



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

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE SERUM İSKEMİ  
MODİFİYE ALBUMİN DUYARLILIĞI**

**Dr. Onur ÜSTÜNEL**

**UZMANLIK TEZİ  
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**ANKARA 2014**

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

**KORONER ARTER BY-PASS CERRAHİSİNDE SERUM İSKEMİ  
MODİFİYE ALBUMİN DUYARLILIĞI**

**Dr. Onur ÜSTÜNEL**

**UZMANLIK TEZİ  
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. METİN DEMİRCİN**

**ANKARA 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Metin DEMİRCİN olmak üzere, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. İlhan PAŞAOĞLU, Sayın Prof.Dr. Rıza DOĞAN, Sayın Prof.Dr. Mustafa YILMAZ, Sayın Prof.Dr. Murat GÜVENER, Sayın Doç. Dr. Recep Oktay PEKER, Sayın Yrd.Doç.Dr. Ulaş KUMBASAR'a saygılarımı sunarım.

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr. Ülkü AYPAR, Sayın Prof.Dr. Meral KANBAK ve Sayın Prof.Dr. Bilge ÇELEBİOĞLU başta olmak üzere diğer bütün hocalarıma eğitimimde verdikleri destek ve katkı için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman doktor ve asistan doktor arkadaşlarıma benimle paylaştıkları her an için teşekkür ederim. Kalbimizde ayrı bir yeri olan Dr. Orçun ÖZKARAGÖZ'ü rahmet ve saygıyla anarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ameliyathane hemşiresi, ameliyathane teknisyeni, anestezi teknikeri ve perfüzyonist arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmama desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, Sayın Prof.Dr. Filiz AKBIYIK, Sayın Doç.Dr. Aslı PINAR ve Sayın Laboratuvar Teknisyeni Sevgi ÇETİN'e ayrıca teşekkür ederim.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi ve tüm servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan ve her zaman yanımda olup desteklerini bir an olsun esirgemeyen aileme teşekkür etmekten büyük mutluluk duyarım.

## ÖZET

**Üstünel O., Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Serum İskemi Modifiye Albumin Duyarlılığı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Tezi, 2014**

**AMAÇ:** Kalp ve damar cerrahisinde, perioperatif dönem izleminde, erken tanı imkânı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, miyokard hasarı sonucu oluşabilecek tabloların henüz iskemi aşamasında iken önlenmesinde ve takibinde önemlidir. Hastaların kardiyak cerrahi sırasında ekstrakorporeal dolaşımdan çıkış ve yoğun bakım izleminde oluşabilecek iskeminin dakikalar içerisinde biyokimyasal parametreler ile fark edilebilmesi ve erken müdahalesi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar; miyokardiyal iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunu göstermiş, iskemi modifiye albumin isimli bir serum kardiyak iskemi parametresinin bulunmasını sağlamıştır. Serum iskemi modifiye albumin düzeylerinin, koroner arter bypass cerrahisinde, perioperatif ve postoperatif dönemde oluşabilecek miyokardiyal iskeminin takibindeki duyarlılığını ölçmek ve diğer standart kardiyak biyokimyasal iskemi markerları olan, kreatin kinaz izoenzim MB (CK-MB) ve troponin I ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde 07.02.14 ile 01.05.14 tarihleri arasında koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 45 hasta dahil edildi. Cerrahi işlem öncesinde, postoperatif 0.saatte, postoperatif dördüncü, yirmidördüncü ve doksanaltıncı saatlerde alınan kan örneklerinden İskemi Modifiye Albumin (İMA) ve kardiyak enzim markerları Troponin I (Tn I) ve Kreatinin Kinaz Miyokard Bandı (CK-MB) arasında karşılaştırma yapıldı.

**BULGULAR:** CABG yapılan 45 hastanın bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde serum İMA düzeylerinde preoperatif ve postoperatif 0. saat değerleri arasında anlamlı fark bulundu. CPB sonrası gelişen iske miyle beraber anlamlı artış yaptığı saptandı. Revaskülarizasyon sonrası gelişen koroner perfüzyon sonucunda, postoperatif dördüncü saatten itibaren başlangıç seviyelerine geri döndüğü görüldü. Bu sonuç literatür ile uyumlu bulundu.

**SONUÇ:** İzole koroner arter bypass cerrahisi geçirmiş olan hastalarda, İMA düzeyleri erken dönemde artış göstermektedir. İMA düzeyleri, CK-MB ve Troponin I ile karşılaştırıldığında daha erken dönemde zirve değerlere ulaştığı görülmüştür. Muhtemelen; yakın bir gelecekte, miyokard iskemisinin erken tanı ve tedavi protokollerinde; miyogloblin, İMA, CK-MB, troponinler ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar markerların bazı kombinasyonlarının da dahil olduğu, kardiyak biyomarkerlerden oluşan bir ‘multimarker stratejisi’ benimsenecektir.

Anahtar sözcükler: İskemi Modifiye Albumin, İskemi, Biyomarker

## ABSTRACT

**Ustunel O., Sensitivity Of Serum Ischemia Modified Albumin In Coronary Arterial Bypass Surgery, Hacettepe University School of Medicine, Cardiovascular Surgery Thesis, Ankara, 2014**

**AIM:** Determination of new biochemical indicators may contribute to the early diagnosis and treatment of myocardial injury which is frequently seen after cardiovascular surgical procedures. Moreover early detection of such ischemic events particularly after termination of extracorporeal circulation should permit life saving interventions. The studies conducted in recent years have proved occurrence of some alterations in albumin conformation during myocardial ischemic events and they suggested ischemia modified albumin (IMA) as a new cardiac biomarker in ischemia.

In this study we aimed to investigate the value of serum ischemia modified albumin in follow up of perioperative and postoperative ischemic events of coronary arterial bypass surgery patients. We also aimed to compare its sensitivity with other well known markers such as CK-MB and troponine I.

**MATERIAL AND METHOD:** 45 patients whom were performed coronary arterial bypass surgery in Hacettepe University Medical Faculty Cardiovascular Surgery department between 07.02.2014 and 01.05.2014 participated in the study. Blood samples were collected in sequence of preoperative, postoperative 0. hour, postoperative 4th hour, 24th hour and 96th Hour. Measurements of IMA, CK-MB and troponine I were performed and compared from these samples.

**RESULTS:** According to comparisons of 45 patients whom were performed coronary arterial bypass surgery, there were statistically significant differences between IMA levels regarding preoperative and postoperative 0. hour. IMA levels were concurrently increased with ischemic events which developed after CPB. By the revascularization of myocardial tissue, IMA levels exhibited a decrease that reached to basal levels by the postoperative 4th hour. These findings were congruent with the literature.

**CONCLUSION:** IMA levels may increase soon after isolated coronary bypass operations. Moreover, the rise of IMA occurs more rapidly and reaches peak levels when compared to CK-MB and troponin I markers. Likely in the future, a multimarker strategy which involves myoglobin, IMA, CK-MB, troponins, and CRP will be the best approach for early diagnosis and treatment of myocardial ischemia.

**Key words:** Ischemia Modified Albumin, Ischemia, Biomarker

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR.....  | i    |
| ÖZET.....  | ii   |
| ABSTRACT.....  | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....  | vi   |
| KISALTMALAR .....  | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....   | ix   |
| TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ .....                           | x    |
| 1. GİRİŞ .....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                      | 3    |
| 2.1. Tarihçe.....  | 3    |
| 2.2. Kardiyopulmoner Bypass (CPB).....                       | 4    |
| 2.3. Akut Koroner Sendrom .....                              | 9    |
| 2.4. Biyokimyasal İskemi Markerları.....                     | 13   |
| 2.4.1. İskemi Modifiye Albumin (İMA).....                    | 13   |
| 2.4.2. İMA Yükselmesine Neden Olan Diğer Durumlar .....      | 18   |
| 2.5. Myokard Nekrozunun Biyokimyasal Belirteçleri .....      | 18   |
| 2.5.1. Kreatin Kinaz (CK).....                               | 19   |
| 2.5.2. CK-MB .....   | 19   |
| 2.5.3. Kardiyak Troponinler (Troponin T ve Troponin I) ..... | 20   |
| 2.6. Çalışma Grubu Tanımlanması.....                         | 21   |
| 2.7. Operatif Prosedür .....                                 | 22   |



|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 3. MATERYAL VE METOD .....           | 23 |
| 3.1. Kütle CK-MB .....               | 23 |
| 3.2. Kardiyak Troponin I.....        | 24 |
| 3.3. İskemi Modifiye Albumin .....   | 25 |
| 3.4. Veri Analizi ve İstatistik..... | 27 |
| 4. BULGULAR .....                    | 28 |
| 6. TARTIŞMA VE SONUÇ .....           | 33 |
| 7. KAYNAKLAR .....                   | 36 |

**KISALTMALAR**

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| AMİ    | : Akut Myokard İnfarktüsü           |
| AKS    | : Akut Koroner Sendrom              |
| ACT    | : Aktive Koagülasyon Zamanı         |
| AST    | : Aspartat Aminotransferaz          |
| BNP    | : Brain Natriüretik Peptid          |
| CPB    | : Kardiyopulmoner ByPass            |
| CABG   | : Koroner Arter Bypass Greftleme    |
| CRP    | : C-reaktif protein                 |
| ECC    | : Ekstrakorporeal Sirkulasyon       |
| CK-MB  | : Kreatin Kinaz Miyokard Bandı      |
| CK     | : Kreatin Kinaz                     |
| EKG    | : Elektrokardiyografi               |
| İMA    | : İskemi Modifiye Albumin           |
| İABP   | : İntraaortik Balon Pompası         |
| LİMA   | : Sol İnternal Mammarian Arter      |
| LDH    | : Laktat Dehidrogenaz               |
| KKY    | : Konjestif Kalp Yetmezliği         |
| NBD    | : Negatif Belirleyicilik Değeri     |
| NSTEMİ | : ST Yükselmez Miyokard İnfarktüsü  |
| STEMİ  | : ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü |
| PBD    | : Pozitif Belirleyicilik Değeri     |
| USAP   | : Stabil Olmayan Angina Pektoris    |
| TnT    | : Troponin T                        |
| TnI    | : Troponin I                        |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 1.</b> Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı..... | 14 |
| <b>Şekil 2.</b> Serbest oksijen radikallerinin oluşumu.....           | 16 |
| <b>Şekil 3.</b> İskemide reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ..... | 16 |
| <b>Şekil 4.</b> IMA Ölçümü için örnek hazırlanması .....              | 26 |
| <b>Şekil 5.</b> IMA ölçümü için örnek koru hazırlanması.....          | 27 |

## TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|                  |  |    |
|------------------|--|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması .....  | 11 |
| <b>Tablo 2.</b>  | AMİ Tanısındaki Kardiyak Belirteçler .....         | 21 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Kardiyak Troponin I kiti reaktif içerikleri .....  | 24 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Genel Demografik Bilgiler, n = 45 .....            | 28 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Zamana göre IMA değerleri arasındaki ilişki .....  | 30 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Zamana göre CK-MB değerleri arasındaki ilişki..... | 31 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Zamana göre TNI değerleri arasındaki ilişki .....  | 32 |
| <b>Grafik 1.</b> | IMA değerlerinin zamana göre değişimi .....        | 30 |
| <b>Grafik 2.</b> | CK-MB değerlerinin zamana göre değişimi .....      | 31 |
| <b>Grafik 3.</b> | TNI değerlerinin zamana göre değişimi .....        | 32 |

## 1. GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (CPB) işlemi, kalp cerrahisinde, kalp ve akciğerlerin işlevini yerine getirmek üzere kullanılmaktadır. Kardiyovasküler cerrahide, koroner arter bypass cerrahisinde (CABG) oluşabilecek iskemi reperfüzyona bağlı miyokard hasarı, erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur (1).

Hastaların perioperatif ve postoperatif izleminde miyokard hasarının tespitinde, EKG bulgularının yeterli olmaması, biyokimyasal parametrelerin, erken tanı ve müdahalede önemini arttırmıştır.

Günlük pratikte en sık kullanılan kardiyak enzimler; kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenazdır (LDH). AST ve LDH myokarda özgül olmamaları ve erken tanı imkanı vermemeleri nedeni ile artık kullanımlarını yitirmektedir (2).

Yapısal protein olarak da, kardiyak troponin T (TnT) ve troponin I (TnI) kullanılmaktadır. Oksijen bağlayıcı protein ise myoglobindir. CK'nın ise miyokard için özgüllüğü orta derecede olmasına karşın iskemide salınımı yoktur (1). Kardiyak troponinler (TnT ve TnI) myokarddan salındıkları için özgüllükleri yüksektir ve iskemi durumunda salınımları vardır (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; miyokardın iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum kardiyak iskemi parametresinin bulunmasını sağlamıştır. İskemi-reperfüzyon durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bütünlüğünün bozulması gibi hücrel stress faktörleri, albumin yapısında değişiklik meydana getirir ve bu hasarlı yeni oluşan albumine, iskemi modifiye albumin (İMA) adı verilir (3).

Miyokardiyal hasar sonucu, iskemi modifiye albumin düzeyinin, serum konsantrasyonundaki artma, miyokardiyal hasarı gösteren erken bir kardiyak belirteç olarak kullanılmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda; İMA 'nin, akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82 dir, EKG ve troponinlerle birlikte %95 'lik bir negatif belirleyiciliğe sahip olduğu gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada amacımız; serum iskemi modifiye albumin düzeylerinin, koroner arter by pass cerrahisinde perioperatif ve postoperatif dönemde oluşabilecek miyokardiyal iskeminin takibindeki duyarlılığının llmesi ve bu testi diğer standart kardiyak biyokimyasal iskemi markerleri; CK-MB ve troponin I ile karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Tarihsel akış içerisinde kalp, cerrahi müdahale yapılabilen son organdır. Uzun yıllar boyunca 'dokunulmaz' olarak tanımlanan kalp için cerrahi girişimlerin başlaması ancak 20. yüzyılda mümkün olmuştur. Bu döneme kadar kardiyak yaralanma gibi acil durumlarda bile cerrahi girişimler yapılmamıştır (4). 1896 yılında Ludwig Rehn ilk kez bir kalp yaralanmasında, miyokarda müdahale ederek hastanın yaşamasını sağlamıştır (5).

İlk kez Le Gallois tarafından 1813 yılında ortaya atılan 'kalbin devre dışı bırakılması, kanın farklı bir mekanik sistemle döndürülmesi' fikrinden esinlenen Von Frey ve Gruber, 1885 yılında ilk kalp akciğer makinesinin tasarımını yapmışlardır. Bu ilk modelde kan ince bir film üzerinde silindirik şekilde dönerken gaz alışverişi sağlanmıştır. Bu keşiften kısa bir süre sonra deneysel olarak kalp- akciğer makinesi kullanılarak başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. John H. Gibbon, IBM firmasından mühendislik desteği alarak kalp akciğer makinesinin gelişimine önemli katkılar sağlayarak günümüzde kullanılan cihazların bir modelini geliştirmiştir (6).

Aterosklerotik koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavi 1935 yılında Beck'in pektoral kasın pediküllü greftini kalbin üzerine dikmesi ile başlamıştır. 1941 yılında Beck yine aynı amaçla koroner sinüsün daraltılması, perikardın ve epikardın mekanik veya kimyasal (perikard içine asbest ve triklorasidik asit uygulaması) olarak aşındırılması ve epikard üzerine mediastinal yağ dokusu yerleştirilmesi gibi teknikler yayınlanmıştır (7). Daha sonra 1951 yılında Vineberg, internal torasik arteri direkt olarak miyokard içerisinde implante etmiştir, ancak bu greftin uzun dönemdeki açıklığı sonradan gösterilmiş olmasına rağmen, sağlanan kan akımı ve dağılım alanının önemsiz olduğunu belirtmişlerdir (8). Bailey, 1950'li yılların sonunda direkt koroner endarterektomileri tarif etmiş, Senning ise 1961 yılında sternotik bir koroner artere uyguladığı yama anjioplastiyi yayınlamıştır (9). Sones ve Shirey ise 1962 yılında koroner anjiyografi alanında uyguladıkları yenilikler ile koroner arterlerdeki

darlıkların yerlerinin kesin olarak gösterilmesini sağlayarak koroner cerrahisinin önünü açmışlardır (10).

İnsanda ilk yapılan koroner arter bypass prosedürü ile ilgili birkaç cerrahın adı birlikte anılmaktadır. Longmire 1958 yılında, koroner artere endarterektomi denediği bir hastada, arterin parçalanması sonucunda çaresizlik içinde, koroner arteri onarmak amacıyla, internal torasik arteri çıkartarak koroner artere anastamoz ettiğini bildirmiştir. 1962 yılında Sabiston ilk aorto-koroner bypass hastasını bildirmiş ancak bu hasta ameliyat sonrası erken dönemde serebrovasküler olay sebebiyle kaybedilmiştir (11). Garret ve De Bakey ise 1964 yılında yaptıkları başarılı ilk aorto-koroner bypass ameliyatını 1973 yılında yayınlamışlardır. Kolesov 1964 yılında ilk planlı sol internal torasik arter- sol ön inen koroner arter (LAD) anastamozunu gerçekleştirmiştir. Favolaro ise 1968 yılında koroner arter bypass operasyonu yapılan hastaların ilk büyük serisini bildirmiştir (12).

## **2.2. Kardiyopulmoner Bypass (CPB)**

Kalp-akciğer makinesinin gelişimi, kalp içindeki anomalilerin onarılmasını mümkün kılmıştır. Kalbi bypass etmek için dolaşım fiziolojisinin anlaşılması gerekir. Geçen yüzyılda, fizyologlar izole organların perfüzyonu ile ilgilenmişler ve bu amaçla kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir yönteme ihtiyaç duymuşlardır. Von Frey ve Gruber 1885’de dönen bir silindir içine yerleştirilen ince bir film üzerinden akmasıyla gaz alışverişinin temin edildiği bir kan pompası tarif etmişlerdir. 1895’de Jacobi kanı, kesip çıkarılmış ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinden geçirmiştir. 1926’da Rusya’da SS. Brunkhonenko ve S. Tchetchuline hayvan akciğeri ve iki pompa kullanarak bir makine geliştirmişler, bu makineyi ilk olarak organ perfüzyonunda daha sonra ise tüm hayvanı perfüze etmek için kullanmışlardır. Kalp-akciğer makinesinin temel gereksinimlerinden birisi antikoagülasyondur. Heparin 1915’de bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından bulunmuştur. Sonuçlar 1916’da bildirilmiş, 1920’deki hayvan deneyleri heparinin etkili bir antikoagülan olduğunu göstermiştir (13).

John Gibbon, kalp-akciğer makinesinin gelişimine belki de herkesden daha çok katkıda bulunan kişidir. İlk düşünce 1931’de masif pulmoner embolili bir hastanın başında ortaya çıkmıştır. Kanın toplar damardan alınıp oksijenlenebileceği



bir cihazda toplanması ve daha sonra bir pompa vasıtasıyla tekrar atar damardan dolaşıma katılması fikri kalp-akciğer makinesinin temeli olarak düşünülmüştür. Gibbon'ın çalışmaları bunu takip eden 20 sene boyunca Massachusetts General Hospital'da devam etmiştir. Gibbon 1937'de ilk kez yaşamın suni bir kalp ve akciğer ile devam ettirilebildiğini bildirmiştir. Gibbon'ın çalışmaları II. Dünya Savaşı ile kesintiye uğramıştır. Bu sürede Clarence Crafoord İsveç'te, J Jongbloed Hollanda'da, Clarence Dennis Minnesota'da, Mario Dogliotti İtalya'da kalp-akciğer makinesi üzerine çalışmalarına devam ettiler. Clarence Dennis ilk kez 1951'de kalp-akciğer makinesini klinikte kullandı. Çok büyük kalbi olan atrial septal defekti olan 6 yaşındaki bir kız hasta başarı ile kalp-akciğer makinesine bağlandı, ameliyat zorla gerçekleştirildi ancak hasta kan kaybı ve cerrahi olarak yaratılan triküspid stenozu nedeniyle kaybedildi. Bu deneyimde kalp-akciğer makinesinin iyi çalıştığı görüldü. 1951'de Mario Digliotti kalp-akciğer makinesini büyük bir mediasten tümörü rezeksiyonu sırasında kullandı. Parsiyel bypass (1 L/dak) ile tümör başarı ile çıkarıldı. Digliotti makinesini hiçbir zaman insanlarda açık kalp ameliyatları için kullanmadı. Forrest Dodrill ise mekanik pompasını 1952'de sol bypass için kullanmış ve 50 dakika süre ile sol ventrikülü devre dışı bırakıp mitral kapak cerrahisi uygulamıştır. Bu ilk başarılı sol kalp bypassdır. Daha sonra Dodrill makineyi 16 yaşında pulmoner stenozlu bir çocukta kullanmış ve ilk başarılı sağ kalp bypassı gerçekleştirmiştir (14).

Hipotermi kalbi durdurup açmak için diğer bir yöntem olmuştur. 1950'de Bigelow 20 köpeği 20 °C'ye soğutup 15 dakika süresince dolaşımını durdurmuştur. Bunların 11'ine aynı zamanda kardiyotomi uygulanmıştır. Isıtıldıktan sonra sadece 6 hayvan hayatta kalabilmiştir. 1953'de FJ Lewis ve M Toufic 26 köpeğin hipotermi tekniği ile yarattıkları atrial septal defektlerini kapattıklarını bildirmişlerdir. Bu yazıda aynı zamanda ASD'si aynı teknikle kapatılan 5 yaşında bir kız çocuğu da bildirilmektedir. Lewis-Toufic'in vakası yüzey soğutma ve direkt görüş altında başarı ile kapatılan ilk atrial septal defektidir. Bundan kısa bir süre sonra Swan benzer teknik ile ameliyat ettiği 13 hastayı bildirmiştir. Kalp-akciğer makinesinin klinik kullanımının yaygınlaşması ile hipoterminin intrakardiyak cerrahideki yeri kısa süreli olmuştur. Ancak kardiyopulmoner bypassın 1 yaş altındaki çocuklarda kötü sonuçlar vermesi nedeniyle hipotermi 1960'larda tekrar

kalp cerrahisine dahil olmuştur. 1967'de Japonya'dan Hikasa infantlarda hipotermi kullandığını, tekrar ısınma için de kalp-akciğer makinesi kullandığını bildirmiştir. Bu sırada diğer gruplar da soğuma ve ısınma için kalp-akciğer makinesi kullanarak hipotermik sirkulatuar arest tekniği ile başarılı sonuçlar bildirmiş ve bu teknik arkus aorta anevrizmalarının rezeksiyonu için de kullanılmaya başlanmıştır (14).

Kalp ve damar cerrahisi operasyonlarında kansız ve hareketsiz cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin artırılması amacıyla kalp-akciğer sisteminin izole edilmesi gereklidir. Bu amaçla, kalbin pompalama ve akciğerlerin gaz alışverişi işlevlerinin geçici bir süreliğine kalp akciğer makinası adı verilen cihaz aracılığı ile sağlanmalıdır. İşte bu işleme; kardiyopulmoner bypass (CPB) veya ekstrakorporeal dolaşım denir (15).

Kalp-akciğer makinesini oluşturan komponentler; cerrahi işlemin türüne göre bir veya birden fazla venöz kanül, venöz rezervuar, pompa, ısı değiştirici, oksijenatör, arteriyel hat filtresi ve arteriyel kanüldür. Birçok modifikasyonu bulunmakla birlikte ana prensip, santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenlendirilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem aracılığı ile vücuda geri döndürülmesidir. Kalp-akciğer makinesinin komponentlerinde kullanılan malzemeler sentetik, polikarbonat, tefloni polivinilklorid, polietilen, paslanmaz çelik, silikon ve poliüretan gibi maddelerden yapılmaktadır (15).

CPB sırasında, çeşitli organ sistemleri olumsuz etkilenebilmektedir. Bunların başında, miyokard, beyin, böbrekler, akciğerler, gastrointestinal sistem, endokrin sistem ve immun sistem gelmektedir. CPB sırasında miyokardiyal hasarla karşılaşılabilir.

Miyokardın hasara dayanıklılığı, olumsuz koşullara maruziyet süresine ve miyokardiyal koruma yöntemlerinin doğru uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Perioperatif iskemi en sık subendokardiyal bölgede karşımıza çıkmaktadır (16). Hastanın yaşı, kardiyak hastalığın ciddiyeti, hastalığın tipi, perioperatif hemodinamik stabilite, cerrahi başarı, CPB çıkışındaki hemodinamik izlem ve postoperatif yoğun bakım desteği belli başlı risk faktörleridir.

İskemi, miyokardiyumda hızlı metabolik ve ultrastrüktürel bozulmaya yol açar. Yüksek enerjili fosfat depoları hızlı bir şekilde boşalır. Normotermik iskemi durumunda 30 ile 40 dakika içinde geri dönülmez miyokardiyal hasar oluşur. Yetersiz koroner perfüzyon sonucu oksidasyon-reduksiyon dengesi bozulur (17).

Cerrahi sırasında iskemiye bağlı oluşan yapısal değişikliklere ek olarak, reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. İskemi sonucu miyokardiyal hücre yapısı bozulur. Nekroz ve hücre ölümü görülür. Nekroza giden bölgelerde kontraksiyon bozuklukları gelişir. Miyokardın iskemik hasardan korunmasına operasyon öncesi dönemden başlamalıdır (13,18). Yani miyokard koruması preoperatif, operatif ve postoperatif dönemleri kapsamalıdır.

CPB sırasında uygulanan nonfizyolojik akım ve rezistans değişiklikleri organ perfüzyonunu etkiler. Başta santral sinir sistemi olmak üzere hayati organlarda hipoperfüzyon ve iskemi nedeniyle fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Gerek heparinizasyon ve ardından yapılan nötralizasyon, gerekse kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle kanın şekilli elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri hasar görür. Bu hasar sonucunda kanama, hemoliz, hatta yaygın damar içi pıhtılaşma gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (19).

Miyokardiyal iskemi çeşitli fizyolojik veya terapötik girişimler sonucunda oldukça sık görülmektedir. Akut miyokard infarktüsünde görülebildiği gibi perkütan translüminal koroner anjioplasti, koroner arter bypass cerrahisi gibi çeşitli durumlarda da miyokardiyal iskemi ortaya çıkabilmektedir. Miyokardiyal iskeminin ilk birkaç dakikasında glikolitik yol uyarılmış olmasına rağmen, doku asidozu geliştiğinde inhibe olur ve bunun sonucunda da NADH, sitrat ve laktat birikir. Mevcut olan oksijen, oksidatif fosforilasyonu desteklemekte yetersiz kaldığından dokunun ihtiyacı olan ATP anaerobik metabolizma ile karşılanmaya çalışılır, fakat yetersiz kalır. İskemi devam ederse doku ATP seviyeleri tamamen boşalır ve bu durum hücre için tehlikeli olur (20). Yeterli ATP sağlanamadığından iyon pompaları çalışmaz ve membran iyon dengesi bozulduğundan iskemik hücre içine sodyum iyon girişi artar. Hücre içindeki sodyumun reperfüzyon sırasında kalsiyum ile yer değiştirdiği kabul görmektedir (21). Kalsiyum'un hücre içine girişi hücre dışına çıkışından daha fazla olmaktadır. Hücre içinde artan kalsiyum hücrenin iyon

dengesini bozar. Kalsiyum kolaylıkla mitokondri içine girer ve burada mitokondrinin kalsiyumla yüklenmesi sonucu ATP oluşturulamaz ve hücre lizisi oluşur. Birçok hücrede bulunan proteaz ve lipaz gibi enzimler kalsiyumun varlığında aktive olurlar, reperfüzyonla birlikte artan kalsiyum girişi bu enzimleri aktive eder. Global iskemi sonucu oluşan kontraktür kalbin tümünü kapsıyorsa bu durum 'stone heart fenomeni' olarak adlandırılır. 'Stone heart' kalp cerrahisinde uzamış iskemi sonrası veya yeterli kardiyoplejik korumanın yapılamaması sonucu oluşan bir durumdur (22).

Miyokardiyal iskemi için kritik zaman 20 dakika olarak kabul edildiğinden, bundan daha kısa süreli olan iskemilerden sonra sağlanan reperfüzyon durumlarında doku hasarının kanıtı olan herhangi bir yapısal veya biyokimyasal durum saptanmamıştır. İskemi süresi 20 dakikadan daha uzun süre devam ettiği durumlarda oluşan reperfüzyon hasarında miyokardiyal hücrelerde ölüm gerçekleşir. Koroner kan akımının yeniden sağlanması sonucu iskemik dokudan toksik oksijen metabolitleri salınır, bunun sonucunda intrasellüler kalsiyum homeostasisi değişir (21). CABG uygulamaları miyokardiyal enerji dengesinde, antioksidan durumda ve endotel fonksiyonlarında önemli değişiklikler oluşturmaktadır. Kardiyoplejik arrest ve kardiyopulmoner bypass iskemik hasarın artmasına neden olur (23).

Koroner arter bypass cerrahisi tüm dünyada yetişkinler arasında en sık uygulanan kardiyak cerrahi prosedürleridir. CPB'in yanısıra son yıllarda gelişmekte olan alışan kalpte bypass uygulaması getirdiği avantajlar nedeniyle yaygınlaşmaktadır. Bennets ve arkadaşları CABG uygulanan hastalarda çalışan kalpte bypass grubunda, CPB ile bypass uygulanan gruba oranla TnT seviyelerini anlamlı olarak düşük bulmuştur (24). Bunun haricinde Peivandi, CABG uygulanan hastalarda TnI'nın çalışan kalpte bypass uygulanan hastalarda anlamlı olarak düşük olduğunu saptamıştır (25). Çalışan kalpte bypass operasyonları sırasında miyokardiyal hasarın daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Mevcut olan kardiyak hasar, yapılan cerrahi ve iskemi-reperfüzyon hasarı CPB sonrası kardiyak disfonksiyonun nedenleridir. CPB nedeni ile miyokard ödemi görülür. Bypass sırasında endotelin-1 vazokonstrüksiyon, C3a negatif inotrop ve kemotaktik aktiviteye sahiptir. Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak MAC-1 adhezyon reseptörleri vasıtasıyla kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine

yapışırlar. Böylece kardiyak disfonksiyon ve miyokard ödemi görülür. Kardiyak disfonksiyonda kullanılan iki terim; stunning ve hibernasyondur. Hibernasyon, uzun süreli azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül fonksiyon bozukluğudur. Eğer hiberne miyokardın oksijen sunum ve gereksinim dengesi sağlanabilirse, disfonksiyon geriye dönüşlü olabilir. Stunning ise; iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanması sonrasında hücre ölümü olmaksızın miyokard disfonksiyonu olmasıdır (26). Kalp cerrahisi sonrası stunning; CPB sonrası miyokard fonksiyonlarında geçici bir depresyon oluşturmaktadır. Global veya total iskemi sonrası oluşan ventrikül disfonksiyonlarının 24-48 saat içinde tekrar geriye döndüğü kabul edilmektedir. Buradaki disfonksiyonda, iskemik periyodun süresi ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin derecesinin önemli olduğu kabul edilmektedir.

### **2.3. Akut Koroner Sendrom**

Akut koroner sendrom tanısında, tam doğruluk sağlayan protokol veya testler dizisi mevcut değildir (1). Mevcut değerlendirme imkanlarına rağmen, acil servise başvuran akut koroner sendrom hastalarının %1-4'ü, tanıdaki yetersizlik veya gecikmeler nedeniyle acil servisten veya polikliniklerden evlerine geri gönderilmektedirler. Genellikle, göğüs ağrısı tariflemeyen ve EKG'si normal olan kadın hastalar bu grupta yer almaktadırlar (2).

Akut Koroner Sendrom (AKS), tanım olarak koroner arter kan akımının azalması sonucu miyokard iskemisinin neden olduğu klinik durumların tamamını ifade etmektedir (16). Kararsız anjina pectoris, ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ve ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) bu spektrumun, farklı biçimlerini oluşturmaktadır. Günümüzde arteriyel inflamasyonun plak yırtılmasındaki rolü vurgulanırken, tekrarlayan kısa ve uzun dönem iskemik olaylara da zemin hazırladığı bilinmektedir (16).

Koroner arteriyel inflamasyon akut koroner sendromlarda yaygın olarak görülmektedir (13). Serumda biyokimyasal belirteçlerin yüksekliği, rüptüre plakların görülme sıklığı ile paraleldir. Biyokimyasal inflamatuvar belirteçlerin ölçümü ayrıca hastaların risk değerlendirilmesinde ve patogenezinde rol oynamaktadır (27).

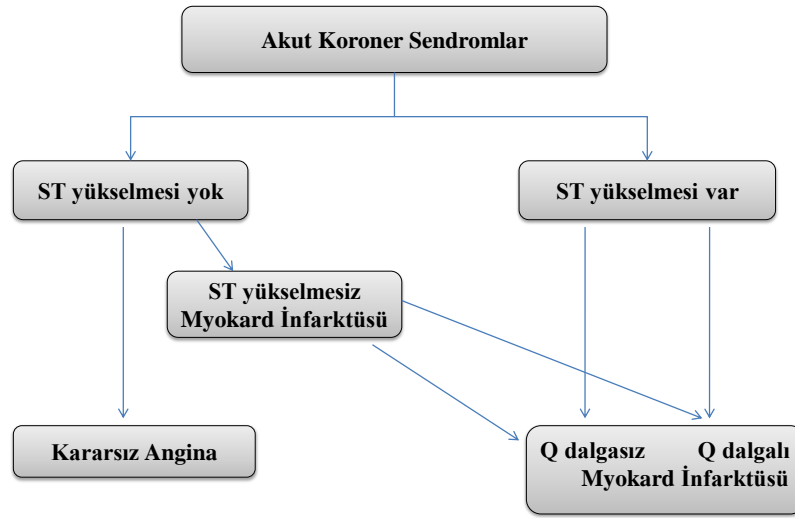
AKS çok çeşitli etyolojilere sahip olsa da altta yatan en önemli patoloji, aterosklerotik kalp hastalığıdır. Aterosklerotik zeminde oluşan plakların yırtılması ve trombüs oluşumu AKS gelişimine neden olmaktadır. Oluşan trombüsün damarı geçici ya da kısmi tıkadığı ve hücre hasarının daha az olduğu durumlarda NSTEMI ve stabil olmayan anjina pektoris (USAP) görülürken, tıkanmanın tam olduğu ve hücre ölümünün gerçekleştiği durumlarda STEMI oluşur (27).

AKS oluşumunda diğer ana nedenler; mekanik tıkanıklık, dinamik tıkanıklık, arteriyel inflamasyon ve myokardiyal oksijen gereksiniminin arttığı durumlardır (1).

ST yükselmeli AKS sıklıkla koroner damarlarda kolleteral dolaşım ile kompanse edilemeyecek olan tam tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkalı damarın beslediği alanda miyokardiyal hasar oluşmaktadır (1) (2). Eğer kan akımı ilk birkaç saat içinde sağlanmazsa, bölgesel sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, sol ventrikül yetersizliği ve aritmiler ileri dönemde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Miyokard nekroz alanının geniş olması, mortalite ve morbiditenin yüksek olması sebebi ile koroner reperfüzyon tedavilerinin acilen planlanması gerekmektedir.

ST yükselmesi görülmeyen anjina pectoris görülen hasta grubu, kararsız angina pectoris olarak isimlendirilir. Bu durum mikroinfarktüs ya da minor myokardiyal hasar olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloda, CK-MB düzeylerinde artışa neden olacak boyutta miyokard nekrozu oluşmamaktadır. Ancak fokal miyokard nekroz alanları nedeni ile serum troponin düzeylerinde yükselme görülmektedir (19).

AKS'lar her ne kadar patogeneze ve başvuru özellikleri benzer olup ortak bir isim altında toplanmış ise de, klinik, tedavi ve prognoz bakımından oldukça geniş bir yelpazeye yayılır.(Tablo 1) Bu nedenle hastanın klinik ve risk tablosunda erken biyokimyasal iskemi belirteçleri büyük önem taşımaktadır.

**Tablo 1.** Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması (1)

Göğüs ağrısı sebebi ile başvuran hastanın değerlendirilmesinde, biyokimyasal göstergeler çok önemli rol oynamaktadır. Akut koroner sendrom hastalarının tanılarında ve klinik takiplerinde rutin laboratuvar testleri (hemoglobin, beyaz küre sayısı, tiroid hormonları..vb) tedavi planlamasının düzenlenmesinde temel oluşturmaktadır.

Miyokardın hücresel hasarına ya da infarktüsüne bağlı olarak çeşitli maddeler salgılanır. Kardiyak enzimler, yapısal proteinler, oksijen bağlayan proteinler başlıcalarıdır. Günlük pratikte en sık kullanılan maddeler; troponinler, CK-MB ve alt formlarıdır. Miyokard nekrozu periferik dolaşımda tespit edilmektedir. Kardiyak hasarı göstermek ve iskemiye dışlamak amacı ile yoğun bakım üniteleri ve acil servis ünitelerinde bu belirteçler kullanılmaktadır.

Koroner arter bypass cerrahisinde oluşan miyokard hasarının saptanması, önemli bir klinik problemdir. Endotel içermeyen hatlar, gaz ve partikül embolileri ile meydana gelen akım değişiklikleri nedeniyle CPB, tüm teknik gelişme ve artan tecrübelerle rağmen bütün doku ve organlara destrüktif etki yapmaktadır (28).

Operasyon sırasında kardiyak orijinli emboliler, yetersiz heparinizasyon nedeniyle pompada veya oksijenatör sisteminde oluşabilecek olan ve kalp tekrar

çalıştırıldığında kalp boşluklarında kalan hava nedeniyle oluşabilecek hava embolileri de; miyokardiyal iskemik tabloya veya vital organ disfonksiyonlarına neden olabilir (29).

Kardiyovasküler cerrahide perioperatif izlemde, erken tanı imkanı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı; miyokard hasarı sonucu oluşabilecek ölüm, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aritmiler ve de uzamış yoğun bakım gereksinimi ile hospitalizasyona bağlı nazokomiyal pnömoni, sepsis, gastrointestinal sistem eroziv ve ülseratif kanamaları gibi bir çok ciddi klinik durumun önlenmesinde ve bu hastaların uygun şekilde tedavisinde son derece önem taşımaktadır. Hastaların kardiyak cerrahi sırasında CPB çıkışında ve yoğun bakım izleminde oluşabilecek iskeminin dakikalar içerisinde biyokimyasal parametreler ile fark edilebilmesi ve erken müdahalesi hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Ayrıca kalp cerrahisinde, miyokardiyal hasarın tespiti ile hastaların daha erken tanımlanabilmesi ve riskinin belirlenmesi, hasta bakım kalitesini artırarak sağlık giderlerinin azalmasını sağlamıştır. Günümüz teknolojisinde 1 g'ın altındaki miyokardiyal nekrozun varlığı bile hassas biyokimyasal belirteçler ile saptanabilmektedir (28).

Miyokardiyal hasar, miyokardın hasar karşısındaki dayanıklılığına, olumsuz koşullara maruziyet zamanına ve miyokardiyal koruma yöntemlerinin doğru uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Kardiyak hastalığın ciddiyeti ve tipi, perioperatif dönemdeki hemodinamik stabilite durumu, yaş, cerrahi başarı ve CPB çıkışındaki hemodinamik durum önemli risk faktörleridir. Perioperatif iskemi en sık subendokardiyal bölgede karşımıza çıkmaktadır (19).

İskemi ile beraber, miyokardiumda hızla metabolik ve ultrastrüktürel bozulma ortaya çıkar. Yüksek enerjili fosfat depoları boşalır. Yetersiz koroner perfüzyon sonucu oksidasyon-reduksiyon dengesi bozulur. Normotermik iskemide 30 ile 40 dakika içinde geri dönülmez miyokardiyal hasar oluşur (30).

Cerrahi sırasında iskemiye bağlı oluşan yapısal değişikliklerle beraber, reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. İskemi sonucu miyokardiyal hücre yapısı bozulur. Nekroz ve hücre ölümü görülür. Nekroza giden bölgelerde kontraksiyon bozuklukları gelişir. Miyokardın iskemik hasardan



korunmasına operasyon öncesi dönemden başlamalıdır (31). Yani miyokard koruması preoperatif, operatif ve postoperatif dönemleri kapsamalıdır.

#### **2.4. Biyokimyasal İskemi Markerları**

AKS tanısında kullanılan biyokimyasal belirteçler özellikle tipik olmayan klinik semptomlar ve EKG varlığında çok değerlidir. İdeal bir kardiyak belirteç şu özellikleri içermelidir (33):

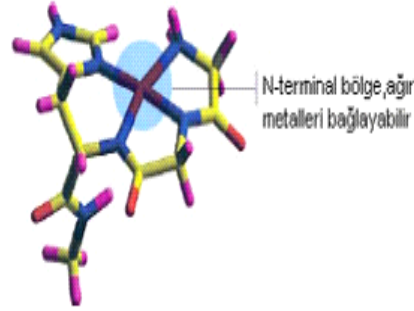
- Kas hasarı olsa da myokardiyal hasarı saptayabilecek kadar kalp kasına özgü olmalı,
- Küçük bir hasarı dahi gösterebilecek kadar duyarlı olmalı (duyarlılık),
- Geri dönüşü olan ve olmayan hasarı ayırt edebiliyor olmalı,
- AMI'de reperfüzyon tedavisini monitörize edebilmeli, infarktüs büyüklüğü ve prognoz hakkında bilgi vermeli,
- Hem erken evrede hem de geç evrede bilgi vermeli.
- Ölçümü kolay, hızlı, ucuz ve kantitatif olmalı, aynı zamanda uzun süreli saklama koşullarında stabil olmalı.
- Miyokard hasarı olmayan hastalarda saptanmamalıdır. (Negatif prediktif değer).

Günümüzde kardiyak troponinlerin kullanımı AKS tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak hastaların %40 ile %60'ında başlangıç troponin değerlerinin normal sınırlarda olması erken tanıda troponinlerin kullanımlarını kısıtlamaktadır (33). Bu nedenle; miyokard nekrozu olmadan veya troponin değerleri daha yükselmeye başlamadan önce iskemi sürecini tespit edebilmek için çeşitli biyokimyasal belirteçler geliştirilmiştir.

##### **2.4.1. İskemi Modifiye Albumin (İMA)**

İnsan serum albumini (İSA) 585 aminoasit içermekte olup 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri; ozmotik basıncı sağlamak ve bir takım metabolitlerin kanda taşınmasına imkan tanımak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini

düzenlemektir (328). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (Şekil 1). Bir çok çalışmada primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (39).



**Şekil 1.** Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı

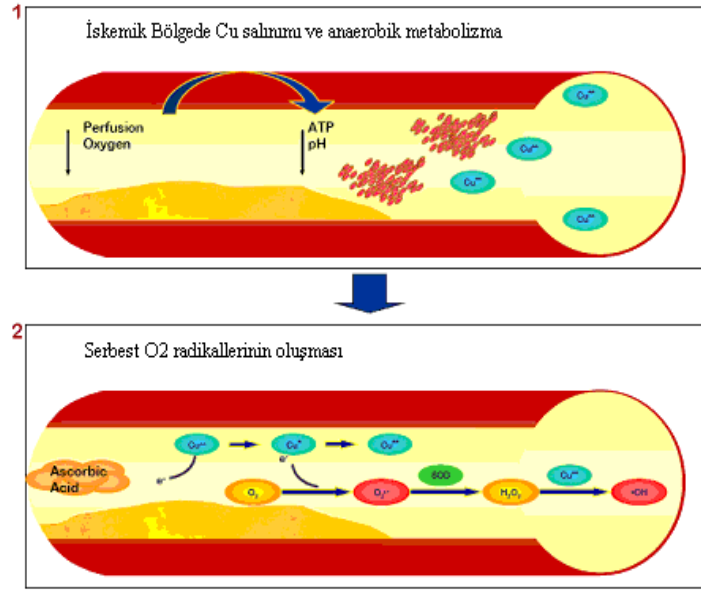
Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, nikel ve bakır gibi transisyon metallerin bağlandığı bölgedir. İMA 'nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albumin'e göre daha düşüktür. Albuminin N-terminal bölgesinin bakır ( $\text{Cu}^{+2}$ ), nikel ( $\text{Ni}^{+2}$ ) ve kobalt ( $\text{Co}^{+2}$ ) gibi iki değerlikli geçiş metallerin bağlanma bölgesi olduğu bilinmektedir (34). İskemi nedeniyle oluşan hipoksiye bağlı olarak, özellikle reaktif oksijen radikallerindeki artış sonucu albuminin N-terminal bölgesinde değişiklik olduğu ve bu değişiklik sonucu albuminin kobalt bağlama yeteneğinin azaldığı tespit edilmiştir (34). Bu değişikliğe uğramış albumine; İskemi modifiye albumin adı verilir. İMA seviyeleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği, Food and Drug Administration (FDA) tarafından da onaylanan kalorimetrik bir test ile ölçülmektedir (35).

Albuminin N-termial bölgesinin aminoasit dizilimi N-Asp-Ala-His-Lys şeklinde olup bu bölgeye  $\text{Cu}^{+2}$  ve  $\text{Ni}^{+2}$  dışında kobalt gibi geçiş elementlerinin de bağlanabildiği gösterilmiştir (38) (39). Bar-Or ve arkadaşları miyokard iskemisi sırasında albuminin N-terminal bölgesinde meydana gelen değişiklikle albuminin kobalt bağlama yeteneğinin azaldığını tespit etmişler ve bundan yola çıkarak albumin kobalt bağlama testini geliştirmişlerdir. Bu test hasta serumlarına kobalt eklendikten sonra albumine bağlanmayan kobaltın ditiyotreitil (DTT) ile renkli bileşik oluşturmasına ve bunun kalorimetrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır (38).

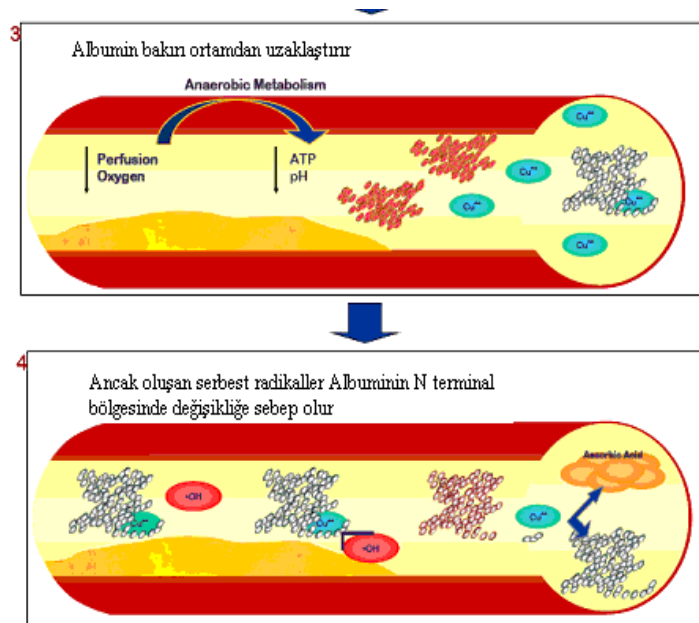
İMA, miyokardiyal hasardan dakikalar sonra yükselmekte, perfüzyon tekrar sağlandıktan sonra bazal değerine 6 saat sonra dönmektedir (40) (41). CK-MB ve troponin I gibi izoform miyofibriler proteinler, miyokardiyal iskemi saptamada rutin kullanılmaya devam edilmektedir. CK-MB ve troponinler, miyokard hasarı başlangıcından sonraki 3-4 saatte, myoglobin ise 1 saat içerisinde artmaya başlamaktadır. CK-MB ve troponinler daha çok miyokardiyal nekroz aşamasına doğru yükselmektedir. Bu nedenle, miyokardiyal iskemi saptamada iskemi modifiye albumin önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (40).

Miyoglobin, daha kısa sürede yükselmesine rağmen, kalp için spesifik değildir ve diğer kas hasarlarında da artabilir. Miyoglobinin miyokard hasarına özgü olmaması, CK-MB ve troponinlerin erken tanıya olanak vermemesi, serum İMA düzeyi ölçümünün kardiyak iskemi tanısında diğer biyokimyasal belirteçlere göre daha üstün olabileceğini göstermektedir (33).

İMA oluşumu için öne sürülen diğer bir mekanizma, lokalize iskeminin oluşturduğu asidozdur. Asidoz sonucunda; dolaşımdaki protein ve peptidlerin zayıf bağlanma bölgelerinden  $\text{Cu}^{+2}$  salınımı olur. Askorbik asit gibi indirgeyici bir ajan varlığında serbest  $\text{Cu}^{+2}$   $\text{Cu}^{+1}$ 'e dönüşür.  $\text{Cu}^{+1}$  daha sonra  $\text{Cu}^{+2}$  oluşturmak üzere oksijen ile tepkimeye girer ve süperoksit serbest radikalleri oluşur (Şekil 2). Ortamda bulunan süperoksit dismutaz süperoksit radikalini  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ye dönüştürür. Bu ürün de daha sonra katalaz ile yıkılır. Salınan  $\text{Cu}^{+2}$  iyonları albuminin N-terminal bölgesine sıkıca bağlanır.  $\text{Cu}^{+2}$  bağlı albumin serbest  $\text{OH}^-$  radikalleri tarafından hasara uğrattılır ve İMA oluşur (44). Bu şekilde İMA oluşumu teorik olarak kabul edilse bile pratikte gösterilememiştir. Kobaltın albumine bağlanması ile ilgili yapılan fizikokimyasal çalışmalar sonucunda, kobalt için iki tanesi N-terminal bağlanma bölgesinden daha yüksek bağlanma kuvvetine sahip üç bağlanma bölgesi tanımlamıştır. Başka bir öngörüye göre, albumine yağ asidi bağlanması kobalt bağlama bölgesi üzerinden negatif allosterik etkileşimle olmaktadır. Miyokard iskemisi sonucunda, yağ asitlerinin salınımındaki artış ile birlikte albumine bağlanan yağ asidi miktarı artmakta ve albuminin kobalt bağlama yeteneği azalmaktadır (şekil 3).



Şekil 2. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu



Şekil 3. İskemide reaktif oksijen radikallerinin oluşumu

Yüksek IMA sonuçları myokard iskemisinin yanı sıra son dönem böbrek yetmezliğinde (43), intestinal iskemide (44), serebrovasküler iskemide (45), gebelikte (46) ve periferik damar hastalıklarında da gözlenmektedir (47). Ayrıca IMA'nın oksidatif stresin göstergesi olabileceği de bildirilmektedir (34) (35).

224 vakanın dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada acil servise AKS semptomları ile gelen hastaların IMA düzeylerinin optimum cut-off değerinde %70 duyarlılık ve %80 özgüllük gösterdiği saptanmıştır. Aynı alışmada IMA için negatif prediktif değer %96, pozitif prediktif değer ise %33 olarak bulunmuştur (48).

Bhagavan ve arkadaşlarının yaptıkları, tanısı kesinleşmiş 75 AKS hastası ile sağlıklı 92 hastanın katıldığı çalışmada IMA'nın duyarlılığı %88, özgünlüğü %94 bulunmuştur. Bu alışmada IMA'nın negatif prediktif değeri %91, pozitif prediktif değeri %92 olarak rapor edilmiştir (41).

AKS semptomları ile acil servise başvuran 208 hastada yapılan başka bir çalışmada IMA'nın AKS için duyarlılığı %82, özgüllüğü %46, pozitif prediktif değeri %72 ve negatif prediktif değeri %59 olarak bulunmuştur. IMA, EKG ve Troponin T bulguları birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık %95, özgüllük %42, pozitif prediktif değer %74 ve negatif prediktif değer %84 olarak saptanmıştır (49).

Bar-Or ve arkadaşlarının perkütan translüminal anjioplastiyi (PTCA) geçici miyokardiyal iskemi modeli olarak kullanarak yaptıkları çalışmada, PTCA yapılan 41 hastada girişim öncesi, girişim sonrası, girişimden 6 ve 24 saat sonrası elde edilen serum örneklerinde IMA düzeylerine bakılmıştır. 34 hastanın işlem sonrası IMA değerleri artarken 6 ve 24 saat sonunda bakılan IMA değerleri başlangıç seviyelerinde bulunmuştur (50).

Sinha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektif PTCA yapılan 19 hastanın girişim öncesi, girişim sonrası, girişimden 30 dakika sonrası ve 12. saatte alınan kan örneklerinde 18 hastanın girişimin hemen sonrasında ve 30. dakikada IMA düzeylerinin arttığı ve 12. saatte normale döndüğü tespit edilmiştir (51).

Miyokard iskemisi dışında son dönem böbrek yetmezliği, akut intestinal iskemi, akut serebrovasküler hadiseler, periferik damar hastalığı ve gebe olanlarda da IMA düzeylerinde artış olmaktadır (37-41). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda IMA'nın oksidatif stresin göstergesi olabileceği de gösterilmiştir (35).

Albumin değerleri referans aralık içerisinde bulunan örneklerde, İMA düzeyleri arasında fazla farklılık saptanmamasına rağmen albumine bağlı bir düzeltme yapılmasının İMA'nın sensitivitesini artıracaağı da belirtilmektedir (41).

İMA, miyokardiyal hasardan dakikalar sonra yükselip, perfüzyon tekrar sağlanırsa bazal değerine 6 saat sonra döneceği bildirilmektedir (46). İMA serum konsantrasyonundaki artış, myokard iskemisini gösteren erken bir belirteç olarak hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Mevcut biyokimyasal kardiyak belirteçlerin hiçbirinin kardiyak iskemi göstergesi olarak altın standart olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, gerek serum İMA düzeylerinin, miyokard iskemisinden hemen sonra artması, gerekse de yüksek bir negatif prediktif değer ve duyarlılığa sahip olduğunun bildirilmesi, bu testi miyokard hasarının tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir.

#### **2.4.2. İMA Yükselmesine Neden Olan Diğer Durumlar (3)**

1. Son Dönem Böbrek Hastalıkları
2. Karaciğer Yetmezliği
3. Serebrovasküler Hastalıklar
4. Aşırı Travmalar
5. Kas Hastalıkları
6. Neoplastik Hastalıklar
7. Ciddi Enfeksiyonlar (Septik Şok)

#### **2.5. Myokard Nekrozunun Biyokimyasal Belirteçleri**

Geçmişte AMI ve NSTEMI tanısında biyokimyasal belirteç olarak kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) ve miyogloblin kullanılmaktaydı. AST, AMI tanısında kullanılan ilk belirteçtir (51). Ancak kalbe özgü olmaması sebebi ile günümüzde kullanılmamaktadır.. LDH; iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek, beyin, akciğer ve eritrositler başta olmak üzere

pek çok dokuda bulunan glukoz metabolizmasının önemli bir enzimi olarak karşımıza çıkar (53).

LDH'nin beş izoenzimi vardır. LDH-1; kalpte daha baskın olarak bulunan izoenzimdir. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 6-12 saat içinde yükselir ve 1-3. günlerde pik yapar, 8-14 gün içinde normale döner. Ancak kalbe özgü değildir. Eritrosit, böbrek, beyin, iskelet kası, mide, pankreas ve bazı tümörlerde de (seminom, disgerminom vb) yükselebilir (56). Kardiyak hasarı göstermede daha özgün belirteçler olan kardiyak troponinlerin ve CK-MB'nin kullanılmaya başlanmasıyla AST, CK ve LDH eski önemlerini yitirmişlerdir. Miyogloblin kullanımı ise özgünlüğünün düşük olmasına rağmen erken yükselen bir belirteç olması nedeniyle hala önemini korumaktadır.

### **2.5.1. Kreatin Kinaz (CK)**

Kreatin kinaz (CK); çizgili kas hücrelerinde, beyin, böbrek akciğer ve gastrointestinal kanalda bulunan bir enzimdir. Bu geniş dağılımı nedeniyle kardiyak hasar yönünden özgünlük ve duyarlılığı düşüktür. Bunun yanı sıra, CK düzeyleri bir çok nonkardiyak durumda da artabilir. Bunlara örnek olarak; travma, inme, böbrek yetmezliği, hipertermi ve hipertiroidi verilebilir. Serum CK düzeyleri miyokardiyal hasardan 3-8 saat sonra yükselmeye başlar ve 12-24 saat içinde en yüksek düzeyine ulaşır. Takiben 3-4 gün içinde normal düzeyine geri döner (55).

### **2.5.2. CK-MB**

CK-MB, akut myokard infarktüsünün erken tanısında tek başına CK dan daha özgün olma özelliğine sahiptir. CK-MB; myokard iskemisinin başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 12-24 saatte en yüksek düzeyine ulaşır ve 2-3 gün içinde normal düzeyine geri döner.

CK düzeylerinde olduğu gibi zirve CK-MB düzeyleri infarktüs alanlarını öngöremez. Ancak erken reenfarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB düzeyleri hastanın acil servise başvurduğu sırada ve 6-12 saat sonrasında tekrarlanabilir. CK-MB düzeylerinin yüksekliği, hastanın prognozu hakkında bilgi vericidir (56).

CK-MB, troponinlere göre daha az bir duyarlılık ve özgünlük göstermektedir. Bundan dolayı; semptomlar başladıktan sonraki ilk 6 saat içerisinde negatif olan kardiyak markerlere ait ölçümler, semptomların başlangıcından itibaren 8 ve 12. saatlerde kontrol edilmelidir. CK-MB, %5-10 oranında iskelet kasında, %40 oranında myokard dokusunda bulunur (43). Akut koroner sendromlar dışı bazı durumlarda da CK-MB artışı olmaktadır. Bunlar arasında ağır iskemi, kardiyak travma, KKY, koroner anjiyografi, myokardit, perikardit, kardiyak operasyon ve kardiyopulmoner bypass sayılabilir. CK-MB'deki diğer bir kısıtlama zamanlamadır. CK-MB'deki ilk belirlenebilir artış AMİ'dan sonraki 3-6 saatte olmaktadır.

### **2.5.3. Kardiyak Troponinler (Troponin T ve Troponin I)**

Troponinler (T,I,C) kalp kasında ve çizgili kasta bulunurlar. Troponin T ve Troponin I'nın kardiyak ve iskelet kaslarındaki izoformları değişik olduklarından, bu iki troponin kardiyak olayların saptanmasında önemlidirler ve aynı nedenle kardiyak troponinler olarak bilinirler. Bunlar kardiyak hasarın saptanmasında seçilen göstergelerdir (1).

Troponin T ve Troponin I; kalp kasında, yavaş iskelet kasında ve hızlı iskelet kasında farklı genlerle kodlanırlar. Küçük myokardial hasarların saptanmasında CK-MB den üstündürler (34).

Troponinlerin kardiyak özgünlüğü yüksektir. Bu nedenle ölçümlerde rastlanan yalancı pozitif sonuçların önemli bir kısmı kalp kasında hasara neden olabilen diğer sebeplerdir. Bunlar arasında; konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve sepsis yer alır. Akut koroner sendromu olup troponin düzeyleri yüksek bulunanlarda komplikasyon oranı yüksektir ve agresif tedavi stratejilerinden fayda görürler (34).

Troponin T ve Troponin I miyokard hasarının gösterilmesinde yaklaşık olarak aynı duyarlılığa ve özgünlüğe sahiptirler. Troponin T düzeyleri Troponin I düzeylerinden farklı olarak; böbrek hastalıklarında, polimiyosite ve dermatomyosite yükselmektedir. Troponin I düzeyleri ise romotoid artritte yükselebilir (28). CK-MB düzeyleri normal olan ancak artmış Troponin düzeylerine sahip hastalar, küçük miktarda bir miyokardiyal hasar veya mikroyenfarkt alanlarının varlığını düşündürür.



Buna karşın her iki değerin (CK-MB ve Troponin) birlikte yükselmesi, akut miyokard infarktüsünü düşündürmelidir (2). Kardiyak troponinler, semptomların başlangıcından itibaren 2 hafta kadar yüksek kalabilir. Bu nedenle troponinler yakın zamanda geçirilmiş akut miyokard infarktüsünün, geç dönem göstergelerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Troponin T veya I düzeylerindeki yükseklik AMI gelişimi esnasında artmış mortaliteyi göstermesi açısından önemlidir. Serumda ölçülen kantitatif troponin düzeyleri ile risk korelasyon göstermektedir (56).

Troponinlerin ölçümü, CK-MB ‘nin yalancı pozitif olarak yükseldiği iskelet kasına ait travma gibi klinik durumlarda olası göğüs ağrısının, kardiyak kökenli olup olmadığı konusunda açık bilgi edinilmesini sağlar. Troponinler AMI sırasında 3-4 saat içerisinde serumda saptanabilmektedirler.(Tablo 2) Nekrotik myokarda uzamış olan proteoliz sebebiyle, 2 haftalık bir süre kadar serumda ölçülebilir halde kalırlar. Aynı zamanda CK-MB düzeylerinin yükselmediği instabil hastaların 1/3’ünde, troponin düzeylerindeki artış bu hastalardaki miyokardiyal nekrozu ortaya koymaktadır (40).

**Tablo 2.** AMİ Tanısındaki Kardiyak Belirteçler (1)

| Kardiyak Belirteç | İlk yükselme (saat) | Tepe değer (saat) | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | PBD (%) | NBD (%) |
|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------|---------------|---------|---------|
| CK                | 3-8                 | 12-24             | 35              | 80            | 20      | 90      |
| CK-MB             | 4-6                 | 12-24             | 35              | 85            | 25      | 90      |
| Troponin T ve I   | 4-10                | 8-28              | 35              | 96            | 56      | 91      |

## 2.6. Çalışma Grubu Tanımlanması

Çalışmada, randomize olarak seçilen, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi servisinde yatmakta olan, koroner arter hastalığı tanısı ile elektif izole koroner arter bypass greftleme operasyonu yapılacak 45 hasta incelendi. Hastalarımızın yaş ortalaması  $60,93 \pm 9,91$  olarak bulundu. Çalışmaya katılan grubumuzda 13 (%28,9) hastamız kadın, 32 (%71,1) hastamız erkekti.

Hastalar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul klinik çalışma uygunluk izni ve gönüllü bilgilendirilme formu ile proje hakkında aydınlatılarak araştırmaya alındı. Hastaların preoperatif rutin laboratuvar kan değerlerinde 2 g/dL altı ve 5,5 g/dL üstü albumin konsantrasyonları İMA ölçümlerinde interferans oluşturabileceği için çalışmaya alınmadı. İMA serum düzeyini etkileyebilecek akut veya kronik iskemik durumları (stroke, transient iskemik atak, periferik vasküler hastalık ve kas hastalıkları, travma, şok, malnutrisyon, hamilelik, karaciğer hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezlikleri, neoplaziler) olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Şubat 2014- Mayıs 2014 tarihleri arasında izole CABG uygulanan hastalar çalışmaya alındı.

## **2.7. Operatif Prosedür**

Genel anestezi altında, aseptik boyanma ve örtünmeyi takiben midline sternotomi yapıldı. Sol internal mamarian arter (LIMA), LAD revaskülarizasyonu için, safen ven ise diğer koroner arterlerin revaskülarizasyonu için hazırlandı. Aorta ve two stage venöz kanülasyonun ardından sistemik heparinizasyon yapıldı. Uygun ACT değerleri görüldükten sonra CPB ye başlandı. Aortaya kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Soğutmanın ardından aort köküne potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi verildi. Topikal soğuk uygulandı.

Miyokardiyal koruma soğuk kan kardiyoplejisi ve topikal soğuk uygulaması ile sağlandı. Bütün distal anastamozlar hipotermik kardiyak arrest altında tamamlandı. Isıtmaya geçildi. Ardından proksimal anastamozlar tamamlandı. CPB süresince kan basıncı 50-70 mmhg aralığında tutuldu. Hematokrit değerleri %18-%25 arasında seyretti. Volüm replasmanı eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve serum fizyolojik ile karşılandı.

36 santigrad derecede revaskülarizasyon tamamlandı, heparin protamin ile nötralize edildi. Hipotansiyon gerekli volüm replasmanları ve medikal yaklaşımlarla önleildi. Operasyon sonunda hasta entübe olarak yoğun bakım ünitesine çıkartıldı.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma hastalarından kan örnekleri preoperatif, kardiyopulmoner bypass sonrası ilk saat içerisinde, post operatif yoğun bakım 4. saatte, postoperatif 24. saatte ve postoperatif 96. saatte alındı. İskemi modifiye albumin (İMA), Troponin I ve CK-MB ölçümleri için 8 cc'lik jel ayrıçlı tüplere alınan örneklerden elde edilecek serum kullanıldı. Alınan örnekler pıhtılaşma oluşması için 10 dakika bekletilip santrifüj edildi ve elde edilen serumlar çalışma anına kadar -20 °C'de bekletildi.

Serum elde etmek için örnekler katkısız jelli tüplere alınmalıdır. İMA için serum stabilitesi oda sıcaklığında ve 4 °C'de 2 saat olarak belirtilmiştir. 4 saat bekleme süresinden sonra saklama sıcaklığından bağımsız olarak İMA düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın in-vitro pH değişikliği sonucu olabileceği düşünülmektedir. -20 °C'de saklanan örneklerde ise taze analiz edilen örneklerle göre hafif bir yükselme saptanmasına rağmen örneklerin bu koşulda saklanıp analiz edilmesi uygundur. 2 g/dL altında ve 5.5 g/dL üzerinde albumini olan hastalarda ölçülen İMA değerlerinin hatalı yoruma neden olabileceği belirtilmiştir (51).

İMA düzeyleri literatürde tarif edilen yöntem ile spektrofotometrik olarak; Troponin I ve CK-MB ölçümleri kemilüminesans ve serum albumin düzeyi brom krezol moru yöntemi ile otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçüldü.

#### 3.1. Kütle CK-MB

Kütle CK-MB ölçümleri ADVIA Centaur CP otoanalizöründe, direkt kemilüminometrik teknoloji kullanılan iki bölgeli bir sandviç immün testi ile ölçüldü. Ölçüm için kullanılan reaktifler, akridinyum esterleri ile işaretlenmiş monoklonal fare anti-CK-MB antikorları ve paramanyetik parçalarla kaplı monoklonal fare anti-CK-BB içermektedir.

Sistemin otomatik olarak gerçekleştirdiği kemilüminesans reaksiyonlardan sonra oluşan ve sistem tarafından saptanan ışık miktarı ile örnekteki Kütle CK-MB miktarı arasında direk bir ilişki mevcuttur.

### 3.2. Kardiyak Troponin I

Kardiyak Troponin I (cTnI) ölçümleri ADVIA Centaur CP otoanalizöründe, direkt kemiluminometrik teknoloji kullanılan üç bölgeli bir sandviç immün testi ile ölçüldü.

Ölçüm için ikili Lite reaktifi, katı faz reaktifi ve yardımcı reaktif kullanıldı. Reaktif içerikleri tablo 3’de gösterilmiştir.(Tablo 3)

Ölçüm için ilk önce örneğe ikili Lite reaktifi ve yardımcı reaktif eklenir. Reaktif içerisindeki antikorlar örnekteki Troponin I ile bağlandıktan sonra örneğe katı faz reaktifi eklenir. Katı faz reaktifindeki manyetik partiküller Troponin I-Antikor kompleksine bağlanır. 37 °C’de inkübasyondan sonra yıkama yapılır. Kemiluminesans reaksiyonu başlatmak için asit ve baz reaktif eklenir. Tepkime sonucu oluşan ve sistem tarafından saptanan ışık miktarı ile örnekteki troponin I miktarı arasında direkt bir ilişki mevcuttur.

**Tablo 3.** Kardiyak Troponin I kiti reaktif içerikleri

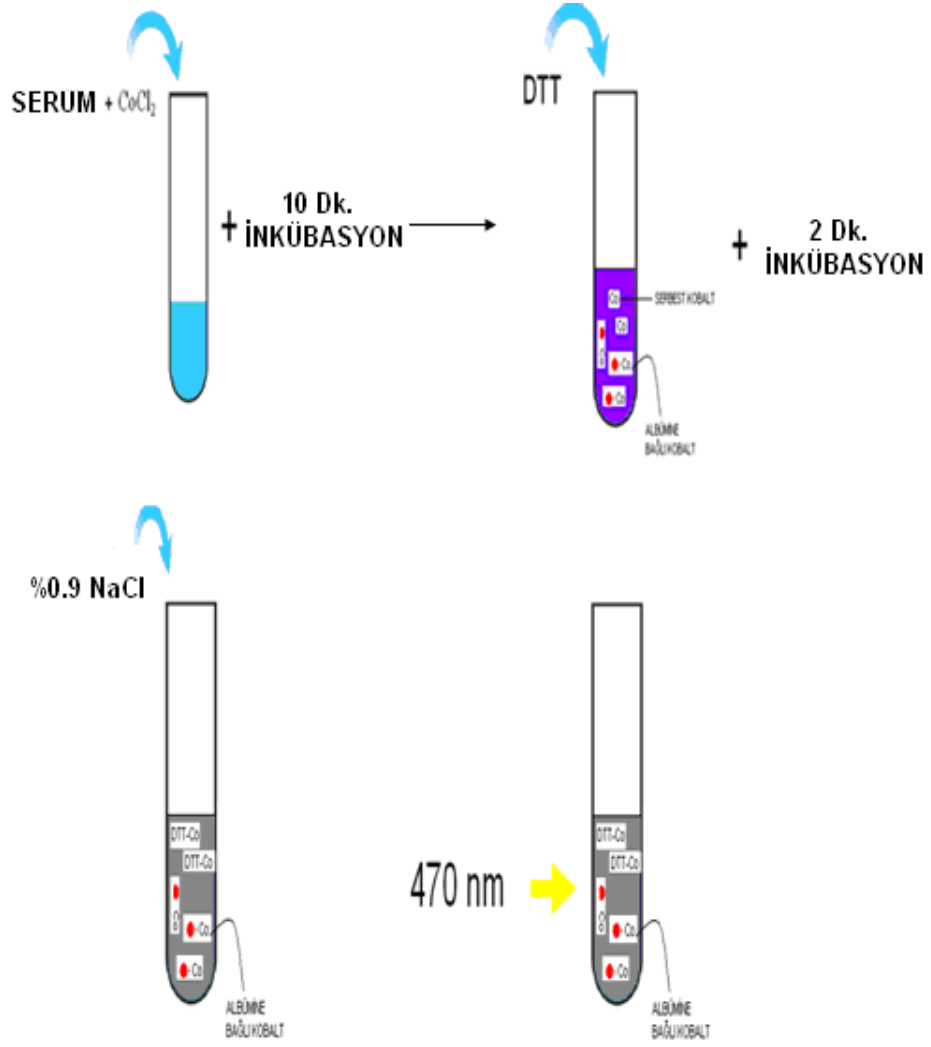
| Reaktif Paketi  | Reaktif            | Hacim                      | İçerik   |
|---|--------------------|----------------------------|--|
| ADVIA Centaur TnI-Ultra ReadyPack primer reaktif paketi | İkili Lite Reaktif | 10,0 mL/<br>reaktif paketi | Stabilizatörler ve koruyucular içeren tampon içinde akridinyum esteriyile işaretlenmiş poliklonal keçi anti-cTnI antikor (0,15 µg/mL) ve biotinle işaretlenmiş 2 monoklonal fare anti-cTnI antikor (2,0 µg/mL) |
|   | Katı Faz           | 15,0 mL/<br>reaktif paketi | Stabilizatörler ve koruyucular içeren tampon içinde manyetik lateks partikülleri   |

### 3.3. İskemi Modifiye Albumin

IMA ölçümleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği albumin kobalt bağlama testi ile yapıldı. Bu test örneğe eklenen ve albumine bağlanmayan kobaltın ditiyotritol (DTT) ile oluşturduğu renkli kompleksin kolorimetrik ölçümüne dayanmaktadır. Ölçüm için %0.1'lik kobalt klorid çözeltisi, 1.5 mg/ml DTT çözeltisi, %0.9 NaCl çözeltisi, cam tüp, vorteks, ayarlanabilir otomatik ependorff pipet, tek kullanımlık plastik mikro küvetler ve Shimadzu UV-1201V model spektrofotometre kullanılmıştır. Kobalt klorid çözeltisi  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Sigma-Aldrich Lot: S38901-248 Kat: 20,218.5) DTT çözeltisi DTT (Sigma-Aldrich Lot: D5545-1G Kat: 117K0663) kimyasallarının distile suda (BOME) çözülmesiyle hazırlandı.

200 µl hasta serumuna 50 µl %0.1'lik kobalt klorid çözeltisi eklendikten sonra karışım vortekslenip albumin-kobalt bağlanmasının oluşması için 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda karışıma albuminle bağlanmayan kobaltla renk reaksiyonu oluşturmak üzere 50 µl 1.5 mg/mL'lik DTT çözeltisi eklenip 2 dakika beklenildi. 2 dakika sonunda karışıma 1 mL %0.9 NaCl eklenerek reaksiyon tamamlandı (Şekil 4).

Aynı basamaklar eş zamanlı olarak DTT yerine distile su kullanılarak hazırlanan numune körü içinde gerçekleştirildi (Şekil 5). Tepkimelerin sonunda örnekler ile numune körlerinin 470 nm'de okunan absorbans değerlerinin farkları IMA değerleri olarak kaydedildi.



Şekil 4. IMA Ölçümü için örnek hazırlanması (51)



## 4. BULGULAR

Çalışma 45 hasta üzerinden yapılmıştır.

Hastaların genel demografik bilgilerine ait bulgular Tablo 4’de verilmiştir. Buna göre hastaların yaş ortalaması  $60,93 \pm 9,91$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların %71,1’i erkek iken, %28,9’u kadındır. Hastaların %26,7’sinde diabetes mellitus vardır. Hastaların %68,9’unun hipertansiyonu mevcuttur. Sigara içiciliği %62,2 olarak karşımıza çıkmaktadır. %51,1 hastaya CABGX3 yapılmış olup, %24,4 lük kısmı CABGX2, %13,3 üne CABGX4 yapılmıştır. CABGX5 yapılan hasta sayısı toplam hasta grubunun %4,4 ünü oluşturmaktadır. Çalışan kalpte CABG 3 hastaya yapılmıştır ve bunlarda tek damar bypass işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastaların CPB zamanı ortalama 72 (33) dakikadır. Hastaların klemp zamanı ortalama 43 (14) dakikadır.

**Tablo 4.** Genel Demografik Bilgiler, n = 45

| Değişkenler               | Sonuçlar         |      |
|---------------------------|------------------|------|
| Yaş                       |                  |      |
| Ortalama $\pm$ Std.Sapma  | 60,93 $\pm$ 9,91 |      |
| Cinsiyet, f (%)           |                  |      |
| Erkek                     | 32               | 71,1 |
| Kadın                     | 13               | 28,9 |
| Diabetes Mellitus, f (%)  |                  |      |
| Var                       | 12               | 26,7 |
| Yok                       | 33               | 73,3 |
| Hipertansiyon, f (%)      |                  |      |
| Var                       | 31               | 68,9 |
| Yok                       | 14               | 31,1 |
| Atrial Fibrilasyon, f (%) |                  |      |
| Var                       | 6                | 13,3 |
| Yok                       | 39               | 86,7 |
| Sigara Kullanımı, f (%)   |                  |      |
| Var                       | 28               | 62,2 |
| Yok                       | 17               | 37,8 |
| Damar Sayısı, f (%)       |                  |      |
| 1                         | 3                | 6,7  |
| 2                         | 11               | 24,4 |
| 3                         | 23               | 51,1 |
| 4                         | 6                | 13,3 |
| 5                         | 2                | 4,4  |



**Tablo 4.** (devam) Genel Demografik Bilgiler, n = 45

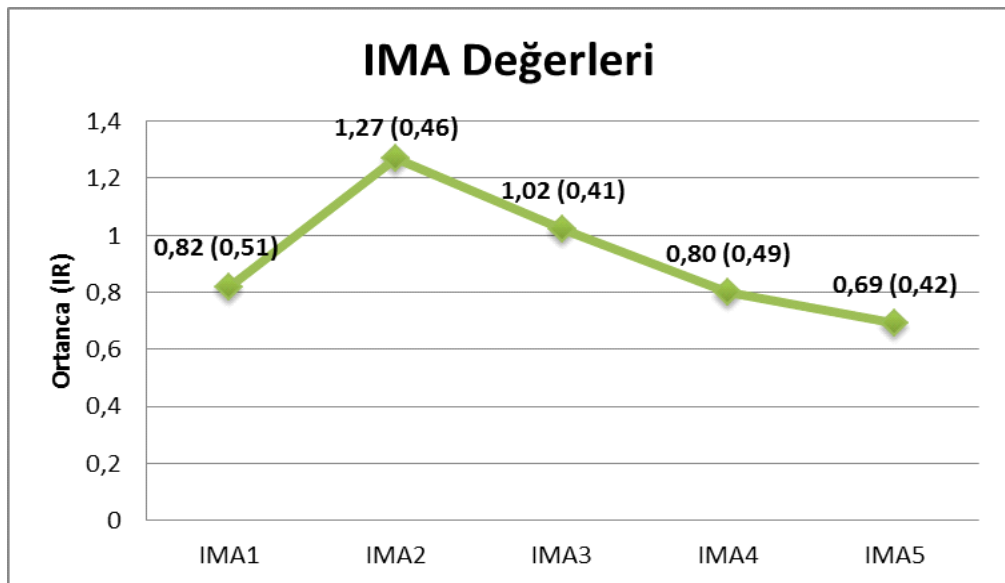
| Değişkenler          | Sonuçlar           |
|----------------------|--------------------|
| Damar                |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 3 (1 - 5)          |
| Ortanca (IR)         | 3 (1)              |
| CPB Time (dk)        |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 72 (40 - 128)      |
| Ortanca (IR)         | 72 (33)            |
| Klemp Zamanı (dk)    |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 43 (24 - 113)      |
| Ortanca (IR)         | 43 (14)            |
| CK-MB1               |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 1,43 ± 0,68        |
| CK-MB2               |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 23,18 ± 14,4       |
| CK-MB3               |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 28,12 ± 12,53      |
| CK-MB4               |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 8,70 ± 5,96        |
| CK-MB5               |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 1,61 ± 0,85        |
| TnI 1                |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 0,05 (0,01 - 0,76) |
| Ortanca (IR)         | 0,05 (0,19)        |
| TnI 2                |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 1,87 ± 1,35        |
| TnI 3                |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 3,60 (0,09 - 14,9) |
| Ortanca (IR)         | 3,60 (4,17)        |
| TnI 4                |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 1,34 (0,03 - 6,15) |
| Ortanca (IR)         | 1,34 (1,59)        |
| TnI 5                |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 0,10 (0,01 - 1,66) |
| Ortanca (IR)         | 0,10 (0,31)        |
| IMA1                 |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 0,88 ± 0,35        |
| IMA2                 |                    |
| Ortanca (Min - Max)  | 1,27 (0,89 - 1,15) |
| Ortanca (IR)         | 1,27 (0,46)        |
| IMA3                 |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 1,09 ± 0,33        |
| IMA4                 |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 0,81 ± 0,28        |
| IMA5                 |                    |
| Ortalama ± Std.Sapma | 0,71 ± 0,29        |

**Bulgular:** Hastaların zamana göre IMA değerleri arasındaki ilişki Tablo 5’te verilmiştir. Buna göre hastaların IMA değerlerinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ). IMA değerinin ameliyat öncesi ortancası 0,82 (0,51) IU/ml, CPB sonrası 0. saatte ortanca değeri 1,27 (0,46) IU/ml, 4. saatte ortanca değeri 1,02 (0,41) IU/ml, 24. saatte 0,8 (0,49) IU/ml ve 96. saate ortanca değeri 0,69 (0,42) IU/ml olarak hesaplanmıştır (Grafik 1).

**Tablo 5.** Zamana göre IMA değerleri arasındaki ilişki

| Değişkenler,<br>n=45 | Pre Op  |      | 0.Saat  |      | 4.Saat  |      | 24.Saat |      | 96.Saat |      | P-<br>Değeri |
|----------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|--------------|
|                      | IM      | A1   | IM      | A2   | IM      | A3   | IM      | A4   | IM      | A5   |              |
|                      | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   |              |
| IMA Değerleri        | 0,82    | 0,51 | 1,27    | 0,46 | 1,02    | 0,41 | 0,8     | 0,49 | 0,69    | 0,42 | <0,001       |

Hastaların IMA değerlerini ikişerli olarak karşılaştırdığımızda ise operasyon öncesi IMA değeri ile 24. Saat IMA değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değil iken, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Özellikle preoperatif olarak bakılan ve postoperatif olarak kardiyopulmoner bypass sonrasında ilk saat içerisinde alınan İMA değerleri arasında anlamlı fark mevcuttur.



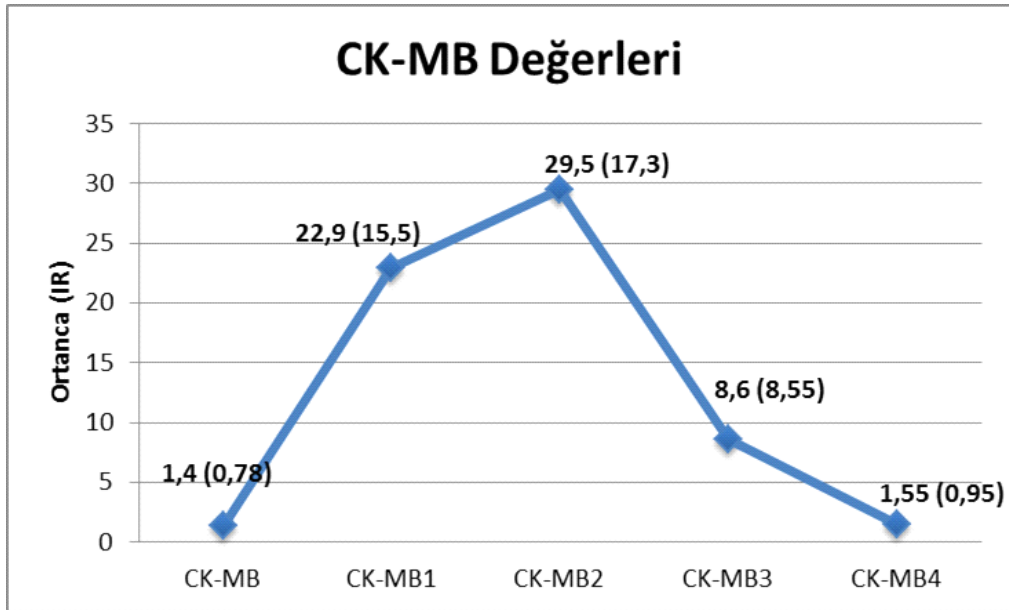
**Grafik 1.** IMA değerlerinin zamana göre değişimi

Hastaların zamana göre CK-MB değerleri arasındaki ilişki Tablo 6’da verilmiştir. Buna göre hastaların CK-MB değerlerinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ). CK-MB değerinin ameliyat öncesi ortancası 1,4 (0,78) ng/ml, 0. saatte ortanca değeri 22,9 (15,5) ng/ml, 4. saatte ortanca değeri 29,5 (17,3)ng/ml, 24. saatte 8,6 (8,55)ng/ml ve 96. saate ortanca değeri 1,55 (0,95)ng/ml olarak hesaplanmıştır (Grafik 2).

**Tablo 6.** Zamana göre CK-MB değerleri arasındaki ilişki

| Değişkenler,<br>n=45 | Pre Op<br>CK-MB |      | 0.Saat<br>CK-MB1 |      | 4.Saat<br>CK-MB2 |      | 24.Saat<br>CK-MB3 |      | 96.Saat<br>CK-MB4 |      | P-<br>Değeri |
|----------------------|-----------------|------|------------------|------|------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|--------------|
|                      | Ortanca         | IR   | Ortanca          | IR   | Ortanca          | IR   | Ortanca           | IR   | Ortanca           | IR   |              |
| CK-MB<br>Değerleri   | 1,4             | 0,78 | 22,9             | 15,5 | 29,5             | 17,3 | 8,6               | 8,55 | 1,55              | 0,95 | < 0,001      |

Hastaların CK-MB değerlerini ikişerli olarak karşılaştırdığımızda ise operasyon öncesi CK-MB değeri ile 96. Saat CK-MB değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değil iken, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



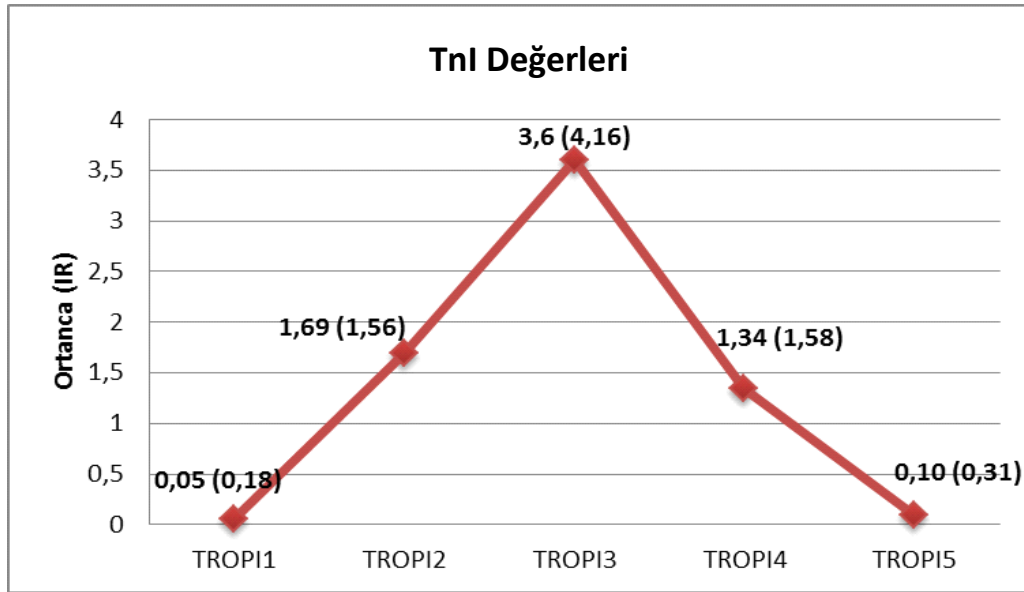
**Grafik 2.** CK-MB değerlerinin zamana göre değişimi

Hastaların zamana göre TnI değerleri arasındaki ilişki Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre hastaların TnI değerlerinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ). TnI değerinin ameliyat öncesi ortancası 0,05 (0,18 ng/ml), 0. saatte ortanca değeri 1,69 (1,56)ng/ml, 4. saatte ortanca değeri 3,6 (4,16) ng/ml, 24. saatte 1,34 (1,58) ng/ml ve 96. saate ortanca değeri 0,10 (0,31) ng/ml olarak hesaplanmıştır (Grafik 3).

**Tablo 7.** Zamana göre TnI değerleri arasındaki ilişki

| Değişkenler,<br>n=45 | Pre Op  |      | 0.Saat  |      | 4.Saat  |      | 24.Saat |      | 96.Saat |      | P-<br>Değeri |
|----------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|--------------|
|                      | TnI 1   |      | TnI 2   |      | TnI 3   |      | TnI 4   |      | TnI 5   |      |              |
|                      | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   | Ortanca | IR   |              |
| TnI Değerleri        | 0,05    | 0,18 | 1,69    | 1,56 | 3,6     | 4,16 | 1,34    | 1,58 | 0,10    | 0,31 | <0,001       |

Hastaların TnI değerlerini ikişerli olarak karşılaştırdığımızda ise 0. saat TnI değeri ile 24. Saat TnI değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değil iken, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



**Grafik 3.** TNI değerlerinin zamana göre değişimi

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Miyokard revaskülarizasyonunda oluşabilecek iskeminin erken tanısı ve tedavisi, koroner arter bypass cerrahisinde aciliyet göstermektedir. Endotel içermeyen hatlar, gaz ve partikül embolileri ile akım değişiklikleri nedeniyle CPB, tüm teknik gelişme ve artan tecrübelerle rağmen bütün doku ve organlara destrüktif etki yapmaktadır (2). CPB sırasında uygulanan nonfizyolojik akım ve rezistans değişiklikleri organ perfüzyonunu etkiler. Başta santral sinir sistemi olmak üzere böbrekler ve diğer hayati organlarda hipoperfüzyon ve iskemi nedeniyle fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Gerek heparinizasyon ve nötralizasyon, gerekse kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkulasyonu nedeniyle kanın şekilli elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür (53). Bu hasar sonucunda kanama, hemoliz, hatta yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu da perioperatif olarak miyokardiyal iskemik tabloya veya vital organ disfonksiyonlarına neden olabilir (54). Cerrahi ekip ve klinisyenler tarafından takibi ve süratli bir şekilde müdahale hayat kurtarıcı değere sahiptir.

Hastaların kardiyak cerrahi sırasında ekstrakorporal dolaşımdan çıkış ve yoğun bakım izleminde oluşabilecek iskeminin dakikalar içerisinde biyokimyasal parametreler ile fark edilebilmesi ve erken müdahalesi (inotrop veya koroner dilatatör medikal izlem, İABP, pacemaker desteği vb.) hayat kurtarıcı olabilmektedir (47). Erken tanı imkanı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, miyokard hasarı sonucu oluşabilecek tabloların henüz iskemi aşamasında iken önlenmesinde ve takibinde önemlidir (56).

Standart CPB ile CABG yapılan 42 hastanın ve çalışan kalpte CABG yapılan 3 hastanın bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde İMA düzeylerinde İMA1 ve İMA2 düzeyleri arasında anlamlı artış saptandı. İMA3 değerinde ise İMA2 değerine göre anlamlı azalma saptandı. İMA1 ile İMA3 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yorum olarak bu biyokimyasal markerinin CABG operasyonu öncesi bakılan ilk değeri ile CPB sonrası yapılan ölçümün artış göstermesi; gelişen iskeminin erken belirteci olarak anlamlı zirve artışı yaptığı görüldü.

Revaskularizasyon sonrası koroner perfüzyon ile beraber eski bazal değerine post operatif 4. Saatten itibaren dönmeye başladığı saptandı. Böylece İMA biyokimyasal markerinin CPB sonrası gelişen iskemide anlamlı artış yaptığı saptandı. . Sonuç olarak, İMA düzeyleri izole CABG sonrasında artmaktadır.

Çalışmamızda CK-MB ve Troponin I biyomarkerlerinin postoperatif dönemde 4. Saatte bakılan değerlerinde zirve değere ulaştığı görülmüştür. İMA bu biyomarkere oranla daha erken dönemde zirve değere ulaşmıştır. Postoperatif dönemde 0. Ve 4. Saatte alınan sonuçlara bakıldığında; CK-MB'ye göre Troponin I artışının daha çok pik yaptığı görüldü. Yorum olarak CK-MB, Troponinlere göre daha az duyarlılık ve özgünlük göstermektedir. Troponinlerin CK-MB'ye göre küçük myokardial hasarların saptanmasında daha iyi bir biyokimyasal belirteç olduğu görüldü.

Hasta grubumuza baktığımızda, postoperatif dönemde hastalarımızda mortalite görülmemiştir. İntraaortik balon pompası ile yoğun bakım ünitesine gelen hastamız olmamıştır. Sadece 1 hasta dopamin desteği ile yoğun bakım ünitesine çıkartılmış olup postoperatif takiplerde ilk 4 saat içerisinde dopamin infüzyonu kapatılmıştır. Hastalarımızın 6 sında (%13,3) AF görülmüş olup, medikal tedavi ile 24 saat içerisinde sinüs ritmine dönmüştür. Literatürde AF ile İMA düzeyleri arasında ilişki olduğu belirtilmiş olmasına karşın, bizim hasta grubumuzda anlamlı bir fark saptanmamıştır (57).

Hastalarımızın %6,6 sına (3 hasta) off pump CABG yapılmıştır. Off pump CABG yapılan hastalarımızın hepsine CABGX1 uygulanmış olup, İMA artışları CPB ile yapılanlara oranla anlamlı değişiklik göstermemiştir. Ancak troponin I değerlerinde anlamlı düşük değerler saptanmıştır.

Miyokard iskemisinin erken tespitinde, gün geçtikçe daha kısa sürelerde tanı ve erken müdahale imkanları gelişmektedir. Doğru zamanlama stratejileri ile oluşturulan geri dönüşümlü iske mi periyodları mortalite ve morbidite değerlerinde azalmada etkili olmaktadır. Bu sebeple, nekroz yokluğunda veya troponinler yükselmeden miyokardiyal iskemiyi tespit edebilecek bir biyokimyasal belirteç bulma çalışmaları yapılmaktadır (46).

Yeni miyokardiyal iskemi markerleri olarak; Brain Natriüretik Peptid (BNP), Myeloperoksidaz ve İskemi Modifiye Albumin gibi albumin kobalt bağlayıcı test ekipmanları gibi diğer markerlar ile yapılan çalışmalar devam etmektedir (58). Miyokard perfüzyon görüntüleme çalışmalarında önemli tanısal gelişmeler olmaktadır ve çalışmalar devam etmektedir.

Miyokard iskemisi erken tanı ve tedavi protokollerinde; miyoglobin, İMA, CK-MB, troponinler ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar markerların bazı kombinasyonlarının da dahil olduğu, kardiyak biyomarkereleden oluşan bir 'multimarker stratejisi' yakın gelecekte benimsenmesi gündeme gelecektir (57). Bu çalışmalar arasında en fazla üzerinde durulan belirteç, iskemi modifiye albumin (İMA) olup FDA tarafından onay almıştır (52). Mali yarar açısından kanıtlar genişlemektedir. Elde edilen başarılı sonuçlar ve hastaların prognozundaki düzelmeler, bu yenilikçi protokollere olan ihtiyacı körükleyecektir. İMA düzeyleri izole CABG operasyonları sonrasında erken dönemde artmaktadır. Fakat rutin ölçümleri, tek başına henüz uzun süreli takiplerde önerilmemektedir (59).

## 7. KAYNAKLAR

1. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol 1999;34:1262-1347
2. Topal E.J. Akut Koroner Sendromlar 2009:233-238
3. Sinha MK, Gaze DC, Collinson PO, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of ischemia following percutaneous coronary intervention. Circulation 2003;107:2403–2405
4. Hurt R. The History of Cardiothoracic Surgery. The Parthenon Publishing Group, London, 1996
5. Bozer A. Y. Ekstrakorporal dolaşım ve hipotermi. Hacettepe Üniversitesi Basımevi Ankara, 1973
6. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, editor. Cardiac Surgery in adults. Boston: McGraw-Hill, 2008: 3-29
7. Woo YJ, Gardner TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. In: Cohn LH, Edmunds LH, eds. Cardiac surgery in the adult:2003 581-625
8. Vineberg A., Miller G. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary insufficiency. Can Med Assoc J 1951;64:204-210
9. Senning A. Strip grafting in coronary arteries. Report of a case. J Thorac Cardiovasc Surg. 1961;41:542-549
10. Sones FM, Jr Shirey EK. Cine coronary arteriography. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1962;31:735-738



11. Sabiston DC Jr. Direct surgical management of congenital and acquired lesions of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1963;24:299-316
12. Garret HE, Dennis EW, De Bakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow up. *JAMA*. 1973;12:792-794
13. Cooley D. Fifty years of Cardiovascular Surgery. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57:1059-1063
14. Lawrence H.Cohn, *Cardiac Surgery In The Adult Fourth Edition* 2012;6-10
15. Günaydın S, Yılmaz S. Ekstrakorporal devrelerin dizayn ve temel prensipleri enstrumantasyon. Ekstrakorporal dolaşım. Ankara Eflatun Yayınevi. 2008:183-193
16. The Joint European Society of Cardiology and American College of Cardiology Committee Myocardial Infarction. Redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial
17. Kaski JC, Tousoulis D, Haider AW. Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:627-633.
18. Maseri A, Davies G, Hackett D. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983–1991.
19. Haddad R., El -Hassan D, Araj A. Some inflammation related parameters in patients following normo and hypothermic cardiopulmonary bypass. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001;23 (2), 291-302
20. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury:a review of the patophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997;58:95-117
21. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64:24-30

22. Anselmi A, Abbate A, Girola F. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac. Surg* 2004;25:304-311
23. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1905-1912
24. Bennett JS, Baker RA, Ross IK, Knight JL. Assessment of myocardial injury by troponin T in off-pump coronary artery bypass grafting and conventional coronary artery bypass graft surgery. *ANZ J Surg* 2002;72:105-109
25. Peivandi AA, Dahm M, Hake U. Patterns and diagnostic value of cardiac troponin I vs. troponin T and CKMB after OPCAB surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:137-143
26. Narbay RD. Myokardiyal stunning. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999;7:282-286
27. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
28. Paç M, Akçevin A, Aka S ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi. *MN Medikal&Nobel*. Ankara. 2004:115-150
29. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol containing agents. *Am J Med*. 1991;91: 95-105.
30. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper's Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993.665-687.
31. ML Gallisteo, PL Mateo, J.M Sanchez-Ruiz, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry*. 1991;30:2061-2066.

32. Bar-Or D, Winkler J, VanBenthuyzen K. Reduced cobalt binding of human albumin with transient myocardial ischemia following elective percutaneous transluminal coronary angioplasty compared to CK-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J*. 2001;141:985–991.
33. Apple FS, Quist HE, Otto AP. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia modified albumin as measured by the albumin cobalt binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002;48:1097–1100.
34. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004 (1):29-34.
35. Mothes E, Faller P. Evidence that the principal CoII-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia. *Biochemistry* 2007 (8):2267-2274.
36. Danne O, Möckel M, Lueders C, Mügge C, Zschunke GA, Lufft H, Müller C, Frei U. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91 (9):1060-1067.
37. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Müller C. Characterization of the Co<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem* 2001;268:42–47.
38. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F<sub>2</sub>-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1992;89:10721–10725.
39. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, anti-oxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*. 1992;119:598–620.
40. Wu AHB, Morris DL, Fletcher DR. Analysis of the albumin cobalt binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol*. 2001;1: 147–152.

41. Delanty N, Reilly M, Practico D. 8-Epi PGF<sub>2</sub>a generation during coronary reperfusion: a potential marker of oxidant stress in vivo. *Circulation*. 1997;96:2492–2499.
42. Reilly M, Delanty N, Roy L. Increased formation of the isoprostanes iPF<sub>2</sub>a-I and 8-Epi-prostaglandin F<sub>2</sub>a in acute coronary angioplasty. *Circulation*. 1997;96:3314–3320.
43. Iuliano L, Praticò D, Greco C, Mangieri E, Scibilia G, FitzGerald GA, Violi F. Angioplasty increases coronary sinus F<sub>2</sub>-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:76–80.
44. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: A multicenter Study. *Clin Chem*. 2001;47:464–470.
45. Kaski JC, Tousoulis D, Haider AW. Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*.
46. Bar-Or D, Winkler J, VanBenthuyzen K, Harris L, Lau E. Reduced cobalt binding of human albumin with transient myocardial ischaemia following elective percutaneous transluminal coronary angioplasty compared to CK-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985–991.
47. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146–1149.
48. Robert H. Christenson, Show Hong Duh, Wendy R. Sanhai, Alan H.B. Wu, Verena Holtman, Pennell Painter, Elizabeth Branham, Fred S. Apple, MaryAnn Murakami, and Deborah L. Morris Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study *Clin Chem*. 2001 47:3 464–470
49. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Honda SA, Rios CN, Sugiyama CE, Ha CE. Evaluation of human serum

albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003 49 (4):581-585.

50. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001 41 (6):985-991
51. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003 107:2403-2405, 2003.
52. Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J. Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. *Clin Chim Acta* 2009; 403:114-120.
53. Loesser K, Kukreja R, Kassihia S, et al. Oxidative damage to the myocardium: fundamental mechanisms of myocardial injury. *Cardioscience*.1991;2:199 –216
54. Johnson AM. Amino Acids, Peptides, and Proteins, In: Burtis CA (ed.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. USA, Elsevier Inc, 2006; 3: 533-596.
55. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia: a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19:311–315
56. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, et al. A computer derived protocol to aid in the diagnosis of ER patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 1982;307:588–96.
57. Eftihia Sbarouni, Panagiota Georgiadou, Demosthenes Panagiotakos, Petros A. Alivizatos, and Vassilis Voudris. Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting. *Biomarkers*, 2009; 14 (1): 38–42

58. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, Davis RC, Richieri GV, DeMaria A. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;12:1350-1354.
59. Muhip Kanko, Sadan Yavuz, Can Duman, Tulay Hosten, Emin Oner and Turan Berki. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *J. Cardiothorac Surg.* 2012, 7:3.