

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA  
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF CARTILAGE INTERMEDIATE  
LAYER PROTEIN - 1 (CILP1) DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Furkan GÜL

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA  
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF CARTILAGE INTERMEDIATE  
LAYER PROTEIN - 1 (CILP1) DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Furkan GÜL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Rıza DOĞAN

Yardımcı Tez Danışmanı

Dr.Öğr. Üyesi Ahmet AYDIN

ANKARA

2023

**ETİK KURULU ONAYI**

“Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Cartilage Intermediate Layer Protein - 1 (CILP1) Düzeylerinin Karşılaştırılması” başlıklı proje önerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.04.2021 tarihinde yapılan toplantıda değerlendirilmiş olup 2021/07-17 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## TEŞEKKÜR

Türkiye'nin en köklü üniversite hastanelerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde uzmanlık eğitimi almış olmanın mutluluğu ve gururunu taşımaktayım.

Eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, desteğini esirgemeyen, saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. Rıza Doğan'a,

Çalışma disiplini ve bilgisiyle ufkumu aydınlatan ve eğitimimin her safhasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Metin Demircin ve Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a

Varlıklarıyla bana güven veren, eğitimime katkılarını asla unutamayacağım saygıdeğer Prof. Dr. Murat Güvener, Prof. Dr. R. Oktay Peker, Prof. Dr. M. Kerem Vural, Prof. Dr. Sadi Kaplan hocalarıma ve sevgili abilerim Dr. Öğr. Üy. Ahmet Aydın, Öğr. Gör. Dr. Timuçin Sabuncu ve Dr. Öğr. Üy. Şafak Alpat'a

Tezime yapmış olduğu çok değerli katkılarından, sonsuz destek ve anlayışından dolayı Sayın Prof. Dr. H.Asuman Özkara'ya

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve Göğüs Cerrahisi bölümünün; eğitimime katkılarda bulunan öğretim üyelerine, uzmanlara ve asistanlarına,

Tezime olan destekleri için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve asistanlığım boyunca kliniğimizde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve sağlık personeline,

Sonsuz sevgileri ile hayatımın her aşamasında yanımda olan babam Yüksel Gül'e ve ablam Merve Gül Çetiner'e,

Beni her koşulda sonuna kadar destekleyip bana güvenen, sevgisiyle kalbimi ısıtıp çalışkanlığıyla bana güç veren ve her daim yanımda olan sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Büşra Gül'e

Ve bugünü görmeyi en çok hak eden, beni dosdoğru yetiştirmek için elinden geleni yapmış; insanlığı, ahlakı ve asaleti ile hayatımı kuşatarak bilgeliği ile yolumu aydınlatmaya devam eden biricik annem Mine Nur Gül'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

**Dr. Furkan Gül. Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Cartilage Intermediate Layer Protein - 1 (CILP1) Düzeylerinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi. Ankara. 2023.** Kalp yetmezliğini tedavi etmek ve önlemek amacıyla yapılan çalışmalar günümüzde daha fazla önem kazanmıştır. Kalp yetmezliğinin derecesini belirlemek, tedavi yanıtı değerlendirmek için yapılan araştırmalarda CILP1 proteininin patolojik kardiyak yeniden şekillenmeyi ve kardiyak fibrozisi göstermede kullanılabileceği ortaya konmuştur. Biz de bu çalışmada kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılarak açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda CILP1 proteininin KPB öncesi ve sonrası dolaşım sistemindeki seviyelerini ölçerek, postoperatif CILP1 seviyelerinin ve CILP1 seviyelerindeki değişimlerin, KPB'den nasıl etkilendiğini, CILP1'in ejeksiyon fraksiyonu (EF), komorbiditeler, prediktif skorlama sistemleri ve postoperatif sonuçlar ile ilişkisini göstermek istedik. Çalışmaya korunmuş EF'li 41, düşük EF'li 32 hasta dahil edildi. Hastaların preoperatif, postoperatif 0, 24 ve 72. saatlerdeki CILP1 seviyeleri ölçüldü. Düşük EF'li hastalarda preoperatif CILP1 düzeyinin korunmuş EF'li hasta grubundan daha düşük olduğu bulundu ( $p=0,002$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişmediği gösterildi. Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça EuroSCORE II ( $p=0,004$ )'nin ve BNP ( $p=0,013$ ) düzeylerinin azalmakta olduğu ve preoperatif CILP1 düzeyi ile BNP ölçümleri arasında negatif ilişki olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Operasyon sonrası 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişim preoperatif EF değeri arttıkça azalmakta ( $p=0,005$ ), preoperatif kreatinin klirensi arttıkça azalmakta ( $p=0,048$ ) ve KPB süresi arttıkça artmakta ( $p=0,0029$ ) olduğu bulundu. Daha önce kardiyak cerrahi öyküsü olmayan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası CILP1 düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Postoperatif CILP1 ölçümleri, cerrahi sonrası miyokardın durumunu nicel olarak belirleyerek hastaya uygun tedavilerin düzenlenmesine katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** cartilage intermediate layer protein - 1, CILP1, kardiyak fibrozis, ekstraselüler matriks proteini, biyobelirteç, kalp cerrahisi, kardiyopulmoner bypass

**Destekleyen Kuruluş:** T.C. Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi, Tez Projesi, Proje No: TTU-2021-19441

## ABSTRACT

**Dr. Furkan Gül. Comparison of Preoperative and Postoperative Cartilage Intermediate Layer Protein - 1 (CILP1) Levels in Patients Undergoing Open Heart Surgery. Hacettepe University Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery Specialization Thesis. Ankara. 2023.** Studies conducted to treat and prevent heart failure have gained more importance. In studies to determine the degree of heart failure and to evaluate treatment response, it has been revealed that the CILP1 protein can be used to indicate pathological cardiac remodeling. In this study, we measured the serum levels of CILP1 protein before and after cardiopulmonary bypass (CPB), in patients who underwent open heart surgery. We revealed how postoperative CILP1 levels and changes in CILP1 levels are affected by CPB. We wanted to show whether CILP1 correlates with ejection fraction (EF), comorbidities, predictive scoring systems and postoperative outcomes. 41 patients with preserved EF and 32 patients with low EF were included in the study. CILP1 levels of the patients were measured at preoperative, postoperative 0, 24th and 72nd hours. It was found that the preoperative CILP1 level in patients with low EF was lower than the group of patients with preserved EF ( $p=0.002$ ) and the change in CILP1 level over time was statistically significant ( $p<0.001$ ), but it did not change according to patient groups. As the preoperative CILP1 level increased, EuroSCORE II ( $p=0.004$ ) and BNP ( $p=0.013$ ) levels were found to decrease, and there was a negative correlation between the preoperative CILP1 level and BNP measurements ( $p<0.05$ ). It was shown that the percentage change in CILP1 level at the end of the 72nd hour after the operation decreased as the EF value increased ( $p=0.005$ ), and decreased as the creatinine clearance level increased ( $p=0.048$ ), and increased as the duration of CPB increased ( $p=0.029$ ). It was found that the change in CILP1 levels before and after surgery was statistically significant in patients with no previous cardiac surgery ( $p<0.001$ ). Postoperative CILP1 measurements can quantitatively determine the post-surgical myocardium status and contribute to personalized treatments for the patient.

**Keywords:** cartilage intermediate layer protein - 1, CILP1, cardiac fibrosis, extracellular matrix protein, biomarker, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass

**Supporting Organization:** T.C. Hacettepe University Scientific Research Coordination Unit, Thesis Project, Project No: TTU-2021-19441

**İÇİNDEKİLER**

ETİK KURUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kardiyak Fibrozis	4
2.2. Kalp Yetmezliği	6
2.3. Kardiyopulmoner Bypass	7
2.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı	8
2.5. Cartilage Intermediate Layer Protein - 1 (CILP1)	9
2.6. Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi (EuroSCORE) II	11
2.7. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II	12
2.8. Vazoaktif İnotropik Skor (VIS)	13
3. BİREYLER VE YÖNTEM	15
3.1. Etik Kurul Onayı	15
3.2. Olguların Seçimi	15
3.3. Verilerin Toplanması	16
3.4. Serum Örneklerinin Toplanması	17
3.5. EuroSCORE II, APACHE II ve VIS Skorlarının Hesaplanması	17
3.6. CILP1 Düzeylerinin Ölçülmesi	19
3.7. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi	19
3.8. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	21
4.1. Hastaların özellikleri	21
4.2. Preoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP Düzeylerinin Hasta	



Gruplarındaki Dağılımı	26
4.3. Postoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP Düzeylerinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı	27
4.3.1. Postoperatif CILP1 Düzeyinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı	27
4.3.2. Postoperatif Troponin-I Düzeyinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı	29
4.3.3. Postoperatif BNP Düzeyinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı	31
4.4. CILP1 Düzeylerinin Aort Klempı ve Kardiyopulmoner Bypass Süresi ile İlişkisi	33
4.5. CILP1 Düzeylerinin EuroSCORE II, APACHE II ve VIS ile İlişkisi	33
4.5.1. CILP1 Düzeylerinin EuroSCORE II ile İlişkisi	33
4.5.2. CILP1 Düzeylerinin APACHE II ile İlişkisi	35
4.5.3. CILP1 Düzeylerinin VIS ile İlişkisi	37
4.6. CILP1 Düzeylerinin Yoğun Bakım ve Toplam Yatış Süreleri ile İlişkisi	38
4.6.1. CILP1 Düzeyinin Yoğun Bakım Yatış Süresi ile İlişkisi	38
4.6.2. CILP1 Düzeyinin Toplam Yatış Süresi ile İlişkisi	40
4.7. CILP1 Düzeylerinin Ek Hastalık Durumu ile İlişkisi	42
4.7.1. CILP1 Düzeylerinin Diabetes Mellitus Durumu ile İlişkisi	42
4.7.2. CILP1 Düzeylerinin Kardiyak Operasyon Öyküsü ile İlişkisi	43
4.7.3. CILP1 Düzeylerinin Renal Yetmezlik Durumu ile İlişkisi	46
4.8. Postoperatif CILP1 Düzeylerinin Postoperatif Troponin-I ve BNP Düzeyleri ile İlişkisi	48
4.9. CILP1 Düzeylerinin Operasyon Özelliklerine Göre Postoperatif Değişimi	48
4.9.1. CILP1 Düzeylerinin İzole Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi	50

4.9.2. CILP1 Düzeylerinin İzole Aort Kapak Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi	52
4.9.3. CILP1 Düzeylerinin KABG+Kapak Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişim	53
4.9.4. CILP1 Düzeylerinin Mitral+Triküspit Kapak Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi	55
4.10. CILP1 Düzeylerinin Müdahale Edilen Kapak Sayısına Göre Operasyon Sonrasında Değişimi	57
4.11. CILP1 Düzeylerinin Müdahale Edilen Damar Sayısına Göre Operasyon Sonrasında Değişimi	58
4.12. Diğer Korelasyon Bulguları	60
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
7. KAYNAKLAR	92
8. EKLER	99
Ek-1: Özgeçmiş	99

## KISALTMALAR

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
C-CILP1	C-Terminal CILP1
DEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GKS	Glasgow Koma Skalası
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KFB	Kardiyak Fibroblast
KrKl	Kreatinin Klirensi
MMP	Matriks Metalloproteinaz
N-CILP1	N-Terminal CILP1
PAH	Periferik Arter Hastalığı
SVO	Serebrovasküler Olay
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CILP1	Cartilage Intermediate Layer Protein - 1
ÇADA	Çeyreklikler Arası Dağılım Aralığı
DM	Diabetes Mellitus
ESM	Ekstraselüler Matriks
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
F-CILP1	Full Length CILP1
HL	Hiperlipidemi
KABG	Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi
KEF	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NYHA	New York Heart Association
Ort	Ortalama
SS	Standart Sapma

TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$
TnI	Troponin-I
VIS	Vazoaktif İnotropik Skor

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
4.1	Preoperatif CILP1 düzeyinin hasta gruplarında dağılımı	26
4.2	Preoperatif Troponin-I düzeyinin hasta gruplarında dağılımı	27
4.3	Preoperatif BNP düzeyinin hasta gruplarında dağılımı	27
4.4	CILP1 düzeyinin korunmuş ve düşük EF gruplarında operasyon sonrası değişimi	28
4.5	Troponin-I düzeyinin korunmuş ve düşük EF gruplarında operasyon sonrası değişimi	30
4.6	BNP düzeyinin korunmuş ve düşük EF gruplarında operasyon sonrası değişimi	32
4.7	CILP1 düzeyinin EuroSCORE II risk düzeyi gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi	34
4.8	CILP1 düzeyinin APACHE II risk düzeyi gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi	36
4.9	CILP1 düzeyinin VIS düzeyi gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi	38
4.10	CILP1 düzeyinin yoğun bakım yatış süresine göre operasyon sonrasında değişimi	39
4.11	CILP1 düzeyinin toplam yatış süresine göre operasyon sonrasında değişimi	41
4.12	CILP1 düzeyinin DM varlığına göre operasyon sonrasında değişimi	43
4.13	CILP1 düzeyinin geçirilmiş kardiyak operasyon öyküsüne göre operasyon sonrasında değişimi	45
4.14	CILP1 düzeyinin renal yetmezlik durumuna göre operasyon sonrasında değişimi	47
4.15	CILP1 düzeyinin operasyon gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi	49
4.16	CILP1 düzeyinin izole KABG cerrahisi varlığına göre operasyon sonrasında değişimi	51

4.17	CILP1 düzeyinin izole aort kapak cerrahisi varlığına göre operasyon sonrasında değişimi	53
4.18	CILP1 düzeyinin KABG ve kapak cerrahisi varlığına göre operasyon sonrasında değişimi	54
4.19	CILP1 düzeyinin mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılma durumuna göre operasyon sonrasında değişimi	56
4.20	CILP1 düzeyinin müdahale edilen kapak sayısına göre operasyon sonrasında değişimi	58
4.21	CILP1 düzeyinin müdahale edilen damar sayısına göre operasyon sonrasında değişimi	59
4.22	CILP1 ölçümleri ve EuroSCORE II arasındaki ilişkinin saçılım grafiği	61

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
4.1	Çalışmadaki hastaların demografik ve klinik özellikleri	22
4.2	Çalışmadaki hastaların cerrahi özellikleri	23
4.3	Çalışmadaki hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri	24
4.4	Çalışmadaki hasta gruplarının cerrahi özellikleri	25
4.5	Preoperatif ölçümlerin hasta gruplarında karşılaştırılması	26
4.6	CILP1 düzeyinin zamana ve EF grubuna göre değişimi	28
4.7	EF'ye göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	29
4.8	Troponin-I düzeyinin zamana ve hasta grubuna göre değişimi	29
4.9	Troponin-I düzeyinin zamana göre değişimi	30
4.10	BNP düzeyinin zamana ve hasta grubuna göre değişimi	31
4.11	BNP düzeyinin zamana göre değişimi	32
4.12	CILP1 düzeyinin zamana ve EuroSCORE II düzeyine göre değişimi	34
4.13	EuroSCORE II'ye göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	35
4.14	CILP1 düzeyinin zamana ve APACHE II düzeyine göre değişimi	35
4.15	APACHE II'ye göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	36
4.16	CILP1 düzeyinin zamana ve VIS düzeyine göre değişimi	37
4.17	VIS'e göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	38
4.18	CILP1 düzeyinin zamana ve yoğun bakım yatış süresine göre değişimi	39
4.19	Yoğun bakım yatış süresine göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	40

4.20	CILP1 düzeyinin zamana ve toplam yatış süresine göre değişimi	40
4.21	Toplam yatış süresine göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	41
4.22	CILP1 düzeyinin zamana ve DM varlığına göre değişimi	42
4.23	DM varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	43
4.24	CILP1 düzeyinin zamana ve kardiyak operasyon öyküsüne göre değişimi	44
4.25	CILP1 düzeyinin zamana ve kardiyak operasyon öyküsü olmama durumuna göre değişimi	45
4.26	CILP1 düzeyinin zamana ve renal yetmezlik durumuna göre değişimi	46
4.27	Renal yetmezlik durumuna göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi	47
4.28	CILP1 ölçümlerinin Troponin-I, BNP, APACHE II ve EuroSCORE II ile ilişkisi (n=73)	48
4.29	CILP1 düzeyinin zamana ve operasyon özelliklerine göre değişimi	49
4.30	Operasyon özelliklerine göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi(n=72)	50
4.31	CILP1 düzeyinin zamana ve izole KABG cerrahisi yapılma durumuna göre değişimi	50
4.32	İzole KABG cerrahisi varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi(n=73)	51
4.33	CILP1 düzeyinin zamana ve izole aort kapak cerrahisi yapılma durumuna göre değişimi	52
4.34	İzole aort kapak cerrahisi varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)	53
4.35	CILP1 düzeyinin zamana ve KABG+kapak cerrahisi yapılma durumuna göre değişimi	54
4.36	KABG+kapak cerrahisi varlığına göre düzeltilmiş CILP1	



	düzeşinin zamana göre değişimi	55
4.37	CILP1 düzeşinin zamana ve mitral+triküspit kapak cerrahisi yapıma durumuna göre değişimi	55
4.38	CILP1 düzeşinin mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılmayan hastalarda zamana göre değişimi(n=62)	56
4.39	CILP1 düzeşinin zamana ve müdahale edilen kapak sayısına göre değişimi	57
4.40	Müdahale edilen kapak sayısına göre düzeltilmiş CILP1 düzeşinin zamana göre değişimi (n=46)	57
4.41	CILP1 düzeşinin zamana ve müdahale edilen damar sayısına göre değişimi	58
4.42	Müdahale edilen damar sayısının 4 ve üzeri olmasına göre düzeltilmiş CILP1 düzeşinin zamana göre değişimi	60
4.43	Preoperatif ölçümlerin APACHE II ve EuroSCORE II ile ilişkisi (n=73)	60
4.44	4.44. CILP1 ölçümlerinin VIS, yoğun bakım ve toplam yatış süresi ile ilişkisi	62
4.45	CILP1 düzeylerinin farkı ile VIS, yoğun bakım süresi ve toplam yatış süresi arasındaki ilişki	62
4.46	CILP1, Troponin-I ve BNP düzeyindeki yüzde değişimin ilişkisi	63

## 1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelindeki mortalite ve morbiditenin en sık görülen sebeplerindendir (1). Kalp yetmezliğinin dünya genelindeki tanı ve tedavisinin yol açtığı ekonomik yük büyüktür ve bu yük artan prevalans ile birlikte artmaktadır (2).

Kardiyak intersitisyumda ekstraselüler matriks (ESM) proteinlerinin aşırı birikmesine kardiyak fibrozis denir (3). Hemen hemen tüm kardiyak hastalıklar kardiyak fibrozis ile sonuçlanır (4-6). Kardiyak fibrozis, kardiyak fonksiyonların bozularak kalp yetmezliğinin gelişmesine yol açar (4, 5).

Kardiyak fibrozis ekstrakardiyak komorbiditeler nedeniyle aktive olan sistemik faktörlerin veya intrakardiyak hastalıkların (aort ve mitral kapak hastalıkları gibi artmış kardiyak volüm yükü veya miyokard infarktüsüne bağlı iskemi) neden olduğu çeşitli hasarlar nedeniyle gelişebilir. Normal homeostatik durumda ESM üretimini düzenleyerek kalbin yapısal bütünlüğünü idame ettirmesini sağlayan ve patolojik koşullarda proliferasyon olup aşırı ESM sentezine yol açan kardiyak fibroblastlar (KFB) kardiyak fibrozisin gelişmesine yol açan temel hücrelerdir (6-8).

Genel olarak kardiyak fibrozis etkilenen anatomik bölgeye, hastalığın ilerleme durumuna göre (akut ya da kronik) ve KFB'lerin fonksiyonel yanıtına göre sınıflandırılır (4). Başlangıçta, fibroblastların mekanik stres veya hasara ilk ve fizyolojik yanıtı kardiyak fonksiyonları korurken dokuyu stabilize etmektir. Bu aşama kompanse faz olarak adlandırılır. Çünkü kalbin pompa fonksiyonu değişmeden kalmaktadır. Ancak bunu sol ventrikül hipertrofisi ve fibroblastların stabilizan ESM sentezlemek üzere aktive olması izler. Ardından devam eden aşırı yük ya da kalbin pompa fonksiyonunda bozulmaya bağlı gelişen dekompanse fazda kalp yeterli kardiyak debiyi oluşturamaz (7, 8). Bir fazdan diğer faza geçiş karmaşık bir süreçtir ve bu nedenle fibrozis ve kalp yetmezliğinin farklı aşamalarını sınıflandırmak zordur. Ancak yine de fenotipe göre iki heterojen sınıflandırma ortaya çıkmıştır. Bunlar; düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) veya korunmuş EF'nin görüldüğü kalp yetmezliğidir (9). Düşük pompa fonksiyonu temel olarak iskemik kardiyak olaylara bağlı tetiklenen immün yanıtla ilişkili olarak aşırı kardiyomiyosit ölümü sonucunda

ortaya çıkar Korunmuş pompa fonksiyonu olan tip ise hipertrofi ve ağır fibrozise karşı gelişen kronik progresyona bağlıdır ve diyastolik disfonksiyonla ilişkilidir (10).

Kardiyak fibrozis sürecinde tedavi yöntemlerinin belirlenmesi, fibrozisin karmaşık yapısının ve derecesinin gösterilmesi, yalnızca ileri görüntüleme yöntemleri ve spesifik değerlendirme için invaziv biyopsi incelemesi ile mümkün olabilmektedir. Tedavi sürecinde daha spesifik tedavilerin kullanımını mümkün kılmak amacıyla fibrozisin gösterilmesine yönelik tanısal belirteçlerin kullanılabilmesi ve prognozun ortaya konulabileceği fikri öne sürülmüştür (11).

Miyokardiyal fibrozisten sorumlu olan KFB'lerden salınan faktörlerin kardiyak fibrozis için umut verici biyobelirteçler olabileceği düşünülmüştür (12). Kardiyak fibrozis ile ilişkili problemleri klinik değerlendirmenin üstesinden gelmek, kardiyak fibrozisin aşamasını, kardiyak yeniden şekillenme derecesini değerlendirebilmek; sonuçta hastalığın derecesini, ventriküler fonksiyonları ve yapısal bozuklukları erken dönemde saptayabilmek amacıyla yapılan çalışmalarda Cartilage Intermediate Layer protein - 1 (CILP1)' in kardiyak ESM yeniden şekillenmesinin yeni belirteci olarak kullanılabilmesi ortaya konmuştur (13-18).

Dolaşımdaki biyobelirteçlerin tanımlanmasının, kalp hastalığı olan hastalarda fibrozisin varlığını, kapsamını ve ilerlemesini belirlemek için invaziv olmayan klinik bir araç olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (12).

Kardiyopulmoner Bypass (KPB) kalp cerrahisinin gelişimini hızlandıran, kalp ve akciğer fonksiyonlarını geçici olarak devre dışı bırakıp bu fonksiyonların vücut dışında gerçekleştirilmesini sağlayan ekstrakorporal (beden dışı) bir dolaşım sistemidir ve açık kalp cerrahisinin yapılmasını mümkün kılmaktadır (19). Açık kalp cerrahisinde mekanik travmanın yanı sıra, her ne kadar hipotermi ve çeşitli kardiyoplejik solüsyonlar kullanılmakta ise de, KPB ve aortik kros klemp uygulaması değişken derecelerde miyokardiyal hasara yol açabilmektedir. KPB, kan elementlerinin fizyolojik olmayan yüzeylerle teması sonucu aşırı bir sistemik inflamatuvar yanıtı neden olarak miyokard hasarına neden olur. Kalbin aortik kros klemp ile sistemik dolaşımdan çıkarılması da miyokarda iskemiye ve kalbin tekrar dolaşıma katılmasıyla gerçekleşen reperfüzyona bağlı oluşan reaktif oksijen radikalleri ile miyokarda iskemi sonrası reperfüzyon hasarına yol açarak miyosit ölümüne neden olabilmektedir (20). İskemi reperfüzyon hasarı ile ilişkili miyosit

ölümü ile kardiyak fibrozis tetiklenir ve skar dokusu oluşumuna yol açar. Miyokardiyal fibrozisin derecesine göre EF azalabilir (21).

Bu çalışmada açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda kardiyak fibrozis ve kardiyak yeniden şekillenmesinin belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiş olan CILP1 proteininin KPB öncesi ve sonrası dolaşım sistemindeki seviyeleri ölçülmüştür. CILP1 seviyeleri ölçülerek, postoperatif CILP1 seviyelerinin KPB'den etkilenip etkilenmediği gösterilmek istenmiştir. KPB'nin miyokard üzerindeki etkileri, postoperatif dönemde hasta üzerine etkileri CILP1 ölçümleri ile değerlendirilerek CILP1'in cerrahi sonrası prognozu göstermede etkili olup olmayacağı araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyak Fibrozis

Miyokard dokusu, temel olarak fibriler kolajenden oluşan ESM laminer iskeleti içerisinde tabakalar halinde dizilmiş ventriküler miyositlerden oluşur (4, 22). Kolajen temelli bu matriks, kardiyomiyositlerin sitoplazmik iskelet proteinlerinin birbirine tutunmasını sağlayarak aynı zamanda kontraktıl kuvvetin iletilmesinde önemli rol oynar (22, 23). Kardiyak ESM kas liflerini ve miyositleri bir arada tutup hücrelerin beslenmesini sağlayarak mikrovasküler destek oluşturur (24). ESM kalp parankimini destekleyerek korur (25).

İnterstisyel ESM ağı temel olarak fibriler kolajenden oluşur. Çoğunlukla tip 1 kolajen içermekle birlikte tip 3, tip 4 ve tip 5 kolajen de kalpte görülmektedir. Kolajenin yanı sıra ESM çeşitli glikoproteinler, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar içerir (3).

Kardiyak ESM'nin homeostatik kontrolü matriks proteinlerinin devam eden yapım ve yıkımıyla sağlanmaktadır. Normal kardiyak ESM'nin temel proteini olan kolajenin yapım ve yıkımı primer olarak kardiyak fibroblastlar tarafından düzenlenmektedir (26, 27). Sürekli olarak ESM yapım ve yıkımı ile birlikte ESM homeostazından sorumlu olan kardiyak fibroblastlar ESM'nin diğer komponentlerinin oluşumunu sağlar (28). Normal bir kalpte ESM homeostazını sağlayan kardiyak fibroblastlar miyokard hasarı ile ilişkili patolojik değişikliklerin de oluşmasından sorumludur (29). Kollajen metabolizmasındaki sentez ve yıkım arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda artmış intraselüler kolajen birikimi görülür. Kardiyak intersitisyumda ESM proteinlerinin aşırı birikmesine kardiyak fibrozis denir (3). Altta yatan hastalıktan bağımsız olarak hemen hemen bütün kardiyak hastalıkların son aşaması kardiyak fibrozistir (6, 28, 30). Kardiyak hasarla birlikte kardiyak fibroblastlar aktive olarak kontraktıl proteinler salgılayan, proliferatif ve invaziv miyofibroblastlara dönüşür. Miyofibroblastlar ayrıca ESM'yi parçalayan matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerini sentezleyerek kolajen yapım ve yıkımını artırır. Sonuçta miyofibroblastlar, proinflamatuvar yanıtları artıran ve

kolajen ağı oluşumuna neden olan kalıcı bir proliferasyon özelliği göstererek net kolajen birikimi ile interstisyumun yeniden şekillenmesini sağlarlar. (29).

Kalp yetmezliğine giden süreçte başlangıçta, fibroblastların mekanik stres veya hasara ilk ve fizyolojik yanıtı kardiyak fonksiyonları korurken dokuyu stabilize etmektir. Bu aşama kompanse faz olarak adlandırılır. Çünkü kalbin pompa fonksiyonu değişmeden kalmaktadır. Ancak bunu sol ventrikül hipertrofisi ve fibroblastların stabilizan ESM sentezlemek üzere aktive olması izler. Ardından devam eden aşırı yük ya da pompa bozukluğuna bağlı gelişen dekompanse fazda kalp yeterli kardiyak debiyi oluşturamaz (7, 8). Bir fazdan diğer faza geçiş karmaşık bir süreçtir ve bu nedenle fibrozis ve kalp yetmezliğinin farklı aşamalarını sınıflandırmak zordur. Ancak yine de fenotipe göre iki heterojen sınıflandırma ortaya çıkmıştır. Bunlar; düşük EF'li ve korunmuş EF'li kalp yetmezliğidir (9).

Kardiyak fibrozisin oluşumu miyokard infarktüsü gibi akut bir iskemi ya da artmış kardiyak yüke bağlı gelişir. Normal homeostatik durumda ESM üretimini düzenleyerek kalbin yapısal bütünlüğünü idame ettirmesini sağlayan ve patolojik koşullarda proliferate olup aşırı ESM sentezine yol açan miyokardiyal fibroblastlar kardiyak fibrozisin gelişmesine yol açan temel hücrelerdir (31). Gelişen fibrozis ile miyokard eksitasyon-kontraksiyon çiftinin koordinasyonunun sistol ve diyastolde bozulmasına bağlı ciddi sistolik ve diyastolik disfonksiyon gelişebilir (32). Artmış intraselüler kolajen birikimi başlangıçta sert bir ventrikül ve diyastolik disfonksiyon ile ilişkiliyken, kardiyak interstisyumun fibrotik yeniden şekillenme ile matriks degradasyonuna bağlı ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon gelişir (5). Fibrozisle birlikte gelişen ileti sistemindeki bozukluklara bağlı reentran aritmiler görülebilir (7).

Miyokardın rejeneratif kapasitesi sınırlı olduğu için tamir mekanizmaları kardiyak hasar sonrası çok önemlidir. Miyokard hasarına bağlı kardiyomiyositler hasar görür. İnflamatuar hücre göçü, nekrotik miyositlerin temizlenmesi, kapillerlerden zengin granülasyon dokusu oluşumu bunu takip eder. Ardından fibrotik skar oluşumu ile miyokardın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü korunur. ESM protein birikimi başlangıçta koruyucu bir mekanizma olarak ortaya çıkar ve yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi için çok önemlidir. Kolajen üretimini arttırarak kalbin stabilizasyonunu sağlar. Ancak aşırı ve devamlı doku hasarı ESM birikimi ile

kalbin iskelet yapısını bozarak patolojik yeniden şekillenmeye ve kardiyak fonksiyonların bozulmasına yol açar (3, 28). Miyokard enfarktüsü, basınç veya volüm yüküne bağlı kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati gibi intrinsik kardiyak hastalıklarda, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi ekstrakardiyak komorbiditeler bağlamında aktive edilen sistemik faktörlerin neden olduğu çeşitli kardiyak hasarlar sonucunda kardiyak fibrozis görülür.(3, 6)

## 2.2. Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği yorgunluk, nefes darlığı, pulmoner ve periferik ödem gibi semptom ve bulguların eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Yetersiz kardiyak debi ve/veya artmış intrakardiyak basınçların görüldüğü yapısal ve fonksiyonel bir bozukluktur. Çoğunlukla miyokard disfonksiyonu ile gelişen kalp yetmezliği, aynı zamanda valvüler, perikardiyal, endokardiyal patolojilerle birlikte de gelişebilir. Ritim ve iletim bozuklukları da kalp yetmezliğine yol açabilir. Kalp yetmezliği hastaları ciddi fonksiyonel bozukluktan asemptomatik hastalığa kadar geniş bir yelpazede klinik ortaya koyabilir (33, 34).

Kalp yetmezliği temel olarak sol ventrikül kasılma fonksiyonuna göre düşük EF'li kalp yetmezliği ve korunmuş EF'li kalp yetmezliği olarak iki gruba ayrılır. Korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde bozulmuş sol ventrikül gevşemesi ile ilgili karakterize patofizyolojik belirtiler görülürken sol ventrikül EF'si korunmuştur (EF>%50). Düşük EF'li kalp yetmezliğinde ise yetersiz atım hacmi ve kardiyak debiyle birlikte EF %40'ın altındadır. Ejeksiyon fraksiyonu %41 ile %49 arasında değişen bir hasta grubu popülasyonu mevcuttur. Bu grup başlangıçta korunmuş EF'li olup daha sonra düşük EF'li ye ilerleyen bir grup olarak değerlendirilebilir. Bu grubun koroner arter hastalığı insidansı düşük EF'li kalp yetmezliği grubundaki koroner arter hastalığı insidansı ile benzerdir (34).

