T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KORONER BYPASS CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF B12 VİTAMİN DÜZEYİNİN POSTOPERATİF SONUÇLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Işıl TAŞÖZ ÖZDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KORONER BYPASS CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF B12 VİTAMİN DÜZEYİNİN POSTOPERATİF SONUÇLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Işıl TAŞÖZ ÖZDAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ertan DEMİRDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Yoğun geçen ve uzun süren uzmanlık eğitimim biterken bu tezin oluşmasında emeği olan ve cerrahi eğitimim için her zaman arkamda duran, fikirlerimizi önemseyen ve bakış açımızı genişletmemizi sağlayan, cerrahi güvenimi kazandıran, tez danışmanım sevgili ağabeyim Doç. Dr. Ertan DEMİRDAŞ ‘a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sürecinde Anabilim Dalı Başkanlığımızda bulunan Prof. Dr. Cengiz Bolcal’a, kliniğimizden emekli olan Prof. Dr. Suat Doğancı hocama teşekkür ederim.

Kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kubilay KARABACAK’ a cerrahideki yenilikçi yaklaşımlarıyla bizlere örnek olduğu için, , vakalarında bizlere her zaman fırsat sunan sayın hocam Prof. Dr. Bilgehan Savaş ÖZ’e , cerrahinin inceliklerini bizlere öğreten, sabırla cerrahi gelişimimiz için vakalarda bizlere destek olan Doç.Dr. Celalettin GÜNAY ’a, Prof. Dr. Murat KADAN’a farklı cerrahi tekniklerle güncel yaklaşımları takip etmemizi sağladığı için teşekkür borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince tüm mesleki bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, asistanlığın zor dönemlerinde bana destek olan, hayata ve mesleğe karşı bakış açımı geliştiren, kalp damar cerrahisini ilk günden yakından tanımama ve öğrenmeme olanak sağlayan çok değerli ağabeylerim Doç. Dr. Gökhan Arslan, Doç. Dr. Gökhan Erol, Doç Dr. Emre KUBAT , Doç. Dr. Hakan KARTAL ve Op. Dr. Tayfun Özdem ’e teşekkürlerimi sunuyorum.

Beş yıllık süreçte tüm zorlukları beraber göğüslediğimiz ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Op. Dr. Elgin HACIZADE, Op. Dr. Tuna DEMİRKIRAN, Dr. Yiğit TOKGÖZ, Dr. Velican ÖZDEMİR’e ve aramıza sonradan katılan tüm asistan arkadaşlarıma, Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Kliniğine emek veren tüm hemşire, cerrahi ve perfüzyon ekibine, tüm personele teşekkür ederim.

Bu tezin yazım sürecinde desteklerini ve istatistik hakkında bilgilerini esirgemeyen ve yardım eden değerli arkadaşlarım Dr. Merih YALÇINER ve Op.Dr. Başak YALÇINER'e teşekkür ederim.

Bu mesleği seçmemde en büyük etken olan, hekimliğine hayran olduğum ve örnek aldığım, tüm zorluklarına rağmen kalp damar cerrahisini bana çocukluğumdan itibaren sevdiren, hayatımın her döneminde benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım babam Prof. Dr. Refik TAŞÖZ'e, benimle birlikte uykusuz kalan, beni her durumda yüreklendiren, hayatın her aşamasında örnek aldığım, sevgisini her an hissettiğim en değerli varlığım canım annem Dyt.Berrak TAŞÖZ' e, bana her zaman kol kanat geren, varlığıyla kendimi çok şanslı hissettiğim, uzaklardayken bile en yakınım olan canım ağabeyim Onat TAŞÖZ'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca ve bu tezin yazım sürecinde bana her zaman destek olan, bu süreci çok daha anlamlı ve keyifli yaşamama neden olan, tüm zorluklarda elimi tutan, hayatı benimle paylaşan, hekimliğiyle örnek aldığım ve hayranlık duyduğum, aynı bölümde çalışmanın bir şans olduğu sevgili eşim Op.Dr. Emre ÖZDAŞ 'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. ATEROSKLEROZ 2
2.1.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi 4
2.2. KORONER ARTER ANATOMİSİ 6
2.2.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA) 7
2.2.1.1. Sol anterior desenden arter (LAD) 8
2.2.1.2. Sol sirkumfleks arter (Cx) 8
2.2.2. Sağ Ana Koroner Arter (RCA) 8
2.3. KORONER DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ 9
2.4. KORONER ARTER HASTALIĞI 11
2.4.1. Koroner Arter Hastalıklarının Sınıflandırılması 13
2.4.2. Koroner Arter Hastalığında Tanı 14
2.4.3. Koroner Arter Hastalığında Tedavi Yöntemleri 15
2.4.3.1. Yaşam tarzı değişikliği 16
2.4.3.1.1. Sigara içicisi olmak 16
2.4.3.1.2. Sağlıklı beslenme 17
2.4.3.1.3. Kilo yönetimi 17
2.4.3.1.4. Fiziksel aktivite 17
2.4.3.2. Farmakolojik tedaviler 18
2.4.3.2.1. Antianjinal tedavi 18
2.4.3.2.2. Antiplatelet tedavi 18
2.4.3.2.3. Antikoagülan tedavi 18

2.4.3.2.4. Proton pompa inhibitörü 18
2.4.3.2.5. Antilipidemik tedavi 18
2.4.3.2.6. Diğer tedaviler 19
2.5. REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİ 19
2.5.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Tarihçesi 19
2.5.2. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Endikasyonları 21
2.6. KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS 25
2.6.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi 25
2.6.2. Kardiyopulmoner Bypass Çalışma Prensibi 26
2.6.3. Kardiyopulmoner Bypass ile İlişkili İnflamatuar Yanıt 27
2.7. KORONER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI YOĞUN BAKIM SÜRECİ 29
2.8. KORONER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ERKEN DÖNEMDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR 31
2.9. POZİTİF İNOTROPİK AJANLAR VE ETKİ MEKANİZMASI 34
2.9.1. Adrenerjik Agonistler 34
2.9.1.1. Adrenalin 34
2.9.1.2. Noradrenalin 35
2.9.1.3. Dopamin 35
2.9.1.4. Dobutamin 35
2.9.1.5. İzoprotrenolol 36
2.9.2. Fosfodiesteraz İnhibitörleri 36
2.9.2.1. Amrinon 37
2.9.2.2. Milrinon 37
2.9.2.3. Enoksimon 37
2.10. VAZOPLEJİK SENDROM 37
2.10.1. Vazoplejik Sendrom Patofizyoloji 38
2.10.2. Vazoplejik Sendrom Tedavisi 40
2.10.2.1. B12 vitamini 41
2.10.2.1.1. Metiyonin sentezi 42
2.10.2.1.2. Metilmelonil-CoA'nın Süksinil-CoA'ya dönüşümü 42

2.10.2.1.3. DNA sentezi 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 44
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Çalışma Protokolü 44
3.2. Konvansiyonel Koroner Arter Bypass Greftlemede (KABG) Cerrahi Teknik 44
3.3. İstatistiksel Analiz 45
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ 62
KAYNAKLAR 63
EKLER 72
Ek-1. Araştırma İzni 72
Ek-2. Etik Kurul İzni 73
Ek-3. Orijinallik Raporu 75
ÖZGEÇMİŞ 76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF : Atrial fibrilasyon
AKS : Akut koroner sendrom
ALT : Alanin aminotransferaz
AST : Aspartat aminotransferaz
AV : Atriyoventriküler
BKİ : Beden kitle indeksi
cAMP : Siklik adenozin monofosfat
cGMP : Siklik guanozin monofosfat
CPB : Kardiyopulmoner bypass
DM : Diabetes mellitus
DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin
EACTS : European association for cardio- thoracic surgery
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKD : Ekstrakorporeal dolaşım
EROA : Etkin regürjitan orifis alanı
ES : Eritrosit süspansiyonu
ESC : European society of cardiology
ESD : Sistol sonu çap
HT : Hipertansiyon
INR : International normalized ratio
İKA : İnterkostal aralık
KABG : Koroner arter bypass greftleme
KAH : Koroner arter hastalığı
KBY : Kronik böbrek yetersizliği
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LA : Sol atrium
LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonıu
LVESD : Sol ventrikül sistol sonu çapı
MV : Mitral kapak
MVR : Mitral kapak replasmanı

NO : Nitrik oksit

NSR : Normal sinüs ritmi

SVO : Serebrovasküler olay

TDP : Taze donmuş plazma

TNF-alfa : Tümör nekrozis faktör alfa

TÖE : Transözefageal ekokardiyografi

t-PA : Doku plazminojen aktivatörü

TTE : Transtorasik ekokardiyografi

UFH : Unfraksiyone heparin

VKA : Vitamin K antagonisti

YOAK : Yeni nesil oral antikoagülan

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Miyokardiyal oksijen tüketiminin belirleyecileri. 10
Tablo 2. Kanada Kardiyovasküler Derneği'ne göre anjina ciddiyetinin sınıflandırılması. 13
Tablo 3. Stabil anjina veya sessiz iskemi hastalarında revaskülarizasyon endikasyonları. 21
Tablo 4. Skorlama sistemleri arasındaki farklılıklar. 23
Tablo 5. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon tipi için öneriler. 24
Tablo 6. Hastaların demografik verileri. 47
Tablo 7. Vitamin B 12 düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırılması. 47
Tablo 8. Vitamin B 12 düzeylerinin ek hastalıklar ve sigara kullanımı arası karşılaştırılması. 48
Tablo 9. Vitamin B 12 düzeylerinin ilaç kullanımı ile karşılaştırılması. 48
Tablo 10. Yapılan koroner arter bypass sayıları ile hasta sayılarının dağılımı. 49
Tablo 11. Koroner bypass sayılarına göre ortalama B12 vitamin düzeyinin karşılaştırılması. 49
Tablo 12. Hasta sayısının bypass yapılan koroner arterlere göre dağılımı. 50
Tablo 13. Atrial fibrilasyonve kardiyoversiyon ihtiyacı olan hasta sayıları. 50
Tablo 14. B12 düzeyinin AF ritmi ve kardiyoversiyon ihtiyacına göre karşılaştırılması. 51
Tablo 15. İnotropik ajan ihtiyacı olan hasta sayısı ve dağılımı. 52
Tablo 16. İnotropik ajan ve/veya kalp destek cihazı ihtiyacı olan ve olmayan hastaların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması. 52
Tablo 17. Serum B12 cutt off değerinin 200 ng/ml olarak kabul edildiği grupların karşılaştırılması. 55
Tablo 18. B12 vitamini ile sayısal değerlerin korelasyonu. 55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Aterosklerozda plak gelişiminin evreleri. 5
Şekil 2. Arterosklerozda görülen plak rüptürü ve tromboz. 6
Şekil 3. Kroner arter anatomisi ve sol dominansi. 7
Şekil 4. Koroner arter anatomisi ve sağ dominansi. 9
Şekil 5. İskemik kalp hastalıklarının şematik gösterimi. 14
Şekil 6. Yaşam tarzını değişikliğini içeren diagram. 16
Şekil 7. Koagülaşyon yolağının şematik açıklaması. 28
Şekil 8. Dopamin desteği alan hastalarla almayanların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması 53
Şekil 9. Adrenalin desteği alan hastalarla almayanların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması 53
Şekil 10. Dobutamin desteği alan hastalarla almayanların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması 54

ÖZET

TAŞÖZ ÖZDAŞ, I. (2024). Koroner Bypass Cerrahisi Yapılan Hastalarda Preoperatif B12 Vitamin Düzeyinin Postoperatif Sonuçlara Etkisinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye

Amaç: Gelişen teknolojiyle ve kardiyak cerrahideki deneyimin artmasıyla birlikte perioperatif mortalite ve morbiditenin görülme sıklığında ciddi bir azalma izlenmektedir ve yapılan çalışmalarda komplikasyonların görülme sıklığının daha da azaltılması amaçlanmaktadır. Hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biri olan vazoplejik sendrom günümüzde önemini hala korumaktadır. Vazoplejik sendrom tedavisinde önemli bir yeri olan B12 vitamininin preoperatif serum düzeyleriyle inotropik destek ihtiyacı olan hastalar arasındaki ilişkiyi inceleyerek bundan sonraki dönemlerde postoperatif pozitif inotropik destek ihtiyacı olabilecek hastaları tahmin etmek ve gerekli önlemlerin alınması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kliniğimizde 2019-2023 yılları arasında izole konvansiyonel koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan 166 hasta dahil edilmiştir. Hastaların operasyon öncesi demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, beden kitle indeksleri vb.), eşlik eden ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar (hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, astım, kronik böbrek yetmezliği, metformin, beta blokerler, antihipertansif ilaçlar, statinler, proton pompa inhibitörleri) intraoperatif değişkenleri (total perfüzyon süreleri, x-klemp süreleri), postoperatif takipleri (inotoropik ajan ihtiyaçları, kalp destek cihazı ihtiyaçları, entübasyon süreleri, drenaj miktarları, revizyon, kan ürünü ihtiyacı, pace maker ihtiyacı, biyokimyasal sonuçlar vb.), retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 166 hasta incelendiğinde 34 (%20,5) hasta kadın, 132 (%79,5) hasta erkek olarak izlenmiştir. Hastaların ortalama BKİ 28,1 ±4,7 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 93 (%56.0)'ü diabetes mellitus, 115(%69,3)'i hipertansiyon, 88(%53.0)'i hiperlipidemi, 12 (%7,2)'si KOAH, 6 (%3,6)'sı KBY nedeniyle tedavi almaktadır. Hastaların 115 (%69,3)'i sigara kullanmaktadır. Hastalar

ilaç kullanımı açısından incelendiğinde; 88 (%53.0)'i statin, 61 (%36,7)'i PPİ, 83 (%50)'ü kalsiyum kanal blokeri (KKB), 67 (%40.4)'si metformin, 65 (%39.2)'i ACEİ, 78 (%47.0)'i beta bloker kullanmaktadır.

Ortalama B12 serum düzeyleri cinsiyete göre incelendiğinde; 34(%20,5) kadın hastanın ortalaması 321,67±35,4 pg/ml, 132(%79.5) erkek hastanın ortalaması 268,74±18,9 pg/ml olarak izlenmiş olup istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,094).

Ortalama B12 serum düzeyleri ile ek hastalıklar karşılaştırıldığında; hiperlipidemisi olan 88 (%53.0) hastanın ortalaması 313,06±25,4 pg/ml, hiperlipidemisi olmayan 78 (%47.0) hastanın ortalaması 241,80±20,5 pg/ml olarak izlendi ve hiperlipidemisi olan hastalarda serum B12 vitamin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (p=0,005).

Ortalama B12 serum düzeyleri ile kullanılan ilaçlar karşılaştırıldığında; statin kullanan 88 (%53.0) hastanın ortalaması 317,36±26,8 pg/ml, statin kullanmayan 78 (%47.0) hastanın ortalaması 241,80±19,3 olarak izlendi ve statin kullanan hastalarda serum B12 vitamin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (p=0,006). Metformin kullanan 67 (%40.4) hastanın ortalaması 311,17±22,8 pg/ml, metformin kullanmayan 99 (%59,6) hastanın ortalaması 258,20±23,2 olarak izlendi ve metfomin kullanan hastalarda serum B12 vitamin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (p=0,007). Beta bloker kullanan 78 (%47.0) hastanın ortalaması 319,62±28,8 pg/ml, beta bloker kullanmayan 88 (%53.0) hastanın ortalaması 244,09±17,9olarak izlendi ve metfomin kullanan hastalarda serum B12 vitamin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (p=0,031).

Ortalama B12 serum düzeyleri ile inotoropik ajan ve/veya kalp destek cihazı ihtiyacı karşılaştırıldığında; adrenalin ihtiyacı olan 36 (%21,7) hastanın serum B12 vitamin düzeyi ortalaması 119,39±16,4 pg/ml, adrenalin ihtiyacı olmayan 130 (%78,3) hastanın serum B12 vitamin düzeyi ortalaması 323,94±19,2 pg/ml olarak izlenmiş olup düşük B12 serum düzeyi ile adrenalin ihtiyacı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmiştir (p<0,05). Dopamin ihtiyacı olan 63 (%38) hastanın serum B12

vitamin düzeyi ortalaması 241,69±31,6 pg/ml, dopamin ihtiyacı olmayan 103 (%62) hastanın serum B12 vitamin düzeyi ortalaması 302,75±18,6 pg/ml olarak izlenmiş olup düşük B12 serum düzeyi ile dopamin ihtiyacı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($p<0,05$). Dobutamin ihtiyacı olan 4 (%2.4) hastanın serum B12 vitamin düzeyi ortalaması 87,75±10,4 pg/ml, dobutamin ihtiyacı olmayan 162 (%97,6) hastanın serum B12 vitamin düzeyi ortalaması 284,32±17,0 pg/ml olarak izlenmiş olup düşük B12 serum düzeyi ile dobutamin ihtiyacı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($p=0,005$).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda preoperatif serum vitamin B12 düzeyinin, koroner arter bypass cerrahisi sonrası postoperatif dönemde inotropik destek ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini, inotorpik ajan, adrenalin, dopamin, dobutamin, koroner arter bypass greftleme, vazoplejik sendrom

ABSTRACT

TAŞÖZ ÖZDAŞ, I. (2024). Examination of the Effect of Preoperative Vitamin B12 Level on Postoperative Results in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. University of Health Sciences Gülhane Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Medicine Thesis, Ankara, Turkey

Objective: With developing technology and increasing experience in cardiac surgery, there is a significant decrease in the incidence of perioperative mortality and morbidity, and studies aim to further reduce the incidence of such complications. Vasoplegic syndrome, one of the life-threatening complications, still maintains its importance today. By examining the relationship between preoperative serum levels of vitamin B12, which has an important place in the treatment of vasoplegic syndrome, and patients in need of inotropic support, we aimed to predict patients who may need postoperative positive inotropic support in the future and to take the necessary precautions.

Materials and Methods: 166 patients who underwent isolated conventional coronary artery bypass grafting (CABG) in our clinic between 2019 and 2023 were included in our study. Preoperative demographic information of the patients (gender, age, body mass index, etc.), accompanying comorbidities and medications used (hypertension, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, asthma, chronic renal failure, metformin, beta blockers, antihypertensive drugs, statins, proton pump inhibitors), intraoperative variables (total perfusion times, x-clamp times), postoperative follow-ups (inotropic agent needs, heart support device needs, intubation times, drainage amounts, revision, blood product need, pace maker need, biochemical results, etc. .), was examined retrospectively.

Results: Of the 166 patients who participated in our study, 34 (20.5%) patients were female and 132 (79.5%) were male. The average BMI of the patients was calculated as 28.1 ±4.7. 93 (56.0%) of the patients had diabetes mellitus, 115 (69.3%) had hypertension, 88 (53.0%) had hyperlipidemia, 12 (7.2%) had COPD, 6 (3.6%) had are receiving treatment for CKD. 115 (69.3%) of the patients smoke. When patients are

examined in terms of drug use; 88 (53.0%) on statin, 61 (36.7%) on PPI, 83 (50%) on calcium channel blocker (CCB), 67 (40.4%) on metformin, 65 (39.2%) on ACEI, 78 (47.0%) use beta blockers.

Examining average B12 serum levels according to gender; The average of 34 (20.5%) female patients was 321.67±35.4 pg/ml, the average of 132 (79.5%) male patients was 268.74±18.9 pg/ml, and no statistically significant difference was observed ($p = 0.094$).

Comparison of average B12 serum levels and comorbidities; The average of 88 (53.0%) patients with hyperlipidemia was 313.06±25.4 pg/ml, the average of 78 (47.0%) patients without hyperlipidemia was 241.80±20.5 pg/ml, and the serum vitamin B12 level was statistically significant in patients with hyperlipidemia. It was observed to be significantly high ($p=0.005$).

Comparison of average B12 serum levels and medications used; The average of 88 (53.0%) patients using statins was 317.36±26.8 pg/ml, the average of 78 (47.0%) patients not using statins was 241.80±19.3, and serum vitamin B12 levels were statistically significantly higher in patients using statins. was observed ($p=0.006$). The average of 67 (40.4%) patients using metformin was 311.17±22.8 pg/ml, the average of 99 (59.6%) patients not using metformin was 258.20±23.2, and the serum vitamin B12 level was statistically significant in patients using metformin. was observed to be high ($p=0.007$). The average of 78 (47.0%) patients using beta blockers was 319.62±28.8 pg/ml, the average of 88 (53.0%) patients not using beta blockers was 244.09±17.9, and the serum vitamin B12 level was statistically significant in patients using metfomin. It was observed to be high ($p=0.031$).

Comparison of average B12 serum levels and the need for inotropic agents and/or cardiac support devices; The average serum vitamin B12 level of 36 (21.7%) patients who needed adrenaline was 119.39±16.4 pg/ml, and the average serum vitamin B12 level of 130 (78.3%) patients who did not need adrenaline was 323.94±19.2. pg/ml, and a statistically significant relationship was observed between low B12 serum level and adrenaline need ($p<0.05$). The average serum vitamin B12 level of 63 (38%)

patients who needed dopamine was 241.69±31.6 pg/ml, and the average serum vitamin B12 level of 103 (62%) patients who did not need dopamine was 302.75±18.6 pg/ml. A statistically significant relationship was observed between low B12 serum level and dopamine requirement ($p<0.05$). The average serum vitamin B12 level of 4 (2.4%) patients who needed dobutamine was 87.75±10.4 pg/ml, and the average serum vitamin B12 level of 162 (97.6%) patients who did not need dobutamine was 284.32±17.0 pg/ml. ml, and a statistically significant relationship was observed between low B12 serum level and dobutamine requirement ($p=0.005$).

Conclusion: As a result of this study, it was shown that preoperative serum vitamin B12 level is associated with the need for inotropic support in the postoperative period after coronary artery bypass surgery.

Key words: Vitamin B12, inotropic agent, adrenaline, dopamine, dobutamine, coronary artery bypass grafting, vasoplegic syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı koroner kan akımının engellenmesine neden olan ateroskleroz varlığında yetersiz miyokard beslenmesine sekonder gelişen hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Koroner arter hastalığının oluşum mekanizmaları her ne kadar büyük ölçüde aydınlatılmış olsa da halen ülkemizde ve dünyadaki diğer toplumlarda bir ölüm nedeni olarak önemini sürdürmektedir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 40 saniyede 1 kişi miyokard infarktüsü geçirmektedir, erkekler için 65 yaş kadınlar içinse 72 yaş yapılan çalışmalarda ortalama yaş değeri olarak saptanmıştır [2]. Koroner arter hastalığı inflamatuar temeli olan ve birçok genetik faktörün saptandığı bir hastalıktır. Diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içiciliği gibi durumların endotelde yarattıkları hasar sonucu tetiklenen ateroskleroz ile patofizyolojisi açıklanmaktadır [3]. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin saptanması, koruyucu hekimlik uygulamalarına rağmen halen birçok hasta koroner arter hastalığı nedeniyle medikal tedaviden fayda görmeyerek ileri tedavi ihtiyacı duymaktadır. İnvaziv kardiyolojideki gelişmeler ne kadar hızlansa da koroner arter bypass greftleme cerrahisi koroner arter hastalıklarının tedavisinde altın standart yöntemdir [4]. Kardiyak cerrahideki tecrübelerin artması ve teknolojideki gelişmelerle birlikte operasyon sonrası görülen mortalite ve morbiditede gözle görülür bir azalma izlenmiştir. Koroner arter bypass greftleme cerrahisi günümüzde birçok merkezde rutin olarak uygulanabilir hale gelmiştir. Tüm çalışmalar koroner arter bypass cerrahisi sürecini iyileştirmek amacıyla planlanmaktadır. Cerrahinin en önemli basamağı olan postoperatif bakım ve yoğun bakım süreci ise hastaların mortalitelerini büyük oranda etkilemektedir [5].

Hastaların postoperetatif takiplerinde yaklaşık %20 hastada gelişen vazoplejik şok gibi inotropik ajanlara ve intravasküler volüm replasmanına yanıt vermeyen durumlar mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Özellikle vazoplejik şok durumlarında akıllara gelen kendini kanıtlamış tedavi ajanlarından B12 vitamini ve metilen mavisi kritik öneme sahiptir [6]. Çalışmamızda preoperatif B12 vitamini düzeyleri ile postoperatif inotropik destek ihtiyacı arasında ilişki incelenmiş olup preoperatif dönemde, postoperatif pozitif inotropik destek ihtiyacı olabilecek hastaları tahmin etmek ve gerekli önlemlerin alınması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz ilk olarak 1989 yılında Ross tarafından büyük ve orta arterlerin intima tabakasında lipit birikimi ile seyreden kronik inflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmıştır [7]. Bu sürecin gelişmesinde makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri rol alır [8]. Erken çocukluk dönemlerinde dahi izlenebilen aterom plaklarının asıl tehlike arz ettiği durum; tromboz gelişmesi ile birlikte plağın komplike bir hal alması ve rüptüre olmasıdır [9]. Bu nedenle ateroskleroz, dünyada ve ülkemizde ölüme neden olan, yaşam süresi ve kalitesini yüksek ölçüde bozan koroner arter hastalığı, karotis ve periferik arteriyel hastalıkların altta yatan nedeni olarak sıklıkla karşımıza çıkar [10]. Endotel tabakasında hasara neden olan ve inflamatuar yanıtı tetikleyebilecek durumlar ateroskleroz gelişimine yol açabilir. Bunlar arasında; hipertansiyon, diyabet, serum LDL ve trigliserit seviyesinin yükselmesine neden olabilecek hastalıklar, sigara, düzensiz beslenme alışkanlığı, sedanter yaşam sayılabilir [11,12].

Arter duvarı; intima, media ve adventisya tabakalarından oluşur. İntima tabakası iki alt tabakada incelenebilir. İlki tek katlı yassı epitel ile döşeli olan endotel tabakası, ikincisi ise gevşek bağ dokusu, longitudinal seyirli kollajen ve elastik liflerden zengin olan subendotel tabakasıdır. Tunika medyanın temel yapıtaşı düz kas hücreleri olmakla birlikte büyük damarların medya tabakasında elastik lifler de düz kas hücrelerine yoğun miktarda eşlik eder. Tunika medya ve intima birbirlerinden lamina elastika interna ile ayrılır. En dış tabakayı oluşturan tunika adventisya ise ince bir gevşek bağ dokusu ve elastik liflerden oluşur. Tunika adventisyada vaso vasorumlar ve vaso nervozalar bulunur [13].

Endotel, mezenşim kaynaklı olup hayati fonksiyonlara sahiptir. Hem salgıladığı maddeler hem de sahip olduğu reseptörler ve yüzey adhezyon molekülleri ile vasküler permeabilitenin ve tonusun düzenlenmesi, antikoagülan, antiagregan, fibrinolitik etkilerin kontrolü, nötrofil ve platelet aktivasyonu gibi görevleri üstlenir [14]. Endotel yapısının bozulduğu durumlarda permeabilite korunamaz ve büyük molekül olan lipoproteinler subendotelyal katmana doğru ilerler. Bu geçiş kandaki

lipoprotein miktarı ile doğru orantılıdır. Endotel üstlendiği birçok işlevi salgılamış olduğu nitrik oksit (NO) molekülü ile gösterir. NO L-argininden nitrik oksit sentez (NO sentaz) enzimi ile sentezlenir. Düz kas hücrelerinde guanilat siklazı uyarır ve siklik guanosin monofosfat (cGMP) oluşumuna neden olur. Bu da düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur. Bazal metabolik aktivite olarak NO salınımı endotelden devam ederken kan akımı, kan basıncı, pulsatilite , damar stresi gibi etkenler de NO salınımını etkiler. NO aynı zamanda trombosit agregasyonunu inhibe ederek antiagregan özellik de gösterir [15].

Aterosklerozda inflamatuar yanıta sekonder olarak salgılanan endotelyal hücre adezyon molekülleri dört grupta incelenir [12].

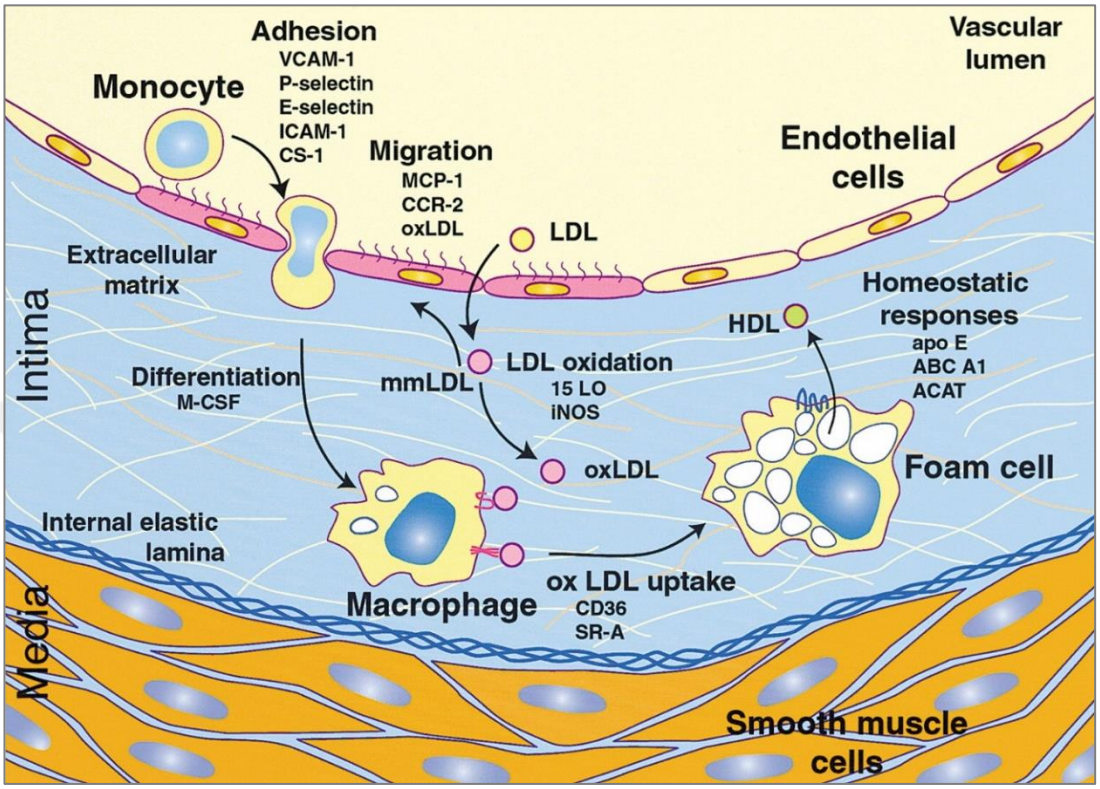
1. İmmunglobulin gen ailesi
   Vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1)
   Intercelluler adhesion molecule 1,2 (ICAM-1, ICAM-2)
   Platelet /endothelial cell adhesion molecule (PECAM)
2. Glikoprotein yapısında
   Glikoprotein IIb/IIIa
   İntegrinler
   Lökosit integrinleri
3. Selektinler
   E- selektin
   L – selektin
   P- selektin
4. Kadherinler

Endotel disfonksiyonuna bağlı olarak azalan NO salınımı ile ICAM-1, VCAM-1, integrinler gibi hücre adhezyon moleküllerinin üretimi artar. Bu durum endotelin seçici geçirgen yapısının bozulmasına ve inflamatuar hücrelerin adhezyonuna ve trombosit agregasyonuna sebep olur [16].

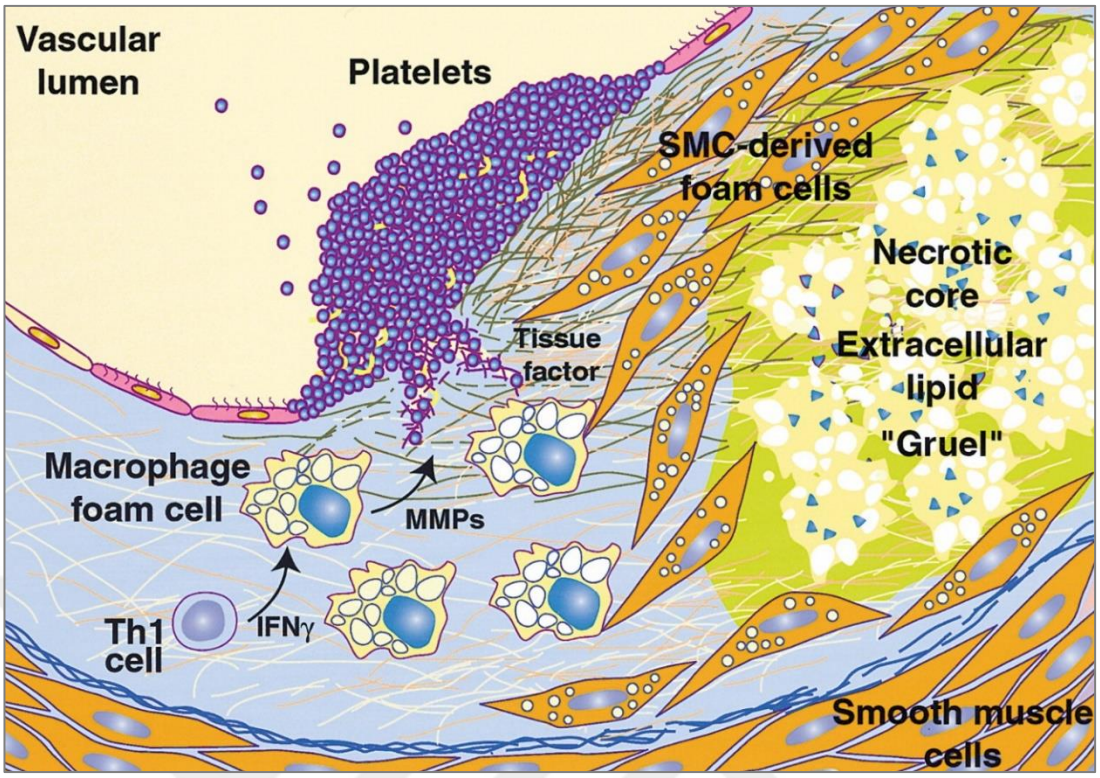
2.1.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz "hasar hipotezi" ile birlikte açıklanabilir. Endotelde disfonksiyonu başlatıcı mekanik, toksik veya immünolojik durumlar endotelde başta VACM-1 olmak üzere yüzey adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu attırır [12]. Endotel disfonksiyonu ile birlikte endotelin NO aracılı vazodilatatör, antitrombotik ve antiinflamatuar etkileri kaybolur [17]. Dolaşımdaki monositler ve T lenfositler endotel duvarına doğru hareket eder. LDL dolaşımdan intimaya girdikten sonra makrofajlar tarafından uygun reseptörü olmaması nedeniyle fagosite edilemez, LDL yapısında değişiklikler gereklidir. LDL yapısındaki ilk değişiklik endotel yüzeyinde adhezyon molekülleri aracılığı ile oluşur ve mmLDL (minimally modified LDL) adını alır. mmLDL okside olarak çöpçü makrofajlarca (scavenger) tanınan okside LDL (ox LDL) formuna dönüşür. Okside LDL makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücrelerini oluşturur. Monosit kemotaktik protein -1 (MCP-1) 'in endotelde ekspresyonu oxLDL tarafından indüklenir ve monositlerin arter duvarına göçünün artmasıyla köpük hücre oluşumu arttırılır. Böylece aterosklerozun erken evresinde intima tabakasındaki oxLDL ve monositlerden dönüşmüş olan makrofaj hücrelerinin birikimi sonucu oluşan köpük hücreleri damar içerisinde yağlı çizgilenmeler olarak adlandırılır. Oluşan köpük hücrelerinin bir kısmı apopitozise uğrar. Aterosklerotik plağın merkezinde artan proteolitik aktivite, lipid birikimi ve nekrotik ürünlerin açığa çıkması sonucunda nekrotik çekirdek oluşur [18]. Endotelden ve düz kas hücrelerinden tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin -1 (IL-1) salınımı vasküler harabiyete arttırır ve düz kas hücrelerinin subendotelyal alana geçişini başlatır (Şekil 1). Böylece yağlı çizgilenmeler zamanla daha da büyüyerek düz kas hücrelerinin de içinde bulunduğu nekrotik çekirdek içeren kolajenden zengin fibröz başlık oluşturarak daha komplike olan aterom plaklarına dönüşür. Kollajenaz, elastaz ve stromelysins gibi metalloproteinaz aktivitesine sahip olan makrofajlar hücre dışı matriksin parçalanmasına neden olur. Aktive olan T hücreleri TNF- α ekspresyonunu arttırarak apopitozisi ve inflamatuar yanıtı tetikler [19]. Tüm bu değişimler plak stabilizasyonunu bozar ve plak rüptürüne neden olur. Plak rüptürü ile birlikte trombojenik olan (faktör VII ve Lipoprotein a'dan zengin) subendotelyal yapının, ekstrasellüler alana dağılması, prokoagulan aktivite gösteren doku faktörü (TF) ve hemostatik faktötlerin açığa çıkmasına neden olarak trombosit agregasyonuna neden

olur (Şekil 2). Artan trombozis ile birlikte tromboembolik olaylar (serebrovasküler olay, koroner emboli, periferik arter embolisi vb.) ortaya çıkar [20].



Şekil 1. Aterosklerozda plak gelişiminin evreleri [8].



Şekil 2. Arterosklerozda görülen plak rüptürü ve tromboz [8].

Aterosklerotik plak gelişimi yukarıda da bahsettiğimiz gibi inflamatuar hücrelerin, sitokinlerin ve lipid birikiminin çeşitli kombinasyonları şeklinde gerçekleşebilmektedir. İlk olarak subendotelyal reaksiyonla başlayan aterosklerozda hücre birikimi açısından az ve kollajen lifler açısından zengin yavaş büyüyen plak oluşumu izlenir ve bu plak stabil plak olarak adlandırılır. Stabil plaktaki inflamatuar süreç yavaş geliştiğinden ve kollajen lif oranı daha yüksek olduğundan dolayı rüptür riski daha düşüktür. Klinik bulgu yaratmadan senelerce yavaş gelişimine devam edebilir ve kronik arter hastalıklarının zeminin bu plaklar oluşturur. Öte yandan inflamatuar hücrelerden zengin, kollajen lif oranı azalmış ve lipit içeriği yüksek olan plaklar hemodinamik ve mekanik strese açık durumlarda rüptür riskinin bulunması nedeniyle karasız plak olarak adlandırılır. Karasız plaklar akut koroner sendrom, serebrovasküler olay ve tromboembolik hadiselerden sorumlu tutulmaktadır [21].

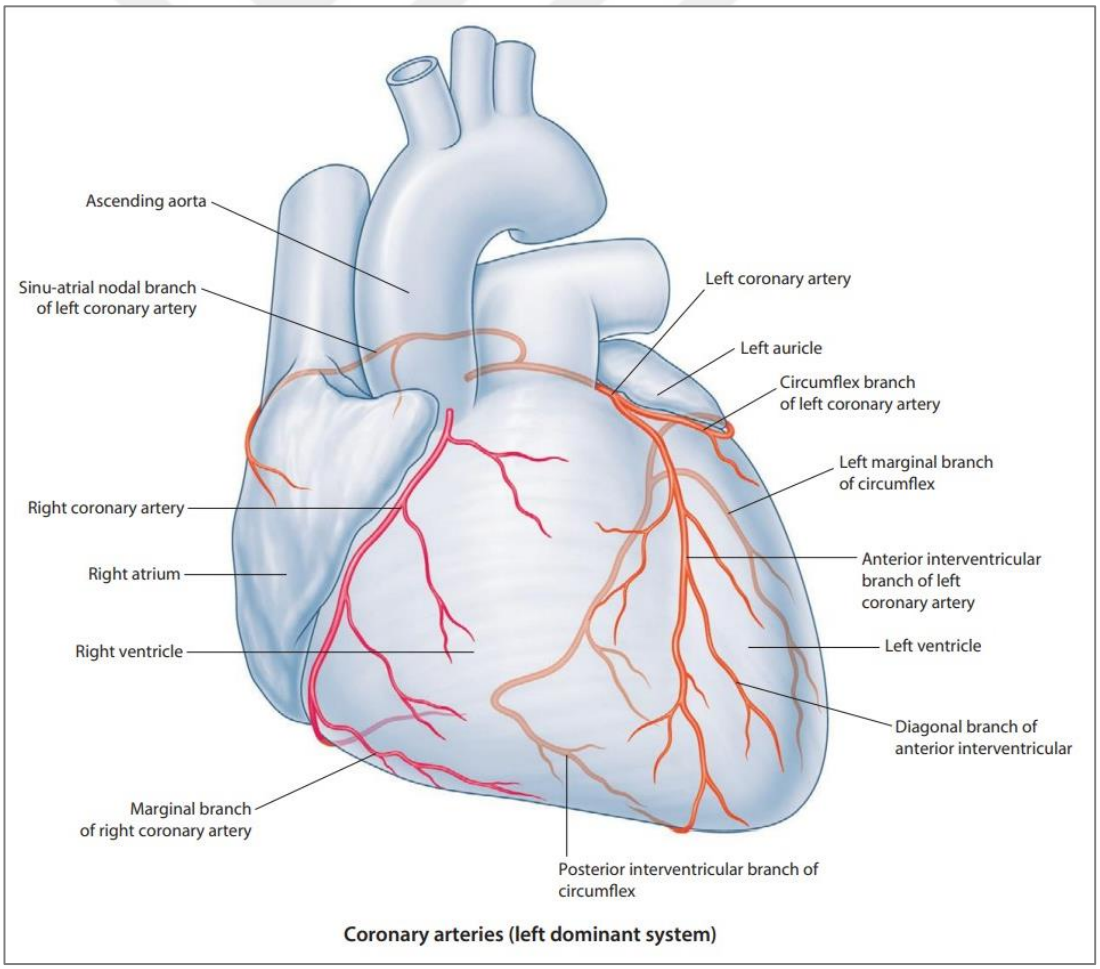
2.2. KORONER ARTER ANATOMİSİ

Koroner sistem; arterler, venler, arterioller ve venüllerin bir araya gelmesi ile oluşur. Koroner arterler genellikle epikardiyal yağ dokusu içerisinde seyreder ve

miyokardiyal ince dallar verirler. Başlıca iki ana koroner arter bulunur; sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ ana koroner arter (RCA) . Her iki ana koroner arter de aortanın ilk dalları olarak aortadan orjin alır ve orjin aldıkları orifisler aort kapağın hemen üzerinde aortanın sinüs valsalva seviyesinin üst 1/3 lük kısmında bulunur. Sol koroner arter orifisi aort kapağın anatomik pozisyonu nedeniyle sağ koroner orifisine göre daha arkada ve yukarıdadır [22] (Şekil 3).

2.2.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA)

Sol ana koroner arter 1-2 cm uzunluğunda bir arterdir ve pulmoner trunkusla sol atriyal appendiks arasında solda seyreder. Sol kalbin beslenmesinden sorumludur, iki dala ayrılır ; Sol anterior desenden arter (LAD) ve sol sirkumfleks arter (Cx) [22] (Şekil 3).



Şekil 3. Kroner arter anatomisi ve sol dominansi [23].

2.2.1.1. Sol anterior desenden arter (LAD)

LMCA dan 180 derecelik bir açı ile ayrılır, pulmoner arter etrafından kalbin anteriorunda interventriküler septumdan apekse doğru ilerler. Diagonal arterler , derin septal perforatör arterler ve sol desendan septal arter dallarını verir. Diagonal arterler insanlarda farklı varyasyonlar göstermesine karşın ortak olarak sol ventrikül serbest duvarının beslenmesinde görev alırlar. İnterventriküler septum anteriorunun 2/3 ünü dik açıyla dallanan septal arterler besler. Sol desendan septal arter ise özellikle anterior papiller kasın beslenmesinde rol oynar. Böylece LAD sol ventrikül kitlesinin %50 sini ve septumun beslenmesinden sorumludur. Beslediği anatomik yapılar göz önünde bulundurulduğunda hasta bir LAD nin kalp fonksiyonlarındaki azalmaya etkisi yüksek olacaktır ve bu nedenle cerrahi açıdan LAD ve dalları oldukça önemlidir [22] (Şekil 3).

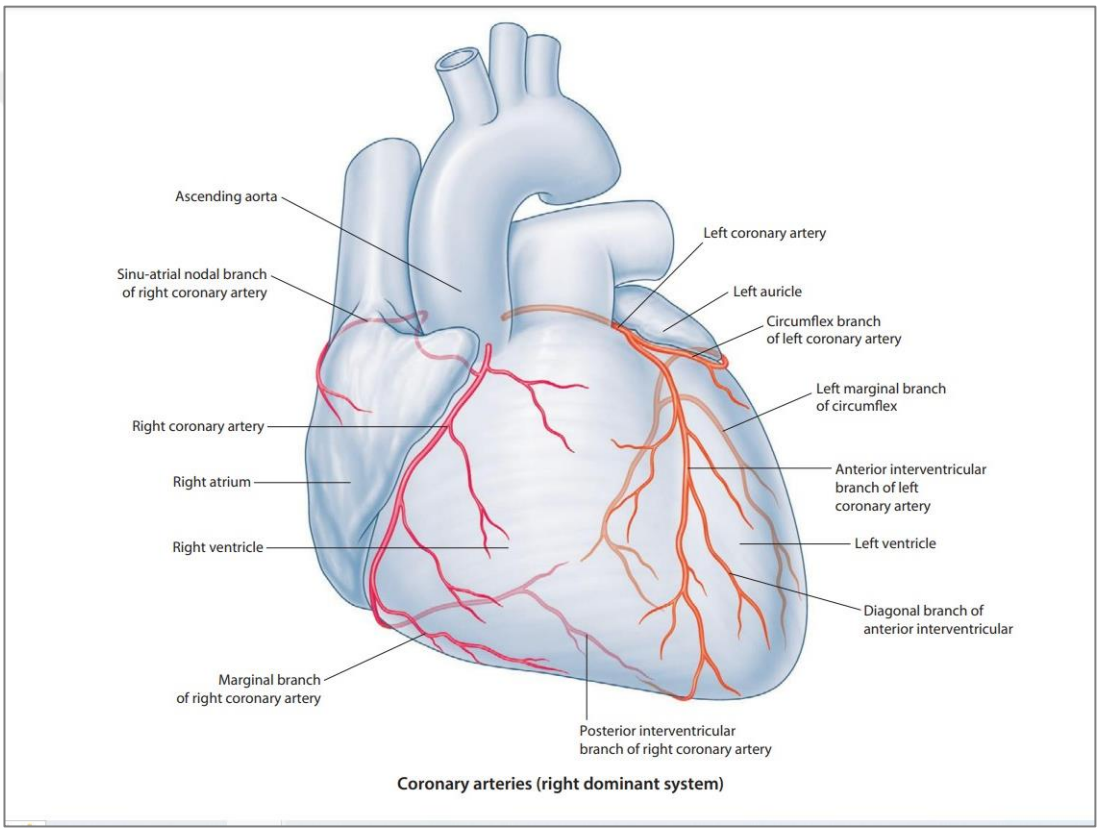
2.2.1.2. Sol sirkumfleks arter (Cx)

LMCA dan ayrıldıktan sonra atriyoventriküler olukta kalbin ön yüzü boyunca ilerler. Obtus marjin adı verilen yan dallar verir. Sol ventrikül ve sol atirumun beslenmesine katkıda bulunur. Genellikle apekste sol posterolateral dal olarak sonlanır. Sol koroner dominansisi olan kişilerde %20 oranında Cx arteri posteriora kadar uzanır ve AV nodun beslenmesini sağlayan posterior desenden arteri (PDA) oluşturur. Ayrıca Cx arterinin insanların %40 ila %50'sinde sinoatriyal nodun beslenmesini sağladığı gösterilmiştir [22] (Şekil 3).

2.2.2. Sağ Ana Koroner Arter (RCA)

Sağ koroner arter aortada sağ sinüs valsalvadaki orifisinden ayrıldıktan sonra genellikle tek büyük bir arter olarak pulmoner arterin arkasından atriyoventriküler olukta aşağı doğru seyreder ve bir dönüş yaparak posterior interventriküler olukta aşağı devam eder. Başlıca iki dalı vardır. Bunlar konus arteri ve sinoatrial arterdir [24]. Konus arteri RCA nın ilk dalı olabileceği gibi sağ koroner sinüsten de orjin alabilir ve ön yüzde seyreder, sağ ventrikülün beslenmesini sağlar. Sinoatrial dal ise RCA nın ikinci dalıdır ve posteriora doğru seyreder. İnsanların %50- 70 inde sinoatriyal nod arteri bu daldan kaynaklanır. Sağ atriumun önünden vena cava superiora doğru ilerler ve sinüs nodunu sarar. RCA sağ ventrikül ve sağ atriumun beslenmesinde önemli bir yer tutar. Sağ ventrikül içerisine en büyük dalı olan sağ akut marjin dalını verir. Akut

marjin dallarını verdikten sonra RCA anteriorda diafragmatik yüzde seyreder. Crux bölgesinde posterior desenden arter (PDA) ve posterolateral dallara ayrılır (PLD). PDA interventriküler septumun posteriorunu besler, PLD ise sol ventrikülün posterior duvarını besler. PDA nın orjin aldığı artere göre dominansi belirlenir. PDA RCA dan orjin alıyorsa sağ dominansi, Cx ten orjin alıyorsa sol dominansi , her ikisinden de orjin alması halinde kodominansi olarak adlandırılır. İnsanların %80 ninde sağ dominansi mevcuttur. %50-60 oranında atrioventriküler nod arteri crux seviyesinde RCA nın distal bir dalı olarak ortaya çıkar [25] (Şekil 4).



Şekil 4. Koroner arter anatomisi ve sağ dominansi [23].

2.3. KORONER DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ

Çeşitli fizyolojik koşullarda miyokardın oksijen ihtiyacı koroner arter dolaşımı ile sağlanır. Ortalama olarak kardiyak debinin %5 i normal koroner kan akımını oluşturur. Kütlesine göre en yüksek oksijen tüketimine sahip organdır. Enerji üretimi temel olarak oksidatif fosforilasyonla sağlanır, sadece % 5 i glikolitik metabolizma ile

gerçekleşir. İstirahat halindeki bir çizgili kas ile karşılaştırıldığında bazal oksijen tüketimi miyokardda 20 kat daha fazladır [26].

Miyokardın arteryal dolaşımdaki oksijeni kendine çekme oranı miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu olarak adlandırılır. Arteryal dolaşımdaki oksijenin %70-80i kalp kasına temin edilirken çizgili kaslar için bu oran %30-40 civarındadır [22].

$$Myokardiyal\ oksijen\ ekstraksiyon\ = \frac{oksijen\ tüketimi}{koroner\ kan\ akımı}$$

Miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu genel olarak sabittir (%70-80) ve egzersiz gibi miyokardın oksijen tüketiminin arttığı durumlarda miyokardiyal oksijen dağılmını artırmanın temel mekanizması, koroner kan akışının arttırılmasıdır ve sonuç olarak, koroner akış, miyokardın oksijen tüketimi ile güçlü bir ilişkidedir (Tablo 1). Miyokardiyal oksijen arz-talep oranındaki dengesizlikler, miyokard fonksiyonlarının bozulmasına neden olur [22].

Tablo 1. Miyokardiyal oksijen tüketiminin belirleyecileri [31].

Miyokardiyal Oksijen Tüketiminin Belirleyecileri
➢ Miyokardiyal gerilmede artış ➢ Kontraktilite ➢ Kalp hızı ➢ Depolarizasyon ➢ Aktivasyon ➢ Katekolaminlerin etkisi ➢ Yağ asidi alımı ➢ Bazal durumda hücre yaşamının korunması ➢ Yüke karşı kas boyutunda kısalma (shortening)

Koroner arter sistemi keskin sınırlarla olmasa da üç bölümde incelenebilir; epikardiyal arterler, prearterioller ve arterioller. Koroner kan akımı sistol ve diastolde farklı patternler gösteren pulsatil bir akımdır. Sistol esnasında ventrikül duvar gerilimine sekonder olarak ventriküllerdeki intramiyokardiyal damarlar kompresyona uğrar, arteriyal akım azalır. Diyastol esnasında ise koroner arter akımı artar ve subendokardiyal katmanların beslenmesi sağlanır. Epikardiyal koroner arterler direnç

oluşturan damar grubu değildir bu nedenle bu arterlerde basınç düşüşü görülmez. Ancak koroner arter lümenini ciddi şekilde obstrüksiyon uğratacak aterosklerotik plak varlığında anlamlı değişiklikler gözlenebilir. Koroner arter yatağındaki dirençten arterioller sorumlu tutulmaktadır [22].

Prearterioller, epikardiyal arterler ile miyokardiyal arterler arasındaki bağlantılar olup, koroner arterlerdeki vasküler direncin %25 ini oluştururlar. Görece duvar kalınlıkları arteriollere göre daha kalın olduğu için ortamdaki metabolitlerin difüzyonuyla oluşabilecek vazomotor yanıtlardan etkilenmezler. Öte yandan kan akışı değişikliklerinde myojenik bir cevapla arteriyollere yansıyan basıncı sabit tutma eğilimindedirler. Aortadaki artan basınca karşı proksimal prearteriollerde basıncı korumak için vazokonstrüksiyon gözlenir, koroner kan akımının azaldığı durumlarda ise vazodilatasyon ile perfüzyon basıncı sağlanır [22].

Arterioller koroner arter yatağındaki vasküler direncin %40-50 sinden sorumludurlar. Miyokardiyal metabolizmadaki değişikliklere myojenik aktivite ile hızlı yanıt verirler. Değişen vasküler tonusları nedeniyle basınç değişimleri fazladır. Arterioller, miyokardın farklı metabolik ihtiyaçlarında koroner kan akımını beş kata kadar attırabilir. Bu nedenle miyokardın beslenme ve oksijen ihtiyacını temel olarak olarak karşılarlar [22].

2.4. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı (KAH) koroner arter lümeninde kan akımını engelleyici yaygın aterosklerotik plak varlığıyla karakterize bir hastalıktır. Koroner kan akışında bozulma; miyokardın beslenmesi ve oksijenlenmesinde azalmaya neden olur. Dünyada ve ülkemizdeki ölüm sebeplerinin başında gelir. Yılda yaklaşık 7 milyon ölümden sorumludur [27]. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise her 33 saniyede 1 kişi KAH nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve 2018-2019 yılları arasında yaklaşık 240 milyon dolar KAH nedeniyle harcanmıştır [28]. 65 yaş altındaki ölümlerin 10 da 2 si KAH nedeniyle gerçekleşmektedir. 20 yaş üstü her yetişkinin birinde KAH mevcuttur [29].

20. yüzyılın başlarına kadar patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. KAH multifaktöriyel olarak değerlendirilir. Yaş, cinsiyet, genetik , aile öyküsü

değiştirilemez risk faktörleri iken , obezite , sigara , sedanter yaşam , beslenme rutini değiştirilebilir risk faktörlerindendir. Yapılan çalışmalarda ülkelerin gelişmişlik düzeyinin artması ve bireylerin sosyoekonomik koşullarındaki iyileşmenin KAH insidansında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Erkek cinsiyet, KAH den kadın cinsiyete göre daha çok etkilenmektedir. Tıbbi gelişmeler ışığında koroner arter hastalığının tanı ve tedavisindeki artış son kırk yılda koroner arter hastalığı nedeniyle ölüm oranın azalmasına neden olmuştur. Ancak yine de 40 yaş üstü bireylerde ölümlerin %25 i KAH kaynaklıdır [30].

Koroner arterlerdeki aterosklerotik değişikliklerin sonucunda koroner kan akımının azalmasına bağlı olarak miyokardın ihtiyacı olan oksijende azalma ve bu dengenin bozuk seyretmesi normal kalp fonksiyonları için tehdit edicidir. Farklı derecelerde ve miyokardın farklı bölgelerinde tutuluma neden olan miyokardiyal iskemi (anjina pektoris) sonrası klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Genellikle sternum yanında göğüste, sırtta ve üst ekstremiteye yayılan, dişler ve çeneyi de içerebilen baskı, gerginlik, ağrı, tariflenebilir bazen de gastroenterolojik patolojilerle karıştırılabilecek epigastrik bölgede yanma ve bulantı görülebilir. Hasta acil servise nefes darlığı ile de başvurabilir. Bu bulgular ani başlangıçlı ve tekrarlayıcı olabilir ve stres, soğuk, ağır öğünle beslenme vb. gibi predispozan bir faktör sonrası gelişebilir [30]. Anjina çoğunlukla eforla başlayabilir ve efor derecesinin artmasıyla, miyokardın artan oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve anjinada şiddetlenme görülebilir. Hastaların uzun ve şikayetsiz dönemleri olabilmesine karşın kararsız bir plağın yırtılması ile gelişebilecek tromboz ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle hastalar sessiz dönemlerde bile hayatı tehdit edici koroner arter lezyonlarına sahip olabilirler [31]. Hastaların semptomlarını tanımlamada ortak bir dil oluşturulabilmesi amacıyla Kanada Kalp Cemiyeti tarafından anjina sınıflandırılmıştır (Tablo2). Bazı durumlarda medikal tedavi ile hasta şikayetlerinde azalma sağlanabilirken ciddi olgularda invaziv işlemler gerekebilir [32].

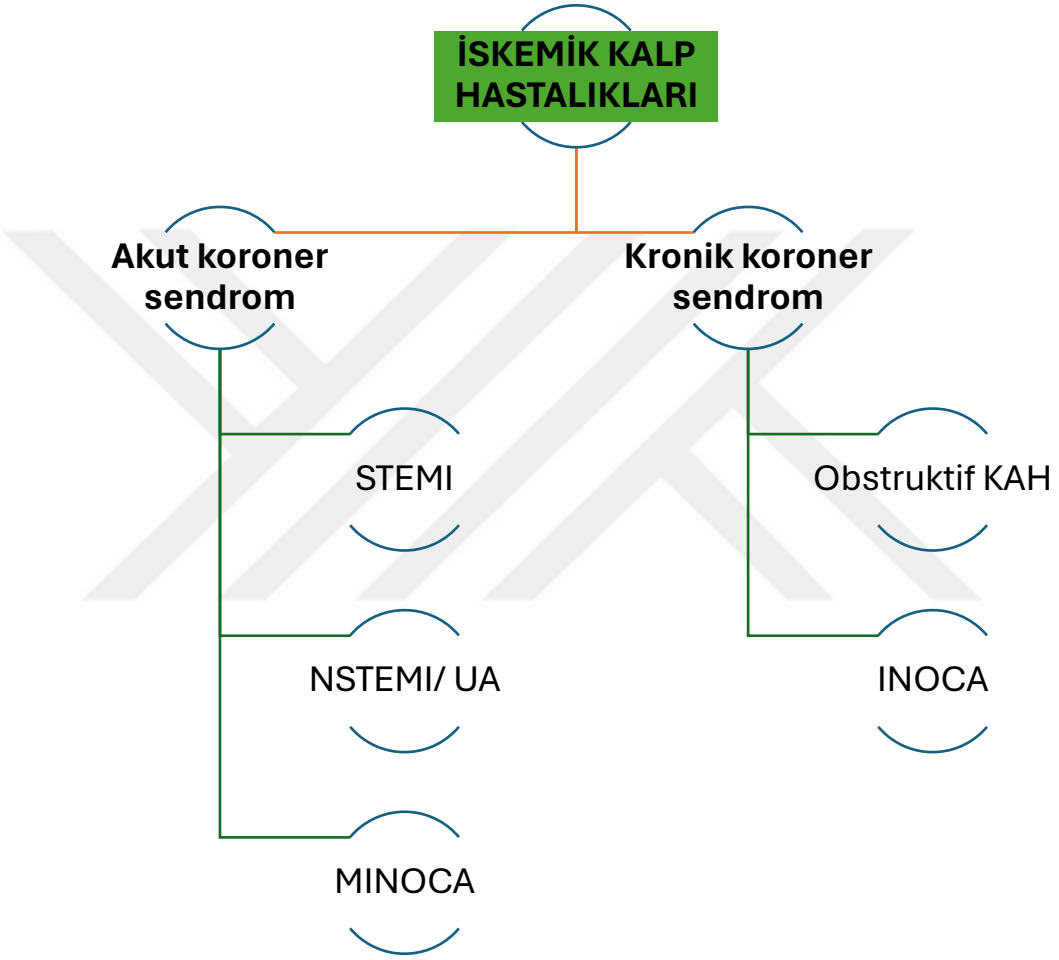
Tablo 2. Kanada Kardiyovasküler Derneği'ne göre anjina ciddiyetinin sınıflandırılması [32].

	Kanada Kardiyovasküler Derneği'ne göre anjina ciddiyetinin sınıflandırılması
Sınıf I	Yoğun eforla başlayan anjina varlığı, günlük aktiviteler (yürüyüş, merdiven çıkma vb) ile anjinanın olmaması
Sınıf II	Günlük aktivitelerde hafif zorlanma, hızlı yürüme, birkaç kat merdiven çıkma veya soğuk, stres, yoğun beslenme vb predispozan faktörler varlığında anjina gelişmesi
Sınıf III	Günlük fiziksel aktivitede belirgin zorlanma, düz yolda 100-200 m yürümekle veya bir kat merdiven çıkmakla anjina gelişmesi
Sınıf IV	Fiziksel aktivite gözetmeksizin istirahat halinde iken anjina gelişmesi.

2.4.1. Koroner Arter Hastalıklarının Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıkları (İKH) ya da koroner arter hastalıkları (KAH) farklı kaynaklarda aynı hasta grubunu tanımlamak için kullanılabilir. Hastalar sessiz iskemiden miyokard infarktüsüne bağlı ölüme kadar geniş bir yelpazede izlenebilir. İskemik kalp hastalıkları; akut koroner sendromlar ve kronik koroner sendromlar olmak üzere başlıca iki grupta incelenir (tablo1) [32]. Akut koroner sendromlar kararsız bir aterosklerotik plağın ani rüptürü ile ortaya çıkar. ST elevasyonlu MI (STEMI) , ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve unstabil anjina(UA) bu gurupta incelenir . Akut koroner sendromlar dışında kalan koroner arter hastalıkları ise kronik koroner arter hastalıklarını oluşturur. Stabil anjinası olan , yeni başlangıçlı kalp yetmezliği ile birlikte KAH düşünülen hastalar, akut koroner sendrom sonrası revaskülarizayon yapılmış veya yapılmamış, semptomatik veya asemptomatik hastalar kronik grupta incelenir. 2019 ESC kılavuzunda kronik koroner sendromlara yeni bir bakış açısı eklenmiştir. Koroner kan akımında azalmaya neden olacak obstrüksiyon barındırmayan ancak anjina tarifleyen hasta grubu kronik koroner sendrom başlığının altında INOCA (ischemia and no obstructive coronary artery disease) olarak belirtilmiştir [31]. Vazospastik anjina ve mikrovasküler anjina bu grup içinde değerlendirilen en sık klinik prezentasyondur. Kronik obsturktif koroner arter hastalığı için anjiografik olarak arter lümeninde %50 ve üzerinde darlığa yol açan lezyon gösterilmelidir. INOCA ise anjiografik olarak %50 nin altında stenoz bulgusu olan ancak miyokard iskemisi ile seyreden hasta grubunu tanımlar. Diğer bir yeni yaklaşım ise MINOCA (myocardial infarction and no obstructive coronary artery disease) ;

koroner angiografi yapılan ancak anlamlı obstrüktif lezyon bulunmamasına rağmen miyokard infarkt kliniği mevcut olan hastaları tanımlar . Altta yatan nedenler kardiyak olabileceği gibi (miyokardit, kardiyomyopati) non-kardiyak da olabilir (pulmoner emboli, sepsis vb) [33]. 2019 Koroner arter hastalıklarının (KAH) sınıflandırılması Şekil 5'te verilmiştir [31].



(KAH: koroner arter hastalığı, NSTEMI, non–ST-segment–elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment–elevation myocardial infarction; and UA, unstable angina, INOCA, ischemia and no obstructive coronary artery disease; MINOCA, myocardial infarction and no obstructive coronary artery disease)

Şekil 5. İskemik kalp hastalıklarının şematik gösterimi [31].

2.4.2. Koroner Arter Hastalığında Tanı

Koroner arter hastalığı tanısında noninvazivden invaziv yöntemlere kadar yararlanılabilen tetkikler mevcuttur. Elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi (EKO), akciğer filmi , kalp kateterizasyonu sık kullanılan tetkiklerdir [34]. Göğüs

ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuran hastanın ilk değerlendirilmesinde detaylı anamnez, fizik muayene sonrası ilk olarak temel tetkik elektrokardiyogram (EKG) görülmesidir. EKG oldukça basit, ulaşılabilir bir tetkik olmasına rağmen anjinası olan hastalarda tanı için çok yararlıdır. Akut koroner sendrom hastalarında STEMI ve NSTEMI ayrımının yapılması, aritmilerin varlığı, kronik hastalarda dal blokları, ventrikül hipertrofileri ile ilgili bilgiler verebilir. Kardiyak enzim takibi ; kreatinin kinaz (CK) ve troponin (T) akut koroner sendromlu hastalarda ilk tanıda ve tedavi yanıtının takibinin de yapılabilmesi için oldukça önemlidir. Kardiyak enzim düzey yüksekliğinde hastaya gerekli görülmesi halinde anjiografi işlemi uygulanır. Kronik stabil hastalarda lipid profili bakılması unutulmamalıdır. Tam kan sayımı, diğer rutin biyokimyasal tetkikler hastanın mevcut tıbbi durumu ile ilgili bilgi vermesi nedeniyle göz ardı edilmemelidir. Anjiografi iskemik kalp hastalıklarının tanısında altın standart yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle komplikasyonları da beraberinde getirebilmektedir. En sık görülen komplikasyonu kontrast nefropatisi, kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalar için tehdit edicidir. İatrojenik yaralanmalar da görülebilir. Tüm bunlara rağmen anjiografi hem görüntüleme sırasında seçili hastalarda perkütan işlem ile revaskülarizasyona olanak sağlaması hem de hastanın koroner arter anatomisi ve obstruktif lezyonlarının tanımlanabilmesi nedeniyle cerrahlar içinde vazgeçilmezdir. Transtorasik ekokardiyografi, ventrikül işlev bozukluklarını, atriyoventriküler ve semilunar kapakların, perikardın değerlendirilmesini, akut durumlarda ventrikül kontraktilitesi, ventriküler ve septal defektlerin tanımlanmasında kullanılır [35,36].

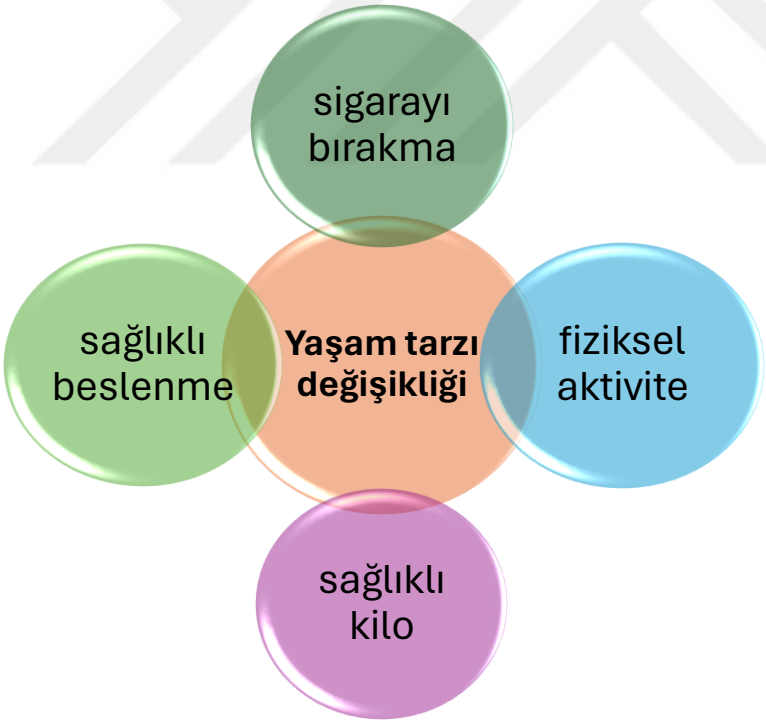
2.4.3. Koroner Arter Hastalığında Tedavi Yöntemleri

Kronik koroner sendromda (KKS) tedavi, ateroskleroz gelişimini, ateroskleroza bağlı aterotrombotik olayların görülme sıklığını azaltmak ve hastanın anjina vb semptomlarının giderilmesini amaçlar. Bu nedenle tedavinin büyük çoğunluğu ateroskleroz için risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasını kapsar. Yaşam değişikliği ve risk faktörlerinin kontrolü ile gelecekte yaşanabilecek kardiyovasküler olaylar ve ölüm riski büyük ölçüde azaltılır. 2016 ve 2019 yıllarında European Society of Cardiology (ESC) tarafından hazırlanan kronik koroner arter hastalığı tedavi ve yönetimi kılavuzlarında yaşam tarzı değişikliğine oldukça geniş yer verilmiştir.

Sağlıklı davranış şekilleri; sigarayı bırakma, sağlıklı beslenme rutinine sahip olma, fiziksel aktiviteye yer verme ve kilo kontrolünü sağlamaktır. Hastaları risk faktörlerine yönelik bilgilendirmek, sağlıklı davranışları yönetebilmeleri için multidisipliner yaklaşımda bulunmak (diyetisyen, sigara bıraktırma ekibi vb.) ve birinci basamak sağlık hizmeti desteği ile birlikte bunları kontrol edebilmek hastalığı önleme ve prognozunun iyi seyirli olabilmesi için atılması gereken başlıca adımlardır [31].

2.4.3.1. Yaşam tarzı değişikliği

Yaşan tarzı değişikliği koroner arter hastalığı gelişmeden ya da geliştikten sonra bu hastalığın prognozunu etkileyen önemli kriterlerdendir. Yaşam tarzı değişikliği içerisinde; sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma, fiziksel aktivitede artış ve sağlıklı beden kitle indeksine sahip olma gibi bir biri ile ilişkili durumlar sayılabilir [31] (Şekil 6).



Şekil 6. Yaşam tarzını değişikliğini içeren diagram [31].

2.4.3.1.1. Sigara içicisi olmak

Kronik koroner sendrom nedeniyle takipli sigara içicisi bir hastada sigaranın bırakılması sonrası mortalite %36 oranında azalmaktadır. 2019 ESC kılavuzunda

sadece aktif sigara içiciliği değil, pasif sigara içiciliğinden de kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Davranış değişikliği ve farmakolojik tedavilerden yararlanılabilir. Gittikçe dünyada ve ülkemizde de yaygınlaşan elektronik sigara kullanımının zararsız olduğu yanlış bir inanış olup farklı karboniller ve partikül yayılımına neden olmaktadır. Farmakolojik tedavilerin en yaygın olanı nikotin replasman tedavisidir [31].

2.4.3.1.2. Sağlıklı beslenme

Özellikle Amerika Birleşik Devletleri önde olmakla birlikte obezite küçük yaş gruplarını dahi etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Fast-food beslenmenin yaygınlaşması ile birlikte sağlıklı ve çeşitli besin tüketiminden giderek uzaklaştırılmıştır. Günümüzde farklı beslenme metodları üzerine halen çok konuşulsa da bilinen en etkili ve eski beslenme rutini akdeniz diyetidir. Akdeniz diyeti; meyve ve sebzelerden zengin, lifli gıdalar ve kurubaklagil içeren , doymuş yağ asitlerinin mümkün olduğunca azaltıldığı , düşük glisemik indeksli karbonhidratları tercih eden, sağlıklı protein kaynakları (balık , yumurta vb) ile desteklenen bir beslenme biçimi olarak açıklanabilir [31].

2.4.3.1.3. Kilo yönetimi

Obezite kalori alım ve tüketim dengesinin bozulması sonucu vücut yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkmasıdır. Obezitenin saptanmasında en çok kullanılan ve bilinen yöntem Beden Kitle İndeksi (BKİ)'dir. Sağlıklı bireylerde beklenen BKİ 20-25 kg/m dir. Obez kişilerde yaşam süresinin daha kısa olduğu ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminin daha sık gözlendiği tespit edilmiştir. Bir diğer risk faktörü olarak artmış bel çevresi ise yine santral obezite varlığının destekleyicisidir. Erkeklerde ≤94 cm (Asya ırkı için ≤90 cm), kadınlarda ≤80 cm altındaki bel çevresi ölçümleri azalmış KVH riski ile ilişkilendirilmiştir [31].

2.4.3.1.4. Fiziksel aktivite

Egzersiz, kardiyovasküler hastalıkları önleme ve hastalığa bağlı semptomların, giderilmesinde önemli bir yere sahiptir. Haftada üç kez otuz dakikalık orta şiddette

izotonik egzersizler (yürüme, yüzme vb) önerilmektedir. Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda insülin direncinin giderilmesi için de egzersiz önerilmektedir [31].

2.4.3.2. Farmakolojik tedaviler

Koroner arter hastalığındaki tedavi yöntemleri arasında önemli bir yere sahip olan non-invaziv bir yöntem olan medikal tedavide iskeminin giderilmesi, ölüm, reinfarkt, yaşamı tehdit eden aritmileri kapsayan istenmeyen olayların önüne geçmesi amaçlanır [31].

2.4.3.2.1. Antianjinal tedavi

2019 ESC kılavuzunda kısa etkili nitratlar anjina tedavisi için önerilmektedir. Kalp hızının kontrol altına alınabilmesi için ilk tercih betablokörler veya kalsiyum kanal blokörlerdir. İlk seçenek tedavilere yanıt alınamayan hastalarda uzun etkili nitratlar, ivabradin, ranolazin eklenmesi önerilmektedir [31].

2.4.3.2.2. Antiplatelet tedavi

Tüm kronik koroner sendrom (KKS) hastalarına günlük 75-100 mg asetil salisilik asit önerilmektedir. Asetil salisilik asit intoleransı olan kişilerde alternatif tedavi olarak günlük klopidogrel 75 mg önerilmektedir [31].

2.4.3.2.3. Antikoagülan tedavi

KKS hastalarında atrial fibrilasyon (AF) eşlik etmesi halinde yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) veya vitamin K antagonistleri (VKA) tedaviye eklenebilir. Yan etki profilinin düşük olması ve INR (international normalized ratio) takibi gerektirmediğinden ilk tercih olarak YOAK lar önerilmektedir [31].

2.4.3.2.4. Proton pompa inhibitörü

Antiplatelet tedavi ve/veya antikoagülan tedavi alan hastalarda gastrointestinal kanama riskini azaltmak için tedaviye proton pompa inhibitörü eklenmelidir [31].

2.4.3.2.5. Antilipidemik tedavi

Tüm KKS hastalarında statinler LDL düzeyine bakılmaksınızın tedaviye eklenmelidir [31].

2.4.3.2.6. Diğer tedaviler

Hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği, diyabet gibi hastalıkların eşlik ettiği KKS hastalarında anjiotensin converting enzyme inhibitörleri (ACE) ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) tedaviye eklenebilir [31].

2.5. REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİ

KKS tanısı ile takipli hastalarda aterosklerozu durdurmak, aterotrombotik olayları engellemek için tıbbi tedavinin ana yapısını optimal medikal tedavi oluşturur. Miyokardiyal revaskülarizasyon asıl tedavi olmamakla birlikte iki amaçla optimal medikal tedaviye ek olarak gerçekleştirilebilir. Bu amaçlar; hastanın anjina semptomlarını gidermek ve/veya prognozu iyileştirmektir. Perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greftleme (KABG) ile anjinayı hafifletmede daha başarılı olunduğu, antianjinal ilaç kullanımının azaltıldığı, egzersiz kapasitesinin arttırıldığı gösterilmiştir [31].

2.5.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Tarihçesi

Kalp cerrahisi, cerrahi tekniklerin bireysel gelişimi dışında birçok etmene bağlı olarak gelişimine devam etmiştir. Modern anestezinin gelişimi, kan transfüzyonu hakkında çalışmaların yapılması gibi diğer branşlardaki ve teknolojideki gelişmeler cerrahlar için engel teşkil edebilecek sorunların ortadan kalkmasına neden olmuştur. John Hopkins Hastanesinde Mc. Lean tarafından heparinin kullanılması ve aynı yıllarda Chargaff ve Olson tarafından heparinin protamin ile nötralize edilebileceği gösterilmiştir. [37,38] 1953'te Gibbon ile başlayan ekstrakorporeal dolaşım ile birlikte KABG uygulaması, 1955 yılında Mayo klinikte Kirklin tarafından Gibbon'ın geliştirdiği kalp akciğer pompası modifiye edilmiştir böylece kalp cerrahisinde çığır açan bir gelişme yaşanmıştır [39].

1912 yılında Nobel ödülünü kazanan Alexis Carrel, 1910 yılında sol koroner arter ile karotis arter anastomozunu köpeklerde gerçekleştirmiştir [40]. Anjina şikayetinin giderilmesi amacıyla 1916 yılında ilk kez cerrahi sempatektomi Thomas Jonnesco tarafından uygulanmış ve hastasında anjina tamamen düzelmiştir [41]. Claude Beck anjinanın giderilebilmesi için; koroner arter tıkanıklığına bağlı yetersiz myokardiyal kan akımının arttırılmasına yönelik tedavi arayışında idi. Granülomatöz

ve vasküler yapışıklıklara neden olarak miyokarda kan akışını arttırmak için perikard içine kas pedikülleri, omentum ve perikardiyal yağ dokusu yerleştirerek kollateral dolaşımı sağlamıştır. 1940 larda Beck yeni bir yöntem denemiş; aort ile koroner sinüs arasına bir damar grefti yerleştirilerek kalbe giden kan akışını arttırmıştır. Ancak yüksek mortalite nedeniyle bu prosedürden de vazgeçilmiştir [42]. Vineberg LIMA yı sol ventriküle implante etmiş ve kollateral gelişimi ile birlikte miyokardiyal beslenmenin sağlanabileceğini savunmuştur [43]. Hastalarda anjina semptomları gerilemiştir ancak ilerleyen yıllarda LIMA-LAD anastomozunun yapılabilmesiyle bu yöntem terk edilmiştir. Farklı cerrahlar tarafından LIMA ligasyonu ve implantasyonları denense de 20. yüzyılın ortalarında oksijenatör ve koroner anjiografinin gelişmesine kadar modern kalp cerrahisi pratiği gelişememiştir. 1953'te Rus cerrah Demikhov köpekte ilk başarılı LİMA-LAD anastomozunu yapmıştır ve iki yıllık açıklık bildirmiştir [44]. 1958 yılında Cleveland Kliniğinde Frank Mason Sones'in koroner anjiografiyi keşfetmesi ve bunu izleyen yıllarda Earl Shirey' in koroner anjiografiyi geliştirmesiyle koroner anatomi net değerlendirilebilmiş böylece kalp cerrahisinin modern çağı başlamıştır [45,46]. Aynı yıllarda Charles Bailey 7 hastada ekstrakorporeal dolaşım olmadan endarterektomi yapmıştır [47]. 2 Mayıs 1960 yılında New York'ta Goetz ve ekibi tarafından RIMA , RCA ya tantal ring kullanılarak anastomoz edilmiştir. Takiplerinde bir yıl içerisinde anjina yaşanmamıştır [48]. 1962 yılında ilk kez safen ven grefti (SVG) RCA' ya Sabinston tarafından anastomoz edilmiş ancak hasta üç gün sonra inme nedeniyle kaybedilmiş ve bu nedenle 1974 yılına kadar Sabinston bu vakayı yayınlamamıştır [49]. Garret ve DeBakey de 1963 yılında yaptıkları SVG-LAD anastomozunu yedi yıllık greft açıklığını gösterdikten sonra yayınlamışlardır [50]. 1964 yılında ekstrakorporeal dolaşım kullanmadan RIMA-RCA anastomozu yapan Rus cerrah Vasilii I. Kolessov 12 hastalık serisini yayınlamıştır [51]. Daha sonraları koroner arter bypass cerrahisinin altın standardını oluşturacak olan ilk LIMA-LAD anastomozu ise New York'ta Dr. George Green tarafından 1968 yılında yapılmıştır. Rene Favaloro, Cleveland Kliniğinde, oklüde RCA'ya SVG interpozisyonu ile ilk CABG'yi 1967'de gerçekleştirimiş ve 1968'de 50'den fazla benzer CABG prosedürünü hayata geçirmiştir [47]. Bu nedenle Favaloro, CABG'nin klinik uygulanabilirliğini ilk günlerinde göstererek modern çağda KABG' nin öncülerinden olmuştur.

2.5.2. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Endikasyonları

Akut koroner sendromlar gibi kesin koroner arter bypass cerrahisi gerektiren durumlar dışında cerrahi açısından endikasyon koymak zor olabilmektedir. Endikasyon belirlemek ve güncel bilgileri yenilemek amacıyla kılavuzlar oluşturulmaktadır. 2018 yılında ortak olarak; European Society of Cardiology (ESC) ve European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) tarafından düzenlenen miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzuna ait öneriler tabloda verilmiştir [31] (Tablo 3).

Tablo 3. Stabil anjina veya sessiz iskemi hastalarında revaskülarizasyon endikasyonları [31].

Koroner Arter Hastalığının derecesi (Anatomik/ Fonksiyonel)		**Sınıf[a]**	**Düzey[b]**
Prognoz için	Sol ana koroner arterde > % 50 darlık [c]	**I**	**A**
	Proksimal LAD' de > % 50 darlık [c]	**I**	**A**
	İki ya da üç damarda > %50 darlık[c] ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (SVEF≤ %35)	**I**	**A**
	Fonksiyonel testlerle kanıtlanmış geniş iskemi alanı (SV 'de > %10) veya invaziv FFR[d] da anormal değer	**I**	**B**
	Tek kalan damarda>% 50 darlık[c]	**I**	**C**
Semptom için	Hemodinamik açıdan koroner stenozu[c] bulunan ancak optimize tıbbi tedaviye yanıtsız[e] sınırlayıcı anjina varlığında	**I**	**A**

(a: tavsiye sınıfı, b: kanıt düzeyi: c: Belgelenmiş iskemi veya FFR ≤0.80 veya iwFR ≤0.89) ile tanımlanan hemodinamik olarak anlamlı bir lezyon veya majör bir koroner damarda %>90 darlık ile d: FFR'ye göre <0.75 prognostik olarak anlamlı bir lezyonu gösterir, e: Anti-anjinal tedavinin yoğunluğu ile ilgili olarak hasta uyumu ve istekleri göz önünde bulundurularak. LAD: sol inen arter, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonı, SV: sol ventrikül, FFR: fraksiyone akım rezervi) (2018 ESC/EACTS Myocardial revascularization guidline)

Revaskülarizasyon için tercih edilecek yöntem perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greftleme (KABG) olabilir. Hangi yöntemin hangi hastada uygulanabilir olacağı; koroner arterlerin anatomik yapısı ve beklenen cerrahi mortalitenin değerlendirildiği skorlama ile standardize edilmeye çalışılmıştır. PKG veya KABG sonrası beklenen revaskülarizasyonun oranı da seçilecek prosedür için önemli bir belirteçtir. Tıbbi tedavi, PKG veya KABG seçenekleri her hasta özelinde yarar- zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak, oluşabilecek serebrovasküler olay, böbrek yetmezliği, kan ürünü transfüzyonları, aritmi vb. komplikasyonlar, ölüm ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı olasılığı da değerlendirilerek hasta için kaliteli ve sağlıklı yaşamı sağlayabilme yönünde ağır basan prosedür tercih edilmelidir [31].

Operasyon öncesi dönemde mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan risk skorlaması sistemlerinden biri, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) skorlama sistemidir. Bir diğer skorlama sistemi ise Göğüs Cerrahisi Derneği (STS) skoru, kalp ameliyatlarından sonra erken ve geç mortaliteyi tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kalış süresi, inme ve reoperasyonlar dahil olmak üzere diğer ameliyat sonrası sonuçlar hakkında bilgi sağlaması açısından da avantajlıdır. Skorlama sistemleri arasındaki farklılıklar tabloda gösterilmiştir [31]. (Tablo 4)

Koroner arter hastalığına ait koroner lezyonların anatomik olarak kompleks yapıda olup olmaması; tam revaskülarizasyon beklentisi, ölüm riski ve diğer advers sonlanımlar (serebrovasküler olay vb) ile ilgili önemli bir belirteçtir. Aynı zamanda revaskülarizasyon için seçilecek prosedürün tipini belirler. SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru temelde SYNTAX çalışmasına göre belirlenmiş olan, anjiyografi sırasında saptanan lezyonun sayısına, lezyonun yaratmış olduğu çaptaki daralmaya, lezyonun yerleşimi gibi özellikleri kullanarak hazırlanan ve objektif bir bakış amaçlayan bir skorlama sistemidir. SYNTAX II skorlama sistemi ise 2020 yılında SYNTAX çalışma kohortunun retrospektif olarak incelenmesi sonucu oluşturulmuştur [31].

PKG ve KABG için uygun anatomik yapıda olan ve cerrahi için düşük mortalitede değerlendirilen hastalar için seçilebilecek revaskülarizasyon önerileri tabloda verilmiştir [31] (Tablo 5).

Tablo 4. Skorlama sistemleri arasındaki farklılıklar.

SKOR	AMAÇ	URL
Miyokardiyal Revaskülarizasyon veya AKS sonrası sonuçlar		
EuroSCORE II	Hastane içi mortalite tahmini	www.euroscore.org
STS	Hastane içi veya 30 günlük mortalite, ve hastane içi morbidite tahmini	www.sts.org
SYNTAX	PKG sonrası orta ve uzun dönem major advers kardiyak olay tahmini	www.syntaxscore.com
SYNTAX II	KABG veya PKG sonrası mortalite tahmini	www.syntaxscore.com
GRACE	AKS sonrası ölüm veya ölüm /MI tahmini	www.gracescore.org
İkili antiplatelet tedavi süresi		
PRECISE-DAPT	Koroner stentleme sırasında kısa (3-6 ay) ve standart/uzun (12-24 ay) ikili antiplatelet tedavi süresini belirlemek	www.precisedaptscore.com
DAPT	12 aylık sorunsuz ikili antiplatelet tedavisinden sonra standart ikili antiplatelet tedavi (12 ay) ve uzun ikili antiplatelet tedaviyi (30 ay) belirlemek için	www.daptstudy.org
Emboli ve kanama riski tahmini		
CHA_2DS_2-VASc	Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme riskinin tahmini (PKG varlığıında oral antikoagülan endikasyonunu belirlemede)	www.chadsvasc.org
HAS-BLED	Kanama riskinin tahmini, örneğin ikili antiplatelet ve oral antikoagülan tedavi düzenlenmesi (üçlü tedavi)	www.chadsvasc.org
ABC	Kanama riskinin tahmini, örneğin ikili antiplatelet ve oral antikoagülan tedavi düzenlenmesi (üçlü tedavi)	www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators
Kırılganlık		
Clinical Frailty Score	Kırılganlığı ölümün ve hastanede kalış süresinin bir göstergesi olarak değerlendirmek	http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm

(ABC = Age, Biomarkers, Clinical History; AKS= akut coroner sendrdom KABG = coroner arter bypass greftleme CHA_2DS_2-VASc = Cardiac failure, Hypertension, Age >_75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – Vascular disease, Age 65–74 and Sex category (Female); DAPT = dual antiplatelet treatment; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol; PKG = perkütanöz coroner girişim ; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy; STS = Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.)

Tablo 5. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon tipi için öneriler [31].

Koroner arter hastalığının derecesine göre öneriler	CABG		PKG	
	Sınıf[a]	Düzey[b]	Sınıf[a]	Düzey[b]
Tek damar hastalığı olan KAH				
Proksimal LAD'de darlık yok	**IIb**	**C**	**I**	**C**
Proksimal LAD'de darlık mevcut	**I**	**A**	**I**	**C**
İki damar hastalığı olan KAH				
Proksimal LAD'de darlık yok	**IIb**	**C**	**I**	**C**
Proksimal LAD'de darlık mevcut	**I**	**B**	**I**	**C**
Sol ana koroner hastalığı olan KAH				
Düşük SYNTAX skorlu (0-22) sol ana koroner hastalığı	**I**	**A**	**I**	**A**
Orta SYNTAX skorlu (23-32) sol ana koroner hastalığı	**I**	**A**	**IIa**	**A**
Yüksek SYNTAX skorlu (≥33) sol ana koroner hastalığı	**I**	**A**	**III**	**B**
DM eşlik etmediği üç damar hastalığı olan KAH				
Düşük SYNTAX skorlu (0-22) üç damar hastalığı	**I**	**A**	**I**	**A**
Orta SYNTAX skorlu (≥22) üç damar hastalığı	**I**	**A**	**III**	**A**
DM eşlik ettiği üç damar hastalığı olan KAH				
Düşük SYNTAX skorlu (0-22) üç damar hastalığı	**I**	**A**	**IIb**	**A**
Orta veya yüksek SYNTAX skorlu (>22) üç damar hastalığı	**I**	**A**	**III**	**A**

SYNTAX puan hesaplama bilgilerine http://www.syntaxscore.com adresinden ulaşılabilir. KABG = koroner arter baypas greftleme; KAH = koroner arter hastalığı; LAD = sol ön inen koroner arter; PKG = perkütan koroner girişim; SYNTAX = SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery, a :Öneri sınıfı b :Kanıt düzeyi, c :Kalp Ekibi cerrahi risk konusunda endişe duyuyorsa veya hasta Kalp Ekibi tarafından yeterli danışmanlık yapıldıktan sonra CABG'yi reddediyorsa PKG düşünülmelidir

Akut koroner sendromlarda KABG ve PKG arasında işlem sonuçlarına yönelik kıyaslama yapılabilecek kontrollü randomize çalışmalar yetersizdir. AKS'de revaskülarizasyon işleminin başarısını etkileyen en önemli etmenlerden birisi de zamanlamadır. STEMI hastalarında zaman gecikmelerinin mortalite üzerinde doğru orantılı etkisi mevcuttur. Genel yaklaşım olarak STEMI varlığında perkütan koroner girişimin uygulanamayacağı hastalarda, iskeminin devam etmesi ve geniş bir miyokard alanının hasarlanma riski olduğu durumlarda KBG bir tercih olabilir. NSTEMI (ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü) olgularının yaklaşık %5- 10 u KABG ye ihtiyaç duyar. Ancak elektif KABG cerrahisi yapılan diğer koroner arter hastalarına nazaran yüksek riskli olmaları nedeniyle kalp cerrahları için zorlu bir hasta

popülasyonunu oluştururlar. Bu hasta grubunda da PKG' nin uyumsuz olduğu haller dışında genellikle ilk tercih zaman yönetimi nedeniyle PKG dir [31].

2.6. KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS

2.6.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi

Kalp damar cerrahisi alanındaki gelişmeler yeni beklentileri de doğurmuştur. Hareketli bir organ olan kalp üzerinde incelik isteyen cerrahi işlemlerin yapılabilmesi için kanın ortamdan uzaklaştırılması, kalbin stabil kalmasının sağlanmasıyla posteriorda yer alan diğer yapılara rahat ulaşılabilmesi ve tüm bunlar sürerken diğer organ sistemlerinin de perfüzyonunun sağlanabilmesinin amaçlanmasıyla ekstrakorporeal dolaşım sistemi gündeme gelmiştir. İlk olarak 1812 yılında Le Gallois tavşanlarda karotis arter ve beyin arasında yapay dolaşım sağlasa da ekstrakorporeal dolaşım (EKD) sistemlerinin klinik olarak uygulanması 20. yüzyılı bulmuştur [52]. Temel olarak ihtiyaç duyulan üç ana durum mevcuttur; ilk olarak 1915 yılında McLean tarafından bulunan heparin sayesinde kalp akciğer makinesinin ihtiyacı olan antikoagülasyon sağlanmıştır., ikinci olarak kanın sistemde hareketinin sağlanması için bir pompa arayışı olmuştur ve son olarak da organ perfüzyonunun devamı için kanın oksijenlendirilmesi ile ilgili farklı yöntemler denenmiştir [53]. Kanı oksijenlendirme çabası ile 1869'da Ludwig ve Schmidt gaz dolu bir balon içerisinde antikoagülan ile buluşturulmuş kanı sallamışlardır. 188 de kanın sürekli olarak oksijenlendirilebileceğini Von Schröder hava kabarcıklı (bubble) oksijenatör ile göstermiştir [54]. Pulmoner tromboembolisi (PTE) olan bir hastada Dr. John Gibbon tedavi yöntemi olarak kanın toplar damardan alınıp oksijenlenebileceği bir cihazda toplanması ve daha sonra bir pompa vasıtasıyla tekrar atar damardan dolaşıma katılmasının faydalı olabileceğini düşünmüştür. Böylece kalp- akciğer makinesinin temelleri atılmıştır.1937 yılında hayvanlar üzerinde çalışmalarına başlayan Dr. John Gibbon 1953 yılında ilk kez IBM şirketi ile birlikte geliştirdiği kalp akciğer makinesini 26 dakikalık bir kardiyopulmoner bypass (KBP) süresi ile 18 yaşındaki ASD'li kadın bir hastada kullanmıştır [55]. KBP cihazının ilk başarılı kullanımı böylece gerçekleşmiştir. Devam eden vakalarda başarısızlıkla karşılaşan Dr. J. Gibbon

çalışmalarına ara vermiştir. Bu dönemde Walton Lillehei ve arkadaşları kontrollü kross sirkülasyon adı verilen bir yöntemi , çocuk hastada ,hastanın anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak gerçekleştirmiştir. Ancak sağlam kişinin perfüzyon amacıyla kullanılması tartışmalara neden olmuştur. Lillehie ve ekibinin geliştirmiş oldukları bubble oksijenatörle birlikte kross sirkülasyon terk edilmiştir [56]. Bubble oksijenatörler 1950 yıllardan itibaren kullanılmış 80li yıllardan sonra yerini daha efektif olan membran oksijenatörlerine bırakmıştır. Minnesota Üniversitesi'nde Lillehei ve ekibi, 1955'te Mayo klinikten Kirklin ile birlikte Gibbon' ın ilk olarak tasarladığı kalp akciğer makinesinde bazı modifikasyonlar yaparak başarılı bir klinik seri oluşturmuştur [57]. Böylece birçok merkezde açık kalp cerrahisi ameliyatlarının sayısı artarak devam etmiştir. Günümüzde de kalp akciğer makinesini güncel teknoloji ile buluşturmak için de devamlı olarak çalışmalar devam etmektedir.

2.6.2. Kardiyopulmoner Bypass Çalışma Prensibi

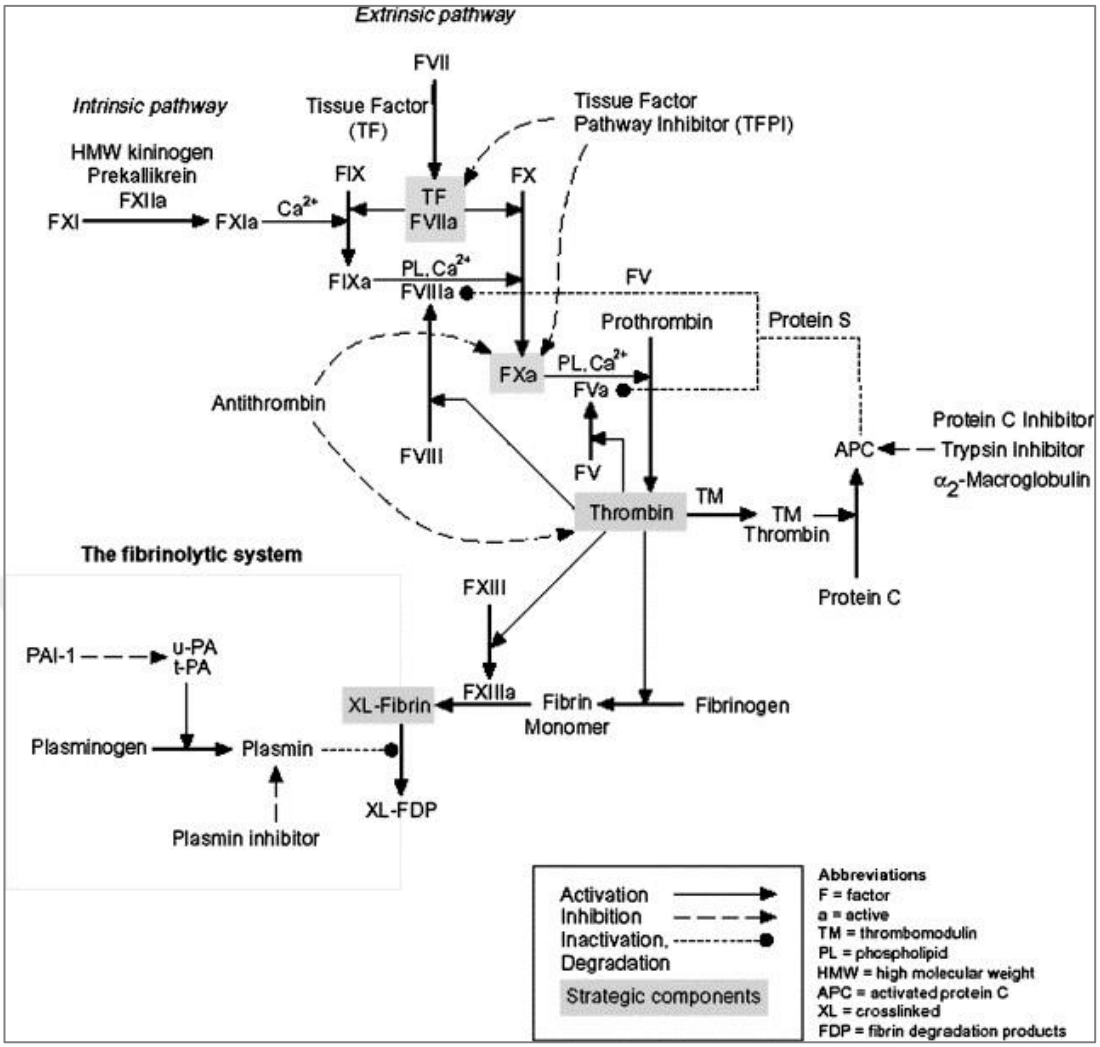
Kalp cerrahisi ameliyatlarında kalbin ve akciğerlerin, pompa ve gaz alışverişi fonksiyonlarının kalp akciğer makinesi aracılığıyla gerçekleştirilmesi kardiyopulmoner bypass veya ekstrakorporeal dolaşım olarak adlandırılır. Amaç vücuttaki venöz kanın yer çekimi ve vakum etkisiyle rezervuarda toplanması, biriken kanın santrifugal veya roller pompa ile oksijenatöre aktarılması ve oksijenlendirilen kanın doku perfüzyonun devamını sağlanması amacıyla kanı arteriyel sisteme aktararak kalp dışı organlarla buluşturmaktır. Bir ısı değiştirici yardımıyla da kanın ısısı ayarlanarak operasyon sırasında vücut sıcaklığı istenilen düzeylerde tutulabilmektedir. Venöz kan; inferior vena cava (IVC) , superior vena cava (SVC) , sağ atrium veya periferik venöz yapıdan kanüller yardımıyla sisteme toplanır, arteriyal sisteme yine kanüller yardımıyla aorta veya diğer periferik arter kanülasyonları ile katılır. KPB 'ta amaç organların optimal perfüzyonunun sağlanmasıdır. Normotermik ,non-pulsatil olarak devam eden KBP' ta öncelikli beyin olmak üzere diğer organların perfüzyonu için ortalama 2.2-2.4 L/dk /m^2 akım sağlanmalıdır. Genellikle, 35- 37°C 'de uygun antikoagülasyon sonrası ve %25 Hct'te perfüzyon süresince ortalama kan basıncı 40-80 mm/Hg da tutulmalıdır [58].

2.6.3. Kardiyopulmoner Bypass ile İlişkili İnflamatuar Yanıt

Kardiyopulmoner bypass sırasında inflamatuar yanıtın tetiklendiği bilinmektedir. Bu yanıtın temel başlatıcısı kanın yabancı bir yüzey ile temasından kaynaklanan koagülasyon kaskadının aktive olmasıdır [59]. Kompleman faktörleri ve diğer inflamatuar hücrelerden salınan IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve beta ile interferon (IFN)-gama gibi salınan sitokinler sistemik inflamatuar yanıtın (SIRS) oluşmasında yer alırlar. Diğer bir inflamasyon nedeni ise böbrek, karaciğer, ekstremiteler gibi uç organlarda aortik klempe sekonder gelişen iskemilerdir [60]. Organlarda ortaya çıkan iskemi de sitokin salınımına neden olarak inflamatuar yanıtı arttırır. SIRS sıklıkla sessiz seyretmesine rağmen bazı durumlarda majör organ disfonksiyonuna neden olabilir ve ölüme yol açabilir. Bu nedenle inflamatuar yanıtı azaltmak için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur.

Perfüzyon cihazına ait devrelerin heparin kaplanması, normotermi, pulsatil akış, vaka sırasında kortikosteroid, antioksidan kullanımı gibi teknik ve farmakolojik yaklaşımlar denenmiştir ve halen postoperatif SIRS etkisini azaltmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir [61].

Kanın ekstrakorporeal dolaşım sisteminde yabancı yüzeylerden geçişişi ile koagülasyon kaskadında intrinsik yol aktive olur. Ekstrinsik yolakta ilk uyaran ise arter duvarındaki travmaya sekonder, artmış doku faktörü (TF) ekspresyonudur [62]. Koagülasyon kaskadını açıklayan şema şekilde verilmiştir (Şekil 7) [63].



Şekil 7. Koagülaşyon yolağının şematik açıklaması [63].

KPB' ta hem intrensek hem de ekstrensek koagülasyon sisteminin aktive olması cerrahi sırasında antikoagülan tedavi gereksinimini doğurur [64]. Heparin kullanımının bir yan etkisi olarak da KPB'ta trombositlerin aktivasyonuna bağlı olarak heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) gelişebilir [65]. Heparinin koagülasyon kaskadında son basamaklarda yer alan antitrombin III aktivasyonunu arttırarak etki etmesi nedeniyle koagülasyon aktivasyonu heparine rağmen devam edebilir [63]. Yaygın trombozun önlenmesi ise koagülasyon sistemine karşı bir denge olarak fibrinolitik sistem ile sağlanır [66]. Endotel tarafından sentezlenen plazminojen, doku plazminojen aktivatörü tarafından (t-PA) plazmine dönüştürülür ve bu aktif form fibrin yapısını parçalayarak pıhtı oluşumunu engeller [67].

Alternatif, klasik ve lektin yolu olarak üç farklı yolaktan aktive olan kompleman sistemi kardiyopulmoner bypass sırasında da aktive olur. 35 farklı membran ve plazma proteininden oluşan bu sistem inflamatuar yanıtın güçlendirilmesinde ve sürdürülmesinde etkilidir. Kardiyopulmoner bypass sırasında öncelikli olarak kanın endotel dışı alanla teması nedeniyle alternatif yol (C3a, C5a) , heparin -protamin komplekslerinin oluşumu ile klasik yol (C4a, C3a) aktive olur. Kompleman sistemindeki tüm yolaklar C3 oluşumunda ortaktır ve amaç C5 üretimini sağlayarak membran atak kompleksini oluşturmaktır. Anaflatoksik ve kemotaktik özellikleri bilinen C3 ve C5 lökosit aktivasyonundan da sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca C3 trombosit agregasyonunda da uyarıcıdır [68,69].

2.7. KORONER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI YOĞUN BAKIM SÜRECİ

KABG planlanan hastaların hastaneye yatışından taburculuğuna kadar olan dönemdeki tüm bakımlar multidisipliner yaklaşım içermektedir. Bunun nedeni; hastalarda preoperatif, intraoperatif, postoperatif dönemde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Koroner bypass cerrahisi sonrası sağkalımın önemli bir belirleyicisi de yoğun bakım ünitesindeki süreçtir. Kardiyak cerrahi sonrası hastalarda birçok fizyolojik değişiklik izlenmesi kaçınılmazdır [70]. Hastaların bilinen preoperatif komorbiditeleri, intraoperatif gelişenler ve kardiyopulmoner bypassın etkileri bu değişikliklerden sorumludur. Yoğun bakım ünitesindeki amaç homeostazın sağlanmasıdır. Erken komplikasyonların önlenmesi, takibi ve kritik klinik duruma sahip hastaların yakın izlemi ve tedavisi için birçok parametre değerlendirilmelidir. Bu nedenle standardize edilmiş bir yoğun bakım takibine ihtiyaç vardır. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki takiplerinde ateş, solunum hızı, idrar outputu, sıvı giriş/çıkışı, ritim, ağrı gibi parametrelerin yanında invaziv monitörizasyon ile takip edilen arteryal kan basıncı, arteryal kan gazı, santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı gibi parametreler de incelenmektedir [71].

Yoğun bakım ünitesine hasta kabulü yapıldıktan sonra akciğer grafisi ile pnömotoraks ve hemotoraks gibi komplikasyonların varlığı değerlendirilir. Aynı zamanda akciğer grafisi endotrakeal tüp, dren ve intraaortik balon pompasının yerleşimini göstermekte de faydalıdır [71].

Kardiyopulmoner bypass sonrası inflamatuar yanıtta artış, respiratuar ve renal bozukluklar, sıvı elektrolit denge bozukluğu, aritmiler ve hipotermi beklenen durumlardır. Ayrıca cerrahi veya koagülopatiyle ilişkili kanamalar açısından dikkatli drenaj takibi yapılmalıdır. Operasyon sonrası organ hasarını en aza indirmek yeterli doku oksijenizasyonu ile sağlanmalıdır. Doku oksijenizasyonu için hastada yeterli kardiyak debi (2.2-4.0 L/dk /$m^{2)}$ sağlanması yoğun bakım takibinde birincil hedeftir [72]. Koroner arter bypass cerrahisinde kardiyopulmoner bypass sonrası her ne kadar miyokardiyal koruma gerçekleştirilse de kardiyoplejik arreste bağlı iskemi ve reperfüzyona sekonder ventrikül miyokard fonksiyonunda azalma izlenebilir. Cerrahi sonrası ilk 24 saatte geri dönüşlü olsa da ilk 6-8 saatte miyokardiyal depresyon belirgin olabilir [73]. Bu duruma reperfüzyon hasarına bağlı oksijen radikallerinin varlığı ve inflamatuar yanıt da katkıda bulunur. Hipotermi ve katekolamin düzeyinin yüksekliği nedeniyle hastaların çoğunda periferik vasküler vazokonstrüksiyon mevcuttur. Sistemik vasküler rezistansın (SVR) artışı ard yükün artmasına neden olur ve miyokardiyal depresyonu arttırır. Düşük kardiyak debi kliniğe ekstremite periferinde soğukluk, terleme, solukluk, pulmoner ödem, idrar çıkışında azalma ve metabolik asidoz izlenebilir [74].

Swan-ganz katateri ile termodilüsyon yöntemi tüm hastalarda kardiyak debiyi göstermekte güvenilir olmasa da fikir verici olabilir, aynı şekilde mikst venöz oksijen saturasyonundan doku perfüzuyonunu göstermek için yararlanılabilir. Etyolojiye yönelik pozitif inotropik tedavi ve sıvı resüsitasyonu ihtiyaç halinde geç kalınmadan uygulanmalıdır. İntraaortik balon pompası gibi mekanik destek tedavileri farmakolojik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda akla gelmelidir. Erken dönemde gelişen düşük kardiyak debi sendromu hastanın mortalitesinde artışa sebep olması nedeniyle yoğun bakım takiplerinde önem arz etmektedir [74].

Elektrokardiyogram ile postoperatif atrial fibrilasyon başta olmak üzere diğer aritmiler de yakından takip edilmeli ve tedavisi düzenlenmelidir. Hemodinaminin etkilendiği durumlarda kardiyoversiyon tedavisi uygun hastalarda tercih edilebilir [74].

Kardiyak cerrahi sonrası fast- track kardiyak anestezi tekniği çoğu merkezde benimsenmiş olup hemodinamisi stabil hastalarda postop 6. saatte ekstubasyon yapılır. Ancak eşlik eden KOAH, sigara içiciliği, pulmoner ödem gibi durumlarda uzamış ventilasyon görülebilir. Ekstubasyon sonrası solunum fizyoterapisine önem verilmesi gerekir. Uzamış yoğun bakım yatışı ve ventilasyonu olan hastalarda nutrisyon göz önünde bulundurulmalıdır [74].

Postoperatif kanamalar ne kadar ölümcül sonuçlar doğurabilse de, postoperatif kanamaların sadece % 1- 3 ü reeksplorasyon gerektirmektedir [75]. Koagülasyon bozukluğu, trombosit disfonksiyonu, heparine bağlı antikoagülan etki, fibrinoliz gibi birçok nedene bağlı gelişebilir. Genellikle medikal tedaviyle drenaj miktarı azalır ancak kardiyak tamponad gelişmesi veya kanama miktarında ani artış , kanamanın devamlılık göstermesi gibi durumlarda yeniden cerrahi işlem gerekebilir.

Doku oksijenizasyonun sağlanabilmesi ve miyokardiyal iskeminin önlenebilmesi için hematokritin % 26 altındaki değerlerde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir [76]. Trombositopeni, trombosit disfonksiyonu veya kanamalı hastalarda endike olması halinde trombosit süspansiyonu verilebilir. Pıhtılaşma faktörlerinin hemodilüsyona bağlı azalmasında ya da kanama nedeniyle kaybı halinde taze plazma verilebilir. Kan ürünleri transfüzyon yapılırken kan ürünlerinin saklama koşullarına, alerjik reaksiyonlara ve volüm yüküne dikkat edilmelidir [77].

Hastalar renal, gastroenterolojik ve nörolojik komplikasyonlar açısından da yakından izlenmelidir.

2.8. KORONER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ERKEN DÖNEMDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Koroner bypass cerrahisi sonrası artan tecrübeyle birlikte her ne kadar daha yaşlı bir hasta popülasyonuna sahip olunsa da mortalite ve morbidite yıllar içerisinde azalmıştır. Kardiyak cerrahi sonrası komplikasyonlar en çok operasyon sonrası erken dönemde (ilk 24 saat) gözlenmektedir [78]. Komplikasyonların çoğu hastaların preoperatif klinik durumları ve demografik özellikleri ile ilişkilidir ve daha önce de

bahsedildiği gibi geliştirilmiş preoperatif risk sklaları ile tahmin edilebilir. Komplikasyonlar erken mortaliteye ve uzamış hastane kalış süresine neden olmaktadır. Elektif olarak yapılan KABG de mortalite %1-3 oranında seyretmektedir. %1-3 oranında nörolojik olaylar izlenir, iskemik zeminde gelişen inme en sık karşılaşılan komplikasyondur. Aortanın klemplenmesi, plaklı veya kalsifik aorta, hipotansiyon, emboli, perfüzyon kusuru, atrial fibrilasyon inme için risk faktörüdür [79].

Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastaların %20-40 ında yeni başlangıçlı atrial fibrilasyon izlenebilir [80]. Postoperatif 2-4 . günlerde gelişme olasılığı yüksektir. İskemik inme, emboli, kalp yetmezliğine neden olabilir. Genellikle geri dönüşlü olsa da malign seyredebilir ve mortalitede artışa neden olabilmektedir. Tromboembolik olaylardan korunmak için hastalara oral antikoagülan (OAK) tedavi başlanmalıdır. OAK başlanan hastalar kanama açısından yakından takip edilmelidir. Hastanın klinik durumuna göre kardiyoversiyon uygulaması ve antiaritmik ilaçlar tedaviye eklenebilmektedir [81].

KABG uygulanan hastalarda postoperatif kanama en önemli komplikasyonlardan biridir. Yeniden cerrahi gereksinimi olan postoperatif kanamanın görülme sıklığı çalışmalarda %2.4-4.5 oranın gösterilmiştir [82]. Revizyona alınan vakalarda; hemostaz bozukluğu, sternum ve LIMA yan dallarına ait kanamalar, postoperatif kanamalardan sorumlu tutulmuştur. Ancak postoperatif eksplorasyon yapılan hastaların %12-42'sinde aktif kanama odağı saptanamamıştır. Bu hastalarda ise kardiyopulmoner bypassın bir sonucu olarak; hemodilüsyona bağlı koagülasyon faktörlerinin azalmasının, trombosit disfonksiyonunun, inflamatuar yanıtın ve hipoterminin postoperatif kanamaya neden olduğu düşünülmektedir [83].

Akut böbrek hasarı kalp cerrahisi sonrası diğer cerrahilere göre daha sık gözlenmektedir. Cerrahi sonrası mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olmakla birlikte hemodiyaliz ihtiyacı doğması halinde tedaviyi güçleştirmektedir. Akut böbrek hasarı üç grup nedenle açıklanabilir. İlk olarak düşük kalp debisi ve hipotansiyona sekonder hipoperfüzyona bağlı olarak gelişen iskemi, ikincil olarak antibiyotik, diüretik, anestezik vb maddelere bağlı toksik maruziyet, üçüncü olarak ise

kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen inflamatuar yanıtta salgılanan sitokinler, reperfüzyon sonrası açığa çıkan serbest oksijen radikalleri renal hasardan sorumlu tutulmaktadır [84]. Postoperatif dönemde nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak, ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutulması, yeterli sıvı replasman tedavisinin yapılması akut böbrek hasarından korunmak için izlenmesi gereken adımlardır.

Akut miyokard enfarktüsü koroner bypass cerrahisi sonrası erken dönemde greftlerin trombozuna, anastomozda meydana gelen darlığa , spazma veya yetersiz revaskülarizasyona bağlı meydana gelmektedir. Greft ilişkili olmayan durumlar ise yeterli miyokard korumasının sağlanamadığı hastalar, hava veya plak embolisidir. Postoperatif dönemde %12 civarında görüldüğü belirtilse de, %3 hastada klinik bulgu vermektedir [85]. EKG takibi ve EKO da azalmış duvar hareketlerinin yanı sıra hemodinami ve diğer biyokimyasal parametreleri şüpheli hastalar acil revaskülarizasyon kararı için değerlendirilmelidir. Malign aritmiler de erken dönemde uyarıcı olabilmektedir. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda anjiyografik olarak %60 ında greft ile ilgili patolojiler saptanmıştır [86]. Mortalite, postoperatif miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda oldukça yüksektir.

Kardiyak cerrahi sonrası şiddetli hipotansiyon ve sistemik vazodilatasyon ile klinik bulgu veren ve yüksek doz pozitif inotropik destek ihtiyacı bulunan hastalarda vazoplejik sendrom akla gelmelidir. Kardiyak cerrahi sırasında; kardiyopulmoner bypass maruziyeti, inflamatuar mediatörler ve endotoksinler, vasküler düz kas hücrelerinin yanıt verme yeteneğini bozarak endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Nitrik oksit (NO) üretimi artar ve vazodilatasyon gözlenir [86]. Klinik belirtiler arasında düşük kan basıncı, yetersiz doku perfüzyonu ve organ disfonksiyonu yer alır. Hastalarda, yeterli kan basıncını sürdürebilmek için yüksek dozlarda vazopressör (örneğin fenilefrin veya vazopressin) gerekebilir. Yönetim stratejileri arasında sıvı dengesini optimize etmek, vazopressörleri dikkatli kullanmak ve vasküler tonusu geri kazandırmak için alternatif tedavileri (örneğin metilen mavisi veya hydroksikobalamin) düşünmek yer alır [78].

2.9. POZİTİF İNOTROPİK AJANLAR VE ETKİ MEKANİZMASI

Kardiyak cerrahide perioperatif olarak kullanılan inotropik ajanlar, hücre içi kalsiyum düzeylerini yükselterek sistolik etki oluştururlar. Bu etkiler; fosfodiesteraz enzim inhibisyonu, intrasellüler c-AMP artışı, beta adrenerjik reseptör regülasyonu ile oluşmaktadır. Sistol sırasındaki etkiyi oluşturabilmenin bir başka yolu ise miyokart proteinlerinin kalsiyuma olan afinitesinin arttırılmasıyla oluşturulmaktadır [87].

2.9.1. Adrenerjik Agonistler

Sempatomimetikler; alfa, beta ve dopaminerjik reseptörler üzerinden etki ederek inotropik ve periferik vazoaktif etkiler oluştururlar. Alfa reseptörler uyarıldıklarında G proteinleri yolu ile fosfolipaz C'yi uyarır ve sarkoplazmik retikulumda depolanmış olan kalsiyumun salınmasıyla birlikte intrasellüler kalsiyum düzeyi artar. Beta reseptörlerin uyarılmasıyla birlikte G proteinleri aktive olur ve adenilat siklazı aktive ederek c-AMP oluşumuna yol açarlar. c-AMP'nin katalizlediği fosforilasyon reaksiyonları sonucunda intrasellüler kalsiyum miktarı artar. Sonuç olarak kontraktilite artar. Dopaminerjik reseptörler de uyarılmaları durumunda c-AMP düzeylerinin artması yoluyla kas kontraktilitesi arttırılır. Aynı zamanda dopaminerjik reseptörler koroner, böbrek splenik ve serebral vasküler ağında bulunur ve c-AMP artışı bu damarlarda vazodilatasyona yol açar [87]. Beta adrenerjik reseptörler c-AMP bağımlıdır ve myositlerde potasyum biriktirerek ve magnezyum düzeylerini azaltarak aritmojenik etkiye yol açarlar [88].

2.9.1.1. Adrenalin

Adrenalin, adrenal medullada sentezlenen endojen bir beta agonist katekolamindir. Adrenal medulladan adrenalinin salınımı çizgili kasları desteklemek, vazokonstrüksiyonu sağlamak, stres cevabı düzenlemek, doku plazminojen aktivatör salınımı artırmak gibi önemli görevleri vardır. Düşük dozlarda beta reseptörler üzerinden etki ederek bronş ve damar düz kaslarında gevşeme, pulmoner damar basıncında azalma, kardiyak debide artış sağlar. Yüksek dozlarda ise alfa reseptörler üzerinden etkinlik göstererek vazokonstrüksiyona yol açar. Trombosit agregasyonunu arttırması ile de tromboembolik olayların gelişmesine yol açabilir. Adrenalinin, dopamin ve dobutaminle eşdeğer dozlarında daha az kronotropik etkisi mevcuttur [89].

2.9.1.2. Noradrenalin

Aynı zamanda bir nörotransmitter olan ve adrenalinin öncülü olan bu ajan alfa ve beta reseptörleri, alfa reseptör üzerinden daha baskın olmak üzere iki reseptör üzerinden etkinlik gösterir. Kalpte beta 1, bronş ve damar düz kaslarında beta 2 reseptörleri üzerinden etki gösterir. Düşük dozlarda kardiyak etkisiyle vasküler alfa etkinliği eşitlenir. Yüksek dozlarda ise alfa reseptör etkinliğinin baskın olması nedeniyle vazokonstrüksiyon yapar. Pulmoner vasküler basıncı arttırdığından dolayı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda semptomların artmasına yol açabilir. Böbrekte vazokonstrüksiyona yol açar ancak; düşük doz dopaminle kombinasyonunda böbrek perfüzyonunu arttırıcı ve idrar akımını arttırıcı etkisi de mevcuttur. Volüm replasmanı ve diğer inotropik ajanlara yanıt vermeyen sepsis durumlarında öncelikli tercih edilmesi gereken bir ajandır [90].

2.9.1.3. Dopamin

Sentez yolağında noradrenalinin prekürsörü olan dopamin; renal, mezenterik, koroner yataktaki dopaminerjik reseptörleri uyararak etki gösterir. Dopamin düşük dozlarda renal ve splanknik arteriyel yataktaki reseptörleri uyararak vazodilatasyon sağlarlar. Orta derecedeki dozlarda vasküler yatak ve miyokartta adrenerjik nöronlarda noradrenalin salınımını arttırarak beta adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla da kardiyak aktivite ve vasküler rezistansını arttırır. Yüksek dozlarda direkt alfa adrenerjik reseptör uyarısına bağlı olarak kalp debisi ve vasküler rezistansta artışa yol açar. Kalp cerrahisi sonrası adrenalin ve diğer katekolaminlere göre göre daha fazla taşikardiye yol açtığı gösterilmiştir. Pulmoner kapasitans venlerinde vazokonstriksiyona ve dolayısıyla sol atriyum basınçlarını arttırır [87]. Dopamin aynı zamanda endokrin aynı zamanda nörotransmitter görevi görmektedir. Düşük dozlarda dopamin prolaktin seviyelerini arttırmada etkilidir [92].

2.9.1.4. Dobutamin

Sentetik bir katekolamin olan dobutamin; alfa-1, beta-1 ve beta -2 reseptörlerini uyarır. Alfa-1 etkinliği zayıf olmasına karşın beta-1 ve beta-2 reseptör etkinliği yüksektir. Alfa-1 reseptörlerinin vazokonstriksiyon etkisi ile beta-2 reseptör vazodilatasyon etkisinin birbirini sönümlendirmesinden dolayı dobutaminin periferik vasküler tonusa etkisi azdır. Dopaminerjik reseptörlere etki etmemesinden dolayı

dolayı dobutaminin renal perfüzyonu üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Ventriküler asist device ile takip edilen hastalarda bile dobutaminin kardiyak debiyi %10-15 arasında arttırdığı ve vasküler sistemik basıncı azalttığı izlenmiştir. Dobutamin aynı zamanda pulmoner arteryal basıncı azaltmasından dolayı pulmoner hipertansiyonu bulunan hastalarda öncelikle tercih edilmesi gereken ajanlar arasında bulunmaktadır. Dobutaminin uzun süre kullanımında özellikle beta adrenerjik reseptör down regülasyonuna yol açtığından uzun süreli kullanımlarda fosfodiesteraz inhibitörü de tedaviye eklenmelidir [92,93].

2.9.1.5. İzoprotrenolol

Sentetik nonselektif ve saf beta agonisti olan izoprotrenelol; kalp hızını ve debisini arttırır, iskelet kası, mezenterik ve böbrek damarlarını genişletir. İzoprotrenolol aynı zamanda diyastolik basınçta azalmaya neden olur böylece koroner perfüzyon basıncını düşürür bu nedenle koroner arter hastalığı olan hastalarda tercih edilmemektedir. İzoprotrenolol aynı zamanda kuvvetli bir inotropik, kronotropik ve vazodilatör bir ajandır. Pulmoner arter basıncını ve pulmoner resistansı düşürürken vazodilatasyon ile sistemik vasküler tonusu düşürücü etkileri de bulunmaktadır [86]. Kalp transplantasyonları ve mitral kapak cerrahisi sonrası görülebilen postoperatif düşük debi ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde izoprotrenolol tercih edilir [94].

2.9.2. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Fosodiesteraz inhibitörleri inotropik etkilerini; damar düz kaslarında, trombositlerde ve kalp kaslarındaki sarkoplazmik retikulumdaki fosfodiesteraz III enzimini inhibe ederek gösterirler. Kalpte kronotropik etki oluşmadan sadece kontraktiliteyi arttırmasındaki temel neden cAMP'yi AMP'ye çeviren fosfodiesteraz III enziminin inbisyonu dolayısıyla intrasellüler cAMP düzeylerindeki artıştır. Vazodilatör etkileri beta agonistlerden fazla olan fosfodiesteraz inhibitörleri pulmoner arterlerde güçlü vazodilatasyona yol açar [95]. Etkilerini enzim inhibisyonu üzerinden yaptığından beta agonistlerde olduğu gibi reseptör down regülasyonu görülmez ve uzun süreli kullanımlarda etkilerinde azalma izlenmez. Beta agonistlerle kombine olarak kullanılabilmektedirler. Pulmoner vasküler resistansı direkt olarak etkileyerek düşürebildikleri gibi aynı zamanda kardiyak debiyi arttırıp pulmoner kapiller wedge basıncını indirekt olarak düşürmektedirler. Kardiyak etkide sistolik etkileri kadar

diyastolik etkileri de önemlidir. İnternal mamarian arter spazmını önleme tedavisinde fosfodiesteraz inhibitörtlerinin önemi büyüktür. Klinik kullanımda olan, milrinon, enoksimon ve bu ajanların prekürsörü olan amrinon bilinen fosfodiesteraz inhibitörlerindendir [96].

2.9.2.1. Amrinon

İlk fosfodiesteraz III enzim inhibitörlerinden olan amrinon dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan önemli bir ajan olmuştur. Fakat amrinonun trombositopeniye yol açmasından dolayı bu ajan günümüzde kullanılmamaktadır [97].

2.9.2.2. Milrinon

Selektif fosfodiesteraz III enzim inhibitörü etkisinin yanında sarkolemmal kalsiyum ATPaz üzerinden kalsiyum kanal agonizması gösteren milrinonun inotropik etksi amrinonun etkisinden yaklaşık 12-15 kat daha fazladır. Oral milrinon kullanımının etkisini araştıran PROMISE (Prospective Randomized Mylerinone Survival Evaluation) çalışmasında mortalite artışı gösterilmiş ve oral kullanım tedaviden kalkmıştır. Milrinonun atılımı böbrek yolu ile gerçekleşir bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz %50 oranında azaltılmalıdır [98,99].

2.9.2.3. Enoksimon

Milrinonun etkisinin onda birine sahip olan enoksimon intravenöz kullanımda kalıcı hemodinamik etkilere sahiptir. Kardiyak cerrahide kardiyopulmoner bypasstan çıkılamaması durumlarında özellikle miyokard fonksiyonları bozuk olan hastalarda kalp debisini sabitleyip dolum basıncını düşürdüğünden dolayı kullanılmaktadır. Kan basıncında hafif düşmeye yol açar fakat; kalp hızını etkilemez. Karaciğer yolu ile atıldığından karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır [87].

2.10. VAZOPLEJİK SENDROM

Vazoplejik sendrom kardiyak cerrahi sonrasındaki ilk 24 saat içerisinde sık görülen bir komplikasyondur. Postoperatif kardiyak cerrahi sonrası görülme sıklığı %5- %44 oranında değişmektedir. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası birçok hastanın pozitif inotropik destek ihtiyacı bulunabilmektedir. Ancak bazı durumlarda

pozitif inotropik destek tedavisi ve sıvı ressüsitasyonu, gelişen hipotansiyonu tedavi etmekte yetersiz kalmakta ve 36-48 saate uzamış hipotansiyon doku perfüzyonunu bozarak organ bozukluklarına ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Vazoplejik sendrom postoperatif kardiyak cerrahi sonrası genellikle ilk 24 saatte ortaya çıkan hipotansiyon (ortalama arter basıncı < 65 mm Hg) , sistemik vasküler rezistansta azalma (<800 dynes s/cm^5) olmasına rağmen kardiyak indeksin korunduğu (>2.2 L/min/m^2) periferik vazodilatasyonla seyreden klinik bir durumdur [94]. Etyolojisi tam olarak kesinlik kazanmasa da hastaların perioperatif risk faktörleri ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İleri yaş, düşük ejeksiyon fraksiyonu, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, ACEİ inhibitörü, dobutamin, milrinon, heparin gibi preoperatif dönemde kullanılan ilaçlar, kardiyopulmoner bypass ve aortik klemp süresinin uzun olması gibi intraoperatif etmenler vazoplejik sendrom gelişme riskini arttırmaktadır [100,101].

2.10.1. Vazoplejik Sendrom Patofizyoloji

Sağlıklı insanlarda düz kas kasılması hücre içi kalsiyum metabolizması ile düzenlenir [96]. Hücre içi kalsiyumun artması ile birlikte kalsiyum kalmoduline bağlanır ve miyozin hafif zincirini (MLC) fosforilasyonunu sağlayan miyozin hafif zincir kinaz aktive olur. Miyozin hafif zincirininin fosforile olması ile aktin ve miyozin arasındaki çapraz bağlar aktive olur ve kasılma meydana gelir. Miyozin fosfataz enzimi ile miyozinin defosforilasyonu da gevşemeye neden olur. Noradrenalin, vazopressin, anjiotensin gibi farmakolojik maddeler hücre içi kalsiyum miktarını G proteinleri uyararak arttırır ve vazokonstriktör etki oluştururlar. Öte yandan nitrik oksit ve natriüretik peptid gibi maddeler guanil siklazı aktive ederek siklik guanil monofosfat (cGMP) miktarını arttırırlar. cGMP artışı ile kalsiyumun hücre içi girişi inhibe olur ve miyozin hafif zincirlerinin defosforile olmasına neden olan miyozin fosfataz aktivitesi artar, kas gevşer [100]. Böylece vazodilatör etki meydana gelir. Kardiyopulmoner bypass sırasında birçok fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve vazokonstriksüyona neden olan maddelere karşı duyarlılık gelişebilir böylece vazodilatasyon tetiklenir vazopleji meydana gelir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında ve sonrasında inflamatuar yanıta neden olabilecek birçok değişiklik meydana gelir. Kanın vücut dışında bir sistemde yapay

yüzeye teması, heparin- protamin kompleks oluşumu, proteinlerin denatüre olması, hemoliz, aortik klempin kaldırılmasından sonra iskemik organlarda reperfüzyon sonucu oluşan iskemi-reperfüzyon hasarı gibi değişiklikler inflamatuar yanıta neden olur. Koagülasyon, fibrinoliz ve kompleman kaskadı aktive olur. Aktive olan makrofajlardan ve diğer mediatör hücrelerden sitokinler salınır [103]. Il-6, IL-1 , TNF- alfa gibi inflamatuar maddelerin miktarı artar. IL- 6 hücre içi kalsiyumu azaltarak cAMP üretimini arrtıran bir dizi sinyalizasyon ile vazodilatasyona neden olur. Tüm bu değişiklikler sonucunda ortaya çıkan sistemik inflamatuar yanıt vasküler tonusun kaybolmasına neden olur ve vazopleji gelişimini destekler.

Aynı zamanda IL-6, TNF- alfa gibi mediatörler katekolamin reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe ederler böylece septik hayvan modellerinde gösterildiği gibi inflamatuar yanıtın uzamış dönemlerinde katekolaminlere karşı duyarsızlık gelişir [104]. Klinik olarak artan katekolamin dozlarına karşın, vazoplejinin ortadan kalkmaması benzer şekilde açıklanabilir.

Nitrik oksit (NO) vasküler tonusun önemli bir düzenleyecisidir ve nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arginin amino asidinden sentezlenir. Nitrik oksit sentaz enziminin iki formu bulunmaktadır. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) kalsiyum bağımlıdır, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi ise kalsiyum bağımlı değildir . eNOS sabit düzeylerde NO üretimine katkıda bulunurken, iNOS inflamatuar mediatörlerce indüklenir ve çok daha yüksek NO seviyelerini oluşturur(3). Yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner bypassın süresi ile doğru orantılı olarak akciğer dokusunda iNOS ekspresyonunda ve NO miktarında artış gösterilmiştir. NO düz kas hücrelerinde cGMP yoluyla miyozin hafif zincirin defosforilasyonuna neden olur, aynı zamanda adenozin trifosfataz (ATP) bağımlı potasyum kanallarını açarak hücre hiperpolarize olur böylece hücre içi kalsiyum girişi azalır ve vazodilatasyon gerçekleşir [100].

Şok durumunda baroreseptör ve kemoreseptörlerin inflamatuar sitokinler ile uyarılması sonucu sempatik sistem aktive olur ve katekolaminler salınır, aynı zamanda hipofizden vazopressin salınımı da gerçekleşir. Vazopressin NO salınımı inhibe ederek vazokonstrüksiyondan sorumludur. Uzayan hipotansiyon ve şok durumlarında

vazopressinin kan düzeyi gittikçe azalır (6). Yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner bypass sonrası kan vazopressin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir [100].

Hidrojen sülfit (H2S) gaz halinde bir transmitterdir ve L-sistein amino asidinden B6 vitaminine bağımlı sistatiyonin-β-sentaz veya sistatiyonin-γ-liyaz eznimleri aracılığıyla sentezlenir. Sitoprotektif etkilerinin yanı sıra ATP bağımlı potasyum kanallarının aktivasyonu ve diğer birçok enzimatik aktivite ile vazodilatasyonla birlikte şok gelişimine neden olur [100].

2.10.2. Vazoplejik Sendrom Tedavisi

Vazoplejik sendrom tedavisi için oluşturulmuş herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Tüm şok tedavilerinde olduğu gibi etkin sıvı replasman tedavisi ve vazoaktif ajan kullanımı vazoplejik şokun tedavisinin temelini oluşturur. Aşırı sıvı yüklenmesi ve hemodilüsyondan kaçılarak hipovolemi tedavi edilmelidir. Ortalama kan basıncı distal organ perfüzyonu sağlanacak şekilde 65 mm-Hg üzerinde tutulmalıdır. Vazopressör ajan olarak katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, fenilefrin), dopamin, vazopressin kullanılabilir. Norepinefrin her ne kadar ilk basamak tedavi olarak kullanılsa da katekolaminlere yanıtsız hastalarda artan dozlarda vazokonstriktör kullanımının periferik iskemi, mezenter iskemisi , asidoz gibi ciddi yan etkileri bulunması kullanımını sınırlandırmaktadır [103].

Vazopressin NO salınımının inhibisyonu, katekolaminlere olan duyarlılığın artması ve kendi reseptörü üzerinden hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak vasküler tonusu düzenler. Damar duvarında kasılma yönünde olan etkileri nedeniyle koroner bypass cerrahisi sonrası azalan vazopressin düzeyi göz önüne alındığında vazoplejide, vazopressin tedavi için bir seçenek olmuştur [100].

NO sentezinin veya reseptör sinyalizasyonun kısıtlanması vazoplejik sendromda görülen vazodilatasyonun tedavisinde temel olarak hedeflenebilir. Bu amaçla NO Sentaz ve Guanil Sentaz enziminin inhibisyonuna neden olan sıtma ve methemoglobunemi tedavisinde kullanılan metilen mavisi, vazoplejik sendromda vazokonstrüksiyon etkisi nedeniyle bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak Monoamin Oksidaz enzim inhibisyonu da yaptığı için serotonin üzerinden etkili olan

antideprasan kullanan hastalarda serotonin sendromuna neden olabilmektedir. Farklı cerrahi gruplar metilen mavisini preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kullanmışlardır [100].

Vitamin B12 nin stabil bir bileşiği olan hidroksikobalamin siyanür zehirlenmesinin yanı sıra son dönemlerde vazoplejik şok tedavisinde de gündeme gelmiştir. Temel etki mekanizması net olmamakla birlikte; NO Sentaz aktivitesini azaltarak vasküler tonusu arttırdığı ve hidroksikobalaminin içeriğindeki kobalt iyonunun NO ile kompleks oluşturarak dolaşımdaki NO miktarının azalttığına dayanmaktadır [105].

2.10.2.1. B12 vitamini

İnsan vücudunda endojen olarak bulunmamasına rağmen, temel yapıtaşı olan DNA sentezinde rol oynayan B12 vitamininin dört türevi vardır. Bileşikler kobalamin grubuna bağlanan gruba göre isimlendirilir. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin stabil bileşiklerdir deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise dokulardaki aktif formdur [106].

Hayvansal kaynaklardan diyet ile temin edilmesi nedeniyle B12 vitaminin yetersiz alımı hastalarda çok çeşitli klinik bulgulara sebep olmaktadır. B12 vitamini eksikliği; ellerde ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, yürüme güçlüğü, hafıza kaybı ve bilişsel gerileme gibi semptomlara yol açabilir, genişlemiş ve düzensiz şekilli eritrositlerle karakterize megaloblastik anemiye neden olabilir, uzun süreli eksikliği ise, kardiyovasküler hastalık, depresyon ve infertilite riskini arttırabilir.

Kobalamin olarak da bilinen B12 Vitamini, vücuttaki çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda çok önemli bir rol oynar. B12 vitamini, eritrosit yapımı, sinir hücrelerinde myelin kılıf üretimi, lipid ve karbonhidrat metabolizması, DNA sentezi gibi birçok metabolik süreçte yer alır [106]. B12 vitamininin dahil olduğu bazı önemli reaksiyonlar şunlardır:

2.10.2.1.1. Metiyonin sentezi

Metiyonin myelin kılıf sentezi için gerekli olan kolin ve türevlerinin üretimi için gerekli bir aminoasittir. B12 vitamini, Metionin Sentaz enzimi için kofaktör görevi görür. Metiyonin Sentaz, homosisteinin esansiyel bir amino asit olan metiyonine dönüşümünü katalize eder. Metiyonin, protein sentezinin başlangıç koduna sahip aminoasit olması nedeniyle mRNA'lardan protein sentezlenmesindeki ilk aminoasittir [107].

Homosisteinin kanda yüksek miktarlarda seyretmesi endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bozulmuş endotel fonksiyonu nedeniyle antitrombositik mekanizmalar korunamaz ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Aynı zamanda koagülasyon faktörlerini de arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yüksek homosistein seviyeleri, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu teşvik ederek, proinflamatuar sitokinlerin üretimini arttırarak ve düz kas hücresi proliferasyonunu uyararak ateroskleroza neden olabilmektedir [108].

2.10.2.1.2. Metilmelonil-CoA'nın Süksinil-CoA'ya dönüşümü

B12 vitaminini içeren bir diğer önemli reaksiyon, Metilmalonil-CoA'nın Süksinil-CoA'ya dönüştürülmesidir. Bu reaksiyon, kofaktör olarak B12 vitamini gerektiren Metilmalonil-CoA Mutaz enzimi tarafından mitokondriyal matrikste katalize Süksinil-CoA, hücresel enerji üretiminin merkezi bir yolu olan sitrik asit döngüsünde önemli bir ara üründür, glukoneogenez yolu ile glikoz yapımına ve porfirin sentezinde hemoglobinin yapıtaşı olan hem molekülünün sentezine katkı sağlar [107].

2.10.2.1.3. DNA sentezi

Metiyonin sentaz tarafından katalize edilen bir başka reaksiyon olan metiltetrahidrofolatın (MTHF) tetrahidrofolata (THF) dönüşümünde rol oynar. Bu işlem, DNA'nın yapı taşlarından biri olan timidin üretimi için gereklidir [106].

Serum B12 vitamini düzeylerinin normal aralığı genellikle 200 ila 900 (pg/mL) arasındadır. 200 pg/mL'nin altındaki seviyeler eksikliğin göstergesi olarak kabul edilir. Normal vitamin B12 düzeylerinde klinik bulgular bulunabilir. Şüpheli durumlarda

metilmalonik asit ve homosistein seviyelerinin ölçümü, B12 nin ara ürünleri olması nedeniyle tanıda kullanılabilir. B12 vitamini eksikliği görülen kişiler tedavi programına alınmalıdır [107].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Çalışma Protokolü

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde 2019 ile 2023 yılları arasında konvansiyonel yöntem ile koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan, postoperatif takiplerine ulaşılabilen toplam 166 hasta retrospektif olarak incelendi. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'ne bağlı Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulu'nun 04.10.2023 tarih ve 16 no'lu toplantısında çalışma izni alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.10.2023 tarihli ve 2023/242 karar numaralı 'Etik Kurul Onayı' alındı.

Konvansiyonel yöntemle koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan hastaların preoperatif demografik verileri (cinsiyet, yaş, vücut kitle endeksleri), komorbiditeleri (hipertansiyon, diyabet, kronik obsriktif akciğer hastalığı, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon), preoperatif biyokimyasal değerleri (vitamin B12 düzeyi, tam kan, üre, kreatinin, ALT, AST düzeyleri), intraoperatif değişkenler (kross klemp süreleri, kardiyopulmoner bypass süreleri), postoperatif kısa dönem verileri (entübasyon süreleri, drenaj miktarları, inotoropik ajan ihtiyaçları, transfüzyon ihtiyaç miktarları, biyokimyasal değerleri, ritim bozukluğu, yoğun bakım ve hastane kalış süreleri, mortalite) retrospektif olarak incelendi.

3.2. Konvansiyonel Koroner Arter Bypass Greftlemede (KABG) Cerrahi Teknik

Konvansiyonel koroner arter bypass greftlemede (KABG) hastalar supin pozisyonda yatırıldı ve anestezi indüksiyonundan sonra cerrahi bölge antiseptik solüsyonlar ile boyanarak örtüldü. Ardından midsternal kesi ile sternotomi yapıldı. Uygun olan hastalarda sol internal mammarian arter (LİMA) grefti hazırlandı. LİMA greftinin hazırlanması sonrası perikard yaprakları asıldı daha sonra da aortik ve çift stageli venöz kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner (KPB) bypass'a girildi. Nonpulsatil perfüzyon ile KPB 2,2-2,4 l/dk/m^2 hızında perfüzyon eşliğinde aorta kross klemp konuldu. Kross klemp konulduktan sonra aortik kök kanülünden antegrad soğuk

kristaloid kardiyopleji ile ılımlı hipotermi (30 derece) ile kardiyak arrest sağlandı ve yirmi dakikalık aralıklarla verilen soğuk kan kardiyopleji yardımıyla kardiyak arrestin devamlılığı sağlandı. Bu cerrahi teknikte alt ekstremiteden hazırlanan vena saphena magna (VSM) greftleri, koroner anjiografi sonucuna göre planlanan arterlere distal uç-yan ya da sequential anastomozları gerçekleştirildi. Uygun hastalarda hazırlanan LİMA grefti ise sol anterior inen arterine (LAD) uç-yan anastomozu yapıldı. Sıcak kardiyopleji sonrası kalbin çalışmasıyla birlikte VSM greftleri bulunan hastalarda aortaya side klemp konularak proksimal anastomozlar aorta üzerine yapıldı. Uygun hemodinami sağlandığında dekanülasyon yapıldı. Sternotominin kapatılmasıyla birlikte hastalar yoğun bakıma entübe şekilde invaziv monitörizasyon eşliğinde alındı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada taranan verilerin dönüştürülmesi ve analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 serisi paket programı kullanılmış olup; tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiştir.

Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Skewness ve Kurtosis Analizi, Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro- Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyan durumlarda bağımlı değişkenler arası ilişki Student -T Testi ile normal dağılıma uymayan durumlarda ise post-hoc analizler Mann-Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarında güven aralığı %95, p değeri 0,05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Box-Plot grafiğinden yararlanılmıştır.

İkili analizler için Ki-Kare veya Fischer's Exact Testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2019 ile 2023 yılları arasında sternotomi ile konvansiyonel koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılmış toplam 166 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri Tablo 6 ‘da verilmiştir. Daha sonrasında koroner arter bypass greftleme yapılan hastaların bypass sayısına ilişkin sayısal veriler Tablo 10’da verilmiş olup, hangi koroner arterin daha fazla bypass gerektirdiğini göstermek amacıyla değerlendirmek için kullandığımız sayısal veriler ise Tablo 12 ‘de verilmiştir. Çalışmamıza çalışan kalpte veya minimal invaziv koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan hastalar, kapak replasmanı veya tamiri yapılan hastalar, asendan aorta veya karotis arterlerine müdahale edilen hastalar dahil edilmemiştir.

Koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan hastaların 34’ü (% 20,5) kadın, 132’si (% 79,5) erkek olmak üzere toplamda 166 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), kronik obsriktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), sigara kullanımı, statin kullanımı, proton pompa inhibitörü (PPİ) kullanımı, kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı metformin kullanımı, anjiyotensin II dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) kullanımı, beta bloker kullanımı gibi verilerileri de toplanmış olup istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik verileri.

Yaş (ortalama±SD)	62,2 ±11
BKİ(Beden kitle indeksi)	29,42±5,6
Kadın	34(%20,5)
Erkek	132(%79.5)
BKI (ortalama±SD)	28,1 ±4,7
Ek hastalıklar, Sigara Kullanımı ve İlaçlar	
Diabetes Mellitus	93 (%56.0)
Hipertansiyon	115(%69,3)
Hiperlipidemi	88(%53.0)
KOAH	12 (%7,2)
KBY	6 (%3,6)
Sigara kullanımı	115 (%69,3)
Statin	88 (%53.0)
PPİ	61 (%36,7)
KKB	83 (%50)
Metformin	67 (%40.4)
ACEİ	65 (%39.2)
Beta Bloker	78 (%47.0)

B 12 vitamini düzeylerinin ortalaması cinsiyetler arası dağılım analizi Skewness ve Kurtosis ile yapılmış olup gruplar arası anormal dağılım izlenmemiştir. Cinsiyetler arası karşılaştırma Mann- Whitney U testi ile yapılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 7) (p=0,094).

Tablo 7. Vitamin B 12 düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırılması.

	Kadın	**Erkek**	**p değeri**
B12 ortalama düzeyi	321,67±35,4	268,74±18,9	p=0,094

Hastaların ek hastalıkları; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), kronik obsriktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY) verileri ve sigara kullanımı verileri toplanmış olup B12 vitamini düzeylerinin ortalaması hastalığın olup olmadığı şeklinde gruplara ayrılmasıyla birlikte dağılım analizi Skewness ve Kurtosis ile yapıldı ve anormal dağılım sadece

hiperlipidemi hastalarında incelendi. Gruplar arası istatistiksel olarak fark sadece hiperlipidemi hastalarında (p=0,005) izlenmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Vitamin B 12 düzeylerinin ek hastalıklar ve sigara kullanımı arası karşılaştırılması.

	Var Ortalama B12 değeri (pg/ml)	**Yok Ortalama B12 değeri (pg/ml)**	**p değeri**
DM	297,63±21,7	256,59±26,1	0,093
HT	289,39±21,5	257,47±25,0	0,364
HL	313,06±25,4	241,80±20,5	**0,005***
KOAH	281,58±95,7	279,42±43	0,373
KBY	236,83±48,4	281,18±17,2	0,809
Sigara	278,53±20,4	281,94±29,3	0,891

Hastaların kullandığı ilaçların; statinler, proton pompa inhibitörleri (PPİ), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), metformin, anjiyotensin II konverting enzim inhibitörleri (ACEİ), betablokerler verileri toplanmış olup B12 vitamini düzeylerinin ortalaması ile ilacı kullanıp kullanmadığı verisi şeklinde gruplara ayrılmasıyla birlikte dağılım analizi Skewness ve Kurtosis ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı ve statin, metformin ve beta bloker kullan hastalarda B 12 vitamin düzeyleri istatistiksel anlamı olacak şekilde yüksek izlendi. (Tablo 9)

Tablo 9. Vitamin B 12 düzeylerinin ilaç kullanımı ile karşılaştırılması.

	Var Ortalama B12 değeri (pg/ml)	**Yok Ortalama B12 değeri (pg/ml)**	**P değeri**
Statin	317,36±26,8	241,80±19,3	**0,006***
PPİ	314,86±31,9	259,08±18,7	0,083
KKB	310,68±27,5	248,48±18,6	0,057
Metformin	311,17±22,8	258,20±23,2	**0,007***
ACEİ	269,70±21,3	285,94±23,9	0,840
Beta Bloker	319,62±28,8	244,09±17,9	**0,031***

Koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan 166 hastanın yapılan bypass sayılarının verileri toplandı. Tek damar bypass yapılan 5 (% 3,0) hasta, iki damar

bypass yapılan 23 (%13,9) hasta, üç damar bypass yapılan 66 (%39,8) hasta, dört damar bypass yapılan 51 (%30.7) hasta, beş damar bypass 20 (%12,0) hasta ve altı damar bypass yapılan 1 (%0,6) hastanın verileri toplandı. Hastalar yapılan bypass sayılarına göre gruplandırıldı. Gruplar arası B12 vitamin düzeyinin ortalaması dağılım analizi Skewness ve Kurtosis ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma ikiden fazla grup olduğu için Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Ortalama B12 vitamin düzyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. KABGX6 grubunda 1 hasta bulunduğundan dolayı istatistiksel analizi yapılmadı. (Tablo 10) (p=0,982).

Tablo 10. Yapılan koroner arter bypass sayıları ile hasta sayılarının dağılımı.

KABG Sayısı	Hasta Sayısı ve Yüzdesi
KABGX1	5 (%3.0)
KABGX2	23 (%13,9)
KABGX3	66 (%39,8)
KABGX4	51 (%30,7)
KABGX5	20 (%12,0)
KABGX6	1 (%0,6)

Tablo 11. Koroner bypass sayılarına göre ortalama B12 vitamin düzeyinin karşılaştırılması.

KABG Sayısı	Ortalama B12 Değeri (pg/ml)
KABGX1	228,00±52,0
KABGX2	273,52±35,7
KABGX3	285,22±24,4
KABGX4	246,23±19,6
KABGX5	347±91,1
p değeri	0,982

Kruskal Wallis Test

Koroner arter bypass greftleme yapılan 166 hastanın bypass yapılan koroner arterlerinin hasta sayısına dağılımı incelendi. LAD arterine bypass yapılan 164 (%98,8) hasta, D1 arterine bypass yapılan 87 (%52,4) hasta, OD arterine bypass yapılan 29 (%17,5) hasta, OM1 arterine bypass yapılan 115 (%69,3) hasta, OM2 arterine bypass yapılan 36 (%21,7) hasta, sağ koroner arterin gövdesine bypass yapılan

73 (%44,0) hasta ve sağ Pd arterine bypass yapılan 50 (%30,1) hasta şeklinde yüzde olarak dağılımları yapılmış olup gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis testi ile yapıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. (Tablo 12) (p>0,05).

Tablo 12. Hasta sayısının bypass yapılan koroner arterlere göre dağılımı.

Koroner Arter	Hasta Sayısı ve Yüzdesi
LAD	164 (%98,8)
D1	87 (%52,4)
OD	29 (%17,5)
OM1	115 (%69.3)
OM2	36 (%21,7)
Sağ Koroner Gövde	73 (% 44,0)
SğPd	50 (% 30,1)

Postoperatif takiplerde hastaların atrial fibrilasyon ritminde olması hemodinamiyi etkileyebileceği gibi serobrovasküler olay gibi tromboembolik hadiselere yol açabilmesinden dolayı hastalar postoperatif atrial fibrilasyon ve atrial fibrilasyon nedenli kardiyoversiyon açısından incelendi. Hastalar ilk 24 saat atrial fibrilasyon (AF) ritmi, ilk 24 saat dışı ilk 4 gün AF ritmi ve kardiyoversiyon yapılan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. Bu gruplara giren hastaların B12 düzeylerinin ortalaması dağılım analizi Skewness ve Kurtosis analizi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. (Tablo14) (p>0,05)

Tablo 13. Atrial fibrilasyonve kardiyoversiyon ihtiyacı olan hasta sayıları.

	Hasta Sayısı ve Yüzdesi
AF 0-24	10 (%6,02)
AF 24-96	18 (%10,84)
Kardiyoversiyon	3 (%1,80)

Tablo 14. B12 düzeyinin AF ritmi ve kardiyoversiyon ihtiyacına göre karşılaştırılması.

	Var Ortalama B12 Değeri (pg/ml)	Yok Ortalama B12 Değeri (pg/ml)	p değeri
AF 0-24	214,90±43,7	283,73±17,6	0,325
AF 24-96	239,83±44,8	284,41±17,9	0,214
Kardiyoversiyon	333,00±227,5	278,60±16,7	0,703

Postoperatif takiplerde hasta mortalitesi, morbiditesi ve hasta kalış süreleri ile ilişkili olan inotropik destek ihtiyaçları ve kalp destek cihazlarından olan intraaortik balon pompası (İABP) ve ekstrakorporeal membran oksijeneratörü (ECMO) ihtiyaçları olan hastaların verileri toplandı. Adrenalin ihtiyacı olan 36 (%21,7) hasta, noradrenalin ihtiyacı olan 1 (%0,6), dopamin ihtiyacı olan 63 (%38) hasta, dobutamin ihtiyacı olan 4 (%2.4), İABP ihtiyacı olan 5 (% 3,0) hasta ve ECMO ihtiyacı olan 3 hasta istatistiksel analiz amacıyla gruplara ayrıldı. Bu gruplara giren hastaların B12 düzeylerinin ortalaması dağılım analizi Skewness ve Kurtosis analizi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Dopamin ihtiyacı ile B 12 vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Dopamin ihtiyacı olan hastaların ortalama B12 düzeyleri 241,69±31,6 pg/ml iken, dopamin ihtiyacı olamayan hastaların B12 vitamin düzeyleri 302,75±18,6 pg/ml olarak izlendi ($p<0,05$) (Şekil 8). Adrenalin ihtiyacı ile B 12 vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Adrenalin ihtiyacı olan hastaların ortalama B12 düzeyleri 119,38±16,4 pg/ml iken adrenalin ihtiyacı olmayan hastaların B12 düzeyleri 323,94±19,1 pg/ml olarak hesaplandı ($p<0,05$) (Şekil 9). Noradrenalin ihtiyacı olan 1 hasta olduğu için istatistiksel analizi yapılmadı. Dobutamin ihtiyacı ile B 12 vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Dobutamin ihtiyacı olan hastaların ortalama B12 düzeyleri 87,75±10,4 pg/ml iken adrenalin ihtiyacı olmayan hastaların B12 düzeyleri 284,32±17,0 pg/ml olarak hesaplandı ($p=0,005$) (Şekil 10). İABP ihtiyacı ile B 12 vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Fakat; postoperatif İABP ihtiyacı olan hasta sayısının 5 olduğu dikkate alınacak olursa istatistiksel gücünün zayıf olduğunu belirtmek gerekir. İABP ihtiyacı olan hastaların ortalama B12 düzeyleri 86,80±7,3 pg/ml iken adrenalin ihtiyacı olmayan hastaların B12 düzeyleri 285,57±17,1 pg/ml olarak hesaplandı ($p=0,001$). ECMO ihtiyacı ile B 12 vitamini

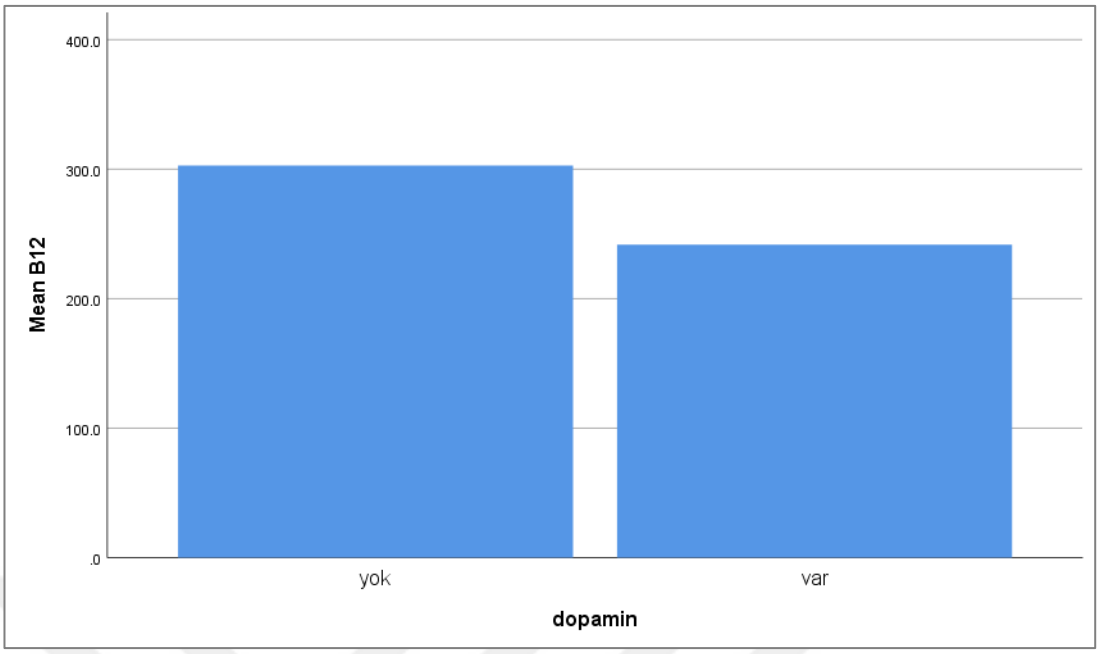
düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. İABP ihtiyacının istatistiksel sorunu, ECMO ihtiyacı olan hastalarda da mevcut olarak değerlendirildi. Bunun nedeni; ECMO ihtiyacı olan hasta sayısının 3 olmasıdır ve istatistiksel olarak zayıf bir anlamlı farkı ifade etmektedir. ECMO ihtiyacı olan hastaların ortalama B12 düzeyleri 92,00±13,5 pg/ml iken adrenalin ihtiyacı olmayan hastaların B12 düzeyleri 283,03±16,9 pg/ml olarak hesaplandı (p=0,021) (Tablo 15) (Tablo 16).

Tablo 15. İnotropik ajan ihtiyacı olan hasta sayısı ve dağılımı.

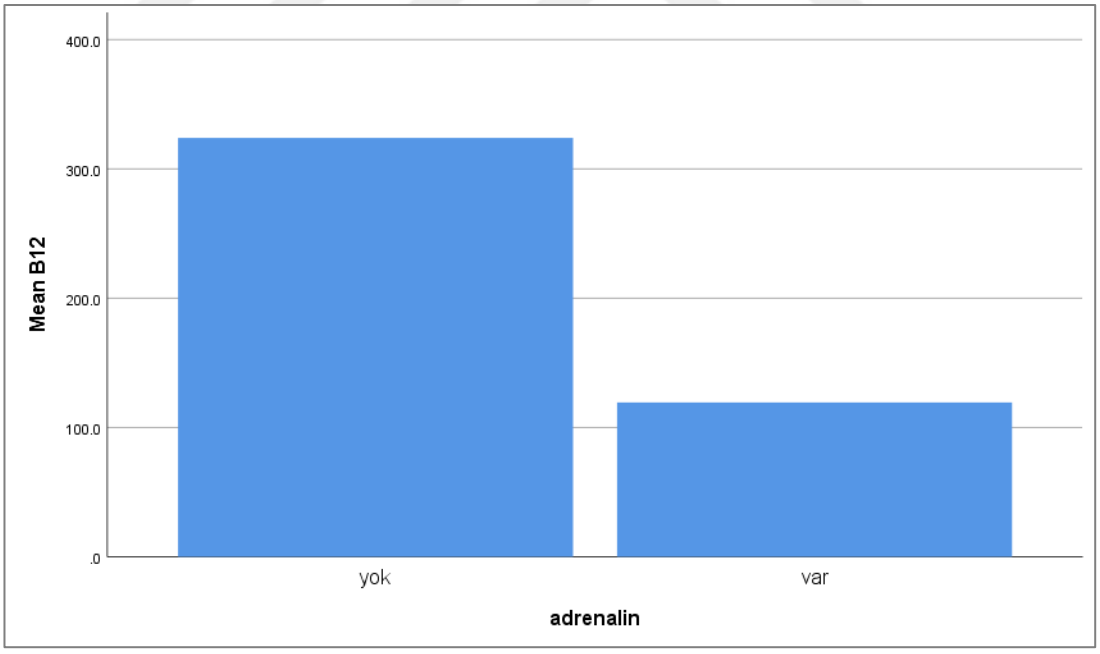
İnotropik Ajan	Hasta Sayısı ve Yüzdesi
Adrenalin	36 (%21,7)
Noradrenalin	1 (%0,6)
Dopamin	63 (%38)
Dobutamin	4 (%2.4)
Postop İABP	5 (%3,0)
ECMO	3 (%1,8)

Tablo 16. İnotropik ajan ve/veya kalp destek cihazı ihtiyacı olan ve olmayan hastaların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması.

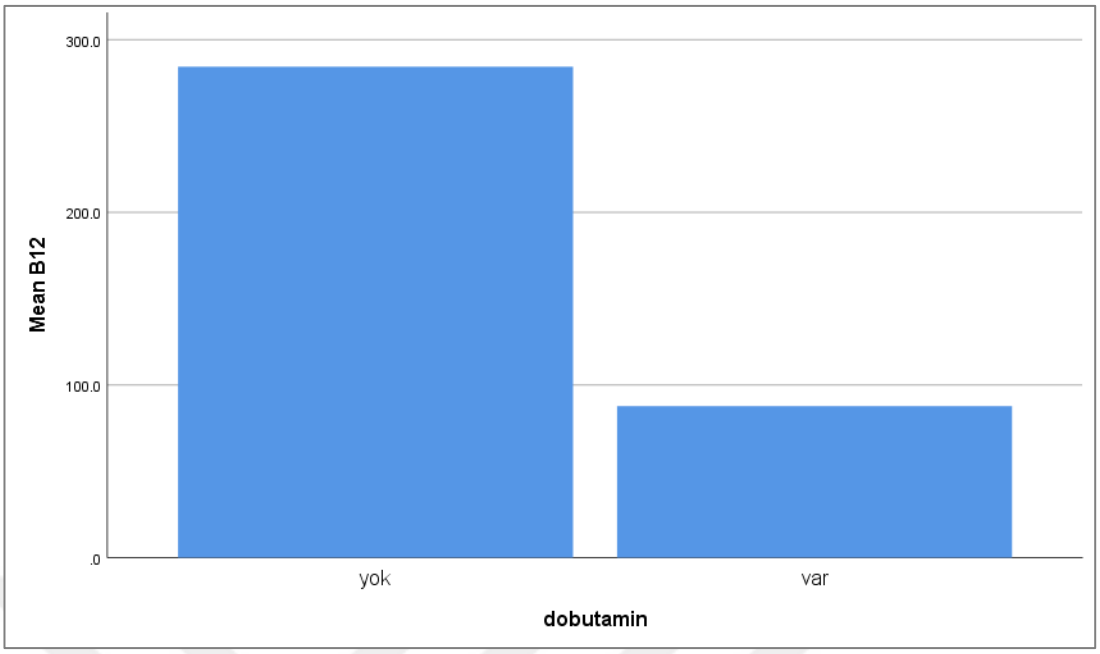
	Var Ortalama B12 Değeri (pg/ml)	Yok Ortalama B12 Değeri (pg/ml)	p değeri
Adrenalin	119,39±16,4	323,94±19,2	**P<0,05***
Dopamin	241,69±31,6	302,75±18,6	**P<0,05***
Dobutamin	87,75±10,4	284,32±17,0	**P=0,005***
Postop İABP	86,80±7,4	285,57±17,1	**P=0,001***
ECMO	92,00±13,5	283,04±16,9	**P=0,021***



Şekil 8. Dopamin desteği alan hastalarla almayanların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 9. Adrenalin desteği alan hastalarla almayanların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 10. Dobutamin desteği alan hastalarla almayanların ortalama serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

B 12 vitamin eksikliğinin tanısında standart bir yöntem olan serum vitamin B12 düzeylerinin < 200 pg/ml olması nedeniyle hastalar; serum vitamin B12 değerlerinin 200 pg/ml altında olması ve üstünde olması olarak iki ana gruba ayrıldı [110]. Hastaların vitamin B12 düzeylerinin 200 ng/ml'nin altında olması ve üstünde olmasına göre; yaş, x-klemp süresi, total perfüzyon süresi, hastane yatış süresi, entübasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi, euroscore 2 değerleri ortalamaları Skewness ve Kurtosis analizi ile değerlendirildi ve gruplar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. (Tablo 17) ($p>0,05$).

Tablo 17. Serum B12 cutt off değerinin 200 ng/ml olarak kabul edildiği grupların karşılaştırılması.

	B12 Değeri < 200 ng/ml	**B12 Değeri ≥ 200 ng/ml**	**p değeri**
Yaş	63,06±1,1	62,07±0,8	P=0,501
x-Klemp Süresi (dk)	50,57±3,1	57,14±2,6	P=0,331
Total Perfüzyon Süresi (dk)	91,73±5,5	102,00±4,5	P=0,515
Hastane Yatış Süresi (gün)	10,77±0,3	11,25±0,2	P=0,158
Entübasyon Süresi (saat)	8,42±1,4	6,76±0,3	P=0,493
Yoğun Bakım Kalış Süresi	1,93±0,1	1,65±0,1	P=0,108
Euroscore 2	2,71±0,3	2,41±0,2	P=0,317

B 12 vitamini düzeyi ile sayısal değerleri olan verilerin korelasyonu Spearman's Rho ile değerlendirildi. Sadece sol ventrikül ejeksiyonfraksiyonunda (LVEF) p=0.018 ile, Spearman's Rho 0.18 ile zayıf pozitif korelasyon izlendi (Tablo 18).

Tablo 18. B12 vitamini ile sayısal değerlerin korelasyonu.

Spearman's rho		**Yaş**	**LrVEF**	**x-Klemp Süresi (dk)**	**Total Perfüzyon Süresi (dk)**	**Hastane Yatış Süresi (gün)**	**Entübasyon Süresi (saat)**
B12	**Correlation Coefficient**	-0.025	**0.183***	0.039	0.015	0.080	-0.066
	Sig. (2-tailed)	0.749	0.018	0.616	0.843	0.309	0.396
	N	166	166	166	166	163	166

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalıklarının görülme sıklığındaki artışla orantılı olarak ülkemizde ve dünyada KABG cerrahisi sayısı artmıştır. Artan tecrübe ile postoperatif yoğun bakım süreci daha iyi tanımlanabilmektedir. Yoğun bakım takiplerinde vazoplejik sendrom tanısı ile takip edilen hastalar son dönemlerde literatürde sıkça karşımıza çıkmaktadır [111]. Vazoplejik sendrom tedavisinde ise vitamin B12 önceki bölümlerde anlatılan etkileri nedeniyle tercih edilen bir ajan olmuştur [112]. Ancak literatürde hastaların mevcut B12 düzeyleri ile vazoplejik sendrom veya tedavi seçimi ve dozu arasında ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatür taramalarında yüksek doz inotropik destekle takip edilen hastalarda intravenöz yüksek doz B12 vitamini uygulama sonrası hızla hemodinamik stabilizasyon sağlanan olgu vakaları bildirilmiştir [112]. Bizim çalışmamızda preoperatif serum B12 düzeylerinin inotropik destek ihtiyacı arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Ratnani ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı ve vazoplejinin tanımı, patofizyolojisi ve tedavisi yönünden değerlendirilmiş olup tedavi yöntemi olarak katekolaminlerin tedavide vazgeçilmez oluğunu belirtmiştir. Katekolamin dışı tedavi yöntemleri açısında da vazopressin, anjiotensin II, hidroksokobalamin, Askorbik asit ve hidrokortizonun tedavide önemli rolünün olduğunu belirtmiştir. Ratnani ve arkadaşlarının yayınladığı kritikte vazoplejinin oluşmasını etkileyen mekanizmaların tam olarak anlaşılmadığını ileri araştırma gerektiğini belirtmişlerdir [111].

2019 yılında Patel ve arkadaşlarının yayınladığı kritikte ise 2014 yılından itibaren yayınlanmış olan vazoplejik sendromda yüksek doz intravenöz hidroksokobalamin kullanılan olgu sunumlarını incelenmiş ve B12 vitamininin biyokimyasal yolaklarını inceleyerek etki mekanizmasını araştırmışlardır. Sonuç olarak; vazoplejide yüksek doz intravenöz hidroksokobalamin kullanımının kromatüri ve eritem dışında ciddi bir yan etkisi gözlemlememiş ve aynı zamanda hemodinamide hızla düzelme izlenmiştir [113].

Levin ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladığı, 2001 ve 2002 yıllarında kardiyak cerrahi geçiren 638 hastadan vazopleji tanısı koydukları 56 (%8,8) hastayı incelemişlerdir. Vazoplejik sendrom tanısı koydukları 56 hastayı randomize ederek; 28 hastayı kontrol grubu olarak tanımlamışlar ve diğer 28 hastayı ise metilen mavisi ile tedavi etmişlerdir. Metilen mavisi ile tedavi edilen grubun ilk 2 saatte hemodinamik stabilizasyona ulaştığı bildirilmiş. Aynı zamanda metilen mavisi ile tedavi edilen 2 (%7,1) hastada supraventriküler aritmi izlenirken, metilen mavisi ile tedavi edilmeyen hastalardan 6'sı (%21,4) mortalite ile, 8'i (%26,6) supraventriküler aritmi ile, 4'ü (%14,3) renal yetmezlik ile sonuçlandığı bildirilmiştir [114].

Roderique ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı bir olgu sunumunda; 71 yaşında kalp yetmezliği bulunan bir hastada, koroner arter bypass operasyonu sırasında 6 L/dk debideki kardiyopulmoner bypasstayken ortalama arteriyal basıncın (OAB) 30 ile 40 mmHg arasında seyretmesi nedeniyle yapılan norepinefrin ve fenilefrine yanıt alınamaması üzerine intravenöz yüksek doz hidroksokobalamin uygulaması yapılmış. Hidroksokobalamin uygulaması sonrası ortalama arteryal basıncın kardiyopulnoner bypasstan çıkılabilecek seviyelere yükseldiği belirtilmiştir. Roderique ve arkadaşları, vazoplejik sendrom düşünülen durumlarda yan etki profili zayıf olan hidroksokobalaminin ilk tercih edilmesi gereken tedavi yöntemlerinden biri olarak belirtmiştir [115].

Baştopçu ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı, 2018 Ocak ve Kasım ayları arasında yapılan koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan 488 hastadan 31 (%6,37) hastada vazoplejik sendrom saptanmış. Vazoplejik sendrom tanısı koyulan 31 hastayı kapsayan klinik çalışmada, hastaların ACE inhibitörü, anjiotensin reseptör blokerleri ve diüretik kullanımının vazopleji gelişmeyen hasta gruplarına göre daha fazla olduğu belirtilmiş olup risk faktörleri arasında gruplandırılmışlardır. Baştopçu ve arkadaşları tarafından aynı zamanda kan transfüzyonunu, kardiyopulmoner bypass esnasında ortalama kan basıncını ve kardiyopulmoner bypass sonunda hematokrit değerlerini incelemiş ve vazopleji açısından risk faktörü olmadığı belirtilmiştir [116].

Dayan ve arkadaşları 1965 yılından 2017 yılına kadar literatürdeki "vazopleji" ve "kardiyak cerrahi" kelimelerini içeren çalışmaları incelemişlerdir. 2019 yılında

yayınladıkları bu meta analizde 10 adet makaleye yer vermişlerdir ve bu makalelerde 1524 hasta vazopleji nedeniyle takip edilirken 28511 hastada vazopleji saptanmamıştır. Preoperatif sadece renal yetmezlik ve vazopleji arasında anlamlı bir ilişki saptanırken diyabetes mellitus ve düşük ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olmasa da yüksek vazopleji insidansı gösterilmiş. Koroner arter bypass greftleme operasyonu ile birlikte kombine cerrahilerde daha yüksek vazopleji insidansı olduğu saptanmıştır. Vazopleji nedeniyle takip edilen hastaların ise yoğun bakımda kalış ve entübasyon süreleri görece uzun saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ACEI kullanımının vazopleji ile ilişkili olmadığı saptanmış. Sonuç olarak vazopleji gelişiminde preoperatif böbrek yetmezliği olan hastalar risk grubu olarak saptanmıştır [117].

Evora ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları yazıda kardiyak cerrahi sonrası gelişen vazoplejinin metilen mavisi tedavisi ile ilgili 20 yıl içerisinde yazılan yazılar incelenmiştir. Çoğu yazıda metilen mavisinin esas tedavi olmadığı sadece kurtarma tedavisi olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Bu durumun en önemli nedeni ise metilen mavisi kullanımının yan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Başta erişkin respiratuar disstres sendoromuna (ARDS) yol açmakla birlikte, mezenter iskemisi, seratonin geri alım inhibitörü kullananlarda seratonin fırtınasına yol açması ve psikomotor yan etkilerle ilişkili bulunmuş olup hastalarda kar-zarar dengesi gözetilerek kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Evora ve arkadaşlarının yazısında sonuç olarak ciddi yan etkilerinin bulunmasına rağmen kritik hastalarda kurtarıcı tedavi olarak veya erken dönemde adjuvan tedavi olarak akıllarda bulunmasının gereklilik olduğu belirtilmektedir [118].

2020 yılında Saha ve arkadaşları nitrik oksit, sepsis ve metilen mavisinin ilişkli olduğu durumları inceleyen bir çalışma yayınlamışlardır. Septik şok ve vazoplejinin altta yatan patolojisinde ortak olarak nitrik oksit salınımına bağlı vazodilatasyon sorumlu tutulmuş ve her iki etyolojide de cGMP oluşumunu inhibe ederek NO salınımının azaltılmasıyla etki gösteren metilen mavisi kritik hasta gruplarında seçilebilecek bir ajan olarak belirtilmiştir. Metilen mavisi ile tedavi edilen hastalarda ayrıca katekolamin gereksiniminin azaldığı gözlenmiştir. Ancak yüksek dozlarda (7 mg/kg) hemoliz, seratonin sendromu, methemoglubinemi ve splanknik dolaşımda

azalmaya sekonder gelişen mezenter iskemi açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır [119].

Shapeton ve arkadaşları 2018 yılında vazopleji tedavisinde hidroksokobolamin kullanımı ile ilgili incelemelerini yayınladılar. Vazopleji için hidroksokobolamin tedavisi alan 7 vaka sunumu, 4 vaka serisi, 2 adet inceleme yazısını değerlendirmişlerdir. Diğer tedavi seçeneklerine yanıtsız veya kontrendikasyonları bulunan hastalar için hidroksokobolaminin vazoplejinin tedavisinde kullanımının arttığını belirtmişlerdir. Yan etki profilinin diğer tedavi seçeneklerine göre az olması nedeniyle klinik takiplerde akılda tutulması gerektiğinin altını çizmişlerdir. Ancak literatürde ideal tedavi dozu ile ilgili görüş birliği olmayıp kontrollü randomize çalışmaların sayısının artmasının önemini vurgulamışlardır [120].

Szeles ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı meta-analizde vazoplejik sendrom tedavisinde vazopressini incelemişlerdir. 10 adet randomize çalışmayı inceleyen meta-analiz sonucunda vazopressin kullanımının morbidite ve mortalite açısından diğer tedavi yöntemlerinden farkı izlenmiş olup tek farkının kullanım güvenliği olduğunu belirtmişlerdir [121].

Hajjar ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı randomize çift kör çalışmada vazoplejik şok tedavisinde vazopressin ve noradrenalinin karşılaştırılmasını araştırmışlardır. Çalışmanın sonuncunda; vazopressin, kardiyak cerrahi sonrası gelişen vazoplejik şokta tercih edilmesi gereken ilk ajan olarak öne çıkmaktadır. Norepinefrin ve diğer katekolaminlerle karşılaştırıldığında vazopressin, kalp hızını ve kardiyak oksijen gereksinimi üzerine olan etkisi olmadığından kullanımı daha güvenli olmaktadır. Çalışmada aynı zamanda vazopressinin kısa yoğun bakım ve hastane kalış süreleriyle ilişkili oluğu saptanmıştır [122].

Perdhana ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı metanalizde metilen mavisinin vazoplejik şok tedavisinde önemli bir ajan olduğunu belirtmişlerdir. Aynı meta-analizin sonucunda metilen mavisini kullanırken zamanlamanın ve dozun önemli ve hayat kurtarıcı olduğunun altını çizmişlerdir [123].

Busse ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı inceleme yazısında vazoplejik sendrom tedavisinde kardiyak yükü düşük olan ve böbrek hasarına yol açma ihtimali daha düşük olan non-katekolamin tedaviler üzerine daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır [124].

Lee ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı tek merkezli retrospektif çalışmada 2012 ve 2019 yılları arasında kardiyak cerrahi geçiren 973 hastanın preoperatif serum B 12 vitamin düzeyleri incelenmiş ve postoperatif hastane içi ve bir yıllık mortalite açısından değerlendirilmiştir. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında; hastaları serum B12 vitamini düzeylerine göre sınıflamış olup gruplar arası EuroSCORE II değerleri ve mortalite zamanları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda yüksek serum B12 düzeyleri ile yüksek EuroSCORE II ile ilişkili bulunmuş olup preoperatif serum B12 vitamin düzeyleri postoperatif mortalite açısından prediktif değere sahip olduğu vurgulanmıştır [125]. Aynı çalışmada yüksek serum B12 seviyelerine sahip hastalar kronik böbrek hastalığı ile ilişkili bulunduğu halde bizim çalışmamızda kronik böbrek hastalığına sahip hastaların serum B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Vazopleji ile ilgili yapılan çalışmalarda non-katekolaminerjik tedavilerden olan B12 vitamini diğer ajanlara göre daha az yan etki profiline ve ulaşılabilirliğinin kolay olması aynı zamanda etkin tedavi de sağlaması nedeniyle araştırılması gereken bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar yüksek doz vitamin B12 vazoplejik şok tedavisinde kullanılsa da hastaların preoperatif serum vitamin B12 düzeylerinin hastalıkla ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Yüksek doz inotropik tedavilere cevap vermeyen vazoplejik şok durumunda kullanılan yüksek doz B12 vitamini kısa sürede inotropik destek ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada preoperatif serum vitamin B12 düzeyleri ile postoperatif inotropik destek ihtiyacı arasındaki ilişki retrospektif olarak incelendi. Yapılan istatistiki çalışmalar sonucunda düşük serum vitamin B12 düzeyinin postoperatif inotropik destek ihtiyacı ile birliktelik gösterdiğini saptamış bulunmaktayız. Çalışmamızda aynı zamanda literatürde yer alan diğer çalışmalar göz önünde bulundurularak hastaların perioperatif verileri değerlendirilmiştir.

Preoperatif ilaç kullanımı değerlendirilmiş olup, ilaç grupları arasında statin, beta blokör ve metformin kullanımının yüksek serum vitamin B12 düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde preoperatif eşlik eden ek hastalıklar değerlendirildiğinde yüksek serum vitamin B12 düzeylerinin hiperkolestrolemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Operatif verilerden aortik klemp ve perfüzyon süreleri kıyaslandığında serum vitamin B12 seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Postoperatif yoğun bakım yatış, entübasyon, hastane kalış süresi ile serum vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki gösterilememiştir. İlk 24 saat ve 24-96 saatler arasında gözlenen atrial fibriliasyon ve vitamin B12 düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Yoğun bakım takipleri sırasında pozitif inotropik desteklerden adrenalin, dopamin, dobutamin, tedavisi ihtiyacı ile preoperatif düşük serum vitamin B12 düzeyi ile ilişkili olarak saptanmıştır. Ek olarak İABP ve ECMO ihtiyacı olan hasta sayısının çalışmamızda az olmasına rağmen istatistiki olarak düşük serum vitamin B12 düzeyiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışma sonucunda preoperatif serum vitamin B12 düzeyinin, koroner arter bypass cerrahisi sonrası postoperatif dönemde inotropik destek ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vasküler tonus üzerine etkileri olan vitamin B12 ilerleyen dönemlerde preoperatif dönemde prediktif bir değer olarak kullanılabilir. Vitamin B12 ve türevlerinin vasküler tonus, endotel aracılı NO salınımı gibi konularda halen net olarak mekanizması bilinmemektedir. B12 vitaminin etki mekanizması ve ilişkili vazoplejik sendrom gibi klinik durumların patofizyolojisini ortaya çıkaracak çalışmalar gerekmektedir. Halen vazoplejik sendrom tedavisinde ilaç dozu, uygulama zamanı, tekrarlayan doz ihtiyacı gibi bilgiler açısından ortak bir görüş bulunmamaktadır. Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar ışığında vitamin B12 ve türevleri hem tanı anında prediktif hem de prognostik bir değer olarak koroner arter bypass greftleme yapılan hastalarda kullanılabilecektir. Aynı zamanda artan klinik çalışmalar sayesinde vitamin B12 ve türevlerinin tedavide kullanım alanı genişleyecektir. Yüksek hasta sayılı çalışmalar sayesinde otoritelerce vitamin B12 nin tedavi protokolü ilerleyen dönemlerde oluşturulacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Vedanthan, R., Seligman, B., & Fuster, V. (2014). Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circulation research*, *114*(12), 1959-1975.
2. Haneuse, S. (2017). Commentary: Multiple Causes of Death: The Importance of Substantive Knowledge in the Big Data Era. *Epidemiology*, *28*(1), 28-29.
3. Álvarez-Álvarez, M. M., Zanetti, D., Carreras-Torres, R., Moral, P., & Athanasiadis, G. (2017). A survey of sub-Saharan gene flow into the Mediterranean at risk loci for coronary artery disease. *European Journal of Human Genetics*, *25*(4), 472-476.
4. Naylor, C. D., Baigne, R. S., Goldman, B. S., & Basinski, A. (1990). Assessment of priority for coronary revascularisation procedures. *The Lancet*, *335*(8697), 1070-1073.
5. Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*, *364*(9438), 937-952.
6. Uhl, W., Nolting, A., Gallemann, D., Hecht, S., & Kovar, A. (2008). Changes in blood pressure after administration of hydroxocobalamin: relationship to changes in plasma cobalamins-(III) concentrations in healthy volunteers. *Clinical Toxicology*, *46*(6), 551-559.
7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126. doi:10.1056/NEJM199901143400207
8. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503-516. doi:10.1016/s0092-8674(01)00238-0
9. Tabas, I., *Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis.* Nature Reviews Immunology, 2010. 10(1): p. 36-46
10. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(8 Suppl): p. C7-12
11. Nabel, E.G. and E. Braunwald, *A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction.* New England Journal of Medicine, 2012. 366(1): p. 54-63
12. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nat Med. 2002;8(11):1211-1217. doi:10.1038/nm1102-1211
13. Vallace, P., 1996. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. Oxford text book of medicine, 3rd ed. Oxford Medical Publications. 2, 2295-2300
14. Akcakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktorleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki (UzmanlıkTezi). Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.2004
15. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(10):1652-1659. doi:10.1161/01.atv.15.10.1652

16. Nagel, T., Resnick, N., Atkinson, W.J., Dewey, C.F., Gimbrone, M.A., 1994. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J.Clin. Invest. 94, 885-891
17. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(10):1519-1522. doi:10.1161/01.atv.18.10.1519
18. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(7):1716-1723. doi:10.1161/01.atv.20.7.1716
19. Monaco C, Andreakos E, Kiriakidis S, Mauri C, Bicknell C, Foxwell B, Cheshire N, Paleolog E, and Feldmann M. Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 101: 5634–5639, 2004
20. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J. 1993;69(5):377-381. doi:10.1136/hrt.69.5.377
21. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(10):1859-1867. doi:10.1161/01.atv.17.10.1859
22. Kouchoukos, Nicholas T. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. Vol. 2. Churchill Livingstone, 2003
23. Drake, R., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. (2009). *Gray's anatomy for students E-book*. Elsevier Health Sciences
24. Tousoulis, Dimitris. *Coronary artery disease: from biology to clinical practice*. Academic Press, 2017
25. Netter, Frank H. *Atlas of Human Anatomy: Latin Terminology E-Book: Atlas of Human Anatomy: Latin Terminology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2018.
26. Duncker, Dirk J., and Robert J. Bache. "Regulation of coronary blood flow during exercise." *Physiological reviews* 88.3 (2008): 1009-1086
27. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169-177. doi:10.2991/jegh.k.201217.001
28. National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 2018–2021 on CDC WONDER Database. Accessed February 2, 2023
29. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147:e93–e621
30. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. J Cell Physiol. 2019 Aug;234(10):16812-16823. doi: 10.1002/jcp.28350. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790284

31. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., ... & Bax, J. J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, *41*(3), 407-477
32. Cox, Jafna, and C. David Naylor. "The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements?." *Annals of internal medicine* 117.8 (1992): 677-683
33. Sucato, Vincenzo, Cristina Madaudo, and Alfredo Ruggero Galassi. "Classification, diagnosis, and treatment of coronary microvascular dysfunction." *Journal of Clinical Medicine* 11.15 (2022): 4610
34. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S,Andreotti F, Arden C, Budaj A,Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR,Gersh BJ, Gitt AK,Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M,Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on management of stable coronary artery. Eur Heart J 2013;34:2949–3003
35. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. JAMA 2012;308:1237–1245
36. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, De Bruyne B, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park SJ, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, Botker HE, Achenbach S, Group NXTTS. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). J Am Coll Cardiol 2014;63:1145–1155
37. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;141(6):757-763. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x
38. Chargaff, Erwin, and Kenneth B. Olson. "Studies on the chemistry of blood coagulation: VI. Studies on the action of heparin and other anticoagulants. The influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo." *Journal of biological chemistry* 122.1 (1937): 153-167
39. Örer, Aylin, and Öztekin Oto. "Dünden bugüne kalp cerrahisi." *GKDC dergisi* 7 (1999): 1-6
40. Jones DS. CABG at 50 (or 107?) - The Complex Course of Therapeutic Innovation. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1809-1811. doi:10.1056/NEJMp1702718
41. Jonnesco, Thomas. "Traitment chirurgical de I'angine de poitrine par la resection du sympathetique cervicothoracique." *Presse méd* 29 (1921): 193-195
42. Beck, Claude S. "The development of a new blood supply to the heart by operation." *Annals of surgery* 102.5 (1935): 801
43. Weintraub, William S., et al. "Historical milestones in the management of stable coronary artery disease over the last half century." *The American journal of medicine* 131.11 (2018): 1285-1292

44. Higgins, Robert SD, and R. Anthony Perez-Tamayo. "Coronary Artery Bypass Grafting Using." *Mastery of Cardiothoracic Surgery* (2007): 437 //// Cooley DA. Limited access myocardial revascularization. A preliminary report. *Tex Heart Inst J*. 1996;23(2):81-84
45. Loop, Floyd D. "Coronary artery surgery." *The Annals of thoracic surgery* 79.6 (2005): S2221-S2227
46. Bruschke, Albert VG, et al. "A half century of selective coronary arteriography." *Journal of the American College of Cardiology* 54.23 (2009): 2139-2144
47. Mack MJ, Squiers JJ, Lytle BW, DiMaio JM, Mohr FW. Myocardial Revascularization Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2022 Oct 18;80(16):1582-1583]. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(4):365-383. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.099
48. Konstantinov IE. Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(6):1966-1972. doi:10.1016/s0003-4975(00)01264-9
49. C. The William F. Rienhoff Jr lecture. The coronary circulation. Johns Hopkins Med J 1974;134:314–29
50. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA*. 1973;223(7):792-794
51. Olearchyk, Andrew S. "Vasilii I. Kolesov: a pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 96.1 (1988): 13-18
52. Degani A. Il tecnico perfusionista: la circolazione extracorporea e l'emodialisi [The perfusion technologist: extracorporeal circulation and hemodialysis]. *G Ital Nefrol*. 2013;30(3):gin/30.3.19
53. McLEAN J. The discovery of heparin. *Circulation*. 1959;19(1):75-78. doi:10.1161/01.cir.19.1.75) , /////Demirkılıç U. Ektrakorporal DolaĢım. Türkiye Klinikleri, s:2-8, Ankara, 2015
54. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*. 2006;61(10):984-995. doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04781.x
55. Hill JD. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg*. 1982;34(3):337-341. doi:10.1016/s0003-4975(10)62507-6
56. DEWALL RA, GOTT VL, LILLEHEI CW, et al. A simple, expendable, artificial oxygenator for open heart surgery. *Surg Clin North Am*. 1956;1025-1034. doi:10.1016/s0039-6109(16)34944-1
57. Hessel EA 2nd. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(2):87-100. doi:10.1177/1089253214530045
58. Ghosh, Sunit, Florian Falter, and Albert C. Perrino, eds. *Cardiopulmonary bypass*. Cambridge university press, 2015
59. Wan, Song, Jean-Louis LeClerc, and Jean-Louis Vincent. "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies." *Chest* 112.3 (1997): 676-692

60. D. Paparella, T.M. Yau, E. Young, Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 21, Issue 2, February 2002, Pages 232–244, https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)01099-5
61. Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg*. 2007;22(5):445-455. doi:10.1111/j.1540-8191.2007.00447.x
62. Levy, Jerrold H., and Kenichi A. Tanaka. "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass." *The Annals of thoracic surgery* 75.2 (2003): S715-S720
63. Day, J. R. S., and K. M. Taylor. "The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass." *International journal of surgery* 3.2 (2005): 129-140
64. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg 1998;65(3):712e8
65. Lillo-Le Louet, A., et al. "Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass." *Journal of thrombosis and haemostasis* 2.11 (2004): 1882-1888
66. Pintar, Tatjana, and Charles D. Collard. "The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass." *Anesthesiology Clinics of North America* 21.3 (2003): 453-464
67. Warren, Oliver J., et al. "The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis." *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 23.2 (2009): 223-231
68. Chenoweth, Dennis E., et al. "Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins." *New England Journal of Medicine* 304.9 (1981): 497-503
69. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. European Journal of Cardio-thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1993 ;7(11):563-573. DOI: 10.1016/1010-7940(93)90241-3. PMID: 8297608
70. DiMarco, Ross F. "Postoperative care of the cardiac surgical patient." *Surgical Intensive Care Medicine* (2010): 535-566
71. Roekaerts, P. M., and John H. Heijmans. *Early postoperative care after cardiac surgery*. Croatia: INTECH Open Access Publisher, 2012
72. Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part I: Routine Postoperative Care. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1477-1497. doi:10.1097/CCM.0000000000001059
73. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(6):1261-1269. doi:10.1016/s0735-1097(10)80011-7
74. Griffin MJ, Hines RL. Management of perioperative ventricular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(1):90-106. doi:10.1053/jcan.2001.20283

75. Czer LS. Mediastinal bleeding after cardiac surgery: etiologies, diagnostic considerations, and blood conservation methods. *J Cardiothorac Anesth*. 1989;3(6):760-775. doi:10.1016/s0888-6296(89)95267-8

76. Chelemer SB, Prato BS, Cox PM Jr, O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(1):138-142. doi:10.1016/s0003-4975(01) 03308-2

77. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):88-120. doi:10.1053/j.jvca.2017.06.026

78. Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient: Part II: Procedure-Specific Considerations, Management of Complications, and Quality Improvement. Crit Care Med. 2015;43(9):1995-2014. doi:10.1097/CCM.0000000000001171

79. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1--the evolution over the first 50 years. Eur Heart J. 2013;34(37):2862-2872. doi:10.1093/eurheartj/eht330

80. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;48(6):817-824. doi:10.1093/ejcts/ezu551

81. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):417-436. doi:10.1038/s41569-019-0166-5

82. Marteinsson SA, Heimisdóttir AA, Axelsson TA, et al. Reoperation for bleeding following coronary artery bypass surgery with special focus on long-term outcomes. Scand Cardiovasc J. 2020;54(4):265-273. doi:10.1080/14017431.2020.1751265

83. Gaudino M, Angiolillo DJ, Di Franco A, et al. Stroke After Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention: Incidence, Pathogenesis, and Outcomes. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e013032. doi:10.1161/JAHA.119.013032

84. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 2004;77(3):968-972. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.09.0638

85. Baumgarten H, Rolf A, Weferling M, et al. Outcomes After Early Postoperative Myocardial Infarction Due to Graft Failure in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. J Invasive Cardiol. 2023;35(4):E161-E168

86. Jakobsen HL, Kjaergard HK. Severe impairment of graft flow without electrocardiographic changes during coronary artery bypass grafting. Scand Cardiovasc J. 1999;33(3):157-159. doi:10.1080/14017439950141786

87. Ozgok A. Kalp Cerrahisinde Farmakolojik Yaklasım.Pac M, Akcevin A, Aka SA, Buket S, Sarıoğlu T, eds. Kalp Damar Cerrahisi Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2004;7:41-77
88. Port JD, Bristow MR: Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in choronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 33:887,2001
89. Prielipp RC. Pharmacologic cardiovascular support with b-adrenergic drugs. Advances in physiology and pharmacology in Anesthesia and Critical Care Symposium, West Virginia, November 1996
90. Ghignone M, Girling L, Prewitt R. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. Anesthosiology 60: 132-5, 1984
91. T. Schilling, M. Grundling, C.M. Strang, et al. Effects of dopexamine, dobutamine or dopamine on prolactin and thyreotropin serum concentrations in high-risk surgical patients, Intensive Care Med 30 (2004), pp. 1127- 1133
92. Cork RC, Gallo JA Jr, Copeland JG: Acute effects of dobutamine and isoproterenol after implantation of a total artificial heart.J Heart Lung Transplant 11:253,1992
93. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, et al. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined β-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. Chest 108:1524,1995
94. Hayashida N, Isomura T, Sato T, et al. minimally diluted tepid blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 1998;65:615
95. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure. A randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after choronic treatment with metoprolol or carvedilol.J Am Coll Cardiol 40:1248;2002
96. Fontes ML, Hines RL. Pharmacologic management of perioperative left and right ventricular dysfunction. In Kaplan JA, Kosntadt SN, Reich DL (eds). Cardiac Anesthesia, 4 th ed, Philadelphia: WB Saunders: p 1155-92, 1999
97. Shinn DD, Brandimarete F, De Luca, at al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2007;Jan 22; 99(2A):4A-23A
98. (Packer M,Carver JR, Chesebro JH, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. PROMISE Study Research Group.N Engl J Med 325:1468,1991
99. Seino Y,Takano T, Hayakawa H, at al. Hemodynamic effects and pharmacokinetics of oral milrinone for short-term support in acute heart failure. Cardiology 86:34,1995
100. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, Gunga Z, Marcucci C, Kirsch M, Liaudet L. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(21):6407,3
101. Bacchi B, Cabrucci F, Chiarello B, Dokollari A, Bonacchi M. Severe Refractory Vasoplegic Shock Syndrome after OPCABG Successfully Treated with Hydroxycobalamin: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(1):169

102. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. Crit Care. 2020;24(1):36. Published 2020 Feb 4. doi:10.1186/s13054-020-2743-8
103. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. Am J Med Sci. 2015;349(1):80-88. doi:10.1097/MAJ.0000000000000341
104. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. Crit Care. 2018;22(1):174. Published 2018 Jul 6. doi:10.1186/s13054-018-2102-1
105. Patel JJ, Venegas-Borsellino C, Willoughby R, Freed JK. High-Dose Vitamin B12 in Vasodilatory Shock: A Narrative Review. Nutr Clin Pract. 2019;34(4):514-520. doi:10.1002/ncp.10327
106. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective . Clin Med (Lond). 2015;15(2):145-150. doi:10.7861/clinmedicine.15-2-145
107. Al Amin ASM, Gupta V. Vitamin B12 (Cobalamin). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 16, 2023
108. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. Thromb Haemost. 2005;94(5):907-915. doi:10.1160/TH05-05-0313
109. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. Z Kardiol. 2004;93(6):439-453. doi:10.1007/s00392-004-0075-3
110. B 12 Vitamin Eksikliği, Tanı ve tedavi kılavuzu 2011.https://www.thd.org.tr/thddata/books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf
111. Ratnani I, Ochani RK, Shaikh A, Jatoi HN. Vasoplegia: A Review. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2023;19(4):38-47. Published 2023 Aug 1. doi:10.14797/mdcvj.1245
112. Roderique JD, VanDyck K, Holman B, Tang D, Chui B, Spiess BD. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1785-1786. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.08.050
113. Patel, J. J., Venegas-Borsellino, C., Willoughby, R., & Freed, J. K. (2019). High-dose vitamin B12 in vasodilatory shock: a narrative review. *Nutrition in Clinical Practice*, *34*(4), 514-520
114. Levin, R. L., Degrange, M. A., Bruno, G. F., Del Mazo, C. D., Taborda, D. J., Griotti, J. J., & Boullon, F. J. (2004). Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, *77*(2), 496-499
115. Roderique, J. D., VanDyck, K., Holman, B., Tang, D., Chui, B., & Spiess, B. D. (2014). The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*, *97*(5), 1785-1786
116. Bastopcu, M., Sargın, M., Kuplay, H., Erdoğan, S. B., Yapıcı, N., & Aka, S. A. (2021). Risk factors for vasoplegia after coronary artery bypass and valve surgery. *Journal of Cardiac Surgery*, *36*(8), 2729-2734

117. Dayan, V., Cal, R., & Giangrossi, F. (2019). Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, *28*(6), 838-844

118. Evora, P. R. B., Alves Junior, L., Ferreira, C. A., Menardi, A. C., Bassetto, S., Rodrigues, A. J., ... & Vicente, W. V. D. A. (2015). Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, *30*, 84-92

119. Saha, B. K., & Burns, S. L. (2020). The story of nitric oxide, sepsis and methylene blue: a comprehensive pathophysiologic review. *The American Journal of the Medical Sciences*, *360*(4), 329-337

120. Shapeton, A. D., Mahmood, F., & Ortoleva, J. P. (2019). Hydroxocobalamin for the treatment of vasoplegia: a review of current literature and considerations for use. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *33*(4), 894-901

121. Szeles, T. F., Almeida, J. P. D., Cruz, J. A. S. D., & Artifon, E. L. A. (2023). Vasopressin in vasoplegic shock in surgical patients: systematic review and meta-analysis. *Acta Cirúrgica Brasileira*, *38*, e387523

122. Hajjar, L. A., Vincent, J. L., Barbosa Gomes Galas, F. R., Rhodes, A., Landoni, G., Osawa, E. A., ... & Filho, R. K. (2017). Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology*, *126*(1), 85-93

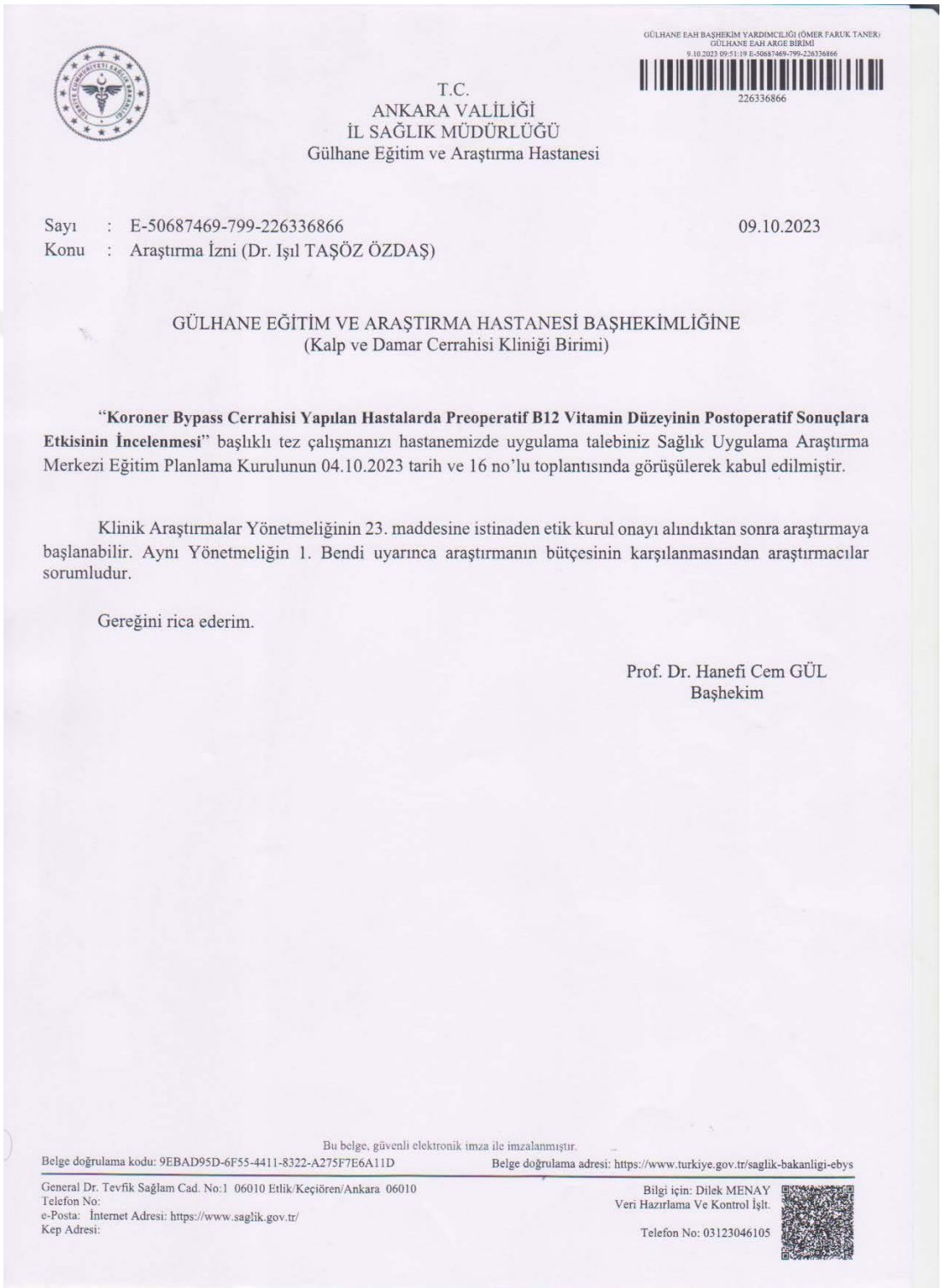
123. Perdhana, F., Kloping, N. A., Witarto, A. P., Nugraha, D., Yogiswara, N., Luke, K., ... & Rehatta, N. M. (2021). Methylene blue for vasoplegic syndrome in cardiopulmonary bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, *29*(8), 717-728

124. Busse, L. W., Barker, N., & Petersen, C. (2020). Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options. *Critical Care*, *24*, 1-11

125. Lee, S., Nam, K., Jung, S. Y., Park, D., Ju, J. W., Bae, J., ... & Jeon, Y. (2022). Increased preoperative serum vitamin B12 level as a predictor of postoperative mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Minerva anestesiologica*, *88*(10), 771-779

EKLER

Ek-1. Araştırma İzni



GÜLHANE EAH BAŞHEKİM YARDIMCILIĞI (ÖMER FARUK TANER)
GÜLHANE EAH ARGE BİRİMİ
9.10.2023 09:51:19 E-50687469-799-226336866
226336866

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-50687469-799-226336866 09.10.2023
Konu : Araştırma İzni (Dr. Işıl TAŞÖZ ÖZDAŞ)

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE
(Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği Birimi)

"**Koroner Bypass Cerrahisi Yapılan Hastalarda Preoperatif B12 Vitamin Düzeyinin Postoperatif Sonuçlara Etkisinin İncelenmesi**" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulunun 04.10.2023 tarih ve 16 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi Cem GÜL
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 9EBAD95D-6F55-4411-8322-A275F7E6A11D Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

General Dr. Tevfik Sağlam Cad. No:1 06010 Etlik/Keçiören/Ankara 06010
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Dilek MENAY
Veri Hazırlama Ve Kontrol İşlt.
Telefon No: 03123046105

Ek-2. Etik Kurul İzni

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda preoperatif B12 vitamin düzeyinin postoperatif sonuçlara etkisinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2023/242

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No**: 2023/242	**Tarih:** 25.10.2023	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Ertan DEMİRDAŞ'a ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş **ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI							
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile ilişki**		**Katılım ***	
Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÖCAL	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☑
Prof. Dr. Gülden YILMAZ TEHLİ	Enfeksiyon Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR	Kadın Doğum	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Gökhan ARSLAN	Kalp Damar Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Aydan ÖRSÇELİK	Spor Hekimliği	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. G. Berktuğ BAHADIR	Çocuk Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Saliha Ayşenur ÇAM ÖZÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm. Dr. İrem MEDENİ	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Aslıhan Burcu KILIÇ	Biyomedikal	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Necmeddin TEKİN	İmam-Sivil Üye	Ankara Atatürk Sanatoryum EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-1. (devam) Etik Kurul İzni

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda preoperatif B12 vitamin düzeyinin postoperatif sonuçlara etkisinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2023/242

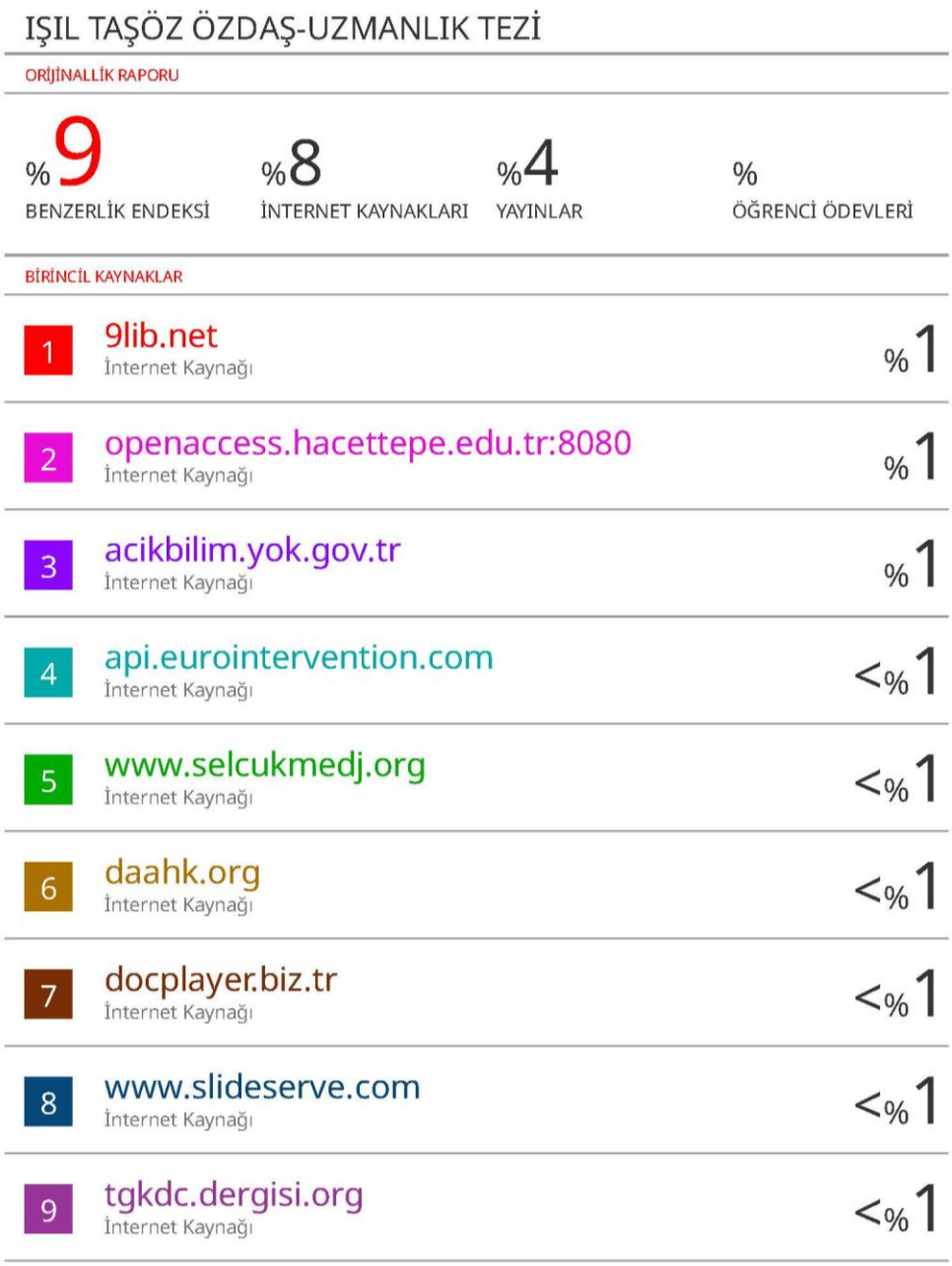
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence Mah., General Doktor Tevfik Sağlam Cad., No:1, Keçiören, Ankara
	TELEFON	0(312) 304 12 86
	FAKS	0(312) 304 12 88
	E-POSTA	gulhaneetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ertan DEMİRDAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp Damar Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gülhane EAH Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.10.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	19.10.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-3. Orijinallik Raporu



IŞIL TAŞÖZ ÖZDAŞ-UZMANLIK TEZİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%4	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	9lib.net İnternet Kaynağı	%1
2	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	api.eurointervention.com İnternet Kaynağı	<%1
5	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<%1
6	daahk.org İnternet Kaynağı	<%1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	<%1
9	tgkdc.dergisi.org İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Işıl TAŞÖZ ÖZDAŞ

Doğum yeri ve tarihi/Uyruğu :

Medeni durumu :

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili : İngilizce / Almanca

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011- 2017)

Ümitköy Anadolu Lisesi (2011-2007)

Başkent Üniversitesi Özel Ayşeabla Koleji (1999-2007)

II- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Uzmanlık Öğrencisi (2018-2024)

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi KVC ABD (2018-2024)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği

Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği