

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER BY-PASS GREFTLEMEDE MYOKARD  
HASARININ SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TUĞRA GENÇPINAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR -2011**

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER BY-PASS GREFTLEMEDE MYOKARD  
HASARININ SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TUĞRA GENÇPINAR**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. EYÜP HAZAN**

**İZMİR -2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyimlerini bizlere aktaran ve bizleri yetiştiren Dokuz Eylül Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Eyüp Hazan'a ve çok değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Öztekin Oto, Sayın Prof. Dr. Baran Uğurlu, Sayın Prof. Dr. Nejat Sarıosmanoğlu, Sayın Prof. Dr. Hüdai Çatalyürek, Sayın Doç. Dr. Erdem Silistreli, Sayın Doç. Dr. Özalp Karabay, Sayın Doç. Dr. Cenk Erdal, Sayın Doç. Dr. Kıvanç Metin'e; uzmanlarım Sayın Uzm. Dr. Gökhan Albayrak ve Uzm. Dr. Mehmet Güzeloğlu'na; emekli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ünal Açıkel'e ve değerli anestezi hocalarımız, Sayın Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar ve Doç. Dr. Fikret Maltepe'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında bana tam destek veren ve bilimsel görüşlerinden her an yararlandığım Sayın Uzm. Dr. Evren Akgöl'e teşekkür ederim. Tezime teknik destek ve yardımlarından dolayı; Sayın Engin Fidan'a, Sayın Yusuf Kuserli'ye ve Sayın Kaan Sözmen'e teşekkür ederim.

Uzun, zorlu ve bir o kadar da keyifli geçen uzmanlık eğitimim süresince, iyi ve kötü anlarımı paylaştığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarıma; servis ve yoğun bakımımızın hemşire ve personellerine; ameliyathanemizin hemşire ve personellerine, perfüzyonistlere; polikliniğimizin sekreter ve personellerine; tüm yaşamım boyunca karşılıksız destekleri ve sevgilerini hep gösteren aileme teşekkür ederim. Asistanlık sürecimde gösterdiği sonsuz özveri, şefkat ve desteği nedeniyle, eşim Dr. Pınar Gençpınar'a;

Sonsuz Teşekkürler...

## KISALTMALAR

AMİ	Akut Myokard İnfarktüsü
AKS	Akut Koroner Sendrom
ACT	Aktive Koagulasyon Zamanı
AST	Aspartat Aminotransferaz
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CPB	Kardiyopulmoner By-Pass
CABG	Koroner Arter By Pass Greftleme
CRP	C-reaktif protein
ECC	Extra Corporeal Sirkulasyon
CK-MB	Kreatin Kinaz Myokard Bandı
CK	Kreatin Kinaz
EKG	Elektrokardiografi
İMA	İskemi Modifiye Albumin
İABP	İntraaortik Balon Pompası
LİMA	Sol İnternal Mammarian Arter
LDH	Laktat Dehidrogenaz

## KISALTMALAR

KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
NBD	Negatif Belirleyicilik Değeri
NSTEMİ	ST Yükselmesiz Myokard İnfarktüsü
PBD	Pozitif Belirleyicilik Değeri
USAP	Stabil Olmayan Angina Pektoris
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TnT	Troponin T
TnI	Troponin I

## İÇİNDEKİLER

1.ÖZET

2. SUMMARY

3. GİRİŞ ve AMAÇ

4. GENEL BİLGİLER

5. GEREÇ ve YÖNTEM

6. BULGULAR

7. TARTIŞMA

8. ÖLÇÜMLER

9. KAYNAKLAR

10.BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM

## ÖZET

### KORONER ARTER BY-PASS GREFTLEMEDE MYOKARD HASARININ SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Tuğra Gençpınar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye (tuğra01@yahoo.com.tr)

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

Hastaların perioperatif ve postoperatif izleminde myokard 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 myokard bandı (CK-MB), aspartat aminotransferaz (AST) , laktat dehidrogenazdır (LDH)(2). 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 myokard 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. Myoglobin ise kas dokusundan salınmaktadır (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; myokard 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 hücresel stress faktörleri, albumin yapısında değişiklik meydana getirir ve bu hasarlı yeni oluşan albumine, iskemi modifiye albumin (İMA) adı verilir (3).

Myokardiyal hasar sonucu, iskemi modifiye albumin serum konsantrasyonundaki artma, myocardial hasarı gösteren erken bir kardiyak belirteç olarak kullanılmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda; İMA, akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82, ekg ve troponinle birlikte %95 'lik bir negative belirleyiciliğe sahiptir (3).

Bu çalışmada amacımız; serum iskemi modifiye albumin düzeylerinin, koroner arter by pass greftleme perioperatif ve postoperatif dönemde oluşabilecek myokardiyal iskeminin takibindeki duyarlılığının ölçülmesi ve bu testi diğer standart kardiyak biyokimyasal iskemi markerleri; creatin kinase isoenzyme MB (CKMB) ve troponin I ile karşılaştırılmasıdır.

Anahtar sözcükler: İskemi Modifiye Albumin, İskemi, Biomarker



## **ABSTRACT**

### **IN CORONARY ARTERY BY-PASS GRAFT SURGERY, EVALUATION WITH ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS OF MYOCARDIAL INJURY**

Dr.Tugra Gencpinar, 9 Eylul Universty Faculty of Medicine,  
Cardiovascular Department of Surgery, Izmir, Turkey ([tugra01@yahoo.com.tr](mailto:tugra01@yahoo.com.tr))

Cardiopulmonary bypass (CPB) operations are used to fulfill the function of the native heart and lungs in cardiovascular surgery (1).

In cardiovascular surgery, especially in coronary artery by-pass grafting procedures, injury related to myocardial ischemia-reperfusion might occur and that is a condition which requires early diagnosis and treatment.

In daily practice, the most commonly used cardiac enzymes are creatine kinase(CK), creatine kinase myocardial band (CK-MB), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH) which are not specific for myocardium and they do not provide us the opportunity for a really early diagnosis now (2).

As structural proteins cardiac troponin T (TnT) and troponin I (TNI) are used. The oxygen-binding protein is myoglobin. Even though creatine kinase (CK) moderate specificity for the myocardial, in ischemia there is no release into the blood stream (1).

Because of cardiac troponins (TnT and TNI) are high specificity for myocardial and in a condition of ischemia the troponins are increased, as also myoglobin is released from the muscle tissue.

In recent years; in myocardial ischemia cases, there have been new studies determining of occurrence of the changes in the structure of serum albumin during ischemia, which provides a way for a new marker in serum for cardiac ischemia.

Ischemia-reperfusion-induced injury of myocardium occurs in hypoxia, such as acidosis, stress factors of free oxygen radicals and disrupted integrity of on the membrane and tissues bring out variation on albumine structure and newly occurred injured albumine is defined Ischemia Modified Albumine (IMA) (3).

As a result of myocardium injury, increase of blood serum albumin concentration is used as an early cardiac indicator. There have been several groups stating IMA sensitiveness for acute coronary syndrome is 82%, and 95% together with EKG and troponin (3).

The primary aim of this study is to examine the sensitiveness of myocardial ischemia which can occur in coronary artery bypass graft in perioperative and post-operative periods. The blood levels of ischemia modified albumin (IMA) is compared to other cardiac biochemical ischemia markers which are creatine kinase isoenzyme MB (CKMB) and troponin I.

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

## GİRİŞ VE AMAÇ

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

Biyokimyasal göstergeler göğüs ağrısı ile başvuran hastanın değerlendirilmesinde çok önemli rol oynar. Rutin laboratuvar testleri (hemoglobın, beyaz küre sayısı, tiroid hormonları... vb) akut koroner sendrom hastalarının tanılarında veya ortaya çıkan durumla ilgili klinik tedavi planlamalarına temel oluşturan testlerdir.

Yoğun bakım ünitelerinde ve acil servis ünitelerinde kardiyak hasarın belirteci olarak veya iskemiyi dışlamak için çok çeşitli biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Myokardın hücrel hasarına ya da infarktüsüne bağlı olarak çeşitli maddeler salgılanır. Bunları başlıca kardiyak enzimler, yapısal proteinler oksijen bağlayan proteinler başlıkları altında toplayabiliriz. Günlük pratikte en sık kullanılan kardiyak enzimler olan troponinler, CKMB ve alt formları miyokard nekrozu varlığında periferik dolaşımda salınan makro moleküllerdir (4).

Koroner arter by pass greftleme de oluşan myokard hasarının saptanması, önemli bir klinik problemdir. 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 iske mi 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 (5). Bu hasar sonucunda kanama, hemoliz, hatta yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (5) .

Operasyon sırasında kardiyak orijinli emboliler, yetersiz heparinizasyon nedeniyle pompada veya oksijenatör sisteminde oluşabilecek hava embolileri ile kalp tekrar çalıştırıldığında kalp boşluklarında kalan hava nedeniyle oluşabilecek hava embolileri de; myokardiyal iskemik tabloya veya vital organ disfonksiyonlarına neden olabilir (6).

Kardiyovasküler cerrahide perioperatif izlemde, erken tanı imkanı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, myokard hasarı sonucu oluşabilecek, ölüm, myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aritmiler ve de uzamış yoğun bakım gereksinimi ile hospitalizasyona bağlı nazokomiyal pnomoni, sepsis, gastrointestinal sistem eroziv ve ülseratif kanamaları gibi bir çok ciddi klinik durumun önlenmesinde; bu hastaların uygun şekilde tedavisinde son derece önem taşımaktadır. Hastaların kardiyak cerrahi sırasında extracorporeal circulation'dan 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.

Ayrıca kalp cerrahisinde myokardiyal hasarın tespiti ile hastaların daha erken tanımlanabilmesi ve riskin belirlenmesi, hasta bakım kalitesini artırarak sağlık giderlerinin maliyeti düzenlenebilir. Günümüz teknolojisinde 1 g'ın altındaki myokardiyal nekrozun varlığı bile hassas biyokimyasal belirteçler ile saptanabilmektedir (7).

Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, nikel ve bakır gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemiye bağlı değişikliklerle bu transisyon metalleri, albuminin N –terminaline bağlanmayı azaltır. Bu albumin İMA olarak hasta serumuna bir miktar kobalt eklenerek ölçülebilir. İskemi modifiye albumin ölçümü, albumin kobalt bağlama kapasitesi ölçümü olarak bilinir ve albumin bağlanmamış kobaltın spectrafotometrik olarak ölçülmesini içerir (8).

İMA, myokardiyal hasardan dakikalar sonra yükselip, perfüzyon tekrar sağlanırsa baseline değerine 6 saat sonra döneceği bildirilmektedir (8)(9). Creatin kinase isoenzyme MB (CK-MB) ve troponin I gibi isoform myofibriller proteinler, myokardiyal iskemiye saptamada rutin olarak klinik kullanımı devam etmektedir. CK-MB ve troponinler, myokard hasarı başlangıcından sonraki 3-4 saatte, myoglobin ise 1. Saat içerisinde artmaya başlar (1)(2). CK-MB ve troponinler daha çok myokardiyal nekroz aşamasına doğru yükselmeye başlarlar ve myokardiyal iskemiye saptamada iskemi modifiye albumin daha başarılı olarak bildirilmektedir (8).

Myoglobin daha kısa sürede yükselmesine rağmen, kalp için specific değildir ve diğer kas hasarlarında da artabilir. Myoglobinin myokard hasarına özgün olmaması nedeni ile CK-MB ve troponinlerin erken tanıya olanak vermemesi nedeniyle serum İMA düzeyi ölçümü kardiyak iskemi tanısında diğer biyokimyasal belirteçlere göre daha avantajlı görünmektedir (8).

Bu çalışmada, yeni ve erken bir kardiyak myokardial iskemi belirteçi olan İMA'nın, CABG'de iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan oksidatif strese bağlı myokard hasarının tanısındaki yerinin, perioperatif ve postoperatif ölçülmesi ve bu testi diğer standart kardiyak biyokimyasal iskemi markerleri; creatin kinase isoenzyme MB (CK-MB) ve troponin I ile karşılaştırılması amaçlandı.

### **Akut Koroner Sendrom**

Akut Koroner Sendrom (AKS), tanım olarak koroner arter kan akımının azalması sonucu myokard iskemisinin neden olduğu klinik durumların tamamını ifade etmektedir (10). Kararsız anjina pectoris, ST yükselmeli myokard infarktüsü ve ST yükselmesi olmayan myokard infarktüsü bu spektrumun farklı biçimlerini oluşturmaktadır. Günümüzde arteriyel inflamasyonun plak yırtılmasındaki rolü vurgulanırken tekrarlayan kısa ve uzun dönem iskemik olaylara da zemin hazırladığı bilinmektedir (10).

Koroner arteriyel inflamasyon akut koroner sendromlarda yaygın olarak görülmektedir (7). Serumda biyokimyasal belirteçlerin yüksekliği rüptüre plakların prevelansı ile paraleldir. Biyokimyasal inflamatuvar belirteçlerin ölçümü ayrıca hastaların risk değerlendirilmesinde ve patogeneizde rol oynamaktadır.

AKS çok çeşitli etiyolojilere sahip olsa da altta yatan en önemli patoloji aterosklerotik kalp hastalığıdır. Bu 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 USAP görülürken tıkanmanın tam olduğu ve hücre ölümünün gerçekleştiği durumlarda STEMI oluşur (10).

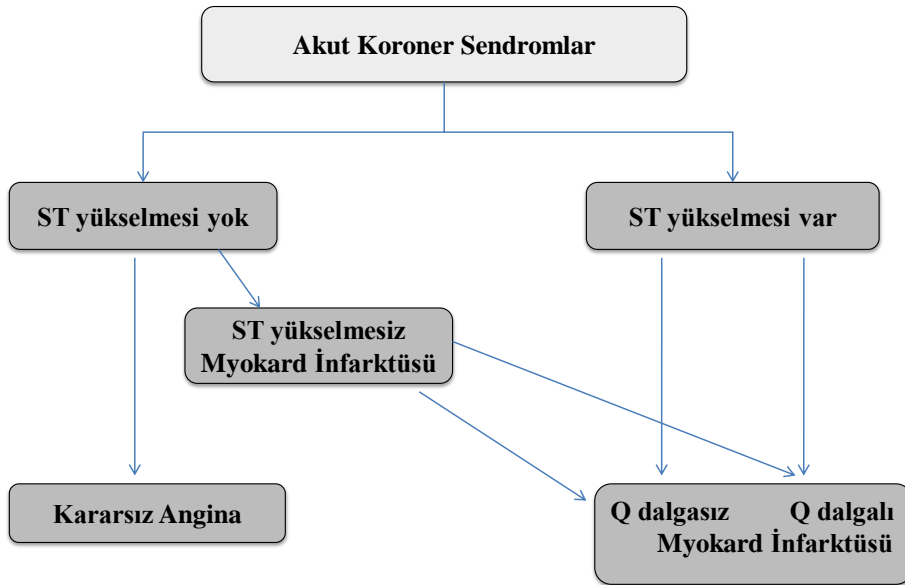
AKS'lerin oluşumunda diğer ana nedenler mekanik tıkanıklık, dinamik tıkanıklık, arteriyel inflamasyon ve myokardiyal oksijen gereksiniminin arttığı durumlardır (1,2).

ST yükselmeli AKS sıklıkla koroner damarlarda kolletral dolaşım ile kompanze edilemeyecek bir tam tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkalı damarın beslediği alanda myokardiyal hasar oluşmaktadır (1,2). Eğer kan akımının yeniden sağlanması ilk birkaç saat içinde gerçekleşmezse bölgesel sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, sol ventrikül yetersizliği ve aritmiler ileri dönemde sık karşılaşılan sorunlar olarak ortaya çıkmaktadır. Myokard nekroz alanının geniş, hasarın büyük, mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu bu tabloda koroner reperfüzyon tedavileri acilen planlanmalıdır.

ST yükselmesi görülmeyen anjina pectoris grubu ise kararsız angina pectoris grubunu içerir. Bu durum mikroinfarktüs ya da minor myokardiyal hasar olarak tanımlanmaktadır. Bu mikroemboliler CK-MB düzeylerinde artışa neden olacak boyutta myokard nekrozu oluşturmamakta, ancak serum troponin düzeylerinde yükselmeye yol açan fokal myokard nekroz alanlarına neden olmaktadır (10).

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

Tablo 1. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması (1,2)



## 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 (11) :

1. Kas hasarı olsa da miyokardiyal hasarı saptayabilecek kadar kalp kasına özgül olmalı (özgüllük),
2. Küçük bir hasarı dahi gösterebilecek kadar duyarlı olmalı (duyarlılık),
3. Geri dönüşü olan ve olmayan hasarı ayırt edebiliyor olmalı,
4. AMI'de reperfüzyon tedavisini monitörize edebilmeli, infarktüs büyüklüğü ve prognoz hakkında bilgi vermeli,
5. Erken olduğu kadar geç evrede de bilgi vermeli,
6. Ölçümü kolay, hızlı ve ucuz, kantitatif olmalı ve uzun süreli saklama koşullarında stabil olmalı,
7. Miyokard hasarı olmayan hastalarda saptanmamalıdır. (Negatif prediktif değer).

Günümüzde kardiyak troponinlerin kullanımını 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 (10)(11). Miyokard nekrozunun olmadığı ya da troponin değerlerinin daha yükselmeye başlamadan önceki iskemi sürecini tespit edebilmek için çeşitli biyokimyasal belirteçler geliştirilmiştir.

## İskemi Modifiye Albumin(İMA)

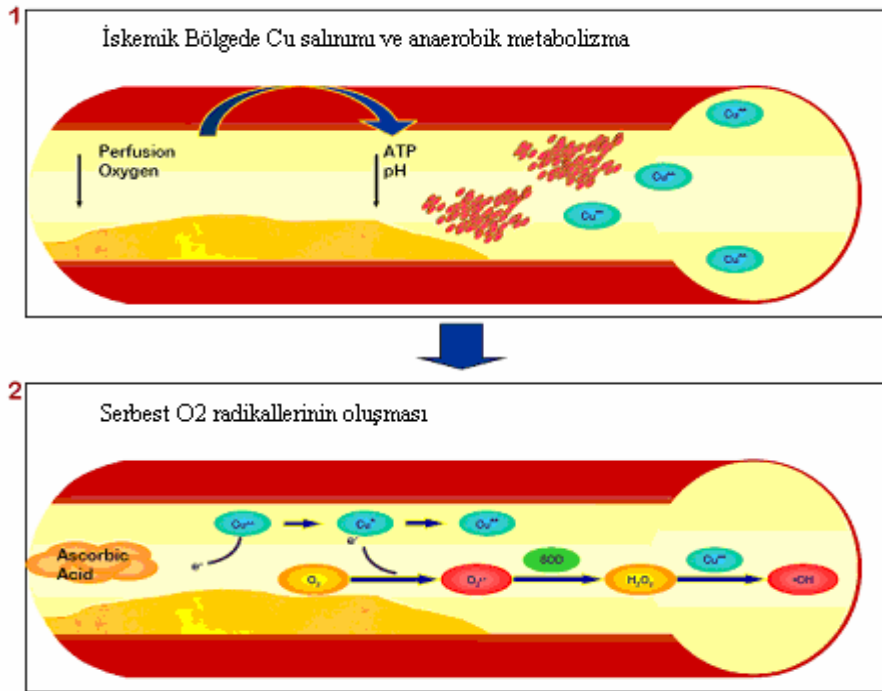
Yakın zamanda, Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, nikel ve bakır gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İMA 'nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albumin'e göre daha düşüktür. Albuminin N-terminal bölgesinin bakır ( $\text{Cu}^{+2}$ ), nikel ( $\text{Ni}^{+2}$ ) ve kobalt ( $\text{Co}^{+2}$ ) gibi iki değerlikli geçiş metallerinin bağlanma bölgesi olduğu bilinmektedir (9,12). 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 (12). Bu değişikliğe uğramış albumine; İskemi modifiye albumin adı verilir. İMA seviyeleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından da onaylanan kolorimetrik bir test ile ölçülmektedir (13).

İnsan serum albumini 585 aminoasit içeren, 66,5 kilodalton (kDa) ağırlığında, yapısında karbonhidrat olmayan ve fizyolojik pH'da negatif yüklü globüler yapıda bir proteindir(9,12). Kanda en fazla miktarda bulunan protein olan albuminin başlıca işlevi plazma kolloid basıncını korumaktır. Albumin aynı zamanda serbest yağ asitleri, fosfolipidler, metal iyonları, ilaçlar, hormonlar ve bilirubin gibi birçok bileşiğin taşınmasında da rol alır (13). Albuminin yapısal bilgileriyle ilişkili hala eksik kalan bilgiler olmasına rağmen dört ayrı metal bağlama bölgesi tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi ATCUN olarak isimlendirilen ve albuminin N-terminal bölgesinde  $\text{Cu}^{+2}$  ve  $\text{Ni}^{+2}$  için ana bağlanma bölgesidir (12).

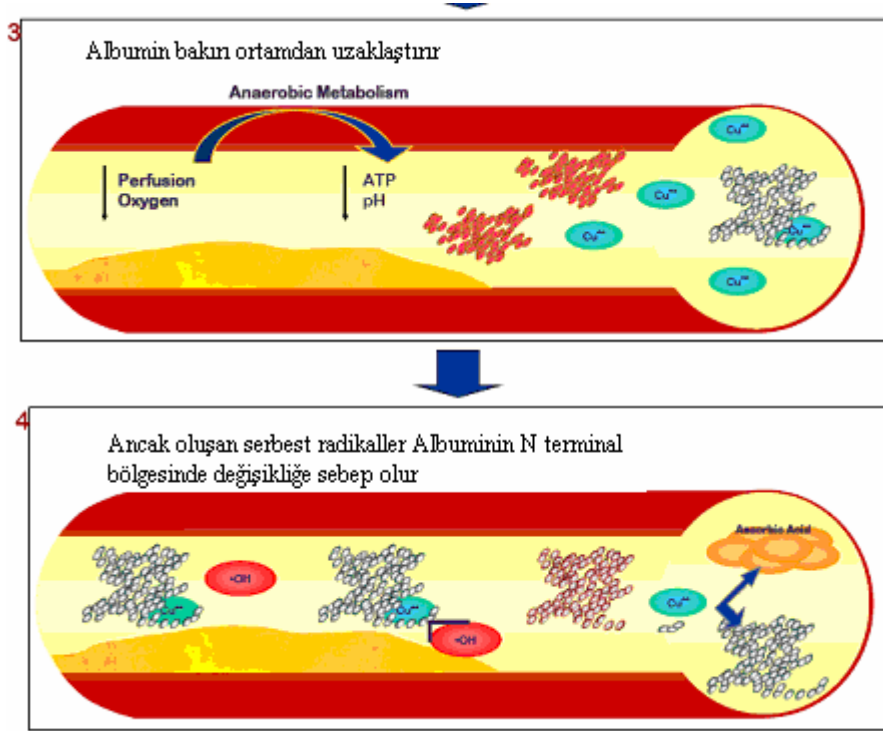
Albuminin N-termial bölgesinin aminoasit dizilimi N-Asp-Ala-His-Lys şeklinde olup bu bölgeye  $\text{Cu}^{+2}$  ve  $\text{Ni}^{+2}$  dışında kobalt gibi geçiş elementlerinin de bağlanabildiği gösterilmiştir (9). Bar-Or ve arkadaşları miyokard iskemisi sırasında albuminin N-terminal bölgesinde meydana gelen değişikliklerle 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 ditiyotreitol (DTT) ile renkli bileşik oluşturmasına ve bunun kolorimetrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır (9).



IMA oluşumu için öne sürülen diğer bir mekanizma lokalize iskemiyin oluşturduğu asidozdur. Asidoz ortam dolaşımdaki protein ve peptidlerin zayıf bağlanma bölgelerinden  $\text{Cu}^{+2}$  salınımı ile sonuçlanır. 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-1). Ortamda bulunan Süperoksit dismutaz süperoksit radikalini  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ye dönüştürür. Bu üründe daha sonra katalaz ile yıkılır. Salınan  $\text{Cu}^{+2}$  iyonları albuminin N-terminal bölgesine sıkıca bağlanır.  $\text{Cu}^{+2}$  bağlı albumin serbest  $\text{OH}^\cdot$  radikalleri tarafından hasara uğratılır ve IMA oluşur (12). Bu şekilde IMA oluşumu teorik olarak kabul edilse bile pratikte gösterilememiştir. Kobaltın albumine bağlanması ile ilgili yapılan fizyokimyasal çalışmalar sonucu kobalt için iki tanesi N-terminal bağlanma bölgesinden daha yüksek aviditeye sahip üç bağlanma bölgesi tanımlamıştır. Başka bir öngörüye göre albumine yağ asidi bağlanması kobalt bağlama bölgesi üzerinden negatif allosterik etkileşimle olmaktadır (12). Miyokard iskemisi sonucu olarak yağ asitlerinin salınımındaki artış ile birlikte albumine bağlanan yağ asidi miktarı artmakta ve albuminin kobalt bağlama yeteneği azalmaktadır.



**ŞEKİL 1:** İskemide reaktif oksijen radikallerinin oluşumu



**ŞEKİL 2:** Reaktif oksijen radikallerinin IMA oluşurması

Yüksek IMA sonuçları miyokard iskemisinin yanı sıra son dönem böbrek yetmezliğinde, intestinal iskemide, serebrovasküler iskemide, gebelikte ve periferik damar hastalıklarında da gözlenmektedir (13). Ayrıca IMA'nın oksidatif stresin göstergesi olabileceği de bildirilmektedir (9,12).

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 çalışmada IMA için negatif prediktif değer %96, pozitif prediktif değer ise %33 olarak bulunmuştur (14).

Bhagavan ve arkadaşlarının yaptıkları, tanısı kesinleşmiş 75 AKS hastası ile sağlıklı 92 hastanın katıldığı çalışmada IMA'nın duyarlılığı %88, özgüllüğü %94 bulunmuştur. Bu çalışmada IMA'nın negatif prediktif değeri %91, pozitif prediktif değeri % 92 olarak rapor edilmiştir (15).

AKS semptomları ile acil servise başvuran 208 hastada yapılan çalışmada İMA'nın AKS için duyarlılığı %82, özgüllüğü % 46, pozitif prediktif değeri %72 ve negatif prediktif değeri % 59 olarak bulunmuştur. İMA, EKG ve cTnT bulguları birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık %95, özgüllük % 42, pozitif prediktif değer %74 ve negatif prediktif değer % 84 olarak saptanmıştır (15).

Bar-Or ve arkadaşlarının PTCA'yı 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 İMA düzeylerine bakılmıştır. 34 hastanın işlem sonrası İMA değerleri artarken 6 ve 24 saat sonunda bakılan İMA değerleri başlangıç seviyelerinde bulunmuştur (14). Yine benzer olarak 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 İMA düzeylerinin arttığı ve 12. saatte normale döndüğü tespit edilmiştir (15).

İMA ölçümleri için uygun örnek serumdur. Serum elde etmek için örnekler katkısız jelli tüplere alınmalıdır (16). 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. Jel ayıraç bulunan tüplerde ise santrifüj sonrası bu değişikliğin daha az olduğu da belirtilmektedir(5). -20 °C'de saklanan örneklerde ise taze analiz edilen örneklerle göre hafif bir yükselme saptanmasına rağmen örneklerin bu koşulda saklanıp analiz edilmesi uygundur (46). 2 g/dL altında ve 5.5 g/dL üzerinde albumini olan hastalarda ölçülen İMA değerlerinin hatalı yoruma neden olabileceği belirtilmiştir (16).

Albumin değerleri referans aralık içerisinde bulunan örneklerde, İMA düzeyleri arasında fazla farklılık saptanmamasına rağmen albumine bağlı bir düzeltme yapılmasının İMA'nın sensitivitesini arttıracığı da belirtilmektedir (15).

İMA, miyokardiyal hasardan dakikalar sonra yükselip, perfüzyon tekrar sağlanırsa baseline değerine 6 saat sonra döneceği bildirilmektedir (9). İMA serum konsantrasyonundaki artma, miyokard 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 yüksek bir negative prediktif değere ve duyarlılığa sahip olduğunun bildirilmesi, bu testi miyokard hasarının tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir (12).

## **İMA Yükselmesine Neden Olan Diğer Durumlar(9)**

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)

## **Miyokard Nekrozunun Biyokimyasal Belirteçleri**

Geçmişte AMI ve NSTEMI tanısında biyokimyasal belirteç olarak kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), Aspartat aminotransferaz (AST) ve miyoglobin kullanılmaktaydı. AST, AMI tanısında kullanılan ilk belirteçtir, ancak kalbe özgül değildir ve günümüzde AMI tanısında kullanılmamaktadır (12). LDH en çok iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek, beyin, akciğer ve eritrositler olmak üzere pek çok dokuda bulunan glukoz metabolizmasının önemli bir enzimidir (5).

LDH'in beş izoenzimi vardır. LDH-1 kalpte daha baskın olarak bulunan izoenzimidir. LDH göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 6-12 saat içinde yükselir ve 1-3. günlerde pik yapar, 8-14 gün içinde normale döner. Ancak LDH-1 kalbe özgül değildir, eritrosit, böbrek, beyin, iskelet kası, mide, pankreas ve bazı tümörlerde de (seminom, disgerminom) yüksek olabilir (16). Kardiyak hasarı göstermede daha özgül belirteçler olan kardiyak troponinlerin ve CK-MB'nin kullanılmaya başlanmasıyla AST, CK ve LDH eski önemlerini yitirmişlerdir (7). Miyoglobin kullanımı ise özgüllüğünün düşük olmasına rağmen erken yükselen bir belirteç olması nedeniyle hala önemini korumaktadır.

## **Kreatin Kinaz (CK)**

Kreatin kinaz (CK) çizgili kas hücrelerinde, beyin, böbrek akciğer ve gastrointestinal kanalda bulunan bir enzimdir. Bu geniş dağılımı nedeniyle kardiyak hasar yönünde duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Daha da ötesi CK düzeyleri birçok nonkardiyak durumda da artabilir (7). Travma, inme, böbrek yetmezliği, hipertermi ve hipertiroidi bu durumlardadır. Serum CK düzeyleri myokardial hasardan 3-8 saat sonra yükselmeye başlar ve 12-24 saat içinde en yüksek düzeyine ulaşır ve takiben 3-4 gün içinde normale geri döner. Bu serum göstergesi artık yerini kardiyak troponin ve CK-MB ölçümlerine bırakmaktadır (17).

## **CK-MB**

CK-MB, akut myokard infarktüsünün erken tanısında tek başına CK'dan daha özgüldür. CK-MB tipik olarak myokard iskemisinin başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar. 12-24 saatte en yüksek düzeyine ulaşır ve 2-3 gün içinde normale döner. Serumda CK-MB enziminin ölçümü, serumda CK-MB aktivitesini ölçümüne göre daha duyarlıdır (1,2).

CK düzeylerinde olduğu gibi pik CK-MB düzeyleri infarktüs alanlarını öngöremez. Bununla birlikte erken reenfarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB düzeyleri hastanın acil servise başvurduğu anda ve daha sonra 6-12 saatlik dönemde tekrarlanabilir. CK-MB düzeylerinin yüksekliği hastanın prognozu hakkında bilgi vericidir (18).

CK-MB troponinlere göre daha az bir duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Bu bedenle başlangıçta semptomlar başladıktan sonra ilk 6 saat içinde negatif olan kardiyak markerlere ait ölçümler, semptomların başlangıcından itibaren 8 ve 12 saatlerde kontrol edilmelidir (2). CK-MB, < %5-10 oranında iskelet kasında, %40 oranında myokard dokusunda bulunur.(34) Akut koroner sendromlar dışında bazı durumlarda da CK-MB artışı izlenmektedir. Bunlar arasında ağır iskemi, kardiyak travma, KKY, koroner anjiyografi, myokardit, perikardit, kardiyak operasyon, kardiyopulmoner by pass sayılabilir. CK-MB'deki diğer bir kısıtlama zamanlamadır. CK-MB 'deki ilk belirlenebilir artış AMİ'dan sonraki 3-6 saatte olmaktadır (7).

## **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 isoformları değişik olduklarından bu iki troponin kardiyak olayların saptanmasında özgülüdürler 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. Bu bakımdan troponinler CK-MB 'ye olan üstünlükleri küçük myokardial hasarların saptanmasıdır (6).

Troponinlerin kardiyak özgünlüğü yüksek olduğundan ölçümlerde rastlanan yalancı pozitif sonuçların önemli bir kısmı kalp kasında hasara neden olabilen diğer sebeplere bağlıdır. Bunlar arasında myoperikarditler, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve sepsis yer alır. Akut koroner sendromu olup troponin düzeyleri yüksek bulunanlarda komplikasyon oranı yüksektir ve agresif tedavi stratejilerinden daha fazla fayda görürler (10).

Troponin T ve Troponin I myokard hasarının gösterilmesinde yaklaşık olarak aynı duyarlılığı ve özgüllüğe sahiptirler. Troponin T düzeyleri Troponin I düzeylerinden farklı olarak böbrek hastalıklarında, polimyositte ve dermatomyositte, Troponin I düzeyleri ise romatoid artritte yükselir (12) . Normal CK-MB düzeylerine ancak yükselmiş Troponin düzeylerine sahip hastalarda küçük miktarda bir myokardiyal hasar veya mikroinfarkt alanlarının varlığını düşündürür.

Buna karşın her iki değerin (CK-MB ve Troponin) birlikte yükselmesi akut myokard infarktüsünü düşündürmelidir (1,2). Kardiyak troponinler semptomların başlangıcından itibaren 2 hafta kadar yüksek kalabilir (12). Bu durum troponinleri aynı zamanda yakın tarihli geçirilmiş akut myokard infarktüsünün geç dönem göstergelerinden biri yapmaktadır. Yükselmiş bir Troponin T veya I düzeyi AMI gelişimi esnasında artmış bir mortaliteyi göstermesi açısından önemlidir. Risk artışı serumda kantitatif olarak ölçülen troponin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir.

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 içinde serumda saptanabilir hale gelirler ve nekrotik myokardda uzamış proteoliz nedeniyle 2 haftaya kadar serumda ölçülebilir halde kalırlar. Aynı zamanda CK-MB düzeylerinin yükselmediği instabil hastaların 1/3'ünde troponin düzeylerindeki artış bu hastalardaki myokardiyal nekrozu ortaya koymaktadır (21).

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

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Grubu Tanımlanması

Çalışmamızda, randomize olarak seçilen, Dokuz Eylül Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi servisinde yatmakta olan, koroner arter hastalığı tanısı ile elektif izole koroner arter by pass greftleme operasyonu yapılacak 30 hasta incelendi. Hastalarımızın erkek yaş ortalaması  $63,8 \pm 8,3$  kadın yaş ortalaması  $58,5 \pm 3,4$  olarak bulundu. Çalışmaya katılan grubumuzda 4 hastamız kadın, 26 hastamız erkek idi.

Hastalar Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi etik kurul klinik çalışma uygunluk izni ve gönüllü bilgilendirilme formu ile proje hakkında aydınlatılarak çalışmaya alındı. Hastaların preop rutin laboratuvar kan değerlerinde 2 g/dL altı ve 5,5 g/dL üstü albumin konsantrasyonları konsantrasyonları İMA ölçümlerinde interferans oluşturabileceği için çalışmaya alınmadı. Bu hastaların hiçbirinde İMA serum düzeyini etkileyebilecek akut veya kronik iskemik durumlar (stroke, geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık ve kas hastalıkları, travma, şok, malnutrisyon, hamilelik, karaciğer hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezlikleri, neoplaziler) bulunmamaktadır.

Proje 2009 - 2010 tarihleri arasında çalışıldı. Hastaların biyokimyasal ölçümleri İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. Albumin preop düzeyleri 2 g/dL altı ve 5,5 g/dL üstü
2. Ağır nörolojik hastalıklar
3. Kas tutulumlu hastalıklar
4. Ağır travma durumları
5. Malnutrisyon
6. Kronik karaciğer hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezlikleri
7. Neoplaziler
8. Hamilelik
9. CABG'dan farklı ek kardiyak cerrahi



## Operatif Prosedür:

Aynı cerrahi ekip ve aynı anestezi ekibi ile benzer standart CABG operasyonu uygulandı. Benzer anestezi protokolu olarak; Fentanyl, midazolam ve rokuronium anestezi induksiyonunda ve sevoflorane genel anestezi olarak kullanıldı. Tüm hastalarda, aseptik boyanma ve örtünmeyi takiben, yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra supin pozisyonda median sternotomi yapılarak perikard kesesine ulaşıldı.

Eş zamanlı olarak, sol internal mamarian arter (LİMA), sol anterior descending arter revascularizasyonu için ve safen ven diğer koronerlerin revaskularizasyonu için otoplasti olarak hazırlandı. Standart doz 3 mg/kg'dan heparinizasyonu sağlanarak, ACT 400 saniye üzerine çıkarıldıktan sonra kanülasyona geçildi. CPB başladıktan sonra 30 dakikada bir ACT kontrol edilerek 400 saniye, 30°C'nin altına soğutulan hastalarda ise 480 saniye üzerinde kalması sağlandı. Aortic ve bikaval kanulasyon yapıldı.

Retrograde cardiopleji kanulu koroner sinüse yerleştirildi. Extracorporeal circulation (ECC) non pulsatile flow ve membrane oksijenatörü ile başlatıldı. Kan ısısı 30-32 C' ye topical soğutma ve soğuk kan kardiyoplejisi ile indirilerek miyokardiyal korunma sağlandı. İstenilen akım düzeyine ulaşıldıktan sonra ve perfüzyon sıcaklığı düştüğünde aortik kros klemp konularak kardiyopleji solüsyonu verildi. Bütün distal anastomozlar hipotermik kardiyak arrest altında, 20 dakikalık intervaller altında soğuk kan kardiyoplejisi koruması ile tamamlandı.

Mean kan basıncı 50- 70 mmHg düzeyinde izlendi. CPB süresince hastaların hematokrit değerleri %18-25 arasında tutuldu. Hastaların volüm ihtiyacı Ringer, eritrosit süspansiyonu veya taze donmuş plazma ile karşılandı. Distal anastomozların bitiminde ısıtmaya geçildi. Proximal anastomozlarda trendelenburg pozisyonu ve hava çıkarma manevraları yapıldı. Gerekli ise defibrilasyon yapıldı ve cross klemp kaldırılarak proximal anastomozlar aortada tamamlanarak revascularize edildi.

36 C' de revascularizasyon tamamlanarak, CPB sonrası heparin etkisi verilen protamin ile nötralize edilerek, kardiyopulmoner bypassdan çıkılıp; gerekli ise pozitif inotrop desteği ve volüm replasmanı sağlanarak hipotansiyon önleildi. Operasyon sonlandırılarak, hasta yoğun bakım ünitesine entübe olarak alındı.

## **Kardiyopulmoner bypass (CPB)**

Kalp-damar operasyonlarında kansız ve hareketsiz cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin artırılması amacıyla kalp-akciğer sisteminin izole edilmesi gerekli olabilir. Bu amaçla, kalbin pompalama ve akciğerlerin gaz alışverişi işlevlerinin geçici bir süreliğine kalp akciğer makinası adı verilen cihaz aracılığı ile sağlanmasına kardiyopulmoner bypass (CPB) veya ekstrakorporeal dolaşım denir (4).

Bir kalp-akciğer makinesinin ana bileşenlerini pompa, arteriyel ve venöz kanül, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. 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 makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Dr. John Gibbon, 6 Mayıs 1953'te kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir. 1954 yılında C. Walton Lillehei ve arkadaşları, kalp ameliyatları için hastanın anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak, kontrollü cross circulation tekniğini geliştirmişler; ancak yüksek mortalite oranları nedeniyle terk etmişlerdir. Nihayet 1955'te Mayo Kliniği'nde Dr. John Kirklin ve arkadaşları ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir (1).

CPB sırasında, çeşitli organ sistemleri olumsuz etkilenebilmektedir. Myokard, beyin, böbrekler, akciğerler, gastrointestinal sistem, endokrin sistem ve immun sistem etkilenebilir. Myokardiyal hasar, CPB sırasında karşılaşılabilen bir durumdur. Multifaktöriyel bir olaydır.

Myokardın hasara dayanıklılığına, olumsuz koşullara maruziyet süresine ve myokardiyal koruma yöntemlerinin doğru uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Perioperatif iskemi en sık subendokardiyal bölgede karşımıza çıkmaktadır (7). 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, miyokardiumda 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 myokardiyal hasar oluşur. Yetersiz koroner perfüzyon sonucu oksidasyon-reduksiyon dengesi bozulur (18).

Cerrahi sırasında iskemiye bağlı oluşan yapısal değişikliklere ek olarak, reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. İskemi sonucu myokardiyal hücre yapısı bozulur. Nekroz ve hücre ölümü görülür. Nekroza giden bölgelerde kontraksiyon bozuklukları gelişir. Myokardın iskemik hasardan korunmasına operasyon öncesi dönemden başlamalıdır (7,17). Yani myokard koruması preoperatif, operatif ve postoperatif dönemleri kapsamalıdır.

### **Biyokimyasal Ölçümler:**

Çalışma hastalarımızdan kan örnekleri anestezi indüksiyonu sonrası extracorporeal circulation (ECC) 'a geçilmeden pompa öncesi (T1), pompa sonrası (T2) ve post operatif yoğun bakım 1. saatte (T3) alındı. İskemi modifiye albumin (İMA), albumin, 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 edilerek, elde edilen serumlar çalışma anına kadar -20 °C'de bekletildi.

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.

### **Kütle CK-MB**

Kütle CK-MB ölçümleri ADVIA Centaur CP otoanalizöründe, direkt kemiluminometrik 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 içermekteydi.

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.

## **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.

Ölçüm için ilk önce örneğe ikili Lite reaktifi ve yardımcı reaktif eklenir. Reaktif içerisindeki antikolar 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**

<b>Reaktif Paketi</b>	<b>Reaktif</b>	<b>Hacim</b>	<b>İçerik</b>
ADVIA Centaur TnI- Ultra ReadyPack primer reaktif paketi	İkili Lite Reaktif	10,0 mL/ reaktif paketi	Stabilizatörler ve koruyucular içeren tampon içinde akridinyum esteriyile işaretlenmiş poliklonal keçi anti- cTnI antikoru (0,15 µg/mL) ve biotinle işaretlenmiş 2 monoklonal fare anti-cTnI antikoru (2,0 µg/mL)
	Katı Faz	15,0 mL/ reaktif paketi	Stabilizatörler ve koruyucular içeren tampon içinde manyetik lateks partikülleri
	Yardımcı Reaktif	5,0 mL/ reaktif paketi	Sodyum azid (< %0,1) içeren tampon içinde nonmanyetik lateks partikülleri

## Albumin

Albumin ölçümleri Architect C16000 (Abbott Diagnostic, USA) otoanalizöründe bromkrezol yeşili yöntemi kullanılarak yapıldı.

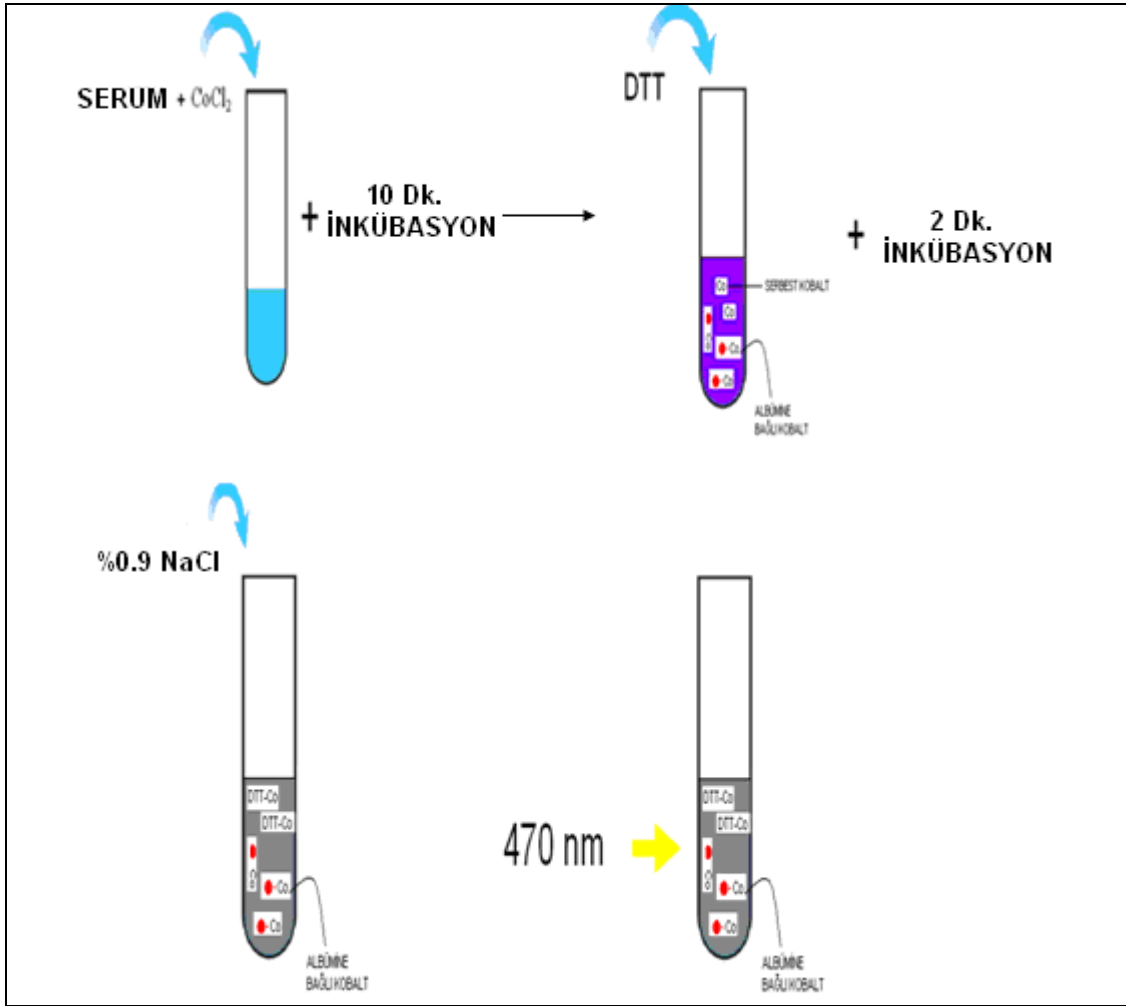
Bromkrezol yeşili ile örnekteki albuminin bağlanması ile oluşan renkli kompleksin absorbanansı 628 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

## İskemi Modifiye Albumin

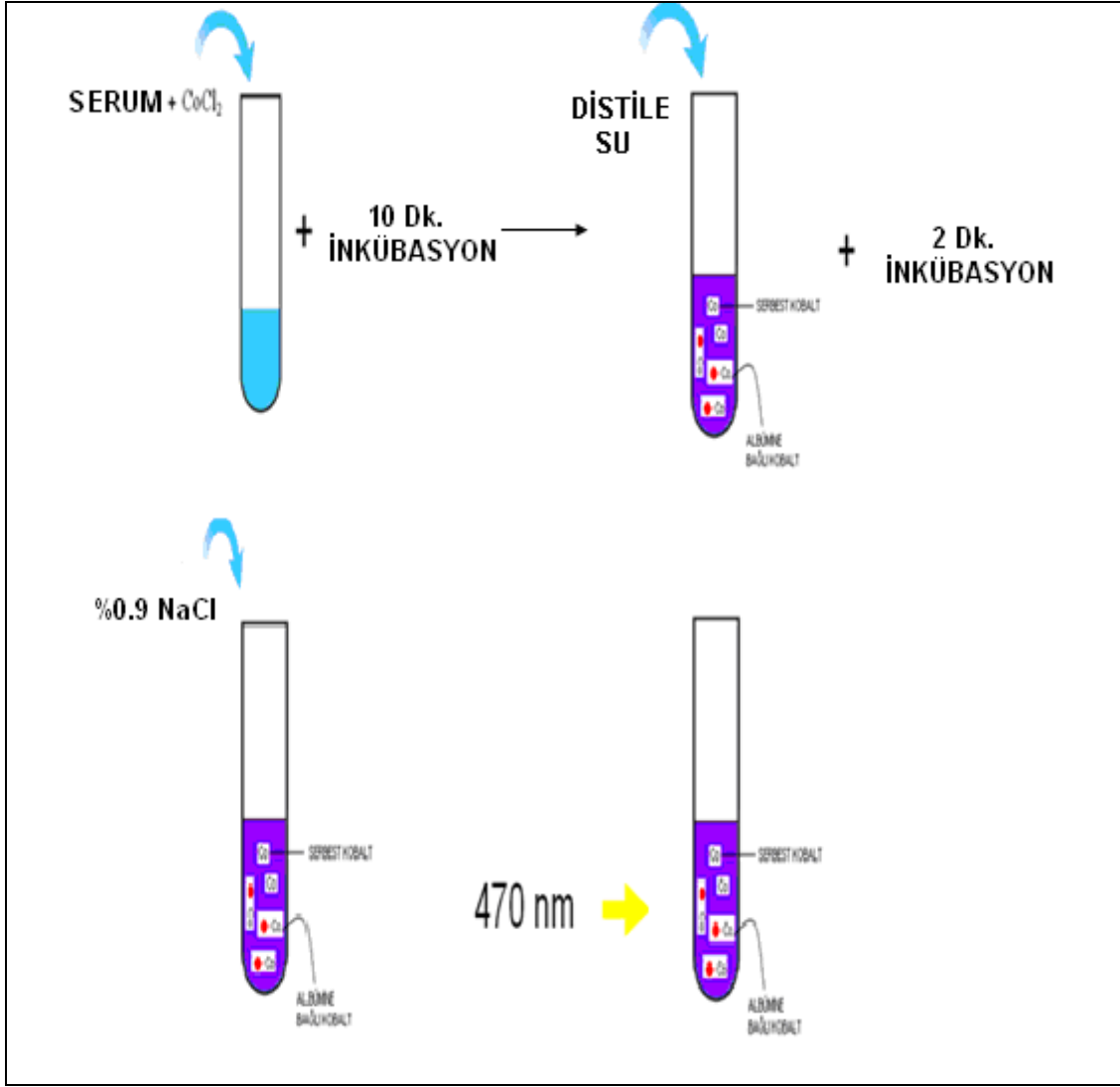
IMA ölçümleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği albumin kobalt bağlama testi ile yapıldı. Bu test örneğe eklenen ve albumine bağlanmayan kobaltın ditiyotritol (DTT) ile oluşturduğu renkli kompleksin kolorimetrik ölçümüne dayanmaktadır.(20) Ölçüm için % 0.1' lik kobalt klorid çözeltisi, 1.5 mg/ml DTT çözeltisi, %0.9 NaCl çözeltisi (Eczacıbaşı-Baxter), 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  $\mu\text{l}$  hasta serumuna 50  $\mu\text{l}$  % 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  $\mu\text{l}$  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 absorbanans değerlerinin farkları IMA değerleri olarak kaydedildi.



ŞEKİL 4: İMA Ölçümü için örnek hazırlanması



ŞEKİL 5: İMA Ölçümü için örnek körü hazırlanması



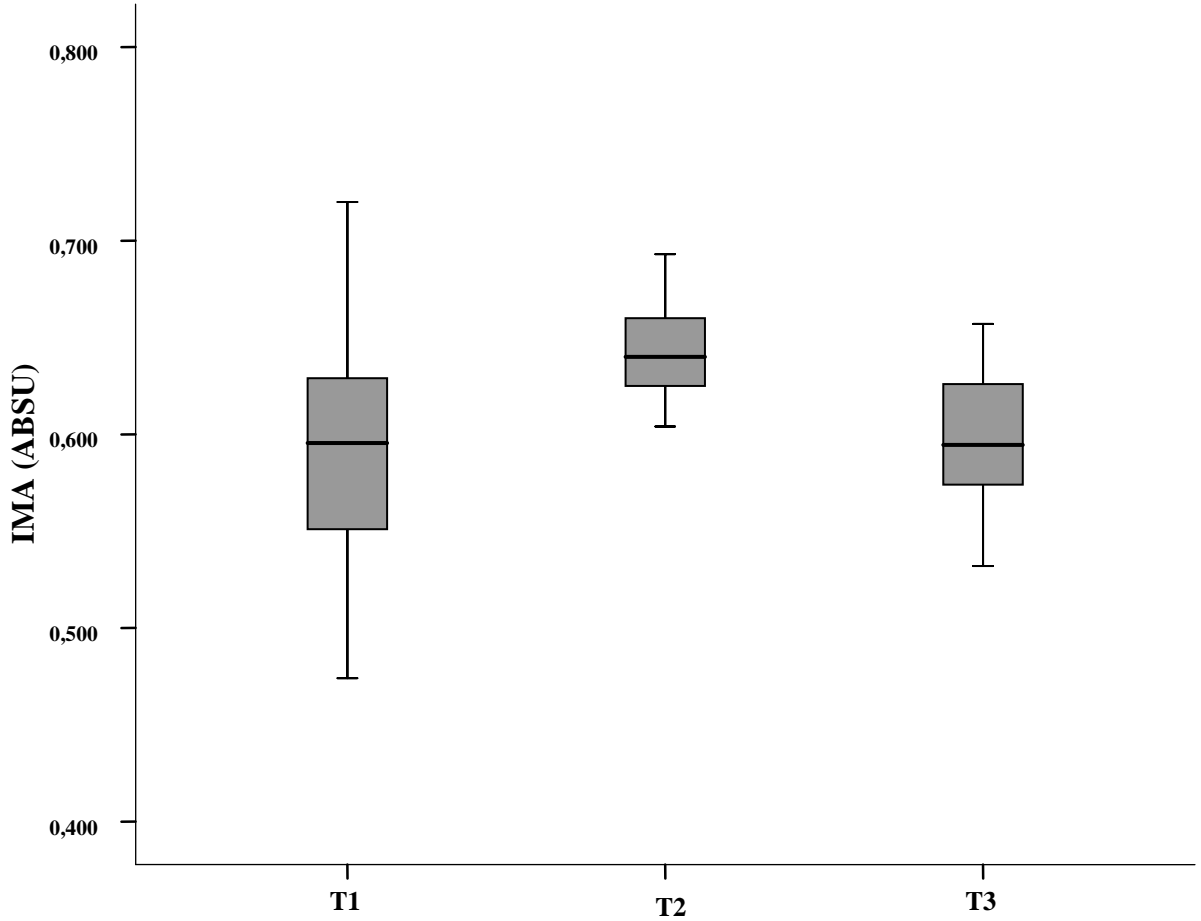
## **Veri Analizi ve İstatistik:**

Tüm hesaplamalar ve istatistik analizlerde ‘Statistical Package For Social Sciences’ (SPSS) 15.0 ve software Excel (Microsoft) programından yararlanılacak. Sonuçlar % 95 güven aralığında ortalama ve standart sapma olarak olarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyuma bakıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı.

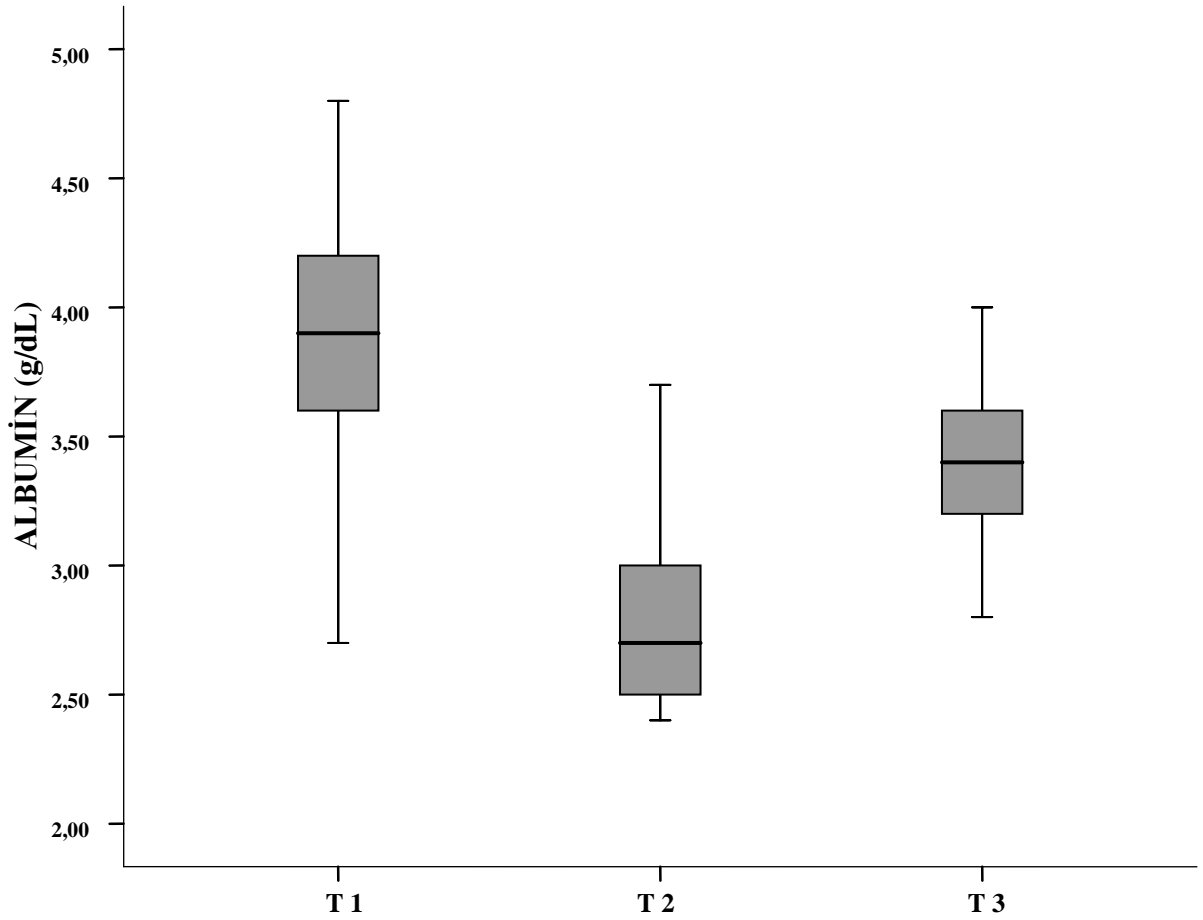
Normal dağılıma uygun veriler ANOVA ile normal dağılıma uymayan veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Analizler tablo şeklinde de gösterildi. Yüzdeler için Ki-kare testi kullanılacak ‘p’ değerinin 0,05 altı olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

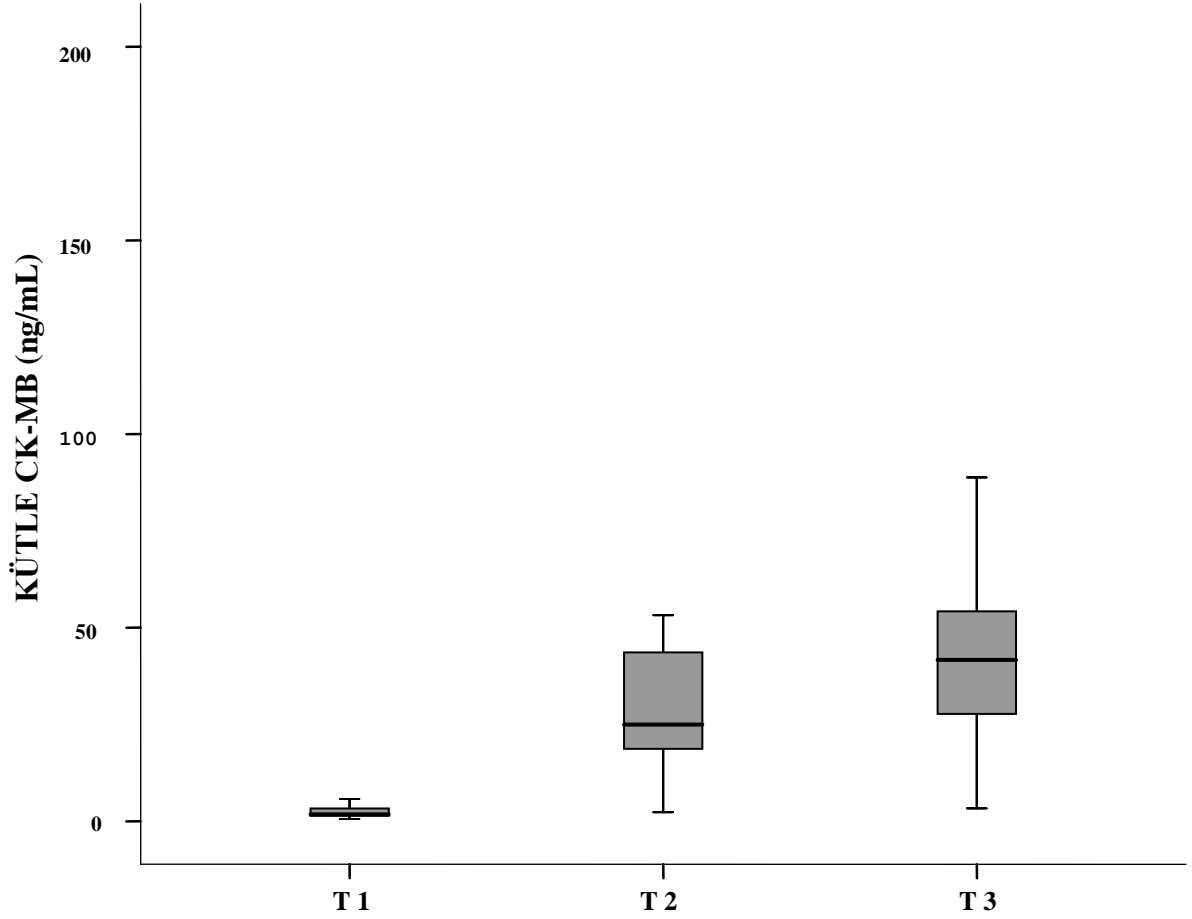
IMA değerleri grupta sırasıyla  $0.595 \pm 0.051$  ABSU,  $0.639 \pm 0.049$  ABSU ve  $0.589 \pm 0.47$  ABSU olarak ölçülmüştür. IMA seviyeleri arasındaki ilişki ANOVA testi ile değerlendirildi. Gruplar arası anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.000$ ). Post Hoc (tukey) değerlendirmesinde 1-2. ve 2-3. gruplar arası anlamlı fark saptanırken ( $p= 0.002$ ,  $p= 0.001$ ) 1-3. grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi. ( $p= 0.899$ )



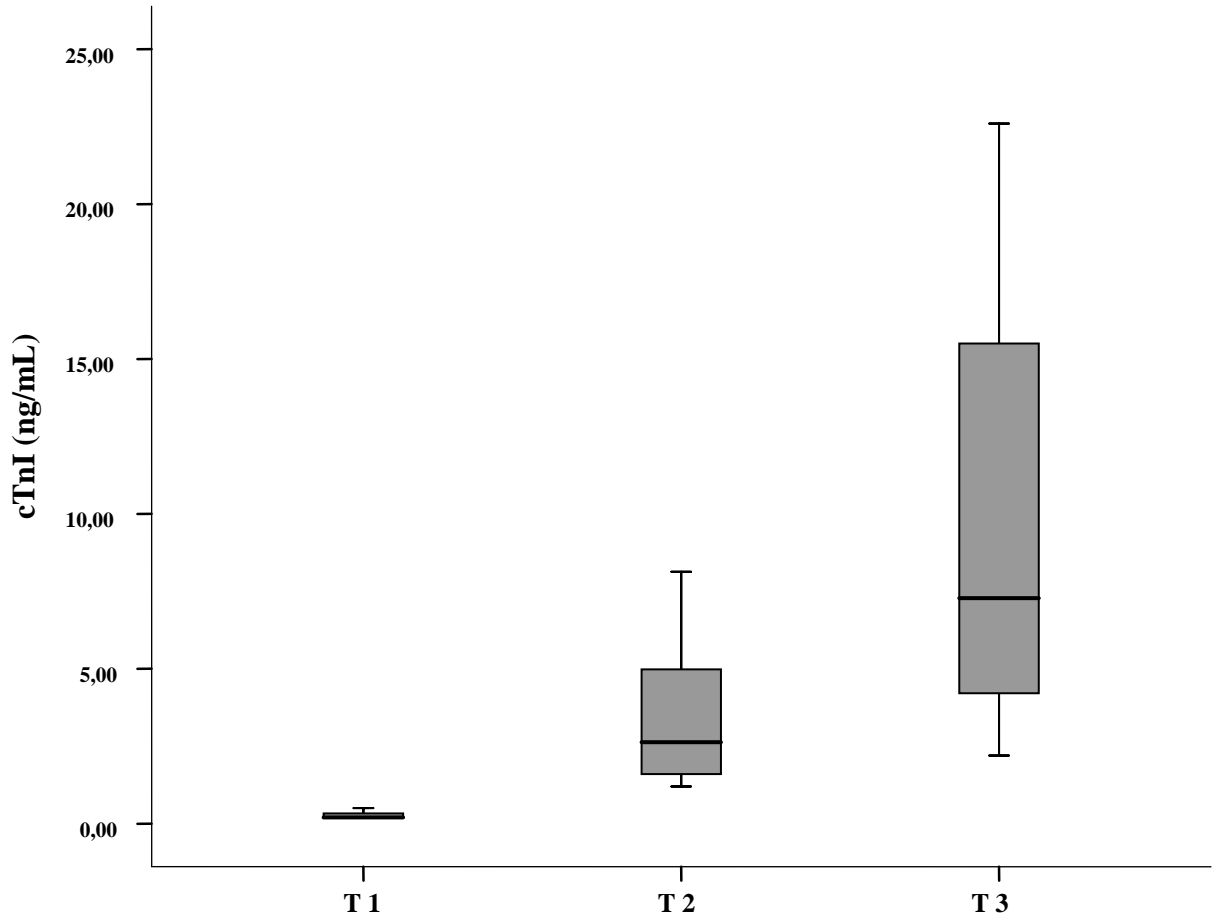
Albumin değerleri grupta sırasıyla  $3.82 \pm 0.55$  g/dL,  $2.78 \pm 0.32$  g/dL ve  $3.39 \pm 0.34$  g/dL olarak ölçülmüştür. Albumin seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Yapılan teste göre gruplar arası albumin seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildi. ( $p=0,000$ )



Kütle CK-MB değerleri gruplarda sırasıyla  $2.84 \pm 2.55$  ng/mL,  $30.87 \pm 19.72$  ng/mL ve  $47.10 \pm 33.36$  ng/mL olarak ölçülmüştür. Kütle CK-MB seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Yapılan teste göre gruplar arası Kütle CK-MB seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildi. ( $p=0,000$ )



cTnI değerleri gruplarda sırasıyla  $0.28 \pm 0.15$  ng/mL,  $3.47 \pm 2.19$  ng/mL ve  $9.97 \pm 6.49$  ng/mL olarak ölçülmüştür. cTnI seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Yapılan teste göre gruplar arası cTnI seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildi. ( $p=0,000$ )



## Tartışma ve Sonuç

Kalp ve Damar Cerrahisinde, myokard revascularizasyonun da oluşabilecek iskeminin erken tanısı ve tedavisi, son derece aciliyet taşımaktadır. 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 (5). Bu hasar sonucunda kanama, hemoliz, hatta yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu da perioperatif olarak myokardiyal iskemik tabloya veya vital organ disfonksiyonlarına neden olabilir (6). Cerrahi ekip ve klinisyenler tarafından takibi ve süratli bir şekilde müdahale hayat kurtarıcı değere sahiptir.

Kardiyovasküler cerrahide perioperatif izlemde, erken tanı imkânı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, myokard hasarı sonucu oluşabilecek tabloların daha iskemi aşamasında iken önlenmesinde ve takibinde önemlidir (1,2). Hastaların kardiyak cerrahi sırasında extracorporeal circulation'dan 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 (22).

Myokardiyal iskemi rutin markerleri yapısal protein olarak, kardiyak troponin T (TnT) ve troponin I (TnI) kullanılmaktadır. Oksijen bağlayıcı protein ise myoglobindir. CK'nın ise myokard için özgüllüğü orta derecede olmasına karşın iskemide salınımı yoktur. Kardiyak troponinler (TnT ve TnI) myokarddan salındıkları için özgüllükleri yüksektir ve iskemi durumunda salınımları vardır. Myoglobin ise kas dokusundan salınmaktadır (8,9). Myokardiyal hasar sonucu, iskemi modifiye albumin serum konsantrasyonundaki artma, myocardial hasarı gösteren erken bir kardiyak belirteç olarak kullanılmaktadır. İMA, myokardiyal hasardan dakikalar sonra yükselip, perfüzyon tekrar sağlanırsa baseline değerine 6 saat sonra döneceği bildirilmektedir (10).

CK-MB ve troponinler daha çok myokardiyal nekroz aşamasına doğru yükselmeye başlarlar ve myokardiyal iskemiye saptamada iskemi modifiye albumin daha başarılı olarak bildirilmektedir (23).

Bu çalışmada amacımız; serum iskemi modifiye albumin düzeylerinin, koroner arter by pass greftleme perioperatif ve post operatif dönemde oluşabilecek myokardiyal iskeminin takibindeki duyarlılığının ölçülmesi ve bu testi diğer standart kardiyak biyokimyasal iskemi markerleri; creatin kinase isoenzyme MB (CK-MB) ve troponin I ile karşılaştırılmasıdır. Çalışma hastalarımızdan kan örnekleri anestezi induksiyonu sonrası CABG yapılacak hastalarımızdan dışlama kriterlerine uygunluk bakılarak extracorporeal circulation (ECC) 'a geçilmeden pompa öncesi (T1), pompa sonrası (T2) ve post operatif yoğun bakım 1. saatte (T3) alındı. 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.

Standart CPB ile CABG yapılan 30 hastanın bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde İMA düzeylerinde T1 ve T2 düzeyleri arasında anlamlı artış saptandı. T3 değerinde ise T2 değerine göre anlamlı azalma saptandı. T1 ile T3 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 pik artışı yaptığı ve eski bazal değerine post operatif yoğun bakım 1. saatte ortalama olarak tekrar döndüğü görüldü. Böylece İMA biyokimyasal markerinin CPB sonrası gelişen iskemide anlamlı artış yaptığı saptandı. Revaskülerizasyon sonrası gelişen koroner perfüzyona bağlı olarak T3 değeri ölçümünde ise bazal değerine döndüğü fark edildi. Bakılan albumin değerleri T1,T2,T3 arasında anlamlı fark bulundu. İMA değerleri ile eş zamanlı ölçümlerde albumin değerleri ile bağımsız sonuçlar alındı. Bu sonuç literatur ile uyumlu bulundu (24). Sonuç olarak İMA düzeyleri izole CABG sonrasında artmaktadır.

Çalışmamızda CK-MB ve Troponin I biyomarkerlerinin T1-T2-T3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. T2 ve T3 ölçümleri tabloda bakıldığında CK-MB' ye göre Troponin I artışının daha çok pik yaptığı görüldü. Yorum olarak CK-MB, Troponinlere göre daha az duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Troponinlerin CK-MB'ye göre küçük myokardial hasarların saptanmasında daha iyi bir biyokimyasal belirteç olduğu görüldü.

Kardiyovasküler cerrahi ve kardiyoloji bölümlerinde, acil servis birimlerinde myokard iskemisinin erken tespitinde, gün geçtikçe daha kısa sürelerde tanı ve erken müdahale imkânları gelişmektedir. Doğru zamanlama stratejileri ile oluşturulan reversibl iskemi periyodları mortalite ve morbidite değerlerinde azalmada etkili olmaktadır. Bu nedenle nekroz

yokluğunda veya troponinler yükselmeden miyokardiyal iskemiye tespit edebilecek bir biyokimyasal belirteç bulma çalışmaları yapılmaktadır (16).

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 ve olumlu sonuçlarda alınmaktadır (25). Hızlı miyokard perfüzyon görüntüleme çalışmalarında önemli tanısal gelişmeler olmaktadır ve değişik koşullarda başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Muhtemelen yakın bir gelecekte miyokard iskemisi erken tanı ve tedavi protokollerinde; myoglobin, İMA, CK-MB, troponinler ve C-reaktif protein (CRP) gibi enflamatuvar markerların bazı kombinasyonlarının da dâhil olduğu, kardiyak biyomarkerelerden oluşan bir ‘multimarker stratejisi’ benimsenecektir. Bu çalışmalar arasında en fazla üzerinde durulan belirteç iskemi modifiye albumin (IMA) olup FDA tarafından onay almıştır (26). 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 artmaktadır. Fakat rutin ölçümleri, tek başına henüz uzun süreli takiplerde önerilmemektedir (24).



## Ölçümler

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	ALBUMİN(T1) (g/dL)	ALBUMİN (T2) (g/dL)	ALBUMİN (T3) (g/dL)
1	65	Erkek	4,0	2,5	3,3
2	73	Erkek	2,7	3,3	3,4
3	53	Erkek	4,5	2,4	3,5
4	69	Erkek	2,5	2,9	3,4
5	72	Erkek	3,0	2,5	3,2
6	48	Erkek	3,9	3,7	3,7
7	54	Kadın	3,9	2,5	3,2
8	52	Erkek	4,4	2,5	3,5
9	61	Erkek	4,1	3,2	3,6
10	71	Erkek	3,7	2,5	3,1
11	75	Erkek	2,8	3,3	3,4
12	71	Erkek	4,2	3,0	3,0
13	60	Kadın	4,2	3,2	3,8
14	70	Erkek	4,3	2,7	3,9
15	59	Erkek	4,3	3,1	3,6
16	69	Erkek	4,1	2,8	3,4
17	53	Erkek	3,0	2,8	3,8
18	62	Kadın	3,9	2,4	3,3
19	77	Erkek	3,6	2,5	2,5
20	56	Erkek	4,0	2,7	3,1
21	51	Erkek	4,8	3,0	3,8
22	71	Erkek	3,9	2,4	2,8
23	66	Erkek	4,1	2,8	3,6
24	58	Kadın	3,8	2,6	3,6
25	69	Erkek	3,4	2,6	3,4
26	57	Erkek	3,9	2,7	3,2
27	72	Erkek	3,5	2,5	2,8
28	58	Erkek	4,4	2,8	3,3
29	56	Erkek	3,8	3,1	4,0
30	75	Erkek	4,0	2,6	3,5

<b>HASTA</b>	<b>YAŞ</b>	<b>CİNSİYET</b>	<b>IMA (T1) (ABSU)</b>	<b>IMA (T2) (ABSU)</b>	<b>IMA (T3) (ABSU)</b>
1	65	Erkek	0,586	0,689	0,633
2	73	Erkek	0,608	0,435	0,532
3	53	Erkek	0,474	0,604	0,580
4	69	Erkek	0,623	0,615	0,565
5	72	Erkek	0,652	0,640	0,590
6	48	Erkek	0,551	0,636	0,460
7	54	Kadın	0,597	0,625	0,586
8	52	Erkek	0,673	0,693	0,617
9	61	Erkek	0,546	0,648	0,626
10	71	Erkek	0,596	0,654	0,598
11	75	Erkek	0,720	0,620	0,648
12	71	Erkek	0,619	0,640	0,651
13	60	Kadın	0,544	0,657	0,574
14	70	Erkek	0,629	0,639	0,470
15	59	Erkek	0,653	0,636	0,633
16	69	Erkek	0,636	0,677	0,635
17	53	Erkek	0,566	0,687	0,582
18	62	Kadın	0,590	0,662	0,591
19	77	Erkek	0,595	0,620	0,619
20	56	Erkek	0,540	0,635	0,612
21	51	Erkek	0,546	0,628	0,544
22	71	Erkek	0,593	0,627	0,598
23	66	Erkek	0,614	0,648	0,576
24	58	Kadın	0,613	0,648	0,576
25	69	Erkek	0,650	0,743	0,626
26	57	Erkek	0,588	0,660	0,538
27	72	Erkek	0,532	0,605	0,554
28	58	Erkek	0,649	0,655	0,657
29	56	Erkek	0,551	0,661	0,604
30	75	Erkek	0,526	0,606	0,617

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	KÜTLE CK-MB (T1) (ng/mL)	KÜTLE CK-MB (T2) (ng/mL)	KÜTLE CK-MB (T3) (ng/mL)
1	65	Erkek	1,97	25,80	47,50
2	73	Erkek	11,7	43,90	53,80
3	53	Erkek	2,72	43,90	172,00
4	69	Erkek	9,66	18,70	17,80
5	72	Erkek	3,29	16,80	27,70
6	48	Erkek	1,56	107,00	102,00
7	54	Kadın	3,56	30,60	46,80
8	52	Erkek	5,58	23,40	30,90
9	61	Erkek	1,84	24,10	34,80
10	71	Erkek	1,90	14,50	48,10
11	75	Erkek	1,49	18,50	94,00
12	71	Erkek	1,31	32,30	33,20
13	60	Kadın	1,48	22,90	31,00
14	70	Erkek	1,65	28,80	46,10
15	59	Erkek	3,30	49,10	54,20
16	69	Erkek	5,56	20,50	3,32
17	53	Erkek	1,17	50,50	62,10
18	62	Kadın	1,71	18,20	28,10
19	77	Erkek	1,63	41,30	50,00
20	56	Erkek	1,39	19,00	22,60
21	51	Erkek	1,31	53,20	62,20
22	71	Erkek	2,22	10,10	12,90
23	66	Erkek	0,89	43,60	65,00
24	58	Kadın	1,40	51,30	88,80
25	69	Erkek	2,18	19,90	25,20
26	57	Erkek	4,06	32,80	50,50
27	72	Erkek	0,57	29,80	37,20
28	58	Erkek	0,83	2,32	23,30
29	56	Erkek	1,52	9,64	11,70
30	75	Erkek	5,72	23,70	30,20

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	cTnI (T1) (ng/mL)	cTnI (T2) (ng/mL)	cTnI (T3) (ng/mL)
1	65	Erkek	0,20	2,05	6,45
2	73	Erkek	0,39	4,30	13,90
3	53	Erkek	0,20	1,69	16,20
4	69	Erkek	0,24	1,70	14,30
5	72	Erkek	0,50	4,70	14,90
6	48	Erkek	0,20	6,20	15,70
7	54	Kadın	0,20	3,29	11,70
8	52	Erkek	0,70	2,24	4,22
9	61	Erkek	0,20	1,33	4,21
10	71	Erkek	0,20	1,50	2,47
11	75	Erkek	0,20	1,42	20,90
12	71	Erkek	0,20	5,96	8,11
13	60	Kadın	0,20	1,57	4,53
14	70	Erkek	0,20	1,60	6,45
15	59	Erkek	0,20	8,01	12,40
16	69	Erkek	0,27	1,54	2,20
17	53	Erkek	0,53	4,60	19,00
18	62	Kadın	0,20	1,77	3,58
19	77	Erkek	0,20	5,84	22,60
20	56	Erkek	0,70	2,63	3,26
21	51	Erkek	0,20	8,13	19,30
22	71	Erkek	0,20	1,53	3,93
23	66	Erkek	0,20	4,26	15,50
24	58	Kadın	0,20	2,69	20,40
25	69	Erkek	0,20	1,78	5,94
26	57	Erkek	0,41	4,98	6,43
27	72	Erkek	0,20	5,06	8,50
28	58	Erkek	0,20	1,20	3,22
29	56	Erkek	0,47	7,91	5,04
30	75	Erkek	0,33	2,63	4,03

Erkek yaş ortalaması  $63,8 \pm 8,3$  Kadın yaş ortalaması  $58,5 \pm 3,4$

## Kaynaklar:

1. Oto A, Müderrisoğlu H, Aytemir K Kardiyolojide Acil Durumlar ve Yoğun Bakım 2009:99-1
2. E.J.Topal 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;107:2403–5.
4. Paç M, Akçevin A, Aka S ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi. MN Medikal&Nobel. Ankara. 2004:115-150
5. Loesser K, Kukreja R, Kassihha S, et al. Oxidative damage to the myocardium: fundamental mechanisms of myocardial injury. *Cardioscience*.1991;2:199 –216.
6. 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: 95S–105S.
7. 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 infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
8. Bar-Or D, Winkler J, VanBenthuyzen K, et al. 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.
9. Sinha MK, Gaze DC, Collinson PO, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of ischemia following percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403–5.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. 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.
11. 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.
12. 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* Jan;21(1):29-34, 2004.

13. 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* Feb 27;46(8):2267-2274, 2007.
14. 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* May 20;107(19):2403-2405, 2003.
15. Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J. Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. *Clin Chim Acta* May;403(1-2):114-120, 2009.
16. 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* Jun;141(6):985-991, 2001
17. Maseri A, Davies G, Hackett D, et al. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983–91.
18. Kaski JC, Tousoulis D, Haider AW, et al. Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*
19. 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* May 1;91(9):1060-1067, 2003.
20. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. 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;268:42–7.
21. Bar-Or D, Winkler J, VanBenthuyzen K, et al. 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;141:985–91.
22. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146 –1149.
23. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, 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.
24. Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting *Biomarkers*, 2009; 14(1): 38–42

25. 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* Dec 15;78(12):1350-1354, 1996.
26. Johnson AM. Amino Acids, Peptides, and Proteins, In: Burtis CA (ed.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4<sup>th</sup> ed. USA, Elsevier Inc, 533-596, 2006.
27. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* Mar;47(3):464-470, 2001.
28. 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* Apr;49(4):581-585, 2003.
29. 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.
30. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni21 and Cu21 binding site of serum albumins: comparison with Co21, Cd21, Al31. *Eur J Biochem*. 1994;220:193–200.
31. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, et al. Site specific N-terminal auto degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem*. 1995;227:524–528.
32. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co21 and Ni21 binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem*. 2001;268:42– 47.
33. 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.
34. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, et al. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1992;89:10721–10725.
35. Awad JA, Morrow JD, Takahashi K, et al. Identification of non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) metabolites in human urine and plasma. *J Biol Chem*. 1993;268:4161– 4169.
36. Wu AHB, Morris DL, Fletcher DR, et al. 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.

37. Delanty N, Reilly M, Practico D, et al. 8-Epi PGF2a generation during coronary reperfusion: a potential marker of oxidant stress in vivo. *Circulation*. 1997;96:2492–2499.
38. Reilly M, Delanty N, Roy L, et al. Increased formation of the isoprostanes iPF2a-I and 8-Epi-prostaglandin F2a in acute coronary angioplasty. *Circulation*. 1997;96:3314–3320.
39. Iuliano L, Practico D, Greco C, et al. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:76–80.
40. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J*. 1985;236:397–400.
41. Gutierrez-Correa J, Stoppani AO. Inactivation of yeast glutathione reductase by Fenton systems: effect of metal chelators, catecholamines and thiol compounds. *Free Radic Res*. 1997;27:543–555.
42. Delanty N, Reilly M, Practico D, et al. 8-Epi PGF2a: specific analysis of an isoeicosanoid as an index of oxidant stress in vivo. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42:15-19
43. Bhagavan NV, Lai EM, Rios RA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581–5.
44. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischaemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–15.
45. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, et al. Use of the acute cardiac ischemia time insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia. A multicentre, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:845–55
46. Einstein AJ, Bodiam CA, Gill J. The relationships among performance measures in selection of diagnostic tests. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:110–17. 1991;17:627–33.
47. Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia modified albumin as measured by the albumin cobalt binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002;48:1097–100.
48. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* Jan 15;343(8890):155-158, 1994.



## GÖNÜLLÜ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

**Araştırmanın Adı:** Koroner Arter By-Pass ameliyatında kalp kası hasarının iskemi modifiye albumin serum düzeyleri ile değerlendirilmesi

**Sorumlu Araştırmacılar:** Asistan Dr.Tuğra Gençpınar, Prof.Dr. Eyüp Hazan (Dokuz Eylül Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı)

**Yardımcı Araştırmacı:** Asistan Dr. Evren Akgöl (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı)

**Araştırmanın Yürütüleceği Klinik:** Dokuz Eylül Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Sizi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılacak olan bir çalışmaya davet ediyoruz..

Kalp Cerrahisinde, kalp by-pass ameliyatı sırasında oluşabilecek kalp kası hasarı, erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Hastaların ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında izleminde kalp kası hasarının tespitinde, kalp grafisi bulgularının yeterli olmaması dolayısıyla biyokimyasal kan değerleri, erken tanı ve müdahalede önemini arttırmıştır.

Kalp cerrahisinde, by-pass ameliyatı yapılan hastaların izleminde, erken tanı imkanı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, kalp kası hasarı sonucu oluşabilecek; ölüm, kalp krizi, kalp yetmezliği, ciddi ritm bozuklukları ve de uzamış yoğun bakım gereksinimi ile, hastanede kalış süresinin uzamasına bağlı hastane kaynaklı enfeksiyonları, sindirim sistemi kanamaları gibi bir çok ciddi klinik durumların önlenmesinde; bu hastaların uygun şekilde tedavisinde son derece önem taşımaktadır.

Bu çalışmada amacımız; hasta kan örneklerinden laboratuvarında bakılan iskemi modifiye albumin düzeylerinin kalp by-pass operasyonunda ameliyat sırası ve sonrası dönemde oluşabilecek kalp kası hasarı takibindeki duyarlılığının ölçülmesi ve bu testi diğer standart kalp kası hasarı laboratuvar değerleri olan creatin kinase isoenzyme MB ve troponin I kan düzeyleri ile karşılaştırılmasıdır. Bu sayede tedavinizin daha bilinçli olarak sürdürülmesi için ek bilgi sağlanmış olacaktır.

**Uygulama:** Çalışma hastalarımızdan biyokimya tüplerine 1 tüp kan örneği anestezi sonrası, kalp pompası sonrası ve yoğun bakım 1. saatte alınacaktır. Kan alma çok sık yapılan bir işlem olup, operasyon için takılan büyük damar yolları ve kataterlerden alınacağından, genellikle sorum yaratmamakla birlikte nadiren damar iltihabı, damarda patlama, cilt altına kanama olabilmektedir.

Bu çalışmada yapılacak işlemler için tarafınızdan veya kurumunuzdan ek ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışma 1 yıl kadar sürebilir ve 30 gönüllü hasta araştırmaya dahil edilecektir. Araştırmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ayrıca araştırmaya uygun olmayan bir durum olursa araştırma harici bırakılabilirsiniz.

Araştırmaya katılmanız bile izleminiz bu çalışmadan etkilenmeyecektir. Çalışma süresince olabilecek herhangi bir tıbbi sorunda .....numaralı telefondan Dr.....ulaşabilirsiniz.

Bu çalışma süresince hasta kayıtları ve sağlık kayıtlarınız gizli tutulacak, kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine açık olacaktır. Çalışma verileri yayında kullanılırken isminiz kullanılmayacak veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Yukarıdaki araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllü Olgu**

**Adı:**.....

**Soyadı:**.....

**Tarih:**.....

**Telefon:**.....

**Adres:** .....

**İmza:**.....

**Doktor**

**Adı:**.....

**Soyadı:**.....

**Tarih:**.....

**Telefon:**.....

**İmza:**.....

**Gözlemci**

**Adı:**.....

**Soyadı:**.....

**Tarih:**.....

**Telefon:**.....

**İmza:**.....