Kalp yetmezliği sistolik veya diyastolik disfonksiyona göre de sınıflandırılabilir. Klasik olarak kalp yetmezliği, kalbin sistol sırasında dolaşıma yeterli miktarda kan pompalama yeteneğinin azalması olarak görülmektedir. Bu kalbin sistolik disfonksiyonudur. Ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olup

daha yüksek sol ventrikül diyastol sonu volüm elde etmek için daha yüksek dolum basınçlarına ihtiyaç duyulan diyastolik kalp yetmezliği de görülebilir. Bu hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur (35).

Diyastolik ve sistolik kalp yetmezliğinin birbirini takip eden patolojiler mi yoksa birbirinden ayrı fenotipteki hastalıklar mı olduğu konusunda ilgili araştırmalar vardır. Diyastolik kalp yetmezliğinde baskılanmış sol ventrikül uzun eksen kısalması ve hipertansiyonda eksantrik sol ventrikül yeniden şekillenmesinde ilerleme gibi veriler diyastolik ve sistolik kalp yetmezliğinin birbirini izleyen aşamalar olduğunu destekler nitelikteyken klinik özellikler, sol ventrikül anatomisi ve histolojisi, kardiyomiyosit sertliği, diyabetin miyokardiyal etkileri ve kalp yetmezliği tedavisine yanıt, diyastolik ve sistolik kalp yetmezliğinin farklı fenotipteki hastalıklar olduğunu göstermektedir (36). Bozulmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda sıklıkla diastolik anormallikler de eşlik ettiğinden sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği birbirini tam olarak dışlamamaktadır. Bu yüzden kalp yetmezliğini normal/korunmuş sol ventrikül EF'li ve bozulmuş sol ventrikül EF'li kalp yetmezliği olarak ayırmak daha uygundur (35).

### **2.3. Kardiyopulmoner Bypass**

Kardiyopulmoner Bypass (KPB) kalp cerrahisinin gelişimini hızlandıran, kansız cerrahi saha oluşmasını sağlayan ekstrakorporal bir dolaşım sistemidir. Venöz kanın drene edilip rezervuarda biriktirilerek oksijenlenip bir pompa yardımıyla tekrar vücuda döndürülmesini sağlar. Bu şekilde kalp ve akciğer fonksiyonları geçici olarak devre dışı bırakılıp bu fonksiyonların vücut dışında gerçekleştirilmesi açık kalp cerrahisini mümkün kılar. KPB'de arteriyel ve venöz kanüller hastaya bağlanır. Kanülasyon öncesi pıhtılaşmayı önlemek için sistemik heparinizasyon uygulanır. Tek veya iki venöz kanül kullanılarak çoğunlukla sağ atriyum, vena cava superior, vena cava inferior veya femoral ven kanüle edilerek yer çekimi yardımıyla venöz drenaj sağlanır. Arteriyel kanül genellikle asendan aortaya yerleştirilir. Femoral arter, aksiller arter ve innominate arter de kanülasyon için kullanılabilir. Kanüller kardiyopulmoner bypass devresine bağlanır. Hastadan alınan venöz kan oksijenatör



yardımı ile oksijenlenerek bir pompa yardımı ile devre içerisinde ileri doğru itilir. Bu şekilde oksijenlenen kan hastaya geri verilmiş olur (19).

KPB kan elementlerinin fizyolojik olmayan yüzeylere maruz kalmasıyla tetiklenen bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşturur (37). Çeşitli proinflamatuvar mediatörlerin üretimi artar (38). Kompleman sisteminin aktive olmasına bağlı doku hasarı ve artmış vasküler permeabilite, granülosit agregasyonunun da eklenmesiyle organ yetmezliklerinin görülmesine yol açar (39, 40). Kalp ve akciğerin sistemik dolaşımdan ayrılması miyokarda iskemiye neden olur. İskemi ile intraselüler kalsiyum homeostazı bozulur ve yüksek enerjili fosfat bileşikler azalır. Kalp ve akciğerin tekrar dolaşıma katılmasıyla reperfüzyon sağlanır. Reperfüzyona bağlı oluşan reaktif oksijen radikalleri mitokondri hasarına yol açabilir. Buna bağlı gerçekleşebilecek miyosit ölümü ile miyokard hasarı oluşabilir. İskemi reperfüzyon, sistemik inflamatuvar yanıt ve cerrahi sırasında oluşan mekanik travma miyokard disfonksiyonuna yol açabilir (20, 41).

Miyokardiyal iskemi intraoperatif dönemde, KPB'den çıkıldıktan sonra, KPB öncesine göre daha sık görülebilir. KPB sonrası görülen iskemi, koroner vazospazm ve tromboz ile ilişkili olabilir. Ameliyatın sonuna doğru ve ameliyat sonrası erken dönemde önceden bilinenden çok daha yaygın görülebilir. Bunun nedeni, KPB sırasında pıhtılaşma sisteminin değişmesi ve kardiyoplejik arrest sonrası sağlanan reperfüzyon sonucu koroner endotelin önemli ölçüde hasar görmesidir. Bu ortamda protamin uygulaması mikro düzeyde vazospazm ve tromboza neden olabilir. Bu dönemde gözlenen iskeminin bir kısmı aslında geri dönüşümlü olmayıp, miyokard hasarı ve enfarktüsü ile ilişkili olabilir (42).

#### **2.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı**

Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı, kan akışının düzelmesini takiben iskemik miyokardın ciddi şekilde hasarlanmasıdır (43).

Uzun süreli iskemi anaerobik metabolizmayla birlikte laktat birikimine bağlı hücre içi asidoza, mitokondriyal bozukluğa ve ATP'nin tükenmesine neden olur. Ardından işlevsiz ATP'ye bağımlı iyon taşıma mekanizmaları intraselüler ve mitokondriyal kalsiyum yüküne ve hücrelerin şişmesine yol açar. Buna bağlı nekroz,

apoptoz ve otofaji mekanizmalarının çalışmasıyla hücre ölümü görülür. İskemi sonrası kan akımının sağlanması ile görülen reperfüzyon ise reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin aşırı üretimi ve proinflamatuvar nötrofillerin doku infiltrasyonu ile karakterizedir (44).

Kalp cerrahisi için kullanılan kardiyopulmoner bypass (KBP) kalbi iskemi, inflamasyon, reperfüzyon hasarına maruz bırakarak kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiye yol açabilir (45). İskemi sonrası kan akımının sağlanması ile canlı olan miyositlerin ölümü olarak tanımlanan miyokardiyal reperfüzyon hasarı, iskemi süresinin uzunluğuna bağlı olarak geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir. İskemi süresi 20 dakikayı aşmadan reperfüzyon sağlanırsa, miyokardiyal doku nekrozu görülmeksizin oluşan miyokard hasarı geri dönüşümlüdür. İskemi süresinin 20 dakikayı aşması durumunda oluşan reperfüzyon hasarı ise geri dönüşümsüzdür ve hücrel nekroz ile sonuçlanır. Reperfüzyon sırasında gelişen doku nekrozunun boyutu doğrudan iskemik olayın süresi ile ilişkilidir. Geri dönüşümlü iskemi reperfüzyon hasarına bağlı azalmış miyokardiyal kontraktilite ile karakterize miyokard disfonksiyonuna miyokardiyal stunning (sersemletme) denir. Bu miyokard disfonksiyonu değişen sürelerde devam edebilir ancak sonunda miyokard fonksiyonları normale döner (46). Ancak KPB sonrası reperfüzyon hasarı, koagülasyon sistemindeki değişiklikler ve protamin uygulaması ile birlikte görülebilecek olan koroner endotel hasarı, vazospazm ve trombozun yol açabileceği iskeminin geri dönüşümsüz olabileceği akılda tutulmalıdır (42).

## **2.5. Cartilage Intermediate Layer Protein - 1 (CILP1)**

İlk olarak Shindo ve ark. miyokard infarktüsü sonrası Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) aracılığıyla oluşan fibrozise bağlı gelişen kalp yetmezliği ve kötü klinik prognozu önleyebilmek amacıyla TGF- $\beta$  yolağıyla ilişkili bilinmeyen terapötik bir hedef bulmayı amaçlamışlardır (14). Yaptıkları çalışmada miyokard infarktüsü sonrası oluşan fibrotik odaklarda TGF- $\beta$  ile birlikte CILP1 ekspresyonunun arttığını, CILP1'in temel olarak fibroblastlardan salındığını, CILP1'in TGF- $\beta$ 1'e bağlanarak kardiyak fibroblastlarda TGF- $\beta$  sinyal yolağını inhibe ederek miyofibroblast dönüşümünü inhibe ettiğini ve bu sayede fibrozisi regüle ettiğini ortaya

koymuşlardır. Ayrıca yaptıkları histolojik incelemede full length CILP1'in (F-CILP1) N-terminal CILP1 (N-CILP1) ve C-terminal CILP1 (C-CILP1)'e ayrıldığını ve F-CILP1 ve N-CILP1'in ekstraselüler olarak salındığını göstermişlerdir.

Ardından Van Nieuwenhoven ve ark. CILP1'in kalp yetmezliğine eşlik eden ve kardiyak fibrozise yol açan ESM yeniden şekillenme mediatörü olarak önemini belirlemeye yönelik yapmış oldukları çalışmalarda insan kardiyak doku örneklerinde CILP1'in ESM proteinleri ile güçlü bir ilişkisinin olduğunu göstermişler ve gen zenginleştirme analizi ile CILP1'in kardiyak ESM yeniden şekillenme ve TGF- $\beta$  sinyal yolağına dahil olduğunu vurgulamışlardır (13). Miyokardiyal CILP1 protein seviyelerinin insan infarktüs dokusunda ve aort kapak stenozu hastalarında yüksek olduğunu göstermişlerdir. Miyokard infarktüsü prelinik modellerinde, transvers aortik konstriksiyon yapılmış basınç yükü olan prelinik modellerde ve anjiyotensin II infüzyonunda kardiyak CILP1 ekspresyonunun bu dokularda arttığı gösterilmiştir. Bu doğrultuda başlatan sebepten bağımsız olarak profibrotik TGF- $\beta$  sinyalini inhibe eden CILP1'in kardiyak ESM'deki değişikliklere çok hassas olduğunu ve ideal bir kardiyak fibrozis belirteci olabileceğini söylemişlerdir.

Zhang ve ark. CILP1'in kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili olarak artan yeni bir matriselüler protein olmakla beraber basınç yüküne bağlı oluşan fibrotik yeniden şekillenmede de yer aldığını ve TGF- $\beta$  aracılı Smad3 fosforilasyonunu inhibe ederek antifibrotik özelliği olduğunu ortaya koymuşlardır (18).

Park ve ark. kardiyak fibrozisin varlığı ve ilerlemesini noninvaziv olarak göstermek amacıyla güçlü bir belirteç ortaya koymak için yaptıkları çalışmalarında fare kalbinde basınç yükü hasarı sonrasında CILP1 seviyesinin arttığını göstermişlerdir (16). Ardından bunu in vitro çalışmalarda fare ve insan kardiyak fibroblastlarında doğrulamışlardır. Buna ek olarak fare kalbinde bu proteinin basınç yükü ve iskemi reperfüzyon hasarı sonrası fibrotik bölgelerde lokalize olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında iskemik kalp yetmezliği olan hastaların serumlarında, kanda dolaşan F-CILP1 protein miktarının önemli miktarda azaldığını ve potansiyel bir kan temelli belirteç olabileceğini söylemişlerdir.

Keranov ve ark. sağ ventrikül basınç yükü deney modelinde sağ ventrikül miyokardında artmış CILP1 protein seviyesini incelemişler ve insanlarda adaptif ve maladaptif sağ ventrikül yanıtının olduğu pulmoner hipertansiyonda, sol ventrikül hipertrofinde ve dilate kardiyomyopatide serum CILP1 konsantrasyonlarını araştırmışlardır (17). Buna göre, pulmoner arter banding uygulanan farelerde sağ ventrikülde CILP1 protein seviyesinin arttığını; TGF- $\beta$ 1 stimülasyonu altında kardiyak fibroblastlarda CILP1 ekspresyonunun arttığını; pulmoner hipertansiyonu, sol ventrikül hipertrofisi ya da dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda sağ veya sol ventrikül anormalliği olmayanlara göre CILP1 konsantrasyonunun fazla olduğunu; yüksek CILP1 konsantrasyonunun pulmoner hipertansiyonda maladaptif RV fonksiyonları ile ilişkili olduğunu; maladaptif pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda CILP1 konsantrasyonunun sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomyopati hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Keranov ve arkadaşları insan serumu üzerindeki çalışmaları N-CILP1'e bağlanan antikör ile yapmışlardır.

## **2.6. Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi (EuroSCORE) II**

Perioperatif mortalite ve morbidite risk tahminleri, hasta ve hasta yakınlarını bilgilendirmek, cerrahi ekibin operasyon stratejisini yönlendirmek ve cerrahi ekibin değerlendirilmesi gibi birçok amaçla kullanılan yöntemlerdir (47, 48). Bu risk değerlendirme araçlarından biri olan EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi 1999 yılında yayınlanmış olup günümüzde hala kardiyak cerrahi sonrası mortaliteyi tahmin etmek için dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (49).

Eklemeli EuroSCORE risk modeli, Eylül ve Kasım 1995 tarihleri arasında sekiz Avrupa ülkesindeki 128 hastanede kalp ameliyatı geçiren 19.030 hasta temel alınarak geliştirilmiştir. 97 risk faktörü incelenerek bunlardan 17'sinin artan cerrahi mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (50). Belirlenen faktörlerin lojistik regresyon metoduyla elde edilen risk katsayılarının doğrudan toplanması ile hesaplanan bu ilk versiyon ile yapılan çalışmalarda koroner ve kapak cerrahisinde riskin fazla, kombine kapak ve koroner cerrahisinde riskin düşük hesaplandığı ve yüksek risk grubundaki hastalar için de zayıf tahmin kabiliyetine sahip olduğu

görülmüştür (51). Eklemeli EuroSCORE'daki bu durum risk katsayılarının basit toplama yapılmasıyla, çok sayıda risk faktörü olan hastalarda risk faktörlerinin kendi içindeki etkileşimini göz ardı edebileceği ile açıklanmış olup 2003 yılında aynı preoperatif risk faktörleriyle daha karmaşık bir algoritma kullanılarak hazırlanmış lojistik EuroSCORE yayınlanmıştır (52, 53). Ancak yıllar içerisinde gelişen cerrahi teknikler ve perioperatif bakım sayesinde mortalitenin azalmasına bağlı lojistik EuroSCORE ile yapılan mortalite tahminlerinin yüksek kalması, risk faktörlerinin yeniden gözden geçirilmesi ve yeni değerlendirme modellerinin oluşturulmasıyla EuroSCORE II'nin geliştirilmesini sağlamıştır (49, 54)

## **2.7. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II**

Prognostik skora sistemleri, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, klinik deneylerde randomizasyondan önce hastaların sınıflandırılması, sağkalım ve hastalık sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amacıyla kullanılan sistemlerdir. Bunun yanı sıra kalite değerlendirmesi, maliyet-fayda analizi ve klinik karar verme için de kullanılabilir. Yoğun bakım tıbbının ilerlemesine katkı sağlayan bu prognostik skora sistemleri büyük veri tabanlarına dayalı olarak geliştirilmiş olup dünya genelinde birçok çok merkezli ve uluslararası çalışma ile doğrulanmıştır (55).

Hasta ve/veya hasta grupları için prognoz tahmini, yoğun bakım ünitesinin performansının değerlendirilmesi ve klinik araştırmalar için kullanılması önerilen skora sistemleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite Standartları yönetmeliğine göre zorunlu kılınmaktadır (56). Bu kapsamda kullanılan APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skoru, yoğun bakım risk değerlendirme araçlarından biridir (57).

Bu model, mortaliteyi tahmin etmek için hastanın kronik sağlığının değerlendirilmesi ve başvuru sırasındaki tanı ile yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki ilk 24 saat boyunca ölçülen 12 fizyolojik değişkenin en düşük değerlerini kullanır (57). Birden çok hastalığı kapsayan genel skora sistemlerinden biri olan APACHE II skorunun kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda mortaliteyi değerlendirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (58-61).

Kalp cerrahisi uygulanan 559 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada primer sonlanım noktası mortalite olarak belirlenmiş olup bu noktada prognostik APACHE II skoru eşik değeri 12 olarak belirlenmiştir. Buna göre 12 ve üzeri APACHE skoru olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra diyaliz ihtiyacı, düşük kardiyak debi, inme ve cerrahi kanama gibi komplikasyonların insidansının yüksek APACHE skoru ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (62).

## **2.8. Vazoaktif İnotropik Skor (VIS)**

Kalp cerrahisi geçirmiş hastalar dışarıda bırakılarak geliştirilmiş olan ve yoğun bakım hastasının o anki durumuna göre ciddiyetini, hastalığın sonuçlarını, mortalite ve morbiditeyi tahmin etmek için kullanılan yoğun bakım skorlama sistemleri daha sonra kardiyak postoperatif hastaların durumun değerlendirilmesi için de çalışılmıştır (63). Bununla beraber kalp cerrahisi mortalite ve morbidite tahminleri için geliştirilmiş skorlama sistemleri çoğunlukla preoperatif sağlık verilerini ve operasyon çeşidini göz önünde bulundurmaktadır. Ancak intraoperatif faktörler de kalp cerrahisi geçirmiş hastanın postoperatif klinik durumunu etkilemektedir (64).

Miyokardiyal kontraktileti arttırmak için kullanılan ilaçlara inotrop, vasküler tonusu arttırmak için kullanılan ilaçlara ise vazopressör denir. Vazoaktif ajanlar ise şok yönetiminde kullanılan vazopressör (veya vazodilatasyon) ve inotrop etkisi olan farmakolojik ajanları tarifleyen genel bir terimdir (65). Bu vazoaktif ilaçlar intraoperatif dönemde yoğun bakımda kullanılmaktadır (66, 67). Kritik hastalarda ve perioperatif dönemde kullanılan vazoaktif ilaçların sağladığı hemodinamik desteğe olan ihtiyaç ve desteğin derecesi hastalığın şiddetini göstermektedir. Yüksek doz vazoaktif ilaçların atmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (68, 69)

Farklı hemodinamik etkilere ve dozlara sahip, hemodinamik farklı merkezlerde farklı protokollerle uygulanan vazoaktif ilaçların etkisini karşılaştırmaya yönelik yapılan standardizasyon çalışmaları sonucunda öncelikle inotropik skor ve daha sonra Vazoaktif İnotropik Skor (VIS) geliştirilmiştir (66, 70, 71).

Önce pediatrik popülasyonda çalışılan ve ardından erişkin kalp cerrahisi hastaları için de uygulan, yeni ajanların da hesaba katılmasıyla yeni versiyonların türetildiği VIS, tüm inotropoların ve vazopresörlerin kardiyovasküler sisteme desteğini yansıtmak için kullanılan bir skorelama sistemidir. VIS'in açık kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda kısa ve orta dönem morbidite ve mortaliteyi içeren şekilde postoperatif istenmeyen sonuçları tahmin ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (71, 72).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

KA-21054 kayıt numaralı ve “Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Cartilage Intermediate Layer Protein - 1 (CILP1) Düzeylerinin Karşılaştırılması” başlıklı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda görev yapmakta olan Dr. Furkan GÜL’ün uzmanlık tezi olmak üzere hazırlanmış olan prospektif araştırma projesi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.04.2021 tarihinde yapılan toplantıda değerlendirilmiş olup 2021/07-17 karar ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

#### 3.2. Olguların Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği’ne Eylül 2021 tarihinden itibaren koroner arter hastalığı, valvüler hastalıklar ve asendan aort patolojisi nedeniyle yatan, kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi uygulanacak erişkin hastalar onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar EF’ye göre korunmuş EF’li (EF: %50 ve üzeri) ve düşük EF’li (EF: %50’nin altı) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Araştırmada %95 güven düzeyinde %80 güç ile CILP1 ölçümlerinin 4 zaman ve 2 grup arasındaki istatistiksel farklılığın literatürde önerilen etki büyüklükleri içerisinde orta düzey etki büyüklüğünde ( $d=0.25$  Cohen,J) olması için en az her grupta 41 toplam 82 kişi genişliğinde örneklem seçilmesi planlandı. Ancak kliniğe başvuru yapan hastalarda düşük EF’li hasta başvurusu az olduğu için 41 korunmuş EF’li, 32 düşük EF’li, toplamda 73 hasta örneklem genişliğine ulaşıldı. Hastalar kliniğe başvuru tarihlerine ve EF değerlerine göre gruplara kabul edildi. Güç analizi ile planlanan hasta sayısına korunmuş EF’li grupta ulaşıldıktan sonra düşük EF’li hasta grubuna hasta alımı çalışmanın süresi göz önüne alınarak durduruldu. Kardiyopulmoner bypass kullanılmayan ve açık kalp cerrahisi uygulanmayan bireyler çalışmaya alınmadı. Kliniğe kabulleri esnasında hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verilerek onamları alındı ve araştırma amaçlı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.



Çalışmaya katılmayı reddeden, onamı olmayan ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Malignitesi ve intervertebral disk hernisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların aşağıdaki bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplandı:

Ameliyat öncesi toplanan veriler;

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti
- Komorbiditelerin varlığı [Koroner Arter Hastalığı (KAH), Diabetes Mellitus (DM), Serebrovasküler Olay (SVO), Renal Yetmezlik, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Hiperlipidemi (HL), Hipotiroidi, Periferik Arter Hastalığı (PAH)]
- Ekokardiyografi ile ölçülmüş preoperatif EF değerleri
- Preoperatif kreatinin klirensi
- Kardiyak operasyon öyküsü
- Preoperatif Troponin-I (TnI) , Brain Natriuretic Peptide (BNP) ve CILP1 değerleri
- EuroSCORE II puanı

Ameliyat sırasında toplanan veriler;

- Toplam KPB süresi
- Aort klemp süresi
- Cerrahi uygulanan kapak ve/veya damar sayısı

Ameliyat sonrasında toplanan veriler;

- Postoperatif 0, 24 ve 72. saatlerdeki TnI, BNP, CILP1 değerleri
- APACHE II ve VIS skorları
- Yoğun bakım yatış süresi
- Toplam hastane yatış süresi

### **3.4. Serum Örneklerinin Toplanması**

Hastaların preoperatif (hastaneye yatışı sırasında) Troponin-I, BNP ve CILP1 değerleri için kan örnekleri alındı. Postoperatif 0. saatte (ameliyat bitiminden hemen sonra), 24. ve 72. saatlerde Troponin-I, BNP, CILP1 tetkikleri için kan örnekleri alındı. Alınan örnekler, hastalardan alınan rutin kan tetkikleriyle birlikte alındığı için ek invaziv girişim uygulanmadı.

CILP1 için alınan kan örnekleri 4000 devirde 15°C’de 10 dakika süre ile santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri çalışmaya kadar Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda -80°C’de muhafaza edildi. Rutin yapılan preoperatif kan tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’na gönderildi.

### **3.5. EuroSCORE II, APACHE II ve VIS Skorlarının Hesaplanması**

EuroSCORE II, <http://www.euroscore.org> internet adresindeki ücretsiz hesaplayıcı kullanılarak hesaplanmıştır. Burada kullanılan veriler hasta ilişkili faktörler, kardiyak ilişkili faktörler ve operasyon ilişkili faktörler olarak 3 grupta toplanmıştır. Hasta ilişkili faktörler; yaş, cinsiyet, kronik akciğer hastalığı, ekstrakardiyak arteriyopati, nörolojik disfonksiyon, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü, aktif endokardit, kritik preoperatif durum, Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanmış kreatinin klirensine (KrKl) göre sınıflanmış renal yetmezlik durumu,

insülin bağımlı diabetes mellitus şeklindedir. Kardiyak ilişkili faktörler; Canadian Cardiovascular Society (CCS – Kanada Kardiyovasküler Derneği) sınıf 4 anjina (istirahat anjinası)’nın olup olmadığı, sol ventrikül EF’si, 90 gün içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsünün olup olmaması, pulmoner hipertansiyon ve NYHA (New York Heart Association – New York Kalp Cemiyeti) kalp yetmezliği sınıfı şeklindedir. Operasyon ilişkili faktörler ise kardiyak cerrahinin torasik aortayı içerip içermemesi, operasyonun aciliyet durumu, operasyonun ağırlığı (hangi operasyon/operasyonların yapıldığı) şeklindedir. Hastaların kaydedilen değerleriyle birlikte preoperatif mortalite riskleri belirlenmiştir. EuroSCORE II risk sınıflaması için Silverborn ve arkadaşlarının yaptıkları geniş kapsamlı çalışmadaki değerler kullanılmıştır (73). Buna göre EuroSCORE II <4 düşük, 4-8 orta, >8 yüksek risk olarak alınmıştır. Risk gruplaması çalışmamızdaki hastaların mortalitesi göz önüne alınarak düşük ve orta-yüksek risk grubu olarak yapılmıştır.

APACHE II skoru hesaplanırken kullanılan veriler; yaş, tıbbi geçmiş, ortalama arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı, solunum hızı, vücut ısısı, kan gazındaki oksijenizasyon, arteriyel pH, serum sodyum, potasyum ve kreatinin seviyeleri, hematokrit, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve Glasgow Koma Skalası (GKS) şeklindedir. GKS hesaplanırken sedasyon kesildikten sonraki ilk 24 saatte kaydedilen en iyi GKS kullanılmış olup APACHE II skoru postoperatif birinci günde hesaplanmıştır. Veriler toplanırken hastanın yoğun bakım ünitesine kabulünü takip eden ilk 24 saat boyunca elde edilmiş en düşük değerler kabul edilmiştir. APACHE II skoruna göre risk sınıflaması çalışmamızın APACHE II için çeyreklikler arası dağılım aralığı değerleri olan 11 ve 16 değerlerine göre APACHE II  $\leq 11$  düşük, 12-16 orta, >16 yüksek risk grubu olarak kabul edilmiştir.

VIS skoru hesaplanırken erişkin kardiyak cerrahi için doğrulanmış en kapsamlı çalışma olan Koponen ve arkadaşlarının kullanmış olduğu formül kullanılmıştır (72). Koponen’in VIS formülü:  $VIS = \text{dopamine dozu } (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}) + \text{dobutamin dozu } (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}) + 100 \times \text{epinefrin dozu } (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}) + 50 \times \text{levosimendan dozu } (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}) + 10 \times \text{milrinon dozu } (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}) + 10000 \times \text{vasopressin (ünite kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}) + 100 \times \text{norepinefrin dozu } (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1})$  şeklindedir. Cerrahi sonrası yoğun bakıma alınan hastaların ilk 24 saatte yoğun bakımda aldıkları inotrop dozları temel alınarak hesaplama yapılmıştır. VIS skoruna

göre gruplandırmada temel olarak çalışmamızın VIS skoru ortanca değeri kullanılmıştır. Buna göre VIS 0-6 ve VIS 7 ve üzeri olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur.

### 3.6. CILP-1 Düzeylerinin Ölçülmesi

Minimum saptama sınırı 26.34ng/L ve saptama aralığı 50-10000ng/L arasında olan Human Cartilage Intermediate Layer Protein 1, E6610Hu, CILP ELISA (Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Testi) (BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin) kiti kullanıldı. Kullanmadan önce tüm kit bileşenleri oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C'den oda sıcaklığına alınarak çözümleri sağlandı. Çözülen serum örnekleri 100 µl kuyucuklara konuldu. Serum örnekleri Human Cartilage Intermediate Layer Protein 1, E6610Hu, CILP ELISA (BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin) kitleri kullanılarak üretici önerilerine uygun şekilde aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra 96 kuyucuklu mikro plak ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda (450 nm referans dalga boyu ile) okutuldu. Konsantrasyonlar standart grafiklerden elde edilen standart doğruya göre hesaplandı. Dilüsyon çarpanı elde edilen sonuçlara dahil edildi.

### 3.7. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

EuroSCORE hesaplamada renal fonksiyonları belirlemek amacıyla Cockcroft-Gault formülü kullanılarak kreatinin klirensi hesaplanmıştır. Aynı şekilde bu çalışmada renal fonksiyonların belirlenmesi için Cockcroft-Gault formülü kullanılmıştır. Buna göre kreatinin klirensi 85 ml/dk üzerindeki hastalarda normal renal fonksiyon olarak kabul edilmiştir. Renal yetmezlik için üç grup mevcuttur: *i*- kreatinin klirensi 50-85 ml/dk olan hastalar orta derecede renal yetmezlik, *ii*- kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalar ağır derecede renal yetmezlik, *iii*- diyaliz alan hastalar kreatinin klirensinden bağımsız olarak diyaliz hastası olarak sınıflandırılmıştır.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, çeyreklikler arası dağılım aralığı (ÇADA, 25. yüzdilik – 75. yüzdilik), frekans ve yüzde ile verilmiştir. Nicel verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi, kutu-çizgi

grafığı ve histogram ile değerlendirilmiştir. Nicel verilerde iki bağımsız grup arasındaki farkı bağımsız gruplarda T-testi, varsayımlar sağlanmadığıında Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Kategorik verilerin korunmuş ve düşük EF gruplarındaki dağılımı Pearson Ki-kare testi, Fisher'ın Kesin testi ile karşılaştırılmıştır. CILP1, Troponin-I ve BNP düzeylerinin farklı zamanlardaki ölçümlerini karşılaştırmak için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi ile değerlendirilmiş, varsayımlar sağlanmadığıında Friedman testi ile değerlendirilmiştir. Ölçüm zamanları arasındaki ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile sunulmuştur. İki bağımsız nicel değişken arasındaki ilişki saçılım grafiği ve Spearman Rho Korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. F istatistiği, varyans analizinde (ANOVA) kullanılan bir test istatistiğidir. F istatistiğinin istatistiksel anlamlılığına karar vermek için kritik F değeri elde edilerek karşılaştırılır. Kritik F değeri de çalışmanın güven düzeyi, serbestlik derecesi (örneklem büyüklüğü ve grup sayısına bağlı değişir) ile hesaplanır. F tablosunda belirlenen güven düzeyi ve serbestlik dereceleri için kritik F değeri bulunmuştur. Çalışmamızda ANOVA sonucu elde edilmiş  $F_{istatistiği} > F_{kritik}$  değer olduğu durumlarda  $H_0$  hipotezi reddedildiği için ölçümlerin ortalamaları arasındaki farkın bu durumda anlamlı olduğu kabul edilmiştir. Varyans analizinde etki büyüklüğü olan parsiyel eta kare (Parsiyel  $\eta^2$ ) düşük (0,01-0,06), orta (0,06-0,14) ve yüksek ( $\geq 0,14$ ) olarak nitelendirilmiştir. Varyans analizinde güç analizi bulgusu, istatistiksel olarak anlamlı etki(ler) için verilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 23 programı ile yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmada yer alan 73 hastaya ilişkin demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1’de ve cerrahi özellikler Tablo 4.2’de sunulmuştur. Hastaların ortalama yaşı 62,53 (SS=11,32) yıl, %58,9’u (n=43) erkek, %41,1’i (n=30) kadın olarak elde edilmiştir. EF% düzeyi ortalama 53,25 (SS=11,14), korunmuş EF (KEF) düzeyi olan hastaların oranı %56,2 (n=41) ve düşük EF (DEF) düzeyi olan hastaların oranı %43,8 (n=32) olarak bulunmuştur. Hastaların ortanca KPB süresi 106 (ÇADA=85-142) dk, ortanca yoğun bakım yatış süresi 2 (ÇADA=1-2) gün ve ortanca toplam yatış süresi 7 (ÇADA=6-9) gün olarak elde edilmiştir. Klemp süresi ortalama 83,19 (SS=39,57) dakika, ortanca KrKl düzeyi 86 (ÇADA=67-103) mil/dk ve ortanca VIS skoru 7 (ÇADA=5-7) olarak bulunmuştur. Hastaların ortanca EuroSCORE II değeri 2,16 olarak elde edilmiştir. Tüm hastalara ilişkin postoperatif APACHE II düzeyi ortalama 14,36 (SS=5,23) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

Hastaların 9’unda (%12,3) KOAH, 30’unda (%41,1) DM, 8’inde (%26,7) operasyon öncesi insülin kullanımı, 46’sında (%63) HT, 28’inde (%38,4) HL, 43’ünde (%58,9) KAH, 13’ünde (%17,8) hipotiroidi ve 12’sinde (%16,4) SVO olduğu bulunmuştur. Çalışmadaki hastalar renal yetmezlik durumuna göre değerlendirildiğinde hastaların %50,7’sinde (n=37) normal renal fonksiyon, %37’sinde (n=27) orta derecede renal yetmezlik, %9,6’sında (n=7) ileri derecede renal yetmezlik olduğu ve hastaların %2,7’sinin (n=2) diyaliz aldığı bulunmuştur. Hastaların %11’inde (n=8) kardiyak operasyon öyküsü, %11’inde (n=8) ekstrakardiyak arteriopati olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Hastaların 26’sında (%35,6) izole koroner arter bypass greft cerrahisi (KABG), 12’sinde (%16,4) izole aort kapak cerrahisi ve 2’sinde (%1,4) izole mitral kapak cerrahisi uygulanmıştır. Hiçbir hastada izole triküspit kapak cerrahisi (n=73, %100) yapılmamıştır (Tablo 4.2).

Hastaların 16’sında (%21,9) KABG ile birlikte kapak cerrahisi (KABG+kapak cerrahisi) uygulanmıştır. KABG+kapak cerrahisi uygulanan 16

hastanın, 1'inde (%6,3) KABG+aort kapak cerrahisi, 1'inde (%6,3) KABG+triküspit kapak cerrahisi, 6'sında (%37,5) KABG+mitral kapak cerrahisi, 8'inde (%50) KABG+mitral+triküspit kapak cerrahisi uygulanmıştır (Tablo 4.2).

Çalışmadaki hastalardan 14'ünde (%19,2) çift kapak cerrahisi uygulanmıştır. Çift kapak uygulanan hastaların 1'i (%7,1) aort+mitral kapak cerrahisi, 2'si (%14,3) aort+triküspit kapak cerrahisi, 11'i (%78,6) mitral+triküspit kapak cerrahisi geçirmiştir. Hastaların 2'sinde (%2,7) üç kapak cerrahisi (aort+mitral+triküspit kapak cerrahisi) uygulanmıştır. Hastaların 1'inde (%1,4) yalnızca asendan aort cerrahisi uygulanmıştır. Çalışma sürecinde hastaların 70'inin (%95,9) hayatta kaldığı, 3 (%4,1) hastanın eksitus olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Çalışmadaki hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken		N	Ortanca (ÇADA)	Min - Maks	Ort ± SS
Grup	Korunmuş EF	41 (%56,2)			
	Düşük EF	32 (%43,8)			
Cinsiyet	Erkek	43 (%58,9)			
	Kadın	30 (%41,1)			
Yaş		73	64 (58 – 70)	(20-83)	62,54±11,32
EF%		73	53 (46-63)	(29-76)	53,25±11,14
KPB süresi (dk)		73	106 (85-142)	(30-327)	119,95±52,39
Klemp süresi (dk)		72	75,5 (52,5-106,5)	(15-205)	83,19±39,57
KOAH		9 (%12,3)			
DM		30 (%41,1)			
Operasyon öncesi insülin kullanımı		8 (%26,7)			
HT		46 (%63)			
HL		28 (%38,4)			
KAH		43 (%58,9)			
Hipotiroidi		13 (%17,8)			
SVO		12 (%16,4)			
KrKl (mil/dk)		73	86 (67-103)	(18-232)	90,01±39,63
VIS Skoru		73	7 (5-7)	(0-30)	7,66±6,54
APACHE II		73	14 (11-16)	(3-32)	14,36±5,23
EuroSCORE II		73	2,16 (0,93-5,24)	(0,5-15,74)	3,44±3,4
Renal Yetmezlik	Yok	37 (%50,7)			
	Orta	27 (%37)			
	Ağır	7 (%9,6)			
	Diyaliz	2 (%2,7)			
Kardiyak operasyon öyküsü		8 (%11)			
Ekstrakardiyak Arteriopati		5 (%6,8)			

Tablo 4.2. Çalışmadaki hastaların cerrahi özellikleri

Değişken	n (%)
İzole KABG	26 (%35,6)
İzole Aort	12 (%16,4)
İzole Mitral	2 (%1,4)
İzole Triküspit kapak	0 (%0)
KABG+Kapak	16 (%21,9)
KABG+aort kapak	1 (%6,3)
KABG+triküspit kapak	1 (%6,3)
KABG+mitral kapak	6 (%37,5)
KABG+mitral+triküspit kapak	8 (%50,0)
İzole çift kapak	14 (%19,2)
Aort+mitral çift kapak	1 (%7,1)
Aort+triküspit çift kapak	2 (%14,3)
Mitral+triküspit çift kapak	11 (%78,6)
İzole 3 kapak	2 (%2,7)
Asendan Aort	1 (%1,4)
Yaşayan	70 (%95,9)

Korunmuş ve düşük EF hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.3, cerrahi özellikleri Tablo 4.4'de sunulmuştur. Cinsiyet dağılımı ve yaş, KPB süresi, Klemp süresi, yoğun bakım yatış süresi, toplam yatış süresi, KOAH ve DM varlığı yönünden korunmuş ve düşük EF hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Operasyon öncesi insülin kullanımının, düşük EF hasta grubunda korunmuş EF hasta grubuna göre daha sık görüldüğü bulunmuştur (KEF: 2 (%11,76) vs DEF: 6 (%46,15),  $p=0,049$ ) (Tablo 4.3).

HT ve HL varlığı yönünden korunmuş ve düşük EF hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Hastalarda KAH varlığı korunmuş EF grubuna göre düşük EF hasta grubunda daha sık görüldüğü bulunmuştur (KEF: 20 (%48,78) vs DEF: 23 (%71,88),  $p=0,047$ ) (Tablo 4.3).

Hipotiroidi varlığı, SVO varlığı, KrKl düzeyi, VIS skoru, APACHE II düzeyi ve müdahale edilen kapak sayısı yönünden korunmuş ve düşük EF hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Düşük EF hasta grubunda, EuroSCORE II düzeyi (KEF:1,37 (ÇADA=0,83 – 3,42) vs DEF:3,21 (ÇADA=1,31 – 5,83),  $p=0,007$ ) ve müdahale edilen damar sayısının (KEF:0



(ÇADA=0 – 3) vs DEF:3 (ÇADA=0,5 – 4), p=0,003) korunmuş EF'li hasta grubundan yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3).

Renal yetmezlik durumu, kardiyak operasyon öyküsü varlığı, ekstrakardiyak arteriopati varlığı yönünden korunmuş ve düşük EF hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (p>0,05). (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmadaki hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Korunmuş EF (n=41)			Düşük EF (n=32)			P
	n (%)	Ortanca (ÇADA)	Ort ± SS	n (%)	Ortanca (ÇADA)	Ort ± SS	
Cinsiyet							0,942 <sup>a</sup>
Erkek	24 (%58,54)			19 (%59,38)			
Kadın	17 (%41,46)			13 (%40,63)			
Yaş		64 (58-69)	62,02±11,7		64 (58-70,5)	63,19±10,96	0,807 <sup>b</sup>
EF%		62 (58-66)	61,51±5,72		45 (39,5-48)	42,66±6,32	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
KPB süresi (dk)		106 (81-142)	114,61±44,07		107 (89,5-152)	126,78±61,5	0,685 <sup>b</sup>
Klemp süresi (dk) <sup>1</sup>		75 (55-105)	81,66±38,33		80 (49-108)	85,23±41,7	0,851 <sup>b</sup>
Yoğun bakım yatış süresi		2 (1-2)	2,44±2,51		2 (1-2)	2,34±1,75	0,971 <sup>b</sup>
Toplam yatış süresi		7 (6-8)	8,46±5,98		7,5 (6-11)	8,81±3,73	0,143 <sup>b</sup>
KOAH	4 (%9,76)			5 (%15,63)			0,493 <sup>c</sup>
DM	17 (%41,46)			13 (%40,63)			0,942 <sup>a</sup>
Operasyon öncesi insülin kullanımı	2 (%11,76)			6 (%46,15)			<b>0,049<sup>c</sup></b>
HT	27 (%65,85)			19 (%59,38)			0,569 <sup>a</sup>
HL	17 (%41,46)			11 (%34,38)			0,537 <sup>a</sup>
KAH	20 (%48,78)			23 (%71,88)			<b>0,047<sup>a</sup></b>
Hipotiroidi	7 (%17,07)			6 (%18,75)			0,853 <sup>a</sup>
SVO	4 (%9,76)			8 (%25,0)			0,081 <sup>a</sup>
KrKl (mil/dk)		89 (75-103)	95,41±37,88		76 (57-102,5)	83,09±41,33	0,092 <sup>b</sup>
VIS SKORU		5 (5-7)	7,41±6,43		7 (5-8)	7,97±6,76	0,587 <sup>b</sup>
APACHE II		14 (10-16)	13,95±5,59		14 (12-17)	14,88±4,76	0,458 <sup>d</sup>
EuroSCORE II		1,37 (0,83-3,42)	2,82±3,21		3,21 (1,31-5,83)	4,24±3,52	<b>0,007<sup>b</sup></b>
Damar sayısı		0 (0-3)	1,32±1,59		3 (0,5-4)	2,53±1,87	<b>0,003<sup>b</sup></b>
Kapak sayısı		1 (0-2)	0,95±0,89		1 (0-2)	1,03±0,9	0,638 <sup>b</sup>
Renal Yetmezlik							0,223 <sup>c</sup>
Yok	24 (%58,54)			13 (%40,63)			
Orta	14 (%34,15)			13 (%40,63)			
Ağır	3 (%7,32)			4 (%12,5)			

Diyaliz	0 (%0)	2 (%6,25)	
Kardiyak operasyon öyküsü	7 (%17,07)	1 (%3,13)	0,072 <sup>c</sup>
Ekstrakardiyak Arteriyopati	2 (%4,88)	3 (%9,38)	0,648 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pearson Ki-kare testi, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test, <sup>c</sup>Fisher'in Kesin testi, <sup>d</sup>Bağımsız gruplarda T-testi p-değeri. <sup>1</sup>Düşük EF n=31.

Tablo 4.4. Çalışmadaki hasta gruplarının cerrahi özellikleri

Değişken	Korunmuş EF n (%)	Düşük EF n (%)	p
İzole KABG	14 (%34,15)	12 (%37,5)	0,767 <sup>a</sup>
İzole Aort	11 (%26,83)	1 (%3,13)	<b>0,007<sup>a</sup></b>
İzole Mitral	1 (%2,4)	1 (%3,1)	1,000 <sup>b</sup>
KABG+Kapak			<b>0,009<sup>b</sup></b>
KABG+aort kapak	0 (%0)	1 (%3,1)	
KABG+triküspit kapak	0 (%0)	1 (%3,1)	
KABG+mitral kapak	3 (%7,3)	3 (%9,4)	
KABG+mitral+triküspit kapak	1 (%2,4)	7 (%21,9)	
İzole çift kapak			0,620 <sup>b</sup>
Aort+mitral çift kapak	1 (%2,4)	0 (%0)	
Aort+triküspit çift kapak	2 (%4,9)	0 (%0)	
Mitral+triküspit çift kapak	5 (%12,2)	6 (%18,8)	
İzole 3 kapak	2 (%4,88)	0 (%0)	0,501 <sup>b</sup>
Asendan Aort	1 (%2,4)	0 (%0)	1,000 <sup>b</sup>
Yaşıyor	39 (%95,12)	31 (%96,88)	1,000 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Pearson Ki-kare testi, <sup>b</sup>Fisher'in Kesin testi p-değeri.

Korunmuş ve düşük EF hasta gruplarına yapılan cerrahi uygulamaları Tablo 4.4'de sunulmuştur. İzole KABG, izole mitral, izole çift kapak, izole üç kapak ve asendan aort cerrahi uygulamaları yönünden korunmuş ve düşük EF grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Düşük EF hastalarında korunmuş EF hasta grubuna göre izole aort cerrahi uygulaması daha az sıklıkta yapıldığı bulunmuştur (KEF: 11 (%26,83) vs DEF: 1 (%3,13),  $p=0,007$ ) (Tablo 4.4).

Korunmuş ve düşük EF hasta grupları arasında KABG+kapak cerrahi dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p=0,009$ ). Düşük EF hastalarında, KABG+mitral+triküspit kapak cerrahisinin korunmuş EF hastalarına göre daha sık uygulandığı bulunmuştur (KEF: 1 (%2,4) vs DEF: 7 (%21,9)). Operasyon sonrası yaşıyor olma durumu yönünden korunmuş ve düşük EF

hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

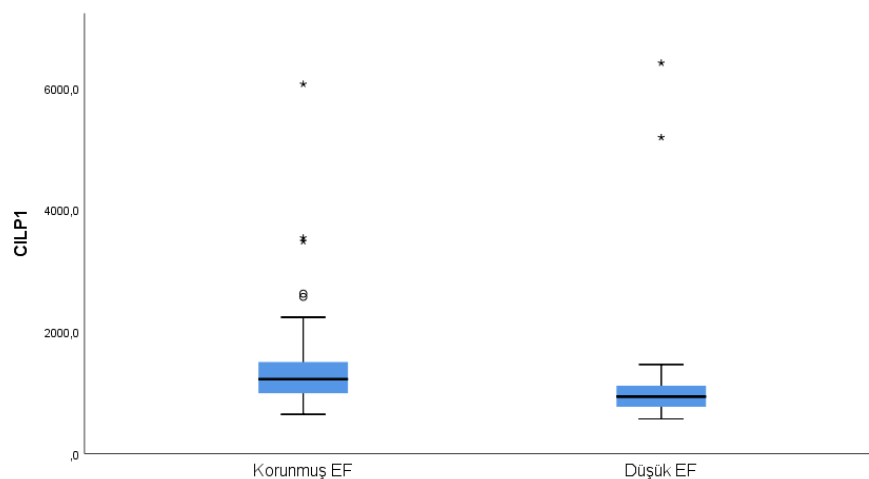
#### 4.2. Preoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP Düzeylerinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı

Korunmuş ve düşük EF hasta gruplarındaki preoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP düzeyleri Tablo 4.5 ve Şekil 4.1 – 4.3'te verilmiştir. Düşük EF hastalarında preoperatif CILP1 düzeyinin korunmuş EF hasta grubundan daha düşük olduğu bulunmuştur (KEF: 1223,41 (ÇADA=990,41 – 1503,33) vs DEF: 934,53 (ÇADA=769,45 – 1115,02),  $p=0,002$ ). Preoperatif Troponin-I (KEF: 5,2 (ÇADA=3,5 – 8,4) vs DEF: 15,85 (ÇADA=6,7 – 29,45),  $p=0,001$ ) ve BNP (KEF: 57,8 (ÇADA=17,6 – 154,5) vs DEF: 228,45 (ÇADA=57,95 – 676,9),  $p<0,001$ ) düzeyleri düşük EF hastalarında korunmuş EF hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.5).

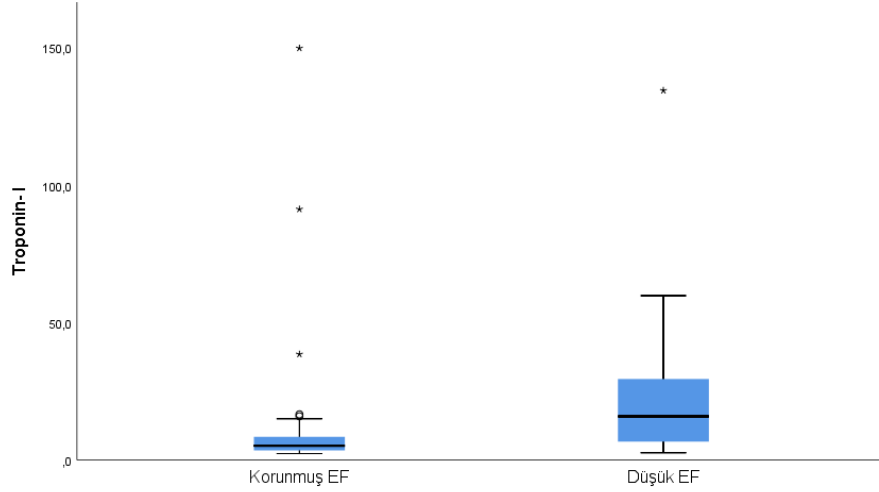
Tablo 4.5. Preoperatif ölçümlerin hasta gruplarında karşılaştırılması

V5	Korunmuş EF (n=41)		Düşük EF (n=32)		p <sup>a</sup>
	Ortanca (ÇADA)	Ort ± SS	Ortanca (ÇADA)	Ort ± SS	
CILP1	1223,41 (990,41-1503,33)		934,53 (769,45-1115,02)		<b>0,002</b>
Troponin-I	5,2 (3,5-8,4)		15,85 (6,7-29,45)		<b>0,001</b>
BNP	57,8 (17,6-154,5)		228,45 (57,95-676,9)		<b>&lt;0,001</b>

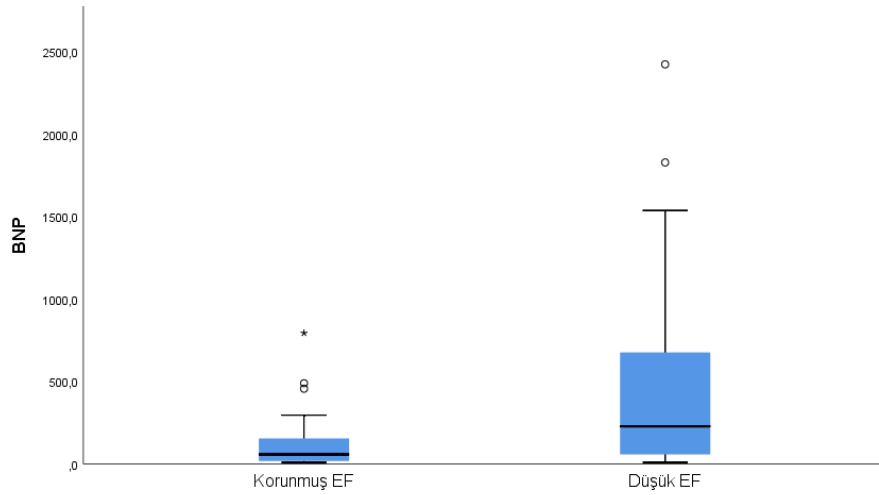
<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi p-değeri.



Şekil 4.1. Preoperatif CILP1 düzeyinin hasta gruplarında dağılımı



Şekil 4.2. Preoperatif Troponin-I düzeyinin hasta gruplarında dağılımı



Şekil 4.3. Preoperatif BNP düzeyinin hasta gruplarında dağılımı

### 4.3. Postoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP Düzeylerinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı

#### 4.3.1. Postoperatif CILP1 Düzeyinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı

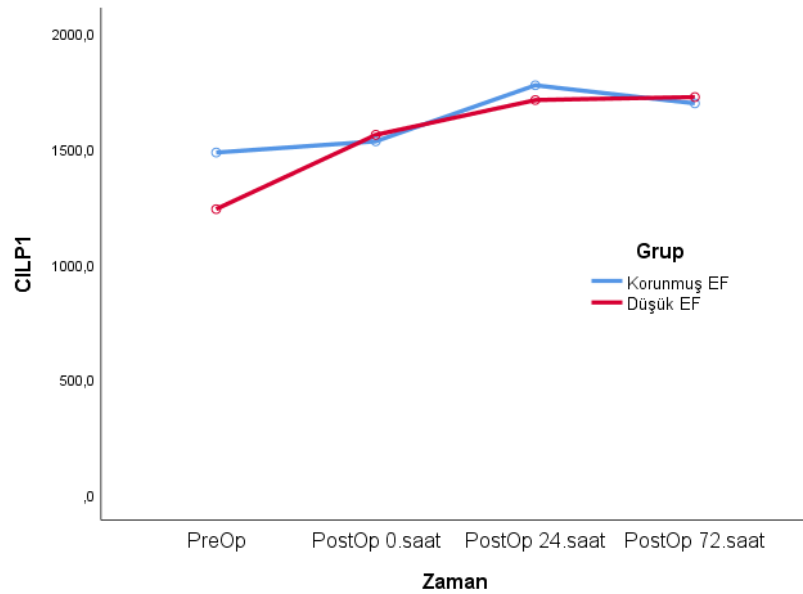
Hastaların preoperatif CILP1 (P-CILP1) ve postoperatif 0.saat (0-CILP1), 24.saat (24-CILP1) ve 72.saat (72-CILP1) düzeylerinin korunmuş ve düşük EF hasta gruplarındaki düzeyi Tablo 4.6'da verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=1,172$ ,

p=0,316). CILP1 düzeyinin zamana göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş (F=8,709, p<0,001), ancak hasta gruplarına göre değişmediği bulunmuştur (F=0,060, p=0,808) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. CILP1 düzeyinin zamana ve EF grubuna göre değişimi

Grup	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Korunmuş EF	41	1483,04±985,87	1531,63±1072,65	1774,66±1144,19	1696,24±1163,89
Düşük EF	32	1237,58±1227	1559,67±1302,21	1710,6±1279,25	1723,64±1366,83
Tüm gruplar	73	1375,44±1096,91	1543,92±1170,26	1746,58±1197,05	1708,25±1247,85
Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup		
F-test istatistiği <sup>a</sup>	<b>8,709</b>	0,060	1,172		
p-değeri	<b>&lt;0,001</b>	0,808	0,316		
Parsiyel $\eta^2$	<b>0,109</b>	0,001	0,016		
Gözlenen Güç <sup>b</sup>	<b>0,978</b>				

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.



Şekil 4.4. CILP1 düzeyinin korunmuş ve düşük EF gruplarında operasyon sonrası değişimi

Korunmuş ve düşük EF hasta gruplarının CILP1 düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Preoperatif ölçüme göre postoperatif 24.saatte CILP1 düzeyindeki 382,32 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Benzer olarak CILP1 düzeyi, preoperatif ölçümüne

göre postoperatif 72.saat ölçümündeki 349,63 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. EF'ye göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-185,34 [-426,72 – 56,04]	0,245
P-CILP1 – 24-CILP1	-382,32 [-671,54 – -93,11]	<b>0,004</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-349,63 [-610,29 – -88,98]	<b>0,003</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-196,98 [-395,66 – 1,70]	0,053
0-CILP1– 72-CILP1	-164,29 [-363,91 – 35,33]	0,172
24-CILP1– 72-CILP1	32,69 [-120,62 – -186,00]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.3.2. Postoperatif Troponin-I Düzeyinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı

Hastaların preoperatif Troponin-I (Troponin-IP) ve postoperatif 0.saat (Troponin-I0), 24.saat (Troponin-I24) ve 72.saat (Troponin-I72) düzeylerinin korunmuş ve düşük EF hasta gruplarındaki düzeyi Tablo 4.8'de verilmiştir. Troponin-I düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=1,018$ ,  $p=0,370$ ). Troponin-I düzeyinde zamana göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş ( $F=30,771$ ,  $p<0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişmediği bulunmuştur ( $F=2,076$ ,  $p=0,154$ ) (Tablo 4.8). Preoperatif Troponin-I düzeyinin korunmuş EF'li hasta grubunda yüksek çıkmasının sebebi 3 hastanın akut koroner sendrom nedeniyle opere edilmesi ve varyans analizinde ortalama ve standart sapma hesaplanmış olmasıdır.

Tablo 4.8. Troponin-I düzeyinin zamana ve hasta grubuna göre değişimi

Grup	N	Troponin-IP	Troponin-I0	Troponin-I24	Troponin-I72
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Korunmuş EF	41	168,91 ± 913,36	6104,3 ± 7003	4429,92 ± 4887,22	1646,93 ± 4120,06
Düşük EF	32	57,46 ± 149,68	7471,47 ± 8660,92	7000,1 ± 7897,38	3277,71 ± 6544,04
Tüm gruplar	73	120,05 ± 690,08	6703,61 ± 7746,53	5556,58 ± 6463,09	2361,79 ± 5341,6
Etki		Zaman	Grup	Zaman x Grup	
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>30,771</b>	2,076	1,018	
p-değeri		<b>&lt;0,001</b>	0,154	0,370	
Parsiyel $\eta^2$		<b>0,302</b>	0,028	0,014	
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>1,000</b>			

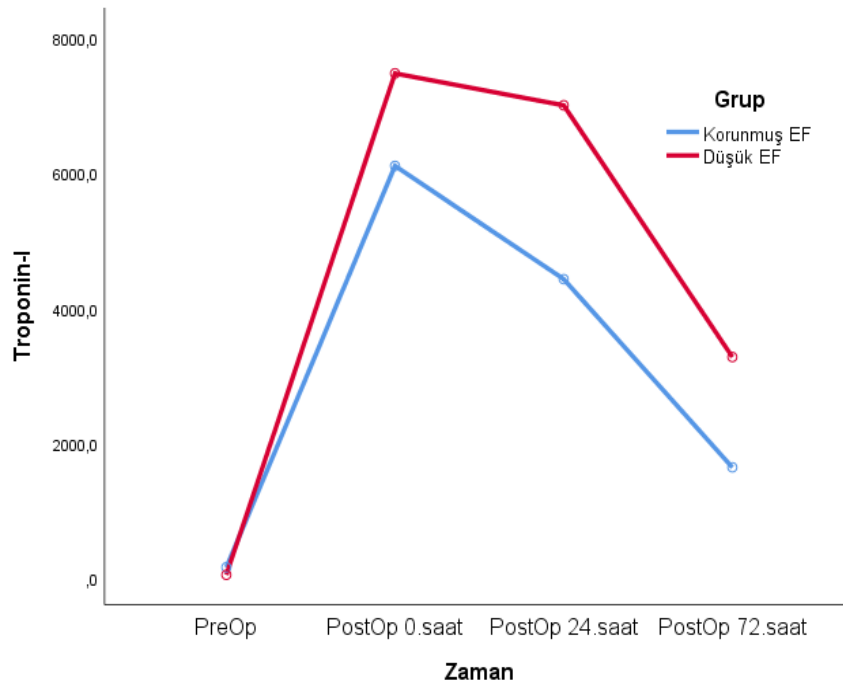
<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

Hasta gruplarının Troponin-I düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.5.'te gösterilmiştir. Preoperatif ölçüme göre postoperatif Troponin-I düzeyinin 0.saatteki 6674,7 birimlik artışı, 24.saatteki 5601,83 birimlik artışı ve 72.saatteki 2349,13 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Troponin-I düzeyinin postoperatif 72.saatte, 0.saate (Troponin-I0 vs Troponin-I72 ort. fark=4325,57 [%95 GA=1746,54 - 6904,6]) ve 24.saate (Troponin-I24 vs Troponin-I72 ort. fark=3252,7 [%95 GA=1968,49 - 4536,9]) göre azalışları istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Troponin-I düzeyinin zamana göre değişimi

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
Troponin-IP - Troponin-I0	-6674,7 [-9169,83 - -4179,58]	<b>&lt;0,001</b>
Troponin-IP - Troponin-I24	-5601,83 [-7663,1 - -3540,56]	<b>&lt;0,001</b>
Troponin-IP - Troponin-I72	-2349,13 [-4071,67 - -626,59]	<b>0,003</b>
Troponin-I0 - Troponin-I24	1072,87 [-1173,42 - 3319,17]	1,000
Troponin-I0 - Troponin-I72	4325,57 [1746,54 - 6904,6]	<b>&lt;0,001</b>
Troponin-I24 - Troponin-I72	3252,7 [1968,49 - 4536,9]	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.



Şekil 4.5. Troponin-I düzeyinin korunmuş ve düşük EF gruplarında operasyon sonrası değişimi

### 4.3.3. Postoperatif BNP Düzeyinin Hasta Gruplarındaki Dağılımı

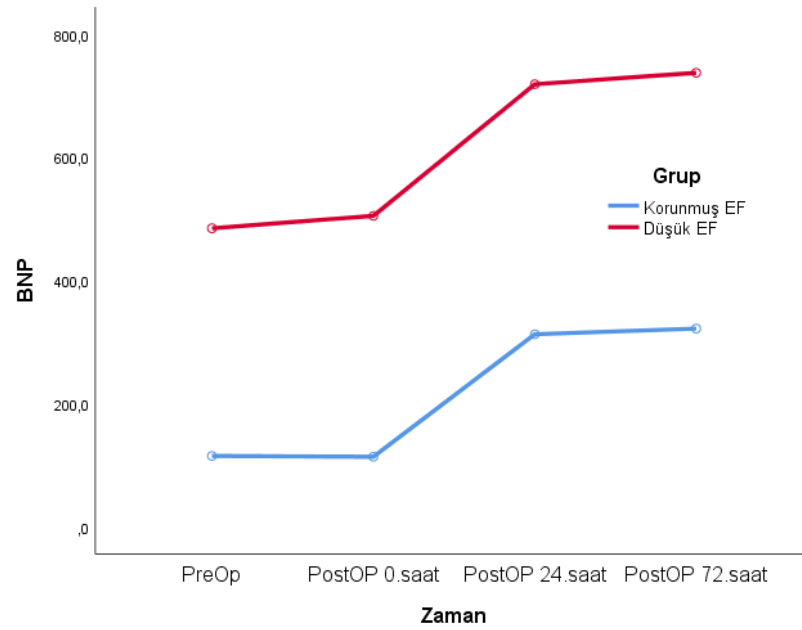
Hastaların preoperatif BNP (BNPP) ve postoperatif 0.saat (BNP0), 24.saat (BNP24) ve 72.saat (BNP72) düzeylerinin korunmuş ve düşük EF hasta gruplarındaki düzeyi Tablo 4.10’da verilmiştir. BNP düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,105, p=0,924). BNP düzeyinin zamana göre değişiminin (F=16,815, p<0,001) ve hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (F=18,359, p<0,001). Korunmuş EF (F=43,318, p<0,001) ve düşük EF (F=4,205, p<0,001) hasta grupları için zamana göre değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.10. BNP düzeyinin zamana ve hasta grubuna göre değişimi

Grup	N	BNPP	BNP0	BNP24	BNP72
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Korunmuş EF	41	115,06 ± 156,31	113,63 ± 0	312,69 ± 265,03	321,92 ± 254,65
Düşük EF	32	484,91 ± 600,16	505,05 ± 0	718,91 ± 706,03	737,58 ± 648,85
Tüm gruplar	73	277,18 ± 450,34	285,21 ± 0	490,76 ± 542,99	504,13 ± 510,31
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>16,815</b>	<b>18,359</b>	0,105	
p-değeri		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,924	
Parsiyel η <sup>2</sup>		<b>0,191</b>	<b>0,205</b>	0,001	
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>1,000</b>	<b>0,988</b>		
Korunmuş EF	Etki	Zaman			
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>43,318</b>			
p-değeri		<b>&lt;0,001</b>			
Parsiyel η <sup>2</sup>		<b>0,52</b>			
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>1,000</b>			
Düşük EF	Etki	Zaman			
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>4,205</b>			
p-değeri		<b>0,015</b>			
Parsiyel η <sup>2</sup>		<b>0,119</b>			
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,764</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.





Şekil 4.6. BNP düzeyinin korunmuş ve düşük EF gruplarında operasyon sonrası değişimi

Hasta gruplarının BNP düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Korunmuş EF hasta grubunda, preoperatif BNP düzeyine göre postoperatif 24. saatteki 197,63 birimlik artışı ve 72. saatteki 206,86 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Korunmuş EF hasta grubundaki BNP düzeyinin postoperatif 0.saatte göre 24. saatteki 199,06 birimlik artışı ve 72. saatteki 208,29 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Benzer olarak düşük EF hasta grubundaki preoperatif BNP düzeyine göre postoperatif 24. saatteki 234 birimlik artış ve 72. saatteki 252,68 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Düşük EF hastalarında BNP düzeyinin postoperatif 0.saatte göre 24. saatteki 213,86 birimlik artışı ve 72. saatteki 232,53 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. BNP düzeyinin zamana göre değişimi

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
Korunmuş EF BNPP - BNPO	1,43 [-180,78 - 183,64]	1,000
BNPP - BNP24	-197,63 [-379,84 - -15,43]	<b>0,020</b>
BNPP - BNP72	-206,86 [-389,07 - -24,65]	<b>0,011</b>
BNPO - BNP24	-199,06 [-381,27 - -16,86]	<b>0,019</b>

	BNP0 - BNP72	-208,29 [-390,5 - -26,08]	<b>0,01</b>
	BNP24 - BNP72	-9,22 [-191,43 - 172,98]	1,000
Düşük EF	BNPP - BNP0	-20,14 [-226,39 - 186,11]	1,000
	BNPP - BNP24	-234 [-440,24 - -27,75]	<b>0,012</b>
	BNPP - BNP72	-252,68 [-458,92 - -46,43]	<b>0,004</b>
	BNP0 - BNP24	-213,86 [-420,1 - -7,61]	<b>0,034</b>
	BNP0 - BNP72	-232,53 [-438,78 - -26,29]	<b>0,012</b>
	BNP24 - BNP72	-18,68 [-224,92 - 187,57]	1,000

\*Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.4. CILP1 Düzeylerinin Aort Klemp ve Kardiyopulmoner Bypass Süresi ile İlişkisi

CILP1 düzeylerinin aort klemp ve KPB süresi ile korelasyonu incelendiğinde operasyon öncesine göre postoperatif 72. saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişimin KPB süresi arttıkça artmakta ( $r_s=0,26$ ,  $p=0,029$ ) olduğu bulunmuştur.

CILP1 düzeylerinin aort klemp ve KPB süresi ile korelasyonu incelendiğinde operasyon öncesine göre postoperatif 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişimin KPB süresi aralarında pozitif yönde düşük düzeyde bir ilişki ( $r_s=0,26$ ,  $p=0,029$ ) olduğu bulunmuştur.

Operasyon sonrasındaki CILP1 düzeyindeki yüzde değişim ile aort klemp süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur ( $r_s=0,22$ ,  $p=0,068$ ) (Tablo 4.46).

#### 4.5. CILP1 Düzeylerinin EuroSCORE II, APACHE II ve VIS ile İlişkisi

##### 4.5.1. CILP1 Düzeylerinin EuroSCORE II ile İlişkisi

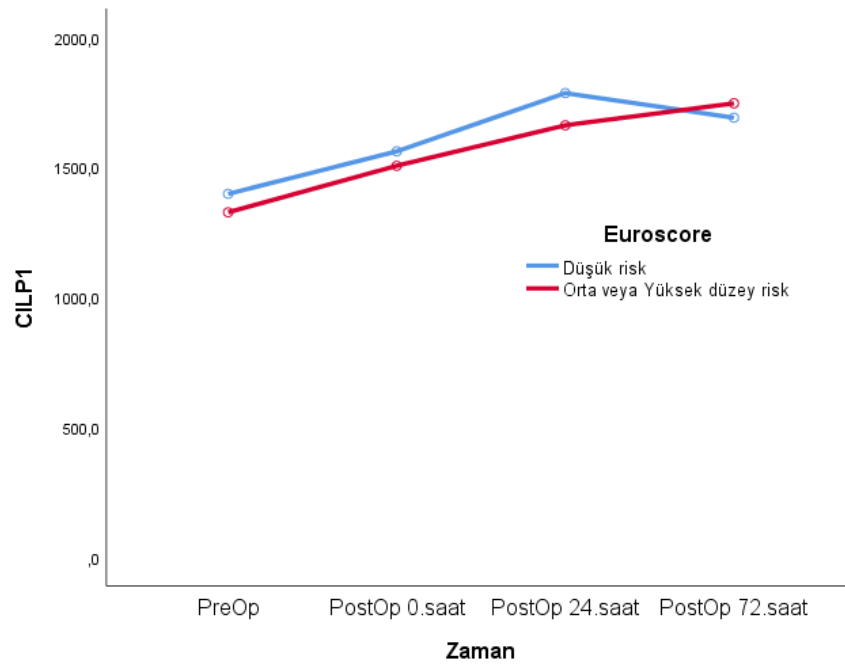
Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat CILP1 ölçümleri EuroSCORE II risk düzeyine göre Tablo 4.12’de verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,347$ ,  $p=0,728$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=7,289$ ,  $p=0,001$ ), ancak düşük risk ve orta-yüksek düzey risk gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,031$ ,  $p=0,861$ ) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. CILP1 düzeyinin zamana ve EuroSCORE II düzeyine göre değişimi

Grup	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Düşük risk	50	1397,76 ± 948,96	1561,45 ± 1144,22	1785,64 ± 1255	1690,83 ± 1114,98
Orta-yüksek düzey risk	23	1326,92 ± 1388,7	1505,81 ± 1250,53	1661,65 ± 1081,94	1746,12 ± 1524,78
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,91	1543,92 ± 1170,26	1746,58 ± 1197,05	1708,25 ± 1247,85
		Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>7,289</b>		0,031	0,347
p-değeri		<b>0,001</b>		0,861	0,728
Parsiyel $\eta^2$		<b>0,093</b>		0,001	0,005
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,949</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin EuroSCORE II risk düzeyine göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 361,31 birimlik artışı ve 72.saatteki 356,14 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.13).



Şekil 4.7. CILP1 düzeyinin EuroSCORE II risk düzeyi gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.13. EuroSCORE II'ye göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-171,29 [-433,36 – 90,78]	0,482
P-CILP1 – 24-CILP1	-361,31 [-671,68 – -50,94]	<b>0,014</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-356,14 [-637,74 – -74,53]	<b>0,006</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-190,02 [-402,53 – 22,50]	0,107
0-CILP1– 72-CILP1	-184,84 [-397,31 – 27,62]	0,126
24-CILP1– 72-CILP1	5,18 [-156,78 – 167,13]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.5.2. CILP1 Düzeylerinin APACHE II ile İlişkisi

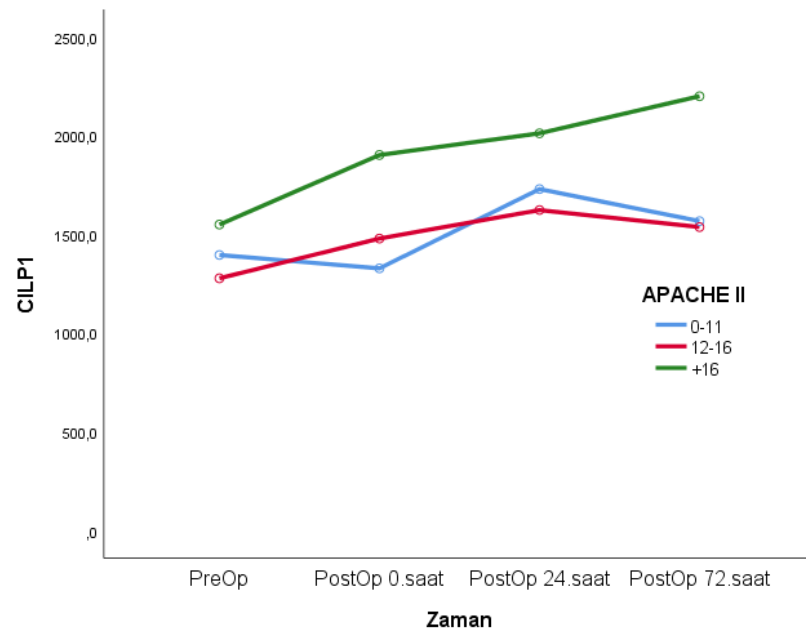
Preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat CILP1 ölçümleri APACHE II düzeyine göre değişimi Tablo 4.14'te sunulmuştur. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve APACHE II düzeyi gruplarının etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=1,245, p=0,294). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=8,458, p<0,001), ancak APACHE II düzeyi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=1,038, p=0,359).

Tablo 4.14. CILP1 düzeyinin zamana ve APACHE II düzeyine göre değişimi

Apache II	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
0 - 11	19	1395,71 ± 861,54	1327,89 ± 608,69	1729,33 ± 972,46	1567,17 ± 851,86
12 - 16	36	1277,63 ± 975,53	1478,91 ± 1072,1	1623,09 ± 1113,36	1537,04 ± 1032,86
+16	18	1549,65 ± 1515,9	1901,98 ± 1686,66	2011,77 ± 1551,93	2199,58 ± 1813,93
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,92	1543,92 ± 1170,27	1746,58 ± 1197,06	1708,25 ± 1247,85
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
	F-test istatistiği <sup>a</sup>	<b>8,458</b>	1,038	1,245	
	p-değeri	<b>&lt;0,001</b>	0,359	0,294	
	Parsiyel η <sup>2</sup>	<b>0,108</b>	0,029	0,034	
	Gözlenen Güç <sup>b</sup>	<b>0,972</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin APACHE II düzeyine göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 380,40 birimlik artışı ve 72.saatteki 360,27 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 218,47 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.15).



Şekil 4.8. CILP1 düzeyinin APACHE II risk düzeyi gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.15. APACAHE II’ye göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-161,93 [-414,23 – 90,38]	0,515
P-CILP1 – 24-CILP1	-380,4 [-685,09 – -75,7]	<b>0,007</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-360,27 [-630,56 – -89,98]	<b>0,003</b>
0-CILP1 – 24-CILP1	-218,47 [-423,71 – -13,23]	<b>0,031</b>
0-CILP1 – 72-CILP1	-198,34 [-404,75 – 8,08]	0,067
24-CILP1 – 72-CILP1	20,13 [-135,09 – 175,35]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

### 4.5.3. CILP1 Düzeylerinin VIS ile İlişkisi

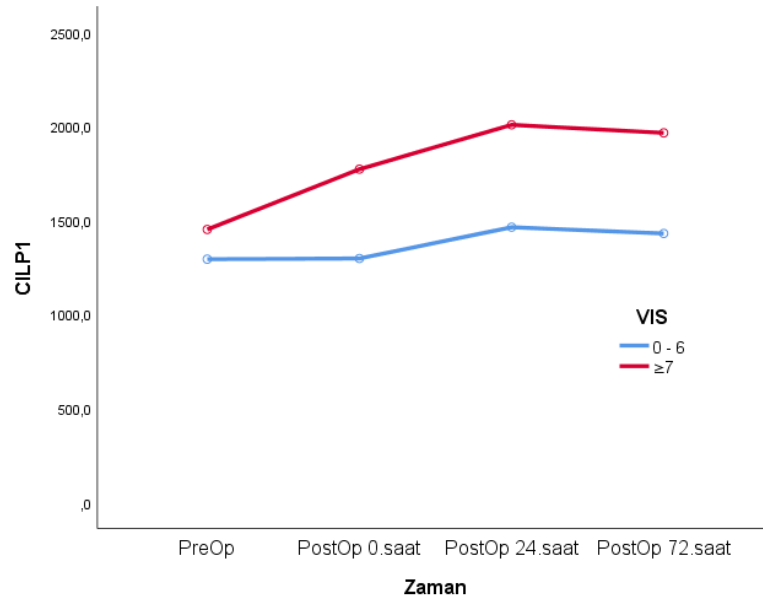
Preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat CILP1 ölçümleri VIS düzeyine göre değişimi Tablo 4.16’da sunulmuştur. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve VIS düzeyi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=2,432$ ,  $p=0,084$ ). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,077$ ,  $p<0,001$ ), ancak VIS düzeyi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=2,855$ ,  $p=0,095$ ).

Tablo 4.16. CILP1 düzeyinin zamana ve VIS düzeyine göre değişimi

VIS	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
0 – 6	35	1293,14 ± 714	1296,74 ± 564,24	1463,14 ± 668,93	1429,75 ± 647,21
≥7	38	1451,24 ± 1364,05	1771,58 ± 1503,81	2007,64 ± 1493,74	1964,76 ± 1582,48
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,92	1543,92 ± 1170,27	1746,58 ± 1197,06	1708,25 ± 1247,85
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
	F-test istatistiği <sup>a</sup>	<b>8,077</b>	2,855	2,432	
	p-değeri	<b>&lt;0,001</b>	0,095	0,084	
	Parsiyel $\eta^2$	<b>0,102</b>	0,039	0,033	
	Gözlenen Güç <sup>b</sup>	<b>0,97</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin VIS düzeyi gruplarına göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 363,20 birimlik artışı ve 72.saatteki 325,07 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 201,23 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.17).



Şekil 4.9. CILP1 düzeyinin VIS düzeyine göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.17. VIS'e göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-161,97 [-400,28 – 76,33]	0,415
P-CILP1 – 24-CILP1	-363,2 [-645,13 – -81,27]	<b>0,005</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-325,07 [-580,49 – -69,64]	<b>0,006</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-201,23 [-398,79 – -3,67]	<b>0,044</b>
0-CILP1– 72-CILP1	-163,09 [-361,12 – 34,93]	0,171
24-CILP1– 72-CILP1	38,13 [-114,83 – 191,1]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.6. CILP1 Düzeylerinin Yoğun Bakım ve Toplam Yatış Süreleri ile İlişkisi

##### 4.6.1. CILP1 Düzeylerinin Yoğun Bakım Süresi ile İlişkisi

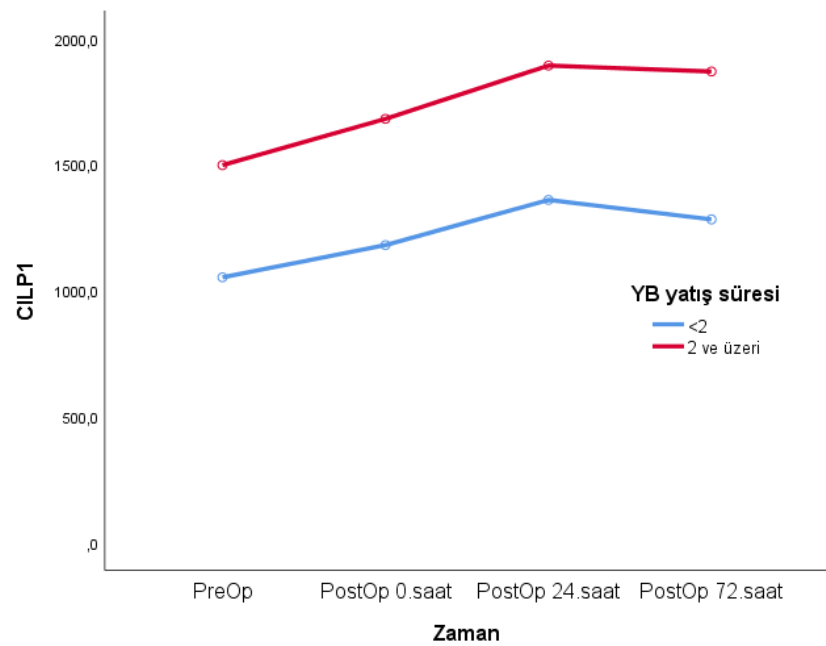
Preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat CILP1 ölçümleri ortanca yoğun bakım süresi gruplarına göre değişimi Tablo 4.18'de sunulmuştur. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve yoğun bakım süresi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,197, p=0,843). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=5,663, p<0,01), ancak yoğun bakım süresi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=3,339, p=0,045).

Tablo 4.18. CILP1 düzeyinin zamana ve yoğun bakım yatış süresine göre değişimi

YB yatış süresi	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
<2 gün	20	1051,89 ± 180,27	1179,94 ± 1179,94	1359,33 ± 642,05	1282,05 ± 477,71
2 gün ve üzeri	53	1497,53 ± 1264,39	1681,27 ± 1681,28	1892,71 ± 1324,39	1869,08 ± 1405,86
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,92	1543,92 ± 1543,93	1746,58 ± 1197,06	1708,25 ± 1247,85
Etki		Zaman	Grup	Zaman x Grup	
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>5,663</b>	3,339	0,197	
p-değeri		<b>0,003</b>	0,072	0,843	
Parsiyel $\eta^2$		<b>0,074</b>	0,045	0,003	
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,881</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin ortanca yoğun bakım süresi gruplarına göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 351,31 birimlik artışı ve 72.saatteki 300,85 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.19).



Şekil 4.10. CILP1 düzeyinin yoğun bakım yatış süresine göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.19. Yoğun bakım yatış süresine göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)



Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-155,9 [-428,73 – 116,94]	0,752
P-CILP1 – 24-CILP1	-351,31 [-674,4 – -28,22]	<b>0,026</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-300,85 [-594,05 – -7,66]	<b>0,041</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-195,41 [-417 – 26,18]	0,116
0-CILP1– 72-CILP1	-144,96 [-366,61 – 76,7]	0,481
24-CILP1– 72-CILP1	50,45 [-120,68 – 221,59]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.6.2. CILP1 Düzeylerinin Toplam Yatış Süresi ile İlişkisi

Preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat CILP1 ölçümleri ortanca toplam yatış süresi gruplarına göre değişimi Tablo 4.20’de sunulmuştur. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve toplam yatış süresi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=1,157, p=0,321). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=7,109, p=0,001), ancak toplam yatış süresi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=1,332, p=0,252).

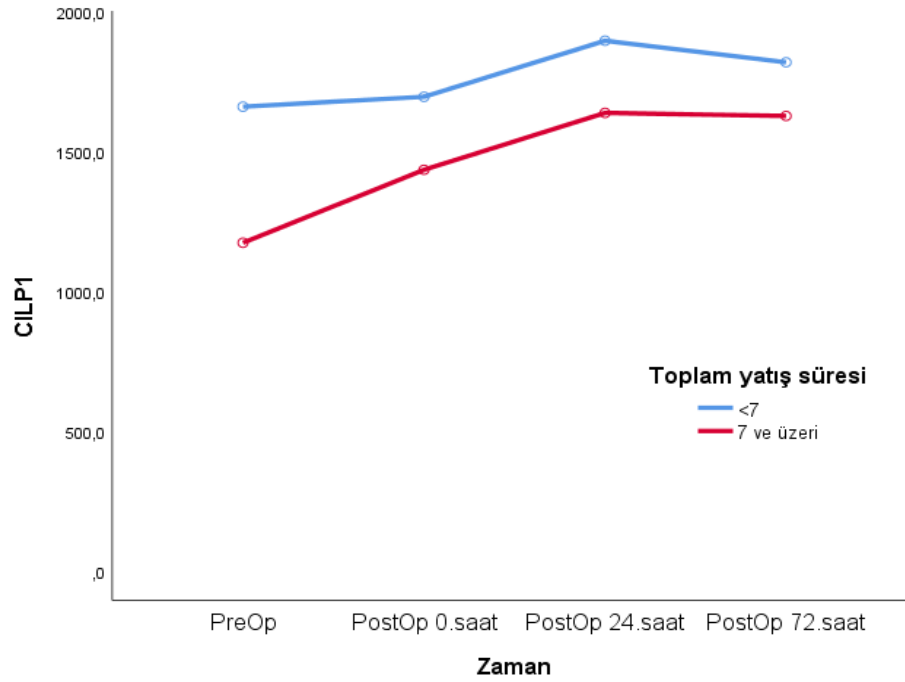
Tablo 4.20. CILP1 düzeyinin zamana ve toplam yatış süresine göre değişimi

Toplam yatış süresi	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
<7	30	1662,59 ± 1434,49	1698,02 ± 1350,51	1898,85 ± 1299,38	1821,51 ± 1433,97
7 ve üzeri	43	1175,1 ± 736,09	1436,41 ± 1029,38	1640,35 ± 1123,65	1629,23 ± 1110,87
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,92	1543,92 ± 1170,27	1746,58 ± 1197,06	1708,25 ± 1247,85
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>7,109</b>	1,332	1,157	
p-değeri		<b>0,001</b>	0,252	0,321	
Parsiyel η <sup>2</sup>		<b>0,091</b>	0,018	0,016	
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,946</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin ortanca toplam yatış süresi gruplarına göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre

postoperatif 24.saatteki 350,75 birimlik artışı ve 72.saatteki 306,53 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 202,38 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.21).



Şekil 4.11. CILP1 düzeyinin toplam yatış süresine göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.21. Toplam yatış süresine göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-148,37 [-393,13 – 96,39]	0,626
P-CILP1 – 24-CILP1	-350,75 [-641,58 – -59,93]	<b>0,010</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-306,53 [-568,83 – -44,22]	<b>0,013</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-202,38 [-403,3 – -1,46]	<b>0,047</b>
0-CILP1– 72-CILP1	-158,16 [-359,16 – 42,85]	0,217
24-CILP1– 72-CILP1	44,23 [-110,73 – 199,18]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.7. CILP1 Düzeylerinin Ek Hastalık Durumu ile İlişkisi

##### 4.7.1. CILP1 Düzeylerinin Diabetes Mellitus durumu ile ilişkisi

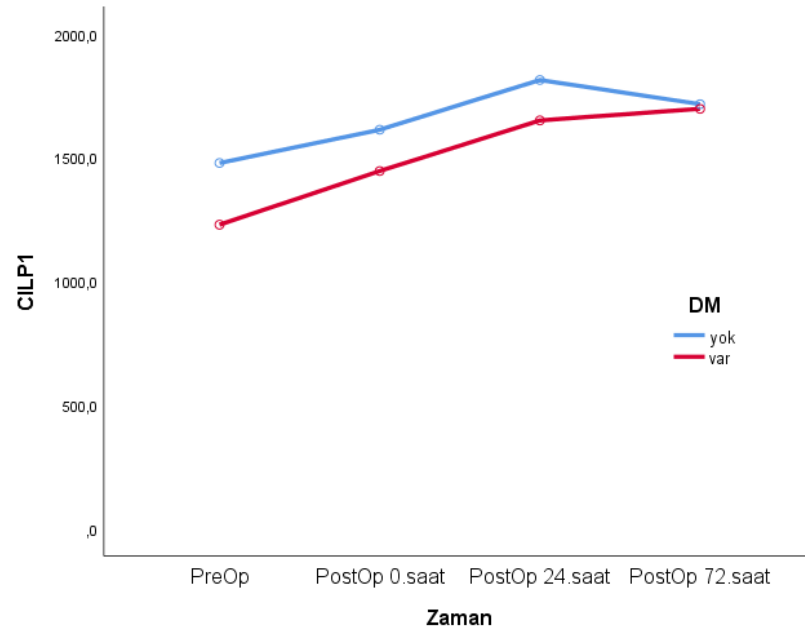
Preoperatif ve postoperatif CILP1 ölçümleri DM durumuna göre değişimi Tablo 4.22’de sunulmuştur. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve DM varlığı arasındaki etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,647$   $p=0,547$ ). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,567$ ,  $p<0,001$ ), ancak DM varlığı durumuna göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,327$ ,  $p=0,569$ ).

Tablo 4.22. CILP1 düzeyinin zamana ve DM varlığına göre değişimi

DM	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Yok	43	1478,02 ± 1196,67	1612,48 ± 1326,75	1813,79 ± 1336,27	1716,04 ± 1337,09
Var	30	1228,41 ± 935,63	1445,65 ± 913,18	1650,24 ± 977,39	1697,09 ± 1129,84
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,92	1543,92 ± 1170,27	1746,58 ± 1197,06	1708,25 ± 1247,85
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
	F-test istatistiği <sup>a</sup>	<b>8,567</b>	0,327	0,634	
	p-değeri	<b>&lt;0,001</b>	0,569	0,547	
	Parsiyel $\eta^2$	<b>0,108</b>	0,005	0,009	
	Gözlenen Güç <sup>b</sup>	<b>0,975</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin DM durumuna göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.12’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 378,80 birimlik artışı ve 72.saatteki 353,35 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 202,95 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.23).



Şekil 4.12. CILP1 düzeyinin DM varlığına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.23. DM varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-175,85 [-422,94 – 71,24]	0,344
P-CILP1 – 24-CILP1	-378,8 [-671,63 – -85,98]	<b>0,005</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-353,35 [-617,33 – -89,37]	<b>0,003</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-202,95 [-403,87 – -2,03]	<b>0,046</b>
0-CILP1– 72-CILP1	-177,5 [-377,4 – 22,4]	0,111
24-CILP1– 72-CILP1	25,45 [-128,12 – 179,02]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.7.2. CILP1 Düzeylerinin Kardiyak Operasyon Öyküsü ile İlişkisi

Preoperatif ve postoperatif CILP1 ölçümleri geçirilmiş kardiyak operasyon öyküsü durumuna göre değişimi Tablo 4.24'te sunulmuştur. Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu (ki-kare=28,447, p<0,001) bulunmuştur. Geçirilmiş kardiyak operasyon varlığında CILP1 düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=1,650, p=0,648). Bununla birlikte geçirilmiş kardiyak öyküsü olmayan hastalarda preoperatif ve postoperatif

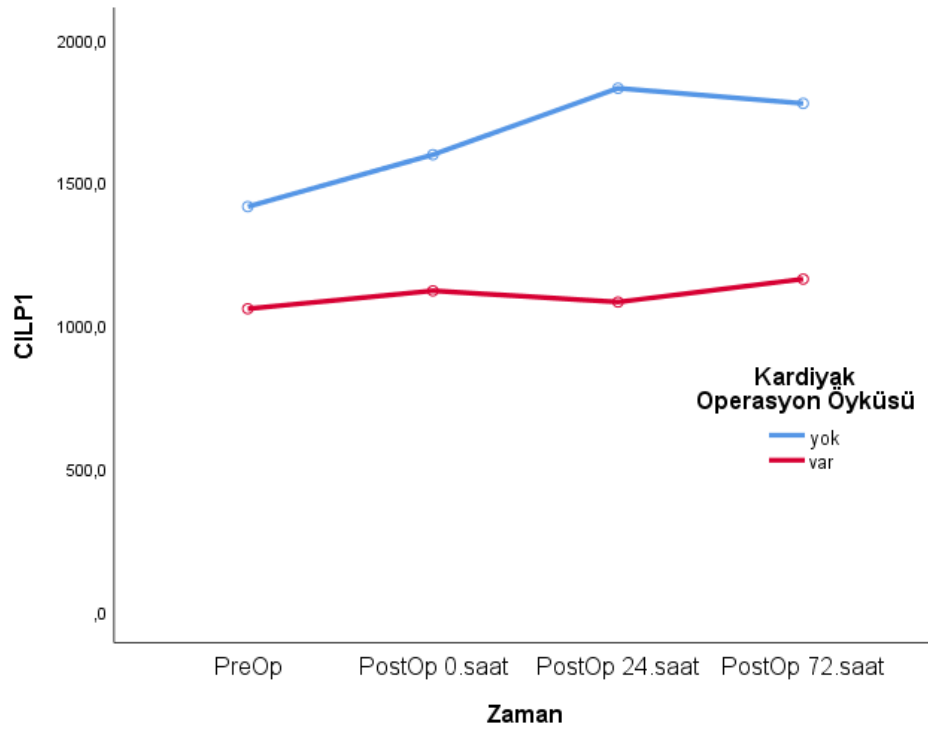
CILP1 düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=31,394,  $p<0,001$ ).

Tablo 4.24. CILP1 düzeyinin zamana ve kardiyak operasyon öyküsüne göre değişimi

Kardiyak Öykü	N	P-CILP1		0-CILP1		24-CILP		72-CILP1	
		Ortanca (ÇADA) ± SS	Ort	Ortanca (ÇADA) ± SS	Ort	Ortanca (ÇADA) ± SS	Ort	Ortanca (ÇADA) ± SS	Ort
Var	8	1044,8 (880,35 - 1306,5)		979,39 (844 - 1435,94)		1016,24 (854,69 - 1327,55)		1115,91 (990,88 - 1203,54)	
		1057,24 ± 288,66		1120 ± 430,97		1080,84 ± 324,82		1161,07 ± 295,08	
Yok	65	1067,7 (880,35 - 1306,5)		1180,82 (991,7 - 1610,91)		1481,61 (1073,58 - 2084,08)		1297,34 (1021,79 - 1888,7)	
		1414,6 ± 1153,39		1596,1 ± 1222,77		1828,52 ± 1240,28		1775,59 ± 1303,93	
Tüm grup	73	1067,7 (880,35 - 1297,79)		1168,5 (955,62 - 1610,91)		1412,91 (1066,22 - 1993,47)		1274,2 (1010,51 - 1836,7)	
		1375,44 ± 1096,92		1543,92 ± 1170,27		1746,58 ± 1197,06		1708,25 ± 1247,85	
Etki		Zaman							
Tüm grup									
Test istatistiği <sup>a</sup>		<b>28,447</b>							
p-değeri <sup>a</sup>		<b>&lt;0,001</b>							
Kardiyak öykü var									
Test istatistiği <sup>a</sup>		1,65							
p-değeri <sup>a</sup>		0,648							
Kardiyak öykü yok									
Test istatistiği <sup>a</sup>		<b>31,394</b>							
p-değeri <sup>a</sup>		<b>&lt;0,001</b>							

<sup>a</sup>Friedman testi.

CILP1 düzeyinin kardiyak öyküsü olmayan hastalarda preoperatif düzeye göre postoperatif 0.saat ( $p<0,01$ ), 24.saat ( $p<0,001$ ) ve 72.saatteki ( $p=0,001$ ) CILP1 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.25).



Şekil 4.13. CILP1 düzeyinin geçirilmiş kardiyak operasyon öyküsüne göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.25. CILP1 düzeyinin zamana ve kardiyak operasyon öyküsü olmama durumuna göre değişimi

Karşılaştırma	Standardize edilmiş test istatistiği	p <sup>a</sup>
<b>Tüm grup</b>		
P-CILP1 – 0-CILP1	-3,141	<b>0,01</b>
P-CILP1 – 24-CILP1	-5,064	<b>&lt;0,001</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-3,975	<b>&lt;0,001</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-1,923	0,327
0-CILP1– 72-CILP1	-0,833	1
24-CILP1– 72-CILP1	1,09	1
<b>Kardiyak öykü yok</b>		
P-CILP1 – 0-CILP1	-3,329	<b>0,005</b>
P-CILP1 – 24-CILP1	-5,435	<b>&lt;0,001</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-3,872	<b>0,001</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-2,106	0,211
0-CILP1– 72-CILP1	-0,543	1,000
24-CILP1– 72-CILP1	1,563	0,709

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi p-değeri.

### 4.7.3. CILP1 Düzeylerinin Renal Yetmezlik Durumu ile İlişkisi

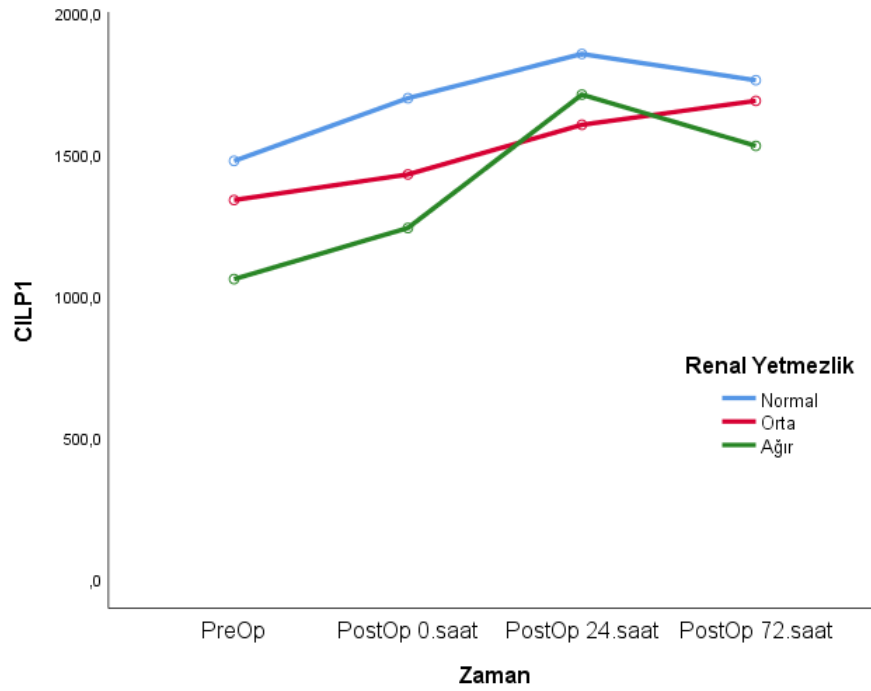
Preoperatif ve postoperatif CILP1 ölçümlerinin renal yetmezlik durumuna göre değişimi Tablo 4.26’da sunulmuştur. Renal yetmezlik durumu orta (ki-kare=10,442, p=0,15) ve ağır (ki-kare=16,200, p=0,001) olan hasta gruplarında CILP1 değişiminin zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Renal yetmezliği olmayan hastalarda CILP1 düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=7,735, p=0,052).

Tablo 4.26. CILP1 düzeyinin zamana ve renal yetmezlik durumuna göre değişimi

Renal Yetmezlik	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ortanca (ÇADA) Ort ± SS	Ortanca (ÇADA) Ort ± SS	Ortanca (ÇADA) Ort ± SS	Ortanca (ÇADA) Ort ± SS
Yok	37	1248,14 (971,09 - 1369,28)	1387,02 (991,7 - 1805,39)	1505,98 (1066,22 - 2084,08)	1484,63 (1056,75 - 1893,93)
		1478,33 ± 1053,98	1700,5 ± 1296,77	1857,09 ± 1364,24	1763,83 ± 1219,65
Orta	27	990,87 (710,67 - 1189,44)	1116,92 (923,6 - 1429,66)	1218,89 (1046,81 - 1568,58)	1118,41 (921,39 - 1635,72)
		1339,69 ± 1299,73	1430,37 ± 1166,7	1606,25 ± 1119,92	1690,97 ± 1463,87
Ağır veya Diyaliz	9	924,64 (811,79 - 1123,11)	1331,54 (1071,19 - 1473,36)	1790,35 (1174,15 - 2168,32)	1295,29 (1274,2 - 1888,7)
		1059,69 ± 417,61	1240,85 ± 272,83	1713,24 ± 566,53	1531,59 ± 552,62
Etki Zaman					
Normal					
Test istatistiği <sup>a</sup>		7,735			
p-değeri <sup>a</sup>		0,052			
Orta					
Test istatistiği <sup>a</sup>		<b>10,422</b>			
p-değeri <sup>a</sup>		<b>0,015</b>			
Ağır veya Diyaliz					
Test istatistiği <sup>a</sup>		<b>16,200</b>			
p-değeri <sup>a</sup>		<b>0,001</b>			

<sup>a</sup>Friedman testi.

CILP1 düzeyinin renal yetmezlik durumuna göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.14’te gösterilmiştir. Renal yetmezliği orta şiddette olan hastalarda preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki (p<0,05) artış istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Renal yetmezlik durumu ağır veya diyaliz yapılan hasta grubunda preoperatif düzeye göre postoperatif 24.saat (p<0,01) ve 72.saatteki (p<0,01) CILP1 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.27).



Şekil 4.14. CILP1 düzeyinin renal yetmezlik durumuna göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.27. Renal yetmezlik durumuna göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi

Karşılaştırma	Standardize edilmiş test istatistiği	p <sup>a</sup>
<b>Orta</b>		
P-CILP1 – 0-CILP1	-1,897	0,347
P-CILP1 – 24-CILP1	<b>-3,057</b>	<b>0,013</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-2,424	0,092
0-CILP1– 24-CILP1	-1,16	1,000
0-CILP1– 72-CILP1	-0,527	1,000
24-CILP1– 72-CILP1	0,623	1,000
<b>Ağır veya Diyaliz</b>		
P-CILP1 – 0-CILP1	-2,191	0,171
P-CILP1 – 24-CILP1	-3,651	<b>0,002</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-3,286	<b>0,006</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-1,461	0,865
0-CILP1– 72-CILP1	-1,095	1,000
24-CILP1– 72-CILP1	0,365	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi p-değeri.



#### 4.8. Postoperatif CILP1 Düzeylerinin Postoperatif Troponin-I ve BNP Düzeyleri ile İlişkisi

Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça, BNP ölçümlerinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyi arttıkça postoperatif 24.saat BNP düzeyinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,35$ ,  $p=0,002$ ) (Tablo 4.28).

Postoperatif 24.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyinin arasında pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,015$ ). Benzer olarak postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında da pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,27$ ,  $p=0,019$ ). Postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,28$ ,  $p=0,016$ ) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. CILP1 ölçümlerinin Troponin-I, BNP, APACHE II ve EuroSCORE II ile ilişkisi (n=73)

Ölçüm		APACHE II	EuroSCORE II	TrI-P	TrI-0	TrI-24	TrI-72	BNP-P	BNP-0	BNP-24	BNP-72
<b>P-CILP1</b>	$r_s$	-0,088	<b>-0,338</b>	0,154	-	0,075	0,073	<b>-0,290</b>	<b>-0,281</b>	<b>-0,454</b>	<b>-0,300</b>
	p	0,461	<b>0,004</b>	0,195	0,11	0,53	0,539	<b>0,013</b>	<b>0,016</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,01</b>
<b>0-CILP1</b>	$r_s$	0,008	-0,18	0,072	-	0,083	0,071	-0,182	-0,208	<b>-0,351</b>	-0,183
	p	0,949	0,127	0,543	0,18	0,483	0,55	0,122	0,078	<b>0,002</b>	0,122
<b>24-CILP1</b>	$r_s$	-0,018	-0,109	0,002	<b>0,28</b>	0,141	0,127	-0,08	-0,073	-0,221	-0,085
	p	0,881	0,359	0,988	<b>0,01</b>	0,234	0,284	0,503	0,539	0,06	0,473
<b>72-CILP1</b>	$r_s$	0,052	-0,123	0,009	<b>0,27</b>	0,169	0,186	-0,134	-0,115	<b>-0,282</b>	-0,115
	p	0,662	0,298	0,943	<b>0,01</b>	0,152	0,116	0,258	0,332	<b>0,016</b>	0,333

$r_s$ : Spearman rho korelasyon katsayısı, p: önemlilik düzeyi (çift-yönlü).

#### 4.9. CILP1 Düzeylerinin Operasyon Özelliklerine Göre Postoperatif Değişimi

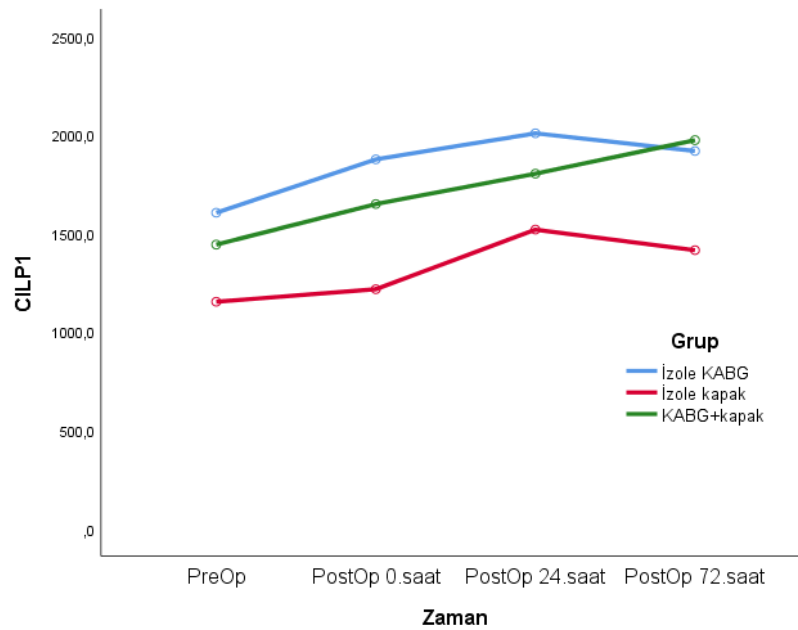
Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat düzeyleri izole KABG, izole kapak ve KABG+kapak cerrahisi gruplarına göre Tablo 4.29'da verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,579$ ,  $p=0,693$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,370$ ,

$p < 0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=1,378$ ,  $p=0,184$ ).

Tablo 4.29. CILP1 düzeyinin zamana ve operasyon özelliklerine göre değişimi

Grup	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP1	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
İzole KABG	26	1604,4 ± 1248,25	1875,24 ± 1488,18	2007,72 ± 1489	1917,77 ± 1379,22
İzole Kapak	30	1152,29 ± 351,56	1216,06 ± 370,58	1518,7 ± 842,8	1414,19 ± 627,56
KABG+KAPA		1442,68 ±	1648,46 ±	1802,63 ±	1973,01 ±
K	16	1654,35	1478,71	1239,36	1780,19
Tüm gruplar	72	1380,08 ±	1550,19 ±	1758,39 ±	1720,22 ±
		1103,89	1177,24	1201,17	1252,38
Etki					
	i	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>8,37</b>	1,378	0,579	
p-değeri		<b>&lt;0,001</b>	0,184	0,693	
Parsiyel $\eta^2$		<b>0,107</b>	0,048	0,017	
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,969</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05



Şekil 4.15. CILP1 düzeyinin operasyon gruplarına göre operasyon sonrasında değişimi

Hasta özellikleri gruplarının CILP1 düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.15'te gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saattteki 376,56 birimlik artışı ve 72.saattteki 368,53 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,010$ ) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Operasyon özelliklerine göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi(n=72)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-180,13 [-436,15 – 75,9]	0,361
P-CILP1 – 24-CILP1	-376,56 [-681,44 – -71,68]	<b>0,008</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-368,53 [-643,41 – -93,66]	<b>0,003</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-196,43 [-403,53 – 10,67]	0,073
0-CILP1– 72-CILP1	-188,41 [-394,47 – 17,66]	0,093
24-CILP1– 72-CILP1	8,03 [-149,44 – 165,49]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.9.1. CILP1 Düzeylerinin İzole Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi

Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat CILP 1 düzeyleri izole KABG cerrahisi durumuna göre Tablo 4.31'de verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve izole KABG cerrahisi etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,450$ ,  $p=0,658$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=7,471$ ,  $p=0,001$ ), ancak izole KABG cerrahisine göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=2,276$ ,  $p=0,136$ ).

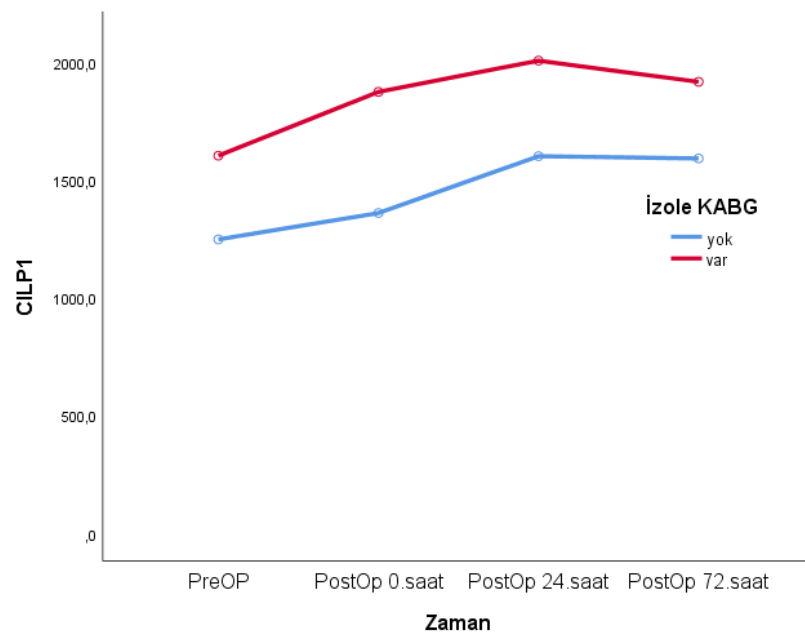
Tablo 4.31. CILP1 düzeyinin zamana ve izole KABG cerrahisi yapılmama durumuna göre değişimi

İzole KABG	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Yok	47	1248,78 ± 995,23	1360,64 ± 1360,64	1602,12 ± 988,96	1592,35 ± 1168,28
Var	26	1604,4 ± 1248,25	1875,24 ± 1875,24	2007,72 ± 1489,01	1917,77 ± 1379,22
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,92	1543,92 ± 1543,93	1746,58 ± 1197,06	1708,25 ± 1247,85

Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup
F-test istatistiği <sup>a</sup>	<b>7,471</b>	2,276	0,450
p-değeri	<b>0,001</b>	0,136	0,658
Parsiyel $\eta^2$	<b>0,095</b>	0,031	0,006
Gözlenen Güç <sup>b</sup>	<b>0,954</b>		

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

CILP1 düzeyinin izole KABG cerrahisi durumuna göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.16'da gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 378,33 birimlik artışı ve 72.saatteki 328,47 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.32).



Şekil 4.16. CILP1 düzeyinin izole KABG cerrahisi varlığına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.32. İzole KABG cerrahisi varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi(n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-191,35 [-444,3 – 61,6]	0,262
P-CILP1 – 24-CILP1	-378,33 [-679,42 – -77,24]	<b>0,006</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-328,47 [-602,32 – -54,62]	<b>0,010</b>

0-CILP1– 24-CILP1	-186,98 [-392,67 – 18,71]	0,096
0-CILP1– 72-CILP1	-137,12 [-341,7 – 67,47]	0,439
24-CILP1– 72-CILP1	49,86 [-109,2 – 208,93]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.9.2. CILP1 Düzeylerinin İzole Aort Kapak Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi

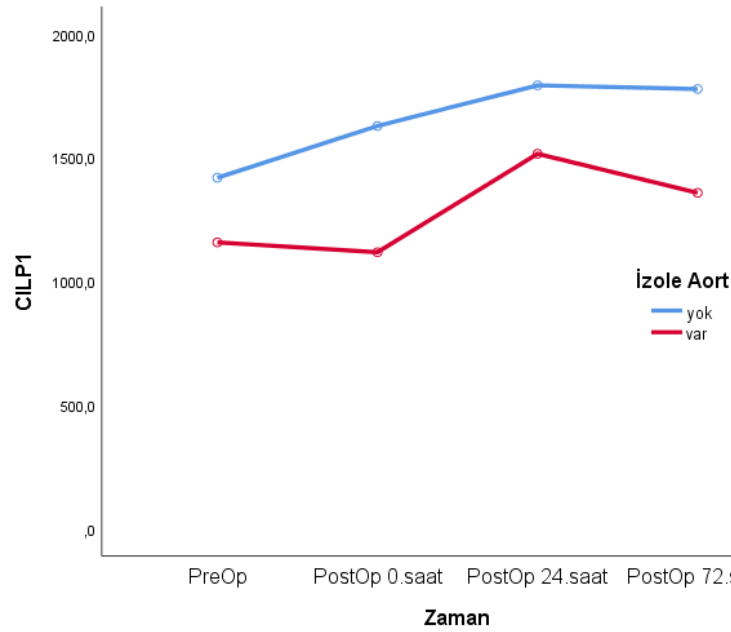
Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat ölçümleri izole aort kapak cerrahisi durumuna göre Tablo 4.33'te verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,557, p=0,591). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=4,481, p=0,010), ancak izole aort gruplarına göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=1,129, p=0,292).

Tablo 4.33. CILP1 düzeyinin zamana ve izole aort kapak cerrahisi yapılma durumuna göre değişimi

Grup	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
İzole Aort yok	61	1418,42 ± 1177,23	1256,13 ± 61	1224,02 ± 1792,08	1313,91 ± 1777,27
İzole Aort var	12	1156,93 ± 503,97	346,16 ± 12	1066,43 ± 1515,27	784,19 ± 1357,4
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,91	1170,26 ± 73	1197,05 ± 1746,58	1247,85 ± 1708,25
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>4,481</b>	1,129	0,557	
p-değeri <sup>a</sup>		<b>0,010</b>	0,292	0,591	
Parsiyel $\eta^2$		<b>0,059</b>	0,016	0,008	
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,789</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

İzole aort kapak cerrahisi hasta gruplarının CILP1 düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.17'de gösterilmiştir. Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 281,17 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.34).



Şekil 4.17. CILP1 düzeyinin izole aort cerrahisi varlığına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.34. İzole aort kapak cerrahisi varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-84,83 [-410,86 – 241,2]	1,000
P-CILP1 – 24-CILP1	-366 [-755,16 – 23,16]	0,077
P-CILP1 – 72-CILP1	-279,66 [-632,63 – 73,31]	0,210
0-CILP1 – 24-CILP1	-281,17 [-545,22 – -17,12]	<b>0,031</b>
0-CILP1 – 72-CILP1	-194,83 [-461,68 – 72,01]	0,308
24-CILP1 – 72-CILP1	86,34 [-118,57 – 291,25]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.9.3. CILP1 Düzeylerinin KABG+Kapak Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi

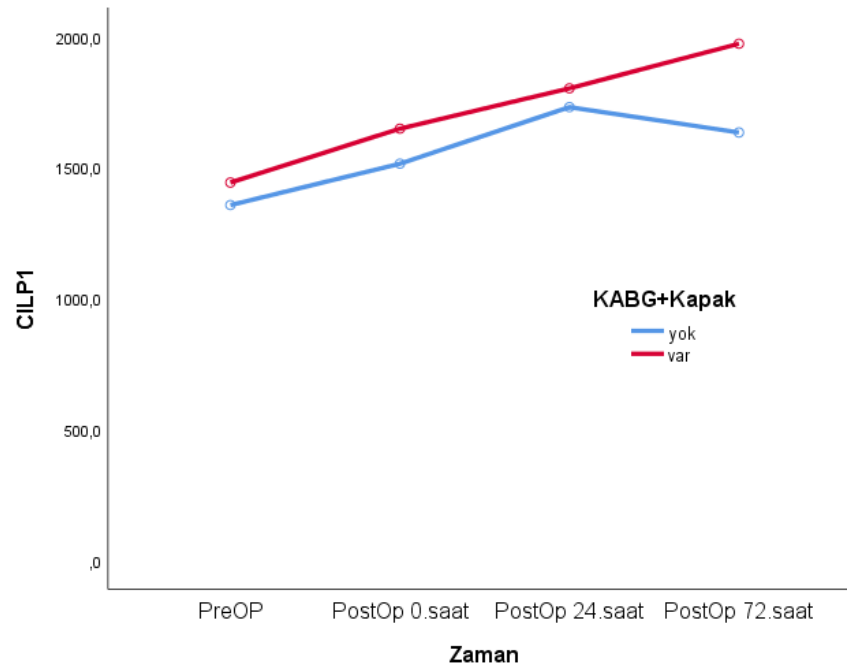
Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat ölçümleri KABG+kapak cerrahisi durumuna göre Tablo 4.35'te verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,749, p=0,486). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=6,771, p=0,001), ancak hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,256, p=0,614).

Tablo 4.35. CILP1 düzeyinin zamana ve KABG+kapak cerrahisi yapılma durumuna göre değişimi

KABG +KAPAK	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Yok	57	1356,56 ± 901,25	1514,58 ± 1082,18	1730,85 ± 1195,73	1633,93 ± 1061,85
Var	16	1442,68 ± 1654,35	1648,46 ± 1478,71	1802,63 ± 1239,36	1973,01 ± 1780,19
Tüm gruplar	73	1375,44 ± 1096,91	1543,92 ± 1170,26	1746,58 ± 1197,05	1708,25 ± 1247,85
		Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup
F-test istatistiği <sup>a</sup>		<b>6,771</b>		0,256	0,749
p-değeri <sup>a</sup>		<b>0,001</b>		0,614	0,486
Parsiyel $\eta^2$		<b>0,087</b>		0,004	0,01
Gözlenen Güç <sup>b</sup>		<b>0,932</b>			

<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

Hasta gruplarının CILP1 düzeyinin KABG+kapak cerrahisi durumuna göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.18’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 367,12 birimlik artışı ve 72.saatteki 403,85 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.36).



Şekil 4.18. CILP1 düzeyinin KABG ve kapak cerrahisi varlığına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.36. KABG+kapak cerrahisi varlığına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=73)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CLIP1	-181,89 [-476,09 – 112,3]	0,586
P-CILP1 – 24-CLIP1	-367,12 [-715,76 – -18,47]	<b>0,034</b>
P-CILP1 – 72-CLIP1	-403,85 [-718,27 – -89,43]	<b>0,005</b>
0-CLIP1– 24-CLIP1	-185,22 [-423,97 – 53,35]	0,233
0-CLIP1– 72-CLIP1	-221,96 [-459,09 – 15,18]	0,080
24-CLIP1– 72-CLIP1	-36,74 [-216,38 – 142,91]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.

#### 4.9.4. CILP1 Düzeylerinin Mitral+Triküspit Kapak Cerrahisi Yapılan Hastalardaki Değişimi

Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat düzeyleri Mitral+Triküspit kapak cerrahisi durumuna göre Tablo 4.37’de verilmiştir. CILP1 düzeyinin preoperatif ve post operatif değişimi mitral+triküspit cerrahisi dışındaki cerrahilerin yapıldığı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=25,684, p<0,001). Mitral+Triküspit cerrahisi yapılan hastalarda ise CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=4,636, p=0,200).

Tablo 4.37. CILP1 düzeyinin zamana ve mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılma durumuna göre değişimi

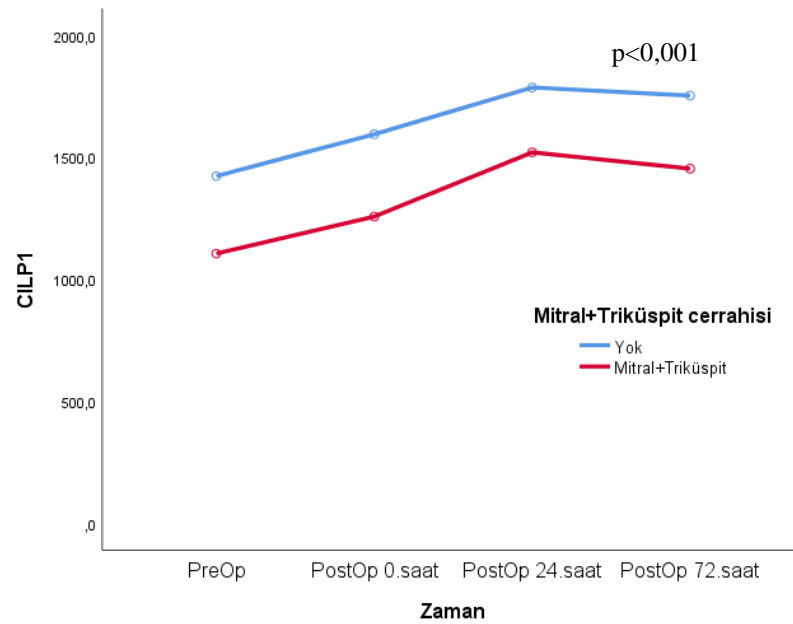
Mitral+ Triküspit Cerrahisi durumu	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ortanca (ÇADA)	Ortanca (ÇADA)	Ortanca (ÇADA)	Ortanca (ÇADA)
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Diğer cerrahiler	62	1054,4 (848,23 - 1311,06) 1423,33 ± 1183,39	1157,75 (968,43 - 1745,9) 1594,78 ± 1594,78	1370,69 (1066,22 - 2084,08) 1786,7 ± 1259,57	1269,27 (985,95 - 1888,7) 1753,41 ± 1331,98
Sadece mitral+triküspit	11	1106,94 (994,45 - 1263,43) 1105,52 ± 162,14	1172,34 (932,95 - 1496,49) 1257,28 ± 1257,29	1412,91 (910,62 - 1790,35) 1520,46 ± 757,13	1351,51 (1031,38 - 1635,72) 1453,73 ± 552,38
		Etki	Zaman		
Mitral+ Triküspit dışı cerrahiler					
Test istatistiği <sup>a</sup>			<b>25,684</b>		
p-değeri <sup>a</sup>			<b>&lt;0,001</b>		
Sadece Mitral+ Triküspit Var					



Test istatistiği <sup>a</sup>	4,636
p-değeri <sup>a</sup>	0,200

<sup>a</sup>Friedman Testi.

CILP1 düzeyinin Mitral+Triküspit kapak cerrahisi durumuna göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.19’da gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 0.saatteki ( $p<0,01$ ), 24.saatteki ( $p<0,001$ ) ve 72.saatteki ( $p<0,01$ ) artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.38).



Şekil 4.19. CILP1 düzeyinin mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılmaya göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.38. CILP1 düzeyinin mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılmayan hastalarda zamana göre değişimi(n=62)

Karşılaştırma	Standardize edilmiş test istatistiği	p <sup>a</sup>
Sadece Mitral+Triküspit kapak cerrahisi dışındakiler		
P-CILP1 – 0-CILP1	-3,269	<b>0,006</b>
P-CILP1 – 24-CILP1	-4,869	<b>&lt;0,001</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-3,548	<b>0,002</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-1,600	0,658
0-CILP1– 72-CILP1	-0,278	1,000
24-CILP1– 72-CILP1	1,322	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi p-değeri.

#### 4.10. CILP1 Düzeylerinin Müdahale Edilen Kapak Sayısına Göre Operasyon Sonrasında Değişimi

Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat ölçümlerinin kapak sayısına göre Tablo 4.39’da verilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,324, p=0,724). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=6,688, p=0,002), ancak hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (F=0,021, p=0,885).

Tablo 4.39. CILP1 düzeyinin zamana ve müdahale edilen kapak sayısına göre değişimi

Grup	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Tek kapak	22	1278,59 ± 1150,29	1327,71 ± 963,84	1663,68 ± 1106,52	1661,42 ± 1411,29
2 kapak ve üzeri	24	1230,11 ± 877,34	1401,98 ± 912,71	1575,08 ± 901,17	1560,11 ± 938,81
Tüm gruplar	46	1253,29 ± 1005,73	1366,46 ± 927,75	1617,46 ± 994,21	1608,56 ± 1175,83
	Etki	Zaman	Grup	Zaman x Grup	
	F-test istatistiği <sup>a</sup>	<b>6,688</b>	0,021	0,324	
	p-değeri	<b>0,002</b>	0,885	0,724	
	Parsiyel $\eta^2$	<b>0,132</b>			
	Gözlenen Güç <sup>b</sup>	<b>0,906</b>			

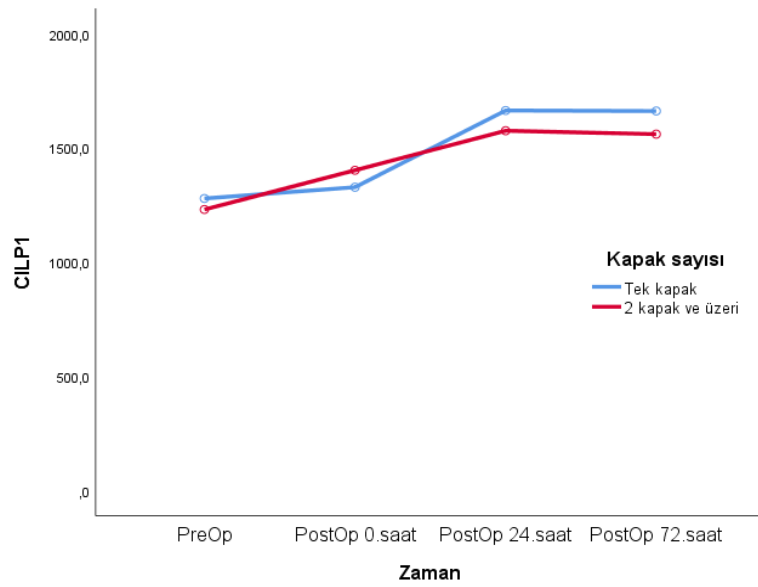
<sup>a</sup>Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Greenhouse-Geisser düzeltmesi, <sup>b</sup>alfa=0,05.

Hasta gruplarının CILP1 düzeyinin kapak sayısına göre operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.20’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 365,04 birimlik artışı ve 72.saatteki 356,42 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Müdahale edilen kapak sayısına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi (n=46)

Karşılaştırma	Ort. fark [%95 GA <sup>a</sup> ]	p <sup>a</sup>
P-CILP1 – 0-CILP1	-110,5 [-289,44 – 68,44]	0,570
P-CILP1 – 24-CILP1	-365,04 [-710,32 – -19,75]	<b>0,033</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-356,42 [-680,37 – -32,47]	<b>0,024</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-254,54 [-532,68 – 23,60]	0,091
0-CILP1– 72-CILP1	-245,92 [-506,92 – 15,07]	0,075
24-CILP1– 72-CILP1	8,62 [-220,30 – 237,54]	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi güven aralığı ve p-değeri.



Şekil 4.20. CILP1 düzeyinin müdahale edilen kapak sayısına göre operasyon sonrasında değişimi

#### 4.11. CILP1 Düzeylerinin Müdahale Edilen Damar Sayısına Göre Operasyon Sonrasında Değişimi

Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat düzeyleri müdahale edilen damar sayısına göre Tablo 4.41’de verilmiştir. CILP1 düzeyinin preoperatif ve post operatif değişimi müdahale edilen damar sayısı 4 ve üzeri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=17,084, p=0,001). Müdahale edilen damar sayısı 2 ve altı (ki-kare=2,280, p=0,516) ve üç (ki-kare=6,257, p=0,100) olan hastalarda CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

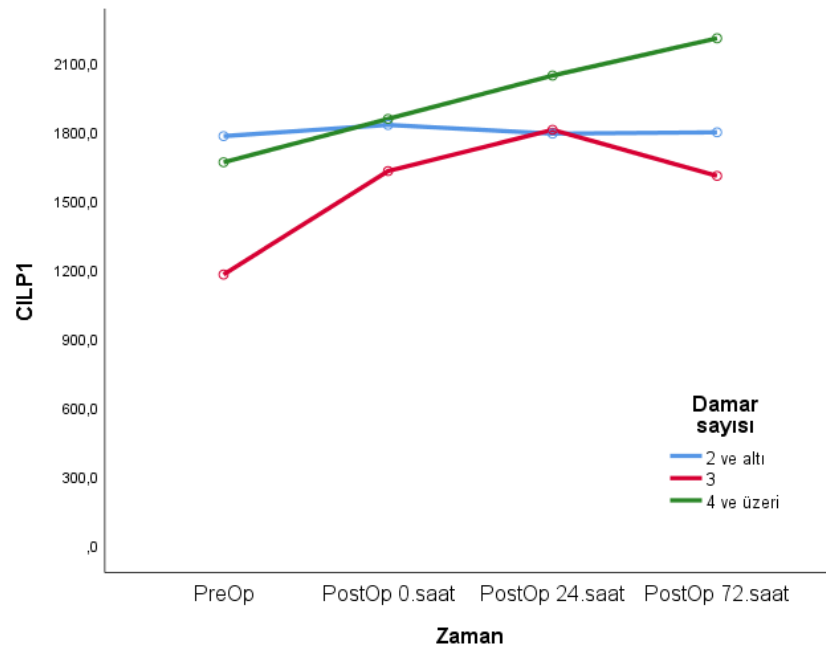
Tablo 4.41. CILP1 düzeyinin zamana ve müdahale edilen damar sayısına göre değişimi

Damar sayısı	N	P-CILP1	0-CILP1	24-CILP	72-CILP1
		Ortanca (ÇADA) Ort ± SS	Ortanca (ÇADA) Ort ± SS	Ortanca (ÇADA) Ort ± SS	Ortanca (ÇADA) Ort ± SS
2 ve altı	10	1054,4 (811,79 - 1462,46)	1379,55 (1092,91 - 1952,14)	1437,15 (1188,62 - 2077,61)	1202,44 (965,46 - 1836,7)
		1777,8 ± 1715,69	1826,3 ± 1342,81	1788,49 ± 1076,24	1794,26 ± 1643,63
3	14	940,62 (848,23 - 1285,73)	1080,42 (806,62 - 1980,59)	1393,74 (1066,22 - 2084,08)	1266,14 (1021,79 - 1527,71)
		1174,92 ± 589,95	1625,57 ± 1382,84	1805,08 ± 1362,27	1604,52 ± 1152,63
4 ve üzeri	19	999,01 (811,79 - 1462,46)	1331,54 (995,23 - 1771,06)	1484,63 (1078,07 - 2240,84)	1579,01 (1083,63 - 2528,06)

Etki	Zaman	1663,76 ± 1612,02	1852,81 ± 1626,3	2041,22 ± 1576,73	2203,72 ± 1693,52
2 ve altı	Test istatistiği <sup>a</sup>	2,280			
	p-değeri <sup>a</sup>	0,516			
3	Test istatistiği <sup>a</sup>	6,257			
	p-değeri <sup>a</sup>	0,100			
4 ve üzeri	Test istatistiği <sup>a</sup>	<b>17,084</b>			
	p-değeri <sup>a</sup>	<b>0,001</b>			

<sup>a</sup>Friedman Testi.

Müdahale edilen damar sayısına göre CILP1 düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimi Şekil 4.21’de gösterilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki ve 72.saatteki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.42).



Şekil 4.21. CILP1 düzeyinin müdahale edilen damar sayısına göre operasyon sonrasında değişimi

Tablo 4.42. Müdahale edilen damar sayısının 4 ve üzeri olmasına göre düzeltilmiş CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi

Karşılaştırma	Standardize edilmiş test istatistiği	p <sup>a</sup>
Damar sayısı 4 ve üzeri		
P-CILP1 – 0-CILP1	-2,262	0,142
P-CILP1 – 24-CILP1	-3,895	<b>0,001</b>
P-CILP1 – 72-CILP1	-3,141	<b>0,010</b>
0-CILP1– 24-CILP1	-1,634	0,614
0-CILP1– 72-CILP1	-0,88	1,000
24-CILP1– 72-CILP1	0,754	1,000

<sup>a</sup>Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi p-değeri.

#### 4.12. Diğer Korelasyon Bulguları

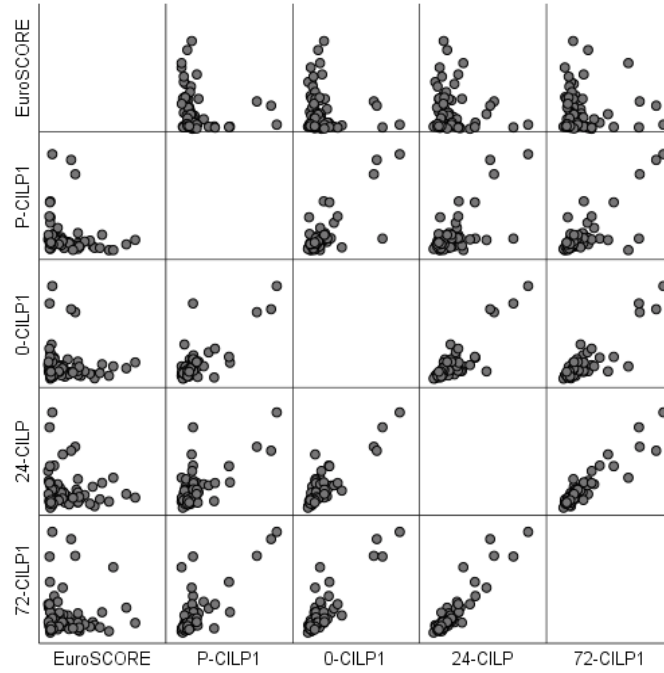
Preoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP düzeyleri ile APACHE II ve EuroSCORE II arasındaki ilişki Tablo 4.43’de verilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça EuroSCORE II düzeyinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,34$ ,  $p=0,004$ ). Troponin-I düzeyi ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,001$ ) ve BNP düzeyi ( $r_s=0,64$ ,  $p<0,001$ ) arttıkça EuroSCORE II düzeyinin de artmakta olduğu bulunmuştur. Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça BNP düzeyinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,29$ ,  $p=0,013$ ). Preoperatif BNP düzeyi arttıkça, preoperatif Troponin-I düzeyinin ( $r_s=0,65$ ,  $p<0,001$ ) ve APACHE II düzeyinin ( $r_s=0,24$ ,  $p=0,043$ ) artmakta olduğu bulunmuştur. EuroSCORE II düzeyi arttıkça APACHE II düzeyinin de artmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,65$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 4.43).

Tablo 4.43. Preoperatif ölçülerin APACHE II ve EuroSCORE II ile ilişkisi (n=73)

Değişken		Apache	EuroSCORE	P-CILP1	TrI-P
<b>Apache</b>	$r_s$	1			
	p	-			
<b>EuroSCORE</b>	$r_s$	<b>0,451</b>	1		
	p	<b>&lt;0,001</b>	-		
<b>P-CILP1</b>	$r_s$	-0,088	<b>-0,338</b>	1	
	p	0,461	<b>0,004</b>	-	
<b>Troponin-IP</b>	$r_s$	0,176	<b>0,519</b>	-0,154	1
	p	0,137	<b>&lt;0,001</b>	0,195	-
<b>BNP-P</b>	$r_s$	<b>0,237</b>	<b>0,643</b>	<b>-0,290</b>	<b>0,65</b>
	p	<b>0,043</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>	<b>&lt;0,001</b>

$r_s$ : Spearman rho korelasyon katsayısı, p: önemlilik düzeyi (çift-yönlü).

Preoperatif ve postoperatif CILP1 ölçüm düzeyleri ve EuroSCORE II arasındaki ilişkinin saçılım grafiği Şekil 4.22’de verilmiştir. Preoperatif CILP1 düzeyi ile EuroSCORE II ( $r_s=-0,34$ ,  $p=0,004$ ) ve BNP ölçümleri arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyi ile postoperatif 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,35$ ,  $p=0,002$ ) (Tablo 4.44).



Şekil 4.22. CILP1 ölçümleri ve EuroSCORE II arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

Postoperatif 24.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,015$ ). Benzer olarak postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında da pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,27$ ,  $p=0,019$ ). Postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,28$ ,  $p=0,016$ ) (Tablo 4.28).

Hastaların preoperatif ve postoperatif CILP1 düzeyleri ile VIS, yoğun bakım süresi ve toplam yatış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. CILP1 ölçümlerinin VIS, yoğun bakım ve toplam yatış süresi ile ilişkisi

Ölçüm		VIS	Yoğun bakım yatış süresi	Toplam yatış süresi
<b>P-CILP1</b>	$r_s$	-0,046	0,026	-0,186
	p	0,701	0,826	0,116
<b>0-CILP1</b>	$r_s$	0,182	0,175	-0,141
	p	0,124	0,138	0,233
<b>24-CILP</b>	$r_s$	0,188	0,177	-0,118
	p	0,112	0,133	0,319
<b>72-CILP1</b>	$r_s$	0,173	0,214	-0,013
	p	0,144	0,069	0,913

$r_s$ : Spearman rho korelasyon katsayısı, p: önemlilik düzeyi (çift-yönlü).

Hastaların preoperatif ve postoperatif CILP1 düzeyleri arasındaki farklar ile VIS, yoğun bakım süresi ve toplam yatış süresi arasındaki ilişki Tablo 4.45'te sunulmuştur. Preoperatif ve postoperatif 0.saat CILP1 düzeyleri arasındaki farkın artışı ile VIS düzeyindeki azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,26$ ,  $p=0,032$ ).

Tablo 4.45. CILP1 düzeylerinin farkı ile VIS, yoğun bakım süresi ve toplam yatış süresi arasındaki ilişki

Ölçüm farkı		VIS	Yoğun bakım yatış süresi	Toplam yatış süresi
<b>0-CILP1 – P-CILP1 farkı</b>	$r_s$	<b>-0,251*</b>	-0,115	-0,069
	p	<b>0,032</b>	0,332	0,563
<b>24-CILP1 – P-CILP1 farkı</b>	$r_s$	-0,177	0,001	-0,050
	p	0,133	0,999	0,672
<b>72-CILP1 – P-CILP1 farkı</b>	$r_s$	-0,219	-0,142	-0,164
	p	0,062	0,229	0,164
<b>24-CILP1 – 0-CILP1 farkı</b>	$r_s$	0,049	0,024	0,018
	p	0,679	0,840	0,881
<b>72-CILP1 – 0-CILP1 farkı</b>	$r_s$	0,008	-0,047	-0,102
	p	0,947	0,691	0,390
<b>72-CILP1 – 24-CILP1 farkı</b>	$r_s$	-0,005	-0,164	-0,187
	p	0,967	0,164	0,114

$r_s$ : Spearman rho korelasyon katsayısı, p: önemlilik düzeyi (çift-yönlü). \* $p<0,05$ .

Operasyon öncesinden operasyon sonrası 72.saate kadar CILP1, Troponin-I ve BNP düzeylerindeki yüzde değişimin diğer klinik ölçümler ile ilişkisi Tablo 4.46'da verilmiştir. Operasyon sonrası 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde

değişim EF% arttıkça azalmakta ( $r_s=-0,32$ ,  $p=0,005$ ) ve kreatinin klirensi düzeyi arttıkça azalmakta ( $r_s=-0,23$ ,  $p=0,048$ ) olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.46. CILP1, Troponin-I ve BNP düzeyindeki yüzde değişimin ilişkisi

Değişken	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1.% değişim CILP1	1												
2.% değişim Troponin-I	$r_s$ -0,021	1											
	p 0,861												
3.% değişim BNP	$r_s$ -0,072	<b>,235*</b>	1										
	p 0,544	0,046											
4.Yaş	$r_s$ 0,11	0,079	-0,072	1									
	p 0,356	0,505	0,544										
5.EF%	$r_s$ <b>-,322*</b>	0,071	<b>,329*</b>	0,006	1								
	p 0,005	0,552	0,005	0,963									
6.KPB süresi (dk)	$r_s$ <b>,256*</b>	<b>,232*</b>	-0,187	0,225	-0,131	1							
	p 0,029	0,048	0,112	0,055	0,269								
7.Klemp süresi (dk)	$r_s$ 0,216	<b>,337*</b>	-0,17	0,208	-0,074	<b>,947*</b>	1						
	p 0,068	0,004	0,154	0,079	0,536	<0,001							
8.YB Yatış süresi	$r_s$ 0,112	0,138	-0,225	<b>,381*</b>	-0,03	<b>,526*</b>	<b>,533*</b>	1					
	p 0,345	0,243	0,055	0,001	0,803	<0,001	<0,001						
9.Toplam yatış süresi	$r_s$ 0,212	0,178	<b>-,289*</b>	<b>,320*</b>	-0,202	<b>,407*</b>	<b>,422*</b>	<b>,526*</b>	1				
	p 0,071	0,133	0,013	0,006	0,086	<0,001	<0,001	<0,001					
10.CrCL (mil/dk)	$r_s$ <b>-,232*</b>	<b>-,233*</b>	0,152	<b>-,536*</b>	<b>,292*</b>	<b>-,347*</b>	<b>-,332*</b>	<b>-,282*</b>	<b>-,301*</b>	1			
	p 0,048	0,047	0,199	<0,001	0,012	0,003	0,004	0,016	0,01				
11.VIP skoru	$r_s$ 0,206	0,172	<b>-,251*</b>	<b>,348*</b>	-0,2	<b>,492*</b>	<b>,500*</b>	<b>,561*</b>	<b>,353*</b>	<b>-,385*</b>	1		
	p 0,080	0,145	0,032	0,003	0,089	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,001			
12.Damar sayısı	$r_s$ 0,135	<b>-,308*</b>	0,070	0,223	<b>-,351*</b>	0,036	-0,150	0,098	-0,020	-0,147	0,001	1	
	p 0,254	0,008	0,558	0,058	0,002	0,765	0,208	0,410	0,870	0,215	0,993		
13.Kapak sayısı	$r_s$ 0,075	<b>,331*</b>	<b>-,403*</b>	-0,002	-0,159	<b>,333*</b>	<b>,473*</b>	<b>,296*</b>	<b>,464*</b>	<b>-,267*</b>	<b>,401*</b>	<b>-,594*</b>	1
	p 0,526	0,004	<0,001	0,985	0,180	0,004	<0,001	0,011	<0,001	0,022	<0,001	<0,001	
14.APACHE II	$r_s$ 0,080	<b>,247*</b>	-0,018	<b>,550*</b>	-0,158	<b>,347*</b>	<b>,371*</b>	<b>,443*</b>	<b>,349*</b>	<b>-,460*</b>	<b>,649*</b>	0,065	<b>,307*</b>
	p 0,502	0,036	0,884	<0,001	0,182	0,003	0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	0,587	0,008
15.Euroscore II	$r_s$ 0,205	0,023	<b>-,448*</b>	<b>,323*</b>	<b>-,444*</b>	<b>,391*</b>	<b>,428*</b>	<b>,343*</b>	<b>,532*</b>	<b>-,599*</b>	<b>,518*</b>	-0,054	<b>,614*</b>
	p 0,082	0,849	<0,001	0,005	<0,001	0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,647	<0,001

$r_s$ : Spearman rho korelasyon katsayısı, p: önemlilik düzeyi (çift-yönlü). \* $p<0,05$ .



## 5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelindeki mortalite ve morbiditenin en sık görülen sebeplerindendir (1). Kalp yetmezliğinde yeni gelişen tedavilerin etkisiyle hayatta kalma oranları iyileşirken, prevelansın artmasıyla birlikte kalp yetmezliğinin tanı ve tedavisinin yol açtığı ekonomik yük giderek ağırlaşmaktadır. Bu nedenle uygun maliyetli, kişiye özgü tedavi planı önem kazanmıştır (2).

Kalp yetmezliğinin gelişimini belirleyen patolojik yeniden şekillenmede, kardiyomiyosit hasarı, ESM ve koroner mikrosirkülasyondaki değişiklikler etkili olmaktadır. Kardiyak fibrozis birçok hastalıkta ventrikül fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunarak kalp yetmezliği gelişmesine yol açabilir (6). Kardiyak fibrozisin kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Farklı kardiyak patolojilerde gelişen miyokardiyal fibrozisin patofizyolojik heterojenliği ve miyokard hasarına karşı fibroblast yanıtlarının karmaşıklığı, miyokard hastalığında anti-fibrotik stratejilerin geliştirilmesini büyük ölçüde karmaşık hale getirmektedir (74).

Kardiyak fibrozisin temelinde fibroblast aktivasyonu ve miyofibroblastlar vardır. Miyofibroblast aktivasyonunun mekanizmaları, miyokardiyal fibrotik cevaba neden olan spesifik yaralanma tipine bağlı olmasına rağmen, bazı ortak basamaklar mevcuttur. Miyokard hasarını takiben salınan nörohumoral medyatörler, sitokinler ve büyüme faktörleri, miyokard hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak fibrojenik hücre içi sinyalleşme kaskadlarını başlatır. Renin-angiotensin-aldosteron sistemi,  $\beta$ -adrenerjik sistem, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13 gibi inflamatuvar regülatörler, TGF- $\beta$  ailesi gibi sistemler nörohumoral medyatörler arasındadır. Hücre içi sinyalleşme kaskadları ile protein sentezi artar. Artan matriselüler protein senteziyle fibrojenik bir ortam oluşur. Miyokard fibrozisini başlatan uyarıyla birlikte kardiyak fibroblastların yanı sıra dolaşımdaki profibroblastlar, epikardiyal epitelyal hücreler ve endotelyal hücreler miyofibroblasta dönüşebilir. Aynı zamanda bağışıklık hücreleri, vasküler hücreler ve kardiyomiyositler de profibrotik mediatörler salgılayarak fibrozise katkı sağlar. Aktive olan bazı fibroblast benzeri hücrelerin alt popülasyonları hem onarıcı hem de interstisyel/perivasküler fibroziste önemli koruyucu etkiler gösterse de nihayetinde fibrotik değişiklikler sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozabilir. Bu nedenle fibroblast aktivasyonu, miyokardiyal hasarı takiben kritik onarıcı bir yanıt

olabilirken, zamanla hasta için genellikle fonksiyon bozukluğu, morbidite ve mortalite şeklinde olumsuz sonuçlar doğurabilir (74, 75).

Histopatolojik olarak fibrozis, replasman fibrozisi, interstisyel fibrozis ve perivasküler fibrozis olarak üç sınıfa ayrılır. Replasman fibrozisinde nekrotik kardiyomiyositlerin yerini kolajen temelli skar dokusu alır. Ciddi miyosit hasarının olmadığı durumlarda endomisyal ve perimisyal aralıkta ESM proteinleri birikir ve buna interstisyel fibrozis denir. Mikrovasküler adventisyanın genişlemesiyle görülen fibrozis ise perivasküler fibrozistir. Replasman fibrozisi onarıcı bir yanıttır ve insan miyokardının primer nekrotik hasar karşısında rejenerasyonunun olmadığını göstermektedir. İnterstisyel ve perivasküler fibrozis ise fibrojenik uyarıların uzun süreli aktivasyonundan kaynaklanabilir. Replasman fibrozisi ağırlıklı olarak sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. İnterstisyel ve perivasküler fibrozis ise tipik olarak sol ventrikül kompliyansını azaltarak diyastolik fonksiyonu bozar ve sistolik fonksiyon üzerinde daha az belirgin veya geç etkiler yaratır. Ayrıca perivasküler fibrozis koroner mikrosirkülasyonu bozarak diyastolik disfonksiyonu hızlandırabilir (74).

Bir çok kardiyovasküler hastalığın klinik belirtisi olarak karşımıza çıkan kalp yetmezliğinde, miyokardiyal interstisyel fibrozis, ventriküler yeniden şekillenme ve azalmış ventrikül kompliyansı görülür. Kalp hastalığının neredeyse tüm etiyolojileri, doku kompliyasını azaltan ve kalp yetmezliğine ilerlemeyi hızlandıran aşırı ESM birikimi ile karakterize patolojik miyokardiyal yeniden yapılanmayı içerir. Fizyolojik olarak kardiyak fibroblastlar kardiyomiyositler için yapısal bir iskelet görevi görüp, mekanik kuvvetleri kalp dokusu boyunca dağıtan ve elektrik iletimine aracılık eden ESM homeostazisinden sorumludur. Ancak yaralanma sonrası rejeneratif kapasitesi sınırlı olan miyokard dokusunun onarım sürecinde fibroblastlar nekrotik kardiyomiyositleri temizleyerek miyokardın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korumaya yarayan fibrotik skar dokusunu oluşturur. Ancak bu fibrozis ventrikül dilatasyonu, kardiyomiyosit hipertrofisi ve apoptoz ile sonuçlanan patolojik değişiklikleri tetikler ve sonuçta konjestif kalp yetmezliğinin gelişmesine yol açabilir (7).

Kardiyak fibrozisin gelişmesine katkı sağlayan nörohumoral yollardan biri de TGF- $\beta$  ailesidir. TGF- $\beta$ , fibroblastlar üzerinde fibrozisin patogenezinde katkıda

bulunabilecek geniş bir doğrudan etki yelpazesine sahiptir. TGF- $\beta$  uyarımı, güçlü bir şekilde miyofibroblast dönüşümünü indükler ve aktive edilmiş fibroblastlar aracılığıyla ESM protein sentezini artırır (76, 77). Ayrıca TGF- $\beta$ , integrinlerin ekspresyonunu artırarak, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü, metalloproteinaz doku inhibitörü gibi proteaz inhibitörlerini indükleyerek ve MMP sentezini baskılayarak proteaz/anti-proteaz dengesini ESM koruyucu bir fenotipe doğru kaydırır. Ancak TGF- $\beta$ 'nin kardiyak fibroblast proliferasyonu üzerindeki etkileri hücre ortamına bağlı olarak değişmektedir. Bazı çalışmalar TGF- $\beta$ 'nin kardiyak fibroblastların proliferasyonunu uyardığını bildirirken diğer araştırmalar anti-proliferatif etkiler göstermiştir. Bu zıt bulgular farklı fibroblast popülasyonlarının değişik farklanmasıyla, farklı büyüme faktörlerinin etkisiyle ve farklı hücre ortamlarından kaynaklanmaktadır (74).

Kalp yetmezliği ile ilişkili olan kardiyak fibrozisi baskılamaya yönelik yeni tedavi arayışları devam ederken TGF- $\beta$  sinyalini hedefleyen yeni tedaviler son dönemde ön plana çıkmaktadır. Miyokard infarktüsünde nekrotik miyosit odaklarında artan TGF- $\beta$  sinyali ile ilişkili kolajen üretiminin arttığı ve proteaz inhibitörlerinin baskılanması ile ESM yıkımının sınırlandığı, bu şekilde TGF- $\beta$  sinyalinin kardiyak fibrozisi kontrol eden önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (78, 79). TGF- $\beta$  sinyaline yönelik tedavileri geliştirmeyi amaçlayan bir çalışmada infarktüslü fare kalplerinde CILP1'in aşırı miktarda sentezlendiğini keşfedilmiştir. Bu fare kalplerinde CILP1 üretimi TGF- $\beta$  ekspresyonuyla birlikte yükselmiştir. Bunun üzerine in vitro TGF- $\beta$  stimülasyonu ile kardiyak fibroblastlarda CILP1 üretiminin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca CILP1'in TGF- $\beta$ 'e bağlanarak, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesini sağlayan TGF- $\beta$ 'nin sağladığı Smad3 fosforilasyonunu baskılamıştır. TGF- $\beta$  aracılığıyla artan ve TGF- $\beta$  sinyalini inhibe eden CILP1 proteininin negatif feedback işlevine sahip olduğu, TGF- $\beta$  sinyalinin baskılanması için kardiyak fibroblastlar tarafından salgılandığı ve miyofibroblast dönüşümünü baskıladığı gösterilmiştir (14).

Kardiyak CILP1 ekspresyonunun insan enfarktüsü dokusunda ve miyokard enfarktüsünün ve kalbin aşırı basınç yüklemesinin prelinik modellerinde güçlü bir şekilde yükseldiğini gösterilmiştir. CILP1 ekspresyonunun, başlangıçtaki nedenden bağımsız olarak kardiyak ESM'deki değişikliklere karşı çok hassas olduğunun görülmesi nedeniyle CILP1'in kardiyak ESM'nin yeniden şekillenmesi için ideal bir belirteç olduğu düşünülmüştür (13).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda CILP1'in ESM yeniden şekillenmesinde önemli bir düzenleyici olduğu, basınç yüküne bağlı kardiyak fibrozisi hafiflettiği ve kardiyak fibrozis için belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (13-15, 18). Hatta kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmada dolaşımdaki F-CILP1'in düştüğü ve bu nedenle fibrozis belirteci olarak kullanılabilceği, pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül maladaptasyonunu göstermede, kalp yetmezliğinde prognozu göstermede bir belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (16, 17, 80). Bununla beraber yapılan hayvan deneyleri miyokard infarktüsü sonrası yeniden şekillenmeyi teşvik etmede CILP1'in patolojik rolünü ve miyofibroblast proliferasyonunu teşvik etmedeki yeni işlevini tanımlamış, patolojik kardiyak yeniden şekillenme için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini ortaya koymuştur (81). Ayrıca miksomatöz mitral kapak dejenerasyonunda kardiyak yeniden şekillenme için bir gösterge olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (82).

CILP1 ile ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli durumlarda kardiyak fibrozis belirteci ve kalp yetmezliği tedavisinde bir belirteç olarak kullanılabilceği öngörülmüşken bugüne kadar yapılmış hiçbir çalışma KPB'nin kardiyak etkilerini CILP1 üzerinden değerlendirerek incelememiştir. Biz bu çalışmada altta yatan patolojiden bağımsız olarak KPB ile açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda CILP1'in operasyon öncesi ve sonrası değerlerini ölçerek cerrahive KPB' nin etkilerini CILP1 ile gösterip gösteremeyeceğimizi ortaya koymayı amaçladık. CILP1 seviyelerindeki değişimin cerrahi, KPB ve aortik kros klemp uygulamaları sonrası gelişebilen miyosit hasarından sonra miyokardın durumu hakkında fikir verip veremeyeceğini göstermeyi hedefledik. Böylece cerrahi sonrası iyileşme veya prognozu göstermede bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını, preoperatif ölçümlerle mortalite ve morbidite hakkında fikir verip vermeyeceğini göstermeyi istedik.

Park ve arkadaşlarının 2020 yılında kalp yetmezliği olan hastalarla sağlıklı gönüllülerin miyokard dokusunu immünofloresan boyama ile karşılaştırdığı bir çalışma, kalp yetmezliği hastalarının (dokümanente iskemik kardiyomiyopatiye bağlı) miyokard dokusunun sağlıklı miyokard dokusuna kıyasla önemli derecede fibrozis içerdiğini ve bu fibrotik alanlarda CILP1 proteininin önemli miktarda artmış olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak sağlıklı gönüllülerle kalp yetmezliği olan hastaların serum örneklerini ELISA yöntemi ile çalışarak kalp yetmezliği olan hastaların dolaşımdaki F-

CILP1 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (16). Biz de bu çalışmamızda 41 korunmuş EF'li ve 32 düşük EF'li hastayı karşılaştırdık. Preoperatif alınan serum örneklerinde düşük EF'li hastaların CILP1 seviyelerinin korunmuş EF'li hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulduk ( $p=0.002$ ). Bunun yanı sıra hem düşük EF'li hem korunmuş EF'li hasta grubunda erken postoperatif dönemdeki CILP1 seviyelerinde hasta gruplarından bağımsız olarak bir miktar artış olduğu görülmüştür. CILP1 ister düşük EF'li ister korunmuş EF'li olsun postoperatif dönemde benzer seviyelerde artmaktadır. Bu durum cerrahi ve KPB sonrası tetiklenen protein sentezi ve yeniden şekillenme ile ilişkili olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı gösterilemese de korunmuş EF'li hasta grubunda 72. saate CILP1 seviyesindeki minimal düşüş, fibrotik yükü daha az olması nedeniyle kasılma kuvveti daha yüksek olduğu düşünülebilecek bu hasta grubunda, yani düşük fibrotik yükü olan hasta grubunda stabilizan yeniden şekillenme yanıtının daha hızlı geliştiğini, bu ESM proteininin miyokard doku stabilizasyonu için miyokard dokusuna daha hızlı katıldığını işaret ediyor olabilir.

BNP konjestif kalp yetmezliğinin tanısında ve takibinde kullanılan bir belirteçtir ve yetmezliğin şiddetlenmesi ile seviyeleri artmaktadır (83). Kardiyak troponin ve natriüretik peptitlerin sırasıyla akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği tanısında klinik uygulamada tercih edilen biyobelirteçler olduğu konusunda geniş bir fikir birliği vardır (84). Wang ve arkadaşlarının 2022 yılında kalp yetmezliği olan hastalarda CILP1'in prognostik değerinin henüz açıklığa kavuşturulmamış olmasından yola çıkarak dolaşımdaki CILP1 seviyelerinin bağımsız olarak kronik kalp yetmezliğinin sonuçlarını tahmin edip edemeyeceğini araştırdığı çalışmasında CILP1'in NT-proBNP'ye benzer şekilde kronik kalp yetmezliğinde bağımsız bir prognostik belirleyici olduğunu ve CILP-1 ile NT-proBNP'nin kombinasyonunun, tek başına NT-proBNP'ye göre tahmin doğruluğunu artırabileceğini ortaya koydu (80). Biz de bu çalışmamızda hastaların preoperatif Troponin-I ve BNP değerlerini ölçtük. Preoperatif Troponin-I ( $p=0,001$ ) ve BNP ( $p<0,001$ ) düzeylerinin, düşük EF'li hasta grubunda korunmuş EF'li hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu bulduk. Düşük EF'li hastaların artan fibrotik yükü ile kalp yetmezliğinin ilerlediği göz önüne alındığında düşük EF'li hasta grubunda preoperatif CILP-1 seviyelerinin Park ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi düşük, değişen derecelerde kalp yetmezliği ile

ilişkili olarak preoperatif Troponin-I ve BNP düzeylerinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Ancak Wang ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında bizim çalışmamızın aksine dolaşımdaki CILP1 miktarının kalp yetmezliği olan hastalarda arttığını ve NT-proBNP ile pozitif ilişkili olduğunu söylemiştir (80). Hatta bizim çalışmamızı destekler nitelikteki Park ve arkadaşlarının çalışmasına atıfta bulunarak kendi çalışmalarında tam tersi sonuç bulduklarını söyleyerek kendi çalışmalarındaki sonuçları Keranov ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla desteklemişlerdir (16, 17, 80). Bununla beraber Park ve ark.'nın çalışmasıyla Keranov ve ark.'nın çalışmasında elde edilen verilerin birbirine zıt olmasını açıklamaya çalışmışlardır. Buna göre iki çalışmada zıt sonuçlar elde edilmesinin sebebini ELİSA testindeki antikor hedeflerinin farklı olmasına bağlamışlardır. F-CILP'in doğrudan salgılanabilir veya iki parçaya bölünebilir (N-terminal ve C-terminal parçalar) olduğunu söyleyerek Park ve ark.'nın, F-CILP-1 seviyelerini spesifik olarak ölçmek için F-CILP-1'in bölünme bölgesini kapsayan bir antikor kullandığını ancak kendilerinin ve Keranov'un çalışmalarında ise N-terminal bölgesini hedefleyen ELİSA kitlerini kullandıklarını dolayısıyla hem F-CILP1 hem N-CILP1'i tespit ettiklerini ve zıtlığın buradan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda Park ve ark. gibi F-CILP-1 seviyelerini ölçmek için F-CILP-1'in bölünme bölgesini kapsayan antikor kullandık.

Çalışmamızda KPB'nin miyokard üzerindeki erken dönem etkilerini CILP1 ile gözlemleyip gözlemleyemeyeceğimizi değerlendirmek için tüm hastalarda postoperatif 0-24 ve 72. saatlerde CILP1 seviyelerini ölçtük. Buna göre CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $F=1,172$ ,  $p=0,316$ ), CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ( $F=8,709$ ,  $p<0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişmediğini bulduk ( $F=0,060$ ,  $p=0,808$ ). Buna göre hastaların düşük EF'li ya da korunmuş EF'li olmasından bağımsız olarak CILP1 seviyesindeki postoperatif değişimin anlamlı olduğu söyleyebiliriz.

Tüm hastalarda CILP1 düzeyinin operasyon sonrasındaki değişimine bakıldığında preoperatif ölçüme göre postoperatif 24.saatte CILP1 düzeyindeki 382,32 birimlik artış ( $p=0,004$ ) ve preoperatif ölçümüne göre postoperatif 72.saat

ölçümündeki 349,63 birimlik artış ( $p=0,003$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre KPB ile açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda CILP1 seviyesindeki bu artışı muhtemelen KPB, aortik kros klemp ve cerrahinin iskemi reperfüzyon, sistemik inflamasyon ve mekanik travma gibi etkileriyle tetiklenen ESM yapımına ve yeniden şekillenmeye bağlayabiliriz. CILP1 seviyesi KPB sonrası artmaktadır. Preoperatif ölçümlere göre 24. saat ölçümlerindeki artışın preoperatif ölçümlere göre 72. saat ölçümlerindeki artıştan daha yüksek olması 24. saatte ESM yapımının daha fazla olduğunu ve muhtemel yeniden şekillenme ile CILP1 proteinlerinin kardiyak ESM yapısına katılmasıyla 72. saate dolaşımdaki CILP1 seviyelerinin minimal olarak azalmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Bu Park ve ark.'larının çalışmalarında belirttiği gibi dolaşımdaki F-CILP'in kardiyak ekspresyonunun fazla olmasına rağmen TGF-  $\beta$ 'ya bağlanarak dokuda sekestre olması nedeniyle dolaşımdaki miktarının azalması olarak yorumlamasını doğrular niteliktedir (16). Muhtemelen örneklem genişliğinin yeterli olmaması nedeniyle 24. saate göre 72. saatteki değişimin (azalmanın) istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösteremedik. Bu nedenle çalışmamız CILP1 seviyelerindeki değişimlerin postoperatif erken dönemdeki yeniden şekillenmenin derecesini göstermede kesin sonuç verip vermeyeceği henüz ortaya koyamamıştır. Bununla beraber Wang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadan elde ettiği veriler ışığındaki yorumu, CILP1'in kalp yetmezliğinin derecesini gösterebileceği şeklindedir (80). Bu nedenle çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, daha geniş örneklem sayısı ile yapılacak çalışmalarda CILP1'in postoperatif dönemdeki yeniden şekillenmenin derecesini göstermede faydalı olabileceği konusunda umut vaat etmektedir.

CILP1 ile eş zamanlı Troponin-I ve BNP düzeyleri de ölçülmüştür. CILP1'e benzer olarak Troponin-I ( $F=1,018$ ,  $p=0,370$ ) ve BNP ( $F=0,105$ ,  $p=0,924$ ) düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Troponin-I düzeyinde CILP1 gibi zamana göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş ( $F=30,771$ ,  $p<0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişmediği bulunmuştur. ( $F=2,076$ ,  $p=0,154$ ). Buna göre Troponin-I da CILP1 gibi hastaların düşük EF'li ya da korunmuş EF'li olmasından bağımsız olarak istatistiksel anlamlı şekilde değişmektedir. Preoperatif ölçüme göre postoperatif Troponin-I düzeyinin 0.saatteki 6674,7 birimlik artışı, 24.saatteki 5601,83 birimlik artışı ve

72.saatteki 2349,13 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Troponin-I düzeyinin postoperatif 72.saatte, 0.saate (Troponin-I0 vs Troponin-I72 ort. fark=4325,57 [%95 GA=1746,54 - 6904,6]) ve 24.saate (Troponin-I24 vs Troponin-I72 ort. fark=3252,7 [%95 GA=1968,49 - 4536,9]) göre azalışları istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Buna göre CILP1 postoperatif en erken dönemde (0.saat) anlamlı olarak değişmezken Troponin-I muhtemelen KPB, aortik kros klemp ve cerrahinin etkisiyle postoperatif en erken dönemde en hızlı artışını göstermektedir. Takip eden süreçte muhtemel iyileşmeyle birlikte Troponin-I seviyeleri düşmekte, kardiyak yeniden şekillenme başlamakta ve bu şekilde CILP1 seviyesi yükselmektedir. Bunun yanı sıra BNP düzeyinin zamana göre değişiminin ( $F=16,815$ ,  $p<0,001$ ) ve hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $F=18,359$ ,  $p<0,001$ ). Korunmuş EF ( $F=43,318$ ,  $p<0,001$ ) ve düşük EF ( $F=4,205$ ,  $p<0,001$ ) hasta grupları için zamana göre değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yani hastaların korunmuş EF'li ve düşük EF'li olmasıyla ilişkili olarak BNP düzeyleri cerrahi sonrası erken dönemde yükselmekte, düşük EF'li hastalarda daha yüksek olmaktadır.

Preoperatif CILP1, Troponin-I ve BNP düzeyleri arasında korelasyon incelendiğinde preoperatif CILP1 düzeyindeki azalma ile BNP düzeyindeki artış arasında ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,29$ ,  $p=0,013$ ). Düşük EF'li hastalarda fibrozis ilişkili kalp yetmezliğinin derecesinin daha fazla olacağı göz önünde bulundurulduğunda BNP'si yüksek (kalp yetmezliği derecesi yüksek) olan hastaların dolaşımdaki CILP1 seviyelerinin düşük (kardiyak fibrotik yükü yüksek) olacağını söyleyebiliriz. Preoperatif BNP düzeyi düşük hastalarda hali hazırda daha az fibrozis geliştiğini ve dolaşımdaki CILP1 miktarının bu nedenle daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca preoperatif CILP1 düzeyi düşük olan hastalarda preoperatif ve postoperatif BNP ölçümlerindeki artış arasında ilişki olduğu bulunmuştur (BNP-24 için  $r_s=-0,45$ ,  $p<0,01$ ; BNP-72 için  $r_s=-0,30$ ,  $p=0,01$ ). Buna göre EF'si düşük olması nedeniyle preoperatif CILP1 düzeyi düşük olan hastalarda BNP düzeyindeki artışın postoperatif dönemde daha yüksek olacağını öngörebiliriz.

Benzer şekilde postoperatif 0.saat CILP1 düzeyi ile postoperatif 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,35$ ,  $p=0,002$ ). Bu veriler ameliyattan hemen sonra CILP1 seviyelerinin düşük olduğu hastalarda 24.saate



BNP düzeylerinin yükselebileceği açısından dikkatli olmak gerektiğini gösteriyor olabilir.

Postoperatif 24.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,015$ ). Preoperatif troponin-I düzeyi yüksek olan hastalarda 24. saat CILP1 düzeylerinin yüksek olması, preoperatif miyosit hasarı bulunan hastalarda daha önce harekete geçmiş tamir edici mekanizmalar ve hücrel sinyaller nedeniyle ESM yapımının daha fazla olduğunu gösteriyor olabilir. Benzer şekilde postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında da pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,27$ ,  $p=0,019$ ). Bu da preoperatif dönemde miyosit hasarı daha yüksek olan hastaların ESM üretimi ve muhtemel yeniden şekillenme ile fibrozisin ilk 24 saate başlayarak devam ettiğini gösterebilir.

Ayrıca postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,28$ ,  $p=0,016$ ). Operasyon sonrası 24.saate BNP düzeyi yüksek olan bir hastada CILP1 düzeyinin 72.saate daha düşük olması, preoperatif BNP yüksekliği olan hastalarda artmış fibrotik yük ile birlikte görülen yetmezlik nedeniyle ESM sentezinin diğer hastalara göre daha düşük olduğunu, hali hazırda fibrozisin oturmuş olmasıyla ilişkili olarak yeniden şekillenmenin artık yavaşladığını gösteriyor olabilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında ortaya çıkan bu korelasyon bulguları zayıftır. Ancak farklı belirteçlerin değişim miktarları ve birbirleriyle olan korelasyonları, cerrahi sonrası erken postoperatif dönemdeki miyokardın durumu hakkında daha kesin, objektif ve nicel veriler elde etmemizi sağlayabilir. Yapmış olduğumuz çalışma, bu amaçlarla yapılacak daha geniş örneklem sayılı ve daha spesifik hasta gruplarının dahil edileceği çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

CILP1 düzeyinin düşük EF'li kalp yetmezlikli hastalarda miyokard dokusunda artan ESM yapımına bağlı CILP1'in ESM yapısına katılarak kan dolaşımında daha az miktarda olduğunu, korunmuş EF'li hastalarda CILP1 düzeyinin fibrotik yükün da az olmasıyla dolaşımında daha yüksek miktarda olduğu gösteren Park ve arkadaşlarının destekler nitelikteki bu çalışmamızda CILP1 seviyesinin postoperatif erken dönemde yükselmeye başlamasının cerrahi, KPB ve aortik kros klemp uygulamasına bağlı

olduğu öngörüsünü değerlendirmek üzere CILP1 seviyelerinin KPB ve aortik kros klemp sürelerinden etkilenip etkilenmediğini değerlendirdik (16).

Uzamış aortik kros klemp ve KPB süresi, kardiyoplejik kardiyak arrest ve kardiyopulmoner bypass ile ilişkili miyokard hasarı ve inflamatuvar yanıtı bağı olarak kalp cerrahisini takiben morbidite ve mortalitede artış görülebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (85). Bu morbidite ve mortalite miyokard koruma yöntemleri ile oldukça düşük seviyelere indirilebilecekken belirli seviyelerin üzerinde uzun aortik kros klemp ve KPB süreleri mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilebilmektedir (86). Yapılan bir çalışmada daha uzun aortik kros klempin daha fazla oksidatif stress hasarına yol açtığı gösterilmiştir (87). Ancak bizim çalışmamızdan elde edilen verilere göre operasyon sonrasındaki CILP1 düzeyindeki yüzde değişim ile aortik kros klemp süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur ( $r_s=0,22$ ,  $p=0,068$ ). Daha uzun aortik klemp sürelerinin postoperatif komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (88). CILP1 değişimleri ile aortik kros klemp süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmaması miyokard koruma yöntemlerinin başarısıyla ilişkili olabilir (89).

Başka bir çalışma uzamış KPB süresinin, kardiyak cerrahi sonrası postoperatif morbidite ve mortaliteyi bağımsız olarak arttırdığını göstermektedir (90). KPB bağı iskemik reperfüzyon hasarı açık kalp cerrahisinde sık görülen bir komplikasyondur ve insidansı %8-15'e kadar çıkmaktadır (91). Şu anda, patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak aşırı kalsiyum yüklenmesi, enerji metabolizması bozukluğu, artmış serbest oksijen radikalleri ve yoğun inflamatuvar yanıtın miyokardiyal iskemik reperfüzyon hasarında etkili olduğu düşünülmektedir (89, 92). Bizde çalışmamızda KPB süresinin CILP1 üzerindeki etkisini değerlendirdik. Buna göre operasyon öncesine göre postoperatif 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişim KPB süresi arttıkça artmakta ( $r_s=0,26$ ,  $p=0,029$ ) olduğunu bulduk. Uzamış KPB süresine bağı gelişen daha yüksek iskemik reperfüzyon hasarının daha yoğun kardiyak ESM üretimini tetikleyeceği düşünülürse CILP1 seviyelerinin KPB süresi uzadıkça artması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda KPB süresinin artmasıyla CILP1 seviyelerinin postoperatif dönemde artıyor olması CILP1 ilişkili ESM üretiminin devam eden süreçte belirginleşmesi ile ilişkili olabilir.

Aortik kross klemp ve KPB sürelerinin CILP1 ile etkisini değişkenlerden arındırarak değerlendirmek için aortik kros klemp ve KPB sonrası iskemi reperfüzyon ve sistemik inflamasyonu gösteren spesifik parametrelerin nicel olarak belirlenmesi ve bu şekilde CILP1 ile korelasyonunun değerlendirilmesi daha faydalı olabilir.

Mortaliteyi tahmin etmeye yönelik geliştirilmiş modellerin kullanımının doğru öngörüler sağladığı ve kurumlar arasında riske göre ayarlanmış yoğun bakım süresinde büyük farklılıklar olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (93). Kalp ameliyatı geçiren hastalar için, klinik tahmin modelleri ameliyat mortalitesini tahmin etmede başarılı olmaktadır ve performans kıyaslamasında kullanılmaktadır (94). CILP1 proteinin prognostik değerini göstermek için Wang ve arkadaşlarının yaptığı 210 kronik kalp yetmezliği (sol ventrikül EF<50) olan hastanın dahil olduğu prospektif gözlemsel çalışmada ilk defa dolaşımdaki CLIP1 proteininin kronik kalp yetmezliğinde mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ve NT-proBNP'ye göre prognostik öngörüü önemli ölçüde iyileştirebileceğini bulmuştu. Biz de çalışmamızda CILP1'in ilk defa preoperatif risk değerlendirmede ve cerrahi sonrası erken dönemde prognozu belirlemede yardımcı bir araç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek amacıyla CILP1'in EuroSCORE II, APACHE II ve VIS ile korelasyonunu inceledik.

EuroSCORE II için yapılan analizde CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk (F=0,347, p=0,728). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (F=7,289, p=0,001), ancak düşük risk ve orta-yüksek risk gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (F=0,031, p=0,861). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 361,31 birimlik artışın ve 72.saatteki 356,14 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu değerlendirildi (p<0,05). Buna göre EuroSCORE II değerinin düşük ya da orta-yüksek olması ile CILP1 değerlerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır. Bununla beraber korelasyon analizi yapıldığında EuroSCORE II değeri ile preoperatif CILP1 düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s = -0,34$ , p=0,004). Başka değişle operasyon öncesinde CILP1 düzeyi azaldıkça EuroSCORE II değerinin artma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Daha önce preoperatif CILP1 düzeyi yüksek olan hastaların EF'lerinin daha yüksek olduğunu söylemiştik. Buna göre preoperatif CILP1 düzeyi düşük olanların EF'lerinin

daha düşük olacağını, bununla beraber EuroSCORE II skorlarının daha yüksek olacağını ve bu şekilde indirekt olarak CILP1 düzeyi düşük olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Toponin-I düzeyi ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,001$ ) ve BNP düzeyi ( $r_s=0,64$ ,  $p<0,001$ ) arttıkça EuroSCORE II değerlerinin de artmakta olması da EuroSCORE II ile CILP1'in negatif ilişkisini destekler niteliktedir. EuroSCORE II preoperatif mortalite tahmini için risk yüzdesi vermektedir (49). Ancak hangi değer aralıklarının düşük, orta ya da yüksek risk olarak değerlendirileceğine yönelik bir limit değeri yoktur ve her çalışma bunu kendi çalışmasındaki popülasyondan elde ettiği veriler doğrultusunda oluşturmaktadır (95-98). Bunun yanı sıra EuroSCORE II'nin mortalite risk tahminindeki başarısını ölçmek için yapılan çalışmalarda mortalite hastane içi mortalite, 30 günlük mortalite, 90 günlük mortalite vb. olarak farklı farklı değerlendirilmektedir (49). Biz çalışmamızda risk düzeyi gruplamasını Silverborn ve arkadaşlarının geniş kapsamlı çalışmasını referans alarak yaptık ancak çalışmamızdaki mortalite göz ününde bulundurarak yüksek risk grubu ve düşük-orta risk grubu olarak 2 grupta inceledik (73). Mortaliteyi hastane içi mortalite olarak kabul ettik. CILP1 değerinin mortalite riskini belirlemedeki gücünü ölçmek için daha geniş örneklemlerle çalışmalarda farklı mortalite süreleri ile değerlendirme yapmak daha fazla bilgi verici olabilir. Aynı zamanda skorlama sistemleriyle indirekt değerlendirmelerin yanı sıra direkt gerçekleşen mortalite üzerinden CILP1'in cerrahi sonrası mortalite risk tahmininde güçlü olup olmadığını göstermek faydalı olacaktır.

APACHE II için yapılan analizde CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve APACHE II düzeyi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk ( $F=1,245$ ,  $p=0,294$ ). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,458$ ,  $p<0,001$ ), ancak APACHE II düzeyi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $F=1,038$ ,  $p=0,359$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 380,40 birimlik artışı ve 72.saatteki 360,27 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu değerlendirildi ( $p<0,01$ ). Ayrıca postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 218,47 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). APACHE II düzeyinin CILP1 preoperatif ve postoperatif ölçümleri ile korelasyon ilişkisinin anlamlı olmadığı ( $p>0,05$ ) ve CILP1 düzeyindeki operasyon sonrası yüzde değişimin de APACHE II düzeyi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur ( $r_s = 0,08$ ,  $p=0,502$ ).

Korelasyon bulgularına göre EuroSCORE II değeri arttıkça APACHE II değerinin artmasına bağlı olarak ( $r_s=0,65$ ,  $p<0,001$ ) preoperatif mortalite açısından yüksek riskli hastaların postoperatif mortalite riskinin yüksek olacağını söyleyerek CILP1'in postoperatif mortaliteyi tahmin etmede başarılı olacağını söylemek doğru olmayacaktır. Aynı şekilde APACHE II değerlerine göre risk derecelerini gruplandırma yaparken EuroSCORE II'de olduğu gibi standart limit değerlerinin olmaması CILP1'in postoperatif risk tahminini gerçekleştirip gerçekleştirmeyeceğini değerlendirmede başarısız olmasına yol açmış olabilir. Yine CILP1 değerlerinin ve değişiminin postoperatif yoğun bakımdaki mortaliteyi tahmin edip edemeyeceğini göstermek için skorlama sistemlerini indirekt kullanmak yerine direkt mortalite ve morbidite ilişkili parametrelerle değerlendirilmesinin ve daha geniş örneklemlerle çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı görüşündeyiz.

VIS için yapılan analizde CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve VIS düzeyi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk ( $F=2,432$ ,  $p=0,084$ ). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,077$ ,  $p<0,001$ ), ancak VIS düzeyi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $F=2,855$ ,  $p=0,095$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 363,20 birimlik artışın ve 72.saatteki 325,07 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu değerlendirildi ( $p<0,01$ ). Ayrıca postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 201,23 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Buna göre CILP1 düzeyine bakarak hastaların inotrop ihtiyacının fazla olup olmayacağını söylememiz mümkün gözükmemektedir. Ancak preoperatif ve postoperatif 0.saat CILP1 düzeyleri arasındaki farkın yüksek olması ile VIS değerlerinin düşük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,26$ ,  $p=0,032$ ). Preoperatif ve postoperatif 0.saat CILP1 düzeyleri arasındaki farkın yüksek olması, cerrahi sonrası ESM üretimi yanıtının bu hastalarda daha fazla olduğunu ifade ediyor olabilir. Buna göre ESM yanıtı fazla olan hastalarda yeniden şekillenme ile kardiyak iyileşme daha güçlü gerçekleştiği için VIS skorları düşük, inotrop ihtiyaçları daha az olabilir.

Postoperatif mortaliteyi ve tedaviye yanıtı tahmin eden skorlama sistemleri ile CILP1 in ilişkisi üzerinden CILP1'in yüzde değişiminin mortaliteyi ya da postoperatif durumu tahmin edip edemeyeceği tartışmalı olabilir. Kalp ameliyatı geçiren hastalar

için yoğun bakım süresinin doğru tahmini, uzun süreli yoğun bakım süresi gerekebilecek hastaların erken belirlenmesini, değiştirilebilir risk faktörlerini gözden geçirmeyi, yoğun bakım kaynaklarını doğru planlamayı sağlayabilmektedir (99). Bu nedenle CILP1 değerlerinin yoğun bakım yatış süresi ve toplam yatış süresi ile ilişkisini inceledik. Buna göre CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve yoğun bakım süresi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,197$ ,  $p=0,843$ ). Yani yoğun bakım yatış süreleri 2 günden az olan ve 2 gün veya daha fazla olan hastalarımızda CILP1'in dolaşımdaki miktarı benzer şekilde değişmektedir. CILP1'in değişimine bakarak bir hastanın yoğun bakımda kalış süresinin uzayıp uzayamayacağını söyleyemeyiz. Bununla beraber zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=5,663$ ,  $p<0,01$ ), ancak yoğun bakım süresi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=3,339$ ,  $p=0,045$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 351,31 birimlik artışı ve 72.saatteki 300,85 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ancak CILP1 düzeyinin yoğun bakım yatış süresini için prediktif bir önemi yoktur. Bu durum yoğun bakım süresini tahmin etmek için oluşturulan modellere bakıldığında, yoğun bakım süresinin bir çok farklı değişkinden etkilenmesi ve yoğun bakım süresini kategorize etmek için standart bir tanım veya öngörücü değişkenleri seçmek için kriterlerin olmamasından kaynaklanabilir (100).

Toplam yatış süresine bakıldığında CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve toplam yatış süresi gruplarının etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=1,157$ ,  $p=0,321$ ). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=7,109$ ,  $p=0,001$ ), ancak toplam yatış süresi gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=1,332$ ,  $p=0,252$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 350,75 birimlik artışı ve 72.saatteki 306,53 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 202,38 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Toplam 7 gün ve üzeri yatan hastaların preoperatif CILP1 düzeyi, 7 günden daha az yatan hastaların preoperatif CILP1 düzeyine göre daha düşüktür. CILP1'in miyokard fibrozisi arttıkça dolaşımdaki miktarının azalması nedeniyle yatış süresi 7 gün ve üzeri olan hasta

grubunda preoperatif CILP1 seviyelerinin düşük olması bu hasta grubunda muhtemel kardiyak fibrozisin daha fazla olmasıyla ilişkili klinik sonuçların daha kötü olmasıyla açıklanabilir. Ancak bu durumun elde edilen verilere göre istatistiksel olarak anlamlı olmaması, örneklem genişliğinin yeterli olmamasından kaynaklanabilir. Bu nedenle CILP1 seviyelerinin yatış süresi için prediktif değerinin olup olmadığını ortaya koymak için daha geniş örneklemli çalışmalara gerek vardır.

Sistemik hastalıklara bağlı gelişen fibrozis nedeniyle ek hastalık durumunun CILP1 üzerine etkilerini değerlendirdik. DM açısından baktığımızda kardiyak fibrozis, DM'li hastalarda sık görülen bir durumdur ve kalp yetmezliği gelişimine zemin hazırlayan ana faktörlerden biridir. Kardiyak fibrozis, iskemi, inflamasyon ve özellikle DM'de oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri ve çeşitli nörohormonal mediatörlerden kaynaklanır. Kardiyak fibrozis miyosit dizilimini bozarak doku heterojenitesine ve uyumsuzluğa, ventriküler dilatasyona ve kontraktıl disfonksiyona neden olabilir. Bunun beraber kardiyak fibrozis, miyokardiyal kompliyansı değiştirerek vasküler fibrozis ile birlikte diyastolik disfonksiyona ve korunmuş sol ventrikül EF'li kalp yetmezliğine zemin hazırlayabilir (11). DM'nin CILP1 seviyesini etkileyip etkilemediğini görmek için yapılan analizlerde CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve DM varlığı arasındaki etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,647$   $p=0,547$ ). Zamana göre CILP1 düzeyinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,567$ ,  $p<0,001$ ), ancak DM varlığı durumuna göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,327$ ,  $p=0,569$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 378,80 birimlik artışı ve 72.saatteki 353,35 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 202,95 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 0.saat ( $p=0,01$ ), 24.saatte ( $p<0,001$ ) ve 72.saatteki ( $p<0,001$ ) artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. DM'nin olup olmamasına göre CILP1 düzeyleri değerlendirildiğinde DM'si olan hastaların DM'si olmayan hastalara göre daha düşük düzeyde CILP1 seviyesine sahip olduğu görülmektedir. Bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmayışı yine düşük örneklem genişliği ile açıklanabilir. Çünkü DM varlığında kalbin fibrotik yükünün değişen seviyelerde de olsa daha yüksek olmasını bekleyebiliriz (101). Bu da

Park ve ark. kullandığı yöntemle fibrozis ilişkili dolaşımdaki CILP1 seviyelerinin düşmesiyle uyumlu görünmektedir (16). Nitekim Park ve ark.'nın yönteminden farklı olarak fibrozisi CILP1 seviyelerinin yükselmesi ile gösteren Kernaov ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada yüksek CILP1 için belirledikleri eşik değere göre hastaları grupladıklarında diyabeti olan hastaların %70'inin belirlenen eşik değerin üzerinde ancak %30'unun belirlenen eşik değerin altında olması çalışmamızdaki buguları desteklemektedir (102). Wang ve ark. yapmış olduğu çalışma da diyabetli hastalarda serum CILP-1 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve diyabetin CILP1 değişkenliğini pozitif yönde etkileyen bağımsız bir belirleyici olduğunu bulmuşlardır (80). CILP1'in erken postoperatif dönemde artıyor oluşu, cerrahi ilişkili mekanik travma, aortik kros klemp uygulaması ile oluşabilecek iskemi reperfüzyon hasarı ve KPB ilişkili sistemik inflamasyona bağlı gelişebilen yeniden şekillenmeyi göstermesi açısından beklediğimiz bir durumdur.

Daha önce kalp cerrahisi geçirmiş hastaların CILP1 seviyelerinde farklılık olup olmadığını değerlendirdik. Zamana göre CILP1 düzeyinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu (ki-kare=28,447,  $p<0,001$ ) ancak geçirilmiş kardiyak operasyon varlığında CILP1 düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk (ki-kare=1,650,  $p=0,648$ ). Bununla birlikte geçirilmiş kardiyak öyküsü olmayan hastalarda preoperatif ve postoperatif CILP1 düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=31,394,  $p<0,001$ ). Kardiyak cerrahi operasyon öyküsü olmayan hastalarda preoperatif düzeye göre postoperatif 0.saat ( $p<0,01$ ), 24.saat ( $p<0,001$ ) ve 72.saatteki ( $p=0,001$ ) CILP1 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Wang ve ark.'larının CILP1'in prognostik değerini göstermek için yaptıkları çalışmada perkütan koroner girişim veya KABG öyküsü olan hastalarda CILP1 düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuştur (Wang ve ark. Keranov ve ark. gibi fibrozis ilişkili olarak CILP1 seviyesini yüksek, Park ve ark. F-CILP1'i saptadıkları için düşük bulmuştur) (16, 80, 102). Bizim çalışmamızda da Park ve ark. ileri sürdüğü CILP1 seviyesindeki fibrozis ilişkili düşüklük kardiyak operasyon öyküsü olan hastalarda görülmektedir. Wang ve ark. ile Keranov ve ark. bahsettiği kardiyak operasyon öyküsü olan hastalardaki CILP1 yüksekliği tüm bu verileri desteklemektedir. Bununla beraber kalp cerrahisi öyküsü olmayan hastalarda CILP1 değişimi postoperatif dönemde anlamlı iken, kalp cerrahisi



öyküsü olan hastalarda CILP1 değişiminin anlamlı bulunmaması dikkat çekicidir. Buna göre hastanın daha önce kardiyak cerrahi geçirmiş olmasına bağlı olarak kardiyak fibrozisin aşamasının, yeniden şekillenmenin derecesinin etkilenmesiyle karmaşık bir homeostatik dengesi olan CILP1 proteininin seviyelerindeki değişim, kardiyak cerrahi geçirmiş hastanın patolojisine, geçirdiği cerrahini özelliğine göre hastaya spesifik bir patern oluşturabilir. CILP1 ekspresyonunun, sağ ventrikül basınç yükünde, sol ventrikül basınç yüküne göre daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışmadan yola çıkarak kardiyak cerrahi öyküsü olan hastalarda kalbin farklı bölgelerinin etkilenecek farklı seviyelerde fibrozis geliştirmesiyle ilişkili olarak CILP1 bu şekilde davrandığını düşünebiliriz (103). CILP1 cerrahi sonrası ESM yapım ve yıkımını, yeniden şekillenmenin düzeyini göstermede geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü olmayan hastalarda geçirilmiş kardiyak cerrahisi olan hastalara göre daha başarılı olabilir.

Renal yetmezliğin CILP1 üzerine etkilerini değerlendirmek için yapılan analizlerde renal yetmezlik durumu orta ( $\chi^2=10,442$ ,  $p=0,15$ ) ve ağır ( $\chi^2=16,200$ ,  $p=0,001$ ) olan hasta gruplarının CILP1 değişiminin zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Renal yetmezliği olmayan hastalarda CILP1 düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $\chi^2=7,735$ ,  $p=0,052$ ). CILP1 değişimine baktığımızda renal yetmezliği orta şiddette olan hastalarda preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki ( $p<0,05$ ) artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Renal yetmezlik durumu ağır olan veya diyaliz yapılan hasta grubunda preoperatif düzeye göre postoperatif 24.saat ( $p<0,01$ ) ve 72.saatteki ( $p<0,01$ ) CILP1 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Biz çalışmamızda renal fonksiyonları GFR ile değil kreatinin klirensi ile göstermek istedik. Wang ve ark. yapmış olduğu çalışmaya göre CILP1 seviyeleri glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile negatif korelasyon göstermektedir (80). Buna göre düşük GFR'li (renal yetmezliği olan) hastalarda CILP1'in daha yüksek (fibrotik yükün daha fazla) olacağını söyleyebiliriz. Wang ve ark., Keranov ve ark. gibi fibrozisi yüksek CILP1 ile Park ve ark. ise fibrozisi düşük CILP1 ile gösterdiğinden bizim çalışmamız da Park ve ark. prensibini kullanarak çalıştığımızdan düşük kreatinin klirensi (renal yetmezlik seviyesi daha fazla) olan hastalarda CILP1 seviyelerini, kendinden önceki çalışmalarla uyumlu olarak daha düşük ölçmüştür (16, 102). Bunun

yanı sıra çalışmamız renal yetmezlik durumu ağır olan hastalarda postoperatif CILP1 değişiminin anlamlı olduğunu göstermiştir. Renal yetmezliği olan hastalarda cerrahinin miyokard üzerindeki etkilerini ortaya koymak, hasta spesifik yaklaşımları daha da geliştirmeye yardımcı olabilir.

Farklı patolojilerde kalbin etkilenen bölümleri farklı olmaktadır. Bu yüzden farklı patolojilerde uygulanan cerrahi operasyonlar ve cerrahinin sonuçları değişkenlik göstermektedir. Miyokardiyal CILP1 proteininin akut miyokard infarktüsü, sol ventrikül basınç yükü, iskemi reperfüzyon hasarı ve anjiyotensin II tedavisi ile düzenlenmiş hayvan modeli deneylerinde önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (13, 18, 104, 105). Benzer sonuçlar akut miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliğinde insan miyokardında da gösterilmiştir (13, 106). Keranov ve ark. 161 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada pulmoner hipertansiyon ilişkili sağ ventrikül basınç yükü, sol ventrikül hipertrofisi, dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarla sağ veya sol ventrikül anormalliği izlenmeyen kontrol grubunu karşılaştırılmış ve pulmoner hipertansiyon varlığında sağ ventrikül uyumsuzluğu olan hastaların CILP1 seviyelerinin diğer hasta gruplarına göre daha çok arttığını göstermiştir (17). Bu nedenle CILP1 düzeyinin farklı patolojilerde yapılan farklı cerrahilerin türüne göre değişip değişmediğini göstermek istedik. Hastaların preoperatif CILP1 ve postoperatif 0.saat, 24.saat ve 72.saat düzeyleri izole KABG, izole kapak cerrahisi ve KABG+kapak cerrahisi gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,579$ ,  $p=0,693$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=8,370$ ,  $p<0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=1,378$ ,  $p=0,184$ ). Buna göre yapılan operasyonun KABG, kapak cerrahisi veya kombine KABG+kapak cerrahisi olmasından bağımsız olarak CILP1 seviyeleri değişmektedir. Grup etkileşiminin olmaması nedeniyle gruplara göre düzeltilmiş preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 376,56 birimlik artışı ve 72.saatteki 368,53 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,010$ ). İster kapak cerrahisi ister KABG uygulansın CILP1 postoperatif 24 ve 72. saatte artmaktadır. Bu durum ESM yapımının artışı ile açıklanabilir (106).

Yalnızca KABG yapılan hastaları kendi içinde incelediğimizde CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve izole KABG cerrahisi etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,450$ ,  $p=0,658$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=7,471$ ,  $p=0,001$ ), ancak izole KABG cerrahisine göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=2,276$ ,  $p=0,136$ ). KABG yapılan hastalarda preoperatif CILP1 seviyeleri diğer tüm cerrahilerin yapıldığı hasta grubu ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda izole KABG cerrahisi uygulanan hastaların CILP1 seviyelerinin daha yüksek olduğunu görüyoruz. İstatistiksel anlamlılık çeşitli nedenlerden ötürü gösterilememiş olabileceksene de bizim çalışmamız için izole KABG cerrahisi yapılmış olan hastalarda preoperatif dönemde CILP1 seviyelerinin daha yüksek görülmesi, bu grubun diğer hastalara göre fibrotik yükünün preoperatif dönemde daha az olduğunu düşündürebilir. İzole kapak cerrahisi grubunda CILP1 seviyeleri en düşük, kombine KABG+kapak cerrahisi grubunda bu iki grubun ortasında bir değer bulunmuştur. Bizim örneklemimizde kapak hastalarının koroner arter hastalarından daha yüksek fibrotik yüke sahip olduğunu düşünebiliriz. Bu durumun istatistiksel olarak desteklenememesinin sebebi örneklem genişliğinin az olmasından ve farklı patolojilerin kardiyak fibrozisi değişken derecelerde etkiliyor olmasından kaynaklanabilir.

van Nieuwenhoven ve ark.'nın yapmış olduğu bir dizi insan ve hayvan deneyi modellerinde aort stenozu olan 11 hastayı kontrol grubu olarak belirledikleri 6 KABG cerrahisi geçirmiş hasta ile karşılaştırmışlardır. Sol anterior desendan arteri bağlayarak bölgesel miyokard infarktüsü oluşturdukları 17 fare ile 6 farelik kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Ayrıca transvers aortik konstriksiyon uyguladıkları ve anjiyotensin II ile indüklenmiş hipertansiyonu olan fareleri de incelemeye katmışlardır. Yaptıkları çalışmada kardiyak CILP1 ekspresyonunun insan infarktüsü dokusunda, transvers aortik konstriksiyon ve anjiyotensin II infüzyonu gibi kalbin aşırı basınç yükü prelinik modellerinde ve miyokard infarktüsü prelinik modellerinde güçlü bir şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. İlk kez ESM yeniden şekillenmesiyle CILP1 ekspresyonunu net bir şekilde ilişkilendirmişlerdir (13). Park ve ark. transvers aortik konstriksiyon uygulanan fareleri taklit operasyon yapılmış farelerle karşılaştırdıklarında CILP1'in basınç yükü sonrasında kalpte üretiminin arttığını göstermiştir. Ayrıca F-CILP proteininin dolaşımdaki seviyelerinin, iskemik kalp

yetmezliği olan hastaların serumunda, sağlıklı bireylerin serumuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığını ve dolaşımdaki bir biyobelirteç olma potansiyeli olduğunu söylemiştir (16). Biz de çalışmamızda yalnızca aort kapak cerrahisi uygulanan hastaları gruplandırarak diğer hastalarla karşılaştırdığımızda CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk ( $F=0,557$ ,  $p=0,591$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=4,481$ ,  $p=0,010$ ), ancak izole aort kapak cerrahisi gruplarına göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi ( $F=1,129$ ,  $p=0,292$ ). İzole aort kapak cerrahisi uygulamasından bağımsız olarak postoperatif 0.saat CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 281,17 birimlik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda aort kapak cerrahisi uygulanan hastalarda cerrahi endikasyon aort yetmezliği ve aort stenozu olarak belirlenmiştir. Aort stenozu ve aort yetmezliğindeki CILP1 düzeylerini karşılaştıracak yeterli sayıda örnek yoktur. Urban ve arkadaşlarının aort stenozu ve aort yetmezliğini moleküler düzeyde karşılaştırdığı bir çalışmada MMP ve MMP doku inhibitörleri üzerinden ESM yeniden şekillenmesini değerlendirmiş ve aort stenozunda yeniden şekillenme ilişkili MMP ve MMP doku inhibitörlerinin daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (107). Yalnızca aort kapak cerrahisi uygulanan hasta grubunda CILP1 seviyelerinin diğer operasyonların yapıldığı gruptan istatistiksel olarak farklı sonuç göstermemiş olması bu grupta yetmezlik ve stenoz hastalarının bir arada olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aort yetmezliği ve aort stenozunda benzer ESM yeniden şekillenmesi beklenmemektedir (107). Ayrıca van Nieuwenhoven ve ark. yaptığı çalışmayla CILP1 ekspresyonunun, ilk nedenden bağımsız olarak kardiyak ESM'deki değişikliklere karşı çok hassas göründüğünü ve CILP1'in kardiyak ESM'nin yeniden şekillenmesi için ideal bir belirteç haline geldiğini söylemektedir (13). CILP1'in cerrahi gruplarda postoperatif ESM yeniden şekillenmesini göstermede ve ESM yeniden şekillenmesinin klinik etkilerini takip etmede bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını ilk kez araştıran çalışmamızda aort kapak cerrahisine spesifik kuvvetli bir belirteç olabileceğini ortaya koyamadık. Genel olarak bütün cerrahi gruplarda CILP1 postoperatif dönemde artmıştır.

KABG ve kapak cerrahisi birlikte uygulanan hasta grubuna bakıldığında CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı

olmadığı bulunmuştur ( $F=0,749$ ,  $p=0,486$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=6,771$ ,  $p=0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,256$ ,  $p=0,614$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 367,12 birimlik artışı ve 72.saatteki 403,85 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kombine kapak ve KABG cerrahileri için de CILP1 düzeyinde postoperatif dönemde bir artış mevcuttur.

Kim ve ark. CILP1'in miksomatöz mitral kapak dejenerasyonu olan köpeklerde dejenerasyonun seviyeleri için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada CILP1'in miksomatöz mitral kapak dejenerasyonu olan köpeklerde kardiyak yeniden şekillenmenin bir göstergesi olabileceğini ve bu nedenle bir miksomatöz mitral kapak dejenerasyonunda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir (82). Biz de çalışmamızda yeterli sayıda izole mitral kapak cerrahisi uygulanan hasta ( $n=2$ , %1,4) olmadığı için mitral+triküspit kapak cerrahisi uygulanan hastaları ( $n=11$ , %15) gruplandırarak diğer tüm cerrahilerin yapıldığı hastaları karşılaştırdık. Kapak cerrahisi uygulanan hastalardan yalnızca mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılan grup diğer cerrahilerin yapıldığı grupla karşılaştırıldığında CILP1 düzeyinin preoperatif ve postoperatif değişiminin mitral+triküspit kapak cerrahisi dışındaki cerrahilerin yapıldığı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=25,684,  $p<0,001$ ). Mitral+triküspit cerrahisi yapılan hastalarda ise CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=4,636,  $p=0,200$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 0.saatteki ( $p<0,01$ ), 24.saatteki ( $p<0,001$ ) ve 72.saatteki ( $p<0,01$ ) artışlar yalnızca mitral ve triküspit cerrahisi yapılmış grup dışında açık kalp cerrahisi yapılmış olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Keranov ve ark.'nın CILP1'in iskemik kardiyomiyopatili hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermede bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını göstermek için yaptıkları bir çalışmada iskemik kardiyomiyopatili hastalarda CILP1 konsantrasyonları ile sol ventrikül parametreleri arasında ilişki gösterememişlerdir. Ancak CILP1'in, iskemik kardiyomiyopatide sağ ventrikül EF'si %40'ın altında olan hastalar için iyi bir prediktör olduğunu, ancak sol ventrikül EF'si %40'ın altında olan hastalar için bir prediktör olmadığını göstermişlerdir.

Bununla beraber yüksek CILP1'in tek bağımsız prediktörünün sağ ventrikül EF'si olduğu bulunmuştur. CILP1 ve sol ventrikül EF'si, iskemik kardiyomyopatiye sağ ventrikül EF'si %40'ın altında olan hastaların tek bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur. Bu analiz CILP1'in, iskemik kardiyomyopati hastalarda prognostik olarak ilgili sağ ventrikül disfonksiyonunun yeni bir kardiyak biyobelirteci olarak potansiyel rolünü göstermiştir (102). Sol kalp hastalığı durumunda fonksiyonel triküspit yetmezliği, pulmoner hipertansiyona yol açan yüksek sol atriyum basıncının bir sonucu olarak ortaya çıkar ve artmış sağ ventrikül artyükü ile sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalamaya neden olur. Bu da değişen derecelerde sağ ventrikül dilatasyonu, triküspit yetmezliği ve sağ ventrikül yeniden şekillenmesine yol açar (108). Ancak birbirleriyle ilişkili birbirine eşlik eden mitral ve triküspit kapak hastalıklarında kalbin etkilenen bölgelerine ve etkilenme derecesine bağlı olarak yeniden şekillenme farklı şekillerde gelişebilir (109). Çalışmamızda hastalar uygulanan cerrahi prosedürlere göre sınıflandırılmıştır. Burada mitral darlık, mitral yetmezlik, triküspit yetmezlik vb. gibi cerrahi endikasyonların derecelerine göre bir sınıflandırma yapılmamıştır ve ventrikül fonksiyonlar sınıflandırılmamıştır. Buna rağmen yalnızca mitral+triküspit cerrahisi dışında yapılan cerrahileri grupladığımızda bu iki grup arasındaki CILP1 değerlerinin farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Ayrıca CILP1 değişiminin preoperatif değerlere göre 0,24 ve 72. saatteki artışlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Yalnızca mitral+triksüpit cerrahisi uygulanan hastalarda CILP1 değişiminin anlamlı olmaması, gelişen fibrozisin farklı derecelerde olması ile ilişkili olabilir. Çünkü Keranov ve ark. yapmış olduğu diğer bir çalışmada hastalar sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarına, ortalama pulmoner arter basınçlarına, aort kapağı ortalama basınç gradientine, diyastol sonu interventriküler septum kalınlığına, triküspit anüler düzlem sistolik hareketine, sağ ventrikül diyastol sonu dilatasyon varlığına göre adaptif sağ ventrikül, maladaptif sağ ventrikül, sol ventrikül hipertrofisi ve aşırı basınç yükü ve dilate kardiyomyopati hastalar olarak sınıflandırılmıştır ve maladaptif sağ ventrikülü olan hastaların, sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomyopatisi olan hastalardan daha yüksek CILP1 konsantrasyonları sergilediğini göstermiştir (17). CILP1 ekspresyonunun, sağ ventrikül basınç yükünde, sol ventrikül basınç yüküne göre daha yüksek olduğu hipotezi, pulmoner arter banding uygulanan farelerde CILP1'in 26 kat arttığını ancak benzer derecede çıkış yolu

darlığına rağmen transvers aortik konstriksiyona maruz kalan farelerde sadece beş kat arttığını gösteren deneysel bir çalışmayla desteklenmektedir (103). Sağ ventrikül basınç yükü sağ ventrikül fibrozisine yol açsa da, dilate kardiyomiyopatiyle karşılaştırdığımızda, dilate kardiyomiyopatideki sol ventrikül fibrozisi genellikle daha şiddetlidir (110). CILP1 yolağı, miyokardiyumda profibrotik TGF- $\beta$  sinyalini inhibe ederek aşırı fibrozisin önlenmesinde yer alabilir. Bu nedenle, dilate kardiyomiyopatide belirgin sol ventrikül fibrozisinde CILP1 sentezi daha az artmış olabilir (17). Bu nedenle mitral+triküspit kapak cerrahisi dışındaki cerrahileri grupladığımızda, bu gruptaki CILP1 seviyesindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulmuş olabiliriz.

Buradan yola çıkarak ayrıntılı ventriküler fonksiyonel değerlendirmenin dahil olduğu gruplandırmalarda cerrahi sonrası CILP1 değişiminin anlamlı olduğunu göstermek, CILP1'in ileride cerrahi prognozu göstermede çok daha etkin kullanılabileceği yönünde bir hayli umut vericidir. Çalışmamız yalnızca cerrahi gruplandırmayla birlikte bile belirli koşullarla CILP1'in cerrahi sonrası değişiminin anlamlı olduğunu gösterilebilmiştir. Elbette örneklem genişliğinin artırılması daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır. Keranov ve ark. CILP1'in farklı CILP1 eşik seviyeleri kullanılarak sol ve sağ ventrikül hastalığı arasında ayırım yapabilen patolojik kardiyak yeniden şekillenmenin biyobelirteci olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir (17). Yapılan çalışmalar CILP1'in prognostik önemini belirlemeye yönelik eşik seviyeleri bulmayı amaçlamıştır (82, 102). CILP1'in farklı cerrahiler için farklı eşik seviyelerinin belirlenmesi daha etkin postoperatif değerlendirme için faydalı olabilir.

Müdahale edilen kapak sayısına göre CILP1 seviyeleri karşılaştırılmıştır. CILP1 düzeyinin değişiminde zaman ve grup etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,324$ ,  $p=0,724$ ). CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F=6,688$ ,  $p=0,002$ ), ancak hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $F=0,021$ ,  $p=0,885$ ). Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki 365,04 birimlik artışı ve 72.saatteki 356,42 birimlik artışı istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buna göre müdahale edilen kapak sayısı CILP1'in postoperatif seviyelerindeki artışın miktarını belirlemediği söylenebilir. Ancak daha çok hasta incelendiğinde müdahale edilen kapak sayısı arttıkça hem cerrahinin süresi uzayacağı

hem de etkilenen kalp bölgesinin artacağı göz önüne alındığında CILP1 seviyesindeki artışın daha fazla olabileceği gözlenebilir.

Müdahale edilen damar sayısına göre CILP1 seviyeleri karşılaştırılmıştır. CILP1 düzeyinin preoperatif ve post operatif değişimi müdahale edilen damar sayısı 4 ve üzeri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=17,084, p=0,001). Müdahale edilen damar sayısı 2 ve altı (ki-kare=2,280, p=0,516) ve üç (ki-kare=6,257, p=0,100) olan hastalarda CILP1 düzeyinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Müdahale edilen damar sayısı 4 ve üzeri olan hasta grubunda preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki ve 72.saatteki artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05). Buna göre KABG hastalarında uygulanan bypass sayısı 4 ve üzerine çıkınca CILP1'in değişiminin anlamlı olduğu görülmüştür. Diğer gruplarda değişimin anlamlı olmaması örneklem genişliğinin az olması, kalbin etkilenen bölgesinin daha az olması ve cerrahi süresinin daha az olması ile ilişkili olabilir.

### **Kısıtlamalar**

Çalışmamızda hedeflenen örneklem büyüklüğüne çalışmanın süresi yetmediği için ulaşılamamıştır. Bununla beraber daha geniş örneklem büyüklüklerinin belirlenmesi daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir. Elde edilen verilerin ekokardiyografik bulgular eşliğinde yorumlanması CILP1 ile ilgili bilinmeyen yönleri aydınlatılabilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kalp yetmezliğini tedavi etmek ve önlemek amacıyla yapılan çalışmalar günümüzde daha fazla önem kazanmıştır. Kalp yetmezliğinin derecesini belirlemek, tedavi yanıtı değerlendirmek için yapılan araştırmalarda CILP1 proteininin patolojik kardiyak yeniden şekillenmeyi göstermede kullanılabileceği ortaya konmuştur. Biz de bu çalışmada KPB kullanılarak açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda kardiyak fibrozis ve kardiyak yeniden şekillenmesinin belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiş olan CILP1 proteininin KPB öncesi ve sonrası dolaşım sistemindeki seviyelerini ölçerek, postoperatif CILP1 seviyelerinin ve CILP1 seviyelerindeki değişimlerin, değişen seviyelerde miyokard hasarına, fibrozise ve kalbin pompa fonksiyonunda bozukluklara yol açabilecek olan KPB'den nasıl etkilendiğini göstermek istedik. Başka bir deyişle KPB'nin miyokard üzerindeki, postoperatif dönemde hasta üzerindeki ve ekstraselüler matriks yapım-yıkımı üzerindeki etkilerini CILP1 ile nicel olarak belirleyip belirleyemeyeceğimizi, aynı zamanda hastaları ejeksiyon fraksiyonuna göre gruplandırılarak preoperatif CILP1 seviyelerinin EF değeri ile korelasyonunun olup olmadığını göstermek istedik. Bunun yanı sıra postoperatif skorlama sistemleri kullanılarak postoperatif CILP1 seviyelerinin ve CILP1 seviyelerindeki değişimlerinin cerrahi sonrası prognozu göstermede etkili olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda;

- Preoperatif CILP1 düzeylerinin düşük EF'li hastalarda korunmuş EF'li hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,002$ ).
- Düşük EF'li ve korunmuş EF'li hasta grupları karşılaştırıldığında CILP1 düzeylerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,001$ ), ancak hasta gruplarına göre değişmediği bulunmuştur ( $p=0,808$ ).
- CILP1 düzeyi ile KPB arasındaki korelasyon incelendiğinde operasyon öncesine göre postoperatif 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişimin KPB süresi arttıkça artmakta ( $r_s=0,26$ ,  $p=0,029$ ) olduğu bulunmuştur.

- CILP1 düzeyi ile aort klemp arasındaki korelasyon incelendiğinde operasyon sonrasındaki CILP1 düzeyindeki yüzde değişim ile aort klemp süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur ( $r_s=0,22$ ,  $p=0,068$ )
- CILP1 düzeyinin EuroSCORE II risk düzeyi grupları ( $p=0,728$ ), APACHE II risk düzeyi grupları ( $p=0,359$ ) ve VIS düzeyi gruplarına ( $p=0,084$ ) göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.
- CILP1 düzeyinin ortanca yoğun bakım süresi gruplarına ( $p=0,045$ ) ve ortanca toplam yatış süresi gruplarına ( $p=0,252$ ) göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.
- CILP1 düzeyinin DM varlığı durumuna göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p=0,569$ ).
- Preoperatif ve postoperatif CILP1 ölçümlerinin geçirilmiş kardiyak operasyon öyküsü durumuna göre değişimi değerlendirildiğinde zamana göre CILP1 düzeyinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (ki-kare=28,447,  $p<0,001$ ) bulunmuştur. Geçirilmiş kardiyak operasyon varlığında CILP1 düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=1,650,  $p=0,648$ ). Bununla birlikte geçirilmiş kardiyak operasyon öyküsü olmayan hastalarda preoperatif ve postoperatif CILP1 düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=31,394,  $p<0,001$ ).
- Preoperatif ve postoperatif CILP1 ölçümlerinin renal yetmezlik durumuna göre değişimi değerlendirildiğinde orta derecede renal yetmezlik (ki-kare=10,442,  $p=0,15$ ) ve ağır renal yetmezliği (ki-kare=16,200,  $p=0,001$ ) olan hasta gruplarında CILP1 değişiminin zamanla değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Renal yetmezliği olmayan hastalarda CILP1 düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=7,735,  $p=0,052$ ).
- Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça, BNP düzeylerinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Yalnızca KABG cerrahisi yapılan hastaları ( $p=0,136$ ), yalnızca aort kapak cerrahisi yapılan hastaları ( $p=0,292$ ) ve yalnızca KABG+kapak cerrahisi

uygulanan hastaları ( $p=0,614$ ) diğer hastalarla karşılaştırdığımızda CILP1 düzeyinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

- Mitral+triküspit kapak cerrahisi yapılan hastaları diğer hastalarla karşılaştırdığımızda CILP1 düzeyinin preoperatif ve postoperatif değişimi mitral+triküspit cerrahisi grubu dışında kalan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (ki-kare=25,684,  $p<0,001$ ). Mitral+Triküspit cerrahisi yapılan hastalarda ise CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (ki-kare=4,636,  $p=0,200$ ).
- Müdahale edilen kapak sayısına göre hastalar gruplandırıldığında CILP1 düzeyinin hasta gruplarına göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p=0,885$ ).
- Müdahale edilen damar sayısına göre hastalar gruplandırıldığında CILP1 düzeyinin preoperatif ve postoperatif değişiminin müdahale edilen damar sayısı 4 ve üzeri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (ki-kare=17,084,  $p=0,001$ ). Müdahale edilen damar sayısı 2 ve altı (ki-kare=2,280,  $p=0,516$ ) ve üç (ki-kare=6,257,  $p=0,100$ ) olan hastalarda CILP1 düzeyinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Preoperatif CILP1 düzeyine göre postoperatif 24.saatteki ve 72.saatteki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça EuroSCORE düzeyinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,34$ ,  $p=0,004$ ).
- Preoperatif CILP1 düzeyi arttıkça BNP düzeyinin azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,29$ ,  $p=0,013$ ).
- Preoperatif CILP1 düzeyi ile EuroSCORE ( $r_s=-0,34$ ,  $p=0,004$ ) ve BNP ölçümleri arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Postoperatif 0.saat CILP1 düzeyi ile postoperatif 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,35$ ,  $p=0,002$ ).
- Postoperatif 24.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,015$ ).

- Postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile preoperatif Troponin-I düzeyi arasında da pozitif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=0,27$ ,  $p=0,019$ ).
- Postoperatif 72.saat CILP1 düzeyi ile 24.saat BNP düzeyi arasında negatif ve zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,28$ ,  $p=0,016$ ).
- Postoperatif 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişim EF% arttıkça azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,32$ ,  $p=0,005$ ).
- Postoperatif 72.saat sonunda CILP1 düzeyindeki yüzde değişim kreatinin klirensi düzeyi arttıkça azalmakta olduğu bulunmuştur ( $r_s=-0,23$ ,  $p=0,048$ ).

Kardiyopulmoner bypassın keşfedilmesiyle birlikte açık kalp cerrahisi çok hızlı ilerleyerek günümüzdeki seviyesine ulaşmıştır. Kalp yetmezliğinin derecesini ve tedavi yanıtını değerlendirmek için yapılan araştırmalarda CILP1 proteininin, kardiyak fibrozisin ve kardiyak yeniden şekillenmenin belirteci olarak kullanılabilceği keşfedilmiştir. Yapılan son çalışmalarda tanısal ve prognostik önemi ortaya çıkan CILP1, aynı zamanda kardiyopulmoner bypassın miyokard üzerindeki etkilerini ortaya koymak için kullanılacak bir belirteç olabilir. Açık kalp cerrahisi sonrası CILP1 düzeylerindeki değişimin nelerden etkilendiğinin ve CILP1 değeri için farklı patolojilerde farklı eşik değerlerinin olup olmadığının anlaşılması, hasta odaklı tedavilerin daha etkili planlanmasını ve postoperatif sonuçların daha iyi olmasını sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res.* 2017;121(6):677-94.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
3. Maruyama K, Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5).
4. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):549-74.
5. Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology.* 2006;118(1):10-24.
6. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1696-706.
7. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circulation research.* 2016;118(6):1021-40.
8. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair.* 2012;5(1):1-13.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
10. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(8):523-31.
11. Pitt B, Zannad F. The detection of myocardial fibrosis: an opportunity to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):9-11.
12. Lajiness JD, Conway SJ. The dynamic role of cardiac fibroblasts in development and disease. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(6):739-48.
13. van Nieuwenhoven FA, Munts C, González A, Díez J, Heymans S, Schroen B, et al. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1): a novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling. *Scientific reports.* 2017;7(1):1-9.
14. Shindo K, Asakura M, Min K-D, Ito S, Fu HY, Yamazaki S, et al. Cartilage intermediate layer protein 1 suppresses TGF- $\beta$  signaling in cardiac fibroblasts. *International Journal of Gerontology.* 2017;11(2):67-74.
15. Groß S, Thum T. TGF- $\beta$  inhibitor CILP as a novel biomarker for cardiac fibrosis. American College of Cardiology Foundation Washington DC; 2020. p. 444-6.
16. Park S, Ranjbarvaziri S, Zhao P, Ardehali R. Cardiac fibrosis is associated with decreased circulating levels of full-length CILP in heart failure. *Basic to Translational Science.* 2020;5(5):432-43.
17. Keranov S, Dörr O, Jafari L, Troidl C, Liebetrau C, Kriechbaum S, et al. CILP1 as a biomarker for right ventricular maladaptation in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2021;57(4).

18. Zhang C-L, Zhao Q, Liang H, Qiao X, Wang J-Y, Wu D, et al. Cartilage intermediate layer protein-1 alleviates pressure overload-induced cardiac fibrosis via interfering TGF- $\beta$ 1 signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;116:135-44.
19. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian journal of anaesthesia*. 2017;61(9):760.
20. De Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2015;29(2):137-49.
21. Vandervelde S, van Amerongen MJ, Tio RA, Petersen AH, van Luyn MJ, Harmsen MC. Increased inflammatory response and neovascularization in reperfused vs. non-reperfused murine myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(2):83-90.
22. Leonard BL, Smaill BH, LeGrice IJ. Structural remodeling and mechanical function in heart failure. *Microscopy and Microanalysis*. 2012;18(1):50-67.
23. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*. 2003;108(11):1395-403.
24. Shirwany A, Weber KT. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):97-8.
25. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(1):15-26.
26. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD, Long CS. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:657-87.
27. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1285-342.
28. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78.
29. Liu M, López de Juan Abad B, Cheng K. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;173:504-19.
30. Czubyrt MP, Hale TM. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets. *Cell Signal*. 2021;85:110066.
31. Janicki JS, Brower GL. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *Journal of cardiac failure*. 2002;8(6):S319-S25.
32. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, Onozawa Y, Yoneda T, Sasayama S. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(8):1384-91.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.

34. Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The Many Faces of Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin.* 2019;11(1):11-20.
35. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
36. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6(4):281-6.
37. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S715-20.
38. Downing SW, Edmunds LH, Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(6):1236-43.
39. van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A, et al. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(6):888-99.
40. Tulunay M, Demiralp S, Tastan S, Akalin H, Ozyurda U, Corapcioglu T, et al. Complement (C3, C4) and C-reactive protein responses to cardiopulmonary bypass and protamine administration. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(1):50-5.
41. Forman MB, Puett DW, Virmani R. Endothelial and myocardial injury during ischemia and reperfusion: pathogenesis and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(2):450-9.
42. Jain U. Myocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 1995;10(4 Suppl):520-6.
43. Zheng J, Chen P, Zhong J, Cheng Y, Chen H, He Y, et al. HIF-1 $\alpha$  in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). *Mol Med Rep.* 2021;23(5).
44. Bellanti F. Hypoxia-inducible factor-1 in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;221(2):93-4.
45. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291-308.
46. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1905-12.
47. Guillet L, Moury PH, Bedague D, Durand M, Martin C, Payen JF, et al. Comparison of the additive, logistic european system for cardiac operative risk (EuroSCORE) with the EuroSCORE 2 to predict mortality in high-risk cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2020;23(3):277-82.
48. Sergeant P, Meuris B, Pettinari M. EuroSCORE II, illum qui est gravitates magni observe\*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012;41(4):729-31.
49. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
50. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
51. Choong CK, Sergeant P, Nashef SA, Smith JA, Bridgewater B. The EuroSCORE risk stratification system in the current era: how accurate is it and what should be done if it is inaccurate? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(1):59-61.

52. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(1):101-5.
53. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):881-2.
54. Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):746-54.
55. Unertl K, Kottler BM. [Prognostic scores in intensive care]. *Anaesthesist.* 1997;46(6):471-80.
56. Kunt AG, Kurtcephe M, Hidiroglu M, Cetin L, Kucuker A, Bakuy V, et al. Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(5):625-9.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
58. Turner JS, Mudaliar YM, Chang RW, Morgan CJ. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) scoring in a cardiothoracic intensive care unit. *Crit Care Med.* 1991;19(10):1266-9.
59. Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B, Pepper JR. Difficulties in predicting outcome in cardiac surgery patients. *Crit Care Med.* 1995;23(11):1843-50.
60. Martínez-Alario J, Tuesta ID, Plasencia E, Santana M, Mora ML. Mortality prediction in cardiac surgery patients: comparative performance of Parsonnet and general severity systems. *Circulation.* 1999;99(18):2378-82.
61. Yalçın M, Gödekmerdan E, Tayfur K, Yazman S, Ürkmez M, Ata Y. The APACHE II Score as a Predictor of Mortality After Open Heart Surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(1):41-7.
62. Seoane LA, Espinoza J, Burgos L, Furmento J, Polero L, Camporrotondo M, et al. [Prognostic value of APACHE II score in postoperative of cardiac surgery]. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(4):398-405.
63. Chang CH, Chen SW, Fan PC, Lee CC, Yang HY, Chang SW, et al. Sequential organ failure assessment score predicts mortality after coronary artery bypass grafting. *BMC Surg.* 2017;17(1):22.
64. Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, Morimoto Y. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth.* 2018;32(2):167-73.
65. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol.* 2012;165(7):2015-33.
66. Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg.* 2011;26(6):572-8.
67. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(3):249-60.
68. Shahin J, DeVarennes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011;15(4):R162.



69. Kastrup M, Braun J, Kaffarnik M, von Dossow-Hanfstingl V, Ahlborn R, Wernecke KD, et al. Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World J Surg*. 2013;37(4):766-73.
70. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Jr., Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92(8):2226-35.
71. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-8.
72. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2019;122(4):428-36.
73. Silverborn M, Nielsen S, Karlsson M. The performance of EuroSCORE II in CABG patients in relation to sex, age, and surgical risk: a nationwide study in 14,118 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):40.
74. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(6):1450-88.
75. Espeland T, Lunde IG, B HA, Gullestad L, Aakhus S. Myocardial fibrosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018;138(16).
76. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*. 1993;122(1):103-11.
77. Dobaczewski M, Bujak M, Li N, Gonzalez-Quesada C, Mendoza LH, Wang XF, et al. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(3):418-28.
78. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF- $\beta$  signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovascular Research*. 2007;74(2):184-95.
79. Deten A, Hölzl A, Leicht M, Barth W, Zimmer HG. Changes in extracellular matrix and in transforming growth factor beta isoforms after coronary artery ligation in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(6):1191-207.
80. Wang C, Jian W, Luo Q, Cui J, Qing Y, Qin C, et al. Prognostic value of cartilage intermediate layer protein 1 in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):345-52.
81. Zhang QJ, He Y, Li Y, Shen H, Lin L, Zhu M, et al. Matricellular Protein Cilp1 Promotes Myocardial Fibrosis in Response to Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2021;129(11):1021-35.
82. Kim HJ, Kim J, Kim S, Kim HJ. Can cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1) use as a novel biomarker for canine myxomatous mitral valve degeneration levels or not? *BMC Vet Res*. 2023;19(1):59.
83. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(7):286-9.
84. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2018035.
85. Salsano A, Giacobbe DR, Sportelli E, Olivieri GM, Natali R, Prevosto M, et al. Aortic cross-clamp time and cardiopulmonary bypass time: prognostic

implications in patients operated on for infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):328-35.

86. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Loponen P, Tarkiainen P, et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion.* 2009;24(5):297-305.

87. García-de-la-Asunción J, Pastor E, Perez-Griera J, Belda FJ, Moreno T, García-del-Olmo E, et al. Oxidative stress injury after on-pump cardiac surgery: effects of aortic cross clamp time and type of surgery. *Redox Rep.* 2013;18(5):193-9.

88. Verheijen LP, van Zaane B, van Aarnhem EE, Peelen LM, van Klei WA. The association between aortic cross clamp time and postoperative morbidity and mortality in mitral valve repair: a retrospective cohort study. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59(3):453-61.

89. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, Bøtker HE, Heusch G, Ibáñez B, et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):89-99.

90. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(6):814-22.

91. Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Cell Physiol.* 2018;234(1):214-22.

92. Shen Y, Liu X, Shi J, Wu X. Involvement of Nrf2 in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Int J Biol Macromol.* 2019;125:496-502.

93. Straney LD, Udy AA, Burrell A, Bergmeir C, Huckson S, Cooper DJ, et al. Modelling risk-adjusted variation in length of stay among Australian and New Zealand ICUs. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176570.

94. Ivanov J, Borger MA, David TE, Cohen G, Walton N, Naylor CD. Predictive accuracy study: comparing a statistical model to clinicians' estimates of outcomes after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):162-8.

95. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechchio S, La Rovere MT, Menicanti L. In search of the ideal risk-scoring system for very high-risk cardiac surgical patients: a two-stage approach. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:13.

96. Koo SK, Dignan R, Lo EYW, Williams C, Xuan W. Evidence-Based Determination of Cut-Off Points for Increased Cardiac-Surgery Mortality Risk With EuroSCORE II and STS: The Best-Performing Risk Scoring Models in a Single-Centre Australian Population. *Heart Lung Circ.* 2022;31(4):590-601.

97. Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology.* 2013;126(1):15-23.

98. Paparella D, Guida P, Di Eusanio G, Caparrotti S, Gregorini R, Cassese M, et al. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(5):840-8.

99. Litton E, McCann M, van Haren F. Predicting Intensive Care Unit Length of Stay After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(6):2683-4.

100. Almashrafi A, Elmontsri M, Aylin P. Systematic review of factors influencing length of stay in ICU after adult cardiac surgery. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:318.
101. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
102. Keranov S, Jafari L, Haen S, Vietheer J, Kriechbaum S, Dörr O, et al. CILP1 as a biomarker for right ventricular dysfunction in patients with ischemic cardiomyopathy. *Pulm Circ.* 2022;12(1):e12062.
103. Kreymborg K, Uchida S, Gellert P, Schneider A, Boettger T, Voswinckel R, et al. Identification of right heart-enriched genes in a murine model of chronic outflow tract obstruction. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(4):598-605.
104. Barallobre-Barreiro J, Didangelos A, Schoendube FA, Drozdov I, Yin X, Fernández-Caggiano M, et al. Proteomics analysis of cardiac extracellular matrix remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2012;125(6):789-802.
105. McLellan MA, Skelly DA, Dona MSI, Squiers GT, Farrugia GE, Gaynor TL, et al. High-Resolution Transcriptomic Profiling of the Heart During Chronic Stress Reveals Cellular Drivers of Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *Circulation.* 2020;142(15):1448-63.
106. Shao X, Zhang X, Yang L, Zhang R, Zhu R, Feng R. Integrated analysis of mRNA and microRNA expression profiles reveals differential transcriptome signature in ischaemic and dilated cardiomyopathy induced heart failure. *Epigenetics.* 2021;16(8):917-32.
107. Urban P, Rabajdová M, Špaková I, Sabol F, Mičková H, Lakatosová K, et al. Molecular recognition of aortic valve stenosis and regurgitation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(24):10996-1003.
108. McCartney SL, Taylor BS, Nicoara A. Functional Tricuspid Regurgitation in Mitral Valve Disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;23(1):108-22.
109. Kabasawa M, Kohno H, Ishizaka T, Ishida K, Funabashi N, Kataoka A, et al. Assessment of functional tricuspid regurgitation using 320-detector-row multislice computed tomography: risk factor analysis for recurrent regurgitation after tricuspid annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):312-20.
110. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. - Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J.* 2011;75(11):2605-13.

## 8. EKLER

### Ek-1: Özgeçmiş

#### I. Uzmanlık Eğitimi Süresince Olan Yayınlar

- 1- Vural KM, Ateşsaçan B, Kerestecioğlu C, Gül F. Invasive myocardial calcification of left ventricle associated with conduction disturbances, hypophosphatemia, and childhood rickets. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(9):E34-E35. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.00748

#### II. Poster Tebliğler

- 1- Gül F, Eldem FG, Aydın A, Peker RO. Endovasküler girişim uygulanamayan anterior tibial arter psödoanevrizmasının cerrahi onarımı. 16. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği Kongresi, Dijital, Türkiye. 12-15 Kasım 2020.
- 2- Gül F, Aydın A, Alehan D, Yılmaz M. Nadir görülen bilateral parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi olgu sunumu. 16. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği Kongresi, Dijital, Türkiye. 12-15 Kasım 2020.
- 3- Gül F, Sabuncu T, Peker RO. Endokardit nedeniyle triküspit valv replasmanı yapılmış hastada gebelik olgusu. 16. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği Kongresi, Dijital, Türkiye. 12-15 Kasım 2020.
- 4- Peker RO, Yorgun H, Gül F, Yılmaz M, Aytemir K. Brugada sendromu nedeniyle ablasyon yapılan ve ajmalin testi sonrası ventriküler fibrilasyon gelişen hastaya ekstrakorporal membran oksijenizasyon ile müdahale. 16. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği Kongresi, Dijital, Türkiye. 12-15 Kasım 2020.
- 5- Gül F, Arslantürk O, Eldem FG, Güvener M, Peker RO. Karotikosubklaviyen baypas: Üç olgu, üç farklı endikasyon. 16. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği Kongresi, Dijital, Türkiye. 12-15 Kasım 2020.

- 6- Gül F, Peker RO. Management of Coronary Artery Disease in A Patient With Buerger's Disease. 20. Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Kongresi & 11. Ulusal Fleboloji Kongresi, Antalya, Türkiye. 28-31 Ekim 2021

### **III. Katıldığı Kongre ve Toplantılar**

- 1- 19. Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Kongresi & 10. Ulusal Fleboloji Kongresi, Girne, KKTC. 26-29 Ekim 2019
- 2- 16. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği Kongresi, Dijital, Türkiye. 12-15 Kasım 2020.
- 3- 20. Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Kongresi & 11. Ulusal Fleboloji Kongresi, Antalya, Türkiye. 28-31 Ekim 2021
- 4- TKDCD Koroner ODAK Toplantısı, Sapanca, Türkiye. 3-5 Aralık 2021
- 5- TKDCD Kapak Cerrahisi ODAK Toplantısı, İstanbul, Türkiye. 27-29 Mayıs 2022
- 6- Cardiac Memorial '23 Minimal İnvaziv ve Robotik Kalp Cerrahisi'nde İleri Teknikler, Ankara, Türkiye. 16 Eylül 2023
- 7- 37. EACTS Genel Kurulu, Viyana, Avusturya. 4-7 Ekim 2023

### **IV. Katıldığı Eğitimler**

- 1- Klinik Anatomi Kursu, Ankara, 26 Kasım 2019
- 2- Hemodiyaliz İçin Damar Yolu Kursu, İstanbul, 23 Kasım 2019
- 3- Minimal İnvaziv Koroner Revaskülarizasyon Kursu, Sapanca, 4 Aralık 2021
- 4- Akran Destekli SPSS Uygulamalı Temel Biyoistatistik Kursu, Ankara, 27 Mart 2023