T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER CERRAHİ REVASKÜLARİZASYONDA PERİPROSEDÜREL MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANIMLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Halit Er

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER CERRAHİ REVASKÜLARİZASYONDA PERİPROSEDÜREL MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANIMLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Halit Er

Tez Danışmanı: Op. Dr. Sevinç Bayer Erdoğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Hastanemizin kurucusu, ülkemizin kalp ve damar cerrahisi alanındaki en önemli isimlerinden biri olan Prof. Dr. Siyami ERSEK ve ekip arkadaşlarını saygıyla anıyorum.

Hastanemizde başhekimlik görevini yapmakta olan Prof. Dr. Cevdet UĞUR KOÇOĞULLARI'na,

Ekibe katıldığım ilk günden bugüne kadar kendisinden çok şey öğrendiğim, asistanı olmaktan gurur duyduğum, birlikte girdiğimiz her ameliyatta heyecan duyup her birinde ayrı ayrı hayran kaldığım, sadece ameliyat yapmanın değil hekim olmanın inceliklerini ve insani yanlarını gördüğüm, hedeflerimizi, hayallarimizi ve becerilerimizi hep bir adım öteye götürmek adına bize motivasyon ve ilham kaynağı olan, kalbimde bambaşka bir yere sahip saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serap AKA'ya,

Hastanemizin Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği ekip şefleri Prof. Dr. Abdullah Kemal TUYGUN, Prof. Dr. İlyas KAYACIOĞLU, Doç. Dr. Bülent KETENCİ, Doç. Dr. Mehmet KIZILAY'a,

Hastanemizin Göğüs Cerrahisi Kliniği şefi Doç. Dr. Tamer OKAY'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü eğitim görevlileri Prof. Dr. Nurgül YURTSEVEN, Doç. Dr. Nihan YAPICI ve Doç. Dr. Türkan KUDSİOĞLU nezdinde tüm Anestezi ve Reanimasyon Kliniği hekimlerine ve vakaların çok büyük bir kısmında beraber çalışma fırsatı bulduğum, kalp ve damar cerrahisinin en önemli anestezistlerinden biri olduğuna inandığım Uz. Dr. Mustafa ŞİMŞEK'e

Kardiyoloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sait TERZİ nezdinde tüm kardiyoloji hekimlerine ve Ekokardiyografi eğitimi ile yakından tanıma fırsatı bulduğum, çalışkanlığına özendiğim kardiyoloji uzmanı Dr. Nurşen KELEŞ'e

Cerrahinin inceliklerini ve nezaketini öğrendiğim hem ameliyathanede hem ameliyathane dışında düzen ve tertibi mesleki ilke olarak benimsememi sağlayan, karşısında ameliyat yapmaktan sonsuz mutluluk ve güven duyduğum Prof. Dr. Onur SOKULLU'ya,

Kısa süre de olsa aynı ekipte çalıştığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Şebnem ALBEYOĞLU'na,

Eğitimimiz ile yakından ilgilenen eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Mehmet KAPLAN'a

Mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesinin yanında, kendime olan özgüvenime sağladığı katkılarından dolayı kalbimde ayrı bir yeri olan hem hastane içi hem hastane dışı bakış açımı verdiği fikirler ile değiştirip geliştiren, biz asistanlara farklı bir vizyon kazandıran, mesleki rol model olarak gördüğüm ve izinde yürümek istediğim Doç. Dr. Murat SARGIN'a,

Asistanlığın deyim yerindeyse emekleme evresinden bizi ayağa kaldırıp asistanlık boyunca eğitim için koşmamızı sağlayan, mesleki becerilerimizin gelişmesinde katkıları olan Doç. Dr. Hüseyin KUPLAY'a,

Yardıma ihtiyacımız olan her anda aklımıza ilk gelen isim, bize desteğini hiçbir koşulda esirgemeyen hem merhameti hem işine olan bağlılığı hem çalışkanlığı ile biz asistanlar için ekipte olmadığı her gün eksikliğini hissettiğimiz, bilgi birikimi ve deneyimi ile yolumuzu aydınlatan, cerrahi anlamda da kendimizi geliştirmek için bize imkanlar sunmak adına fedakârlık yapmaktan bir kez olsun kaçınmayan, aynı zamanda tez danışmanım olan Op. Dr. Sevinç Bayer ERDOĞAN'a,

İlk günden beri desteğini mümkün olan her fırsatta dile getirip gösteren Prof. Dr. Gökçen ORHAN'a, nöbetlerde ve kalp transplantasyonu konusunda birlikte çalıştığımız ve kardeş ekip bildiğimiz ekibin çok saygıdeğer uzmanları Op. Dr. Evren Müge TAŞDEMİR, Op. Dr. Ümmühan Nehir SELÇUK, Op. Dr. Ahmet Bolukçu'ya,

Endovasküler tedavi becerilerimizin gelişmesinde katkıları bulunan Op. Dr. Eren KARPUZOĞLU'na

Ben daha yolun başında iken kendisi asistanlık sürecini tamamlamış olup birlikte çalıştığımız kısa sürede bile bana çok şey öğreten, asistanlık sürecinde yaşadığım sorunlarda beni dinleyip tavsiyelerini ve abiliğini esirgemeyen Op. Dr. Serdar AKANSEL'e,

Asistanlığa ilk başladığım zaman kıdemlim, şimdiyse uzmanım olarak birlikte çalıştığımız, kırmadan eğitip kızmadan öğretebilen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, tezimin yazım aşamasında da sonsuz desteğini benden esirgemeyen çok sevdiğim Op. Dr. Murat BAŞTOPÇU'ya,

Hastane içinde kısa sürse de hastane dışında sohbetini, fikir ve desteklerini esirgemeyen Op. Dr. Fatih Avni BAYRAKTAR'a, hastane içi hastane dışı

farketmeksizin sohbetinden keyif aldığım Op. Dr. Anıl Karaağaç'a, her zaman bir telefon kadar uzağımda olduğunu bildiğim, cerrahi disiplini kendisinden izleyip öğrenebildiğim, cerrahi eğitimimde önemli katkıları bulunan Op. Dr. Gökhan ARSLANHAN ve yine asistanlığımın en başında beni fikirleri ve önerileri ile olgunlaştırıp ilk cerrahi deneyimlerimde yanımda olan Op. Dr. Halil Emre ÖZLÜ'ye

Kısa bir süre olsa da birlikte çalışmanın mutluluğuna eriştiğim, benden muhabbetini esirgemeyen Op. Dr. Barış TİMUR'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, iş yükünü beraber sırtladığımız Op. Dr. Devlet Burak Baykan, Op. Dr. Emine Dudu CAN, Op. Dr. Arif Yasin ÇAKMAK, Dr. Bedirhan Buğra BAYICI, Dr. Aykan ATAMBAY, Dr. Kağan USCA, Dr. Ahmet DEMİR, Dr. Berat HASBAL, Dr. Saltuk Buğrahan TAŞ, Dr. Rukiye YILMAZ, Dr. Muhammed ÖZAYDOĞDU, Dr. Görkem KÜLEYİN, Dr. Büşra ONGUN'a,

Siyami Ersek ailemizin ismini anmadığım diğer tüm asistan ve uzmanlarına

Ameliyathanede sıklıkla vakit geçirdiğimiz ameliyathane ekip hemşirelerimiz Pınar Yağız, Nevzat Çoban ve Ebru Eren başta olmak üzere tüm ameliyathane çalışanlarına

Bu yolda bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve belki de bu hayattaki en büyük şanslarım olan sevgili annem Nilgün ER ve sevgili ablam Serpil AKIN'a,

Bu günleri hedeflememdeki en önemli faktör olan, yanımda olmasa da cennetten beni tebessüm ederek izlediğine emin olduğum babam Mahfuz ER'e

Ayrıca ülkemizin kurucu lideri Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Halit Er

İstanbul -2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLOLAR vii
ŞEKİLLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Koroner Arter Hastalığı 3
2.2. Miyokard İnfarktüsü 5
2.3. Miyokardiyal Kasılma Ve Kardiyak Fizyoloji 6
2.4. Kardiyak Enzimler 6
2.5. Koroner Arter Baypas Greftlemede Miyokardiyal Hasar 9
2.6. Periprosedurel Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları 11
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 31
7. KAYNAKLAR 32

KISALTMALAR

ACC : American College of Cardiology Committee
AF : Atriyal Fibrilasyon
ARC-2 : The Academic Research Consortium-2
ATP : Adenosine triphosphate
CK : Creatin Kinase
CK-BB : Creatin Kinase – Brain Bind
CK-MB : Creatin Kinase–Miyokardiyal Bind
CK-MM : Creatin Kinase-Muscle M
DHP : Dihidropridin
DM : Diyabetes Mellitus
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
ESC : The Joint European Society of Cardiology
HDL : High Density Lipoprotein
HL : Hiperlipidemi
İABP : İntraaortik Balon Pompası
KABG : Koroner Arter Baypas Greftleme
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB : Kardiyopulmoner Baypas
LDL : Low Density Lipoprotein
LMCA : Left Main Coronary Artery
Mİ : Miyokard İnfarktüsü
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAH : Periferik Vasküler Hastalık
PKG : Perkütan Koroner Girişim
PPMİ : Periprosedürel Miyokard İnfarktüsü
SCAI : Society For Cardiovascular Angiography And Interventions
TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

UDMİ **:** Universal Definition Of Myocardial İnfarction

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

VLDL **:** Very Low Density Lipoprotein

TABLOLAR

Tablo 1: Periprosedürel Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları 14
Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri.....19
Tablo 3: Preoperatif kardiyak enzim düzeyleri 19
Tablo 4: Hastaların postoperatif verileri 20
Tablo 5: Farklı kriterlere göre PPMİ tanısı alan hasta sayıları-Mortalite 20
Tablo 6: Alt kriterlerin tanımlarına uyan hasta sayıları ve oranları 23
Tablo 7: Alt gruplardaki hastaların VİSilk ve VİSmax ortalamaları 25
Tablo 8: Kross süresine göre alt kriterlere uyan hasta sayıları ve oranları 25
Tablo 9: Alt kriterlerin detaylı ve karşılaştırmalı analizleri.....26

ŞEKİLLER

Şekil 1: Yıllara göre UDMI'nin PPMİ tanımındaki değişiklikler 12
Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar.....18
Şekil 3: Farklı kriterlere göre PPMİ tanısı alan hasta sayıları.....21
Şekil 4: Farklı kriterlerin birbirleri ile kesişen hasta sayıları 21
Şekil 5: Alt kriterlerin tanımlarına uyan hasta sayıları.....23
Şekil 6: Alt kriterlere göre seçilen hastaların mortalite oranları.....24
Şekil 7: Alt gruplardaki hastaların VİSilk ve VİSmax ortalamaları.....24
Şekil 8: Kross süresine göre alt kriterlere uyan hasta sayıları ve oranları.....26

ÖZET

Amaç: Miyokard infarktüsünün 5 farklı tipi mevcut olup bunlardan biri tip 5 Miyokard infarktüsü (Mİ) olan Periprosedürel miyokard infarktüsüdür (PPMİ). Koroner cerrahi revaskülarizasyon sonrasında ortaya çıkan kardiyak enzim yükseklikleri ile tanısı konulan PPMİ'nin farklı birçok tanımı bulunmaktadır. Bu tezin yapılmasındaki hedef PPMİ'nin elektif koroner baypas cerrahisi sonrası ne oranda gerçekleştiğini mevcut sınıflamaları kullanarak araştırmak ve bu sınıflamaların birbiri ile farklılıklarını analiz edebilmektir. Bu nedenle elektif koroner baypas cerrahisi geçirmiş olan hastaları PPMİ açısından inceleyip, farklı tanımlamalara göre gruplandırarak ameliyat sırası ve erken dönem ameliyat sonrası (ilk 3 ay) mortalite ve morbiditelerini karşılaştırıp, tanımlamaların birbirinden farklılıklarını tespit etmek ve aralarında farkların analizini yapmak amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Nisan 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında 18 yaşın üzerinde Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi'nde elektif koroner baypas cerrahisi olan hastalar ardışık olarak tarandı. Kardiyak enzimlerin (troponin, CK, CK-MB) sonuçları, preoperatif son 3 gün içerisindeki kan sonuçları ile, operasyon sonrasında yoğun bakıma ilk gelindiği anda, bir sonraki gün sabah ve ikinci gün sabah gönderilen rutin biyokimya tetkiklerinden elde edildi. Ameliyat çıkışı ve bir sonraki gün sabah ve 48. saatte çekilen EKG'ler kaydedildi. Ameliyat sonrası yapılan Ekokardiyografi ameliyat öncesi yapılanlar ile yeni gelişen segmenter hareket kusurunun varlığı açısından prospektif olarak karşılaştırılmalı değerlendirildi. Sonrasında bu hastalardan 6 farklı PPMİ tanımına uyan hastalar gruplandırıldı ve birbirleri ile karşılaştırıldı. Ardından bu 6 alt gruba dahil olma kriterlerine göre de farklı alt gruplara ayrılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 396 hasta Tablo 1'deki tanımlamalara göre analiz edilerek PPMİ tanısı konulan hastalar belirlendi. SYNTAX tanımına göre 11 (%2,8), ISCHEMIA tanımına göre 7 (%1,7), SCAI tanımına göre 63 (%16), EXCEL tanımına göre 18 (%4,5), UDMI tanımına göre 33 (%8,3), ARC-2 tanımına göreyse 96 hastaya (%24) PPMİ tanısı konulmuş oldu. PPMİ'nin alt kriter analizi yapıldığında

hasta sayısı en fazla ARC2 nin 1 (%22,4) ve SCAI'nin 3 (%13,8) numaralı kriterindeydi. En az PPMİ ise SCAI'nin 5 (%0,75) ve ISCHEMIA'nın 1 (%1,01) numaralı kriterlerinde gözlendi. Bu hastaların vasoaktif inotrop skoru hesaplandığında SCAI 3 ve ARC2 1 alt tanımına giren hastaların hem VİSilk hem de VİSmax'ları diğer grıplara göre düşük saptandı.

Sonuç: PPMİ için birden çok farklı tanım mevcuttur ve hangisinin en doğru tanımlama olduğu konusunda herhangi bir fikir birliği saptanamamıştır. Farklı klinik çalışmalar farklı kriterleri tercih ederek cerrahi revaskülarizasyonda PPMI tanısı ile ilgili öngörülerde bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları aynı hasta popülasyonunda hastaların PPMI kriterlerine göre dağılımında sınıflamalar arası önemli farklılıklar çıkmaktadır. Her bir sınıflamanın alt kriterleri, sınıflamaların morbidite ve mortaliteye etkileri de PPMI tanımlamasında herhangi bir sınıflamanın tek başına yeterli olmayacağı, yanıltıcı olacağını göstermektedir. Bu sonuçlara göre sadece enzim yüksekliği değerine bağlı kalmayan, eşlik eden ek parametreler ile güçlendirilmiş yeni sınıflamalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Periprosedürel miyokard infarktüsü, tip 5 Mİ, miyokardiyal hasar, PPMİ

ABSTRACT

Aim: Myocardial infarction is classified into 5 types, type 5 denoting Periprocedural Myocardial Infarction (PPMI). PPMI has various definitions that use elevated cardiac enzymes following elective coronary revascularization. We aimed to determine the incidence of PPMI and the difference in incidence using varying definitions in patients undergoing elective coronary bypass surgery, as well as to compare intraoperative and early postoperative (3-month) mortality and morbidity across different definitions of PPMI.

Materials and Method: This prospective observational study included consecutive elective coronary artery bypass patients above 18 years of age between April 2022 and December 2022 at Dr. Siyami Ersek Cardiothoracic and Vascular Surgery Hospital. Cardiac enzymes (troponin, CK, and CK-MB) were recorded within 3 days of operation, upon arrival in the intensive care unit, postoperative day one and two. EKGs prior to surgery, immediately after the operation, and on postoperative day one and two were recorded. We compared preoperative and postoperative echocardiography for new-onset segmental wall motion abnormalities. Six definitions of PPMI and their sub-criteria were compared for outcomes.

Results: The 396 patients included in the study were analyzed according to the six definitions of PPMI. According to the SYNTAX definition 11 (2.8%), ISCHEMIA definition 7 (1.7%), SCAI definition 63 (16%), EXCEL definition 18 (4.5%), UDMI definition 33 (8%), 3), according to the ARC-2 definition, 96 patients (24%) were diagnosed with PPMI. The sub-criteria that diagnosed the highest number of patients with PPMI were the 1st ARC2 criterion (22.4%) and the 3rd SCAI criterion (13.8%). The lowest number of patients with PPMI was diagnosed using the 5th SCAI criterion (0.75%) and the 1st ISCHEMIA criterion (1.01%). Vasoactive requirements were compared against sub-criteria, and patients with the 3rd SCAI criterion or 1st ARC2 criterion had lower vasoactive inotrope scores.

Conclusions: There are multiple definitions of PPMI, and there is no consensus on which is the most accurate. Different clinical studies have used different criteria to predict PPMI after surgical revascularization. The results of our study showed significant differences in PPMI diagnosis in the same patient population with the six definitions. The sub-criteria of each classification and the effects of classifications on morbidity and mortality also show that any classification alone will not be sufficient to define PPMI and will be misleading. We conclude that there is a need for new classifications that do not solely depend on enzyme elevation, but are supported by additional parameters.

Keywords: Periprocedural myocardial infarction, type 5 myocardial infarction, myocardial injury

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisinin en önemli ve sık yapılan ameliyatlarından biri koroner baypas ameliyatıdır. Tıkalı veya daralmış olan kalp damarının altına kan akışını sağlamak amacıyla yapılan bu ameliyat 1968 yılında ilk defa tanıtıldı ve semptomatik koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlandı. (1)

Koroner arter hastalığının en önemli ve ilk belirtisi genellikle miyokard infarktüsüdür (Mİ). Çeşitli sebepler ile meydana gelebilecek 5 farklı tip miyokard infaktüsü bulunmaktadır. (2) Miyokard infraktüsünün 5. tipi cerrahi revaskülarizasyonla ilişkili miyokard infarktüsüdür.(2–5) Tip 5 olarak sınıflandırılmış olan koroner cerrahi revaskülarizasyon sırası ve sonrasında ortaya çıkan infarktüs periprosedürel miyokard infarktüsü (PPMİ) olarak isimlendirilir. PPMİ'ü belirlemek için troponin, 'Creatin kinase–miyokardiyal bind' (CK-MB), 'Creatin kinase' (CK) gibi kardiyak enzimler kullanılmaktadır. Bu enzimlerdeki artış oranları PPMİ gelişmesine işaret eder. Fakat tanımlamalarda PPMİ'yi tanımlayan enzim artış oranları değişiklik göstermekte, bazı durumlarda Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO) bulguları gibi ek kriterler gerekebilmektedir. (6–9)

Koroner arter baypas greftleme (KABG) sırasında ve sonrasında birçok neden kardiyak enzimlerde postoperatif yükselmeye sebep olabilir. Bunlardan bazıları; yetersiz miyokardiyal koruma, kalbin manipülasyonuna bağlı gelişen direkt miyokard travması, reperfüzyona bağlı mikrovasküler olaylar, yetersiz revaskülarizasyon, koroner diseksiyondur. (10,11) Birçok çalışmada kardiyak cerrahi sonrası troponin, CK, CK-MB gibi enzimlerdeki artışların prognostik önemini ortaya koyulmuştur. (12,13) Ayrıca Paul Schoenhagen ve ark. yaptığı ve ameliyat sonrası MRG'nin (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanıldığı bir çalışmada da kardiyak enzim artışlarının infarktüs kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (14)

Periprosedürel miyokard infarktüsü tanısını koymak için kullanılan kriterler tanımlamalar arasında farklılık göstermektedir. Universal Definition of Myocardial İnfarction'in (UDMI) 2007 de tanımladığı (3) ardından 2012 de (2) ve 2018 de yenilediği tanımlamalar (4) ile birlikte 'Society for Cardiovascular Angiography and Interventions'ın (SCAI) da PPMİ tanımlaması için belirlediği bir tanım

bulunmaktadır. (15) The Academic Research Consortium-2'nin (ARC-2) de PPMİ için belirlediği farklı bir tanım mevcuttur. (16)

Koroner arter baypas greftleme ve Perkütan Koroner Girişim (PKG) farklı hasta gruplarında karşılaştıran birçok geniş kapsamlı çalışma vardır. Bu çalışmalarda da kullanılan, primer veya sekonder sonlanım noktasını oluşturan PPMİ tanımlamalarının birbiri ile örtüşen tarafları olsa da tamamen aynı değildir. Sol ana koroner (LMCA) lezyonlarında KABG ve PKG'nin karşılaştırıldığı EXCEL (17–19), diyabetik çok damar hastalarında KABG ve PKG'nin karşılaştırıldığı FREEDOM (20), stabil koroner arter hastalığında invaziv ve konservatif tedavilerin karşılaştırıldığı ISCHEMİA (21) ve 3 damar veya LMCA hastalarında PKG ve KABG'nin karşılaştırıldığı SYNTAX çalışmalarında (22) kullanılan PPMİ tanımlamaları farklılık gösterebilmekte, kullanılan tanıma göre sonuçlarda farklılık oluşabilmektedir. Ayrıca bu farklılıklar hem PKG veya KABG'nin yararlılığını tartışmalı hale getirebilmekte, hem de sonuçların güvenirliğini sorgulatabilmektedir.

Bu tezin yapılmasındaki hedef PPMİ'ün elektif koroner baypas cerrahisi sonrası ne oranda gerçekleştiğini mevcut sınıfları kullanarak araştırmak ve bu sınıflamaların birbiri ile farklılıklarını analiz edebilmektir. Bu nedenle elektif koroner baypas cerrahisi geçirmiş olan hastaları PPMİ açısından inceleyip, farklı tanımlamalara göre gruplandırarak ameliyat sırası ve erken dönem ameliyat sonrası (ilk 3 ay) mortalite ve morbiditelerini karşılaştırıp, tanımlamaların birbirinden farklılıklarını tespit etmek ve aralarında farkların analizini yapmak amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

Tüm dünyada yılda yaklaşık 17 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklara bağlı nedenlerden dolayı yaşamını kaybetmektedir. (23) Türkiye'de 2019 yılında ölüm vakalarının %36,8'ini dolaşım sistemi hastalıkları oluşturmaktadır ve bu hastalıkların %39,1'i iskemik kalp hastalıklarıdır. (24) Koroner arter içerisinde darlığa sebep olan bir plak darlık derecesine göre göğüs ağrısı semptomları oluşturabildiği gibi bu plakta gelişebilecek komplikasyonlar sonucunda miyokard infarktüsü, uzun dönem varlığını devam ettiren darlık sebebiyle de iskemik kalp yetmezliği gelişebilir. (5) (4) Koroner arter hastalığı tekrarlayan göğüs ağrılar, miyokard infarktüsü ve iskemik kalp yetmezliği geliştirmesi sonucunda ölüme sebebiyet verebilmektedir. (25)

2.1.1. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Koroner arter hastalığının ortaya çıkmasında etken olan risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki ayrı grupta incelenir.

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1-Yaş: Yaş ilerledikçe koroner arter hastalığı gelişme riski artış göstermektedir.

2-Cinsiyet: Premenopozal dönemde östrojen koruyuculuğu sebebiyle erkeklerde kadınlardan daha sık görülürken, post menapozal dönemde kadınlarda sıklığı artış göstermektedir.

3-Genetik: Koroner arter hastalığında ailesel yatkınlık, genetik önemli bir risk faktörüdür. Genetik hem lipid metabolizmaları hem de inflamatuvar mekanizmalar açısından önemlidir.(26)

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1-Sigara: Sigara içenlerde içmeyenlere göre koroner arter hastalığı daha sık gözlenmekle birlikte, sigara içenlerdeki koroner arter hastalığının mortalitesi

içmeyenlere göre daha yüksektir. (26) Sigara içmek aynı zamanda endotelyal hasar ve subintimal tabakalara trombosit yapışması ürettiği PDFG aracılığı ile düz kas hücrelerini arttırarak ayrıca lipid infiltrasyonu ile koroner damarda darlığa sebep olabilir. (27)

2-Diyabetes Mellitus: Özellikle tip 2 diyabet koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. (28)

3-Hiperlipidemi: Özellikle diyabet hastalarında düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüsek düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek trigliserid ve yüksek çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. (29)

4-Hipertansiyon: Ateroskleroz arteryal hipertansiyon sebebiyle şiddetlenebileceğinden hipertansiyon koroner arter hastalığı riskini arttırır. (30)

5-Obezite: Adipoz dokularda aşırı yağ birikimi olarak da tanımlanan obezitenin, gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler ölümlerin yaygın bir nedeni olduğu bildirilmiştir. (31)

6-Homosistein: Metiyonin metabolizma bozukluğu sonucu ortaya çıkan homosistein kardiyovasküler hastalıklara erken yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. (32)

7-Sedanter yaşam

8-Stres

2.1.2. KORONER ARTER HASTALIĞINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Medikal tedavi ile anjinal semptomlar ve darlığa sebep olan plağın ilerlemesine engel olunmaya çalışılırken, darlık yerinin distaline yeterli kan akımını sağlamak için iki farklı girişim stratejimiz bulunmaktadır. Bunlardan biri PKG diğeri ise KABG. (25) KABG ameliyatı 1968 yılında ilk defa tanıtıldı ve semptomatik koroner arter

hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlandı. (1) Günümüze değişerek ve gelişerek gelmiş olup farklı yöntemlerle KABG cerrahisi uygulanmaktadır.

2.2. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Miyokard infarktüsü terimi, arz ve talep arasındaki perfüzyon dengesizliğinin bir sonucu olan iskeminin neden olduğu kardiyak miyositlerin hücre ölümünü yansıtır. Klinik bir ortamda iskemi, çoğunlukla hastanın öyküsünden ve EKG'den belirlenebilir. Miyokard infarktüsü atipik semptomlarla veya hatta semptomlar olmadan meydana gelebilir ve yalnızca EKG, biyobelirteç yükselmeleri veya kardiyak görüntüleme ile saptanabilir. (3)

2.2.1. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TİPLERİ

Çeşitli sebepler ile meydana gelebilecek 5 farklı tip Mİ tanımı bulunmaktadır.

Tip 1 Mİ: Obstrüktif bir koroner arter hastalığı olsun veya olmasın var olan plağın rüptür, erozyon, fissür veya diseksiyonuna sekonder gelişen miyokard infarktüsüdür.

