T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

KALP DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER BYPASS GREFTLEME AMELİYATI YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF DEMİR DEPOLARININ POSTOPERATİF KANAMA MİKTARINA ETKİSİ

Dr. Serhat AYDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

KALP DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER BYPASS GREFTLEME AMELİYATI YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF DEMİR DEPOLARININ POSTOPERATİF KANAMA MİKTARINA ETKİSİ

Dr. Serhat AYDAŞ

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Soner YAVAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, kalp ve damar cerrahisi tebabetini bana öğreten, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sonrasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniği saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma, beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, sağlık hizmeti sunarken ekip ruhunu hissettiğim ve paylaştığım tüm kardiyoloji, anestezi doktoru, perfüzyonist, yoğun bakım, servis, ameliyathane hemşireleri, personel ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma;

Tezimin her aşamasında ve bilimsel araştırma yapmayı öğrenme yolunda bana destek olan Sn. Doç. Dr. Soner Yavaş'a,

Sadece Ankara Şehir Hastanesine taşındıktan sonra çalışma fırsatı bulduğum için üzülsem de, yine de yaklaşık 2 senedir aynı ekibin parçası olduğum, uzmanlık arefesinde bilgi, tecrübe paylaşımı ve fırsat tanıma olarak hiç bir esirgeme yapmayan, hocam Sn. Prof. Dr. Erol Şener, Sn. Prof. Dr. Mete Hıdıroğlu, Sn. Doç. Dr. Emrah Uğuz, Sn. Op. Dr. Muhammet Fethi Sağlam, Sn. Op. Dr. Kemal Eşref Erdoğan ve Sn. Op. Dr. Hüseyin Ünsal Erçelik'e,

Başladığım Yüksek İhtisas Hastanesinde ekibimin şefi olan, maalesef sonradan kliniğimizden ayrılarak Hacettepe Üniversitesi'ne geçiş yapan, hem cerrahi olarak hem de cerrahi dışında da bana hep ağabeylik yapan Sn. Prof. Dr. Sadi Kaplan'a

Yüksek İhtisas Hastanesinde aynı ekipte başından beri çalışmaktan keyif aldığım, hem bana güvenen hem de hep yanımda olduklarını hissettiren Sn. Prof. Dr. Erdal Şimşek, Sn. Doç. Dr. İlknur Bahar, Sn. Doç. Dr. Çetin Murat Songur, Sn. Op. Dr. Tuğba Avcı, Sn. Op. Dr. Ferit Kasımzade, Sn. Op. Dr. Ahmet Daylan, Sn. Op. Dr. Onur Karahasanoğlu ve Sn. Op. Dr. Mehmet Alagöz'e;

Beni başta Türk milleti ve insanlık sevgisiyle yetiştiren, rahmetli ilkokul öğretmenim Sn. İhsan Yıldırım'a; pozitif bilimleri ve akılcı bakış açısını bana öğreten tüm Ankara Fen Lisesi hocalarıma; beni tıbbi tebabetle ve ötesinde 14 Mart ruhuyla bir tıbbiyeli olarak yetiştiren tüm Ankara Tıp Fakültesi hocalarıma;

Annem, babam, ağabeyim, eşim ve kızıma;

sonsuz teşekkürler...

Dr. Serhat AYDAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TARİHÇE 3
2.2. KORONER ARTER ANATOMİSİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI TANIMI 4
2.3. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ 6
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ 7
2.5. SEMPTOM, BULGULAR VE FİZİK MUAYENE 8
2.6. TANI YÖNTEMLERİ 8
2.6.1. Koroner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi 9
2.6.2. Koroner Anjiyografi 9
2.7. MEDİKAL TEDAVİ VE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER 9
2.8. KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME ENDİKASYONLARI 10
2.9. CERRAHİ TEDAVİ VE KONVANSİYONEL KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME 11
2.10. POSTOPERATİF KANAMA VE YÖNETİMİ 13
2.11. KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEMEDE KAN TRANSFÜZYONU VE ANEMİ 14
2.11.1. Transfüzyon Ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) ve Pulmoner Morbidite 16
2.11.2. Renal Komplikasyonlar 17

2.11.3. Enfektif Riskler 17
2.11.4. Transfüzyon Reaksiyonları 18
2.11.5. Yara Yeri Enfeksiyonları 18
2.11.6. Uzamış Yoğun Bakım Yatışı ve Hastane Kalımı 18
2.11.7. Morbidite ve Mortalite 18
2.12. DEMİR DEPOLARI VE FERRİTİN 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 20
3.1. ÇALIŞMA KAPSAMI 20
3.2. HASTA VERİLERİ 21
3.3. İSTATİSTİKSEL METOT 22
3.4. ÇALIŞMANIN BİLİME KATKISI 22
3.5. ÇALIŞMANIN TOPLUMA KATKISI 23
3.6. SONUÇ 23
4. BULGULAR 24
4.1. PREOPERATİF VE İNTRAOPERATİF VERİLER 24
4.2. İNTRAOPERATİF VERİLER 27
4.3. POSTOPERATİF VERİLER 27
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇLAR 33
7. KAYNAKLAR 34
8. ÖZGEÇMİŞ 51
9. EKLER 53
Ek-1: Tez Konusu Onay Formu 53
Ek-2: Etik Kurul Onay Formu 59

KISALTMALAR

ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	**:**	American College of Cardiology
ACT	**:**	Activated Clotting Time
AHA	**:**	American Heart Association
Ao	**:**	Aort
ARDS	**:**	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
BT	**:**	Bilgisayarlı Tomografi
CHr	**:**	Retikülosit Eritrosit Yüzdesi
CMV	**:**	Citomegalovirus
CSF	**:**	Colony Stimulating Factor
Cx	**:**	Circumflex
DES	**:**	Drug Eluting Stent
DIC	**:**	Disseminated Intravascular Coagulation
DM	**:**	Diabetes Mellitus
EBV	**:**	Epstein Barr Virus
ECMO	**:**	Extra Corporeal Membrane Oxygenator
EKG	**:**	Elektrokardiyogram
ES	**:**	Eritrosit Süspansiyonu
GFR	**:**	Glomerular Filtration Rate
GVHD	**:**	Graft Versus Host Disease
HBV	**:**	Hepatit B Virüsü
HCV	**:**	Hepatit C Virüsü
HDL	**:**	High Density Lipoprotein
HHV-8	**:**	Human Herpes Virus 8
HIV	**:**	Human Immunodeficiency Virus
HT	**:**	Hipertansiyon
HTLV	**:**	Human T-lymphotropic Virus
IL	**:**	Interlokin
İABP	**:**	İntra Aortik Balon Pompası
KABG	**:**	Koroner Arter Baypas Greftleme

KAG	**:**	Koroner Anjiyografi
KAH	**:**	Koroner Arter Hastalığı
KBH	**:**	Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	**:**	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPB	**:**	Kardiyo Pulmoner Baypas
LAD	**:**	Left Anterior Descending
LDL	**:**	Low Density Lipoprotein
LIMA	**:**	Left Internal Mammarian Artery
LMCA	**:**	Left Main Coronary Artery
MI	**:**	Miyokard Infarktüsü
MIDCAB	**:**	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass
OPCAB	**:**	Off Pump Coronary Artery Bypass
PaO2/FiO2	**:**	Parsiyel Oksjen/Fraksiyonel Oksijen
PCI	**:**	Percutaneous Coronary Intervention
PDH	**:**	Periferik Damar Hastalığı
PEEP	**:**	Positive End Expiratory Pressure
RCA	**:**	Right Coronary Artery
SCF	**:**	Stem Cell Factor
sTfR	**:**	Serum Transferrin Reseptörü
SVG	**:**	Safen Ven Grefti
SVO	**:**	Serebro Vasküler Olay
TDP	**:**	Taze Donmuş Plazma
TRALI	**:**	Transfusion Related Acute Lung Injury
VKİ	**:**	Vücut Kitle İndeksi
YOAK	**:**	Yeni Nesil Oral Antikoagülan

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1: Komorbiditelerin hasta populasyonuna göre dağılımı 24
Tablo 4.2: Yaş ortalamasının ve ferritin gruplarının kadın ve erkek populasyonuna göre dağılımı..... 25
Tablo 4.3: Yaş gruplarına göre ferritin değeri ortalamaları 25
Tablo 4.4: Preoperatif verilerin ferritin grupları ile karşılaştırılması..... 26
Tablo 4.5: İntraoperatif verilerin ferritin grupları ile karşılaştırılması 27
Tablo 4.6: Postoperatif verilerin ferritin grupları ile karşılaştırılması 28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Eski bir kardiyopulmoner baypas cihazı, DeBakey Müzesi, Houston, Teksas, ABD 3

Şekil 3.1: Asetilsalisilik kullanımının ferritin gruplarına göre dağılımı 26

ÖZET

AMAÇ: Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisinde geleneksel koroner arter baypas greftleme (KABG) halen en sık uygulanan prosedürdür. Bu ameliyatın postoperatif istenmeyen sonuçlarından biri kanamadır. Anemi cerrahi koroner revaskülarizasyon yapılan hastalarda kanama ve diğer postoperatif kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Demir depolarının ise KABG yapılan hastalardaki postoperatif sonuçlara etkisi yeterince araştırılmamıştır ve bu sonuçlardan biri de drenaj miktarıdır. Düşük demir depoları, cerrahi travma sonrası eritropoeze verilecek yeterli demir rezervlerini sunamamaktadır. Bu nedenle, pıhtı formasyonuna katılan eritrosit miktarının yetersiz eritropoezden etkilenmesi durumunda drenaj miktarının artması olasıdır. Ek olarak daha fazla kan ve kan ürünü kullanımı ihtiyacı ortaya çıkabilir. Çalışmamızda demir deposu olarak preoperatif ferritin değeri araştırılmış, postoperatif drenaj miktarları ve transfüze edilen kan ürünü miktarları arasındaki ilişki incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde, 2020 yılında, KABG yapılan 125 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Eksitus ve dışlama kriterleri nedeniyle 16 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hasta verileri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olmak üzere 3 aşamada incelendi. Hastalar preoperatif ferritin değerine göre düşük (n:12), normal (n:84) ve yüksek (n:13) ferritin grubu olarak kategorize edildi.

BULGULAR: Ortalama yaş 61.19±8.95 olarak saptandı. Bu hastaların 22 (%20)'si kadın, 87 (%80)'u ise erkek idi. Preoperatif ve demografik verilerde, normal ferritin değerli grupta preoperatif asetilsalisilik kullanan hasta sayısında anlamlı yükseklik (p= 0,018) dışında farklılık saptanmadı. İntraoperatif verilerde de gruplar arasında farklılık görülmedi. Postoperatif verilerde ise 8. saat, 24. saat, postoperatif 1. gün sonu ve dren çekilmesi öncesi toplam drenaj miktarlarında anlamlı farklılık saptanmamakla beraber, taburculuk öncesi kanda trombosit sayısı, ortalama 360.76±84.85 x1000/ml ile yüksek ferritin değerli grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p= 0,049) Hastanede kalım süresi ortalama 7,08±3,15 idi ve gruplara göre farklılık göstermedi. (p= 0,913)

SONUÇ: Çalışmamızda ferritin değeri ile KABG yapılan hastalarda postoperatif drenaj, kan ve kan ürünleri kullanımı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Diğer demir depo göstergeleri ile bu ilişkinin ve diğer postoperatif sonuçların araştırılması gerekli görünmektedir. Ek olarak literatürde, ferritinin koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü açısından bir prediktif niteliği olduğu yönünde görüşler olması ve çalışmamızda da yüksek ferritin değerli grupta taburculuk öncesi trombosit sayımının yüksek bulunması, bu ilişkinin araştırılması için daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: ferritin, demir, kanama, baypas, koroner

ABSTRACT

AIM: Conventional coronary artery bypass grafting (CABG) is still the most frequently asked procedure in the treatment of coronary artery disease. One of the postoperative unwanted consequences of this surgery is bleeding. Relationship of anemia and coronary revascularization and their association with amount of bleeding as well as other postoperative outcomes have been previously investigated. But so far, the effect on iron stores as a component of postoperative outcomes in patients with CABG has not been adequately studied and one of these results is the amount of drainage. Low amount of iron stores cannot provide sufficient iron reserves to erythropoiesis after surgical trauma. Therefore, if the amount of erythrocyte involved in clot formation is affected by insufficient erythropoiesis, it is possible that the amount of drainage will increase. Additionally, more blood products may be used. In our study, the value of preoperative ferritin as an indicator of iron storage was collected, and the correlation between the amount of postoperative drainage and transfused blood product was examined.

MATERIAL AND METHODS: 125 patients who underwent CABG at Cardiovascular Surgery Clinic of the University of Health Sciences, Ankara City Hospital in 2020 were prospectively included in the study. 16 patients were excluded from the study because of exitus and exclusion criteria. Patient data were analyzed in 3 stages: preoperative, intraoperative, and postoperative. The patients were categorized as low (n: 12), normal (n: 84) and high (n: 13) ferritin group according to their preoperative ferritin value.

RESULTS: The mean age was 61.19 ± 8.95 years. 22 (20%) of these patients were female and 87 (80%) were male. In the preoperative and demographic data, no difference was found between the groups; but except for normal ferritin group, a significant increase seen in the number of patients using acetylsalicylic acid preoperatively ($p = 0.018$). There was no difference between the groups in the intraoperative data. In the postoperative data, although no significant difference was found in the total drainage amount at the 8th hour, 24th hour, postoperative 1st day and before the chest tubes were removed, the mean platelet count in the blood before

discharge was 360.76 ± 84.85 x1000 / ml in the high ferritin group. It was found to be significantly higher than other groups. (p = 0.049) Average length of stay in the hospital was 7.08 ± 3.15 days and did not differ according to the groups (p = 0.913).

CONCLUSION: In our study, no relationship was shown between ferritin value, postoperative drainage and blood products use in patients undergoing CABG. It seems crucial to study this relationship with other iron storage indicators and other postoperative outcomes. In addition, there are hypothesis in the literature that ferritin has a predictive quality in terms of coronary artery disease and myocardial infarction, and the high platelet count before discharge in the high ferritin group in our study requires further studies to investigate this relationship.

Key words: ferritin, iron, bleeding, bypass, coronary

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), kalbin arteryel sisteminde aterosklerotik zeminde stenoz oluşmasıyla meydana gelen iskemik kalp hastalığıdır. Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi uzmanlarının en sık karşılaştığı kardiyak patoloji olmakla beraber günümüzde özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbiditenin ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (1, 2).

Son 30-40 yıl içerisinde tanı ve tedavi seçenekleri (medikasyon, fibrinolitikler, kateter ile perkütan koroner girişimler, cerrahi tedavi) artan KAH insidansına paralel olarak hem nicelik hem de nitelik olarak artış göstermekte ve gelişmektedir.

Koroner arter baypas greftleme (KABG) cerrahi tedavide altın standarttır ve halen tedavi yelpazesinin önemli bir kısmını teşkil eder (3, 4). Özellikle uzun dönem sonuçlarda greft açıklığında üstün sonuçları mevcuttur (5). KABG'nin hem intraoperatif hem postoperatif sürecinde oluşan en önemli sorunlardan biri ise kanamadır. Mediastinal hemoraji konservatif olarak takip edilip anlamlı seviyelere ulaşmayan hafif miktarlardan, morbid bir klinik seyire, hemorajik şoka, kardiyak tamponada veya mortaliteye neden olabilecek masif kanamalara kadar değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle bir kalp cerrahı için en istenmeyen senaryolardan biridir. Cerrahi odak haricinde sıklıkla bir hemostaz bozukluğu veya her iki neden birarada olarak da hastada kanama oluşabilmektedir.

Hemostaz'ın primer, sekonder ve tersiyer süreçleri travma başlangıcı, yani ameliyatın başlangıcı ile başlar ve devam eder. Primer hemostazda trombosit miktarı ve fonksiyonu başlıca etkendir (6). Sekonder hemostazda ise pıhtılaşma faktörleri devreye girer ve süreç hem intrensek hem de ekstrensek yolaktan özellikle non endotelyal sahaya kanın teması ile tetiklenir, fibrin yumağı oluşur (7). Tersiyer hemostaz ise oluşan trombosit tıkaçları ve üzerine oturan fibrin formasyonunun hem matürasyonu hem de kendi sınırlayıcı mekanizmalarının başlaması ve nihayetinde fibrinoliz süreci ile devam eder (8). Pıhtı formasyonunda trombosit tıkacı ve olgunlaşmış matür fibrin yumağı haricinde bu formasyon içeriği eritrosit de ihtiva eder ve pıhtı mukavemetinin önemli bir bileşenidir (9, 10). Bu nedenle kanayan veya kanamayan tüm KABG olan hastalarda hematokrit değerlerinin %25 üzerinde

tutulması diğer bir çok komplikasyonu önlemekle beraber hemostaz oluşumuna da destek sağladığı kalp cerrahisinde geniş uygulama alanı bulan bir yaklaşımdır. Preoperatif ve intraoperatif düşük hematokrit/hemoglobin seviyelerinin postoperatif kanama miktarını artırdığı ile ilgili literatürde birçok destekleyici çalışma mevcuttur (11-14). Bu ve diğer komplikasyonların önlenmesi amacıyla kalp ve damar cerrahisinde preoperatif klinik anemi varlığında, dahiliye ve/veya hematolojiye danışılarak önerileri alınmakta, gereğinde ileri tetkikler yapılmakta ve sonuç olarak anemi düzeltilmek istenmektedir.

Eritropoez vücutta kanama başlangıcı ile devreye giren travmaya sistemik yanıt, eritropoetin salgılanması, IL-3 (Interlokin) ve IL-6 salgılanması, CSF (Colony Stimulating Factor), SCF'ler (Stem Cell Factor) ile tetiklenmektedir (15,16). Bu eritropoez cevabının ise belirleyicisi demir depoları olmaktadır (17,18). Demir depolarının düşüklüğü eritrosit üretiminde azalma ile ortaya çıkmakta ve ileri olgularda klinik yansıması anemi olmaktadır. Dolayısıyla demir depoları düşük olan hastada ortaya çıkacak eritropoez gücündeki zayıflama, pıhtı formasyonuna sağlanacak eritrosit desteğini azaltacağından, kanama miktarının artması olasıdır. Kanama miktarının artması halinde zaten düşük düzeyde olan demir rezervleri daha hızlı tükenecek ve bir kısır döngü ortaya çıkacaktır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmada preoperatif bir demir deposu göstergesi olarak ferritin değeri ile;

1. Postoperatif mediastinal drenaj miktarı
2. Postoperatif süreçte yapılan kan transfüzyonu miktarı

araştırılmıştır ve çalışmanın birincil sonuçlarıdır.

Araştırmanın anlamlı bir sonuç ortaya çıkarması durumunda gelecekte başta koroner revaskülarizasyon prosedürleri olmak üzere açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda preoperatif demir depolarının optimizasyonu, kanama miktarlarının azalmasına ve kanamaya bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasına fayda sağlaması görüşü göz önünde bulundurulabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

İnsanda KABG tarihçesi yaklaşık 60 yıl önceye kadar uzanmakta ise de, KAH tanımının tanımının yaklaşık 150 yıllık bir geçmişi vardır. 1876'da Adam Hammer anjinayı kalbin kan ihtiyacı ile temini arasındaki yetersizlik olarak tanımlamıştır ve en az bir kalp damarının tıkanması ile oluşacağını öne sürmüştür (19). Alexis Carrell ise 1910 yılında KABG'yi ilk kez betimlemiştir ve bu ameliyatın KAH'na çare olacağını öne sürmüştür (20).

1930'ların sonunda Dr. John Gibbon'un kalp akciğer makinasını geliştirmesi ve 1953'te ilk kez insanda kullanılması kalp cerrahisinin dönüm noktasıdır (Şekil 2.1). 1945'te Vineberg ve Buller köpekte ilk kez KABG ameliyatı yaptılar (21). 1950'de ise yine Vineberg ve Buller Kanada McGill Üniversitesi'nde LIMA (Left Internal Mammarian Artery) kullanarak insanda ilk KABG ameliyatını denemiş olsa da, grefti miyokard üzerine iskemik görülen bir miyokard sahası üzerine dikmeleri nedeniyle, modern anlamda ilk KABG ameliyatı olarak kabul edilmemektedir (22).



Şekil 2.1: Eski bir kardiyopulmoner baypas cihazı, DeBakey Müzesi, Houston, Teksas, ABD

1955 yılında ise Sydney Smith safen ven grefti kullanarak miyokard üzerine anastomoz yapmıştır. 1958 yılında Longmire ve arkadaşları ilk kez koroner endarterektomi ameliyatını kardiyopulmoner baypas'a girmeden gerçekleştirmiştir (23).

Goetz ve arkadaşları 1960 yılında modern anlamda ve insanda ilk KABG ameliyatını gerçekleştirmiştir (24, 25). 1962 yılında ise Proudfit ve arkadaşları ilk kez koroner anjiyografi görüntülemesi gerçekleştirmişlerdir (26).

1964, Sovyetler Birliği'nde Kolesov tarafından LIMA'nın ilk kez başarıyla KABG'de kullanıldığı ve insanda ilk başarılı KABG ameliyatı yapıldığı yıl olmuştur (27, 28). Bir çok kişi KABG'nin başlangıcı olarak Kolesov'un standart anastomoz tekniği kullanması ve devamındaki vaka serisi nedeniyle bu ameliyatı kabul etmekte ise de Kolesov'un da KABG'nin başlangıcını Goetz ve arkadaşlarının 1960'daki operasyonuna atfettiği bilinmektedir (29).

1967'de Favalaro, Cleveland Kliniğinde ilk kez Ao-SVG-LAD (Aort-safen ven grefti-left anterior descending) anastomozu gerçekleştirmiştir. Favalaro ve ekibinin ilerleyen yıllarda endoskopik olarak safen ven grefti çıkarılmasında da ilk olduğu bilinmektedir (30).

1973'te Benetti, Calafiore ve Subramian ilk kez MIDCAB (Minimal invaziv doğrudan koroner arter baypas) prosedürünü başarıyla tamamladılar (31).

1986'da Loop ve arkadaşları, KABG'de LIMA kullanımının SVG kullanımına göre uzun dönem hayatta kalım sonuçlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve diğer üstün sonuçlarını bildirmiştir (32).

1980'ler ve 1990'ların başı, KABG'de off-pump prosedürlerin yaygınlaştığı, 1990'ların sonu ve 2000'lerin başı ise minival invaziv ve robotik cerrahi prosedürlerinin başladığı yıllardır.

2.2. KORONER ARTER ANATOMİSİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI TANIMI

Koroner arterler çıkan aortun ilk dallarıdır. Aort kökünde 3 sinüs bulunur ve bunların ikisinden koroner arterler orijin alır. Sol koroner sinüsten sol ana koroner arter (LMCA), sağ koroner sinüsten ise sağ koroner arter (RCA) ayrılır. Bu aşamada nadiren

anatomik varyasyonlar bulunur (33). Bu varyasyonların ani kardiyak ölüm ile ilişkili olabileceği belirtişmiştir (34). LMCA pulmoner arter kökünün arkasındaki kısa seyrinden hemen sonra sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks arter (Cx) olarak iki terminal dalına ayrılır. LMCA birfurkasyonundan bazen intermediate arter olarak adlandırılan dal ayrılabilir. LAD kalbin ön interventriküler oluğunda seyreder. Anteriyor interventriküler olukta seyrederken, interventriküler septumun ön 2/3'ünü besleyen septal dallarını verir ve sağ ventrikül ön duvarını da kanlandırır. Sol ventrikül ön duvarına verdiği diagonal dallar ile sol ventrikül ön duvarını besler. Apekse doğru ilerleyerek sıklıkla apeksin altına döner ve ventriküllerin diafragratik yüzünü besler. Bu aşamada kalbin posterior interventriküler oluğunda seyreden posterior descending arteriyle ağızlaşarak sonlanır.

Sirkumfleks arter ise mitral kapak orifisini çevreleyerek atriyoventriküler olukta seyreder ve kalbin venöz dönüşünün terminal veni olan koroner sinüs ile yakın komşuluk içerisindedir. Sol yan ve ön duvarı besleyen optus marjin dallarını verir. Cx arterin terminal dalları sıklıkla optus marjin dallarıdır fakat Cx %10-%15 sıklıkla posterior descending arteri vererek sonlanır (35). Çoğunlukla RCA'nın terminal dalı olan bu arterin Cx arterden çıkması durumunda kalbin arteryel sistemi sol dominant olarak adlandırılır.

Sağ koroner arter sağda triküspit kapak orifisini çevreleyerek atriyoventriküler olukta seyrer ve sağ ventrikül yan ve ön duvarının önemli bir kısmını kanlandırır. %50-55 sıklıkla sinüs düğümünü besleyen arter dalını verir. Geriye kalan %45-50'lik kısımda ise sinüs nodunu besleyen bu dal Cx'den orijin alır. Posteriyor descending arter kalbin arka yüzünü ve septumun alt 1/3'ünü besler, %80-85 sıklıkla RCA'nın terminal dalıdır ve bu durumda sağ dominanstan bahsedilir. Atriyoventriküler nod yaklaşık %90 sıklıkla RCA dalı ile kanlandırılır (36).

Koroner arter hastalığı, kalbi besleyen ana arterler ve dallarında daralma oluşmasıdır (37). Patolojik zemin sıklıkla aterosklerozdur (38). Fizyopatolojik olarak arterlerin miyokarda kan sunumunda yetersizlik oluşturmasıyla, dokuya oksijen sunumu ile oksijen tüketimi arasında uyumsuzluk meydana gelir. Asemptomatik ve hafif iskemilerde sadece yoğun egzersizlerde oluşan stabil angina pektoris ile ortaya çıkabileceği gibi, istirahat halinde bile meydana gelen unstabil anjina pektoris'ten,

plak rüptürü ve arter trombozu ile ortaya çıkan akut miyokard enfarktüsü'ne varan geniş bir klinik varyasyon oluşturabilir.

Aterosklerotik plaklar ve oluşturduğu daralma KAH'na yol açan temel suçlu lezyondur (39). Bu plaklar dışta bir fibroz kapsül ve merkezde lipid formasyonuyla kronik inflamasyon zemininde şekillenir (40, 41). Plağın büyümesiyle nekroz, rüptür ve trombosit agregasyonu oluşabilir ve bu ilerleyiş akut koroner sendroma yaklaşan bir seyrin habercisidir.

Aterosklerotik lezyonların öncüsü olarak kabul edilen yağlı çizgilenmeler koroner arterlerde doğumdan sonraki bir kaç yıl içinde oluşmaya başlar (42). Koroner arterler, aterosklerotik zeminde vücutta en sık etkilenen arteryel sistemdir (43).

2.3. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar spektrumunda yer alır. ABD'de mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar ilk sırada yer alır (44-46).

Her ne kadar son 3 dekadda kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ciddi bir artış göstermiş olsa da gelişen tedavi seçenekleri ile ölüm oranları özellikle son 20 yıldır azalmıştır (47).

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde en sık ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar spektrumunda KAH, mortalite yüzdesinin tek başına yaklaşık %50'sini oluşturur ve bu haliyle en mortal kardiyovasküler hastalıktır (48). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve daha mortal seyreder (49).

Amerika Birleşik Devletlerinde 2018 AHA (American Heart Association) raporuna göre, 20 yaş üstü kişilerde KAH prevalansı % 6.3'tür ve ABD'de her 40 saniyede bir kişi akut miyokard enfarktüsü nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (50). 2010 yılı verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar Türkiye'de de mortalitenin en sık nedenidir (51, 52).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Koroner arter hastalığı açısından değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri hastalığın insidansı üzerine etkilidir. Ayrıca hem semptomatik hem de asemptomatik bir hastada ayırıcı tanıda KAH düşünmek açısından uyarıcı olmaktadır. Framingham Risk Skorlaması, koroner arter hastalığı için en geniş kabul gören skorlama sistemidir (53).

1. Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşında veya üzerinde olmak, kadınlarda ek olarak erken bir yaşta menopoz gelişmesi halinde risk faktörü pozitif kabul edilir.
2. Aile öyküsü: Birinci derece akrabalar olmak kaydıyla, erkekte 55 yaşından önce, kadında 65 yaşından önce bilinen iskemik kalp hastalığı bulunması.
3. Erkek cinsiyet.

İlk 3 madde değiştirilemez risk faktörleridir (54).

4. Diabetes Mellitus.
5. Sigara veya diğer tütün ürünleri içiciliği.
6. Hiperkolesterolemi: Toplam kolesterol değerinin 200 mg/dL veya üstünde; ya da LDL (Low density lipoprotein) değerinin 120 mg/dL veya üstünde olması.
7. Düşük HDL (High density lipoprotein) değeri: HDL değerinin 40 mg/dL veya altında olması (55, 56).
8. Obezite: Tek başına KAH risk faktörü olduğu gibi, diabet ve hipertansiyon için de tek başına risk faktörüdür ve yine tüm bu komorbiditelerden bağımsız olarak mortalite artıran bir nedendir (57).
9. Hipertansiyon: Böbrek hastalığına bağlı olmadan, kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde seyretmesi veya antihipertansif tedavi alıyor olmak (58, 59).
10. Sedanter yaşam (60, 61).

2.5. SEMPTOM, BULGULAR VE FİZİK MUAYENE

Koroner arter hastalığında semptom sıklıkla göğüs ağrısıdır. Göğüste baskı ve sıkışma hissi olarak ortaya çıkan bir ağrıdır. Genellikle 1 dakikadan kısa sürer (62). Unstabil angina pektoriste veya akut miyokardiyal enfarktta daha uzun sürebilir. İstirahate veya nitratlara cevap vermeyişi göğüs ağrısının bir akut koroner sendrom (Unstabil anjina pektoris ve akut koroner sendrom) kaynaklı olduğunu gösterebilir (63, 64).

Göğüs ağrısı oluşmadan da koroner arter hastalığı var olabilir. Özellikle diabetik hastalarda terleme, nefes darlığı şeklinde veya hiç bir belirti vermeden bir "Sessiz iskemi" olarak da ortaya çıkabilir (65,66).

Bulgular genellikle sistem sorgusu ile ortaya çıkar ve eşlik eden ek kardivasküler hastalıklara bağlı olabilir. Kladikasyo, bir periferik damar hastalığı belirtisi olarak, ya da geçici iskemik atak öyküsü bir serebrovasküler hastalık geçmişi olarak, sorguda ortaya çıkabilir ve kardiyovasküler hastalıklar yelpazesinde bir arada yer alabilen hastalıklardır (67,68).

Koroner arter hastalığında fizik muayene bulguları zengin değildir. Hatta anjina sırasında bile herhangi bir vital fonksiyon değişimi olmayabilir. Bazen ılımlı bir taşikardi, yüksek bir arteryel kan basıncı sonucu ya da oluşan iskemiye bağlı geçici bir S4 sesi tek fizik muayene bulgusu olabilir.

2.6. TANI YÖNTEMLERİ

Koroner arter hastalığının varlığı hakkında EKG (elektrokardiyogram), efor testi, ekokardiyografi fikir verebilir. Hatta iskemik değişiklikler görülen EKG'de derivasyonlara göre, efor testinde oluşan ST segmenti veya T dalgası değişiklikleri ve yine derivasyonlara göre, ekokardiyografide hipokinetik alana göre hangi damar tutulumu olduğu hakkında ipucu oluşabilir. Fakat bu yöntemler KAH açısından tanısal değildir. Koroner BT (bilgisayarlı tomografi) anjiyografi ve koroner anjiyografi radyolojik olarak koroner vasküler patolojiyi doğrudan görüntüleyen tanısal testlerdir. Magnetik rezonans anjiyografi, elektron beam bilgisayarlı tomografi gibi testler de olmasına karşın kullanımı yaygın değildir.

2.6.1. Koroner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Koroner BT anjiyografi non invaziv bir tetkiktir, arteryel fazda koroner arteryel yapıları gösterir. İntravasküler plak yükünü göstermesi, non invaziv olması, daha az kontrast kullanılması koroner anjiyografiye göre avantajlarıdır. Tetkik öncesi beta blokör ile kalp hızının düşürülmesi gerekliliği, oluşabilecek artefaktlar ve sadece tanısal amaçlı olması ise dezavantajlarıdır. Kalsiyum skoru düşük hastalarda negatif prediktif değeri yüksektir (69).

2.6.2. Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığı tanısında daha sıklıkla tercih edilir. Diagnostik amaçlı yapıldığı seansta doğrudan girişim de yapılabilmesi KAG'ı (koroner anjiyografi), koroner bt anjiyografiye göre daha cazip kılan başlıca unsurdur. Şüpheli lezyonlarda aynı seansta farklı açılar ile ek görüntüler alınabilmesi, sadece elektif amaçlı tanısal olgularda değil acil vakalarda kullanılabilir olması diğer avantajlarıdır. Sensitivite ve spesifite konusunda koroner bt anjiyografi ile olan üstünlükleri halen tartışmalıdır (70, 71). Arteryel kanülasyon yerinde psödoanevrizma, kardiyak perforasyon, aort veya koroner diseksiyon, serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonların gelişebilme riski olması KAG'ın dezavantajlarıdır.

2.7. MEDİKAL TEDAVİ VE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER

Koroner arter hastalığının medikal tedavisinde, fiziksel aktivite, obez hastalarda kilo regülasyonu, hipertansif hastalarda kan basıncı regülasyonu, sigara bırakılması, diabetik hastalarda HgbA1c düzeyi 7'nin altında düşecek şekilde kan şekeri regülasyonu yanı sıra, lipid profilinin düzenlenmesi amacıyla diyet kontrolü ve statinler, tromboz profilaksisi açısından antiagregan kullanımı, miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmak amacıyla beta blokörler, anjinal semptomları gidermek amacıyla nitratlar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi bloke eden ilaçlar ve kalbin afterload'ını azaltmak amacıyla kalsiyum kanal blokörleri tercih edilebilir (38).

Perkütan koroner girişimler, akut ST yükseklikli MI'da (miyokard infarktüsü) ilk seçenek olarak tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi olmakla birlikte (72), non-

ST yükseklikli MI, unstabil anjina, stabil anjina ve cerrahinin kontrendike olduğu koroner arter hastalarında cerrahiye alternatif olarak yapılabilmektedir (73). Tanısal amaçlı yapılan KAG sonucunda aynı seansta yapılabilmesi avantajı PCI'yı (Percutaneous coronary intervention) hastalar açısından cazip kılabilmektedir. Özellikle çoklu damar lezyonlarında ve diyabetik hastalarda cerrahi revaskülarizasyon sonuçları üstün olsa da seçilmiş vakalarda DES (Drug eluting stent) implante edilerek yapılan PCI'nın cerrahiye alternatif olabileceği iddia edilmektedir (74). Yine de, CABG'nin DES kullanımına üstünlüğü yönündeki veriler güçlüdür (75).

2.8. KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME ENDİKASYONLARI

2011 AHA/ACC (American College of Cardiology) kılavuzuna göre asemptomatik, hafif ve stabil anjinası olan hastalarda, elektif cerrahi koroner revaskülarizasyon kriterleri şu şekilde özetlenebilir (76):

Klas I:

- Ciddi LMCA darlığı veya LMCA eşdeğeri (LAD ve Cx arterde) darlıklar.
- Ciddi proksimal LAD darlığının eşlik ettiği 2 damar hastalığı, EF'nin %50 ve altında olması veya non invaziv testlerde gösterilmiş iskemi varlığında.
- Ciddi proksimal LAD darlığı olmamak üzere tek damar hastalığı veya ek olarak bir ana koroner arter daha olmak üzere 2 damar hastalığı, fakat geniş miktarda canlandırılabilir miyokard dokusu olması ve non invaziv testlerde yüksek risk eldesiyle beraber.
- 3 damar hastalığı.
- Maksimal medikal tedaviye rağmen şiddetli anjinal semptomlar gösteren %70 ve üzerinde tek veya daha çok damar hastalığı, cerrahi riskin makul olduğu hastalarda.

Klas II:

- Proksimal LAD darlığı bulunmak üzere tek damar hastalığı.
- Ciddi proksimal LAD darlığı olmamak üzere tek damar hastalığı veya ek olarak bir ana koroner arter daha olmak üzere 2 damar hastalığı, fakat orta

derecede canlandırılabilir miyokard dokusunun ve non-invaziv testlerle gösterilmiş iskeminin varlığı durumunda.

Klas III:

- Küçük bir canlandırılabilir miyokard sahası varlığı veya non invaziv testlerde iskeminin gösterilememesi durumunda, atipik olan veya yetersiz medikal tedavi almış hafif anjinal semptomları olan, ciddi proksimal LAD darlığı içermeyen tek veya 2 damar hastalığı,
- Non invaziv testlerde iskeminin gösterilemediği durumda, LMCA dışında, sınırda (%50) koroner darlık bulunması.

2.9. CERRAHİ TEDAVİ VE KONVANSİYONEL KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME

Cerrahi koroner revaskülarizasyonda, dünyada en çok tercih edilen ve altın standart olarak kabul gören yöntem median sternotomi ile on-pump ve kardiyak arrest sağlanarak yapılan konvansiyonel KABG ameliyatı olsa da (77), 1990'lardan itibaren giderek off-pump beating heart, minimal invaziv ve robotik prosedürler yaygınlaşmaktadır (78,79).

Off-pump koroner arter baypas prosedüründe median sternotomi sonrasında konvansiyonel KABG'den farklı olarak kardiyopulmoner bypass'a girilmemekte, hasta soğutulmamakta ve kalp durdurulmamaktadır (80). Sıklıkla perikarda derin askı dikişleri konulmakta, beta blokerler ile kalp hızı düşürülmekte ve kardiyak stabilizatörler kullanılarak distal anastomozlar yapılmaktadır. Heparinizasyon dozunun daha ılımlı olması ve ACT gereksiniminin düşük olması diğer avantajlarıdır (81). Cerrahi anastomoz konforunun tam olmayabilmesi ve çoklu damar revaskülarizasyon gereksinimlerinde zor bir prosedür olması, klasik KABG'ye göre dezavantajlarıdır. Hatta bu nedenle inkomplet revaskülarizasyona yola açabileceği düşünülmektedir (82, 83).

Off-pump koroner arter baypas prosedürü ve konvansiyonel KABG ameliyatının postoperatif sonuçları sıkça karşılaştırılmaktadır. Mortalite açısından birbirine üstünlüğü olmamakla beraber pulmoner enfeksiyonlar, kan transfüzyonu ve postoperatif AF gibi birçok sorun açısından OPCAB'in (Off pump coronary artery

bypass) üstün olduğuna yönelik bilimsel veriler bulunmaktadır (84). Diğer taraftan, OPCAB'in konvansiyonel KABG'ye göre mortalite oranlarının da düşük olduğu yönünde veriler mevcuttur (85).

Minimal invaziv direkt koroner arter baypas (MIDCAB) ve robotik koroner revaskülarizasyon prosedürleri ise kısıtlı vakalarda kullanılmakta ve acil revaskülarizasyon gereksiniminde tercih edilmemektedir. Postoperatif üstünlük sonuçları halen tartışmalıdır (86,87). Ek olarak operasyon sırasında insizyonun büyütülmesi gerekebilmekte ve konvansiyonel KABG'ye dönülebilmektedir (88).

Koroner arter baypas greflemede geleneksel kardiyopulmoner bypass yerine, minimalize ekstrakorporeal sirkülasyon da tercih edilebilir (89).

Kliniğimizde yaygın olarak ve çalışmada da kullanılan geleneksel KABG prosedürü şu şekildedir:

Cerrahi sterilizasyon ve örtülmeyi takiben median sternotomi yapılır. Ardından LIMA ve safen ven greftleri hazırlanır. Perikardiyotomi sonrası antikoagülasyon amacıyla 400 IU/kg heparin yapılır ve ACT (activated clotting time) 450 üzerindeki değer elde edildiğinde kanülasyona geçilir. Aorto-unikaval kanülasyon yapılır. Ardından kardiyopulmoner baypasa girilir ve 2.2-2.5 Lt/kg/dk debi sağlanır. Hastalar, cerrahın tercihine göre soğutulur. Kardiyopulmoner baypas süresince hematokrit %23-25 arasında ve arteriyal kan basıncı 50-80 mmHg arasında tutulur. Uygun soğuma sonrası X klemp (kros klemp) konulur. Delnido, Mikropleji, Plegisol, Custodiol veya kan kardiyoplejisi ile antegrad (asendan aort üzerinden) veya ek olarak bir kısmı retrograd (koroner sinüs yoluyla sağ atriyumdan) yol ile verilir ve topikal soğutma yapılarak kardiyak arrest sağlanır. Koroner anjiyografi ile karar verilen ve cerrahi darlık olan hedef koroner arterlere distal greft anastomozları yapılır. Gereğinde antegrad veya retrograd yoldan idame kardiyopleji verilir. Ardından kros klempte veya klemp kaldırılıp, asendan aort üzerine side klemp konularak, safen ven greftlerinin proksimal anastomozları yapılır. X klemp kaldırıldığında hasta tekrar ısıtılarak normotermik düzeye getirilir. Proksimal anastomozlar tamamlandıktan sonra side klemp de kaldırılır ve debi düşülmeye çalışılarak kardiyopulmoner baypastan hasta çıkarılır. Ardından protamin protokolü ile heparin şelatlanarak kalp dekanüle edilir. Kanama kontrolü, 32-36 F drenlerin konulması ve epikardiyal pace teli yerleştirilmesi

sonrası hastanın sternumu 2 adet çelik tel ile tellenir ve diğer katlar usülünce kapatılır. Hastanın ilk steril pansumanı yapılarak anestezi ve cerrahi doktoru eşliğinde yoğun bakıma çıkarılır.

2.10. POSTOPERATİF KANAMA VE YÖNETİMİ

Koroner arter baypas greftleme en sık yapılan ameliyat olmak üzere, açık kalp cerrahisi prosedürlerinde postoperatif kanama, morbiditenin ve mortalitenin önemli bir nedenidir (90). Dakikalar içinde masif kanama ile kardiyopulmoner kollapsa veya perikardiyal birikim ve kardiyak bası ile tamponada yol açarak ölüme yol açabildiği gibi, yoğun bakım takibi sırasında dikkatli ve sabırlı bir klinik izlem ile kendiliğinden azalan veya hemodinamik bozulma yaratmayan önemsiz bir klinik miktarda da ortaya çıkabilir.

Kardiyopulmoner baypas, kanın nonendotelyal yüzeylerle teması sonucu intrensek ve ekstrensek koagülasyon kaskadlarını başlatır, hemostazda bozulmaya yol açar ve koagülapati oluşturur (91). Kardiyopulmoner baypas cihazının kristaloidler ile prime edilmesi ek olarak hemodilüsyona yol açar. Trombosit ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin de hemodilüsyona uğraması hemostazı bozan bir diğer faktördür. Zira OPCAB (Off pump coronary artery bypass) ameliyatlarında pıhtılaşma faktörleri ve platelet dilüsyonunun daha az olduğu görülmüştür (92). Ek olarak sistemik heparinizasyon da platelet disfonksiyonu yapan başlıca bir etkendir (93).

Postoperatif mediastinal hemorajinin yönetiminde dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır:

- Belirli aralıklarla drenaj miktarlarının gözlenmesi ve drenlerin açıklığını sağlamak
- Sık telekardiyogram ile mediastinal siluetin ve toraksların takibi
- Hematokrit, trombosit sayımı, inr değeri ve tüketim koagülopatisi açısından fibrinojen değerlerinin takibi
- ACT takibi: Rezidu heparine bağlı kanamaların tespiti açısından önemlidir. Yetersiz protamin şelatlanması ya da rebound heparin distribüsyonuyla, heparin tekrar antikoagülasyon oluşturabilir (94-96).
- Ekokardiyografi: Tamponad kliniği veya tamponada giden perikardiyal ya

da plevral koleksiyonlar hakkında değerli bir tetkiktir.

- Hipoterminin düzeltilmesi: Hipotermi platelet disfonksiyonuna oluşturarak postoperatif kanamaya yol açabilir (97).
- Hipertansif seyrin kırılması: İ.V. nitrogliserin veya esmolol infüzyonu ile hipertansif seyir varsa kontrol altına alınmalıdır.
- PEEP (positive end expiratory pressure) 5-10 cmH_2O basıncında tutulması: Mikrovasküler kanamalarda faydalı olmaktadır (98, 99).
- Kalsiyum seviyesi 1.2 mmol/L ve üzerinde olacak şekilde replase edilmesi
- Deksmedetomidin, propofol, midazolam veya morfin ile ajitasyonun kırılması.
- Medeperidin veya nöromüsküler blokörler (panküronyum, rokuronyum) ile titremenin kırılması

Cerrahi kanamalar distal veya proksimal anastomozlardan, arteryel veya venöz greftlerin dallarından, kanülasyon yerlerinden, LIMA çıkarılan toraks duvarından, sternotomi hattı boyunca kemikten, sternum tellerinin giriş ve çıkış yerlerinden, perikard, timus gibi bir çok odaktan meydana gelebilir.

Masif, hemodinamiyi bozan veya klinik izlem ve düzeltilmiş bir hemostaza rağmen devam eden inatçı kanamalarda veya kardiyak tamponad kliniği oluşması durumunda reeksplorasyona gidilmelidir.

Cerrahi reekplorasyon kalp cerrahisinde morbidite ve mortaliteyi artırır (100, 101). Uzamış entübasyon, uzamış yoğun bakım yatışı ve uzamış hastane kalım süresi ile ilişkilidir (102).

2.11. KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEMEDE KAN TRANSFÜZYONU VE ANEMİ

Kalp cerrahisinde ve KABG yapılan hastalarda, postoperatif kan ürünleri transfüzyonu sıktır. Bu kan ürünleri eritrosit ihtiva edenler olarak;

- Eritrosit süspansiyonu
- Taze tam kan
- Cellsaver kanı

- Hemofiltrasyon kanı
- Ototransfüzyon şeklinde seçeneklendirilebilir.

Eritrosit dışı diğer temel kan hücreleri ve kan kompartımanları ise şu şekildedir;

- Taze donmuş plazma
- Trombosit
- Kriyopresipitat
- Rekombinant faktör 7 ekstresi
- Fibrinojen (Faktör I)

Tüm bu kan ürünleri hasta kliniğine ve hastane imkanlarına göre, klinisyen kararıyla beraber verilebilmektedir. Kimi zaman kanama şiddetine göre masif miktarlarda transfüze edilir, bazı durumlarda kolloid açığına göre tercih edilebilir, veya hemostaz bozukluğu kaynaklı durumlarda daha hedef odaklı seçenekler göz önünde bulundurulabilir.

Dokulara oksijen sunumunun sağlanması, son organ iskemisi ve düşük kardiyak debi sendromundan korunma amaçlı olarak hematokrit seviyesi genellikle % 24-25 ve üzeride tutulmaya çalışılmaktadır. Postoperatif normovolemik hastalarda bu limit hemoglobin seviyesinin 7 g/dL'ye kadar tolere edilebildiği yönünde görüşler mevcuttur (103) ancak diğer yandan hemoglobinin 6 g/dL ve altındaki değerlerinde ise bahsedilen sorunların ortaya çıkışı ihtimalini artırdığı savunulmaktadır (13).

Buna ek olarak sadece postoperatif bakım esnasında değil, intraoperatif kardiyopulmoner baypas sırasında görülen %22 altındaki hematokrit değerlerinin de perioperatif ve postoperatif son organ hasarı açısından kötü sonuçlar, uzamış hastane yatışı ve kısa-orta dönem artmış mortalite ile ilişkili olduğu yönünde görüşler mevcuttur. Buna sebep olarak yine dokulara yetersiz oksijen sunumuna bağlı son organ hasarı ve yarattığı inflamasyon suçlanmaktadır (11, 12). DeFoe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KABG yapılan, kadınlarda ve düşük VKİ (vücut kitle indeksi) olan hastalarda da bu yönde etkiler bulunmuş ve intraoperatif aneminin düzeltilmesi önerilmiştir (104).

Preoperatif olarak ise hemoglobin seviyesinin 10 g/dl ve üzerinde olarak KABG yapılan hastalarda, düşük olanlara göre özellikle başta miyokardiyal ve renal disfonksiyon olmak üzere bir çok komplikasyonun daha az olduğu kabul edilmektedir (105).

Kliniğimizde de elektif KABG vakalarında, anemi varlığında multidisipliner bir yaklaşımla hemotoloji görüşleri de alınarak hemoglobin seviyesi 10 g/dL üzerinde tutulmaya çalışılmaktadır.

Yapılan bir kohortta preoperatif aneminin, kardiyak cerrahi hastalarında, postoperatif yoğun bakım kalımını uzattığı bulunmuştur (106).

Tüm bu klinik verilerin yanında kalp cerrahisinde anemiden uzak durulmak istenmesinin bir diğer nedeni de eritrositlerin postoperatif süreçteki pıhtı oluşum sürecinde sağladığı faydadır. Pıhtı formasyonu içerisinde pıhtı kontraksiyonu gerçekleşmektedir. Bu kontraksiyon içerisinde yapısal sağlamlığı sağlayan eritrositler, polihedrosit şeklini almaktadır ve yapı içerisinde bu oluşum kritik öneme sahiptir (9, 107, 108). Yüksek hematokrit seviyelerinde daha güçlü formasyonda ve hızlı bir şekilde pıhtı oluşmaktadır (109). Bu doğasıyla, düşük hematokrit seviyelerinde kanamaya yatkınlıkla ilişkilendirilmesi haricinde, yüksek hematokrit seviyelerinde trombotik olaylarla da bağıntısı suçlanmaktadır (10).

Eritrositler hem venöz (110) hem de arteryel pıhtı (111) formasyonunda rol almaktadır. Eritrositin pıhtı formasyonunda üstlendiği bu görev neticesinde, düşük hematokrit seviyeleri ile uzamış kanama zamanı ilişkilendirilmiştir (112). Kalp cerrahisinde de preoperatif anemiden olumsuz postoperatif sonuçları nedeniyle kaçınılmaktadır (14). Tüm bahsedilenlere uygun olarak, preoperatif anemi, postoperatif masif kanama ile ilişkilidir (90).

Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif anemi düzeltilmesi yönündeki geniş kabul gören yaklaşımlar, başta eritrosit süspansiyonu olmak üzere, kan ürünleri transfüzyonunu masumlaştırmamaktadır. Kan ürünü transfüzyonu özellikle çoklu miktara çıktığında bir çok komplikasyonu beraberinde getirmektedir (113).

2.11.1. Transfüzyon Ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) ve Pulmoner Morbidite

Kan transfüzyonundan sonraki 6 saat içerisinde gerçekleşen akut akciğer hasarıdır. ARDS (Akut respiratuvar distress sendromu) kliniği ile seyreder. PaO2/FiO2 (Parsiyel oksijen/fraksiyonel oksijen) oranının 300'ün altında seyrettiği hipoksi,

akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar ve sol atriyal basınçta düşüş ile karakterizedir (114). Transfüze edilen kan ürünlerinde bulunan aktif substansların yarattığı nötrofil aktivasyonu ile buna bağlı akciğerde nötrofil sekestrasyonu sonucunda ortaya çıkan inflamasyon ile kapiller kaçak ve akciğer ödemi kliniğinin oluştuğu düşünülmektedir (115).

2.11.2. Renal Komplikasyonlar

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, koroner baypas hastalarında renal hasarı artırmaktadır (116). Ayrıca Habib ve arkadaşları sınırda renal fonksiyonları olan hastalarda kardiyopulmoner baypas esnasında düşük hematokrit ile seyredilen ve ES (eritrosit süspansiyonu) transfüze edilen hastalarda yine renal disfonksiyon oluştuğunu göstermişlerdir (117). Barkhordari ve arkadaşları ise intraoperatif verilen ES'lerin akut renal hasardan koruğunu fakat, yoğun bakımda verilen ES miktarıyla akut renal hasarın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (118).

Koroner revaskülarizasyon haricinde, kardiyopulmoner baypas ile yapılan tüm kapak reimplantasyonu, koroner revaskülarizasyon veya bunların kombine prosedürlerinde, postoperatif kan transfüzyonunun akut renal hasar için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde bilimsel veriler mevcuttur (119).

2.11.3. Enfektif Riskler

Kan transfüzyonuna bağlı bakteriyel viral ve paraziter etkenler ile bulaş olabilir. Bakteriyel etken bulaşı her ne kadar nadir olsa da, septik reaksiyon daha da nadir görülür (120). Kontamine kan ürünü transfüzyonu oranı 38.000 transfüzyonda bir iken, buna verilen septik reaksiyon 250.000'de bir görülür (121). Bakteriyel kontamine kan ürünü transfüzyonu gerçekleştiğinde, özellikle gram negatif etken söz konusuysa daha yüksek olmak üzere, mortalite oranı %60'dır (122, 123).

Viral etkenlerde en sık bulaşan etken CMV'dir (Citomegalovirus), transfüze edilen kanlardaki CMV pozitifliği %50'den fazladır. Bunun dışında EBV (Epstein barr virus), HHV-8 (Human herpes virus), HTLV (Human t-lymphotropic virus) virüslerinin bulaşı da olabilir. HIV (Human immunodeficiency virus), HBV (Hepatit b virüsü) ve HCV (Hepatit c virüsü) bulaşları ise oldukça nadirdir (123).

2.11.4. Transfüzyon Reaksiyonları

Basit alerjik reaksiyonlar %1 oranında görülebilir ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Anafilaktik reaksiyonlar ise alıcıda antiimmunglobulin A varlığında ortaya çıkabilir (124). Bunun dışında febril nonhemolitik tranfüzyon reaksiyonları, DIC (Disseminated intravascular coagulation) veya çok nadiren transfüzyon ilişkili GVHD (Graft versus host disease) ortaya çıkabilir (120).

2.11.5. Yara Yeri Enfeksiyonları

Kalp cerrahisinde ve koroner baypas yapılan hastalarda, kan transfüzyonu, cerrahi saha enfeksiyonu ve derin sternal enfeksiyon ile ilişkilidir (125-127). Bu risk verilen ES sayısıyla artmaktadır (128). Diğer yandan bu ilişkinin 4 ES ve üzeri sayılarda belirgin olduğu hakkında veriler mevcuttur (129).

2.11.6. Uzamış Yoğun Bakım Yatışı ve Hastane Kalımı

Koroner baypas yapılan hastalarda, artmış kan transfüzyonu, uzamış yoğun bakım kalımı ile ilişkilendirilmiştir (130). Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, artmış kan transfüzyonu, hastane kalımını da uzatmaktadır (131). Diğer yandan, yoğun bakım ve hastane kalımına ilişkin bu uzamış sürelerin, kan transfüzyonu ile doğrudan ilişkili mi olduğu, yoksa kan transfüzyonunu gerektiren veya transfüzyonun yarattığı komplikasyonlara bağlı olup olmadığı bir soru işaretidir.

2.11.7. Morbidite ve Mortalite

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu KABG ameliyatı olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran doğrudan bir etkendir (132). Tek başına ES transfüzyonu, 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteyi artırmaktadır (133).

Kan transfüzyonu, KABG hastalarında diğer bir çok komplikasyon ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin intraoperatif ES transfüzyonunun, KABG yapılan hastalarda, postoperatif düşük kardiyak debi sendromu riskini artırdığı yönünde çalışma mevcuttur (134).

Tüm bu artmış riskler kan transfüzyonuna gerekmedikçe başvurmamaya ve mümkünse kan transfüzyonunu gerektirecek cerrahi ve medikal nedenleri minimalize etme yollarını gerekli kılmaktadır.

2.12. DEMİR DEPOLARI VE FERRİTİN

Demir depoları, ferritin, transferrin saturasyonu, hepsidin, serum transferrin reseptörü (sTfR), hipokromik eritrosit yüzdesi, retikülosit eritrosit yüzdesi (CHr) ile ölçülebilir. Ferritinin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olması ve vücuttaki herhangi bir inflamatuar durumda yükselmesi yanında serum transferrin reseptörünün düşmesinin gerçekleştiği klinik senaryolar nedeniyle, ek ve daha güvenilir demir depo göstergeleri ortaya çıkmıştır (135). Diğer yandan, daha ucuz tetkikler olması ve diğer tetkiklerin tüm kliniklerde çalışılamıyor olması nedeniyle ferritin ve transferrin saturasyonu yaygın olarak tercih edilmektedir.

Öte yandan, vücuttaki doğrudan demir deposu göstergesi ferritin ve hemosiderindir (136). Vücuttaki demir döngüsünün %90-95'i retiküloendotelyal sistemde yıkılan hem proteininden açığa çıkan demirin tekrar kullanılmasıyla olur. Kalan kısım bağırsak emilimi ile sağlanır (137). Demir, dokuda ferritin, karaciğerde ise hemosiderin olarak saklanır. Ayrıca ferritinin hemosiderine göre suda çözülebilirliği daha fazladır (138). Transferrin her nekadar demir rezerv belirteci olarak kullanılsa da demir depo proteini değil, demirin transferinde görevli bir proteindir (139, 140).

Ferritinin, hemosiderinden daha belirgin olarak, vücutta kullanılmaya hazır olan demir deposu olma özelliği mevcuttur (141).

Ferritin, her ne kadar akut faz reaktanı olması nedeniyle enfektif ve inflamatuar durumlarda demir depoları açısından yanıltıcı olabilse de, tüm bu sayılan özellikleri ve preoperatif enfektif kliniğin dışlayıcı kriter olması nedeniyle, çalışmamız açısından tercih edilen demir depo göstergesi olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA KAPSAMI

Ankara Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi kliniği olarak, başta koroner revaskülarizasyon olmak üzere, tüm açık kalp ameliyatları yapılmaktadır. Koroner revaskülarizasyon prosedürü olarak çoğunlukla konvansiyonel KABG ameliyatı tercih edilmektedir. Her ne kadar Covid-19 pandemisi nedeniyle vaka hacminde azalma olsa da, elektif KABG ameliyatları devam etmektedir.

Çalışmamızın uygunluk kriterleri:

- Kardiyopulmoner baypasa girilerek elektif KABG yapılan erişkin hastalar.
- Preoperatif hemoglobin değerleri 10 g/dl'nin üzerinde olan hastalar.

Dışlama kriterleri

- Preopratif asetilsalisilik harici antitrombotik ilaç kullanan hastalar
- Preoperatif trombosit sayısı 100.000/ml altında olan hastalar.
- YOAK (yeni nesil oral antikoagülan) kullanan hastalar
- Acil KABG yapılan hastalar.
- Reoperasyona alınan hastalar.
- Preoperatif aktif enfeksiyonu olan hastalar.
- Çarpan kalpte yapılan KABG ameliyatları (Kardiyopulmoner baypasa girilmesine veya girilmemesine bakılmaksızın).
- Koroner arter baypas greftleme ile birlikte antikoagülasyon gerektiren ek prosedür uygulanmış hastalar (mitral kapak replasmanı, aort kapak replasmanı gibi kapak replasmanları; ekstra korporeal membran oksijenatörü ve intra aortik balon pompası implantasyonu gibi mekanik destek bulunduğu sürece antikoagülasyon gerektiren hastalar).
- Ameliyat sırasında cell saver kullanılmış olan hastalar.
- Son 1 yıl içinde aktif malignite tanısı almış hastalar.

- Primer hematolojik hastalığı veya maliginitesi olan, hematolojik depresyona yol açtığı bilinen ilaç kullanan hastalar.
- Hepatik yetmezliği veya karaciğer sirozu tanısı olan hastalar.
- GFR'si (Glomerular filtration rate) 30 ml/dk/1.73 m2'nin altında olan veya hemodiyalize giren hastalar.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi tez konusu onayı ve Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Etik kurulu onayı sonrası, 2020 yılında KABG ameliyatı yapılan dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun 125 hasta prospektif olarak incelenmek üzere çalışmaya dahil edilmiştir. İntraoperatif ve postoperatif süreçteki dışlayıcı kriterler (intraoperatif OPCAB'a dönülmesi, intraoperatif veya postoperatif eksitus, operasyonda veya sonrasında İABP veya implantasyonu nedeniyle heparinizasyon gibi) oluşması sonrasında 16 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. 109 hastanın verileri çalışma için incelenmiştir. Çalışmamız, randomize olmayan, prospektif klinik çalışmadır.

3.2. HASTA VERİLERİ

Hasta verileri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak incelenmiştir. İncelenme süresi ilk taburculuk öncesi olmuştur.

Preoperatif yaş, kilo, sigara kullanımı, hipertansiyon, diabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, serebrovasküler olay hikayesi, periferik damar hastalığı, guatr varlığı, preoperatif asetilsalisilik asit kullanımı, rutin kan tetkiklerinde trombosit sayısı, hematokrit değeri ve ferritin değeri kaydedilmiştir. Çoklu kez kan tetkiki görülen hastalarda bu değerlerden operasyona en yakın tarihli olanlar kaydedilmiştir. Elektif hastalarda normalize INR değeriyle operasyona alındığı için INR kaydedilmemiştir.

İntraoperatif olarak KPB süresi, X klemp süresi, distal anastomoz sayısı, giriş ACT, vakada elde edilen en yüksek ACT ve çıkış ACT değerleri, vakada kaç mg traneksamik asit kullanıldığı, hastanın yoğun bakıma çıkışı öncesi operasyon odasındaki son pH ve son hematokrit değeri kaydedilmiştir. İntraoperatif kullanılan ES, TDP ve trombosit süspansiyonu sayıları da bakılan veriler arasındadır.

Postoperatif olarak, yoğun bakıma çıkış zamanından itibaren, hastanın 8. saatte, 24. saatte, postoperatif 1. gün sonunda ve dren çekilmesi öncesi drenajı, toplam ölçüler alınarak kaydedilmiştir. Postoperatif 1. gün sabahındaki hct, trombosit ve INR değeri, reekplorasyon sayısı, dren çekilme günü, uzamış entübasyon (12 saatten uzun olarak kabul edilmiştir) varlığı, postoperatif hangi antitrombotik tedavinin (sadece asetilsalisilik asit veya asetilsalisilik asit+klopidogrel) başlandığı yine incelenen değerlerimizdir. Taburculuk öncesinde ise hastanın rutin kan tetkiklerindeki son hematokrit, trombosit değerleri incelenmiş, yine postoperatif süreçte aldığı toplam kan ürünleri ES, TDP (Taze donmuş plazma) ve trombosit süspansiyonu ünite sayısı olarak ve hastane kalım süresi operasyon günü 0. gün kabul edilerek kaydedilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL METOT

Verilerin analizi için SPSS 25 Windows sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±SS, nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) kullanıldı. Nicel değişken için iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Nicel değişken için ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One-Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis-H testi kullanılarak bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 seviyesinin altı kabul edildi.

3.4. ÇALIŞMANIN BİLİME KATKISI

Çalışmamız, bir demir deposu göstergesi olan ferritin ile geleneksel KABG ameliyatı yapılan koroner arter hastalarının postoperatif süreçteki kanama miktarı ve kan ürünü kullanımı arasındaki ilişki varlığı ve bu ilişkinin ne yönde olduğu hakkında bilgi sunacak olup, daha ileri bilimsel çalışmalar için bir fikir oluşturacak, gereğinde diğer demir depolarıyla postoperatif veriler arasındaki ilişkilerin açığa çıkartılması açısından hedef gösterebilecektir. Ayrıca demir depolarının optimizasyonu ile daha iyi klinik veriler elde edilebilirliği dikkate alınabilir. KABG ameliyatı haricinde, başta

ferritin olmak üzere demir depo belirteçleri, tüm açık kalp ameliyatları ve bunların postoperatif klinik sonuçlarına etkileri açısından yeterince araştırılmamış parametrelerdir.

3.5. ÇALIŞMANIN TOPLUMA KATKISI

Demir eksikliği, çeşitli nedenlere bağlı olarak toplumda sık görülmektedir. Diğer yandan KAH da toplumda yaygındır, mortalitenin önemli nedenlerindendir ve KABG ameliyatı bu hastalığın tedavi yelpazesinde vazgeçilmez bir yer teşkil etmektedir. Bir çok açık kalp cerrahisinde olduğu gibi KABG ameliyatlarından sonra da kanama ve kan transfüzyonu, makul düzeylerde tutulmaya çalışılan ve artması istenmeyen klinik sonuçlardandır. Optimal demir depoları, daha makul kanama miktarları ortaya çıkarabilir ve hematopoeze verebileceği optimal demir rezervleri yanıtı nedeniyle kan ürünlerinden kaçınmayı sağlayabilir. Yarattığı morbidite ve mortalite nedeniyle bu klinik sonuçları en az düzeyde tutmak, başta en önemlisi hasta sağlığı ve sağkalımı açısından olmak üzere, sağlık sistemi, maliyet ve toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. Bu veriler ve sonuçlar arasında bir ilişki varlığı ortaya çıkması durumunda, demir depolarının optimizasyonu ile hastalar ve toplum açısından daha yüz güldürücü sonuçlar alınacaktır.

3.6. SONUÇ

Demir depolarının, hemostaza ve hematopoeze sağladığı katkı ile, koroner arter bypass greftleme ameliyatı olan hastaların postoperatif kanama miktarına ve kullanılan kan ürünü sayısına etkisi aydınlatılması gereken bir konudur. Çalışmamızda demir deposu parametresi olarak ferritin araştırılmıştır. Elektif ve geleneksel on-pump koroner arter bypass greftleme ameliyatı yapılan hastaların klinik sonuçları çalışma kapsamında incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. PREOPERATİF VE İNTRAOPERATİF VERİLER

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın demografik özellikleri belirlendi. Yaş ortalaması 61.19±8.95 olarak saptandı. Bu hastaların 22 (%20)'si kadın, 87 (%80)'u ise erkek idi. Kadınların yaş ortalaması 64.77±7.84 olarak saptanmışken, erkeklerde ise bu değer 60.28±9.02 olarak saptandı ve kadın hastaların yaşı daha yüksek olarak bulundu (p= 0.035). HT (Hipertansiyon), DM (Diabetes mellitus), KOAH (Kronik obstruktif akciğer hastalığı), KBH (Kronik böbrek hastalığı), PDH (Periferik damar hastalığı), SVO (Serebro vasküler olay), guatr ve sigara içimi, preoperatif komorbiditeler olarak incelendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Komorbiditelerin hasta populasyonuna göre dağılımı

Komorbiditeler	**Var n (%)**	**Yok n (%)**	**Toplam**
Sigara	62 (56.9)	47 (43.1)	109
Guatr	11 (10.1)	98 (89.9)	109
HT	58 (53.2)	51 (46.8)	109
DM	53 (48,6)	56 (51.4)	109
KOAH	10 (9.2)	99 (90.8)	109
KBH	4 (3.7)	105 (96.3)	109
PDH	6 (5.5)	103 (94.5)	109
SVO	6 (5.5)	103 (94.5)	109

Ferritin değerlerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Düşük grup 20 µg/L ve altı, normal grup 21-250 µg/L arası, yüksek grup ise 251 µg/L ve üzeri olarak belirlendi. Düşük grupta 12 (%11) hasta, normal grupta 84 (%77.1) hasta, yüksek grupta ise 13 (%11.9) hasta mevcut idi. (Tablo 4.2).

Kadınlarda ferritin değeri ortalaması (82.86±90,66 µg/L), erkeklerden (142,06±125,04 µg/L) daha düşük olarak bulundu (p= 0.04).

Tablo 4.2: Yaş ortalamasının ve ferritin gruplarının kadın ve erkek populasyonuna göre dağılımı

	Kadın n (%)	**Erkek n (%)**	**p**	**Ortalama**
Yaş (yıl)	64.77±7.84	60.289.02	0.035	61.19±8.95
Ferritin (µg/L)	82.86±90,66	142,06±125,04		
Düşük	4 (18,2)	8 (9,2)	0,040	
Normal	17 (77,3)	67 (77,0)		
Yüksek	1 (4,5)	12 (13,8)		

Ferritin değerinin yaşa göre farklılaşıp farklılaşmadığını test etmek amacı ile 50 yaş ve altı ve 50 yaş üzeri olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu kategorizasyona göre ferritin değeri yaş gruplarına göre farklılık göstermemektedir. (p= 0.401) (Tablo 4.3)

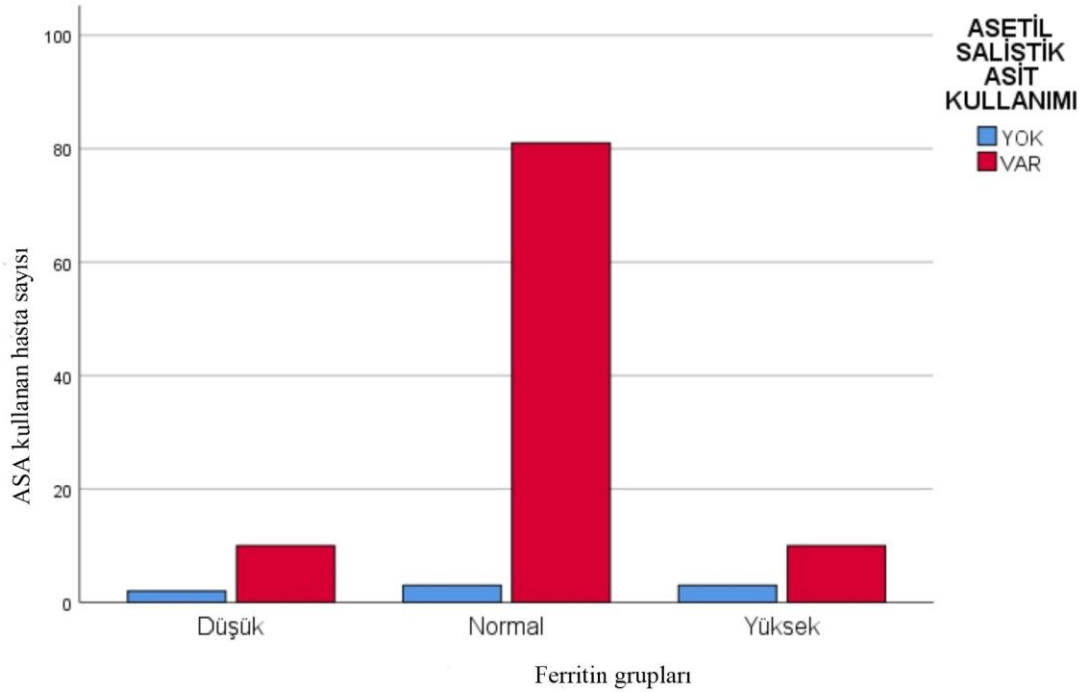
Tablo 4.3: Yaş gruplarına göre ferritin değeri ortalamaları

	≤ 50 yaş n= 16	**> 50 yaş n= 93**	**p**
Ferritin (µg/L)	163.31±160.5	124.40±112.85	0,401

Hastalar ferritin düzeylerine göre gruplara ayrıldıktan sonra düşük, normal ve yüksek gruplar arasında preoperatif yaş, komorbiditeler, hematokrit ve trombosit sayısı açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.4). Fakat preoperatif ASA (Asetilsalisilik asit kullanımı normal ferritin değeri olan grupta anlamlı olarak yüksek idi. (p= 0,018) (Şekil 3.1).

Tablo 4.4: Preoperatif verilerin ferritin grupları ile karşılaştırılması

	Ferritin Düşük n= 12 (%11.0)	Ferritin Normal n= 84 (%77.1)	Ferritin Yüksek n= 13 (%11.9)	p
Yaş (yıl)	61,58±9,53	61,46±8,99	59,07±8,51	0,436
Preoperatif trombosit değeri (x1000/ml)	277,58±83,82	258,66±64,65	277,23±74,91	0,485
Preoperatif hematokrit değeri (%)	39,08±4,90	41,42±4,26	42,30±3,11	0,107
Ferritin değeri (µg/L)	12,41±4,23	107,73±64,14	383,38±127,46	0,0001
Sigara kullanımı	4 (6,5)	48 (77,4)	10 (16,1)	0.089
Guatr	1 (9,1)	10 (90,9)	0	0,406
HT	9 (15,5)	43 (74,1)	6 (10,3)	0,261
DM	7 (13,2)	38 (71,7)	8 (15,1)	0,426
KOAH	0	9 (90,0)	1 (10,0)	0,476
KBH	0	2 (50,0)	2 (50,0)	0,052
PDH	1 (8,3)	5 (6,0)	0	0,614
SVO	0	4 (66,7)	2 (33,3)	0,199
ASA kullanımı	10 (9,9)	81 (80,2)	10 (9,9)	0,018



Şekil 3.1: Asetilsalisilik kullanımının ferritin gruplarına göre dağılımı

4.2. İNTRAOPERATİF VERİLER

İntraoperatif olarak hastaların yapılan distal anastomoz sayısı 3,10±0,90; KPB süresi (dk) 100,45±31,80; X klemp süresi (dk) 69,57±24,03; vaka giriş ACT 124,55±20,90; çıkış ACT 119,29±17,25; vakada ölçülmüş en yüksek ACT 580,99±131,44 olarak bulunmuştur. Operasyon odasından çıkış öncesi son pH 7,40±0,05; çıkış öncesi son hematokrit (%) ise 29,00±3,88 olmuştur.

İntraoperatif verilen traneksamik asit (mg) ortalaması ise 574,54±616,87 bulunmuştur.

Verilen intraoperatif kan ürünleri sayıları; ES (ünite) 0,59±0,97; intraoperatif TDP (ünite) 0,33±0,70; intraoperatif trombosit süspansiyonu ise (ünite) 0,01±0,09 olarak elde edilmiştir.

Tüm bu intraoperatif verilerin, ferritin grupları arasında anlamlı farkı olmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İntraoperatif verilerin ferritin grupları ile karşılaştırılması

	Ferritin Düşük n= 12 (%11.0)	Ferritin Normal n= 84 (%77.1)	Ferritin Yüksek n= 13 (%11.9)	p	Ortalama
Distal baypas sayısı	2,75±0,62	3,11±0,93	3,30±0,85	0,204	3,10±0,90
KPB (dk)	89,83±22,61	101,05±33,84	106,38±23,63	0,406	100,45±31,80
X Klemp (dk)	64,58±16,77	70,14±25,41	70,53±21,10	0,750	69,57±24,03
Giriş ACT	126,66±24,23	124,38±21,16	123,69±17,07	0,965	124,55±20,90
En yüksek ACT	665,41±211,26	569,32±117,12	578,46±107,75	0,622	580,99±131,44
Çıkış ACT	118,58±12,30	119,27±14,60	120,07±32,61	0,423	119,29±17,25
Transamin (mg)	854,16±686,37	561,01±610,05	403,84±554,70	0,284	574,54±616,87
Vaka çıkış pH	7,42±0,06	7,40±0,05	7,38±0,06	0,249	7,40±0,05
Vaka çıkış hct (%)	28,41±4,16	28,89±3,94	30,30±3,14	0,408	29,00±3,88
İntraop ES	0,91±1,08	0,55±0,92	0,53±1,19	0,355	0,59±0,97
İntraop TDP	0,41±0,66	0,28±0,68	0,61±0,86	0,146	0,33±0,70
İntraop Trombosit	0	0,01±0,10	0	0,862	0,01±0,09

4.3. POSTOPERATİF VERİLER

Çalışmanın birincil sonuçları olan drenaj miktarları (ml) 8. saatte ortalama 350,91±183,58; 24. saatte 634,95±263,36; postoperatif 1. gün sonunda 804,58±284,51 iken toplam drenaj ise 983,02±436,16 olmuştur. Düşük, normal ve yüksek ferritin

gruplarında bu drenaj miktarları açısından anlamlı bir fark olmamakla beraber, 8. saat sonundaki drenaj miktarının normal ve yüksek ferritin gruplarında yükseldiği dikkat çekmiştir (p= 0,057).

Gruplara göre, reeksplorasyon (p= 0.238), postoperatif 1. gün sabah trombosit (p= 0.317), postoperatif 1. gün sabah hematokrit (p= 0,278), postoperatif 1. gün sabah INR (p= 0,991) ve postoperatif başlanılan antiagregan protokolü (p= 0.104) açısından yapılan analizlerde anlamlı farklar bulunmamıştır. Dren çekilme günü ve uzamış eksübasyon yine gruplara göre farklılık göstermeyen değerler arasındadır. (sırasıyla; p= 0,434, p= 0,494) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Postoperatif verilerin ferritin grupları ile karşılaştırılması

	Ferritin Düşük n= 12 (%11.0)	**Ferritin Normal n= 84 (%77.1)**	**Ferritin Yüksek n= 13 (%11.9)**	**p**	**Ortalama**
Toplam drenaj (ml)	825.00±318.73	977.97±447.84	1161.53±414.90	0.086	983.02±436.16
Dren çekilme günü	2.75±0.96	3.03±1.87	3.23±1.23	0.434	3.03±1.72
P1 sabah hct (%)	29.66±3.52	29.97±3.32	28.38±3.09	0.278	29.75±3.33
P1 sabah trombosit (x1000/ml)	234.91±63.91	222.41±67.222	252.61±83.44	0.317	227.39±69.03
P1 sabah inr	1.14±0.07	1.16±0.13	1.16±0.12	0.991	1.16±0.13
Taburcu hct (%)	29.83±3.45	28.72±2.91	29.69±2.92	0.437	28.96±2.98
Taburcu trombosit (x1000/ml)	336.33±122.78	317.40±116.61	360.76±84.85	0.049	324.66±114.01
Toplam eritrosit	2.58±1.37	1.92±1.67	1.92±2.10	0.197	2.00±1.69
Toplam TDP	1.75±1.28	1.51±1.49	2.07±1.32	0.164	1.60±1.45
Toplam Trombosit	0	0.02±0.15	0	0.741	0.01±0.13
Taburculuk günü	6.75±2.13	7.09±3.27	7.30±3.32	0.913	7.08±3.15
Reekplorasyon sayısı	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0.238	2
Antiagregan **Yalnız ASA** **ASA+ Klopidogrel**	 6 (14.3) 6 (9.0)	 28 (66.7) 56 (83.6)	 8 (19.0) 5 (7.5)	0.104	 42 67
Uzamış ekstübasyon varlığı	1 (5.9)	15 (88.2)	1 (5.9)	0.494	17

Hastaların postoperatif hastanede kalım süreleri ortalaması (gün) 7,08±3,15'dir ve gruplara göre farklılık (p= 0,913) göstermemiştir. Hastaların aldığı toplam ES sayısı ortalama 2,00±1,69 (p= 0,197); toplam TDP sayısı ortalama 1,60±1,45 (p= 0,164) ve toplam trombosit süspansiyonu sayısı ortalama 0,01±0,13 (p= 0,741) olarak ölçülmüştür ve gruplar arasında anlamlı farklar bulunamamıştır.

Taburculuk öncesi rutin tetkiklerde bakılan son hematokrit değerleri, gruplar arasında anlamlı fark oluşturmamakla (p= 0,437) beraber; trombosit sayısı, 360,76±84,85 (x1000/ml) ortalama ile ferritinin yüksek olduğu grupta anlamlı ölçüde yüksektir. (p= 0.049)

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda düşük, normal ve yüksek ferritin gruplarına göre preoperatif ferritin düzeylerinin, koroner baypas ameliyatı yapılan hastaların kanama miktarı ve yapılan kan transfüzyonu miktarını etkilemediği görüldü. Diğer yandan yüksek ferritin değerine sahip olan grubun taburculuk öncesi trombosit seviyesinin daha yüksek olduğu bulundu.

Ferritin gruplarına göre preoperatif demografik farklılıklar olmamakla beraber normal ferritin düzeyine sahip grupta preoperatif ASA kullanımını daha sık idi. Ek olarak istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmasa da, postoperatif 8. saatteki drenaj miktarının, ferritin miktarının normal ve yüksek olduğu gruplarda kısmen yükseldiği görüldü.

Kardiyak cerrahide, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif aneminin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (11-13, 106). Nedeni ise anemiye bağlı olarak dokulara yetersiz oksijen sunumu ve bunun sonucunda miyokardiyal hasar da dahil olmak üzere son organ hasarı ile iskemi-reperfüzyona bağlı ortaya çıkan inflamasyon olarak görülmüştür. Preoperatif hemoglobin seviyesi 10 g/dL ve üzerinde olan KABG yapılan hastalarda, düşük olanlara göre daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir (105).

Anemi ve kardiyak cerrahide postoperatif sonuçları bu şekilde ortadayken, aneminin en sık nedeni olarak demir eksikliğinin de postoperatif sonuçlarının araştırılması gereklidir ve çalışmamıza bu doğrultuda gerekçe oluşturmuştur. Çalışmamızdaki demir deposu olararak ferritinin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olması, her ne kadar elektif ve enfeksiyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilse de, bir kısıtlılıktır. Lakin ferritin demir rezervleri arasında hemosiderinden daha hızlı ve labil bir demir sağlayıcısıdır (138, 141). Dolayısıyla eritropeze verilecek cevapta daha kritik bir rol oynar. Fakat on-pump KABG ameliyatında özellikle KPB temelli olarak oluşan inflamatuar yanıtın, akut faz reaktanı karakterinden dolayı (135, 142), ferritinin bu labil demir sağlayıcı karakterini geri plana atarak, aksine demir serbestlenmesini engelleyebileceği görüşü akla gelmektedir.

Eritrositlerin kontrakte olarak polihedrosit şekliyle pıhtı formasyonunda kritik rol oynadığı bilinmektedir (9, 107, 108). Ayrıca düşük hematokrit seviyelerinde oluşan kanamaya yatkınlık ve yüksek hematokrit seviyelerinin de trombozla ilişkisi bu bağıntıyı doğrular niteliktedir (10). Ek olarak kalp cerrahisinde de bu ilişkiye paralel olarak, preoperatif aneminin postoperatif artmış kanama ile ilişkili olduğu yönünde bilimsel veriler mevcuttur (90). O halde bu noktada oluşan soru, yüksek ferritin grubunda daha makul drenaj ve daha makul kan transfüzyonu sonuçları alamayışımız, cerrahi prosedür sonrasında oluşacak eritropoetin deşarjına, ferritin depolarının ne kadar bir sürede yanıt verebileceğine bağlı olduğudur. Çünkü bilindiği gibi eritrositlerin korporeal döngüdeki ömrü 120 gündür (143). Retikülositler ise sağlıklı bireylerde periferik kanın %0.5-2.5 yüzdesini teşkil eder ve maturasyonu 1-2 gün sürer(144). Bu sürenin uzunluğu ve yüzdenin düşüklüğü, postoperatif yüksek demir deposu olan hastalarda bile, kanamanın önem arz ettiği ilk günlerde verilen hemostatik ve eritropoetik yanıtı önemsiz ve gecikmiş bir hale getirebilir. Çalışmanın birincil sonuçlarında anlamlı bir drenaj ve transfüzyon miktarı farkı bulunamamasının nedeni bu şekilde açıklanabilir.

Çalışmamızdaki anlamlı sonuçlardan biri olan, koroner baypas ameliyatı yapılan yüksek ferritin grubunda, hastalarda taburculuk öncesi trombositin diğer gruplara göre yüksek oluşu ilk etapta reaksiyonel bir trombosit yüksekliği olabileceğini düşündürmektedir. Fakat trombopoezde demirin yeri yoktur. Aksine demir eksikliği anemisi bir trombositoz nedenidir (145). Fakat bu noktadaki kritik ayrım, trombositozun demir eksikliğinde değil, demir eksikliği anemisinde yüksek oluşudur. Holbro ve arkadaşları, düşük ferritinli hastalarda trombosit sayısındaki yükselişle bir ilişkisi olmadığını göstermişlerdir (146).

Yapılan bir prospektif randomize çalışmada, Salonen ve arkadaşları Finlandiya'da, asemptomatik 1931 erkek bireyi MI geçirme açısından izlemiş ve sonuç olarak ferritin değeri yüksek erkeklerin düşük olanlara göre MI açısından 2.2 kat riskli olduğunu bildirmiştir ve yüksek ferritinin koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olduğunu iddia etmiştir (147). De Godoy ve arkadaşlarıı ise ferritinin erkek bireylerde koroner obstruksiyon şiddetiyle bir ilgisi olmadığını, fakat kadınlarda 80ng/ml üzerindeki ferritin seviyelerinin koroner obstruksiyon şiddetiyle ilgili bir prediktif değer olduğunu öne sürmüştür (148). Çalışmamızda da yüksek ferritin grubunda daha

yüksek trombosit değerleri oluşması, bu çalışmalarla aynı yönde olarak, ferritinin iskemik veya tromboembolik hastalıklar açısından bir haberci olabileceği fikrini irdelemeyi düşündürebilir. Elbette çalışmamız cerrahi hastalarda postoperatif sonuçlar açısından incelenmiş olması nedeniyle, akut miyokard enfarktüsü ve iskemik kalp hastalığı açısından incelenen bu çalışmalardan farklıdır. Fakat postoperatif sonuçlar açısından daha ileri çalışmalarla böyle bir ilişkinin ortaya konması, KABG yapılan hastaların postoperatif orta ve uzun dönem greft trombozu riski açısından ferritini yeni bir belirteç olarak önümüze çıkarabilir.

Demir depolarının kardiyak cerrahi hastalarında preoperatif prediksiyonu ve postoperatif sonuçlarının araştırılması için farklı demir depo göstergeleri ile ve orta-uzun dönem sonuçların incelendiği daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Kanama ve kan transfüzyonu, KABG ameliyatının postoperatif süreçteki en önemli sorunlarındandır. Koroner arter hastalığının da toplumdaki yaygınlığından dolayı daha başarılı postoperatif sonuçlar elde edilmek istenmektedir. Anemi varlığında oluşan kötü postoperatif sonuçlar, aynı sonuçların demir depolarıyla ilişkisinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızda demir depo göstergesi olarak ferritin değerinin, her ne kadar postoperatif 8. saatte kısmi bir yükselme gösterse de, 8. saat ve diğer zamanlardaki toplam drenajlarla bir ilişkisi bulunamamıştır. Ek olarak yapılan kan transfüzyonları ile de ilişkisi bulunamaması, hemostaza ve kanama ilişkili komplikasyonlara etki etmediği görüşünü ortaya koymaktadır.

Öte yandan akla gelen diğer iki soru, postoperatif kanama kliniğinin, diğer demir depo göstergeleri ile ilişkisi olup olmadığı ve ferritinin akut faz reaktanı da olmasının bu bağıntıyı göstermede yanıltıcı olabileceği sorularıdır.

Taburculuktan önce ölçülen trombosit sayımının ferritinin yüksek olduğu grupta yüksek çıkması ise, çalışmamızın bir diğer sonucu olarak, kanamaya verilen gecikmiş fakat daha güçlü bir reaksiyonel cevap olabileceğini düşündürmektedir.

Başta koroner revaskülarizasyon olmak üzere tüm açık kalp cerrahisi hastalarında, demir depolarının postoperatif hasta morbiditesi ve mortalitesi üzerine etkileri hakkında daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Reddy KS. Cardiovascular diseases in the developing countries: dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action. Public Health Nutr. 2002 Feb;5(1A):231-7. doi: 10.1079/phn2001298. PMID: 12027289.

2. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. Eur Heart J. 2010 Mar;31(6):642-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq030. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20176800.

3. Alvarez JM, Cooke JC, Shardey GC, Goldstein J, Harper RC. Orthodox Coronary Artery Bypass Surgery: The Gold Standard In Surgical Coronary Artery Disease Intervention. Asia Pac Heart J 1999;8:148-153.10.1016/S1328-0163(99)90051-9

4. Adams DH, Chikwe J. On-Pump CABG in 2018: Still the Gold Standard. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 6;71(9):992-993. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.026. PMID: 29495999.

5. Puskas JD, Martin J, Cheng DC, Benussi S, Bonatti JO, Diegeler A, et al. ISMICS Consensus Conference and Statements of Randomized Controlled Trials of Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Surgery. Innovations (Phila). 2015 Jul-Aug;10(4):219-29. doi: 10.1097/IMI.0000000000000184. PMID: 26371452.

6. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. Toxicol Pathol. 2011 Jan;39(1):273-80. doi: 10.1177/0192623310389474. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21119054; PMCID: PMC3126677.

7. Garmo C, Bajwa T, Burns B. Physiology, Clotting Mechanism. 2020 Sep 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29939572.

8. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014 Sep;58(5):515-23. doi: 10.4103/0019-5049.144643. PMID: 25535411; PMCID: PMC4260295.

9. Andrews DA, Low PS. Role of red blood cells in thrombosis. Curr Opin Hematol. 1999 Mar;6(2):76-82. doi: 10.1097/00062752-199903000-00004. PMID: 10088636.

10. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost. 2019 Feb;17(2):271-282. doi: 10.1111/jth.14360. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30618125; PMCID: PMC6932746.

11. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice

be changed? J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Jun;125(6):1438-50. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73291-1. PMID: 12830066.

12. Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S, Grillone G, Cazzaniga A, Cattabriga I, et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery: An Italian Multicenter Study from the National Cardioanesthesia Database. Tex Heart Inst J. 2006;33(3):300-5. PMID: 17041685; PMCID: PMC1592281.

13. Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, Fremes SE, Ivanov J, Mickle DA, et al. Limitations of blood conservation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984 Jul;88(1):26-38. PMID: 6376959.

14. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensity-matched analysis. Ann Thorac Surg. 2012 Oct;94(4):1134-41. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.042. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22698773.

15. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. Blood. 2011 Dec 8;118(24):6258-68. doi: 10.1182/blood-2011-07-356006. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21998215; PMCID: PMC3236116.

16. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Apr 1;3(4):a011601. doi: 10.1101/cshperspect.a011601. PMID: 23545573; PMCID: PMC3684002.

17. Hillman RS, Finch CA. Erythropoiesis. N Engl J Med. 1971 Jul 8;285(2):99-101. doi: 10.1056/NEJM197107082850206. PMID: 4933969.

18. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. Curr Opin Hematol. 2015 May;22(3):199-205. doi: 10.1097/MOH.0000000000000132. PMID: 25710710; PMCID: PMC4509743.

19. Livesay JJ. *Landmarks In Cardiac Surgery*. Tex Heart Inst J. 2000;27(2):222–3. PMCID: PMC101064.

20. Harris B. Shumacker. *The evolution of cardiac surgery*. Indiana University Press, 1992.

21. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. Surg Res Pract. 2014;2014:726158. doi: 10.1155/2014/726158. Epub 2014 Jan 2. PMID: 25374960; PMCID: PMC4208586.

22. Shrager JB. The Vineberg procedure: the immediate forerunner of coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1994 May;57(5):1354-64. doi: 10.1016/0003-4975(94)91403-6. PMID: 7910011.

23. Longmire WP Jr, Cannon JA, Kattus AA. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. N Engl J Med. 1958 Nov 20;259(21):993-9. doi: 10.1056/NEJM195811202592101. PMID: 13600610.

24. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. J Thorac Cardiovasc Surg. 1961 Mar;41:378-86. PMID: 13706288.

25. Konstantinov IE. Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. Ann Thorac Surg. 2000 Jun;69(6):1966-72. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01264-9. PMID: 10892969.

26. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. Circulation. 1966 Jun;33(6):901-10. doi: 10.1161/01.cir.33.6.901. PMID: 5942973.

27. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. Surg Res Pract. 2014;2014:726158. doi: 10.1155/2014/726158. Epub 2014 Jan 2. PMID: 25374960; PMCID: PMC4208586.

28. Olearchyk AS, Olearchyk RM. Reminiscences of Vasilii I. Kolesov. Ann Thorac Surg. 1999 Jan;67(1):273-6. doi: 10.1016/s0003-4975(98)01225-9. PMID: 10086577.

29. Kolesov VI, Potashov LV. Operatsii na venechnykh arteriiakh serdtsa [Surgery of coronary arteries]. Eksp Khir Anesteziol. 1965 Mar-Apr;10(2):3-8. Russian. PMID: 5851057.

30. Captur G. Memento for René Favaloro. Tex Heart Inst J. 2004;31(1):47-60. PMID: 15061628; PMCID: PMC387434.

31. Gulielmos, V. (2004). *Beating Heart Bypass Surgery and Minimally Invasive Conduit Harvesting*. Steinkopff.

32. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med. 1986 Jan 2;314(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM198601023140101. PMID: 3484393.

33. Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. Clin Anat. 2009 Jan;22(1):114-28. doi: 10.1002/ca.20761. PMID: 19097062.

34. Angelini P, Velasco JA, Ott D, Khoshnevis GR. Anomalous coronary artery arising from the opposite sinus: descriptive features and pathophysiologic mechanisms, as documented by intravascular ultrasonography. J Invasive Cardiol. 2003 Sep;15(9):507-14. PMID: 12947211.

35. Loukas M, Sharma A, Blaak C, Sorenson E, Mian A. The clinical anatomy of the coronary arteries. J Cardiovasc Transl Res. 2013 Apr;6(2):197-207. doi: 10.1007/s12265-013-9452-5. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23423864.

36. Ogobuiro I, Wehrle CJ, Tuma F. Anatomy, Thorax, Heart Coronary Arteries. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534790/

37. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Coronary artery disease: Overview. 2013 Feb 13 [Updated 2017 Jul 27]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355313/

38. Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2009 Dec;84(12):1130-46. doi: 10.4065/mcp.2009.0391. PMID: 19955250; PMCID: PMC2787400.

39. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. doi: 10.1038/362801a0. PMID: 8479518.

40. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med. 1976 Aug 12;295(7):369-77. doi: 10.1056/NEJM197608122950707. PMID: 819830.

41. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp Clin Cardiol. 2002 Spring;7(1):40-53. PMID: 19644578; PMCID: PMC2716189.

42. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis. 1989 Jan-Feb;9(1 Suppl):I19-32. PMID: 2912430.

43. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007 Mar 21;297(11):1197-206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197. PMID: 17374814.

44. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. Am Heart J. 2004 Jul;148(1):7-15. doi: 10.1016/j.ahj.2003.11.027. PMID: 15215786.

45. Puymirat É. Épidémiologie de la maladie coronarienne [Epidemiology of coronary artery disease]. Rev Prat. 2015 Mar;65(3):317-20. French. PMID: 26016186.

46. Sistino JJ, Fitzgerald DC. Epidemiology of cardiovascular disease in the United States: implications for the perfusion profession. A 2017 update. Perfusion. 2017 Sep;32(6):501-506. doi: 10.1177/0267659117696140. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28820030.

47. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann Transl Med. 2016 Jul;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. PMID: 27500157; PMCID: PMC4958723.

48. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. Med Clin North Am. 2007 Jul;91(4):537-52; ix. doi: 10.1016/j.mcna.2007.03.007. PMID: 17640535; PMCID: PMC2537993.

49. Epstein FH. Coronary heart disease epidemiology revisited. Clinical and community aspects. Circulation. 1973 Jul;48(1):185-9. doi: 10.1161/01.cir.48.1.185. PMID: 4592576.

50. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. Epub 2018 Jan 31. Erratum in: Circulation. 2018 Mar 20;137(12):e493. PMID: 29386200.

51. Balbay Y, Gagnon-Arpin I, Malhan S, Öksüz ME, Sutherland G, Dobrescu A, Villa G, Ertuğrul G, Habib M. Modeling the burden of cardiovascular disease in Turkey. Anatol J Cardiol. 2018 Oct;20(4):235-240. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.89106. PMID: 30297582; PMCID: PMC6249532.

52. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Profile: Turkey 2010.

53. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998 May 12;97(18):1837-47. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837. PMID: 9603539.

54. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. Heart Views. 2017 Jul-Sep;18(3):109-114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17. PMID: 29184622; PMCID: PMC5686931.

55. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation. 1989 Jan;79(1):8-15. doi: 10.1161/01.cir.79.1.8. PMID: 2642759.

56. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, McEvoy JW, Herrington D, Blumenthal RS, et al. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2016 May 15;183(10):875-83. doi: 10.1093/aje/kwv305. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27189327; PMCID: PMC4867155.

57. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):898-918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16380542.

58. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PMID: 31504439.

59. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. Hypertens Res. 1995 Sep;18(3):181-96. doi: 10.1291/hypres.18.181. PMID: 7584927.

60. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. Prog Cardiovasc Dis. 2015 Mar-Apr;57(5):443-53. doi: 10.1016/j.pcad.2014.10.006. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25446554; PMCID: PMC4366344.

61. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698.

62. Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 May;22(3):199-209. doi: 10.1177/1074248416679733. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28196437.

63. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009 Oct;84(10):917-38. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60509-0. PMID: 19797781; PMCID: PMC2755812.

64. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Review. Cureus. 2018 Jan 25;10(1):e2114. doi: 10.7759/cureus.2114. PMID: 29581926; PMCID: PMC5866121.

65. Meiltz A, Ciaroni S. L'ischémie myocardique sitencieuse: un silence assourdissant [Silent myocardial ischaemia: a deafening silence]. Rev Med Suisse. 2005 Mar 2;1(9):613-6. French. PMID: 15813337.

66. D'Antono B, Dupuis G, Arsenault A, Burelle D. Silent ischemia: silent after all? Can J Cardiol. 2008 Apr;24(4):285-91. doi: 10.1016/s0828-282x(08)70178-8. PMID: 18401469; PMCID: PMC2644033.

67. Shah AM, Banerjee T, Mukherjee D. Coronary, peripheral and cerebrovascular disease: a complex relationship. Herz. 2008 Nov;33(7):475-80. doi: 10.1007/s00059-008-3152-y. PMID: 19066743.

68. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:8295054. Published 2019 Nov 26. doi:10.1155/2019/8295054

69. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 24;59(4):379-87. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.079. PMID: 22261160; PMCID: PMC3348589.

70. Stefanini GG, Windecker S. Can coronary computed tomography angiography replace invasive angiography? Coronary computed tomography angiography cannot replace invasive angiography. Circulation. 2015 Jan 27;131(4):418-25; discussion 426. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008148. PMID: 25623124.

71. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 18;52(21):1724-32. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.031. PMID: 19007693.

72. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003 Jan 4;361(9351):13-20. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7. PMID: 12517460.

73. Ahmad M, Mehta P, Reddivari AKR, Mungee S. Percutaneous Coronary Intervention. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556123/

74. Takayama T, Hiro T, Hirayama A. Is angioplasty able to become the gold standard of treatment beyond bypass surgery for patients with multivessel coronary artery disease? Therapeutic strategies for 3-vessel coronary artery disease: OPCAB vs PCI(PCI-Side). Circ J. 2010 Nov;74(12):2744-9. doi: 10.1253/circj.cj-10-1012. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21084756.

75. Sá MPBO, Soares AF, Miranda RGA, Araújo ML, Menezes AM, Silva FPV, et al. CABG Surgery Remains the best Option for Patients with Left Main Coronary Disease in Comparison with PCI-DES: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Braz J Cardiovasc Surg. 2017 Sep-Oct;32(5):408-416. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0081. PMID: 29211222; PMCID: PMC5701106.

76. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011 Dec 6;124(23):2610-42. doi:

10.1161/CIR.0b013e31823b5fee. Epub 2011 Nov 7. Erratum in: Circulation. 2011 Dec 20;124(25):e956. Erratum in: Circulation. 2012 Aug 14;126(7):e105. PMID: 22064600.

77. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. J Thorac Dis. 2018 Mar;10(3):1960-1967. doi: 10.21037/jtd.2018.02.43. PMID: 29707352; PMCID: PMC5906252.

78. Salzberg SP, Adams DH, Filsoufi F. Coronary artery surgery: conventional coronary artery bypass grafting versus off-pump coronary artery bypass grafting. Curr Opin Cardiol. 2005 Nov;20(6):509-16. doi: 10.1097/01.hco.0000179817.88200.60. PMID: 16234622.

79. Harky A, Chaplin G, Chan JSK, Eriksen P, MacCarthy-Ofosu B, Theologou T, et al. The Future of Open Heart Surgery in the Era of Robotic and Minimal Surgical Interventions. Heart Lung Circ. 2020 Jan;29(1):49-61. doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.170. Epub 2019 May 31. PMID: 31253547.

80. Shekar PS. Cardiology patient page. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. Circulation. 2006 Jan 31;113(4):e51-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566737. PMID: 16449717.

81. Kaushish Retd R, Unni MK, Luthra M. Beating Heart versus Conventional Coronary Bypass Surgery: Our Experience. Med J Armed Forces India. 2010 Oct;66(4):357-61. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80018-8. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27365743; PMCID: PMC4919819.

82. Robertson MW, Buth KJ, Stewart KM, Wood JR, Sullivan JA, Hirsch GM, et al. Complete revascularization is compromised in off-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Apr;145(4):992-998. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.052. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22513317.

83. Khan MS, Islam MY, Ahmed MU, Bawany FI, Khan A, Arshad MH. On pump coronary artery bypass graft surgery versus off pump coronary artery bypass graft surgery: a review. Glob J Health Sci. 2014 Mar 24;6(3):186-93. doi: 10.5539/gjhs.v6n3p186. PMID: 24762361; PMCID: PMC4825227.

84. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. Anesthesiology. 2005 Jan;102(1):188-203. doi: 10.1097/00000542-200501000-00028. PMID: 15618803.

85. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Jan;127(1):167-73. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.032. PMID: 14752427.

86. Lee JD, Srivastava M, Bonatti J. History and current status of robotic totally endoscopic coronary artery bypass. Circ J. 2012;76(9):2058-65. doi: 10.1253/circj.cj-12-0981. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22893280.

87. Manuel L, Fong LS, Wolfenden H, Bassin L. 'Is totally endoscopic coronary artery bypass grafting compared with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting associated with superior outcomes in patients with isolated left anterior descending disease?'. Ann Med Surg (Lond). 2020 Aug 11;57:264-267. doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.060. PMID: 32884744; PMCID: PMC7453057.

88. Harky A, Hussain SMA. Robotic Cardiac Surgery: The Future Gold Standard or An Unnecessary Extravagance? Braz J Cardiovasc Surg. 2019 Aug 27;34(4):XII-XIII. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0194. PMID: 31454191; PMCID: PMC6713378.

89. Kowalewski M, Pawliszak W, Raffa GM, Malvindi PG, Kowalkowska ME, Zaborowska K, et al. Safety and efficacy of miniaturized extracorporeal circulation when compared with off-pump and conventional coronary artery bypass grafting: evidence synthesis from a comprehensive Bayesian-framework network meta-analysis of 134 randomized controlled trials involving 22 778 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 May;49(5):1428-40. doi: 10.1093/ejcts/ezv387. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537755.

90. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvecchio S, Pelissero G; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2013 Aug;96(2):478-85. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015. Epub 2013 May 11. PMID: 23673069.

91. Despotis GJ, Hogue CW Jr. Pathophysiology, prevention, and treatment of bleeding after cardiac surgery: a primer for cardiologists and an update for the cardiothoracic team. Am J Cardiol 1999;83:15B–30B.

92. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus

conventional coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Apr;125(4):797-808. doi: 10.1067/mtc.2003.324. PMID: 12698142.

93. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1995 Oct;60(4):1008-14. doi: 10.1016/0003-4975(95)00668-b. PMID: 7574939.

94. Ellison N, Beatty CP, Blake DR, Wurzel HA, MacVaugh H 3rd. Heparin rebound. Studies in patients and volunteers. J Thorac Cardiovasc Surg. 1974 May;67(5):723-9. PMID: 4823307.

95. Kaul TK, Crow MJ, Rajah SM, Deverall PB, Watson DA. Heparin administration during extracorporeal circulation: heparin rebound and postoperative bleeding. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1979 Jul;78(1):95-102.

96. Purandare SV, Parulkar GB, Panday SR, Bhattacharya S, Bhatt MM. Heparin rebound--a cause of bleeding following open heart surgery. J Postgrad Med. 1979 Apr;25(2):70-4. PMID: 501673.

97. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, Marquardt C, Ragno G, Feingold H, et al. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Jul;104(1):108-16. PMID: 1614195.

98. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg. 2007 May;83(5 Suppl):S27-86. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.02.099. PMID: 17462454.

99. Collier B, Kolff J, Devineni R, Gonzalez LS 3rd. Prophylactic positive end-expiratory pressure and reduction of postoperative blood loss in open-heart surgery. Ann Thorac Surg. 2002 Oct;74(4):1191-4. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03879-1. PMID: 12400767.

100. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Arch Surg. 1998 Apr;133(4):442-7. doi: 10.1001/archsurg.133.4.442. PMID: 9565127.

101. Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg. 2016 Jul;102(1):109-17. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.006. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27021031.

102. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. Ann Thorac Surg. 2004 Aug;78(2):527-34; discussion 534. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.088. PMID: 15276512.

103. Doak GJ, Hall RI. Does hemoglobin concentration affect perioperative myocardial lactate flux in patients undergoing coronary artery bypass surgery? Anesth Analg. 1995 May;80(5):910-6. doi: 10.1097/00000539-199505000-00010. PMID: 7726433.

104. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Ann Thorac Surg. 2001 Mar;71(3):769-76. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02393-6. PMID: 11269449.

105. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1747-8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08614-2. PMID: 12049866.

106. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. Anaesthesia. 2011 Sep;66(9):812-8. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06819.x. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21790520.

107. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. Blood. 2017 Oct 19;130(16):1795-1799. doi: 10.1182/blood-2017-03-745349. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28811305; PMCID: PMC5649548.

108. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, et al. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. Blood. 2014 Mar 6;123(10):1596-603. doi: 10.1182/blood-2013-08-523860. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24335500; PMCID: PMC3945867.

109. Tutwiler V, Litvinov RI, Nagaswami C, Russell JE, Siegel DL, Villa CH, et al. Erythrocyte Rigidity Affects Blood Clot Contraction and Formation of Polyhedrocytes. *Blood* 2016; 128 (22): 3814.

110. Tratar G, Blinc A, Podbregar M, Kralj E, Balazic J, Sabovic M, et al. Characterization of pulmonary emboli ex vivo by magnetic resonance imaging and ultrasound. Thromb Res. 2007;120(5):763-71. doi: 10.1016/j.thromres.2006.12.024. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17316773.

111. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignalou JB, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). J Am Coll Cardiol. 2014 Apr 8;63(13):1289-1296. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.029. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24361322.

112. Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. Br J Haematol. 1961 Jan;7:42-50. doi: 10.1111/j.1365-2141.1961.tb00318.x. PMID: 13713094.

113. Kilic A, Whitman GJ. Blood transfusions in cardiac surgery: indications, risks, and conservation strategies. Ann Thorac Surg. 2014 Feb;97(2):726-34. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.016. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24359936.

114. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706. PMID: 7509706.

115. Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. Transfus Med Rev. 1999 Jul;13(3):177-86. doi: 10.1016/s0887-7963(99)80031-5. PMID: 10425690.

116. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1608-16. doi: 10.1097/01.CCM.0000217920.48559.D8. PMID: 16607235.

117. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. Crit Care Med. 2005 Aug;33(8):1749-56. doi: 10.1097/01.ccm.0000171531.06133.b0. PMID: 16096452.

118. Barkhordari K, Fakhre Yasseri AM, Yousefshahi F, Shafiee A. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients Based on the Acute Kidney Injury Network Criteria. J Tehran Heart Cent. 2018 Apr;13(2):52-57. PMID: 30483313; PMCID: PMC6246432.

119. Freeland K, Hamidian Jahromi A, Duvall LM, Mancini MC. Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. J Nephropathol. 2015 Oct;4(4):121-6. doi: 10.12860/jnp.2015.23. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26457259; PMCID: PMC4596296.

120. Squires JE. Risks of transfusion. South Med J. 2011 Nov;104(11):762-9. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31823213b6. PMID: 22024787.

121. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:575-89. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.575. PMID: 14633800.

122. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion. 2001 Dec;41(12):1493-9. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41121493.x. PMID: 11778062.

123. Lindholm PF, Annen K, Ramsey G. Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice. Infect Disord Drug Targets. 2011 Feb;11(1):45-56. doi: 10.2174/187152611794407746. PMID: 21303341.

124. Strauss RA, Gloster ES, Schanfield MS, Kittinger SP, Morgan BB. Anaphylactic transfusion reaction associated with a possible anti-A2m(1). Clin Lab Haematol. 1983;5(4):371-7. doi: 10.1111/j.1365-2257.1983.tb00510.x. PMID: 6583035.

125. Dorneles Cde C, Bodanese LC, Guaragna JC, Macagnan FE, Coelho JC, Borges AP, et al. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011 Apr-Jun;26(2):222-9. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0102-76382011000200012. PMID: 21894412.

126. Al-Harbi SA, Alkhayal N, Alsehali A, Alshaya S, Bin Obaid W, Althubaiti A, et al. Impact of blood transfusion on major infection after isolated coronary artery bypass surgery: Incidence and risk factors. J Saudi Heart Assoc. 2019 Oct;31(4):254-260. doi: 10.1016/j.jsha.2019.06.005. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31388291; PMCID: PMC6669374.

127. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. J Am Coll Surg. 2006 Jan;202(1):131-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.08.028. Epub 2005 Nov 10. PMID: 16377506.

128. 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 Jan;73(1):138-42. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03308-2. PMID: 11834000.

129. Cutrell JB, Barros N, McBroom M, Luby J, Minhajuddin A, Ring WS, et al. Risk factors for deep sternal wound infection after cardiac surgery: Influence of red blood cell transfusions and chronic infection. Am J Infect Control. 2016 Nov 1;44(11):1302-1309. doi: 10.1016/j.ajic.2016.03.027. Epub 2016 May 11. PMID: 27179393.

130. Michalopoulos A, Tzelepis G, Pavlides G, Kriaras J, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of duration of ICU stay after coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth. 1996 Aug;77(2):208-12. doi: 10.1093/bja/77.2.208. PMID: 8881627.

131. Saraçoğlu A, Ezelsoy M, Saraçoğlu KT. Does Transfusion of Blood and Blood Products Increase the Length of Stay in Hospital? Indian J Hematol Blood Transfus. 2019 Apr;35(2):313-320. doi: 10.1007/s12288-018-1039-5. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30988569; PMCID: PMC6439024.

132. Campos IC, Tanganelli V, Maues HP, Coelho MCM, Martins FA, Munhoz G, et al. Blood Transfusion and Increased Perioperative Risk in Coronary Artery Bypass Grafts. Braz J Cardiovasc Surg. 2017 Sep-Oct;32(5):394-400. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0034. PMID: 29211220; PMCID: PMC5701093.

133. Santos AA, Sousa AG, Thomé HO, Machado RL, Piotto RF. Impact on early and late mortality after blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013 Mar;28(1):1-9. doi: 10.5935/1678-9741.20130003. PMID: 23739927.

134. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. Circulation. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I43-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001271. PMID: 16820613.

135. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Sep;1 Suppl 1:S4-8. doi: 10.2215/CJN.01490506. PMID: 17699374.

136. Saito H, Tomita A, Ohashi H, Maeda H, Hayashi H, Naoe T. Determination of ferritin and hemosiderin iron in patients with normal iron stores and iron overload by serum ferritin kinetics. Nagoya J Med Sci. 2012 Feb;74(1-2):39-49. PMID: 22515110; PMCID: PMC4831249.

137. Sukhbaatar N, Weichhart T. Iron Regulation: Macrophages in Control. Pharmaceuticals (Basel). 2018 Dec 14;11(4):137. doi: 10.3390/ph11040137. PMID: 30558109; PMCID: PMC6316009.

138. Saito H. METABOLISM OF IRON STORES. Nagoya J Med Sci. 2014 Aug;76(3-4):235-254. PMID: 25741033; PMCID: PMC4345694.

139. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. Clin Biochem Rev. 2006 Feb;27(1):5-16. PMID: 16886043; PMCID: PMC1390789.

140. Kawabata H, Yang R, Hirama T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. J Biol Chem. 1999 Jul 23;274(30):20826-32. doi: 10.1074/jbc.274.30.20826. PMID: 10409623.

141. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. N Engl J Med. 1975 May 1;292(18):951-6. doi: 10.1056/NEJM197505012921805. PMID: 1090831.

142. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. World J Gastroenterol. 2009 Oct 7;15(37):4638-43. doi: 10.3748/wjg.15.4638. PMID: 19787826; PMCID: PMC2754511.

143. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Therap Adv Gastroenterol. 2011 May;4(3):177-84. doi: 10.1177/1756283X11398736. PMID: 21694802; PMCID: PMC3105608.

144. Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histology, Reticulocytes. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542172/

145. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Surman L, Schmid W, et al. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. Am J Hematol. 2014 May;89(5):524-9. doi: 10.1002/ajh.23682. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24464533; PMCID: PMC4114532.

146. Holbro A, Volken T, Buser A, Sigle JP, Halter JP, Passweg JR, et al. Iron deficiency and thrombocytosis. Vox Sang. 2017 Jan;112(1):87-92. doi: 10.1111/vox.12454. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27870058.

147. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation. 1992 Sep;86(3):803-11. doi: 10.1161/01.cir.86.3.803. PMID: 1516192.

148. de Godoy MF, Takakura IT, Machado RD, Grassi LV, Nogueira PR. Serum ferritin and obstructive coronary artery disease: angiographic correlation. Arq Bras Cardiol. 2007 Apr;88(4):430-3. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2007000400011. PMID: 17546273.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı **:** Serhat Aydaş

Doğum yeri ve tarihi **:** Ordu/24.03.1989

Uyruğu **:** Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu **:** Evli ve bir çocuk babasıyım.

Askerlik durumu **:** Yaptım.

İletişim adresi ve telefonu **:** serhataydas@gmail.com

Yabancı dili **:** İngilizce/iyi

II- Eğitimi

2003 yılında Kuleli Askeri Lisesi'ni kazandım ve aynı yıl Ankara Fen Lisesi'ni kazanmam sonrasında Kuleli Askeri Lisesi'nden ayrılarak Ankara Fen Lisesi'ne başladım. 2006 yılında mezun olarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2013 yılında Tıp doktoru olarak mezun oldum. 2014 yılı Ağustos ayında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak başladım fakat aynı ay içerisinde istifa ettim. 2015 yılı Temmuz ayında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğine araştırma görevlisi olarak başladım. 2019 yılı Şubat ayında Ankara Şehir Hastanesi'ne taşınmamız sonrasında Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde halen hizmet vermekteyim.

III- Ünvanları

Haziran 2013: Tıp doktoru

IV- Mesleki Deneyimi

2013 yılında Devlet Hizmet Yükümlülüğü'm kapsamında Giresun Bulancak Devlet Hastanesi Acil Servis'te 3 ay pratisyen hekim olarak görev yaptım.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği ve Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği üyesiyim.

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

2020 yılı Mayıs ayında, manyetik enerji prensibi ile çalışan, geliştirdiğim yeni kalp yetmezliği cihazı patentinin uluslararası kabulünü aldım.

VIII- Diğer Bilgiler

9. EKLER

Ek-1: Tez Konusu Onay Formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	**Serhat AYDAŞ**
Telefon:	**0546 425 80 90**
E-Posta:	**serhataydas@gmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**Kalp ve Damar Cerrahisi**
Eğitim Kurumu:	**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**13.07.2015**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**09/2020**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof. Dr. Şeref Alp KÜÇÜKER**
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	**Doç. Dr. Soner YAVAŞ**
Telefon:	**0541 390 05 67**
E-Posta:	**drsoneryavas@gmail.com**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Koroner bypass greftleme ameliyatı yapılan hastalarda preoperatif demir depolarının postoperatif kanama miktarına etkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Koroner bypass greftleme ameliyatı yapılan hastalarda preoperatif demir depolarının düşük olması postoperatif kanama miktarını artırmakta mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Koroner bypass greftleme ameliyatında kanama en önemli konulardan birisidir. Kanama, vitalleri etkilemeyen klinik olarak önemsiz miktarlardan, cerrahi eksplorasyon gerektiren kardiyak tamponad, masif kanamalarda hemodinamik bozulma ve tek başına mortaliteye giden bir spektrumda değişiklik gösterebilmektedir. Rutin yapılan cerrahi kanama kontrolü haricinde elbette hemostaz bu konudaki diğer bir önleyici mekanizmadır. Hemostaz'ın primer sekonder ve tersiyer süreçleri travma başlangıcı yani ameliyatın başlangıcı ile başlar ve devam eder. Primer hemostazda trombosit

miktarı ve fonksiyonu başlıca etkendir. Sekonder hemostazda ise pıhtılaşma faktörleri devreye girer ve hem intrensek hem de ekstrensek yolaktan süreç özellikle non endotelyal sahaya kanın teması ile tetiklenir. Tersiyer hemostaz ise oluşan trombosit tıkaçları ve üzerine oturan fibrin formasyonunun hem matürasyonu hem de kendi sınırlayıcı mekanizmalarının başlaması ve nihayetince fibrinoliz süreci ile devam eder. Pıhtı formasyonunda trombosit tıkacı ve olgunlamış matür fibrin yumağı haricinde bu formasyon içeriği eritrosit de ihtiva eder ve mukavemetin önemli bir bileşenidir. Bu nedenle kanayan veya kanamayan tüm koroner bypass greftleme ameliyatı olan hastalarda hematokrit değerlerinin %25 üzerinde tutulması diğer bir çok komplikasyonu önlemekle beraber hemostaz oluşumuna da destek sağladığı kalp cerrahisinde geniş kabul gören bir yaklaşımdır. Preoperatif düşük hematokrit/hemoglobin seviyelerinin postoperatif kanama miktarını artırdığı ile ilgili literatürde bir çok destekleyici çalışma mevcuttur. Bu ve diğer komplikasyonların önlenmesi amacıyla kalp ve damar cerrahisinde preoperatif klinik anemi varlığında, dahiliye ve/veya hematolojiye danışılarak önerileri alınmakta, gereğinde ileri tetkikler yapılmakta ve sonuç olarak anemi düzeltilmek istenmektedir.

Eritropoez vücutta kanama başlangıcı ile devreye giren travmaya sistemik yanıt, eritopoetin salgılanması, IL-1 ve IL-6 salgılanması, CSF'ler (Colony Stimulating Factor) ile tetiklenmektedir. Bu eritropoez cevabının ise en önemli belirleyicisi demir depoları olmaktadır. Demir depolarının düşüklüğü eritrosit üretiminde azalma ile ortaya çıkmakta ve ileri olgularda klinik yansıması anemi olmaktadır. Dolayısıyla demir depoları düşük olan hastada ortaya çıkacak eritropoez gücündeki zayıflama pıhtı formasyonuna sağlanacak eritrosit desteğini azaltacaktır ve kanama miktarının artması olasıdır. Kanama miktarının artması halinde zaten düşük düzeyde olan demir rezervleri daha hızlı tükenecek ve bir klısır döngü ortaya çıkacaktır. Hipotezin anlamlı bir sonuçla doğrulanması durumunda gelecekte açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda preoperatif demir depolarının optimizasyonu, kanama miktarlarının azalmasına ve kanamaya bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasına fayda sağlaması görüşü göz önünde bulundurulabilir.

1. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvecchio S, Pelissero G. *Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery*. Ann Thorac Surg 2013; 96: 478–85.
2. Piednoir P, Allou N, Driss F, et al. *Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study*. Eur J Anaesthesiol 2011; 28: 796–801.
3. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. *The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK – the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit*. Anaesthesia 2016; 71: 627–35
4. Kulier A, Levin J, Moser R, et al. *Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery*. Circulation 2007; 116: 471–9.
5. Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS. *Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study*. Circulation 2008; 117: 478–84.

6. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, *Pelissero G. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensity-matched analysis.* Annals of Thoracic Surgery 2012; 94: 1134–41
7. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, et al. *Effect of ultrashort-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial*. Lancet 2019; 393: 2201e12
8. Miles LF, Kunz SA, Na LH, Braat S, Burbury K, Story DA. *Postoperative outcomes following cardiac surgery in nonanaemic iron-replete and iron-deficient patientsdan exploratory study*. Anaesthesia 2018; 73: 450e8
9. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. *Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care* Med 2006;34:1608–16
10. Garrido-Martín P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducrós R, et al. *The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: A randomized clinical trial.* J Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:1013–8
11. Lim J., Miles L., Litton E. et al. *Intravenous Iron Therapy in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery: A Narrative Review*. (2018) Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 32 (3), pp. 1439-1451.
12. Rossler J., Schoenrath F. et al. *Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study*. (2020) British Journal of Anaesthesia, 124 (1), pp. 25-34.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Çalışmanın amacı, koroner bypass greftleme ameliyatı yapılan hastalarda, preoperatif klinik anemisi olmayan fakat demir depoları (preoperatif rutin tetkiklerden ferritin ile ölçülecektir) düşük olanlar ile yine klinik anemisi olmayan ve normal demir depoları olanların postoperatif drenaj miktarlarının karşılaştırılmasıdır. Preoperatif rutin olarak bakılan demir depoları parametreleri ile postoperatif kanama miktarı arasında anlamlı bir ilişki varlığı araştırılacaktır.

4-Hipotez (Hypothesis)

Koroner bypass greftleme ameliyatı yapılan hastalarda preoperatif düşük demir depoları postoperatif kanama miktarını artırır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Gözlemsel, analitik, vaka serisi, kontrolsüz, prospektif, randomize olmayan

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, tek merkezli çalışma

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

-Kardiyopulmoner bypass'a girilerek elektif Koroner bypass greftleme ameliyatı (KABG) yapılan erişkin hastalar.
-Preoperatif hemoglobin değerleri 10 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar.

Dışlama kriterleri

-Preopratif antitrombotik ilaç kullanan hastalar (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor gibi).
-Preoperatif trombosit sayısı 100.000'in altında olan hastalar.
-YOAK (Yeni nesil oral antikoagülan, dabigatran, apiksaban gibi).
-Acil KABG yapılan hastalar.
-Reoperasyona alınan hastalar.
-Preoperatif aktif enfeksiyonu olan hastalar.
-Çarpan kalpte yapılan KABG ameliyatları (Kardiyopulmoner bypass'a girilmesine veya girilmemesine bakılmaksızın).
-KABG ile birlikte antikoagülasyon gerektiren ek prosedür uygulanmış hastalar (Mitral Kapak Replasmanı, Aort Kapak replasmanı gibi kapak replasmanları, Ekstra Korporeal Membran Oksijenatörü ve İntra Aortik Balon Pompası implantasyonu gibi mekanik destek bulunduğu sürece antikoagülasyon gerektiren hastalar).
-Ameliyat sırasında cell saver kullanılmış olan hastalar.
-Son 1 yıl içinde aktif malignite tanısı almış hastalar.
-Primer hematolojik hastalığı veya maliginitesi olan, hematolojik depresyona yol açtığı bilinen ilaç kullanan hastalar.
-Hepatik yetmezliği veya karaciğer sirozu tanısı olan hastalar.
-GFR'si 30'un altında olan veya hemodiyalize giren hastalar.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)
Ararştırma süreci hastaların postoperatif yoğun bakım takibi başlangıcından dren çekildiği güne kadar olan mediastinal hemorajisi (drenaj miktarı) süreğen değişken olarak, birincil sonuç değişkeni olarak kabul edilecektir. Tüm intraoperatif ve postoperatif transfüzyon yapılan ES miktarı ise yine süreğen değer olarak, ikincil sonuç değişkeni olarak kabul edilecektir.

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)
Çalışmanın onaylanması durumunda hastanemizin etik kurul onayına başvurulacaktır. Etik kurul onayı alınması halinde, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde tek cerrahi ekip tarafından KABG yapılacak hastalardan dışlama ve dahillik kriterlerine uygun yaklaşık 90 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilecektir. Preoperatif rutin bakılan biyokimyasal parametrelerelerden biri olan ferritin değerleri, demografik, klinik ve intraoperatif verileri, hasta dosyası ve preoperatif sistem verileri kullanılarak kaydedilecektir. Hastalar kliniğimizin ve ekibin rutin cerrahi prosedürüne uygun ve cerrahi yanlılığı engellemek açısından tek cerrah tarafından opere edilecektir. Yoğun bakım takibine girdiği andan itibaren hastaların postoperatif kanama miktarları kaydedilecektir. Postoperatif kanama miktarı yoğun bakım takibindeki hasta takip formundaki hemoraji takibi (dren ile takip edilen) ile ölçülecektir. Postoperatif 8. saat, 24. saat ve postop 1. gün sonu (kliniğimizde sabah 06.00 saatindeki aldığı çıkardığı kaydındaki) ve dren çekilmesinin hemen öncesindeki toplam drenaj miktarları, sırasıyla, toplanarak kaydedilecektir. Yoğun bakımdan çıkan ve serviste takip edilen hastaların ise drenaj miktarı takibi servis vital ve aldığı-çıkardığı takibi formu üzerindeki drenaj miktarı üzerinden ölçülecektir. Dren çekilmesi

kararı kliniğimizdeki rutin uygunluk prosedürüne göre operatör klinisyen ve ekibi tarafından karar verilecektir. Ek olarak hastaların intraoperatif, yoğun bakım ve servis takibinde kaç tane Eritrosit Süspansiyonu (ES) aldığı sırasıyla anestezi takip formu, yoğun bakım hasta takip balansı ve servis takibi formu kullanılarak kaydedilecektir. ES transfüzyonu kararı kliniğimizdeki rutin ve kalp ve damar cerrahisinde yaygın olarak uygulanan, hematokritin 25 değerinin altına düşmesi durumunda yapılacaktır. Gözlemsel çalışma olması ve kliniğimizde rutin uygulamamız olmaması sebebiyle postoperatif herhangi bir süreçte demir depoları (ferritin düzeyi) tekrar ölçülmeyecektir. Postoperatif cerrahi reeksplorasyon gereksinimi ve hastane içi taburculuk öncesi eksitus olması da klinik sonuçlar olarak kaydedilecektir ve istatiksel olarak araştırılacak olan diğer bir parametredir. Postoperatif cerrahi reeksplorasyon yapılan hastalarda, reeksplorasyon öncesi ve sonrası yoğun bakım balansı, servis takibi ve dren çekilmesi öncesi toplam drenajlar önceden belirtilen aynı saatlere uygun olarak (reeksplorasyon ameliyatı esnasındaki hariç) takiplerinden kaydedilecektir. Yine reeksplorasyon gerektiren hastalarda da reekplorasyon ameliyatı sırasında verilen ES miktarı kaydedilecektir. Postoperatif süreçte KABG yapılan hastalara kliniğimizde ve çalışmanın yapılacağı cerrahi ekipte de aynı rutin olarak uygulanan, postop 1. günden itibaren oral Asetilsalisilik asit 100 mg p.o. 1x1 ile antiagregan tedavi greft trombozu profilaksisi amacıyla başlanmaktadır. Çalışma sürecinde bu rutin uygulamamız devam edecektir.
Cerrahi Prosedür

Tüm anestezi ve cerrahi prosedürümüz rutin olarak uygulanacaktır ve çalışma amaçlı herhangi bir değişim olmayacaktır. Anestezi premedikasyonu hasta ameliyathanenin preop alanında ameliyathane odasına alınmadan 30 dk önce Morfin Sülfat 10 m.g. i.m. ile yapılacaktır. Sonrasında hasta ameliyathane odasına alınmakta ve sırasıyla monitörizasyon, intravenöz periferik venöz yol takılması, invaziv arteryel basınç takibi kanülasyonu (çoğunlukla radyal, nadiren ve gerektiğinde femoral yol ile), anestezi indüksiyonu (fentanil 30-50 mcg/kg + midazolam 0.1-0.3 mg/kg ile), sonrasında roküronyum 0.6 mg/kg ile miyorelaksasyon, entübasyon ve %100 oksijen ile ventilasyon yapılacak ardından santral venöz kateter (çoğunlukla sağ internal juguler ven'e) takılacaktır. Remifentanil 0.5-20 mcg/kg/dk ile idame infüzyon ve sevofluran inhalasyonu ile idame anestezik ajan tedavisi verilecektir. Rutin kan gazı takibi yapılacak ve idrar takibi için foley sonda takılacaktır.
Cerrahi sterilizasyon ve örtünmeyi takiben median sternotomi yapılacak ve LIMA ve SVG greftleri (sol internal mamaryan arter, safen ven grefti) hazırlanacaktır. Perikardiyotomi sonrası antikoagülasyon amacıyla 400 IU/kg heparin yapılmakta ve ACT (activatted clotting time) 450 üzerindeki değer elde edildiğinde kanülasyona geçilecektir. Aorto-unikaval kanülasyon yapılacaktır. Ardından Kardiyopulmoner bypass'a girilecek ve 2.2-2.5 Lt/kg/dk debi sağlanacaktır. Hastalar 32 C'ye kadar soğutulacaktır. Kardiyopulmoner bypass süresince hematokrit %23-25 arasında ve kan basıncı 50-80 mmHg arasında tutulacaktır. Uygun soğuma sonrası X klemp (kros klemp) konulacaktır. Delnido kardiyopleji ile antegrad (asendan aort üzerinden) ve retrograd (koroner sinüs yoluyla sağ atriyumdan) yol ile ve topikal soğutma verilerek kardiyak arrest sağlanacaktır. Koroner anjiyografi ile karar verilen ve cerrahi darlık olan hedef koroner

lezyonlara greftler distal anastomoz ile dikilecektir. Gereğinde retrograd yoldan idame kardiyopleji verilecektir. Ardından kros klemp kaldırılarak ve asendan aort üzerine side klemp konularak, safen ven greftlerinin proksimal anastomozları yapılacaktır. X klemp kaldırıldığında hasta tekrar ısıtılarak normotermik düzeye getirilecektir. Proksimal anastomozlar tamamlandıktan sonra side klemp de kaldırılacak ve debi düşülmeye çalışılarak kardiyopulmoner bypass'tan hasta çıkarılacaktır. Ardından protamin protokolü ile heparin şelatlanarak kalp dekanüle edilecektir. Kanama kontrolü, 36 F drenlerin konulması ve epikardiyal pace teli yerleştirilmesi sonrası hastanın sternumu 2 adet çelik tel ile tellenecek ve diğer katlar usülünce kapatılacaktır. Hastanın ilk steril pansumanı yapılarak anestezi ve cerrahi doktoru eşliğinde yoğun bakıma çıkarılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 90 hasta planlanmaktadır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Verilerin analizi için SPSS 25 Windows sürümü kullanılacaktır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±SS ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) kullanılacaktır. Nicel değişken için iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak bakılacaktır. Nicel değişken için ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One-Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis-H testi kullanılarak bakılacaktır. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-Kare testi kullanılacaktır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 seviyesinin altı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Çalışma İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kurallarıyla çelişmeyeceği düşünülmektedir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) kanama; mediastinal hemoraji; koroner bypass; ferritin; demir

Ek-2: Etik Kurul Onay Formu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-1094

1094-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde yapılması planlanan "Koroner Bypass Graftleme Ameliyatı Yapılan Hastalarda Preoperatif Demir Depolarının Postoperatif Kanama Miktarına Etkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

16/09/2020

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Bypass Graftleme Ameliyatı Yapılan Hastalarda Preoperatif Demir Depolarının Postoperatif Kanama Miktarına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

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. Hürrem BODUR**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: