



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİMDALI

**KORONER ARTER CERRAHİSİNDE PREOPERATİF
ANTİKOAGÜLAN VE
ANTİTROMBOTİK TEDAVİNİN POSTOPERATİF KANAMA
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. ABDULLAH ARİF YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİMDALI

KORONER ARTER CERRAHİSİNDE PREOPERATİF
ANTİKOAGÜLAN VE
ANTİTROMBOTİK TEDAVİNİN POSTOPERATİF KANAMA
ÜZERİNE ETKİSİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET NESİMİ EREN

Dr. ABDULLAH ARİF YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana her konuda yardımını esirgemeyen, uzmanlık çalışmalarımda yol gösteren, iyi bir eğitimci ve yönetici sayın hocam Prof. Dr. M. Nesimi EREN'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Kliniğimiz öğretim üyelerine,

Kliniğimizde beraber görev yaptığım ve bu süre zarfında birçok şey paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik, poliklinik, yoğun bakım, ameliyathane ve anestezi hemşire, teknisyen ve personeline,

Son olarak sabır ve özverileriyle bana destek olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Mayıs- 2011

Dr. Abdullah Arif YILMAZ

ÖZET

Koroner bypass cerrahisi geçiren hastalardaki en önemli problemlerden biri kanamadır. Koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılan antiplatelet ve antikoagülan tedaviler kanama miktarının artmasına sebep olabilmektedir. Çalışmamızda preoperatif dönemde verilen asetilsalisilik asit ve enoxaparin tedavilerinin postoperatif drenaj üzerine etkilerini araştırdık. Ocak 2008- Temmuz 2009 tarihleri arasında izole koroner bypass yapılan elektif 151 vaka retrospektif olarak incelendi. Reoperasyon yapılan, ilave kardiyak cerrahi yapılan, son beş günde aspirin ve enoxaparin dışında antiplatelet ve antikoagülan ilaç kullanım öyküsü olan, koagülopatik, malignitesi olan hastalar, intraoperatif exitus olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Üç gruba ayrılan hastalardan grup 1 (n=63) coraspin 100 mg tablet 1x1 kullanan ve pompada opere edilen hastalardan oluşmaktaydı. Grup 2 (n=55) coraspin 100 mg tablet 1x1 kullanan ve atan kalpte KABG yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Grup 3 (n=33) ise clexane 0,6 cc 2x1 subkutan tedavisi verilen ve pompada opere edilen hastalardan oluşmaktaydı. İstatistiksel yöntem olarak tanımlayıcı değerler tek yönlü ANOVA testi ile hesaplanıp anlamlı fark saptanan değişkenler Tukey HSD ve Tamhane testleri ile değerlendirildi. Postoperatif drenaj miktarı açısından grup 1 diğer iki gruptan da fazla drenaj miktarı gösterirken grup 2 ve grup3 kendi aralarında benzer özellikler göstermiştir. Atan kalpte KABG yapılamayan ve pompada KABG yapılması gereken hasta grubunda aspirin tedavisi yerine enoxaparin tedavisi verilmesinin drenaj miktarını azalttığı saptanmıştır. Ancak atan kalpte KABG planlanan hasta grubunda drenaj miktarı açısından enoxaparinin aspirine üstünlüğü olmadığından aspirin enoxaparine tercih edilebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: kanama, aspirin, enoxaparin, drenaj, koroner bypass greftleme, reoperasyon

ABSTRACT

One of the most important problem in the patients who had coronary bypass surgery is bleeding. The antiplatelet and anticoagulant therapy used in coronary artery disease may increase bleeding. We have investigated the effect on postoperative drainage of acetylsalicylic acid and enoxaparin used preoperatively. One hundred and fiftyone patient operated between January 2008- July 2009 who had only coronary artery bypass surgery evaluated retrospectively. Patients who had reoperation, had extra cardiac surgery, used any antiplatelet or anticoagulant drug except aspirin and enoxaparin within five days before surgery, had coagulopathic disorders, had malignancy or died during surgery are excluded. Patients were divided into three groups. Group 1 (n=63) consists of patients who used coraspin 100 mg tbl. once a day and had on-pump coronary artery bypass grafting (CABG). Group 2 (n=55) consists of patients who used coraspin 100 mg tbl. once a day and had OPCAB. Group 3 (n=33) consists of patients who used clexane twice a day and had on-pump CABG. Descriptive tests are calculated by using one way ANOVA. Significant parameters are evaluated by Tukey HSD's test and Tamhane test. Group 1 had greater amount of drainage postoperatively in contrast with group 2 and group 3. Group 2 and Group 3 had similar drainage levels. Enoxaparin instead of coraspin decreases the amount of drainage in patients who are suitable for on-pump CABG because can not be operated OPCAB. But patients who are planned to be operated using OPCAB methods can be treated with aspirin instead of enoxaparin because there isn't any significant difference between them.

KEYWORDS: hemorrhage, aspirin, enoxaparin, drainage, coronary bypass grafting, reoperation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı	3
2.1.1. Etyopatogenez	3
2.1.2. Miyokardiyal iskeminin sonuçları	4
2.1.3. Myokardiyal iskemi sonucu oluşan klinik sendromlar	5
2.2. Koroner Arter Cerrahisi.....	7
2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass Ve Vücutta Meydana Getirdiği Değişiklikler	7
2.2.2. Atan Kalpte Koroner Arter Bypass Cerrahisi	10
2.2.3. Cerrahi endikasyonlar	15
2.2.4. Cerrahi teknik	16
2.3. Antiplatelet ve antikoagulan tedavi	22
2.3.1. Aspirinin etki mekanizmaları	23
2.3.2. Aspirinin klinik etkileri	24
2.3.3. Enoxaparin etki mekanizması.....	30
3. Gereç ve Yöntem	31
3.1. Anestezi	31
3.2. Operasyon Prosedürü	32
3.3. Verilerin Analizi	33

4. Bulgular	35
5. Tartışma	41
6. Sonuçlar	45
7. Kaynaklar	46
8. Ekler	66
EK-1 Tablo 1. aspirinin etkilediği hemostatik mekanizmalar	66
EK-2 Tablo 2. preoperatif aspirin tedavisinin postoperatif kanama üzerine etkisi üzerine yapılan çalışmalar.....	67
EK-3 Tablo 3. Kanıt düzeylerinin sınıflandırılması.....	69
EK-4 Tablo 4. Klinik önerilerin sınıflandırılma şeması	70
EK-5 Tablo 5. Aspirin sensitif hastalarda yüksek riskli ilaç veya hastalıklar	71
EK-6 Tablo 10. Tanımlayıcı veriler	72
EK-7 Tablo 11. Anova	73
EK-8 Tablo 12. KPB ve X klemp sürelerinin Tamhane testi ile karşılaştırılması.....	74

KISALTMALAR

ACT:	Aktiflenmiş pıhtılaşma zamanı
AF:	Atriyal fibrilasyon
CX:	Sirkumflex koroner arter
COX:	Siklooksijenaz Enzim Sistemi
DM:	Diabetes mellitus
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
GPIIb/IIIa:	Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri
HT:	Hipertansiyon
Htc:	Hematokrit
İABP:	İntraaortik balon pompası
İKH:	İskemik Kalp Hastalığı
İTA:	İnternal torasik arter
KABG:	Koroner arter bypass greft
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KPB:	Kardiyopulmoner bypass
KSAP:	Kronik Stabil Angina Pectoris
LAD:	Sol ön inen koroner arter
LİMA:	Sol internal mammariyan arter
MI:	Miyokard infarktüsü

NSAID:	Non steroid antiinflamatuvar drog
NYHA:	New York Heart Association
On-pump:	CPB kullanılarak yapılan koroner arter bypass greftleme
OPCAB:	Off Pump Koroner Arter Bypass Greftleme
PAH:	Periferik arter hastalığı
PG:	Prostaglandin
PKG:	Perkütan Koroner Girişim
RCA:	Sağ koroner arter
RCT:	Randomize Kontrollü Çalışma
RİMA:	Sağ internal mammariyan arter
SVO:	Serebrovasküler olay
UFH:	Anfraksiyone heparin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) tıp alanındaki gelişmelere rağmen halen mortalitesi en yüksek hasta grubudur (1). Gerek ilaç tedavisi gerek girişimsel revaskülarizasyon metodları son yıllarda yaygın olarak kullanıma girmiş olsa da koroner arter bypass greftleme (KABG) halen seçkin tedaviyi oluşturmaktadır. Hayat standartlarının yükselmesi ve beklenen hayat süresinin uzaması ile KABG ileri yaş grubunda, ek hastalıklar ve ilaç kullanımının fazla olduğu gruplarda uygulanmaya başlamıştır. Bundan dolayı postoperatif dönemde komplikasyonlarda göreceli olarak artış görülmüştür.

KAH, periferik arter hastalığı (PAH), derin ven trombozu (DVT), diabetes melitus (DM), hiperlipidemi, serebrovasküler olay (SVO) vb. hastalıkların artması nedeniyle antiplatelet ve antikoagülan ilaçların kullanımında artış olmuş ve KABG uygulanacak hastalarda da antiplatelet tedavinin devam edilmesi yönünde bir eğilim oluşmuştur. Bu durum kanama miktarında ve kan transfüzyonu gereksiniminde artış meydana getirmiştir.

Antiplatelet ajanlar (özellikle aspirin) ve heparin deriveleri KAH olan hasta grubunda en çok kullanılan ilaçlardır. Cerrahi yapılacak hasta grubunda mevcut tedavinin hangi ajanlarla ve nasıl yapılacağı halen standardize edilememiştir.

KABG operasyonları çoğunlukla kalp-akciğer pompası ile duran kalpte ve pompasız olarak atan kalpte yapılmaktadır. KPB kullanımının kendisinde platelet fonksiyonlarını bozmakta ve KPB esnasında uygulanan heparin nedeniyle kanamaya meyil oluşturmaktadır. Ancak gerek cerrahi teknik açısından (özellikle anastomoz kalitesinin KPB altında daha iyi olması) zorluklar olması gerek hemodinami ile ilgili problemler nedeniyle atan kalpte bypass greftleme operasyonları sınırlı kalmaktadır.

Kardiyovasküler cerrahlar KABG uygulanacak hasta grubunda cerrahiye kadar geçecek sürede iskemik durumların önlenebilmesi ve postoperatif dönemde kanama riskinin tolere edilebilecek en az miktarda tutulabilmesi problemiyle karşı karşıya

kalmışlardır. Postoperatif dönemde greft trombozunun önlenmesi de ayrı bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda izole KABG operasyonu yapılan hastalarda preoperatif dönemde verilen antiplatelet ve antikoagulan tedavinin postoperatif drenaj miktarı üzerindeki etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Etyopatogenez

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Yağlı çizgilenme doğumla başlayan bir durumdur. Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve lipid içeren plaklara dönüşürler. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik yüklenme bölgelerinde olur. Düz kas hücreleri subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve hücre dışı matriksi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini endotelyal yüzeyden ayıran fibröz şapka oluşur. Bu şapka çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan, fibrosite benzer uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarılar muhtemelen düz kas aktivasyonunu uyarak etki ederler (2). Bunu takiben hücre göçü ve çoğalması, hücrelerin kollajen ve proteoglikan sentezi olur. Plakların fokal lokalizasyonu ışığında arter duvarındaki bölgesel faktörlerin düz kas hücrelerini aktive etmesi olasıdır. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total (ve LDL), düşük serum HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus (DM) ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız major risk faktörleri tanımlanmıştır (3).

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en sık sebebi olmasına rağmen, ciddi damar darlıklarının ve bunun sonucunda koroner olayların (angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, ve ani ölüm) pek çok nonaterosklerotik sebebi bulunmaktadır. Çeşitli nonaterosklerotik koroner arter hastalıkları koroner kan akımını çeşitli mekanizmalarla engelleyebilir: sabit lüminal daralma, lümenin arter duvarının veya hemen yakınındaki dokunun hastalığı nedeniyle tutulması veya her ikisi (4). Koroner arterit, travma, sistemik metabolik bozukluklar, intimal fibröz proliferasyon ve koroner emboli gibi pek çok neden mevcuttur. Geriye kalan hastaların %5'i normal koroner arterlere sahiptir (5).

Koroner kan akımı yeterli kardiyak fonksiyonları idame etmek için gerekli oksijen ve metabolik substratları sunamayacak düzeye gelince miyokard iskemisi oluşur. Miyokard iskemisi; akımı kısıtlayan koroner arter darlığı varlığında miyokard iş yükünün dolayısıyla oksijen ihtiyacının artması veya epikardiyal veya mikrovasküler koroner arterlerde konstriksiyon ya da akut tromboz ile koroner kan akımı azalmasına bağlı olabilir. Bu mekanizmalar bazı hastalarda birlikte etki edebileceği gibi aynı hastada farklı iskemik ataklarda rol alabilirler (6,7). Azalmış bir poststenotik basınç varlığında, subendokardiyal doku iskemiye subepikardiyal dokudan yatkın olması nedeni ile iskemi ilk olarak subendokardiyal dokuda olur.

2.1.2. Miyokardiyal iskeminin sonuçları

Koroner arter hastalığı sonucu meydana gelen darlık ve obstrüksiyon neticesinde miyokard iskemik tehdit altına girer. Miyokard iskemisi sonucu miyokard hücrelerinin aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçmesine, enerji depolarının tükenmesine, mekanik ve elektriksel fonksiyonların giderek bozulmasına neden olur. Uzun sürdüğü veya tekrarladığı zaman iskemi hücre gen ekspresyonunda da değişikliğe yol açabilir. Bu da post iskemik hücre disfonksiyonuna sebep olur. İskemi sırasında çeşitli metabolik değişiklikler olur. ATP adenozine parçalanır. Adenozin miyositlerin dışına çıkarak arteriyoller vazodilatasyona ve anginal ağrıya neden olur. Miyokard hücrelerinde serbest yağ asitleri ve açıl karnitin birikir, protein sentezi bozulur. Sarkolemma ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca^{+2}) salınımının bozulması, kontraksiyon için çapraz bağlanmanın inhibisyonu ve iskemi sırasında biriken hidrojen(H^{+}) iyonlarının bağlanma yerleri için Ca^{+2} ile yarışması sonucu sistolik disfonksiyon ortaya çıkar. ATP miktarının azalması ve sarkoplazmik retikuluma Ca^{+2} alımının azalması miyositlerle etkileşimini artırarak diastolik disfonksiyona neden olur (8,9). İskemi ve postiskemik reperfüzyon hasarı miyositlerle sınırlı kalmayıp enflamatuvar değişikliklerle endotel hücrelerine uzanıp vazokonstriksiyon ve lokal trombojenik eğilim ile sonuçlanabilir (10,11). Miyokard iskemisinin sonuçları, iskeminin şiddeti, yaygınlığı başlama şekli ve tekrarına göre değişir. Kontraktil fonksiyonların yaygın olarak bozulması, hayatı tehdit eden aritmilerin yanı sıra

koşullanma (preconditioning), stunning ve miyokard infarktüsü ile sonuçlanabilir (12). Miyokard fonksiyonlarındaki global bozulma miyokard nekrozunun yaygınlığıyla ilişkilidir. İnfarktüs sol ventrikülün %15'inden fazlasını içerdiği zaman ejeksiyon fraksiyonu düşmeye, sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve basıncı yükselmeye başlar. Yüzde 25'inden fazlasını içerdiğinde kalp yetersizliği belirtileri, %40 dan fazla içerdiğinde ise kardiyojenik şok gelişir. Primer ventriküler fibrilasyonun gelişmesi infarkt büyüklüğünden bağımsızdır fakat yüksek adrenerjik tonustan kuvvetle etkilenir (13).

2.1.3. Myokardiyal iskemi sonucu oluşan klinik sendromlar

- 1- kararlı angina pectoris,
- 2- kararsız angina pectoris,
- 3- miyokard infarktüsü,
- 4- ani kardiyak ölüm,
- 5- varyant angina pectoris.

2.1.3.1. Miyokard infarktüsü:

MI genellikle bir koroner arterin akut trombotik oklüzyonu nedeni ile oluşur. Başlatıcı olay hastalıklı arter duvarında plağı saran ve ateromu arter lümeninden ayıran plak kapsülü bütünlüğünün kaybolması sonucu ortaya çıkan bir çatlak (fissür) oluşumudur (14). Fissür ya da belirgin plak rüptürü kollajen gibi subendotelial matriks bileşenlerine maruz kalmaya neden olarak platelet aktivasyonu ve trombüs oluşumunu uyarır. Ayrıca ekstrensek yoldan koagülasyonu başlatan doku faktörü salınır (15). Eğer oklüzif trombüs oluşursa, hastada etkilenen miyokard alanında zengin kollateral gelişimi olmadığı sürece akut ST elevasyonlu MI gelişebilir. Diğer yandan oluşan trombüs mural olabilir ve hastada non-ST elevasyonlu değişikliklerle seyreden unstabil anginaya sebep olabilir. İnfarktüs ile ilişkili arter içerisinden koroner kan akımının kesilmesi ile birlikte arter duvar bütünlüğünün kaybı ve platelet agregasyonu, miyokard iskemisi ve hasarına

neden olur. Nekroz subendokardiyumdan subepikardiyuma kadar uzanabilir (16). Nekrozun genişliği kollateral akım fonksiyonu, koroner kan akımının kesilmesi için gereken süre, koroner kan akımındaki azalmanın seviyesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastaya destek tedavi ile nazal oksijen ve aspirin oral yoldan verilmelidir. Analjezi ve anksiyete azaltılmasına yönelik sublingual nitrat ve gerekli ise morfin verilmeli, iskemi genişliğinin ve ağrının azaltılmasına yönelik beta bloker verilebilir. Semptomların başlamasından ilk 12 saat içinde hastaneye başvuran ST elevasyonlu hastaların tümünde reperfüzyon düşünölmelidir (17).

2.2. Koroner Arter Cerrahisi

Koroner arterlerdeki kan akımını artırmak için yapılan cerrahi girişimlerden ilki 1899 yılında Fransa’da yapılan sempatektomidir (18). Kalbe yönelik operasyonlar ile koroner arter hastalığının önlenmesi, kalp akciğer makinesinin kullanıma girmesinden önce ilk olarak Beck tarafından denenmiş, ancak bu operasyonlardan yüksek perioperatif mortalite nedeniyle vazgeçilmişti (19,20). Vineberg 1940’lı yılların başlarında, miyokarda implante edilen İMA ile koroner arterler arasında kollateral dolaşımın gelişebileceğini ileri sürerek kendi adı ile anılan bu tekniği uyguladı (21). Operasyonda İMA pedikülü ile birlikte hastalıklı koroner arterin komşuluğuna ve kas tabakasına açılan bir tünel içine atan kalp üzerinde anastomoz ediliyordu. 1970’li yıllarda aorto-koroner anastomozların uygulanmaya başlamasına kadar bu teknik yaygın olarak kabul görmüş ve uygulanmıştır. Gordon Murray’ın 1940 yılında greft trombozunu tedavi etmek için heparini kullanmasından sonra, 1951 yılında koroner endarterektomi sonrasında ilk otogreft interpozisyonu yine aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi (22). Direkt olarak hastalıklı damar segmentinden plağın çıkarılması 1967 yılında Bailey tarafından uygulandı.

Diffüz olarak tıkalı olan koroner arterlere yönelik endarterektomi prosedürü, yama tekniklerinin gelişmesi ile yaygınlaşmaya başladı. Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisinde amacımız hastalığın kaynağı olan ateroskleroza tedavi etmek değildir. Canlı miyokardı besleyen tam tıkalı veya anlamlı darlığı olan koroner arterleri revaskülarize etmektir. Bu amaçla tıkanıklığın distaline uygun uzunlukta bir arteriotomi yapılarak flep veya greft anastomoze edilmektedir. Kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniklerinin ve miyokardiyal koruma tekniklerinin gelişmesi ile atan kalpte yapılan cerrahi girişimler oldukça azalmış KPB kullanımı standart hale gelmiştir.

2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass Ve Vücutta Meydana Getirdiği Değişiklikler

Sistemik perfüzyonu, kanın oksijenlenmesini ve aynı zamanda karbondioksitin elimine edilmesini sağlamak temel amaçtır. Ekstrakorporeal sirkülasyon sistemi bu fonksiyonları gerçekleştirmek üzere şu bölümlerden oluşur: *pompa* (yapay kalp),

oksijenatör (yapay akciğerler), *rezervuar*, *ısı değiştirici*, *filtre*, *kanüller* ve *bağlantı tüpleri*. KPB esnasında bu bölümlerden ve tüplerden kan akımı, gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı non-endotelial yüzey ile etkileşimi ve bunun sonucunda retiküloendotelial sistem fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler sebebiyle kısmen ya da tamamen normal insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olan bir takım yan etkiler görülür. Klinik uygulamada ise bu değişikliklere bağlı olarak başta nörolojik, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem (GIS) fonksiyonları olmak üzere birçok sistem ve organın bu işleminden etkilendiğini söyleyebiliriz (23). Ekstrakorporeal sirkülasyon sonrası görülen morbidite ve mortalite oranlarına bakıldığında bunu belirleyen en önemli etkenin peroperatif meydana gelen miyokard hasarı olduğu söylenebilir. Kardiyopulmoner bypass süresince; anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, aortik kros-klemp, reperfüzyon hasarının bunun başlıca nedenleri olduğu tespit edilmiştir. Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşın yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarı oluşabilmektedir.

2.2.1.1.Kardiyopulmoner bypassın istenmeyen etkileri

- 1- Kompleman ve nötrofil aktivasyonu
- 2- Platelet hasarı ve vazoaaktif elemanların salınımı
- 3- İntravasküler kolloid ozmotik basıncın azalması ile interstisyel ödem
- 4- Sıvı dengesi bozuklukları, renal yetmezlik
- 5- Koagülopatiler
- 6- Katekolamin salınımında artış
- 7- Renin, angiotensin, sodyum ve aldosteron artışı, antidiüretik hormon retansiyonu
- 8- Metabolik bozukluklar

9- İntrasellüler-ekstrasellüler elektrolit bozuklukları

10- Hipotermi

11- Kardiyak outputun azalması, kardiyak aritmiler

12- Serebral disfonksiyon, SVO

13- Pulmoner ödem; akut respiratuar distress sendromu (ARDS), atelettazi

14- Splanknik vazokonstriksiyon ve kanama

Cerrahi ve teknik açıdan sağlanan gelişmelere rağmen koroner arter cerrahisine yaklaşım temel hatlarıyla aynı kalmıştır. Median sternotomi, tam heparinizasyon, aortaya kros klemp konularak KPB, kardiyak arrest (soğutmalı ya da soğutmasız) , safen ven greft hazırlanması ve aortaya side klemp konması, pompada KABG'ye uygun anestezi tekniği kullanılarak operasyon yapılmaktadır.

Bütün bu sistem ve hücre aktivasyonları sonucunda KPB'ye girilerek yapılan operasyonlar sonrasında oluşan olumsuz etkileri ortadan kaldırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bunun nedeni, KPB'ye reaksiyon olarak gelişen enflamasyondan kaçınmak ve multiorgan yetmezliği gelişmesini önlemek, hastaların prognozunu iyileştirebilmektir. Halen bu amaçla, birçok teknik değişikliklerle birlikte farmakolojik uygulamalar da denenmektedir. Heparinle kaplı pompa devreleri, pulsatil akım tekniği, normoksi, normotermi, oksijenatör kullanımından kaçınmak için biventriküler bypass tekniği, lökosit ve trombosit deplesyonu ve total minimal ekstrakorporeal dolaşım bildirilen teknikler arasında yer almaktadır. Farmakolojik olarak da kortikosteroidler, aprotinin, fosfodiesteraz inhibitörleri, sodyum nitroprussid, antioksidan ajanlar, kompleman sistemini inhibe etmek ve nötrofil adezyon molekülleri, monoklonal antikorlar denenmiştir. Kardiyopulmoner bypass sonucu gelişen uç organ hasarının KABG operasyonu için kaçınılmaz olarak ortaya çıkan bir bedel olduğu düşünülebilirse de bu, her zaman, özellikle hasta perioperatif olarak iyi hazırlandığında, klinik morbidite oluşturacağı anlamına gelmez. Oluşabilecek her türlü KPB ile ilgili komplikasyondan

kaçınmak için en etkili yöntem, sonuçlarının en az konvansiyonel operasyonlar kadar tatmin edici olduğu durumda KPB'nin kullanılmaması olduğu açıkça görülmektedir. Kardiyopulmoner bypassın olumsuz etkilerinden kaçınmanın en etkili yolu, onu kullanmadan operasyon uygulamaktır. Atan kalpte yapılan operasyonların uzun dönem sonuçlarının bir fark göstermediği bir durumda seçilmiş özel durumlar dışında kalan tüm KABG uygulanacak hastalar atan kalpte ameliyat edilebilir.

2.2.2. Atan Kalpte Koroner Arter Bypass Cerrahisi

Koroner arter cerrahisini duran kalpte yapmak için sağlam sebepler vardır. Cerraha hareketsiz ve kansız anastomoz alanı, tüm koroner arter dallarının ekspozisyonunu kolaylaştıran boş bir kalple çalışma imkanı sağlar. Bununla birlikte, KPB'nin fizyolojik olmayan doğasından kaynaklanan sistemik inflamatuvar cevabın uyarılması ile tüm vücutta değişikliğe neden olan belirgin morbidite olasılığı süregelmektedir (24). Bu da atan kalpte KABG uygulama arzusunu yeniden tetiklemiştir.

OPCAB kardiyopulmoner bypassa girilmeden, atan kalpte gerçekleştirilen cerrahi koroner greftleme operasyonlarını belirtmek için kullanılır. Bu operasyonlarda mekanik destek altında kardiyoplejik arrest yapılmaksızın revaskularizasyondan başlayarak sadece sol kalbin oksijenator olmaksızın bypass edildiği veya uyanık hastada mekanik destek olmaksızın yapılan revaskularizasyona kadar değişik teknikler tercih edilebilir (25,26).

2.2.2.1. Atan kalpte cerrahi revaskularizasyon yöntemleri

1. Mekanik dolaşım desteği olmaksızın atan kalpte KABG

2. Mekanik dolaşım desteği ile atan kalpte KABG

A- IABP desteği ile

B- Parakorporeal dolaşım desteği ile

I. LVAD ile atan kalpte KABG

II. BVAD ile atan kalpte KABG

III. ECMO ile atan kalpte KABG

C- IABP + Parakorporeal dolaşım desteği ile çalışan kalpte KABG

I. IABP + LVAD ile atan kalpte KABG

II. IABP + BVAD ile atan kalpte KABG

III. IABP + ECMO ile atan kalpte KABG

Atan kalpte bypass uygulamalarının gerçekleştirildiği ilk dönemlerde teknik yetersizlikler ve komplet revaskularizasyonun uzun dönem yararına ait sonuçların mevcut olmaması nedeniyle sık olarak tercih edilen bir yöntem olan inkomplet revaskularizasyon, artık günümüzde kabul gören bir uygulama değildir. Ancak uygun hedef damar yokluğu, sol ventrikül disfonksiyonu, KPB'a girilmesinin kontrendike olduğu hastalarda kalbin arka yüzeyinde bulunan hedef damarlara bypass yapılmaması zaman zaman tercih edilen bir durumdur (27,28).

2.2.2.2.Kalbin Konumlandırılması Ve Stabilizasyon

Anastomoz kalitesinin mükemmel olması için koroner arterleri stabil ve görünür bir şekilde ortaya koymak, atan kalpte bypass cerrahisi için altın standarttır. Koroner arter stabilizasyonunu sağlamak için mekanik ve farmakolojik stabilizasyon yöntemleri kullanılır.

2.2.2.3.Mekanik Stabilizatörler

İçi kan ile dolu, sürekli hareket halinde olan ve vücut debisini sağlamaya devam eden kalp üzerinde teknik olarak mükemmel distal anastomoz gerçekleştirmek için yardımcı cihaz kullanımı tercih edilmektedir. Mekanik stabilizatörler 1990'lı yılların ikinci yarısından itibaren geliştirilerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İdeal bir stabilizatör kullanımı kolay olan, yeniden kullanılabilen, tüm koroner arter sistemlerine uygulanabilen, kullanılan yönteme göre koroner arter kan dolaşımını anastomoz

yapıldığı sırada durduran, stabilize ettiği alanda patolojik değişikliğe yol açmayan ve ucuz bir araç olmalıdır. Mekanik stabilizatörler koroner arterleri ortaya koymak için değil, sadece anastomoz sahasını anastomoz sırasında hareketsiz veya daha az hareketli hale getirmek için kullanılmaktadır. Mekanik miyokardiyal stabilizasyon cihazları sayesinde tüm hedef koroner damarlara KPB olmaksızın ulaşmak mümkün olmuştur. İlk stabilizasyon cihazı 1996 yılının başında geliştirilen, sternal ekartöre tutturulan ve rijit bir koldan ibaret olan bir cihazdı. İlerleyen zaman içerisinde bu cihazlar tüm dünyada yaygın olarak kullanıma girmiş ve oldukça yaygın bir cerrah kitlesi tarafından sürekli geliştirilerek, günümüzde kullanılan cihazların ortaya çıkması sağlanmıştır.

a. Birinci jenerasyon stabilizatörler

1996 yılında Utrecht Üniversitesi'nde Bostra ve arkadaşlarının önerdiği ilk prototip cihazın tüm karakteristik özelliklerini taşır. Cihazların ortak özelliği kendi platformları üzerine fiks edilerek kullanılmalarıdır. Bu platform genellikle sternal ekartöre ek bir bağlantı parçası ile tutturulur ve her türlü sternal ekartöre eklemek mümkündür. Ticari sunum olmadığı için bu tip cihazlar genellikle her türlü ekartöre uyum sağlarlar, fakat daha sonra sunulan neredeyse tüm cihazlar firmalar tarafından geliştirildiği için kendi ekartörleri ile birlikte sunulmaya başladı. Non-fleksiblen ayak, non-fleksiblen omuz, rijid metalik omurga ve yetersiz stabilizasyon hemodinamik bozulmanın oldukça sık oranda karşılaşılmamasına sebep olur. Günümüzdeki cihazlar ile karşılaştırıldıklarında tek olumlu özellikleri, yeniden kullanılabilir özelliğe sahip olmalarıdır. Bu cihazlarda vakum özelliği bulunmamaktadır. Cihazlara örnek olarak 1996 Utrecht University/Medtronic-Octopus ve 1996 Cardiothoracic Systems-MIDCAB stabilizatör verilebilir. Esnek yapıya sahip olmamaları nedeniyle, ikinci jenerasyon cihazlar geliştirilmiştir.

b. İkinci jenerasyon stabilizatörler

Stabilizatörlerin ayak, kol ve gövde kısımları artık fleksiblen hale getirilmiş, cihazın fiksasyonu genelde ticari olarak sunulan ve pakete dahil olan ekartöre yapılmaya başlanmıştır. Birinci jenerasyon cihazların sadece LAD ve diagonal sistemi stabilize

edebilmelerine rağmen, ikinci jenerasyonda stabilize edilebilen arterlere RCA da eklenmiştir. Bunun sebebi stabilizasyon cihazlarının vakum özelliklerinin kullanılmasıdır. İkinci jenerasyon stabilizatörlere örnek olarak 1997 Cardiothoracic Systems-OPCAB/MIDCAB stabilizer ve 1998 Medtronic-Octopus II verilebilir.

c. Üçüncü jenerasyon stabilizatörler

İkinci jenerasyon ile artikülasyon özellikleri açısından ayırt edilemeyen özellikleri bulunsa da, üçüncü jenerasyon stabilizatörler stabilizasyon özellikleri açısından çok daha üstün özelliklere sahiptirler. Tamamı ticari ürünler olup, bazılarına eklenen başka distal aparatlar ile koroner arter cerrahisi dışında diğer kalp operasyonlarında da ekartasyon için kullanılabilen modelleri bulunur. Kalbin arka yüzündeki hedef damarların stabilizasyonu için ikinci jenerasyon cihazlarda olduğu gibi ek yardımcı teknik ve cihazlara ihtiyaç duyulur. Cihazlara örnek olarak 2000 Guidant-Axius, Guidant Acrobat, 2000 Medtronic-Octopus III, 2000 Genzyme-Immobilizer system ve 2001-2 Medtronic-Octopus IV sistemleri verilebilir.

2.2.2.4.Stabilizatör Tipleri

1-Basınçlı stabilizatörler

Hedef koroner arterlerin çevresine belirli güçte basınç ile kompresyon uygulayarak stabilizasyon yaparlar. Kalbin hareketini lokal olarak bozarlar. Cihazın stabilize ettiği bölgenin sabit kalması için genellikle ek teknik yardım ile kalbin epikardiyal yüzüne geçici olarak tutturulurlar. Bu işlem sırasında aynı zamanda lokal koroner arter oklüzyonunu da sağlamaları, oldukça kullanışlı ve daha çok tercih edilmelerini sağlayan özellikleridir. Basınçlı stabilizatörlerin olumlu etkileri tatminkar stabilizasyon sağlamaları, kolay kullanım ve uygulama, tek denemede stabilizasyon, hedef damar oklüzyonu ve daha az epikardiyal hasara yol açmalarıdır. Basınçlı stabilizatörlerin olumsuz etkileri sol ventrikül geometrisini bozma, mitral kapak distorsiyonu, sol ventrikül doluşunu azaltma ve sağ ventrikül çıkım yolu obstruksiyonuna yol açmalarıdır. Örnek olarak Genzyme Inc. – Immobilizer system,

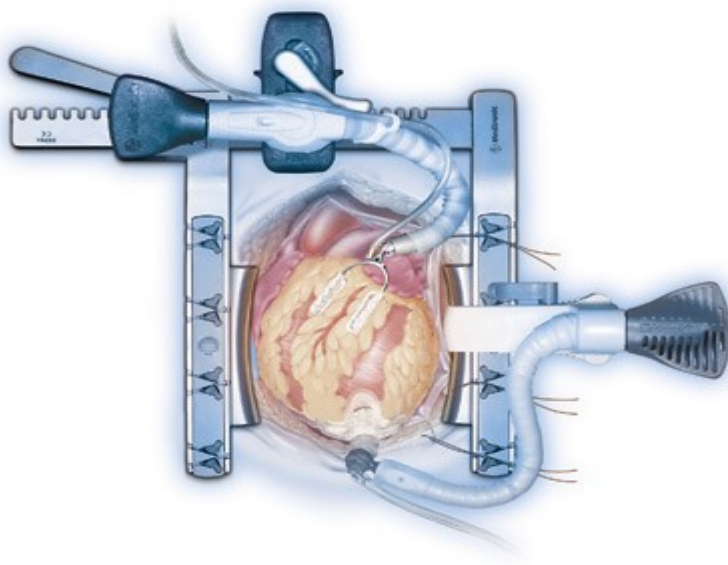
Guidant – Acrobat System, Guidant – Ultima System, Abbey surgical – Angelini System, Estech corp. – Universal Stabilizer Arms verilebilir.

2-Vakum stabilizatörler

Sol ventrikül kompliyansında azalma, mitral kapak distorsiyonu ve sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyon riski daha azdır. Negatif basınçlı sistem gereksinimi nedeniyle ek cihaza ihtiyaç vardır. Apikal pozisyon vericiler ile birlikte kullanılması gereken olgularda ise iki adet negatif basınç sistemi gerekliliği en önemli dezavantajlarıdır. Daha hassas, kırılğan ayak yapısı, vakuma bağlı epikardiyal hematom, birkaç denemede stabilizasyon ve işlem esnasında dispozisyon diğer olumsuz özellikleri arasında sayılabilir. Örnek olarak Medtronic – Octopus System ve Guidant – Axis System verilebilir.

3-Apikal Pozisyon Verici Cihazlar

Kalbin lateral, posterior ve inferior yüzündeki hedef damarlara atan kalpte revaskülarizasyon uygulayabilmek için mekanik stabilizatörlere ek olarak diğer cihazlara ihtiyaç duyulur. Bu cihazlar apikal pozisyon vericilerdir. Vakum sistemi ile çalışırlar ve kalbin sol ventrikül apeksinden tutulup mediasten içerisinde yukarı doğru kaldırılmasına ve bu yüzlerin revaskülarizasyonuna imkan sağlarlar. Kalbin yeni pozisyonuna “ektopia kordis” adı verilir. Atan kalpte komplet revaskülarizasyon, yani tüm koroner arterlere bypass cerrahisi yapılacak hastalarda kullanılmak amacıyla geliştirilmişlerdir. Örnek olarak 2001 Guidant-Xpose System Medtronic, 2000-2002 Starfish System I-II, 2001 Urchin System, 2001 Estech-Pyramid suction device verilebilir.



Şekil 1. Stabilizatörler

2.2.3. Cerrahi endikasyonlar

Günümüzde perkütan tekniklerdeki gelişmeler neticesinde angioplastinin uygulandığı hasta spektrumu hızla genişlemektedir. Buna rağmen kesin olarak cerrahinin uygulanması endike olan durumlar da geçerliliğini korumaktadır. KABG ameliyatlarının gerektiği durumlar şunlardır;

- 1- Optimal medikal tedaviye rağmen semptomların devam etmesi
- 2- Anstabil angina pectoris
- 3- Sol ana koroner arter hastalığı
- 4- Üç damar koroner arter hastalığı ve deprese sol ventrikül
- 5- Post infarktüs angina

6- Kardiyojenik şokla beraber seyreden akut miyokard infarktüsü

7- Başarısız balon angioplasti girişimleri

8- Rekürren semptomlar için reoperasyonlar

9- Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmi

2.2.4. Cerrahi teknik

KABG uygulanacak hastalarda gerek pompada gerek atan kalpte standart yaklaşım median sternotomidir. Minimal invazif teknikler sınırlı hasta gruplarında kullanılmaktadır. Sternotomiyle eş zamanlı olarak greftler hazırlanır. Pompanın kullanıldığı teknikte asendan aorta, innominate arter, arkus aorta, axiller arter, femoral arter arteriyel kanülasyon için kullanılabilir. Venöz kanülasyon için sağ atrium, her iki kaval ven, femoral venler kullanılabilir. İzole KABG yapılacak hastalarda asendan aorta ve sağ atrium kanülasyonu yeterli olmaktadır. Kanülasyon öncesi hasta heparinize edilir. Kardiyopleji verilmesi için antegrad ve retrograd yol veya her ikisi birden kullanılabilir. Asendan aorta hem sol ventrikül vent sistemi için hem de kardiyopleji verilmesi için kullanılabilir. CPB sırasında hasta soğutulur. Topikal soğuk uygulama önceleri rutin olarak kullanılmasına rağmen günümüzde frenik sinir ve miyokard hasarına sebep olabileceği gerekçesiyle kullanılmamasını savunan cerrahlarda vardır. Aortaya kros klemp konup kardiyopleji verilir. İhtiyaca göre 20-30 dakikada bir tekrarlanır. Arrest sonrası distal anastomozlar tamamlandıktan sonra aortik kros klemp kaldırılıp aortaya side klemp konarak proximal anastomozlar tamamlanır veya kros klemp alınmadan proksimal anastomozlar yapılır, ısınma tamamlandıktan sonra pompadan çıkılır. Hemostaz sonrası drenler yerleştirilerek sternum çelik tellerle kapatılır.

2.2.4.1. Greftler

a. Arteriyel Greftler

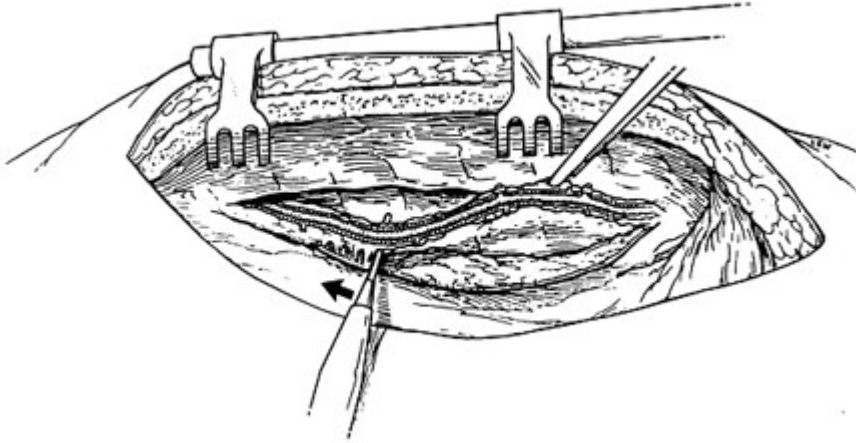
İnternal mammarian arterin KABG cerrahisinde en sık kullanılan greft olmasının nedeni, canlı greft olması ve venöz greftler ile karşılaştırıldığında uzun dönem açıklık

oranlarının daha yüksek olmasıdır (29-31). Böylece venöz greftlerin bypass sonrası yüksek basınca adapte olması gerekirken, arteriyel greftler buna alışıktır. İnternal mammarian arterin uzun dönem açık kalma özelliği ateroskleroza olan direncinden kaynaklanmaktadır. Benzer özelliklere sahip greftler bulmak amacıyla yapılan çalışmalar cerrahları alternatif greftler aramaya yöneltmiştir. Sıklıkla kullanılan arteriyel greftlerin histolojik özellikleri araştırılarak İMA ile karşılaştırılmış ve uzun dönem açıklık oranlarına olası etkileri değerlendirilmiştir.

1-İnternal mammarian arter

Her iki İMA, subklavyan arterin alt tarafından, bu arterin ikinci dalı olan tiroservikal trunkusun hemen karşısından çıkar. İnternal mammarian arterler her iki tarafta sternumun sınırın 1-2 cm lateralinde ve sternuma paralel olarak aşağı doğru seyrederek. İki yandaş ven İMA'ya eşlik eder ve proksimalde birleşerek İMA'nın medial kısmında seyreden, sonuçta kendi tarafındaki brakioyosefalik vene dokulen tek bir ven oluştururlar. İnternal mammaryan arter kaburgaların kondral kısımlarının hemen altında seyrederek ve parietal plevra ile örtülüdür. Her iki arter arasındaki tek fark, sol İMA'nın proksimal kısmının göğüs duvarına çok yakın seyretmesine karşılık sağ İMA'nın proksimal kısmı ile kotlar arasında kalınlığı 1 cm'ye kadar ulaşabilen bağ dokusunun bulunmasıdır. Bu farklılık subklavyan arterin çıkışlarına bağlı olabilir. Sol subklavyan arter direkt olarak aortadan çıkar, sağ subklavyan arter ise innominate arterden çıkmaktadır. Proksimal kısmında medial timik dalını veren İMA, 6. interkostal aralığa gelene dek her kosta altında interkostal arterler ile anastomoz yapar ve altıncı interkostal aralık seviyesinde iki dala ayrılır: superior epigastrik arter ve muskulofrenik arter. İnternal mammarian arterin histolojisi 1-3 cm'lik aralıklarla incelenmiştir (32). İnternal mammaryan arterin subklavyan arterden çıktığı kısım elastik subklavyan arter ve İMA arasında geçiş alanı olup, bu kısımda media elastik yapıdadır. İnternal ve eksternal elastik lamina da dahil olmak üzere, 8-18 (ortalama 10) elastik lamel içermektedir. İlk %20-30'luk kısmında elastikomuskuler yapı söz konusudur. Toplam uzunluğun %40-60'luk orta kısmında elastik yapıya geçiş gözlenir. Bu kısımdan sonraki distal %20-30'luk kısım boyunca proksimaldekine benzer şekilde ikinci bir elastikomuskuler

segment bulunur. Bu elastikomuskuler kısmın epigastrik bifurkasyona kadar devam ettiği gözlenmekle beraber, bazen bu kısım olmadan İMA yapısının aniden muskuler bir yapıya dönüştüğü de gözlenmiştir. Bütün bu özellikler ideal bir koroner arter bypass grefti olan LİMA'nın karakteristik özelliklerindendir. Ateroskleroza karşı dirençli oluşunun başlıca nedenleri, internal elastik laminanın dirençli, sağlam ve az sayıda çatlak içermesi, lenfatik dolaşımın oluşan enfeksiyonlara karşı dokuyu daha dirençli hale getirmesi, insitu greft olarak kullanılması, gerektiğinde içerisinden geçen kan akımının artabilmesidir. Koroner bypass cerrahisinde İMA kullanılarak uzun dönemde elde edilen olumlu sonuçların temelinde bu greftin geç dönem açıklık oranının yüksek olması yatmaktadır. Operasyondan sonraki 10. yılın sonunda safen ven greftlerinin açıklık oranları %38-45 olarak bildirilmişken, sol İMA'nın açıklık oranları %85-95 olarak bildirilmiştir (33-37). Ven greftlerdeki açıklık oranları düşmeye devam etmekle birlikte, yapılan çalışmalar yirmi yıla kadar İMA açıklık oranlarında çok az düşüş olduğunu göstermiştir (38).

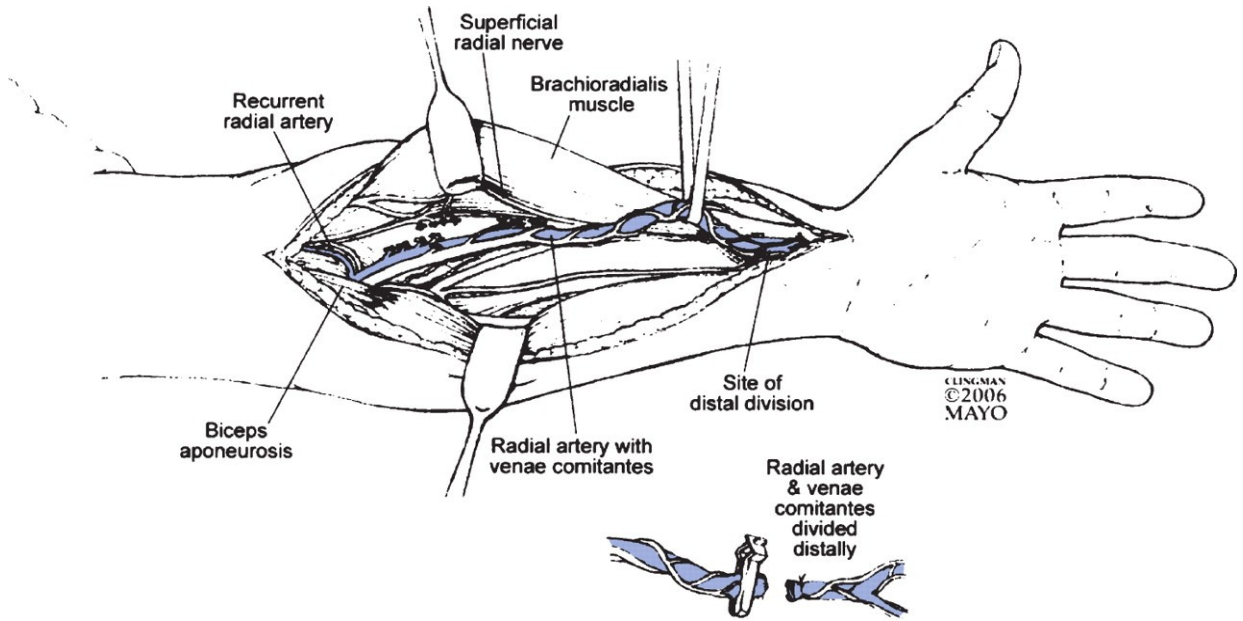


Şekil 2. LİMA hazırlanması

2-Radial arter

Brakial arter dirsek kıvrımının hemen altında radiusun başı hizasında ulnar ve radyal arterlere ayrılır. Radial arter, ön kolun radyal yüzü boyunca seyrederek el bileğine iner. Radial arterin distal kısmında daha fazla olmak üzere çok sayıda kollateral

dalı mevcuttur. İki yandaş ven radyal artere eşlik eder. Radyal arterin mediasi neredeyse tamamen muskuler yapıya sahiptir. Diğer arteriyel greftler ile karşılaştırıldığında intima tabakası hiperplaziktir. Radyal arterin vazo vazorumları dış tabakayı iyi beslerlerken, muskuler tabakanın 1/3 iç kısmına ulaşmadan sonlanırlar. Yapılan çalışmalarda radyal arter kullanılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %90-95 olarak tespit edilmiştir. Beşinci yılda anjinal şikayeti olmayan hasta oranı %85 olarak belirtilmiştir (39). Radyal arterin 5 yıllık açıklık oranları yaklaşık %80-85 olarak bildirilmiş olup, safen ven greftlerden daha fazladır (40).



Şekil 3. Radial arter hazırlanması

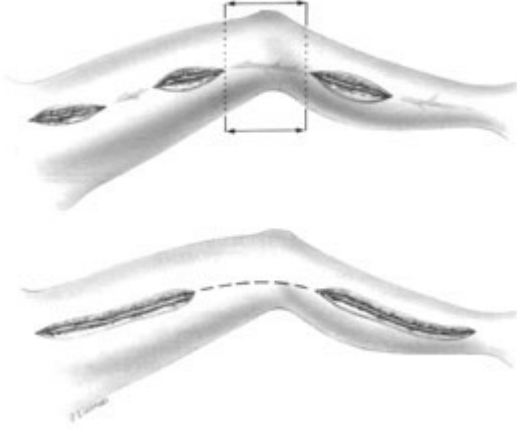
3-Sık tercih edilmeyen arteriyel greftler

Daha az tercih edilen greftler inferior epigastrik arter, sağ gastroepiploik arter, interkostal arter, arteria lienalis, femoral arterin lateral sirkumfleks dalı ve subskapuler arterdir (41). Her bir greftin sık tercih edilmemelerinin kendilerine özgü sebepleri bulunmaktadır. İnförör epigastrik arterin histolojik özellikleri İMA'ya benzemekle birlikte, hazırlanış ve lümen darlığı gibi sebepler kullanımını sınırlamaktadır. Sağ gastroepiploik arter atan kalpte inferior duvar revaskülarizasyonu için uygun bir grefttir.

Cerrahların genellikle redo cerrahi sırasında tercih ettikleri bu greftin anjiyografik kontrolü oldukça zordur. Aynı zamanda otonom innervasyonu in situ kullanıldıklarında koroner arterlere göre ters özellik gösterir. Arteria lienalis, femoral arterin lateral sirkumfleks dalı ve subskapuler arter uzun dönem sonuçları ve atan kalpte yapılacak operasyonu daha invazif hale getirdikleri için genellikle İMA ve radyal arterlere tercih edilmezler. Operasyon sırasında incelenen interkostal arterlerin kalibrasyonları genellikle bypass için uygun değildir. Diğer bir önemli kullanılmama sebebi de bu greftlere ait uzun dönem sonuçların literatürde yer almamasıdır.

b. Venöz Greftler

Koroner arter bypass cerrahisinde İMA'dan sonra en sık tercih edilen greft safen ven greftidir. Tarihsel gelişim içerisinde safen ven greftleri en uzun süre kullanımda kalmış ve halen kullanılmakta olan yegane grefttir. Uzun dönem açıklık oranları İMA'lara oranla daha az olması nedeniyle başlangıçta gözden düşmüş, fakat alternatif greftlerin arayışlarına rağmen günümüzde halen kullanılmaktadır. Komplet revaskülarizasyonun öneminin anlaşılması, redo KABG operasyonlarının gittikçe artan sıklıkta yapılması günümüz KABG operasyonlarında kullanılabilir greft sayısını sınırlamakta ve safen ven greftlerinin kullanımının devam etmesini gerektirmektedir. Atan kalpte revaskülarizasyon operasyonlarından sonra uzun dönem takip, greftler açısından pompanın kullanıldığı operasyonlar ile farklılık göstermemektedir. Erken dönemde tıkanıklık göstermeyen greftlerin uzun dönem takipleri KPB kullanılmış hastalardan farklılık göstermez. Fakat bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki, OPCAB operasyonları sonrasında erken dönemde oluşabilen prokoagülan aktivite erken dönem venöz greft tıkanıklığına yol açabilir. Günümüz KABG operasyonlarında amaçlanan sonuç, erken dönemde minimal invaziv yöntemler kullanarak hastada oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi olabildiğince azaltmak, uzun dönemde ise kullanılan greftlerin açık kalmasını sağlamaya çalışmaktır.



Şekil 4. Safen ven grefti hazırlanması

2.3. Antiplatelet ve antikoagulan tedavi

Antiplatelet ajanların kardiyovasküler hastalığı olan (özellikle koroner arter hastalığı (KAH)) hastalarda birçok kullanım alanı mevcuttur. Örneğin birçok çalışma aspirinin miyokardiyal enfarktüs sonrası olaysız yaşam süresini uzattığını göstermiştir (42-45). Benzer olarak aspirin karotis arter hastalığı olan hastalarda inme riskini azaltmaktadır (46-51). Bundan dolayı antiplatelet ajanlar kardiyovasküler hastalığı olan hastalar tarafından en çok kullanılan ilaçlar olmuştur. Bu durumun sonucu olarak koroner arter bypass greftleme operasyonu (KABG) yapılacak hastaların büyük çoğunluğu (% 60-70) son 24 saat içinde aspirin kullanmış olmaktadır (52).

Aspirin ve diğer birçok nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAID) platelet fonksiyonlarını sekonder platelet agregasyonu üzerinden etkileşerek sınırlar. Aspirin plateletlerin prostaglandin üretimini sınırlandırmaktadır (53). Prostaglandin (PG) üretilmesi için kritik önemi olan enzim sistemi prostaglandin endoperoxid Hsintaz (Siklooksijenaz enzimi (COX) olarakta isimlendirilir.) enzimidir. Aspirin COX enzimini geri dönüşümsüz şekilde asetilleyerek PG sentezini ve platelet agregasyonunu sınırlar. Uzun yıllar boyunca aspirinin COX üzerindeki etkisinin bu ajanın yegane etkisi olduğu düşünülmekteydi. Ancak daha yakın tarihli çalışmalar aspirinin ve muhtemelen diğer NSAID diğer hücresel mekanizmaları değiştirdiği yönünde bulgular vermektedir (Tablo 1). Aspirinin bu farklı hücresel etkilerinin en önemli klinik sonucu KABG sonrası greft okluzyonu riskini azaltmasıdır(54-59).

Birçok randomize klinik çalışma kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılarak yapılan KABG operasyonlarında cerrahi öncesi dönemde verilen aspirinin postoperatif kanama miktarında ve kan transfüzyonu ihtiyacında belirgin artışa yol açtığını göstermektedir (Tablo 2). Özellikle enfeksiyon riski ve kan transfüzyonu ile oluşan diğer riskler nedeniyle aspirin gibi postoperatif kanama miktarında artışa yol açan ajanların kullanımıyla ilgili endişeler artmaktadır. Transfüzyonla ilişkili riskler enfeksiyöz hastalık geçişi, inme, akciğer hasarı, dissemine intravasküler koagülasyon ve artmış mortalite gibi riskleri içerebilir.

Bu durum aspirin paradoksu olarak bilinir. Bir tarafta aspirinin faydalı etkileri (postMI dönemde hayatta kalma oranını artırır ve greft açık kalma oranını artırır) mevcutken diğer tarafta aspirinin kötü etkileri (kanama miktarında artış ve transfüzyon ihtiyacında artış) mevcuttur.

2.3.1. Aspirinin etki mekanizmaları

Aspirinin bilinen antitrombotik, antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkileri mevcuttur.

Antiplatelet etkisi:

Aspirinin antiplatelet etkisi plateletlerdeki COX-1 enzim sisteminin geri dönüşümsüz olarak inhibisyonu ile olmaktadır (60-63). Bu enzim plateletleri aktive eden tromboksanA₂ (TxA₂) molekülünün prekürsörü olan PGH2 molekülünün oluşumundan sorumludur. Aspirin plateletlerdeki PGH sentaz enziminin polipeptid zincirindeki 529. serin rezidüsünün hidroksil grubunu seçici olarak asetiller. Sonuç olarak kollajen, adenosin difosfat (ADP), trombin ve TxA₂ 'ye cevap olan platelet agregasyonunu azaltır.

Yakın zamanlarda COX-2 olarak isimlendirilen PGH sentazın indüklenebilen bir formu saptanmıştır. Aspirinin COX-1 (predominant olarak plateletlerde bulunur) aktivitesini COX-2 (inflamatuvar uyarıyı takiben dokularda belirlenir) aktivitesinden daha seçici olarak inhibe etmesinden dolayı platelet agregasyonunu önleme yeteneği daha yüksek doz gerektiren antiinflamatuvar etkisinden daha düşük dozlarda görülür (64).

Diğer Non-platelet etkileri:

Aspirinin diğer birçok mekanizmayla etkisi de hemostaz üzerine etkilerde bulunur. Bu mekanizmalar fibrinojenin inhibisyonunu, platelet-lökosit etkileşiminin sınırlandırılmasını, inflamatuvar mediatör proteinlerin nükleer transkripsiyonunun sınırlandırılmasını ve oksidatif stresin inhibisyonunu içerir (Tablo 1). Bu mekanizmaların perioperatif kanama üzerine olan etkileri kesin değildir ancak çoğu vakada normal hemostatik cevabın azalması ile sonuçlanır.

2.3.2.Aspirinin klinik etkileri

2.3.2.1.Greft açıklığı üzerine etkisi

Birçok çalışma aspirinin (operasyondan bir gün önce / operasyon günü / operasyondan bir gün sonra verilmesinin) safen ven grefti oklüzyonunun frekansını azalttığını göstermiştir (65). Sadece internal mammarian arter kullanılarak yapılan greftlemede benzer bir fayda bildirilmemiştir (66). Safen ven grefti açık kalma oranını arttıran efektif aspirin dozu 100mg-975mg/gün aralığında değişmektedir (67-69). Mevcut A düzeyi çalışmaların çoğunluğu 325mg/gün dozunun en uygun doz olduğunu göstermektedir. Ancak daha düşük ve daha yüksek dozlarında eşit düzeyde etkisi olduğunu gösteren çalışmalarda azımsanmayacak düzeydedir. Dipiridamol tedavisinin aspirin tedavisine eklenmesinin tek başına aspirin tedavisine kıyasla safen greft patensisine önemli bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Aspirin bilinen aterosklerotik hastalığı olan (özellikle KABG uygulanan) hastalarda kardiyovasküler olay gelişimine karşı koruma sağlar (70,71). Bu sebeple aspirin tedavisi yan etkileri tedaviyi sınırlamadıkça operasyondan en az bir yıl sonrasına kadar devam ettirilmelidir. (sınıf 1 öneri) (öneri sınıflaması tablo 3 ve tablo 4’te verilmiştir.)

2.3.2.2.Bilinen KAH olan hastalar üzerine etkisi

Aspirin miyokardiyal infarktüs (MI) sonrası ve anstabil koroner sendromlu hastalarda *kısa dönem* mortaliteyi azaltır (72-74). Bununla birlikte aspirin *uzun dönem tüm sebeplere bağlı* mortaliteyi azaltır (75,76). Yüksek riskli hastalarda etkinlik ve hemorajik inme açısından aspirin dozajının istatistiksel açıdan farkı saptanmamıştır (77). Ancak bu çalışmalar düşük doz aspirin rejimlerinde gastrointestinal semptomlar açısından daha az risk bulunduğunu göstermiştir. (sınıf 1 öneri)

2.3.2.3. Postoperatif kanama üzerine etkisi

Yapılan randomize kontrollü çalışmaların çoğunluğunda preoperatif dönemde aspirin verilmesinin artmış kan kaybı (drenaj miktarında artma, transfüzyon ihtiyacında artma, revizyon sayısında artma) ile birlikte olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). Kan koruma tekniklerinin gelişmesi ile kanama miktarı önceki dönemlere göre belirgin azalmasına rağmen aspirine ilave olarak başka antikoagülanların kullanılması ile kanama miktarı yeniden önemini kazanmıştır. Literatüre göre vasküler olay gelişimi açısından düşük doz (75-150mg/gün) aspirin terapisi yüksek doz (500-1500mg/gün) aspirin terapisiyle eşit veya daha iyi koruma sağlamaktadır (78). Bununla birlikte düşük doz aspirin rejimlerinde postoperatif kanama miktarı daha az olmaktadır. Bu etki düşük doz aspirin tedavisinin platelet tromboksan üretimini inhibe ederken vasküler prostasiklin sentezine önemli bir etkide bulunmaması ile açıklanabilir.

Aspirinin postoperatif kanama üzerine etkisinin atan kalpte KPB kullanılmaksızın yapılan KABG operasyonlarında (OPCAB) aspirin kullanmayanlara göre aynı oranda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (79). KPB kullanılmamasının aspirinle ilişkili postoperatif kanama miktarını azaltabileceği düşünülmektedir.

2.3.2.4. Aspirin sensitif yüksek riskli hasta grubu:

Anstabil anjinal ve yakın zamanda geçirilmiş MI olan hastalarda aspirin tedavisi gereklidir. Bu sebeple acil KABG planlanan hasta grubunda aspirinin sağladığı yararlar nedeniyle kanama üzerine olan etkisi göz ardı edilebilir (eğer hasta yüksek riskli aspirin sensitif grupta değilse) (80,81). (Tablo 5)

Aspirin platelet COX aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmektedir. Platelet aktivitesi kemik iliğinden yeni plateletlerin üretilip salınmasından sonra normale dönmektedir. Kanama zamanı ve platelet tromboksan düzeyi platelet düzeyinin yaklaşık yarısı yenilendikten sonra düzelmektedir. Bu etkide aspirinin kesilmesinden yaklaşık üç ile beş gün sonraya denk gelmektedir. Elektif KABG öncesi aspirin tedavisinin kesilip kesilmemesi hususunda çeşitli yaklaşımlar mevcuttur (82-84). Yüksek riskli grup

dışındaki elektif KABG yapılacak hastalarda aspirin tedavisi operasyondan üç ile beş gün önce kesilebilir(sınıf 2a öneri). Bu yaklaşımın kısa dönemde vasküler olaylar üzerinde majör zararlı etkisi olmamaktadır. Uzun dönemdeki etkileri üzerinde kesin bilgiler olmamakla birlikte riskin düşük olduğu transfüzyonla ilişkili komplikasyonların azalması bakımından avantajlı olduğu düşünülmektedir.

Çeşitli ilaçlar ve hastalıklar intraoperatif ve postoperatif kanama miktarını etkileyebilmektedir. Bu durumların bazıları preoperatif dönemde verilen aspirin ile etkileşebilmektedir.

Heparin

Akut koroner sendromlu ve yakın zamanda geçirilmiş MI olan hastalarda aspirin tedavisine eklenen anfraksiyone heparinin yararlı olduğunu gösteren önemli miktarda kanıt mevcuttur (85,86). KABG yapılacak hastalarda cilt insizyonundan kısa bir zaman öncesine kadar verilen anfraksiyone heparinin aspirin kullanmış hastalarda bile postoperatif kanama miktarını arttırdığını gösteren kanıt yoktur. Bu sebeple endikasyonu olan hastalarda heparin tedavisine operasyona kadar devam edilebilir(sınıf 1 öneri).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Akut koroner sendromlu hastalarda bazı düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) anfraksiyone heparine göre daha iyi sonuç vermektedir (87-91). Kaçınılmaz olarak bu hastaların bir kısmı KABG ihtiyaç duymaktadır ve hastaların tama yakını akut koroner sendromun standart tedavisinin bir parçası olarak aspirin kullanmış olmaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğuna göre KABG operasyonundan 12-24 saat önce DMAH tedavisi verilmiş olan hastalarda postoperatif dönemde kanama miktarında artış görülmektedir. DMAH yarılanma ömrü 4-5 saat olmakla birlikte verilen dozun tama yakını yaklaşık 24 saatte kaybolmaktadır.

Warfarin

Uzun dönem antikoagölasyon ihtiyacı olan hastalarda majör cerrahi işlemlerden önce rutin olarak günler öncesinden warfarin tedavisi kesilir ve INR değerinin normale dönmesi beklenir. Yüksek tromboembolizm riski olan atrial fibrilasyon ve mekanik kalp kapağı replasmanı yapılmış olan hastalarda warfarin tedavisinin kesilmesini takip eden 24-48. saatinde anfraksiyone heparin veya DMAH tedavisi başlanır. Postoperatif birinci veya ikinci gün heparin ve warfarin tedavisi yeniden başlanıp INR istenilen düzeye geldikten sonra warfarin tedavisine devam edilir.

KABG yapılan hastalarda warfarin tedavisine aspirin eklenip eklenmemesi konusunda farklı görüşler mevcuttur. Ancak aspirin eklenmesinin iskemik komplikasyonların gelişmesinde belirgin ek bir koruyuculuğu saptanmamıştır (92). Ancak aspirin-warfarin kombinasyonunda kanama riski artmaktadır.

Direkt Trombin İnhibitörleri

Direkt trombin inhibitörleri akut koroner sendromlarda ve perkütan koroner girişim (PKG) yapılırken sonuçların iyileştirilmesi için kullanılırlar (93). KABG öncesi bu ajanların kullanımıyla ilgili yeterli yayın bulunmamakla birlikte özellikle bivalirudin gibi kısa etkili direkt trombin inhibitörlerinin KABG sırasında ve sonrasında önemli miktarda kanama yapıcı etkisi olduğu düşünülmemektedir. Özellikle heparinle indüklenmiş trombositopenisi olan hastalarda bazı direkt trombin inhibitörleri KABG sırasında heparin yerine kullanılmaktadır (94-96). Bu sebeple kısa etkili direkt trombin inhibitörleri operasyon öncesine kadar verilebilir. Ancak uzun etkili trombin inhibitörleri kullanılan ilacın yarılanma ömrüne göre uygun bir zaman önce kesilip yerine heparin başlanarak KABG planlanmalıdır.

ADP reseptör blokörleri

ADP reseptör blokörleri PKG uygulanan hastalarda önemli bir kazanç sağlar (97-99). Clopidogrel aspirine eklendiğinde iskemik komplikasyonlar açısından önemli oranda artan kazanç sağlanmakta ama kanama riskinde de artış olmaktadır (100). ADP

reseptör blokörleri gastrointestinal kanama riski yüksek veya ilaç hassasiyeti nedeniyle aspirin kullanılamayan hastalara verilmelidir. Gün geçtikçe KABG yapılacak hastaların daha çoğu clopidogrel kullanmakta olan hastalar olacaktır. Ancak clopidogrel kullanımının kanama ile olan ilişkisini saptamaya yönelik geniş randomize çalışmalar yoktur. Genel olarak KABG öncesi beş ile yedi gün (üç güne kadar azaltılabilir) kadar clopidogrel tedavisinin kesilmesi postoperatif aşırı kanama olasılığını düşürür. (sınıf 1 öneri)

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (GPIIb/IIIa)

GPIIb/IIIa inhibitörleri derin platelet disfonksiyonu yaparlar. Klinik kullanımı olan üç adet GPIIb/IIIa inhibitörü mevcuttur. Eptifibatid ve tirofiban kısa etkili olup abciximab uzun etkili GPIIb/IIIa inhibitörüdür. ACC/AHA kılavuzu anstabil anjinalı kateterizasyon yapılan ve PKG planlanan hastalarda (sınıf 1 öneri) ve devam eden iskemisi olan veya diğer yüksek riskli özellikleri olan hastalarda (sınıf 2a öneri) GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanılmasını önermektedir(34). Bu grup ilaçları kullanan hastalar acil KABG operasyonuna alınacaksa aşırı miktarda postoperatif kanama riski mevcuttur (özellikle abciximab ile) (101-104). Kısa etkili ajanların kesilmesini kısa bir süre takiben (4-6 saat sonra), abciximab kesilmesinden 12-24 saat sonra KABG yapılabilir (105). GPIIb/IIIa inhibitörü kullanmış hastalarda postoperatif kanama miktarı platelet transfüzyonu ile başarılı bir şekilde azaltılabilir (106). Bazı yazarlar tarafından kısa etkili ajanlara operasyon başlayana kadar devam edilebileceği söylenmektedir (107,108). Ancak kısa etkili ajanların mümkün olan en erken dönemde kesilmesi kanama miktarının azaltılabilmesi için gereklidir.

Aspirin rezistansı ve aşırı cevap

Alışılmış doz kullanan hastaların yüzde beş ile on'unda beklenen antiplatelet etki oluşmamaktadır (109) ve bu hastalarda aspirinin etkisi zaman geçtikçe değişebilmektedir (110). Bu hastalar uzun süre takip edildiğinde kardiyovasküler olaylar açısından üçte bir oranında artış saptanmıştır (111,112). Aspirin rezistansı insidansı KABG yapılacak hastalarda daha yüksektir ve bir grup gen polimorfizmi ile ilişkili olabilir (113-116).

Daha yüksek doz aspirin ile aspirin rezistansı aşılabılır (117,118). Rastlantısal olarak ADP reseptör blokörleri için aspirin rezistansına benzer şekilde terapötik etkisinde değişkenlik söz konusu olabilir (119). Antiplatelet ajanların alışımlı dozlarına rezistans gelişen hastalarda dozun artırılması veya başka bir antiplatelet ajan eklenmesi ile uygun bir cevap oluşturulabilir (120).

Bazı hastalarda preoperatif alışımlı dozda verilen aspirin tedavisine abartılı bir yanıt söz konusudur. Bu hastalar ortalama aspirin dozlarında bile çok uzamış kanama zamanı gösterirler (121-123). Bu hastalarda aspirin tedavisi perioperatif dönemde kanama miktarını arttırabilir. Aspirinin antiplatelet, antienflamatuar, antikoagulan ve endotelial koruyucu etkileri suçlanmaktadır.

Trombositopeni

Nedeni ne olursa olsun trombositopenik hastalar (özellikle platelet sayısı 50000/mm³'ün altındaysa) KABG sonrası aşırı artmış kanama riskiyle karşı karşıyadır ve bu hastalarda aspirin kullanımı zararlıdır (sınıf 3 öneri).

Kalitatif platelet defektleri

Von Willebrand hastalığı, Bernard-Soulier sendromu, Glanzmann trombastenisi vb. konjenital nedenler, karaciğer hastalıkları, renal hastalıklar gibi kazanılmış nedenlerle kalitatif trombosit disfonksiyonu olan hastalarda aspirin tedavisi kanama riskini arttırmaktadır (124). Anemide (düşük kilo, uzamış yoğun bakım vb. nedenler) kanama zamanını uzatmaktadır (125,126). Anemik hastalarda postoperatif dönemde gereken kan transfüzyonu miktarı aspirin ile birlikte dahada artmaktadır (127-129). Bu grup hastalarda aspirin tedavisi kesilmelidir. (sınıf 2a öneri)

Kanama riski yüksek hasta grubunda alınabilecek önlemler

Kaçınılmaz olarak KABG öncesi dönemde antiplatelet tedavi alan hasta grubunda kanama riski yüksektir. Bu nedenle kanama miktarını azaltmak için hemostatik ilaç tedavisi, tolere edilebilir düzeyde perioperatif anemiye izin verilmesi,

preoperatif otolog kan alınması, preoperatif platelet aferezi, OPCAB atan kalp tekniklerinin kullanılması gibi yöntemler geliştirilmiştir (130-136). Hemostatik droglar içinde aprotinin (Trasylol, Bayer) kullanımını öneren çok sayıda çalışma mevcuttur (137-144). Greft açık kalma oranını azaltma riski ile ilgili endişeler mevcuttur. Tartışmalı olsada uygun heparinizasyon ile greft açık kalma oranı korunabilir. Ancak Kanadada yapılmakta olan BART (Blood Conservation using Antifibrinolytics: A Randomized Trial in High-Risk Cardiac Surgery Patients) çalışmasında aprotinin verilen grupta mortalitede belirgin artış olması nedeniyle aprotinin satışı ve dağıtılması geçici olarak durdurulmuştur. Çalışma tamamlandıktan ve sonuçları ortaya konulduktan sonra aprotinin ile ilgili öneriler değişebilecektir. Diğer antifibrinolitik ilaçların (aminokaproik asit ve tranexamik asit) kullanımı ile ilgili yeterli çalışma mevcut olmamakla birlikte birçok cerrah bu ilaçları kullanmaktadır.

2.3.3. Enoxaparin etki mekanizması:

Enoxaparin diğer DMAH gibi faktör Xa üzerinden etkisini gösterir. Domuz intestinal mukozasından elde edilen heparin benzil ester moleküllerinin alkalik depolimerizasyonu ile elde edilir. Standart heparinin molekül ağırlığı 3000-30000 iken (ortalama 15000), DMAH 4000-6500 (ortalama 5000) aralığındadır. Anti-Xa aktiviteleri antitrombin aktivitelerinden çok daha güçlüdür. Biyolojik yarı ömürleri 2-4 kat daha uzundur. Sabit dozlarda günde 1 ya da 2 kez sc uygulanırlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden araştırmamız için onay alındı. Ocak 2008 ve Temmuz 2009 yılları arasında elektif olarak koroner bypass operasyonu yapılan 151 hasta retrospektif olarak incelenip çalışmaya alındı. Koroner reoperasyon yapılan, eşlik eden başka bir kalp cerrahisi (kapak replasmanı veya onarımı, anevrizmektomi, VSD kapatılması vb.) yapılmış olan, hematolojik hastalığı olan, preoperatif dönemde kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı testlerinde anormallik ve INR yüksekliği saptanan, malignitesi olan, preoperatif beş günlük dönemde aspirin ve enoxaparin dışında antikoagülan ve antiplatelet tedavi almış olan, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olan, trombositopenik ($150000/\text{mm}^3$ 'ün altı kabul edildi), intraoperatif exitus görülen hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya sadece KABG uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların postoperatif dönemde mediasten ve toraks drenleri 24-48 saat izlenip son sekiz saatte drenaj olmaması durumunda drenler alındı. Hastalar operasyonun pompada veya atan kalpte olmasına göre ve preoperatif dönemde 100 mg/gün asetilsalisilik asit peroral (*Coraspin 100 mg BAYER, Leverkusen, Germany*) veya enoxaparin 1mg/kg (12 saatte bir) subkutan (*Clexane 0,6 cc SANOFI AVENTIS*) tedavisi verilmesine göre üç gruba ayrılarak incelendi. Birinci gruba coraspin tedavisi alan ve pompada KABG uygulanan hastalar, ikinci gruba coraspin tedavisi alan ve atan kalpte KABG uygulanan hastalar, üçüncü gruba clexane tedavisi alan ve pompada KABG uygulanan hastalar dahil edildi.

3.1. Anestezi:

Her iki grupta da anestezi indüksiyonu ve idamesinde standart medikasyonlar kullanıldı. Bütün hastalara anestezi indüksiyonunda 5 mikrogram/kg fentanyl, 3-5 mg/kg tiopental sodyum, 1 mg/kg lidokain ve 0.1 mg /kg pankuronyum verildi ve operasyon idamesinde fentanyl'e ek olarak inhaler anestezik olan enfluran kullanıldı.

3.2. Operasyon Prosedürü:

Bütün olgulara sırt bölgesine 5 adet elektropet yerleştirilerek elektrokardiyografik veriler monitörize edildi. Tercihen sol radial arterden tansiyon arteriyel takibi için radial arter kanülü yerleştirildi. Anestezi indüksiyonu sonrası sağ internal juguler venden santral venöz kateteri takıldı. İdrar takibi için foley sonda takıldı. Bütün hastalara standart medyan sternotomi yapıldıktan sonra sol İnternal Torasik Arter (ITA) pediküllü olarak (konvansiyonel teknikle) elektrokoter ve hemoklip kullanılarak çıkarıldı. Konvansiyonel teknikte ITA, endotorasik fasya, yumuşak yağ dokusu ve kas dokusu arter ven beraber çıkarıldı. Çıkarılan ITA de akım yeterli ise spazmı önlemek için papaverinli serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez ile sarılarak mediasteninin sol üst köşesine yerleştirildi. Hazırlanan ITA hastaların hepsinde sol inen koroner artere (LAD) anastomoz edildi. Asendan aortadan yapılan arteriyel kanülasyon ve sağ atrium aurikulasından yerleştirilen single two stage kanülasyon ile kardiyopulmoner bypassa girildi. Aorta köküne kardiyopleji kanülü yerleştirildi ve bütün olgulara antegrad yoldan kan kardiyoplejisi verildi. Kalpteki diyastolik arresti sağlamak için başlangıçta “warm induction” olarak hazırlanan kardiyoplejik mayi (300 ml izotonik, 130 ml sitrat fosfat dekstrozu-CPD, 40 mEq potasyum klorür-KCl, 15 mEq magnezyum sülfat-MgSO₄, 10 mEq sodyum bikarbonat-NaHCO₃, ve 10 ml %20 dekstrozu) 37°C ‘de ve 10 -15ml/kg olacak şekilde hesaplanan mayinin üçte biri aorta kökünden verildi. Geri kalan üçte ikisi ise soğuk olarak verildi. İdame kardiyopleji yine 40 mEq KCl ve 15 mEq MgSO₄ içeren solüsyonun soğutulmuş olarak 15-20 dk aralıklı periyodlarla tekrarlanmasıyla verildi. ITA’in LAD’ye anastomozu yapılırken ısınma başlatıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce reperfüzyon hasarının önlenmesi ve kontrollü perfüzyon sağlamak amacıyla son bir kardiyopleji “hot shot” (400 ml izotonik, 15 mEq MgSO₄, 10 mEq KCl, 10 ml %20 dekstrozu ve 40 ml %20 mannitol) 37° C’de ve 10 ml/kg dozda verildi. CPB süresince 28°C civarında ılımlı-moderate hipotermi uygulandı. Proksimal anastomozlar ısınma süresinde side klemp konularak sağlanan parsiyel aortik oklüzyon yardımıyla yapıldı. Bütün hastalarda roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. Pompa prime sıvısı olarak 1000 ml ringer laktat, 700 ml isolayt S, 100 ml %20 mannitol,

10 mEq NaHCO₃, 15mEq MgSO₄, ve 25 mg heparin içeren solusyon hazırlandı. CPB süresince hematokrit %20-25 arasında tutuldu. Pompa akımı 2-2.5 lt/dk/m² arasında non-pulsatil ve ortalama arter basıncı kros klemp süresince 50-70 mmHg düzeyinde kalacak şekilde sağlandı. Kros klemp sonrası ısı 35-36°C'ye ulaşınca kadar ısıtma işlemi yapıldı. Operasyon bitiminde bütün hastalara sağ ventrikül epikardı üzerine pace teli yerleştirildi.

Atan kalpte KABG yapılacak hastalarda karar preoperatif angiografi sonucuna göre verildi. Hiçbir hastada operasyon sırasında KPB ihtiyacı olmadı. Stabilizatör olarak Medtronic Octopus II kullanıldı. İntrakoroner shunt rutin olarak kullanılmayıp iskemik bulgular ortaya çıktığında kullanıldı. RCA'ya bypass yapılacak hastalarda ihtiyaç halinde plevra açıldı. Ortalama 10000 IU UFH yapıp protaminle nötralizasyon yapılmadı. Reeksplorasyon (kanamaya bağlı) için aşağıda belirtilen kriterler kullanıldı (145).

- 1- ilk saatte 400 ml/saat'den fazla drenaj
- 2- ikinci-üçüncü saatte 300 ml/saat'den fazla drenaj
- 3- dört saat boyunca saatte 200 ml/saat'den fazla drenaj
- 4- tamponad bulgularının olması
- 5- az miktarda drenajı olan hastanın saatte 300 ml/saat'den fazla drenajı olması

Postoperatif birinci gün hastalara coraspin 100 mg tbl p.o. başlandı.

3.3. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiki değerlendirilmesi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Hastalar üç gruba ayrılarak incelendi. İstatistiksel olarak aritmetik ortalama, standart sapma, standart hata, minimum ve maksimum değerler (tanımlayıcı veriler) ve frekans dağılımları yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak; Tek Yönlü Varyans Analiz (One-Way ANOVA) yöntemi uygulandı. Grupların kendi içlerinde

karşılaştırmalarında ise çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey HSD ve Tamhane testleri uygulandı. Varyansların homojenliği test edildikten sonra analiz sonucunda istatistiksel bir farklılık çıkması durumunda Tukey HSD testi ve Tamhane testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

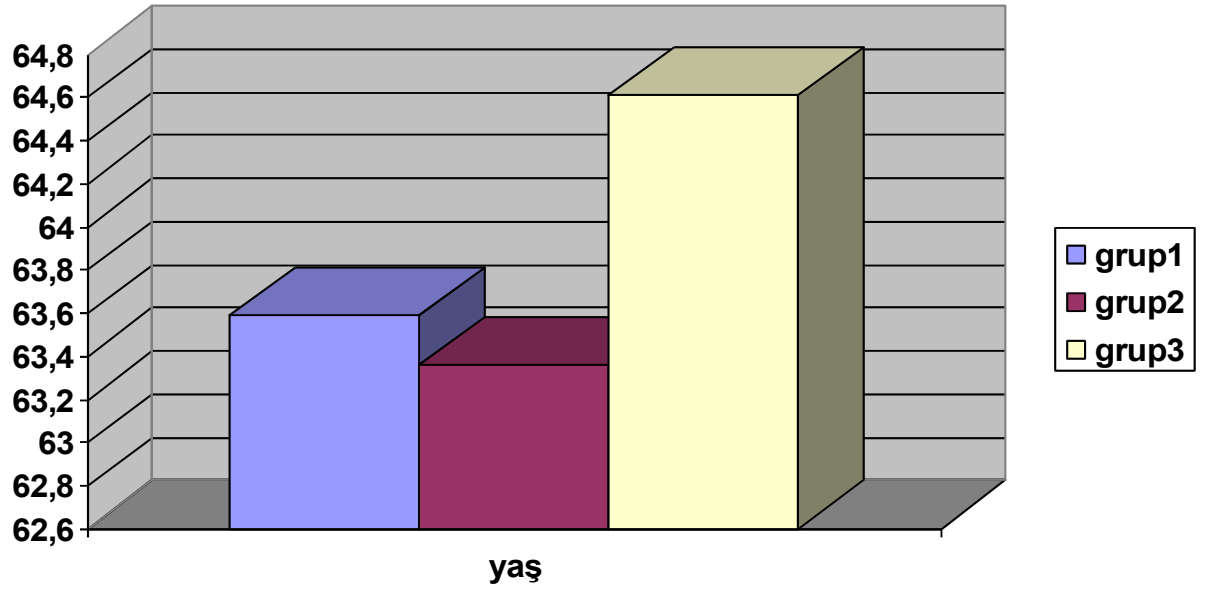
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 151 hastanın 63'ü grup 1 (coraspin+pompada KABG), 55'i grup 2 (coraspin+atan kalpte KABG), 33'ü grup 3 (clexane+pompada KABG) içindeydi. Hastaların demografik verileri tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. demografik veriler

	Grup 1 (n=63)	Grup 2 (n=55)	Grup 3 (n=33)
Diabetes mellitus	38 (%60,31)	32 (%58,18)	20 (%60,60)
Hipertansiyon	44 (%69,84)	39 (%70,90)	22 (%66,66)
KOAH	28 (%44,44)	28 (50,90)	14 (42,42)
KBY	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Karaciğer yetmezliği	0(%0)	0(%0)	0(%0)
SVO	2(%3,17)	1(%1,81)	1(%3,03)
Periferik arter hastalığı	4(%6,34)	4(%7,27)	2(%6,06)
Yakın zamanda geçirilmiş MI	8(%12,69)	4(%7,27)	4(%12,12)

Çalışmaya alınan hastaların 86'sı erkek, 65'i kadın cinsiyetteydi. Grup 1'de 21 kadın- 42 erkek, grup 2'de 29 kadın- 26 erkek, grup 3'te 15 kadın- 18 erkek hasta mevcuttu. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 63,59 (36-82), grup 2'deki hastaların 63,36 (43-79), grup 3'teki hastaların 64,61'di (46-80) ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,852). (şekil 5)



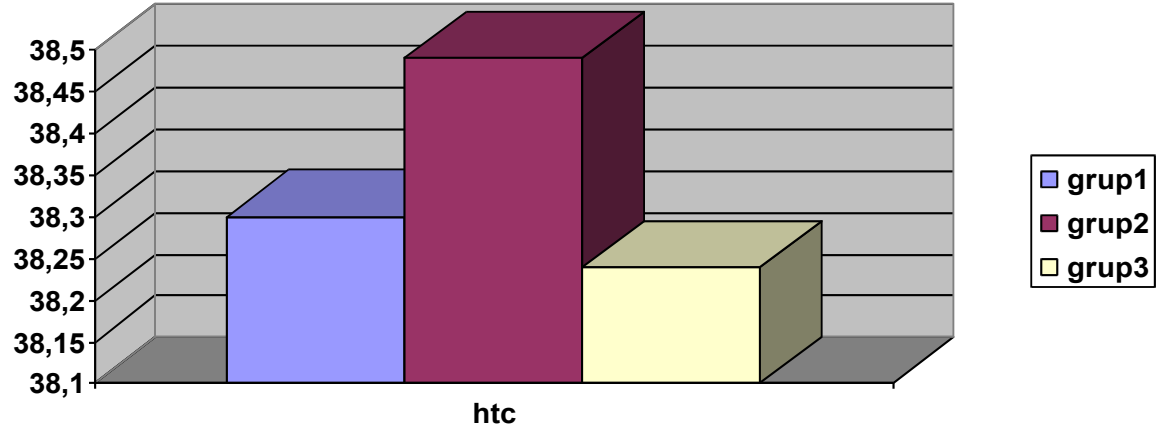
Şekil 5. yaş ortalamaları

Yapılan bypass sayıları incelendiğinde çoğunlukla iki damar bypass yapıldığı (%51), grup 1’de dört damara bypass yapılan 2 hasta varken grup 2 ve grup 3’te hiç dört damara bypass yapılmadığı gözlemlendi. (tablo 7)

Tablo 7. Bypass yapılan damar sayısı açısından gruplar

	Grup 1 n=63	Grup 2 n=55	Grup 3 n=33
Tekli bypass	5(%7,93)	29(%52,72)	5(%15,15)
İkili bypass	34(53,96)	25(%45,45)	18(%54,54)
Üçlü bypass	22(%34,92)	1(%1,81)	10(%30,30)
Dörtlü bypass	2(%3,17)	0(%0)	0(%0)

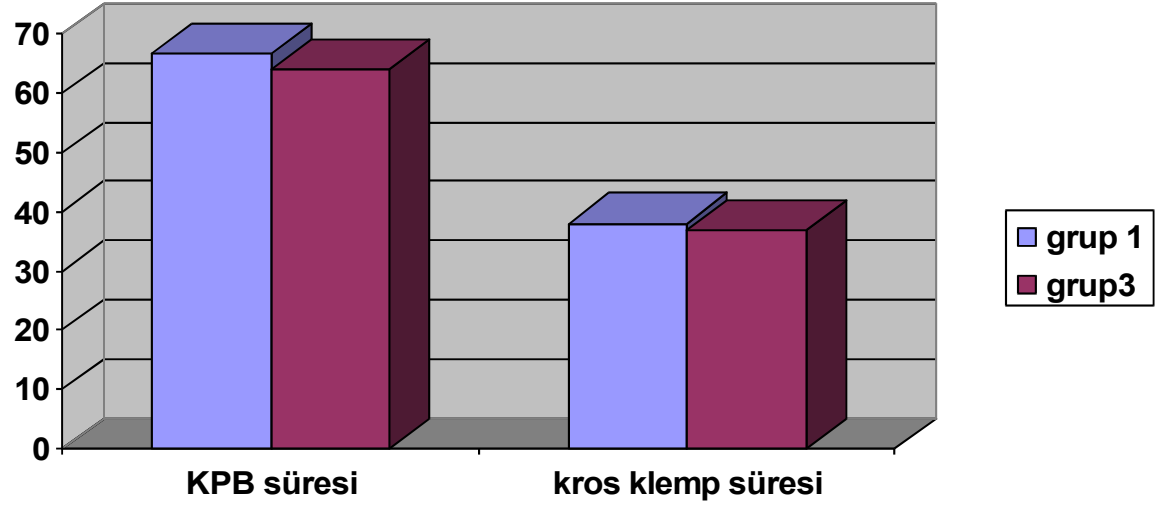
Giriş hematokrit (htc) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,964$) izlenmedi. Grup 1’de giriş htc ortalama 38,30 (27-48), grup 2’de 38,49 (31-58), grup 3’te 38,24 (24-46) olarak saptandı. (Şekil 6)



Şekil 6. preoperatif htc değerleri

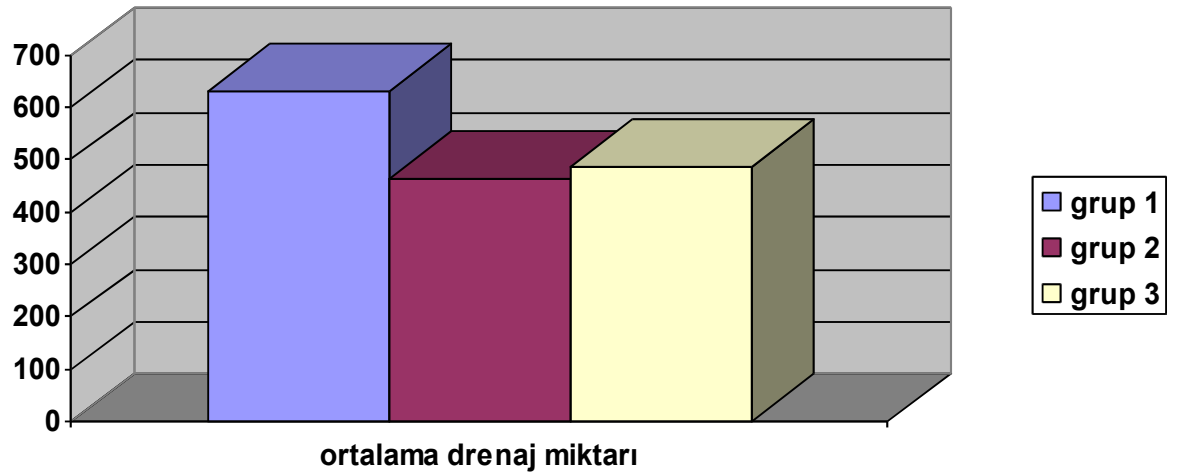
Bütün hastalarda LİMA arteryel greft olarak LAD'ye bypass için kullanıldı. Grup 1'de üç hastada sol radial arter hemoklip ve düşük akımlı koter ile çıkarıldı ve Cx sistemine bypass için kullanıldı.

KPB ve kros klemp süreleri açısından grup 1 ve grup 3 karşılaştırıldı. Grup 1'de KPB süresi ortalama 66,78 dak. (30-391 dak.), grup 3'te 64,06 dak. (28-167 dak.) olarak hesaplandı. Grup 1'de kros klemp süresi ortalama 38 dak. (19-196 dak.), grup 3'te 36,94 dak.(12-119 dak.) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,978$) saptanmadı. Grup 2 KPB kullanılmadan yapıldığı için kıyaslanmadı. (şekil 7)



Şekil 7. KPB ve kros klemp süreleri

Hastalar postoperatif drenaj miktarına göre incelendiğinde grup 1'in ortalama toplam drenaj miktarı 631,75 ml (250-950 ml), grup 2'nin ortalama toplam drenaj miktarı 464,55 ml (200-950 ml), grup 3'ün ortalama toplam drenaj miktarı 485,61 ml (250-950 ml) olarak hesaplandı. (Şekil 8)



Şekil 8. ortalama drenaj miktarı

Çoklu karşılaştırma sonuçları aşağıda verilmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Drenaj miktarı açısından Tukey HSD

Bağımlı değişken: postop drenaj miktarı

Tukey HSD

(I) grup	(J)grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
Grup (1)	Grup (2)	167,201	31,687	,000	92,18	242,22
	Grup (3)	146,140	36,898	,000	58,78	233,50
Grup (2)	Grup (1)	-167,201	31,687	,000	-242,22	-92,18
	Grup (3)	-21,061	37,809	,843	-110,58	68,45
Grup (3)	Grup (1)	-146,140	36,898	,000	-233,50	-58,78
	Grup (2)	21,061	37,809	,843	-68,45	110,58

Grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre grup 1 ve grup 2 arasında drenaj miktarına göre (167,201 ml) anlamlı fark ($p=0,000$) saptandı. Grup 1 ve grup 3 arasında da (146,140 ml) anlamlı fark ($p=0,000$) saptandı. Grup 2 ve grup 3 arasında ise (21,061 ml) anlamlı fark ($p=0,843$) saptanmadı.

Postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar aşağıda sunulmuştur. (tablo 9)

Tablo 9. Postoperatif komplikasyonlar

	Grup 1 n=63	Grup 2 n=55	Grup 3 n=33
Postoperatif MI	1(%1,58)	1(%1,81)	0(%0)
Postoperatif ABY	4(%6,34)	2(%3,63)	1(%3,03)
Postoperatif revizyon	4(%6,34)	2(%3,63)	1(%3,03)
Postoperatif akciğer enfeksiyonu	6(%9,52)	3(%5,45)	3(%9,09)
Postoperatif düşük debi	1(%1,58)	1(%1,81)	0(%0)
Mortalite	3(%4,76)	2(%3,63)	0(%0)

Grup 3'te mortalite, MI, düşük debi sendromu görülmemiştir. Akciğer enfeksiyonu grup 1'de yüksek (%9,52) bulunmuştur. Revizyon oranı grup 1'de %6,34, grup 2'de %3,63, grup 3'de %3,03 olarak ölçülmüştür. Revize edilen hastalardan grup 1'de bir hastada tamponad bulguları görüldü. Hiçbir hastada anastomoz bölgelerinden ve greftlerden kanama saptanmadı.

Tanımlayıcı veriler ekler bölümünde tablolar halinde sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi (özellikle koroner bypass greft uygulaması) birçok açıdan cüretkar bir alan oluşturmaktadır. Cerrahların yüz yüze olduğu iskemik komplikasyonların önlenmesi, tolere edilebilir kanama miktarına ulaşılması ve transfüzyon miktarının en az düzeyde tutulması gerekliliği gibi durumlar nedeniyle birçok merkez atan kalpte KABG teknikleri kullanmaya yönelmiştir. Ancak tüm çabalara rağmen KPB halen gerekliliğini korumaktadır(146).

Günümüzde iskemik kalp hastalığı olan hastaların tama yakını asetilsalisilik asit tedavisi almaktadır. Yeni nesil antiplatelet ajanlarda son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda UFH ve DMAH tedavisinde kullanılmakta ve bu ajanları kullanan hastalara cerrahi tedavi yapılması gerekebilmektedir. Bu hastalarda postoperatif kanama önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanama nedeniyle reoperasyon, transfüzyonla ilişkili problemler, uzamış yoğun bakım takibi, sepsis, solunum yetmezliği ortaya çıkabilmekte ve bu hastalarda mortalite ve morbidite artmaktadır. Ayrıca tedavi maliyetleri belirgin olarak artmaktadır.

Bashein ve ark. yaptığı bir çalışmada son yedi gün içinde aspirin kullanan (n=90) ve kullanmayan (n=180) izole KABG yapılan hastalarda aspirin kullanan grupta kanama miktarını kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulmuşlar. Aspirinin son dozunun kullanıldığı an ve cerrahi tedavinin uygulandığı an arasındaki geçen süre ile kanama zamanının uzaması arasında ters orantı saptamışlar. Buna rağmen kanamaya bağlı reoperasyon sıklığında azalma saptayamamışlar. Kan ve kan ürünü kullanımı aspirin kullanan grupta belirgin daha fazla ölçülmüş. Buradan da drenaj miktarının aspirin kullanımına bağlı olarak revizyon ihtiyacı duyulmayacak şekilde arttığı anlaşılmaktadır. Ayrıca aspirin kullanan grupta hastanede kalma süresi daha uzun saptanmış. Ancak hastalar pompada KABG yapılan ve atan kalpte KABG yapılan diye ayrılmamış (147).

Jacob ve ark. yaptığı bir çalışmada da aspirinin operasyona daha yakın sürede kullanım öyküsü olan hastalarda intraoperatif transfüzyon miktarı artmış ancak reeksplorasyon oranı değişmemiş (148).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak coraspin kullanımının postoperatif drenajı artırdığı tesbit edildi. Buna ilaveten hastalarımızın kanamaya bağlı reoperasyon oranı da aspirin kullanan pompada KABG grubunda diğer gruplara göre daha yüksek yüzdeye sahip bulundu.

Vallely ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada pompada KABG yapılan hastalarda trombin oluşumu intraoperatif dönemde hızla artarken, postoperatif ilk 24 saatte hızlı bir düşüş gösterdiğini tespit etmişler. Ancak atan kalpte KABG yapılan hastalarda postoperatif dönemde yavaş ve uzamış trombin oluşumu saptanmış. Ayrıca KPB uygulanan hastalarda fibrinolitik aktivitede belirgin artış mevcutken atan kalpte KABG yapılan hastalarda fibrinolitik aktivitede azalma saptanmış. Erken greft trombozu riskinin atan kalpte KABG yapılan hastalarda daha yüksek olmasının sebebinin bu değişkenlerle açıklanabileceği düşünülmüş (149).

KPB esnasında fibrinojen, protein S ve protein C değerlerinde azalma olur. Protein C mevcut trombini, dolaşımdan hızla uzaklaştırır. Protein C değerinin KPB esnasında azalması koagülasyon sisteminin aktivasyonunda önemli rol oynar. Fibrinolitik aktivitenin artışı ise tPA'daki (doku plasminojen aktivatörü) artışla ilgilidir. Sonuçta hem kanama hem tromboz riski yükselebilmektedir (150).

Bizim çalışmamızda buna paralel olarak grup 1 de drenaj miktarı grup 2 ye göre daha fazla bulunmuştu. Bu gruplar arasındaki farklılık; pompada KABG uygulananlarda postoperatif dönemde trombin oluşumunun azalması ve fibrinolitik aktivitenin artması mekanizmalarıyla desteklenebilir. Ayrıca pompada KABG uygulanan hastalarda kullanılan heparin miktarının atan kalpte KABG uygulanan hastalardaki heparin miktarının 2 katı olması da etkilemiş olabilir.

Mediastinal ve thorakal bölgede biriken kan da hem koagülasyon sistemini hem de fibrinolitik sistemi aktive etmekte ve kanama ve/veya tromboz riskini arttırmaktadır. Bu nedenle kimi cerrahlar antifibrinolitik ajanların kullanımının uygun olduğunu savunmaktadır. Bu ajanların tatbiki konusunda değişik uygulamalar önerilmiştir. Abul - Azm ve Abdullah yaptıkları 100 hastalık prospektif randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 100 ml salin solusyonuna 2 gr traneksamik asit ekleyerek sternal kapamadan önce perikardiyal aralığa dökerek kanama miktarı, reeksplorasyon oranı ve kullanılan kan ürünü miktarında önemli azalma sağladıklarını bildirmişlerdir (151).

Aprotinin kullanımı özellikle aspirin ve clopidogrel kullanan hastalarda postoperatif drenaj miktarını azaltmada savunulmuştur. Satışı ve dağıtımı durdurulduğundan şimdilik kullanımı söz konusu olmamaktadır. Çalışmamızda antifibrinolitik ajan hiçbir hastada kullanılmadı. Pompada KABG uygulanan coraspin alan hasta grubunda antifibrinolitik ajan kullanımı ile drenaj miktarı azaltılabilir (152).

Dacey ve ark. yaptığı bir çalışmada cerrahiden önceki yedi gün içinde aspirin kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre hastane içi mortalitede belirgin düşüş saptamışlar. Drenaj ve transfüzyon miktarında, kanamaya bağlı revizyon miktarında aspirin kullanmayan hastalara göre anlamlı fark bulamamışlar. Ancak hastaların son yedi günün ne kadarında ve ne miktarda aspirin kullandığı standardize edilmemiş (153).

Çalışmamızda atan kalpte KABG yapılan grupta drenaj miktarı coraspin kullanılmasına rağmen artmamıştı. Ancak pompada KABG yapılan ve coraspin kullanılan hasta grubunda drenaj miktarı yüksekti. Bu farkın çalışmamızdaki coraspin kullanımı aralığının beş günle sınırlı olmasına rağmen Dacey ve ark. yaptığı çalışmada son yedi günle sınırlı olmasına ve KPB etkisiyle kanama problemlerinin daha fazla ortaya çıkma ihtimaline bağlı olduğu düşünüldü.

Sirvinskas ve ark. yaptığı bir çalışmada aspirin kullanan hastalarla heparin (UFH) kullanan hastalar (KPB altında) kıyaslanmış. Preoperatif ve postoperatif dönemde yapılan koagülasyon testleri benzer olmasına rağmen heparin kullanan grupta kanama miktarı anlamlı derecede daha az bulunmuş. Hastalar cerrahi esnasındada heparinize

edildiğinden ve işlem sonrası protamin ile nötralizasyon uygulandığından preoperatif dönemde verilen heparinin postoperatif dönemde drenaj üzerine etkisinin minimal olması beklenmektedir (154).

Ancak DMAH için durum böyle değildir. Protamin ile tam nötralizasyon sağlanamamaktadır. DMAH özellikle akut koroner sendromlu hastalarda tedavide önemli bir basamak olmuştur (155).

Jones ve ark. yaptığı akut koroner sendrom nedeniyle acil cerrahi uygulanan 1159 vakalık bir çalışmada preoperatif enoxaparin tedavisinin preoperatif UFH tedavisine göre drenaj miktarı, reeksplorasyon oranı, transfüzyon miktarı açısından artmış risk içerdiğini saptamışlar. Ancak bu hastalarda UFH ve DMAH tedavisiyle birlikte antitrombotik tedavide kullanıldığını bildirmişler (156).

Medalion ve ark. yaptığı 64 hastalık bir çalışmada enoxaparin, heparin ve plasebo grupları karşılaştırılmış. Enoxaparin 1mg /kg, günde 2 kez ve son dozu operasyondan ortalama sekiz saat öncesine gelecek şekilde verilmiş. Heparin operasyon başlayana kadar infüzyon ile verilmiş. Üç grup arasında postoperatif drenaj miktarı, kanamaya bağlı reeksplorasyon oranı ve mortalitede anlamlı fark bulamamışlar (157).

Bizde çalışmamızda enoxaparin tedavisi verilip pompada KABG yapılan hasta grubuyla coraspin tedavisi verilip pompada KABG yapılan hasta grubu arasında drenaj miktarı açısından anlamlı fark saptadık. Coraspin tedavisi alan atan kalpte KABG yapılan hasta grubu ile enoxaparin verilen pompada KABG yapılan grup arasında drenaj miktarı açısından fark bulamadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çok damar hastalığı ve hemodinamik anstabilite gibi nedenlerle OPCAB yerine pompada KABG yapılması gereken hasta grubunda aspirin tedavisi yerine enoxaparin tedavisi verilmesinin belirgin fayda sağladığı görülmektedir. Ancak OPCAB planlanan hasta grubunda drenaj miktarı açısından enoxaparinin aspirine üstünlüğü olmadığından ilaç ve tedavi maliyeti de göz önüne alınarak aspirin enoxaparine tercih edilebilir. Yine de geniş vaka serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde enoxaparin ile aspirin tedavisini kıyaslayan bir çalışma bulunamadı. Bu yönüyle çalışmamız bir ilk niteliğindedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular and stroke: the three main challenges. *Circulation* 1999;1132-1137.
2. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
4. Waller BF. Atherosclertic and non atherosclerotic coronary artery factors in acute myocardial infarction. In: Pepine CJ, ed. *Acute Myocardial Infarction*. Philadelphia: Davis;1989:29-104
5. Baim DS, Harrison DC. Nonatherosclerotic coronary heart disease(including coronary artery spasm). In: Hurst JW et al, eds. *The Heart*, 5th ed. New York: McgGraw- Hill;1982:1158:1170.
6. Maseri A. *Ischemic Heart Disease*. New york: Churchill livingstone; 1995.
7. Maseri A. From syndromes to specific disease mechanisms: the search for the causes of miyocardial infarction. *Ital Heart J* 2000;1:20.
8. Shah AM, Mebazaa A, Yang ZK, et al. Inhibition of myocardial crossbridge cycling by hipoxic endotelial cells: a potential mechanism for mathcing oxygen supply and demand. *Circ Res* 1997;80:688.
9. Ehlers FA, Goldberger JJ. Celluler and pathophysiological mechanism ventriküler arrhythmias in acute iskemia and infarction. *Pace* 1997;20:967.

10. Niessen HW, Lagrand WK, Wissner CA, et al. Upregulation of during ICAM-1 on cardiomyocytes in jeopardized human myocardium during infarction. *Cardiovasc Res* 1999;41:603.
11. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al. Increased plasma solublinterseluler adhesion molecule-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1997;61:741
12. Tomai F, Crea F, Chiariello L, et al. Ischemic preconditioning in humans: Models, mediators and clinical relavance. *Circulation* 1999;100:559
13. Behar S, Goldbourd U, Riechers-Reiss, et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primery ventrikular fibrillation: principal investigators of the SPRINT study. *Am J Cardiol* 1990;66:1228
14. Davies MJ, Treasure T, Richardson PD. The pathogenesis of spontaneous arterial dissection. *Heart* 1996;75:434-435.
15. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cell, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-3097
16. Reimmer KA, Jennings RB. The ‘wavefront phenomenon’ of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progresion of necrosis within the framework of ischemic bed size and the collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644.
17. Muller DWM, Topol EJ. selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:949:960.
18. Francois-Frank CE. Signification physiologique de la resection du sympathique clans la maladie de basedow, l’epilepsie, l’idiotie et le glaucome. *Bull Acad Med Paris* 1899;41:565-594.
19. Beck CS, Tichy VL, Moritz AR. Production of a collateral circulation to the heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935;32:759-761

20. Beck CS, Leighninger DS. Operations for coronary artery disease. JAMA 1961;185:1226-1233.
21. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. Can Med Assoc J 1946;55:117.
22. Murray G. Heparin in surgical treatment of blood vessels. Arch Surg 1940;40:307.
23. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:892-898.
24. Buttler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993;55:552-559.
25. Işık O, İpek G, Dağlar B, Akbaş H, Yakut C. Complete myocardial revascularization with left heart bypass without oxygenator on the beating heart. Eur J Cardiothorac Surg 1997;12:516-518.
26. Kırallı K, Koçak T, Güzelmeriç F, Göksedef D, Kayalar N, Yakut C. Off-pump awake coronary revascularization using bilateral internal thoracic arteries. Ann Thorac Surg 2005;78:1598-1602.
27. van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:559-564.
28. Moon MR, Sundt TM 3rd, Pasque MK, Barner HB, Gay WA Jr, Damiano RJ Jr. Influence of internal mammary artery grafting and completeness of revascularization on long-term outcome in octogenarians. Ann Thorac Surg 2001;72:2003-2007.

29. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-58.
30. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aorto-coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984;311:1329-32.
31. Tector AJ. Fifteen years' experience with the internal mammary artery graft. *Ann Thorac Surg* 1986;42(Suppl):22-7.
32. van Son JAM, Smedts F, de Wilde PCM, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1993;55:106-13.
33. Tector AJ, Kress DC, Downey FX, Schmahl TM. Complete revascularization with internal thoracic artery grafts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:29-41.
34. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
35. Singh RN, Sosa IA, Green GE. Long-term fate of the internal mammary artery and saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:359-63.
36. Barner HB, Standeven JW, Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:668-75.
37. Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, et al. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: Single versus double grafts. *Ann Thorac Surg* 1990;49:202-9.

38. Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, Schaff FIV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 1997;64:599-605.
39. Yakut N, Kıralı K, Güler M, Dağlar B, İpek G, Akıncı E, Gürbüz A, Yakut C. Radial arterin koroner arter bypass cerrahisinde kullanımı ve erken dönem sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1999;7:362-366.
40. Mansuroğlu D, Göksedef D, Ömeroğlu SN, Erentuğ V, Kıralı K, Mutlu B, Sareyyupoğlu B, Turan E, İpek G, Balkanay M, Yakut C. Koroner bypass cerrahisinde radyal arter kullanımının orta dönem anjiyografik sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:96-100.
41. Bozbuğa NU, Yaymacı B, Kıralı K, Güler M, Erentuğ V, Taş SG, Antal A, Akıncı E, Şahinoğlu K, Yakut C. Femoral arterin lateral sirkumfleks dalının potansiyel bir arteriyel greft olarak morfometrik özellikleri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:145-148
42. Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2002;8:691 -700.
43. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
44. Levine GN, Ali MN, Schafer AI. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161:937-48.
45. Van _De_Graaff E, Steinhubl SR. Antiplatelet medications and their indications in preventing and treating coronary thrombosis. *Annals of Medicine*. 2000;32:561 -71.

46. Sze PC, Reitman D, Pincus MM, Sacks HS, Chalmers TC. Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke: meta-analysis of the randomized control trials. *Stroke*. 1988;19:436-42.
47. Van Gijn J. Aspirin: dose and indications in modern stroke prevention. *Neurol Clin*. 1992;10:193-207 ;discussion 208.
48. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med*. 1999;159:1248-53.
49. Diener HC. Stroke prevention: antiplatelet and antithrombolytic therapy. *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 3:14-26.
50. Hebert PR, Hennekens CH. An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med*. 2000;160:3123-7.
51. Hart RG, Bailey RD. An assessment of guidelines for prevention of ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59:977- 82.
52. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM, Jr. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg*. 2002;235:820-7.
53. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol*. 1971;231:235-237.
54. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Schwartz L, Theroux P, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest*. 1995;108:424S-430S.
55. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S. Long-term graft patency (3 years) after coronary

artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation*. 1994;89:1138-43.

56. van der Meer J, Hillege HL, Kootstra GJ, Ascoop CA, Mulder BJ, Pfisterer M, van Gilst WH, Lie KI. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. The CABADAS Research Group of the interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *Lancet*. 1993;342:257-64.
57. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R, Chesler E, Sako Y, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*. 1989;80: 1190-7.
58. Sanz G, Pajaron A, Alegria E, Coello I, Cardona M, Fournier JA, Gomez- Recio M, Ruano J, Hidalgo R, Medina A, et al. Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole. Grupo Espanol para el Seguimiento del Injerto Coronario (GESIC). *Circulation*. 1990;82:765-73.
59. Mayer JE, Jr., Lindsay WG, Castaneda W, Nicoloff DM. Influence of aspirin and dipyridamole on patency of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg*. 1981;31:204-10.
60. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72:3073-6.
61. Smith WL, Garavito RM, De Witt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)- 1 and -2. *J Biol Chem*. 1996;271:33157-33160.
62. Patrono C. Pharmacology of Antiplatelet Agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:Chapter 54:pp. 1181-1192.

63. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster , Gent M, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119:39S-63S.
64. Hornick P, George A. Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion*. 1996; 11:3 -19.
65. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;347: 1309- 17.
66. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation*. 1990;82:IV237-42.
67. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Theroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest*. 1998;114:658-665.
68. Musleh G, Dunning J. Does aspirin 6 h after coronary artery bypass grafting optimise graft patency? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2003;2:413-415.
69. Dunning J, Satish D. What is the optimal dose of aspirin after discharge following coronary bypass surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2003;2:427- 430.
70. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Prevention of coronary heart disease with aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, costs and cost-effectiveness. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:493-503.
71. Williams A, Hennekens CH. The role of aspirin in cardiovascular diseases-- forgotten benefits? *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:109-15.
72. Heidenreich PA, McClellan M. Trends in treatment and outcomes for acute myocardial infarction: 1975-1995. *Am J Med*. 2001;110:165-74.

73. Rapaport E, Gheorghiade M. Pharmacologic therapies after myocardial infarction. *Am J Med.* 1996;101 :4A61S-69S; discussion 4A69S-70S.
74. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40: 1366-74.
75. Choussat R, Attali P. [Use of heparin in unstable angina and non-Q-wave infarction]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001; :94:62-70.
76. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality, associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2002;35:413-21.
77. Cappelleri JC, Lau J, Kupelnick B, Chalmers TC. Efficacy and safety of different aspirin dosages on vascular diseases in high-risk patients. A metaregression analysis. *Online J Curr Clin Trials.* 1995;Doc No 174:[6442 words; 55 paragraphs].
78. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj.* 2002;324:71-86.
79. Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM, Fahri BM, Dihmis WC. Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:41-5.

80. Spencer FA, Santopinto JJ, Gore JM, Goldberg RJ, Fox KA, Moscucci M, White K, Gurfinkel EP. Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2002;90: 1056-61.
81. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg.* 2000;70: 1986-90.
82. Matsuzaki K, Matsui K, Haraguchi N, Nagano I, Okabe H, Asou T. Ischemic heart attacks following cessation of aspirin before coronary artery bypass surgery: A report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;5:121-2.
83. Matsuzaki K, Okabe H, Kajihara N, Haraguchi N, Nagano I, Tatewaki H, Matsui K. [A prospective study on the timing of discontinuation of aspirin before coronary artery bypass grafting]. *Nippon Kyohu Geka Gakkai Zasshi.* 1997;45: 1710-4.
84. Salvioni A, Perego GB, Marenzi G, Galli S, Assanelli E, Guazzi MD. Platelet Activity in the Early Stage of Acute Myocardial Infarction: Relation to Time of Presentation, Treatment with Either Tissue Plasminogen Activator or Streptokinase and Cyclooxygenase Inhibition. *J Thromb Thrombolysis.* 1998;5:65-71.
85. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *Jama.* 1996;276:811-5.
86. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I, Fox KA, Chesebro JH, Strain J, Keller C, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users.

Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation*. 1994;89:81-8.

87. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation*. 2003;107:238-44.
88. Massel D, Cruickshank MK. Enoxaparin in acute coronary syndromes: evidence for superiority over placebo or untreated control. *Am Heart J*. 2002;143:748-52.
89. Eikelboom J, White H, Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41: 70S-78S.
90. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD002132.
91. Cohen M. Low molecular weight heparins in the management of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 3:113-21.
92. Huynh T, Theroux P, Bogaty P, Nasmith J, Solymoss S. Aspirin, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2001;103:3069-74.
93. Wiggins BS, Spinler S, Wittkowsky AK, Stringer KA. Bivalirudin: a direct thrombin inhibitor for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Pharmacotherapy*. 2002;22: 1007-18.

94. Bott JN, Reddy K, Krick S. Bivalirudin use in off-pump myocardial revascularization in patients with heparin-induced thrombocytopenia [corrected]. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:273-5.
95. Liu H, Fleming N, Moore P. Anticoagulation for patients with heparin-induced thrombocytopenia using recombinant hirudin during cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth.* 2002;14(6) 452-455.
96. Cameron RJ. r-hirudin as anticoagulant for cardiopulmonary bypass. *Anaesth Intensive Care.* 2001;29:627-30.
97. Gurbel PA, O'Connor CM, Cummings CC, Serebruany VL. Clopidogrel: the future choice for preventing platelet activation during coronary stenting? *Pharmacol Res.* 1999;40:107-11.
98. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation.* 2001;103:363-8.
99. Lubbe DF, Berger PB. The thienopyridines. *J Interv Cardiol.* 2002;15:85-93.
100. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682-7.
101. Dyke C, Bhatia D. Inhibitors of the platelet receptor glycoprotein IIb-IIIa and complications during percutaneous coronary revascularization. Management strategies for the cardiac surgeon. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1999;40:505-16.
102. Pang JT, Fort S, Della Siega A, Cohen EA. Emergency coronary artery bypass surgery in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist use. *J Card Surg.* 2002; 17:425-31.

103. Lee LY, DeBois W, Krieger KH, Girardi LN, Russo L, McVey J, Ko W, Altorki NK, Brodman RA, Isom OW. The effects of platelet inhibitors on blood use in cardiac surgery. *Perfusion*. 2002; 17:33-7.
104. Silvestry SC, Smith PK. Current status of cardiac surgery in the abciximab-treated patient. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:S12-9.
105. Lemmer JH, Jr. Clinical experience in coronary bypass surgery for abciximab-treated patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:S33-7.
106. Kleiman NS. A risk-benefit assessment of abciximab in angioplasty. *Drug Saf*. 1999;20:43-57.
107. Marso SP, Bhatt DL, Roe MT, Houghtaling PL, Labinaz M, Kleiman NS, Dyke C, Simoons ML, Califf RM, Harrington RA, Topol EJ. Enhanced efficacy of eptifibatide administration in patients with acute coronary syndrome requiring in-hospital coronary artery bypass grafting. PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;102:2952-8.
108. Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E, Lucidi M, Davoli G, Toscano T, Neri E, Muzzi L, Frati G. Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1181-5.
109. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke*. 2000;31:591-5.
110. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*. 1994;25:2331-6.
111. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance

among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-5.

112. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2002;108:37-42.
113. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2003;108:542-7.
114. Quinn MJ, Topol EJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics.* 2001;2:341-52.
115. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIAI (GPIIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1115-9.
116. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis.* 2002; 14:51-8.
117. Cerletti C, Dell'Elba G, Manarini S, Pecce R, Di Castelnuovo A, Scorpiglione N, Feliziani V, de Gaetano G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1059-70.
118. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, Shulman GI. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2002;109:1321-6.
119. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, La font A, Camoin L, Walter U, Eigenthaler M. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of

vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59:295-302.

120. Kaplan S, Kaplan A, Marcoe K, Sauvage LR. Ticlopidine, Alka-Seltzer, or a combination of citric acid with aspirin: effects on platelet aggregation in individuals with an insufficient response to aspirin alone. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000;6:222-5.
121. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1988;45:71-74
122. Fiore LD, Brophy MT, Lopez A, Janson P, Deykin D, The bleeding time response to aspirin. Identifying the hyperresponder. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:292-296.
123. Ferraris VA, Gildengorin V. Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:492-497.
124. Wisloff F, Godal HC. Prolonged bleeding time with adequate platelet count in hospital patients. *Scand J Haematol.* 1981;27:45-50.
125. Kabakus N, Yilmaz B, Caliskan U. Investigation of platelet aggregation by impedance and optic methods in children with iron deficiency anaemia. *Haematologia (Budap).* 2000;30:107-15.
126. Nilsson IM, Magnusson S, Borchgrevink C. The Duke and Ivy Methods for Determination of the Bleeding Time. *Thromb Diath Haemorrh.* 1963;10:223-34.
127. Karkouti K, Cohen MM, McCluskey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first-time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion.* 2001;41: 1193-203.

128. Tempe D, Bajwa R, Cooper A, Nag B, Tomar AS, Khanna SK, Satsangi DK, Gupta BK, Nigam M, Lall NG. Blood conservation in small adults undergoing valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:502-6.
129. Magovern JA, Sakert T, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr., Magovern GJ, Jr. A model for predicting transfusion after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:27-32.
130. Giordano GF, Goldrnan DS, Mammana RB, Marco JD, Nestor JD, Raczkowski AR, Rivers SL, Sanderson RG, Strug BS, Sandler SG. Intraoperative autotransfusion in cardiac operations. Effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:382-6.
131. Cordell AR, Lavender SW. An appraisal of blood salvage techniques in vascular and cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1981;31:421-5.
132. Keeling MM, Gray LA, Jr., Brink MA, Hillerich VK, Bland KI. Intraoperative autotransfusion. Experience in 725 consecutive cases. *Ann Surg.* 1983;197:536-41.
133. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, Ringhofer SN, Miller TL, Oliver WC, Jr., Zehr KJ, Schroeder DR. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:447-51.
134. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1510-5.
135. Petro KR, Dillum MK, Garcia JM, Pfister AJ, Qazi AG, Boyce SW, Bafi AS, Stamou SC, Corso PJ. Minimally invasive coronary revascularization in women: A safe approach for a high-risk group. *Heart Surg Forum.* 2000;3:41-6.

136. Potger KC, McMillan D, Connolly T, Southwell J, Dando H, O'Shaughnessy K. Coronary artery bypass grafting: an off-pump versus on-pump review. *J Extra Corpor Technol.* 2002;34:260-6.
137. Alvarez J, Jackson L, Chatwin C, Smolich J. Low-dose postoperative aprotinin reduces mediastinal drainage and blood product use in patients undergoing primary coronary artery bypass grafting who are taking aspirin: A prospective. randomized. double-blind. placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(3)457-463.
138. Moran SV, Lema G, Medel J, Irarrazaval MJ, Zalaquett R, Garayar B, Flaskamp R. Comparison of two doses of aprotinin in patients receiving aspirin before coronary bypass surgery. *Perfusion.* 2000;15:105-10.
139. Haddad R, Kesrouani C, Nasr W. Low-dose aprotinin in cardiac operations. *J Med Liban.* 2000;48:157-60.
140. Bidstrup BP, Hunt BJ, Sheikh S, Parratt RN, Bidstrup JM, Sapsford RN. Amelioration of the bleeding tendency of preoperative aspirin after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:541-7.
141. Bernet F, Carrel T, Marbet G, Skarvan K, Stulz P. Reduction of blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting: Similar efficacy of tranexamic acid and aprotinin in aspirin-treated patients. *J Card Surg.* 1999;14(2)92-97.
142. Klein M, Keith PR, Dauben HP, Schulte HD, Beckmann H, Mayer G, Elert O, Gams E. Aprotinin counterbalances an increased risk of peri-operative hemorrhage in CABG patients pre-treated with Aspirin. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1998;14:360-6.

143. Ivert T, Intonti M, Stain-Malmgren R, Dumitrescu A, Blomback M. Effects of aprotinin during cardiopulmonary bypass in patients treated with acetylsalicylic acid. *Scand Cardiovasc J*. 1998;32:289-95.
144. Tabuchi N, Huet RC, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CR. Aprotinin preserves hemostasis in aspirin-treated patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1036-9.
145. Bojar RM: *Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*, 4th ed. Malden, MA, Blackwell, 2005
146. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery* 3th ed. Chapter 2. 2003:81
147. G. Bashein, Michael L. Nessly, Andrew L. Rice, Richard B. Counts, Gregory A. Misbach. Preoperative Aspirin Therapy and Reoperation for Bleeding After Coronary Artery Bypass Surgery. *Arch Intern Med*. 1991;151:89-93
148. Miriam Jacob, Nicholas Smedira, Eugene Blackstone, Sarah Williams, MS; Leslie Cho, Effect of Timing of Chronic Preoperative Aspirin Discontinuation on Morbidity and Mortality in Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation*. 2011;123:577-583
149. Michael P. Vallety, Paul G. Bannon, Matthew S. Bayfield, Clifford F. Hughes and Len Kritharides, Quantitative and temporal Differences in Coagulation, Fibrinolysis and Platelet Activation after On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart, Lung and Circulation* 2009;18:123–130
150. Ünlü Y, Ateş A, Tekin S, ve ark. Ekstrakorporeal dolaşımın ve farklı priming solüsyonlarının hemostaz üzerine etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerr Derg*;6:310-317,1998.

151. A. Abul-Azm, K. M. Abdullah, Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 380–384
152. Alexandre Ouattara, Hassine Bouzguenda, Yannick Le Manach, Philippe Le'ger, Anne Mercadier, Pascal Leprince, Nicolas Bonnet, Gilles Montalescot, Bruno Riou, and Pierre Coriat, Impact of aspirin with or without clopidogrel on postoperative bleeding and blood transfusion in coronary surgical patients treated prophylactically with a low-dose of aprotinin. *European Heart Journal* (2007) 28, 1025–1032
153. Lawrence J. Dacey, John J. Munoz, Edward R. Johnson, Bruce J. Leavitt, Christopher T. Maloney, Jeremy R. Morton, Elaine M. Olmstead, John D. Birkmeyer and Gerald T. O'Connor. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986-1990.
154. Edmundas Sirvinskas, Audrone Veikutiene, Pranas Grybauskas, Jurate Cimbolaityte, Ausra Mongirdiene, Vincentas Veikutis and Laima Raliene¹. Influence of aspirin or heparin on platelet function and postoperative blood loss after coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2006; 21: 61-66
155. Turpie AG, Antman EM. Low-molecular-weight heparins in the treatment of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2001;161:1484- 90.
156. Jones HU, Muhlestein JB, Jones KW, Bair TL, Lavasani F, Sohrevardi M, et al. Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports. *Circulation.* 2002;106:I19-22

157. Benjamin Medalion, George Frenkel, Paulina Patachenko, Eli Hauptman, Lior Sasson, Arie Schachner. Preoperative use of enoxaparin is not a risk factor for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:1875-79

8. EKLER

EK-1:

Tablo 1. aspirinin etkilediği hemostatik mekanizmalar

<u>ETKİ</u>	<u>HEDEF HÜCRE VEYA PROTEİN</u>	<u>MEKANİZMA</u>	<u>PERİOPERATİF KANAMA ÜZERİNE ŞÜPHENİLEN ETKİ</u>
Platelet agregasyonunun inhibisyonu	Platelet	Siklooksijenazların asetillenmesi	Artış
Fibrinojenin inhibisyonu	Fibrinojen	Yüksek doz aspirinin fibrinojen üzerindeki lizin rezidülerini asetillemesi fibrinolizi arttırır	Artış
Lökosit-platelet etkileşiminin inhibisyonu	Lökositler	Platelet-lökosit adhezyonunun ve CD11a, CD11b ve CD18 ligandlarının ekspresyonunun azaltılması	Artış
Selektin ekspresyonunun inhibisyonu	Plateletler ve lökositler	Plateletler ve lökositlerin yüzey selektinlerinin ekspresyonunun azaltılması	Artış
Nükleer transkripsiyonunun inhibisyonu	Enflamatuar hücreler ve endotel hücrelerinin nükleusu	1- aspirin tarafından nükleer transkripsiyon faktörü NFκB inhibisyonu mediatör sitokinleri baskılar 2- yüksek doz aspirin ile DNA sentezinin inhibisyonu nitrik oksit sentaz transkripsiyonunu sınırlar	Kesin değil
Oksidatif stresin azaltılması	Endoteldeki LDL kolesterol	Aspirin LDL kolesterolü hidroksil radikallerince oksitlenmeden korur	Kesin değil

EK-2

Tablo 2. preoperatif aspirin tedavisinin postoperatif kanama üzerine etkisi üzerine yapılan çalışmalar.

<u><i>Çalışma</i></u>	<u><i>Vaka Sayısı</i></u>	<u><i>Kanıt Düzeyi</i></u>	<u><i>Artış(var/yok)</i></u>
Goldman, 1991	351	A	Var
Sethi, 1990	772(471ASA,301kontrol)	A	Var
Goldman, 1988	555	A	Var
Kallis, 1994	100	A	Var
Ferraris, 1988	34(16ASA, 18 kontrol)	B	Var
Taggart, 1990	202(101ASA,101kontrol)	B	Var
Michelson, 1978	25(9ASA, 16kontrol)	B	Var
Torosian, 1978	100(13ASA,6Coumadin,81kontrol)	B	Var
Bashein, 1991	270(90ASA,180kontrol)	B	Var
Reich, 1994	197(87ASA,110kontrol)	B	Var
Ferraris, 2002	2606(1641ASA,965kontrol)	B	Var
Karwande, 1987	36(26ASA,10kontrol)	A	Yok
Srinivasan,2003	340(170ASA,170kontrol)	B	Yok
Tuman, 1996	317(102ASA,215kontrol)	B	Yok
Vuylsteke,1997	240	B	Yok
Dacey, 2000	1056(368ASA,688kontrol)	B	Yok
Ray, 2003	659(151ASA,508kontrol)	B	Yok

Tablo 2. (devam)

Ferraris,1989	159(15ASA,144kontrol)	B	Yok
Rawitscher,1991	100	B	Yok
Bjessmo, 2000	200(100ASA,100kontrol)	B	Yok
Schonberger,1993	50(25ASA,25kontrol)	B	Yok

EK-3:**Tablo 3.** kanıt düzeylerinin sınıflandırılması

<u><i>Kanıt düzeyi</i></u>	<u><i>Açıklama</i></u>
Düzye A	Çok sayıda randomize klinik çalışmalar veya metaanalizlerden elde edilmiş veriler
Düzye B	Tek bir randomize çalışma veya nonrandomize çalışmalardan elde edilen veriler
Düzye C	Uzman görüşleri, uzlaşi raporu

EK-4:**Tablo 4.** klinik önerilerin sınıflandırılma şeması

<u><i>Sınıf</i></u>	<u><i>Açıklama</i></u>
Sınıf I	Belli bir tedavinin yararlı ve etkili olduğunu gösteren kanıtların bulunduğu durumlar
Sınıf II	Belli bir tedavinin etkinliği/yararı konusunda çelişkili ve/veya farklı verilerin bulunduğu durumlar
Sınıf IIa	Kanıtların ağırlığı girişimin/işlemin etkinliği/yararı olduğu yönünde
Sınıf IIb	İşlemin etkinliği/yararı ile ilgili kanıtlar arasında daha az ilişki kurulmuş
Sınıf III	Kanıtlar girişimin/işlemin yararlı olmadığı ve/veya zararlı olduğu yönünde

EK-5:**Tablo 5.** aspirin sensitif hastalarda yüksek riskli ilaç veya hastalıklar.

<u><i>Preoperatif ilaç/hastalık</i></u>	<u><i>Kanama üzerine etkileri</i></u>	<u><i>Aspirinle etkileşim</i></u>	<u><i>Kanıt düzeyi</i></u>	<u><i>KABG öneriler</i></u>
Heparin(UFH)	İnsizyondan kısa süre önce kesilirse etkisi belirgin değil	Bilinen etkileşim yok.	B	KABG öncesi 1-2 saate kadar devam edilebilir
Düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH)	12-24 saat öncesine kadar verilirse artış	Bilinen etkileşim yok.	B	18-24 saat önce kesilip UFH başla
Warfarin	Günler önce ilacı kesip DMAH veya UFH başlanırsa etki yok	Aspirinle kombinasyon hemen daima artmış kanama riskiyle sonuçlanır	B	Warfarin kullananlarda extra tromboz riski yoksa aspirin endike değil
Direkt trombin inhibitörleri	Uzun etkili olanlarda artış	Bilinmiyor	C	Kısa etkililer operasyona kadar kullanılabilir. Uzun etkililer UFH ile değiştirilmeli
ADP reseptör blokörleri	Belirgin artış	Aspirinle kombinasyon etkiyi arttırır	A	KABG'den 5-7 gün önce kesilmeli
GPIIb/IIIa inhibitörleri	Artış	Aspirinle kombinasyon etkiyi arttırır	B	Ajanın etki süresine göre KABG öncesi kesilmeli
Aspirin rezistansı ve aşırı cevap	Aşırı cevaplılarda artış,rezistanslılarda belirsiz	Tahmin edilemez	B	Aşırı cevapta aspirini kes, rezistansta dozu arttır
Trombositopeni	Belirgin artış	Kombinasyon etkiyi arttırır.	C	Aspirin verilmemeli
Kalitatif platelet defektleri	Artış	Aspirin etkiyi arttırır	C	Aspirin endike değil

EK-6:**Tablo 10.** Tanımlayıcı veriler

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
Yaş	Grup 1	63	63,59	11,393	1,435	60,72	66,46	36	82
	Grup 2	55	63,36	9,220	1,243	60,87	65,86	43	79
	Grup 3	33	64,61	9,724	1,693	61,16	68,05	46	80
	Toplam	151	63,73	10,230	,833	62,08	65,37	36	82
KPB süresi	Grup 1	63	66,78	45,017	5,672	55,44	78,12	30	391
	Grup 2	55	,00	,000	,000	,00	,00	0	0
	Grup 3	33	64,06	28,175	4,905	54,07	74,05	28	167
	toplam	151	41,86	44,930	3,656	34,64	49,09	0	391
x klemp süresi	Grup 1	63	38,00	22,312	2,811	32,38	43,62	19	196
	Grup 2	55	,00	,000	,000	,00	,00	0	0
	Grup 3	33	36,94	19,392	3,376	30,06	43,82	12	119
	toplam	151	23,93	24,826	2,020	19,94	27,92	0	196
giriş htc	Grup 1	63	38,30	4,693	,591	37,12	39,48	27	48
	Grup 2	55	38,49	4,220	,569	37,35	39,63	31	58
	Grup 3	33	38,24	5,426	,945	36,32	40,17	24	46
	toplam	151	38,36	4,670	,380	37,61	39,11	24	58
postop drenaj miktarı	Grup 1	63	631,75	157,168	19,801	592,16	671,33	250	950
	Grup 2	55	464,55	179,421	24,193	416,04	513,05	200	950
	Grup 3	33	485,61	184,881	32,184	420,05	551,16	250	950
	toplam	151	538,91	188,052	15,303	508,67	569,15	200	950

EK-7:

Tablo 11. Anova

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Yaş	Between Groups	33,992	2	16,996	,161	,852
	Within Groups	15663,876	148	105,837		
	Total	15697,868	150			
KPB süresi	Between Groups	151755,312	2	75877,656	74,348	,000
	Within Groups	151044,768	148	1020,573		
	Total	302800,079	150			
x klemp süresi	Between Groups	49552,320	2	24776,160	85,479	,000
	Within Groups	42897,879	148	289,851		
	Total	92450,199	150			
giriş htc	Between Groups	1,613	2	,806	,037	,964
	Within Groups	3269,076	148	22,088		
	Total	3270,689	150			
postop drenaj miktarı	Between Groups	940885,250	2	470442,625	15,956	,000
	Within Groups	4363659,452	148	29484,185		
	Total	5304544,702	150			

EK-8:**Tablo 12.** KPB ve X klemp sürelerinin Tamhane testi ile karşılaştırılması.

Dependent Variable	(I) grup	(J) grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
KPB süresi	Grup 1	Grup 2	66,778(*)	5,672	,000	52,86	80,70
		Grup 3	2,717	7,498	,978	-15,52	20,96
	Grup 2	Grup 1	-66,778(*)	5,672	,000	-80,70	-52,86
		Grup 3	-64,061(*)	4,905	,000	-76,42	-51,70
	Grup 3	Grup 1	-2,717	7,498	,978	-20,96	15,52
		Grup 2	64,061(*)	4,905	,000	51,70	76,42
x klemp süresi	Grup 1	Grup 2	38,000(*)	2,811	,000	31,10	44,90
		Grup 3	1,061	4,393	,993	-9,67	11,79
	Grup 2	Grup 1	-38,000(*)	2,811	,000	-44,90	-31,10
		Grup 3	-36,939(*)	3,376	,000	-45,44	-28,44
	Grup 3	Grup 1	-1,061	4,393	,993	-11,79	9,67
		Grup 2	36,939(*)	3,376	,000	28,44	45,44

* ortalama farklılık 0.05 düzeyinde anlamlıdır.