Tip 2 Mİ: Koroner arter hastalığı dışında koroner arterlerdeki arz talep dengesinin bozulmasından kaynaklanan miyokard enfarktüsüdür. Endotel disfonksiyonu, koroner vazospasm sebebiyle görülebilir. Stabil plağı bulunan koroner arter hastasının herhangi bir nedenle düşen hemoglobin değeri sonucunda oksijen sunumunun azalması ile de Tip 2 Mİ gözlemlenebilir. Ortaya çıkan klinik hastanın komorbitelerine, koroner arter hastalığının ciddiyetine bağlıdır. (4) Tip 2 Mİ hastalarının ölüm oranı komorbitelerinin daha sık olması sebebiyle Tip 1 Mİ'a göre daha yüksektir. Koroner arter hastalığı varlığında prognoz daha kötüdür. (33)

Tip 3 Mİ: Semptom ve EKG değişiklikleri mevcudiyeti ile miyokard infarktüsü düşündüren ama kardiyak enzimler yükselmeden hayatını kaybeden hastalar için kullanılan tanımdır. Otopsi sırasında enfarktüs ile ilgili arteryal bir bulgu saptanması halinde Tip 1 Mİ olarak sınıflandırılabilir.(2,3) Tip 3 Mİ ile ilgili

çalışmalar sınırlı olsa da bir çalışmada insidansı 10/100000 olarak, tüm Mİ tipleri arasında da %3-4 olarak saptanmıştır. (34)

Tip 4 Mİ: a-) PKG ilişkili miyokard infarktüsüdür. (2) (4)

b-) PKG sonrası oluşan stent trombozuna bağlı gelişen miyokard infarktüsüdür. (4) (2)

c-) Restenoz sonrası ortaya çıkan miyokard infarktüsüdür

Tip 5 Mİ: Cerrahi Revaskülarizasyon ile ilişkili miyokard infarktüsü. (2–4) (5)

2.3. MİYOKARDİYAL KASILMA VE KARDİYAK FİZYOLOJİ

Nöromuskuler kavşakta oluşan aksiyon potansiyeli T tübülleri aracılığı ile DHP (Dihidropridin) reseptörlerine bağlanır. Dihidropiridin reseptörleri sarkoplazmik retikulumda Ryanodin reseptörlerini uyararak kalsiyum salınımını sağlar. Serbestlenen kalsiyum troponine bağlanır. Troponinin 3 alt birimi mevcuttur. Troponin C kalsiyumu bağlar, troponin T tropomiyozini bağlar, troponin I ise troponin tropomiyozin kompleksinin aktin filamanına tutunmasını sağlar. Troponin C'ye bağlanan kalsiyum sayesinde troponin tropomiyozin iplikçiğinin bulunduğu yerden kayarak miyozinin aktine bağlanma noktalarını açık hale getirir. Bu bölgeye 45 derece açı ile miyozinin bağlanması sonucu kasılma başlamış olur. Bu kasın rigor halidir. Bu bağlanma bölgesine 'Adenosine triphosphate' (ATP) bağlandığı zaman miyozin başı aktinden ayrılır. ATPaz aktivitesi ile ortaya çıkan enerjiyi kullanarak kendisine bağlanan 'Adenosine diphosphate' (ADP) ve fosfat (P) ile birlikte daha gerideki aktin molekülüne bağlanır. ADP ve fosfat ikilisinden fosfatın atılması ile miyozin başı güçlü bir şekilde eğilir ve aktini çeker. Bu güçlü vuruş sonrası ADP'yi serbest bırakır ve yeni bir döngü için rigor konumuna geçer. (35)

2.4. KARDİYAK ENZİMLER

CK, birçok metabolize edici dokuda ve hücre tiplerinde eksprese edilen ve hücre içi enerji taşınmasında yer alan sitozolik bir enzimdir. Dört izoenzimden oluşur: 'Creatin Kinase Brain Bind' (CK-BB) öncelikle akciğer ve beyinde bulunur, mitokondriyal-CK olan 'Creatin Kinase-Muscle M' (CK-MM) öncelikle iskelet kasında bulunur ve CK-MB öncelikle kalp kasında bulunur. (36) CK'nın kalpte en

büyük oranını CK-MM (%5) ve CK-MB (%30) oluşturur. İskelet kasında ise eser miktarda CK-MB bulunmaktadır. Sonuç olarak, miyokardiyal hücre nekrozu vakalarında hem CK hem de CK-MB saptanabilir, ama bunlar kardiyospesifik değildir. Her zaman için artan enzim değerleri toplam CK değerine göre değerlendirilmelidir. Ayrıca kardiyak cerrahi insizyonlarına bağlı olarak iskelet kası yaralanmaları ve bu sayede dolaşıma salınan önemli miktarda CK-MB gözlemlenebilir. CK-MB yalnızca sitozolik olduğundan, nekrotik kardiyomiyositten salınımı, membran parçalanmasından sonra akuttur, ayrıca, seviyeleri oldukça hızlı bir şekilde taban çizgisine geri döner. (37) (38)

Kardiyak troponin, ikisi kardiyak spesifik (cTnI, cTnT) ve biri non-spesifik C (TnC) olmak üzere üç düzenleyici proteinden oluşan bir kompleks olup, miyokardiyal hücre kasılması ve gevşemesinde düzenleyici işleve sahiptir. cTnI (24 kDa), Ca2+ yokluğunda aktomiyosin ATPaz aktivitesini inhibe ederek aktin-miyozin etkileşimlerini ve çapraz köprü oluşumunu önler, cTnT (40 kDa28) tropomiyozini bağlar ve diğer cTn alt birimlerini ince filamente bağlayan mekanik bağlantı görevi görür. (39) (40) (41) Troponin salınımı için birkaç hipotez bulunmaktadır. İlki troponinin miyofibrillere bağlı olduğunu, sitozolde az miktarda serbest bulunduğunu savunmaktadır. Bu kavram sitozolden hızlı salıverilme ve sonrasında yavaş ve sabit bir salınma eğrisi ile desteklenmiştir. (38) Starnberg ve meslektaşlarının yaptığı bir başka çalışmada sitozolde serbest bulunan troponin kavramı reddedilerek yerine 'erken salınabilen havuz' tanımı kullanıldı. (42) Sonuç olarak her iki model de infarktüs gelişimine sekonder devam eden, olaydan günler sonra yüksek troponin değerlerini açıklamak için kullanılmaktadır.

2.4.1. Kardiyak Troponin Salınım Mekanizmaları;

Aşağıda bahsedilen bu süreçler birbiri ile bağlantılı yollardan, birden fazla düzeyde eş zamanlı olarak meydana gelmektedir.

a-) Nekroz: Troponin salınımının en bariz nedenlerinden biri uzun süreli iskemiye bağlı gelişen nekrozdur. Sarkolemmal bozulma sonucu hücre içi proteinlerin hücre dışına salınması ile karakterize bir durumdur. Ardından reperfüzyon ile sistemik olarak tespit edilebilir. (43) Bu hücre ölümünün tamamen kaotik, düzensiz ve tesadüfi

olduğu düşünülse de 2000 yılı başlarında Degterev ve arkadaşları tarafından Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-α) tarafından indüklenen ancak apopitotik olmayan ve "nekropitoz" olarak isimlendirilen bir hücre ölümü yolu ortaya konulmuştur. (44) (45)

b-)Apopitoz: Farklı kaspaz aktivasyonu biçimleriyle ilişkili hücre yüzeyi ölüm reseptörleri (dış yol) veya mitokondrik yol (iç yol) tarafından başlatılabilir. Genel olarak apoptotik hücreler, fagositoz yoluyla uzaklaştırılana kadar membran bütünlüğünü ve hücre işlevselliklerinin bir kısmını koruyarak apoptotik cisimlere bölünür. Nekroz gibi fokal inflamasyon gözlenmez. (45) Apopitoz veya nekroz yolu ortamdaki ATP miktarı ile ilişkilidir. ATP yokluğunda düzenlenmemiş bir ölüm gerçekleşirken (nekroz), varlığında düzenlenmiş bir ölüm gerçekleşir (apopitoz). Apopitotik süreçte ortama gelen fagositik hücrelerin ölü hücreleri fagositoz yolu ile yok etmesinden kaynaklı troponin yükselmesi gözlenmez. Apopitotik yol nekrotik yola kaydığı durumlarda troponin artışı gözlemleriz. (45) (46)

c-) Kardiyomiyosit döngüsü: Miktarı cinsiyete ve yaşa bağlı olarak kardiyomiyositlerde belli oranda hastalık veya bir stres olmadan da bir döngü gözlenir. (47) Bu döngüde ortaya çıkan troponin koroner baypas hastalarında az miktarda troponin artışına sebep olabilir.

d-)Proteolitik degredasyon: Hücre dışı bozulma dolaşımda (48) veya kan tüplerinde trombin aktivastonu ile (49) olabildiği gibi, hücre içi bozulma ise yaralanmaya karşı artan kalsiyumun kalpain ve kaspaz aktivasyonuna neden olarak troponinin hücre içinde proteolitik bölünmesine neden olması ile gerçekleşir. (50)

e-) Hücre zarı geçirgenlik artışı: Nekroz yokluğunda miyokardiyal hasara bağlı gelişen hücre duvarı geçirgenlik artışı erken salınabilir havuzdan cTn salınımına neden olabilir. (51) İntegrinler hücre zarı geçirgenliğini düzenleyerek cTn salınımına sebep olabilen önemli bir faktördür. (52) Hessel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada in vitro olarak yaşayan kardiyomiyositlerden mekanik stres aracılığı ile cTn salınımı gözlenebilmiştir. (53)

f-) Kabarcık oluşumu: Hickman ve arkadaşları tarafından ortaya atılan bir hipotez olup hepatositlerde gözlense de kardiyomiyositlerde meydana geldiği henüz doğrulanamamıştır. (54)

2.5. KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEMEDE MİYOKARDİYAL HASAR

KABG miyokardiyal hasara ve buna bağlı kardiyak enzim salınımına sebep olabilecek birçok neden içerir.

a-) Mekanik Manipülasyon: KABG ameliyatları kalp akciğer makinası ile yapılmakta olup, bu makinanın kalbe bağlanması için gereken kanülasyon stratejilerinde kanülleri sabitlemek adına kullanılan atriyal ve arteryal kanül dikişleri sebebiyle kalp dokularında yaralanma ve cTn salınımı gözlemlenebilir. (55) İnferior veya lateral damar duvarları hedeflendiğinde ise anastomoz için gerekli mekanik manipülasyonlar kaçınılmaz olarak bir miktar miyokardiyal hücre hasarına sebep olmaktadır. Ayrıca intramiyokardiyal seyirli bir koroner arterin ortaya çıkarılarak opere edilmesi için kesilen epikardiyal ve miyokardiyal dokuların da cTn salınımına sebep olduğu düşünülmektedir.

b-) Kardiyopulmoner Baypas: Miyokardta intertisyel sıvı dengesi koroner mikrovasküler değişim ve lenfatik damarların sıvı uzaklaştıma hızına bağlıdır ve kardiyak lenfatik sistem öncelikle mekanik olarak ventriküler kasılmalar ile çalışır. (56) (57) Kardiyopulmoner baypas (KPB)'ın kullanılmasıyla kalp durdurulur, boşaltılır ve pulstatil olmayan bir akım ile vücut KPB cihazından beslenir. Ventrikül kasılmasının yokluğuna bağlı azalmış lenfatik sistem itici gücü ile nonpulstatil akım sebebiyle azalmış koroner mikrovasküler değişim hızı transmikrovasküler akış süresini uzatarak artık ürünler ve sitokinlerin birikmesine, humoral ve hücresel aracıların aktivasyonuna sebep olur. (58) (59) Doğal olarak herhangi bir molekül ve proteinin serbest kalma hızı hücre içi konumuna, molekül ağırlığına, elektirik yüküne bağlıdır. (39) Bu durumda daha küçük moleküler yapısı olan cTnI (24 kDa) ve cTnT (40 kDa) , CK-MB (87 kDa)' ye göre daha kolay dolaşıma katılabilir. (60) Bu

senaryoya göre yalnızca nekroz, irreversible hücre hasarı ve hücre duvarı parçalanması gibi durumlarda CK-MB salınımı gözlenir. (61) (62)

c-) Kardiyoplejik Arrest: Aortik klemplemenin ardından miyokardiyal koruma amacıyla çeşitli yol (antegrad, retrograd), çeşitli şekillerde (kan, kristaloid), farklı sıcaklıklarda (sıcak, soğuk) ve farklı elektrolit konsantrasyonlarında (hücre içi, hücre dışı) kardiyoplejik solüsyonlar kullanılarak kalbin oksijen talebini azaltıp arrestin olumsuz etkilerinden korunmak amaçlanmaktadır. (63) (64) Kardiyoplejik solüsyonların dağılımının optimalin altında olması durumunda veya kardiyak arrest süresi çok uzadığında irreversible hücre hasarı yani PMİ gözlemlenebilir. (65)

d-) İskemi – Reperfüzyon Hasarı: Geçici iskemiden sonra, peroksitler (yani H2O2) ve süperoksitler gibi reaktif oksijen türleri üretilir. Sonuç olarak, bu radikaller hücre zarı gibi önemli hücre yapılarına saldırarak cTn salınımına yol açabilir. (66)

e-) İskemi: Nativ Koroner Arter Hasarı: Anastomozun veya nativ koronerin daralması, ya da teknik başarısızlık sebebiyle gerçekleşen koroner arter oklüzyonu iskemiye sebep olabilir. Bunlar genellikle intraoperatif olarak farkedilir ve zamanında müdehale edilir. Ayrıca baypas yapılmamış normal bir damarın mekanik manipülasyonlar sırasında mikroembolizasyonu ile tıkanması da iskemiye ve cTn salınımına sebep olabilir. (67)

f-) İskemi: Greft Yetersizliği: Greft yetmezliği spektrumu, greft oklüzyonu, bükülme, aşırı gerilme veya spazmı içerir. Koroner stenozun proksimalindeki anastomoz, rekabetçi akış nedeniyle greftin etkinliğini tehlikeye atabilir. Tüm bu mekanizmalar potansiyel olarak iskemiye, nekroza ve müteakip cTn salınımına yol açar. (67) (68)

g-) Perioperatif Taşiaritmi: Cerrahi işleme bağlı miyokardiyal hasar intraoperatif fazla sınırlı değildir ve postop 48 saat içinde de meydana gelen hasar cerrahi prosedür ilişkili kabul edilir. (4) Koroner baypas ameliyatı sonrası atriyal fibrilasyon (AF) ve flutter %10-33 oranında görülür. (69) Hem deneysel hem klinik

olarak taşiaritminin troponin salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Refraktör taşiaritmi nekroz olmadan proteolitik degredasyon ile cTn salınımına sebep olabilir. AF ile ilişkili L-tipi kalsiyum kanallarındaki değişiklikler kalsiyum aşırı yüklenmesine neden olup proteolitik kalpain aktivasyonu ile hasara sebep olabilir. (70)

h-) Sol Ventrikül Enddiyastolik Basınç Artışı: İzovolümetrik izole sıçan kalplerinde gözlenen cTn salınımını açıklayan alternatif bir mekanizma in vitro iskemi yokluğunda oluşan miyokardiyal hücre gerilmesi ile ortaya konmuştur. (71) Feng ve ark., iskemi yokluğunda yüksek bir ön yüke sekonder gerilme kaynaklı cTn degradasyonu olasılığını in vitro olarak değerlendiren ilk kişilerdi. (72) Daha sonrasında Weil ve ark. akut hacim ve basınç yükselmesini taklit eden bir domuz modelinde iskemi yokluğunda cTn salınımı ve miyosit apopitozunda geçici artışlar keşfettiler. (71) Bu son mekanizma, yoğun bakım ünitesinde KPB ve aşırı sıvı resüsitasyonu kullanımıyla ilişkili önemli hacim kaymalarına maruz kaldıklarından, kalp ameliyatı geçiren hastalarda da rol oynayabilir. (73)

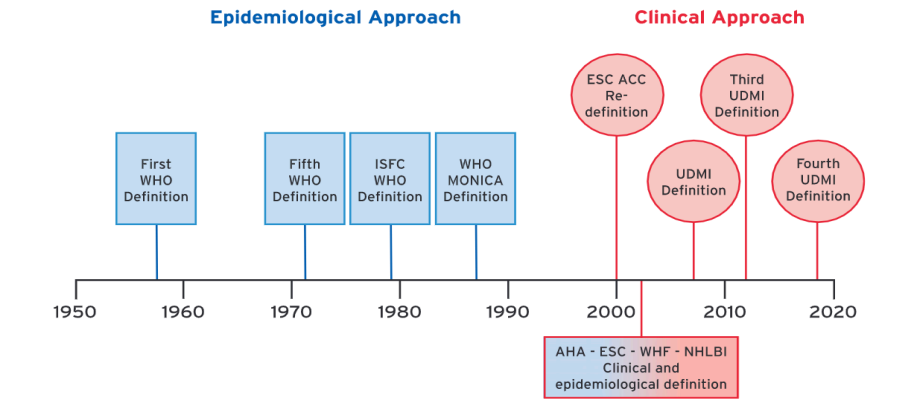
2.6. PERİPROSEDUREL MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANIMLAMALARI

Tip 5 miyokard infarktüsü olarak da belirtilen PPMİ tanısını koymak adına ortak bir tanımlama söz konusu değildir. Koroner baypas cerrahisi geçiren hastalarda kardiyak enzimlerdeki değişiklikler kaçınılmaz olup ne kadar bir artışın PPMİ olarak tanımlanacağı hala bir tartışma konusudur.

Dünya Sağlık Örgütünün 1959 yılından 1990 yılına kadar geliştirerek yaptığı enzim yüksekliği, semptom ve daha çok EKG değişikliğine dayalı Mİ tanımları mevcuttu. Ancak bu tanımlamalarda cerrahi veya perkütan girişim sonrası miyokardiyal infarktüs için ayrı bir tanımlama yapılmamıştı. (74,75) 2000 yılında gelindiğinde hassas kardiyak biyobelirteçlerin daha sık kullanılabilir olması ile The Joint European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology Committee (ACC) biyokimyasal ve klinik verilerin ortak kullanıldığı tanımlamaları ortaya koymuşlardır. Ayrıca perkütan veya cerrahi girişim sonrası miyokardiyal infarktüsü tanısını koymak için farklı tanımlamalar yapılması gerektiğinden söz

edilmiştir. (76) ESC ve ACC daha sonrasında tanımlamalarını yenileyerek PPMİ için de bir tanım önermiştir ve bu tanım UDMI için yol gösterici olmuştur. (77)

Ardından UDMİ 2000 yılında yayınladığı bir yazı ile periprosedürel miyokard infarktüsünü işlem sonrası her kardiyak belirteç artışı olarak tanımlamıştır. UDMİ daha sonrasında 2007 yılında tanımlamayı revize ederek kardiyak belirteçteki 5 kart artış ile birlikte EKG'de yeni gelişen Q dalgası, 'Left Bundle Branch Block' (LBBB), Ekokardiyografide yeni gelişen segmenter hareket kusuru veya işlem öncesinde troponin yüksekliği olan hastalar için %20 ve üzerindeki artışlar PMİ tanısı için yeterli görüldü. (3) Sonrasında 2012 yılında UDMİ tanımlamayı değiştirerek KABG sonrasındaki Mİ için troponin değerinde 5 yerine 10 kat ve üzeri artışları kabul etti, ayrıca yüksek troponinli hastalar içinse %20 ve üzeri artışlar ile birlikte yeni gelişen patolojik Q dalgası, sol dal bloğu (LBBB), EKO'da yeni gelişen segmenter duvar hareket kusuru gibi ek kriter gerekliliğini ortaya koydu. (2) 2018 yılında bu tanımlama tekrar yenilenerek 10 kat artışlarda da yeni gelişen patolojik Q dalgası, sol dal bloğu (LBBB), EKO'da yeni gelişen segmenter duvar hareket kusuru gibi ek kriter gerekliliğini ekledi. Aynı zamanda yüksek kardiyak belirteçli hastalarda %20 artış olmakla birlikte artışın 10 kat ve üzerinde olması gerektiğini ve EKG değişikliği ile EKO bulgusunun eşlik etmesi gerektiğini belirtti. UDMİ'nin PPMİ için belirlediği kriterler PKG ve KABG için farklılık göstermektedir. (4) (Şekil 1)



Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definitionof myocardial infarction (2018). Circulation. 2018;138:e618–51

Şekil 1: Yıllara göre UDMI'nin PPMİ tanımındaki değişiklikler

2013 SCAI tarafından hem troponini hem de CK-MB'yi içeren kriterler ortaya koymuştur. Bu yazının en başında PPMİ tanımının öneminden ve yanlış tanımlamanın ortaya çıkarabileceği olumsuz sonuçlardan bahsedilmiş olup küçük derecede ortaya çıkan miyokardiyal hasarların olayın doğal seyrinde olduğu ifade edilmiştir. Bu tanımlamaya göre troponin değerinde 70, CK-MB değerinde 10 kat artışlar tanı koydurucu olmakla birlikte troponin değerinde 35, CK-MB değerinde 5 kat artış olması durumunda EKG de yeni gelişen patolojik Q dalgasının veya LBBB olması tanı koydurucudur. İşlem öncesinde enzim yüksekliği bulunan hastalarda ise Troponin değerinde 70, CK-MB değerinde 10 kat artış ile birlikte ek EKG bulgusu gerekmektedir. Burada PKG ve KABG için aynı kriterler kullanılmaktadır. (15)

2018 ARC-2 sadece troponini içeren bir PMİ tanımı yayınlamıştır. Bu tanımlamada da PCİ ve KABG için aynı kriterler uygulanmıştır. Troponin değerinin 70 kat ve üzerindeki artışlar tanı koydurucu iken 35 kat ve üzerindeki artışlarda EKG de yeni gelişen patolojik Q dalgası veya ekokardiyografide yeni gelişen segmenter hareket kusuru gerekmektedir. Yüksek troponinli hastalarda troponin değeri stabil ise veya düşüyorsa kriterler aynı şekilde uygulanabilmektedir. (16)

2019 yılında sol ana koroner arter hastalarında PKG ve KABG'nin karşılaştırıldığı EXCEL çalışmasında da gruplar arasında PPMİ oranları karşılaştırılmıştır. CK-MB değerinde 10 kat artış veya 5 kat artış ile birlikte yeni gelişen patolojik Q dalgası, LBBB veya EKO'da tespit edilen yeni gelişmiş segmenter hareket kusurunun olması tanı koydurucuydu ve kriterler hem PKG hem KABG için aynıydı. Ve bu çalışmada KABG'de PPMİ oranı PKG işlemi yapılanlardan daha sık olarak karşımıza çıkmaktaydı. (18)

Koroner arter hastalığında invaziv ve konservatif tedaviyi karşılaştıran ISCHEMIA çalışmasında yazarlar PPMİ tanımlaması için farklı eşik değerler kullanarak analiz yapmıştır. CK-MB'nin 15 kat ve üzeri tanı koydurucu iken, 10 kat ve üzeri artışlarda EKG'de yeni gelişen Q dalgası, LBBB veya ekokardiyografide yeni gelişen segmenter hareket kusurunun var olması tanı koydurucudur. İşlem öncesi kardiyak enzim yüksekliği bulunan hastalar içinse ek bir kriter önerilmemiştir bu tanımlamada. (21)

3 damar koroner veya LMCA lezyonlarında KABG ve PKG karşılaştıran SYNTAX çalışmasında da gruplar PPMİ açısından karşılaştırılmış ve burada PMİ

kriteri olarak operasyon sonrası en yüksek CK-MB değerinin en yüksek CK değerine oranının %10 üzerinde olması ile EKG değişikliği PPMİ düşündürürken, ayrıca CK-MB deki 5 kat artış ile birlikte EKG bulgusu PPMİ'ne işaret etmektedir. (22) (Tablo 1)

Tablo 1: Periprosedürel Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları

	Preoperatif Kardiyak Enzim Normal iken Önerilen Kriterler	Preoperatif Kardiyak Enzim Yüksekliğinde Önerilen Kriterler
SYNTAX	1-) Peak CK-MB / Peak CK > %10 + EKG değişikliği* 2-) CK-MB > x5 URL + EKG değişikliği*	Ek Kriter Yok, Aynı Kriterler Geçerli
ISCHEMIA	1-) CK-MB > x10 URL + EKG değişikliği / EKO bulgusu** 2-) CK-MB > x15 URL	Ek Kriter Yok, Aynı Kriterler Geçerli
SCAI	1-) CK-MB > x10 URL 2-) CK-MB > x5 URL + EKG değişikliği* 3-) Troponin > x70 URL 4-) Troponin > x35 URL + EKG değişikliği*	5-) Troponin > x70 veya CK-MB > x10 + EKG değişişkliği*
EXCEL	1-) CK-MB > x10 URL 2-) CK-MB > x5 URL + EKG değişikliği* / EKO bulgusu**	Ek Kriter Yok, Aynı Kriterler Geçerli
UDMI	1-) Troponin > x10 URL + EKG değişikliği* / EKO bulgusu**	2-) Preop troponinin %20 artışı + >x10 URL + EKG değişikliği* / EKO bulgusu**
ARC-2	1-) Troponin > x70 URL 2-) Troponin > x35 URL + EKG değişikliği* / EKO bulgusu**	Ek Kriter Yok, Aynı Kriterler Geçerli

*: Yeni gelişen patolojik Q dalgası, yeni gelişen sol dal bloğu

**: Yeni gelişen segmenter duvar hareket kusuru

URL: Upper Referance limit

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yürütülmesi için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNHEAH-KAEK 2022/55-4078 numaralı izin alınmıştır.

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışma prospektif ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Nisan 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında 18 yaşın üzerinde Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi'nde elektif koroner bypass cerrahisi olan hastalar ardışık olarak taranmış, operasyon öncesi artış göstermeye devam eden kardiyak enzim yüksekliği olan, kronik böbrek yetmezliği bulunan, koroner revaskülarizasyon dışı ek prosedür uygulanan, operasyon öncesi ve sonrasındaki verilerde eksiklik bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş, cinsiyet, boy, kilo, diyabetes mellitus, hipertansiyon, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin, diyaliz ihtiyacı, LDL, trigliserid, geçirilmiş cerrahi öyküsü, ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı, kapak yetmezliği, Euroscore, operasyon öncesindeki EKG verileri, kardiyopulmoner bypass (KPB) ve aortik kross klemp (AKK) süreleri, ameliyat sırasında ve sonrasında yapılan kan ürünü replasmanı, inotrop, intraaortik balon pompası (İABP), ECMO ihtiyacı ve Vasoaktif İnotrop Skoru (VIS), entübasyon ve yoğun bakım yatış süreleri operasyon sırası ve sonrasında prospektif olarak toplanmıştır.

Diğer çalışmalara bakılarak kross süresinin sınır değerini 90 dakika olarak belirledik ve bu sürenin üzerini uzamış kross olarak isimlendirdik (78)

Kardiyak enzimlerin (troponin, CK,CK-MB) verileri, preoperatif son 3 gün içerisindeki kan sonuçları ile, operasyon sonrasında yoğun bakıma ilk gelindiği anda, bir sonraki gün sabah ve 48-72. saat gönderilen rutin biyokimya tetkiklerinden elde edilmiştir

Vücut kitle endeksi ağırlık / boy^2 formülü ile hesaplanmıştır. Oral antidiyabetik veya insülin ihtiyacı olan hastalar ile herhangi bir tedavi almamasına

karşın açlık kan şekeri >126 olup hemoglobin a1c değeri >6 olan hastalarda Diyabetes Mellitus Tip II varlığı kabul edilmiştir.GFH Cockcroft-Gault denklemine göre hesaplanmıştır.LDL değeri 130 ve üzerinde olan veya antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edilmiştir. Laboratuvar değerleri için ameliyattan öncesi en son ölçümler dikkate alınmıştır. Euroscore risk skoru için Euroscore 2 lojistik skorlama esas alınmıştır. Ameliyat sonrası inotrop ihtiyacı olan hastaların VIS skoru yoğun bakıma ilk geldikleri anda (VISilk) ve 24 saat içindeki en yüksek seviyedeki (VISmax) değerler hesaplandı. Ameliyat çıkışı, bir sonraki gün sabah ve 48. saatte çekilen EKG'ler kaydedildi. Ameliyat sonrası yapılan Ekokardiyografi ameliyat öncesi yapılanlar ile yeni gelişen segmenter hareket kusurunun varlığı açısından prospektif olarak karşılaştırılmalı değerlendirildi.

3.3. OPERATİF TEKNİK

Hastalara propofol, fentanil ve rokuronyüm ile anestezi indüksiyonu yapıldıktan sonra aynı ilaçlar ile anestezi idamesi uygulandı. Operasyon boyunca hastalar volüm kontrol modu ile %50-%50 hava-oksijen karışımı altında ventile edildi.

Hastaların santral venöz kanülasyonu sağ ya da sol internel juguler venden yapıldı. Cerrahi sırasında hastaların EKG, nabız oksimetre, end-tidal CO 2, invaziv arter basıncı, santral venöz basınçları ve idrar çıkışı izlendi.

Hastalarda medyan sternotomi uygulanmasının ardından KPB başlatılmadan önce 300-400 IU/kg Heparin uygulandı ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanının (ACT) > 400 sn olması hedeflendi. 1 saat aralıklarla ACT ölçümleri yapılarak >400 sn tutulacak şekilde heparin dozları ilave edildi.

Operasyonlar asendan aort ve sağ atrium kanülasyonu ile KPB ve AKK altında, kan kardiyoplejisi ve topikal soğuk ile kardiyak arrest sağlandıktan sonra yapıldı. Hastalar cerrahın tercihi ve ameliyat türüne göre 28-32°C'ye soğutuldu. Her 20 dakikada bir tekrar kan kardiyoplejisi uygulandı.

Cerrahi işlemin tamamlanmasıyla normal sıcaklık, ritim, arteryel ve dolum basınçları, kan gazı değerleri sağlanması ile KPB sonlandırıldı. KPB sonlandırılması esnasında inotrop ve vazokonstriktör infüzyonları başlatıldı. KPB sonlandırılmasıyla heparin nötralizasyonu için ACT değeri normal sınırlarda olacak şekilde protamin 3 mg/kg dozunda uygulandı.

3.4. PPMİ TANIMLAMALARINA GİREN HASTALARIN BELİRLENMESİ

Tablo 1'de belirtilen kriterlere göre hastaların tamamı değerlendirilmiş olup tanımlamaya uyan hastalar tüm hasta popülasyonu arasından seçilmiştir.

3.5. VASOAKTİF İNOTROP SKORUNUN HESAPLANMASI

Hastalar yoğun bakıma ilk geldiklerinde (VISilk) ve 24 saat yoğun bakım yatışları süresince en yüksek olan (VISmax) skorlar aşağıdaki formüle göre hesaplanarak kaydedildi.

VIS = Dopamine (µg/kg/min) + dobutamine (µg/kg/min) + 100 x epinephrine (µg/kg/min) + (10 × milrinone (µg/kg/min) + 10 × vasopressin (mU/kg/min) + 100 × norepinephrine (µg/ kg/min)

3.6. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için IBM SPSS İstatistik 22 yazılımı kullanıldı. Çalışmada nominal değişkenler sayı ve yüzde, devamlı değişkenler ortalama ve standard sapma olarak verilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra grupların karşılaştırılmasında nominal değerler için Ki-Kare testi, beklenen frekansların 5'in altında olması durumunda Fisher Kesin Ki-Kare testi, parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Troponin oranlarının postoperatif günler arasındaki değişimini araştırırken bağımlı örnekler t-testi kullanılmıştır. Anlamlı fark saptanan risk faktörlerinin bağımsız etkisini incelemek için iki durumlu lojistik regresyon testi uygulandı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3.6.1.ÇIKAR ÇATIŞMASI

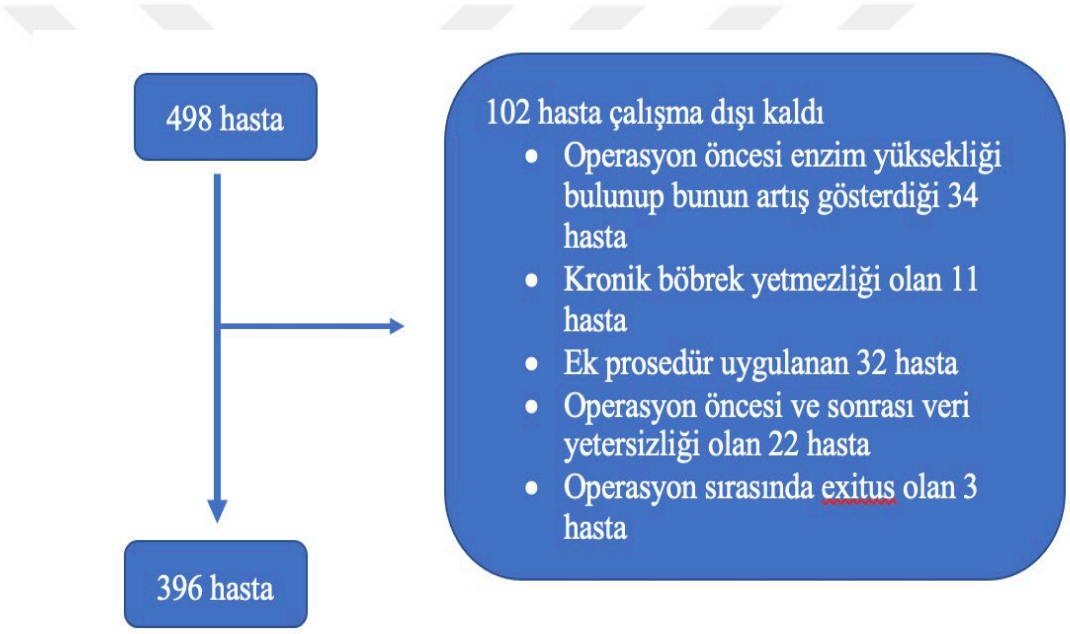
Bu tezin yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması yoktur

3.6.2. KILAVUZLARA UYGUNLUK

Çalışma EQUATOR NETWORK kılavuzlarından STROBE kılavuzuna uygundur.

4. BULGULAR

Çalışmada Nisan 2022 ve Aralık 2022 arasında koroner arter baypas cerrahisi yapılan 498 hasta ardışık olarak incelendi. Bunlardan; operasyon öncesi enzim yüksekliği bulunup bu yüksekliğin artış göstermeye devam ettiği ve operasyona acil olarak alınan 34 hasta, kardiyak enzim metabolizmasında değişiklik yaratması sebebiyle kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan 11 hasta, ek prosedür uygulanan 32 hasta, operasyon öncesi ve sonrası veri yetersizliği olan 22 hasta ile operasyon sırasında exitus olan 3 hasta çalışma dışı bırakılarak 396 hasta çalışmaya dahil edildi. (Şekil 2)



Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar

Hastaların yaş ortalaması 62.1 4+- olup, 78 hasta (%20) kadın, tüm hastalardan 233'ü (%59) DM, 258'i (%65) HT, 264'ü (%67) HL, 33'ü (%8,3) PAH, 64'ü (%16) KBH, 55'i (%14) KOAH hastalığına sahipti. 154'ü (%39) sigara kullanmaktaydı. VKİ ortalaması 28,1 ve Euroscore ortalaması 1,5 olarak saptanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik veriler	
Yaş	62.1 ± 8.8
VKİ	28.1 ± 4.5
Euroscore	1.5 ± 0,8
Kadın	78 (%20)
DM	233 (%59)
HT	258 (%65)
HL	264 (%67)
PAH	33 (%8,3)
KBH	64 (%16)
KOAH	55 (%14)
Sigara	154 (%39)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, DM: Diyabet Mellitus, HT: Hipertansiyon, PAH: Periferik Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların preoperatif kardiyak enzim düzeyleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Preoperatif kardiyak enzim düzeyleri

	Medyan (Çeyrekler aralığı)	Ortalama + SS
Troponin	7,54 (4,44-24,5)	56,4 ± 171,3
CK-MB	17,8 (14.4 - 23.6)	23.0 ± 19.4

SS: Standar Sapma

Peroperatif değerlendirmelerde ortalama kross süresi 62,1 dk, KPB süresi 105,7 dk hesaplandı. Hastanın yoğun bakıma ilk geldiği anda aldığı inotrop dozları ile hesaplanan ilk vasoaktif inotrop skoru ortalaması 5.4, 24 saat içerisinde aldığı en yüksek inotrop dozu ile hesaplanan inotrop skoru ortalaması 6.2 olarak gözlendi. 15 hastanın ise (%3,8) İABP desteği gerekli oldu. Ameliyat sonrası ortalama entübasyon süresi 12,1 saat, yoğun bakım yatış süresi 33 saat, hastanede yattığı gün sayısı ise 7,5 gündür. 12 hastada (%3,03) erken dönem (hastane içi) mortalite gözlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: Hastaların postoperatif verileri

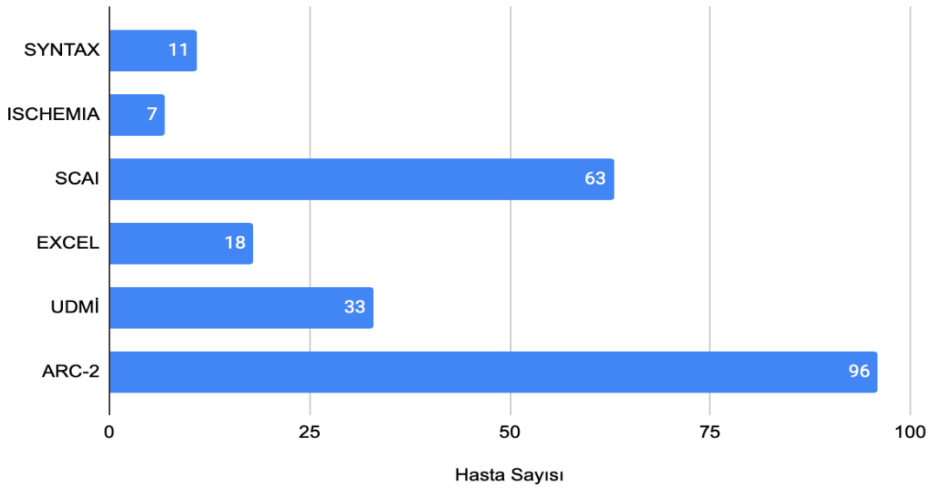
Postoperatif Veriler	
Kross süresi	67.1 ± 24.8
KPB süresi	105.7 ± 33.8
VİSilk	5.4 ± 10.2
VİSmax	6.2 ± 12
İABP	15 (%3,8)
Entübasyon süresi (saat)	12.1 (28.4)
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	33 ± 47.4
Hastane yatış süresi (gün)	7.5 ± 5.4
Mortalite	12 (%3,03)

KPB: Kardiyopulmoner Baypas, VİS: Vasoaktif İnotrop Skoru, İABP: İntraaortik Balon pompası

Çalışmaya dahil edilen 396 hasta Tablo 1'deki tanımlamalara göre analiz edilerek PPMİ tanı kriterlerine uyan hastalar belirlendi. SYNTAX tanımına göre 11 (%2,8), ISCHEMIA tanımına göre 7 (%1,7), SCAI tanımına göre 63 (%16), EXCEL tanımına göre 18 (%4,5), UDMI tanımına göre 33 (%8,3), ARC-2 tanımına göreyse 96 hastaya (%24) PPMİ tanısı konuldu. (Tablo 5) (Şekil 3)

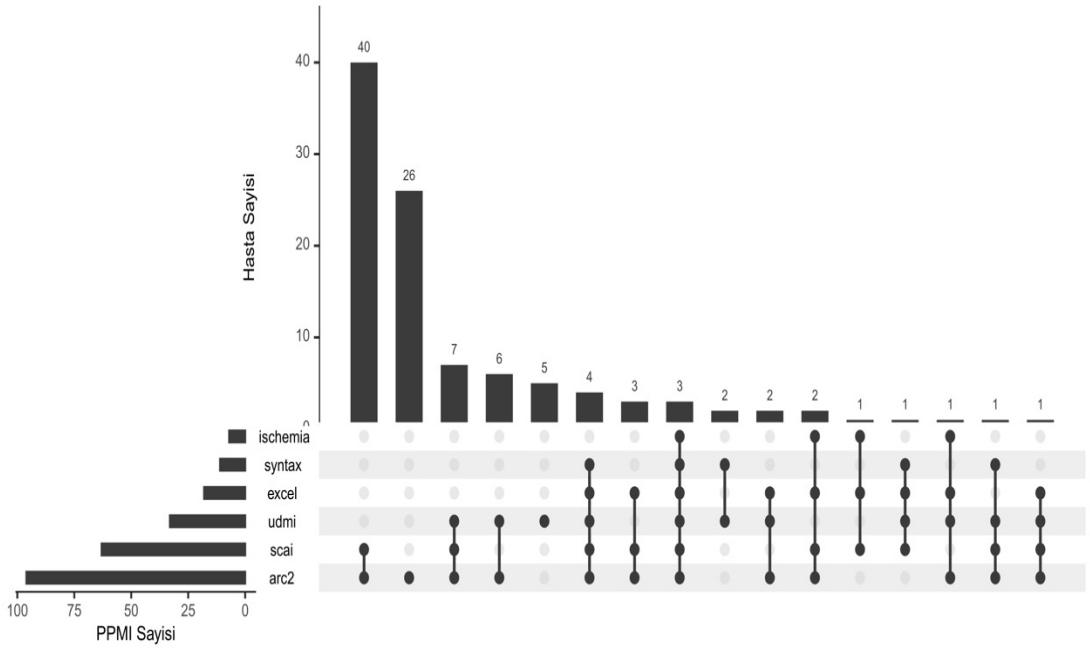
Tablo 5: Farklı kriterlere göre PPMİ tanısı alan hasta sayıları-Mortalite

Tanımlama	Hasta sayısı	Mortalite
SYNTAX	11 (%2,8)	4 (%36)
ISCHEMIA	7 (%1,7)	5 (%71,4)
SCAI	63 (%16)	9 (%14,2)
EXCEL	18 (%4.5)	7 (%38,8)
UDMİ	33 (%8.3)	7 (%21,2)
ARC-2	96 (%24)	9 (%9,3)



Şekil 3: Farklı kriterlere göre PPMİ tanısı alan hasta sayıları

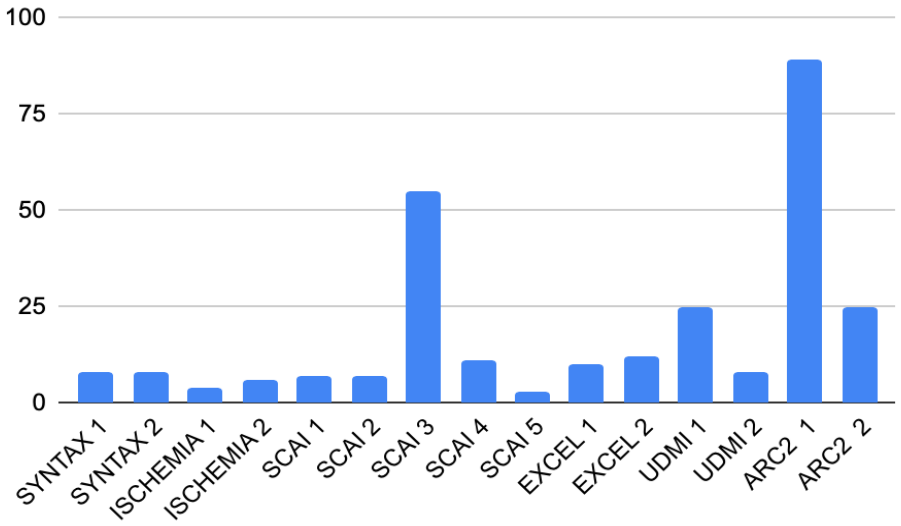
Tanımlamaların ortak veya izole tek bir tanıma uyan hasta sayıları karşılaştırıldı. En çok ortak hasta sayısı 40 hasta ile ARC2 ve SCAI tanımlarında gözlendi. UDMI, SCAI ve ARC2'nin ortak hasta sayısı 7, UDMI ile ARC2'nin ortak hasta sayısı 6 olarak tespit edildi. 26 hasta sadece ARC2 tanımına uyarken, 5 hasta da sadece UDMI tanımına uymaktaydı. (Şekil 4)



Şekil 4: Farklı kriterlerin birbirleri ile kesişen hasta sayıları

PPMİ tanısı alan hastalar tanımlamaların alt gruplarına göre tekrar ayrılarak analiz edildi. SYNTAX'ın peak CK-MB/CK ve EKG bulgusuna göre SYNTAX 1, CK-MB'deki 5 kat ve üzerindeki artışlar ve EKG bulgusuna göre SYNTAX 2 olarak isimlendirilmiş olup operasyon öncesi enzim yüksekliği olan hastalar için ek kriter bulunmamaktadır. ISCHEMIA'nın CK-MB'deki 10 kat artış ile ekokardiyografi veya EKG değişikliğini içeren kriter ISCHEMIA 1, sadece CK-MB'deki 15 kat artışları ek kriter gerektirmeden PPMİ tanımlayan kriter ise ISCHEMIA 2 olarak isimlendirilmiş olup ISCHEMIA tanımlamalarında da operasyon öncesi enzim yüksekliği ile ilişkili ek bir kriter yoktu. SCAI'nin ise operasyon öncesi kardiyak enzimleri normal olan hastalarda CK-MB'deki 10 kat ve üzeri artışların tek başına yeterli olduğu kriter SCAI 1, CK-MB'deki 5 kat ve üzeri artışlar ile EKG bulgusunun dahil edildiği kriter SCAI 2, troponin değerinin 70 kat ve artışının tek başına yeterli olduğu kriter SCAI 3, troponin değerinin 35 kat ve üzerindeki artışları ile birlikte EKG bulgusunun dahil edildiği kriter SCAI 4 olarak isimlendirilmiştir. Operasyon öncesi stabil veya düşmekte olan enzim yüksekliği bulunan hastalarda ise troponinin 70 kat veya CK-MB'nin 10 kat artışı ile birlikte EKG değişikliğinin olması SCAI 5 kriteri olarak isimlendirildi. EXCEL'in CK-MB'deki 10 kat artışları ile tanı koyduğu kriter EXCEL 1, CK-MB'deki 5 kat artış ile birlikte EKG veya ekokardiyografi bulgusu ile tanı koyduğu kriter EXCEL 2 olarak isimlendirildi. Preoperatif enzim yüksekliği olan hastalar ile ilgili ek bir kriter EXCEL'de önerilmemişti. UDMI'de operasyon öncesi enzim yüksekliği olmayan hastalar için troponin değerindeki 10 kat ve üzerindeki artışlar ile birlikte EKG ve ekokardiyografi bulgusunun dahil edildiği kriter UDMI 1 olarak isimlendirilirken, operasyon öncesi kardiyak enzim yüksekliği bulunan hastalarda bu enzim değerinde %20 artış, 10 kat ve üzerine çıkma ile birlikte EKG ve ekokardiyografi bulgusu UDMI 2 tanı kriteri olarak isimlendirildi. ARC2'de ise troponin değerinde 70 kat ve üzerinde artışlar tek başına tanı kriteri olup ARC2 1 olarak isimlendirilmişken, troponin değerinde 35 kat ve üzerindeki artışlar ile birlikte ekokardiyografi bulgusunu içeren kriter ARC2 2 olarak isimlendirilmiştir. ARC2 de operasyon öncesi enzim yüksekliği olan hastalar ile ilişkili ek bir kriter önerisinde bulunulmamıştır. Bu alt kriterlere göre hastaların ayrıca analizi yapıldığında ise gruplar arasında yaş ortalaması, VKİ, operasyon öncesi EF açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumda hasta sayısı en fazla ARC2 nin 1 (%22,4) ve SCAI'nin 3

(%13,8) numaralı kriterindeydi. En az PPMİ ise SCAI'nin 5 (%0,75) ve ISCHEMIA'nın 1 (%1,01) numaralı kriterlerinde gözlendi. (Tablo 6) (Şekil 5)

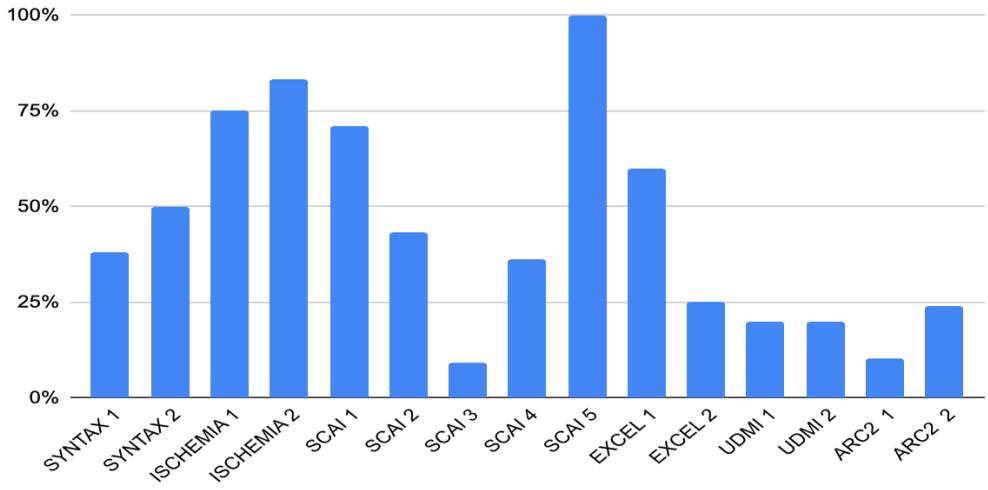


Şekil 5: Alt kriterlere göre alt kriter koşullarına uyan ve bu nedenle PPMİ tanısı alan hasta sayıları

Tablo 6: Alt kriterlerin tanımlarına uyan hasta sayıları ve oranları

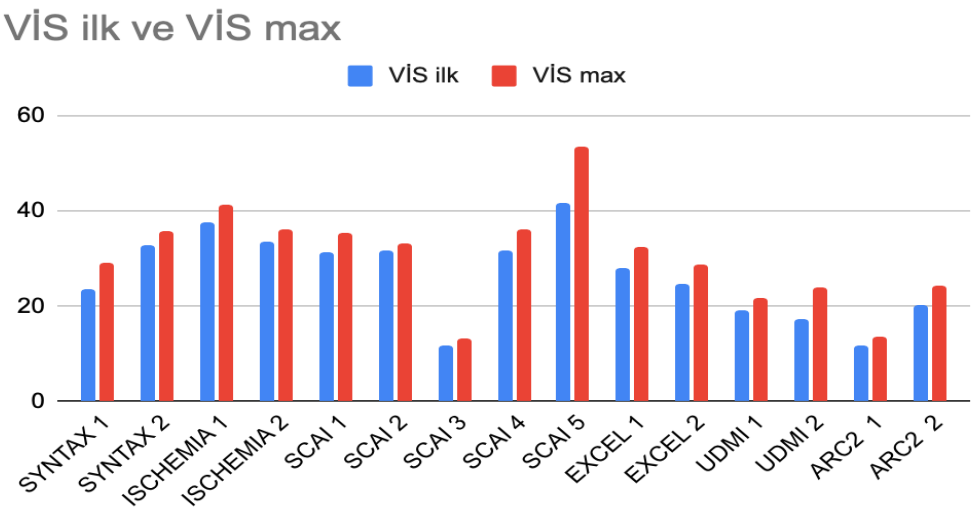
SYNTAX 1	8 (%2,02)	**EXCEL 1**	10 (%2,5)
SYNTAX 2	8 (%2,02)	**EXCEL 2**	12 (%3,03)
ISCHEMIA 1	4 (%1,01)	**UDMI 1**	25 (%6,3)
ISCHEMIA 2	6 (%1,51)	**UDMI 2**	8 (%2,02)
SCAI 1	7 (%1,76)	**ARC2 1**	89 (%22,4)
SCAI 2	7 (%1,76)	**ARC2 2**	25 (%6,3)
SCAI 3	55 (%13,8)		
SCAI 4	11 (%2,7)		
SCAI 5	3 (%0,75)		

PPMİ geçirdiği tanımlanan hastaların yüzde kaçının mortal seyrettiğine baktığımızda ise mortaliteyi tahmin etme açısından SCAI 5 (%100) ve ISCEMIA 2 (%83)'nin gerçek pozitifliğinin daha yüksek olduğu gözlendi. (Şekil 6)



Şekil 6: Alt kriterlere göre seçilen hastaların mortalite oranları

Bu hasta gruplarının operasyon sonrası yoğun bakıma ilk geldikleri anda ve 24 saat içerisindeki en yüksek dozdaki inotropik ilaçların dozları ile vasoaktif inotrop skorları hesaplandı, VİSilk ve VİSmax olarak isimlendirildi. Bu hesaplama sonucunda SCAI 3 ve ARC2 1 alt tanımına giren hastaların hem VİSilk hem de VİSmax'ları diğer gruplara göre düşük saptandı. (Şekil 7) (Tablo 7) Özetle SCAI'nin 3, ARC2'nin 1 numaralı tanımlamaları her ne kadar PPMİ tanısını daha çok koymuş olsalarda tanı koydukları hastalardaki hem mortaliteleri, hem de operasyon sonrası inotrop ihtiyaçları az olarak gözlenmiştir. Bunun dışında vasoaktif inotrop skoru en yüksek olarak da SCAI'nin 5, ISCEMIA'nın 1 numaralı tanımında saptanmıştır.



Şekil 7: Alt gruplardaki hastaların VİSilk ve VİSmax ortalamaları

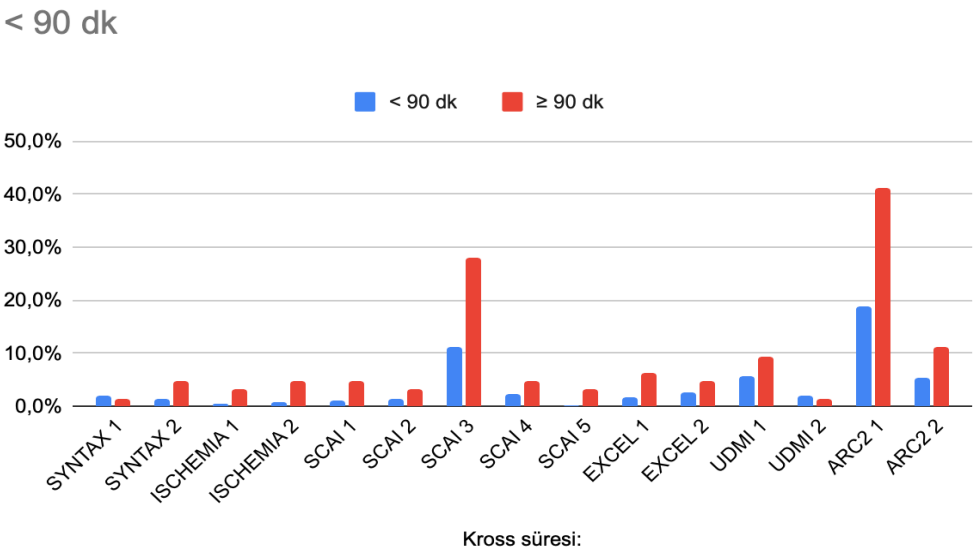
Tablo 7: Alt gruplardaki hastaların VİSilk ve VİSmax ortalamaları

	VİSilk	**VİSmax**		**VİSilk**	**VİSmax**
SYNTAX 1	23,6 ± 18.7	29,1± 20.6	**EXCEL 1**	27,8 ± 24.4	32,3 ± 30.5
SYNTAX 2	32,8 ± 23.1	35,9 ± 23.0	**EXCEL 2**	24,8 ± 22.1	28,5 ± 21.9
ISCHEMIA 1	37,5 ± 18.5	41,25 ± 20.6	**UDMI 1**	19,2 ± 18.9	21,1 ± 20.1
ISCHEMIA 2	33,5 ± 23.8	36.0 ± 25.4	**UDMI 2**	17,2 ± 16.9	23,8 ± 20.8
SCAI 1	31,1 ± 27.2	35,4 ± 33.6	**ARC2 1**	11,6 ± 16.4	13,7 ± 19.2
SCAI 2	31,7 ± 24.7	33,1 ± 23.3	**ARC2 2**	20,3 ± 19.6	24,3 ± 21.4
SCAI 3	11,7 ± 17.0	13,3 ± 18.6			
SCAI 4	31,6 ± 19.9	36.0 ± 19.4			
SCAI 5	41,7 ± 2.9	53,3 ± 7.6			

Kross sürelerinin kardiyak enzim artışlarına olan etkisi düşünülerek bu alt gruplar kross sürelerine göre 90 dk altı ve üstü şeklinde ayrılarak analiz edildi. (Tablo 8) (Şekil 8)

Tablo 8: Kross süresine göre alt kriterlere uyan hasta sayıları ve oranları

Kross süresi:	**< 90 dk (333 Hasta)**	**≥ 90 dk (63 Hasta)**		**< 90 dk (333 hasta)**	**> 90 dk (63 hasta)**
SYNTAX 1	7 (%2,1)	1 (%1,5)	**EXCEL 1**	6 (%1,8)	4 (%6,3)
SYNTAX 2	5 (%1,5)	3 (%4,76)	**EXCEL 2**	9 (%2,7)	3 (%4,76)
ISCHEMIA 1	2 (%0,6)	2 (%3,1)	**UDMI 1**	19 (%5,7)	6 (%9,5)
ISCHEMIA 2	3 (%0,9)	3 (%4,76)	**UDMI 2**	7 (%2,1)	1 (%1,5)
SCAI 1	4 (%1,2)	3 (%4,76)	**ARC2 1**	63 (%18,9)	26 (%41,2)
SCAI 2	5 (%1,5)	2 (%3,1)	**ARC2 2**	18 (%5,4)	7 (%11,1)
SCAI 3	37 (%11,1)	18 (%28)			
SCAI 4	8 (%2,4)	3 (%4,76)			
SCAI 5	1 (%0,3)	2 (%3,1)			



Şekil 8: Kross süresine göre alt kriterlere uyan hasta sayıları ve oranları

Bu tabloya bakıldığında ise SYNTAX 1 ve UDMI 2 dışındaki bütün alt kriter tanımlarında PPMİ tanısı alan hasta oranı kross süresi uzun olan hastalarda kross süresi düşük olan hastalara göre daha fazla gözlenmekteydi.

Tüm alt kriter analizlerin detaylı değerlendirmesi Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Alt kriterlerin detaylı ve karşılaştırmalı analizleri

	SYNTAX 1	SYNTAX 2	ISCHEMIA 1	ISCHEMIA 2	SCAI 1	SCAI 2	SCAI 3	SCAI 4	SCAI 5	EXCEL 1	EXCEL 2	UDMI 1	UDMI 2	ARC2 1	ARC2 2
Hasta sayısı	8	8	4	6	7	7	55	11	3	10	12	25	8	89	25
Ortalama VİSilk	23,6	32,75	37,5	33,5	31,1	31,7	11,7	31,6	41,6	27,8	24,7	19,16	17,25	11,6	20,2
Ortalama VİSmax	29,1	35,87	41,25	36	35,4	33,1	13,29	36	53,3	32,3	28,5	21,08	23,75	13,6	24,2
Ortalama Kross süresi	64,5	86,75	82	85,3	91,2	82,2	82,98	81,4	100	88,8	80,2	75,7	71,75	79,9	81,84
Ölen hasta sayısı	3	4	3	5	5	3	5	4	3	6	4	5	2	9	6
Mortalite oranı	38%	50%	75%	83%	71%	43%	9,0%	36,3%	100%	60%	25%	20%	20%	10,1%	24%
Euroscore ortalaması	1,62	1,8	1,96	1,78	1,41	1,54	1,52	2	2	1,67	1,65	1,6	1,7	1,59	1,75
Yaş ortalaması	69,7	69,2	63,5	67,1	62,8	68,5	64,9	71,5	68	63,7	66,8	66,6	64,5	64,1	67,04
BMİ ortalaması	27,5	28,7	28,3	30,8	31,3	28,3	27	27,7	28,7	29,3	28,2	27,2	27,5	27,6	27,1
Preop EF ortalaması	56,8	55	55	50	52,1	56,4	54,8	55,4	50	52	55,8	57,4	52,5	53,5	55,6
YB süresi ortalaması	85,3	105	81	64,6	61,4	118	53,6	101,6	183	77	78,6	59,5	105,7	56,8	83,6
Kross <90 hasta sayısı / mortalite (333 Hasta)	7/2	5/2	2/1	3/2	4/2	5/2	37/2	8/2	1/1	6/2	9/2	19/3	7/1	63/4	18/3
Kross ≥90 hasta sayısı / mortalite (63 Hasta)	1/1	3/2	2/2	3/3	3/3	2/1	18/3	3/2	2/2	4/4	3/2	6/2	1/1	26/5	7/3

5. TARTIŞMA

Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar cerrahisi hastanesinde Nisan 2022 ve Aralık 2022 tarihleri arasında prospektif ve gözlemsel olarak yürütülen araştırma ile Periprosedürel miyokard infarktüsü tanımlamaları karşılaştırılmıştır

PPMİ için CK-MB veya troponin içeren birçok tanım mevcut olup hangi enzimin diğerinden daha üstün olduğu kesin değildir. Søraas MD ve ark. yaptığı bir çalışma (79) ile Januzzi J. ve ark. yaptığı bir çalışmada (12) kardiyak troponin, CK-MB'den daha anlamlı bulunmuş olsada, PPMİ tanımlamalarının bazıları CK-MB, bazıları troponin bazıları ise her ikisini de kullanmakta olup, bu konuda ortak bir düşünce birliği sağlanamamıştır.

Çalışmaların çoğu, ameliyattan sonraki 24 ila 48 saat arasındaki yükselmelerin klinik sonuçları tahmin etmede en ayırt edici olduğunu bildirmiştir. (5) (80) Bizim çalışmamızda farklı olarak mortalite gelişmeyen hastalarda 2. günde troponin artış oranı 1. güne ve 3. güne göre daha yüksekti. (44.5 + 60.9 vs 38.8 + 44.7, p=0.024, 44.5 + 60.9 vs 38.7 + 65.5, p=0.001). 1. gün ve 3. gün troponin artış oranları arasında fark yoktu. (p=0.953) Mortalite gelişen hastalarda ise birinci, ikinci ve üçüncü günler arasında troponin artış oranları arasında fark yoktu. (1. gün 255.2 + 294.3, 2. gün 299.9 + 210.7, 3. gün 332.8 + 319.0, 1. gün vs 2. gün p=720, 1.gün vs 3. gün p=0.622, 2. gün vs 3. gün p=0.622)

Pölzl ve ark. yaptığı bir çalışmada KABG operasyonu sonrasında UDMI, SCAI ve ARC2 tanımlamarı ile PPMİ oranları karşılaştırılmış olup, UDMI hastaların %2,9'unda, SCAI %49,5'inde ve ARC2 ise %51,5'inde PPMİ tespit etmiş olup ARC2 ile SCAI tanımlamalarına dahil olan hastalarda tüm sebeplerden veya kardiyovasküler sebeplerden mortalite ile ilişki bulunamazken, UDMI tanımında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (81) Hinton ve arkadaşlarının yaptığı KABG ve KABG olmayan operasyonlar sonrasında SCAI ve UDMI tanımlarına göre PPMİ çalışmasında, KABG sonrası UDMI kriterine göre %20,4 SCAI kriterine göreyse %87,6 PPMİ gözlenmiştir. (82) Bizim çalışmamızda ise UDMI tanımına göre PPMİ %8,3 SCAI tanımına göre %16 ve ARC2 tanımına göre %24 saptanmış olup SCAI ve ARC2'deki daha yüksek oranlar operasyon sonrası izole troponin yüksekliğinin kriterine uyan hastalardan (SCAI 3 ve ARC2 1) kaynaklanmaktadır. (Tablo 5)

Koroner baypas cerrahisi sonrası yapılan birçok çalışmada postoperatif kardiyak enzim artışı gözlenen hastaların mortaliteleri, diğer hastalardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (83–85) KABG sonrasında gelişen PPMİ (tip 5 Mİ) tanımlamaları üzerinden yapılan başka bir çalışmada ise farklı tanımlamalara uyan hastalar kategorize edilmiş, herhangi bir tanıma uyan hastaların mortalitesi hiçbir tanıma uymayan hastadan daha yüksek olarak saptanmıştır. (9) PKG yapılan hastalarda da PPMİ tanımı (tip 4 Mİ) çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş, o çalışma için tanıma uyan ve uymayan hastaların karşılaştırılmasını içermekte olup, tanımlamaya uyan hastalarda da beklenildiği üzere mortalitenin arttığı gözlenmiştir. (86,87) Bizim çalışmamızda da herhangi bir kritere veya alt kritere giren hastaların mortalitesi (%9-%100), hiçbir kritere girmeyen hastaların mortalitesinden (%0,34) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmalar koroner arter hastalığındaki tedavi seçeneklerini karşılaştırırken PKG ve KABG için PPMİ oranlarına da bakmaktadır. PKG ve KABG tedavilerini PPMİ açısından karşılaştırırken farklı eşik biyobelirteç düzeylerinin kullanılması sonuçlarda dengesizlik oluşturabileceği gibi, aynı eşik biyobelirteç düzeylerinin kullanılması da PKG ve KABG'nin farklı tedavi stratejisi olduğunu göz ardı etmek olacaktır. (6) Bu nedenle de tanımlamalar her zaman için tartışmaya açık olmuştur.

Aynı hasta popülasyonlarında tanımlamalar değiştiği taktirde PPMİ oranları da değişim göstermektedir. SYNTAX çalışmasında, çalışmanın kendi tanımı kullanılarak PMI insidansı %2,1 idi. Bu oran dördüncü UDMI ile %2,4'e, ISCHEMIA ile %8,8'e ve EXCEL/SCAI (ortak tanımı) ile %16,5'e değiştiği gözlendi. Daha ilginç olarak EXCEL çalışmasında kullanılan tanım ile PPMİ oranları PKG'de %3,6 KABG'de %6,1 olarak sunulmuşken aynı hasta popülasyonunu üçüncü UDMI ile analiz edildiğinde PPMİ oranları PKG grubunda %4 e yükselip, KABG tanımında ise %2,2'ye gerilemiştir. (7) (17) Bizim çalışmamızda da aynı hasta grubu içerisinde farklı tanımlamaların PPMİ geçirdiğini tespit ettiği hasta sayıları ve bu hastaların mortaliteleri birbirinden farklıdır. Ayrıca örnek verilen bu çalışmalar tek bir kardiyak enzim (troponin veya CK-MB) kullanılarak yapılmış olup bizim çalışmamızda hastaların hem troponin hem CK-MB değerleri mevcut olduğu için bazı tanımlamalara uyan hasta sayıları ve hasta oranlarında farklılıklar gözlenebilmektedir.

Periprosedüral Mİ tanımlarında KABG değerlendirilirken destekleyici kriterler önem arzetmektedir. EXCEL çalışmasında KABG hasta kolundaki 923 hastanın 56'sında (%6) PPMİ gözlenmiştir. Bu 56 hasta içerisinden 6 hastada (%10,7) mortalite izlenmiştir. Eğer bu 56 hastadan sadece destekleyici kriter içerenleri seçersek 20 hasta tanımlamaya dahil olmuş olup 6 hasta mortal seyretmiştir ve mortalite %30'dur. (6,18) Hironori Hara ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise, yine farklı kriterler aynı hasta grubu içerisinde karşılaştırılmış ve PKG ile KABG kıyaslanmıştır. Bu çalışmada da KABG sonrası erken ve uzun dönem mortaliteyi tahmin etmede sadece enzim yüksekliği yerine destekleyici kriterler ile birlikte gözlenen enzim yüksekliğinin daha anlamlı sonuç verdiği gözlenmiştir. (9) Bizim çalışmamızda ise EXCEL 1 tanımı ile (CK-MB > x10) tanımı ile seçilen hasta sayısı 10, bu hastaların mortalitesi %60 iken, bu hastalar destekleyici kritere göre tekrar analiz edildiğinde hasta sayısı 3 e düşerken, 3 hastada da mortalite gelişerek oran %100 e çıkmaktadır. Yine bizim çalışmamızda preoperatif normal enzim düzeyli hastalar ele alındığında SCAI 1 kriterine uyan 7 hasta gözlenirken bu hastalar içerisinde mortalite 5 hastada (%71) gözlenmiştir. Eğer bu hastalar içerisinden destekleyici kriter olanları seçecek olursak hasta sayısı 2 ye düşmekte ve bu iki hastada da mortalite gelişerek mortalite oranı %100 e çıkmaktadır. Yine destekleyici kriterlerin önemine bizim çalışmamızdan bir başka örnek vermek gerekirse, normal kardiyak enzim seviyesindeki hastalar için troponin değerine göre yapılan SCAI 3 (troponin > x70) tanımlamasında tanımlamaya uyan hasta sayısı 55, mortalite %9 iken eğer destekleyici kriter şartını bu tanımlamaya eklersek hasta sayısı 9'a düşmekle birlikte, mortalite %44,4 e yükselmektedir. Benzer şekilde UDMI'nin 1. kriterini (Troponin >x10) destekleyici EKG bulgusu olmadan ele alsaydık PPMİ hasta sayısı 286 (%73) gibi çok yüksek bir sayıda olacaktı. Bu durumu Thielmann ve ark. yazısında KABG operasyonu sonrası troponin artışının 10 kat ve üzerinde olması %90 hastada gözlenmektedir şeklinde açıklanmıştır. (5) Ancak destekleyici kriter ile değerlendirdiğimizde bu sayı 25 e düşmekte ve mortalite oranı da %2,79'dan %20 ye yükelmektedir. Pölzl ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise KABG operasyonu yapılan hastalar yine farklı kriterlere göre değerlendirilerek PPMİ oranları ortaya konulmuş olup burada da ek kriter bulundurmayan ve sadece enzim yüksekliğini baz alan SCAI ve ARC2 kriterlerinin hasta seçimleri eleştirilmiştir. Ek kriterleri içeren tanımlamalar ve UDMI daha uygun bir tanımlama olarak gözlenmiş olup, izole enzim

yüksekliği bir kriter olacaksa da sınır değerlerinin artması gerektiği önerilmiştir.(81) Bu verilere göre özellikle KABG hastalarında sadece enzim yüksekliğini içeren tanımlamalar yerine, bunlarla birlikte destekleyici kriterlerin olduğu tanımlamaların tercih edilmesi klinik sonuçlar ve PPMI tanısı koymak için daha yol gösterici olabilir, çünkü operasyon sonrası izole enzim yüksekliği KABG'nin rutin seyrinde olağan bir durum olmakla birlikte hastaların postoperatif seyrinde tek başına anlamlı olmayabilir. Ayrıca enzim yüksekliklerinin sınır değerleri tekrar gözden geçirilmesi gerekebilir. Örneğin Omran ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 4684 hasta retrospektif olarak taranmış. Yeniden revaskülarizasyon ihtiyacı olan hastalar analiz edildiğinde en uygun sınır değerin troponin 500 kat ve üzerindeki artışı olduğu bulunmuştur. (88) Bizim çalışmamızda da mortalite gelişen 12 hastaya bakıldığında 7'sinde (%58,3) postoperatif herhangi bir ölçümde troponin artışı 500 kat ve üzerinde gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PPMİ için biden çok farklı tanım mevcuttur ve hangisinin en doğru tanımlama olduğu konusunda herhangi bir fikir birliği saplanamamıştır. Farklı klinik çalışmalar farklı kriterleri tercih ederek cerrahi revaskülarizasyonda PPMI tanısı ile ilgili öngörülerde bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları aynı hasta popülasyonunda hastaların PPMI kriterlerine göre dağılımında sınıflamalar arası önemli farklılıklar çıkmaktadır. Her bir sınıflamanın alt kriterleri, sınıflamaların morbidite ve mortaliteye etkileri de PPMI tanımlamasında herhangi bir sınıflamanın tek başına yeterli olmayacağı, yanıltıcı olacağını göstermektedir. Bu sonuçlara göre sadece enzim yüksekliği değerine bağlı kalmayan, eşlik eden ek parametreler ile güçlendirilmiş yeni sınıflamalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Üzerinde konsensus sağlanmış bir PPMI sınıflaması, revaskülarizasyon ile ilgili yapılacak çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek, karşılaştırmak açısından önemlidir. Konsensus sağlanmamış, sonuçların çalışmamızda da görüldüğü üzere anlamlı farklılıklar içerdiği sınıflamaların klinik çalışmalarda kullanılması haklı tartışmalar doğurmaktadır.

Bu nedenle PPMI sınıflamalarının farklılıklar içerdiği kabul edilmeli ve tanı ve tanının klinik sonuçlara etkisini doğru ortaya koyacak yeni ve üzerinde görüş birliği sağlanmış sınıflamalar için daha fazla çalışma ve analiz yapılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Favaloro RG. Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion. Ann Thorac Surg. 1968 Apr;5(4):334–9.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012 Oct 1;33(20):2551–67.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Vahanian A, Morais J, Tubaro M, et al. Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Irene Hellemans (The Netherlands). José Luis Zamorano (Spain) [Internet]. 2007;116(20):2634–53. Available from: http://circ.ahajournals.org
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30;72(18):2231–64.
5. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operativemyocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J. 2017 Aug 14;38(31):2392–411.
6. Cutlip DE. Procedural Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 Oct 6;76(14):1640–3. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/ S073510972 036321X
7. Narayan P. Peri-procedural myocardial infarction: what is in a definition? Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jul 1;37(4):473–5.
8. Heuts S, Gollmann-Tepeköylü C, Denessen EJS, Olsthoorn JR, Romeo JLR, Maessen JG, et al. Cardiac troponin release following coronary artery bypass grafting: mechanisms and clinical implications. Eur Heart J. 2023 Jan 7;44(2):100–12.
9. Hara H, Serruys PW, Takahashi K, Kawashima H, Ono M, Gao C, et al. Impact of Peri-Procedural Myocardial Infarction on Outcomes After Revascularization. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 6;76(14):1622–39.
10. Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. Crit Care Med. 2001 Oct;29(10):1880–6.
11. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hill S, Cybulsky I. Determination of Troponin I Release After CABG Surgery. J Card Surg. 2005 Mar;20(2):129–35.
12. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2002 May;39(9):1518–23.
13. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship Between Postoperative Cardiac Troponin I Levels and Outcome of Cardiac Surgery. Circulation. 2006 Oct 3;114(14):1468–75.

14. SCHOENHAGEN P. The emerging role of delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the peri-operative evaluation of patients undergoing coronary revascularisation. Eur Heart J. 2004 Aug;25(15):1279–80.
15. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: An expert consensus document from the society for cardiovascular angiography and interventions (SCAI). Vol. 62, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2013. p. 1563–70.
16. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: The academic research consortium-2 consensus document. Circulation. 2018 Jun 12;137(24):2635–50.
17. Gregson J, Stone GW, Ben-Yehuda O, Redfors B, Kandzari DE, Morice MC, et al. Implications of Alternative Definitions of Peri-Procedural Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 6;76(14):1609–21.
18. Ben-Yehuda O, Chen S, Rn Redfors B, Mcandrew T, Crowley A, Kosmidou I, et al. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial Interventional cardiology. Eur Heart J [Internet]. 2019;40:1930–41. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/24/1930/5421317
19. Bjørnstad JL, Bendz B. Periprocedural myocardial injury in the EXCEL trial. Eur Heart J. 2020 May 1;41(17):1703–1703.
20. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. n engl j med. 2012;25(20):2375–84.
21. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2020 Apr 9;382(15):1395–407.
22. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. n engl j med. 2009;10(5):961–72.
23. world heart statistic.
24. Türkiye İstatistik Kurumu. Sayı:33710 24 Haziran. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019.
25. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87–165.
26. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Vol. 234, Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 16812–23.
27. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PHS. Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives—Nutrition Priority Area. Nutr Today [Internet]. 1990;25(6). Available from: https://journals.lww.com/nutritiontodayonline/Fulltext/1990/11000/ Healthy_People_2000__National_ Health_Promotion_and.7.aspx

28. Kannel WB. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1979 May 11;241(19):2035–8.
29. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. Circulation. 1993 Oct;88(4):1421–30.
30. Chobanian A v. Exacerbation of Atherosclerosis by Hypertension. Arch Intern Med. 1996 Sep 23;156(17):1952.
31. Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral Fat Accumulation and Cardiovascular Disease. Obes Res. 1995 Dec;3(S5):645S-647S.
32. Harvey Mudd,' S, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The Natural History of Homocystinura Due to Cystathionine jP-Synthase Deficiency. Vol. 37, Am J Hum Genet. 1985.
33. Cediel G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. Heart. 2017 Apr;103(8):616–22.
34. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, et al. Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice. Am J Med. 2017 Jul;130(7):862.e9-862.e14.
35. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences; 2020.
36. Wyss M, Kaddurah-Daouk R, Hoffmann- F, Roche L. Creatine and Creatinine Metabolism [Internet]. 2000. Available from: www.physrev.physiology.org
37. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin Chem. 1994 Jul 1;40(7):1291–5.
38. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. Am J Cardiol. 1991 Jun;67(16):1360–7.
39. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. Cardiovasc Res. 2017 Dec 1;113(14):1708–18.
40. Kaier TE, Alaour B, Marber M. Cardiac troponin and defining myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2021 Aug 29;117(10):2203–15.
41. Marques M de A, de Oliveira GAP. Cardiac Troponin and Tropomyosin: Structural and Cellular Perspectives to Unveil the Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype. Front Physiol. 2016 Sep 23;7.
42. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the Troponin T Release Mechanism from Damaged Human Myocardium. Clin Chem. 2014 Aug 1;60(8):1098–104.

43. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, Baines CP, Kang PM, Downey JM, et al. REVIEW Guidelines in Cardiovascular Research Guidelines for evaluating myocardial cell death. Am J Physiol Heart Circ Physiol [Internet]. 2019;317:891–922. Available from: https://ajpheart.podbean.com/e/
44. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 2005 Jul 29;1(2):112–9.
45. Amgalan D, Pekson R, Kitsis RN. Troponin Release Following Brief Myocardial Ischemia. JACC Basic Transl Sci. 2017 Apr;2(2):118–21.
46. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of Cell Death in Heart Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Jul;32(7):1552–62.
47. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, et al. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. Cell. 2015 Jun;161(7):1566–75.
48. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, van Eyk JE. Extensive Troponin I and T Modification Detected in Serum From Patients With Acute Myocardial Infarction [Internet]. 2000. Available from: http://www.circulationaha.org
49. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina A v, Serebryakova M v, Koshkina E v, Bereznikova A v, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. Clin Chem. 2017 Jun 1;63(6):1094–100.
50. Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. Circ Res. 1997 Mar;80(3):393–9.
51. Ammendolia DA, Bement WM, Brumell JH. Plasma membrane integrity: implications for health and disease. BMC Biol. 2021 Apr 13;19(1):71.
52. Ross RS, Borg TK. Integrins and the Myocardium. Circ Res. 2001 Jun 8;88(11):1112–9.
53. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. Pflugers Arch. 2008 Mar 2;455(6):979–86.
54. Gores GJ, Herman B, Lemasters JJ. Plasma membrane bleb formation and rupture: A common feature of hepatocellular injury. Hepatology. 1990 Apr;11(4):690–8.
55. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, Baines CP, Kang PM, Downey JM, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2019 Nov 1;317(5):H891–922.
56. Mehlhorn U, Davis KL, Burke EJ, Adams D, Laine GA, Allen SJ. Impact of cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest on myocardial lymphatic function. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1995 Jan 1;268(1):H178–83.
57. Huang LH, Lavine KJ, Randolph GJ. Cardiac Lymphatic Vessels, Transport, and Healing of the Infarcted Heart. JACC Basic Transl Sci. 2017 Aug;2(4):477–83.
58. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. Chest. 1997 Sep;112(3):676–92.

59. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement Activation during Cardiopulmonary Bypass. New England Journal of Medicine. 1981 Feb 26;304(9):497–503.
60. Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, et al. Comparison of Cardiac Troponin I, Creatine Kinase-MB, and Myoglobin for Detection of Acute Ischemic Myocardial Injury in a Swine Model. Am J Clin Pathol. 1998 Jul 1;110(1):70–7.
61. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. New England Journal of Medicine. 1992 Jul 16;327(3):146–50.
62. Fransen EJ, Diris JHC, Maessen JG, Hermens WTh, van Dieijen-Visser MP. Evaluation of "New" Cardiac Markers for Ruling Out Myocardial Infarction after Coronary Artery Bypass Grafting. Chest. 2002 Oct;122(4):1316–21.
63. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: Pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. Pharmacol Ther. 2010 Jul;127(1):41–52.
64. Habertheuer A, Kocher A, Laufer G, Andreas M, Szeto WY, Petzelbauer P, et al. Cardioprotection: A Review of Current Practice in Global Ischemia and Future Translational Perspective. Biomed Res Int. 2014;2014:1–11.
65. Buckberg GD, Athanasuleas CL. Cardioplegia: solutions or strategies? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016 Nov;50(5):787–91.
66. Nediani C, Perna A, Liguori P, Formigli L, Ibba-Manneschi L, Zecchi-Orlandini S, et al. Beneficial Effects of the 21-Aminosteroid U 74389G on the Ischemia-reperfusion Damage in Pig Hearts. J Mol Cell Cardiol. 1997 Oct;29(10):2825–35.
67. Thielmann M, Massoudy P, Schmermund A, Neuhäuser M, Marggraf G, Kamler M, et al. Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/26/22/2440/507693
68. Thielmann M, Massoudy P, Marggraf G, Knipp S, Schmermund A, Piotrowski J, et al. Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting q. 2004; Available from: www.elsevier.com/locate/ejcts
69. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. Europace. 2012 Feb 1;14(2):159–74.
70. Ke L, Qi XY, Dijkhuis AJ, Chartier D, Nattel S, Henning RH, et al. Calpain mediates cardiac troponin degradation and contractile dysfunction in atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol. 2008 Nov;45(5):685–93.
71. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. J Am Coll Cardiol. 2018 Jun;71(25):2906–16.
72. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. Circulation. 2001 Apr 24;103(16):2035–7.

73. Maes T, Meuwissen A, Diltoer M, Nguyen DN, la Meir M, Wise R, et al. Impact of maintenance, resuscitation and unintended fluid therapy on global fluid load after elective coronary artery bypass surgery. J Crit Care. 2019 Feb;49:129–35.
74. Luepker R v, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies A Statement From the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. 2003; Available from: http://www.circulationaha.org
75. SPECIAL REPORT Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature [Internet]. Available from: http://ahajournals.org
76. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J. 2000 Sep 15;21(18):1502–13.
77. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. Int J Epidemiol. 2011 Feb 1;40(1):139–46.
78. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. International Journal of Surgery. 2011;9(1):104–9.
79. Søraas CL, Friis C, Engebretsen KVT, Sandvik L, Kjeldsen SE, Tønnessen T. Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J. 2012 Nov;164(5):779–85.
80. Ranasinghe AM, Quinn DW, Richardson M, Freemantle N, Graham TR, Mascaro J, et al. Which Troponometric Best Predicts Midterm Outcome After Coronary Artery Bypass Graft Surgery? Ann Thorac Surg. 2011 Jun;91(6):1860–7.
81. Pölzl L, Thielmann M, Cymorek S, Nägele F, Hirsch J, Graber M, et al. Impact of myocardial injury after coronary artery bypass grafting on long-term prognosis CLINICAL RESEARCH Cardiac and vascular surgery. Eur Heart J [Internet]. 2022;43:2407–17. Available from: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac054
82. Hinton J, Augustine M, Gabara L, Mariathas M, Allan R, Borca F, et al. Incidence and 1-year outcome of periprocedural myocardial infarction following cardiac surgery: are the Universal Definition and Society for Cardiovascular Angiography and Intervention criteria fit for purpose? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2022 Jul 11;62(2).
83. Domanski MJ. Association of Myocardial Enzyme Elevation and Survival Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. JAMA. 2011 Feb 9;305(6):585.

84. Steuer J. Impact of perioperative myocardial injury on early and long-term outcome after coronary artery bypass grafting. Eur Heart J. 2002 Aug 1;23(15):1219–27.
85. Marso S. Myonecrosis following isolated coronary artery bypass grafting is common and associated with an increased risk of long-term mortality. Eur Heart J. 2003 Jul;24(14):1323–8.
86. Koskinas KC, Ndrepepa G, Räber L, Karagiannis A, Kufner S, Zanchin T, et al. Prognostic Impact of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. Circ Cardiovasc Interv. 2018 Dec;11(12).
87. Yang X, Tamez H, Lai C, Ho K, Cutlip D. Type 4a myocardial infarction: Incidence, risk factors, and long-term outcomes. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2017 Apr;89(5):849–56.
88. Omran H, Deutsch MA, Groezinger E, Zittermann A, Renner A, Neumann JT, et al. High-sensitivity cardiac troponin I after coronary artery bypass grafting for post-operative decision-making CLINICAL RESEARCH Cardiac and vascular surgery. Eur Heart J [Internet]. 2022;43:2388–403. Available from: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab918