



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS UYGULANAN HASTALARDA
PREOPERATİF-POSTOPERATİF NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANININ MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özlem ÇAPA EREN
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS UYGULANAN HASTALARDA
PREOPERATİF- POSTOPERATİF NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANININ MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özlem ÇAPA EREN
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Abdulmenap GÜZEL

DİYARBAKIR – 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Abdulmenap GÜZEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gönül ÖLMEZ KAVAK'a, diğer hocalarım Doç. Dr. Feyzi ÇELİK'e, Doç. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM'a, Doç. Dr. Haktan KARAMAN (Algoloji)'a, Yrd. Doç. Dr. Mahir KUYUMCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bu zamana kadar bana desteğini esirgemeyen aileme ve bu süreçte bana destek olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Özlem ÇAPA EREN
Diyarbakır-2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: Elektif şartlarda koroner bypass operasyonu geçiren hastaların preoperatif-postoperatif nötrofil/lenfosit (NLO) ve trombosit/lenfosit (PLR) oranlarının mortalite üzerine olan etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2012-2016 yılları arasında elektif şartlarda koroner bypass uygulanan 30-88 yaş arasında 500 hastanın preoperatif-postoperatif nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit oranlarının mortalite üzerine olan etkileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %69,5'i erkek, %30,5'i kadın olduğu saptandı, %3,6'sı <40 yaş ve altı, %40'ının 41-60 yaş arası, %56,4'ünün de >60 yaş ve üstü olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların 455'inin (%91) şifa ile taburcu edildiği, 45' inin de (%9) ex olduğu saptandı. Hastaların cinsiyetleri ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Preoperatif dönemdeki değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldığında; Nötrofil, trombosit/lenfosit, üre, kreatin, hemoglobin ve serbest T3 puan ortalamaları mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Nötrofil, trombosit/lenfosit, üre ve kreatin değerleri ortalaması; ex olan hastalarda daha yüksek iken hemoglobin ve serbest T3 değerleri daha düşüktür. Postoperatif dönemdeki değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldı. Trombosit, trombosit/lenfosit, üre ve kreatin puan ortalamaları mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Hastaların taburculuk öncesi ölçülen laboratuvar değerlerinin mortalite durumuna göre farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. Buna göre lenfosit, nötrofil, trombosit, trombosit/lenfosit, üre, kreatin ve lökosit değerleri mortalite durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Preoperatif NLO ve PLR değerlerinin basit ve ucuz testler olduğu evrensel olarak bilinmesine rağmen, çalışmamızda sadece preoperatif PLR yüksekliğinin bypass ile operasyona alınan hastalarda kısa dönem mortalite ve morbidite açısından anlamlı bilgi sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Koroner Bypass, Preoperatif, Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, Mortalite.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: In this study, the effects of preoperative-postoperative neutrophil/lymphocyte (NLO), platelet/lymphocyte (PLR) ratios on the mortality were investigated in patients who underwent coronary bypass operation under elective coronary bypass surgery.

Methods: This study compares the effects of preoperative-postoperative neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios on the mortality in 500 patients in the 30-88 age group, who underwent coronary bypass under elective conditions between 2012 and 2016 at Dicle University Faculty of Medicine.

Results: Of the patients, 69.5% was male, 30.5% was female, 3.6% was 40 years old and below, 40% was in the 41-60 age group, and 56.4% was 60 years old and over. It was determined that 455 (91%) of the patients were discharged with a full recovery, whereas 45 (9%) of the patients included in the study were exitus. There was a statistically significant difference between the genders of the patients and mortality rates ($p < 0.05$). When the effect of preoperative values on mortality is investigated; neutrophils, thrombocyte / lymphocyte, ure, creatinine, hemoglobin, and free T3 points were higher in mortality statistically significant differences were observed ($p < 0.05$). Neutrophil, platelet lymphocyte, urea and average creatinine values; Ex patients with higher hemoglobin and free T3 values are lower. Effect of postoperative values on mortality when searching; Platelet, platelet lymphocyte, urea and creatine score mean mortality did not show a statistically significant difference according to the condition ($p < 0.05$). Patients before discharge whether the measured laboratory values differ according to the mortality status It was investigated. Accordingly, lymphocytes, neutrophils, platelets, thrombocytes / lymphocytes, ure, creatinine and leucocytes values were significantly different according to mortality ($p < 0.05$).

Conclusion: The universal knowledge that preoperative NLO and PLR values are simple and inexpensive tests however, in our study, only the preoperative PLR height short-term mortality and morbidity.

Keywords: Coronary Bypass, Preoperative, Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, Mortality.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Anestezi Tanımı	2
2.2 Anestezi Tipleri	2
2.2.1 Genel Anestezi	3
2.2.2 Spinal ve Epidural Anestezi	4
2.2.3 Sinir Bloğu Anestezisi	5
2.2.4 Lokal Anestezi	5
2.3 Kalp Akciğer Makinası	6
2.4 Kardiyovasküler sistem	7
2.5 Pulmoner sistem	8
2.6 Koroner Arter Bypass'ın Tanımı	8
2.6.1 Koroner Arter Bypass'ın Tarihçesi	9
2.6.2 Koroner Arter Anatomisi	11
2.6.3 Koroner arter hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi	14
2.6.3.1 Koroner anjiyografi	14
2.6.3.2 Koroner anjio skorlamaları	14
2.6.4 Koroner Arter Fizyolojisi	16
2.6.5 İskemik Kalp Hastalığı Patofizyolojisi	17
2.6.6 Koroner Arter Bypass Endikasyonları	18
2.6.7 Koroner By-Pass Cerrahisinde Kullanılan Greftler	19
2.6.7.1 Arteriyel Greftler	19
2.6.7.1.1 ITA (İnternal Torasik Arter)	19
2.6.7.1.2 Radial Arter	20
2.6.7.1.3 Sağ Gastroepiploik Arter	20
2.6.7.1.4 Diğer	20
2.6.7.2 Venöz greftler	20
2.6.7.2.1 Büyük Safen Ven (Vena Safena Magna)	20

2.6.7.2.2 Küçük Safen Ven (Vena Safena Parva)	21
2.6.7.2.3 Sefalik Ven (Vena Cephalica).....	21
2.6.8 Koroner Arter Bypass'ın cerrahisinde anestezi	21
2.6.9 Koroner Bypass Cerrahisinde Morbidite ve Mortalite	23
2.6.10 Tam Kan Sayımı ve Lenfosit/Nötrofil Oranı.....	24
3 MATERYAL ve METOD.....	27
3.1 İstatistiksel Analiz.....	28
4 BULGULAR	29
5 TARTIŞMA	40
6 SONUÇLAR	51
7 KAYNAKLAR.....	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları	29
Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine göre mortalite oranları	31
Tablo 3: Hastaların yaş aralıklarına göre mortalite oranları	32
Tablo 4: Hastaların diyabetli olmalarına göre mortalite oranları	33
Tablo 5: Hastaların hipertansiyon olmalarına göre mortalite oranları	33
Tablo 6: Hastaların sigara kullanımlarına göre mortalite oranları	34
Tablo 7: Preoperatif laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları	35
Tablo 8: Postoperatif laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları	36
Tablo 9: Taburculuk öncesi laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları	37
Tablo 10: Preoperatif—Postoperatif laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları	38
Tablo 11: Preoperatif— Taburculuk öncesi laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Koroner arterlerin anatomisi.....	13
Şekil 2: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.....	15
Şekil 3: Damar segmentine göre çarpım faktörleri	15
Şekil 4: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları.....	30
Şekil 5: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı	30
Şekil 6: Hastaların mortalite oranlarına göre dağılımı	31



KISALTMALAR

ACC	American Collage Of Cardiology
ACCF	American College Of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
BIS	Bispektral İndeks
BSV	Büyük Safen Venin (BSV)
CCC	Koroner Kolateral Dolaşım
CTO	Kronik Total Oklüzyon
Cx	Sirkumfleks Arter
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiografi
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
HDL	High Density Lipoprotein
İTA	İnternal Torasik Arteri
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBP	Kardiyopulmoner Bypass
KKH	Kronik Kalp Hastalığı
KKY	Kronik Kalp Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LA	Lokal Anestezik
LAD	Sol Anterior İnen Dal
LDL	Low Density Lipoprotein
LİTA	Left İnternal Torasik Arter
LMCA	Sol Ana Koroner Arter
MCV	Ortalama Eritrosit Volümü
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
OM	Obtus Marjinatus
OPCAB	Off Pump Coronary Artery Bypass
PABA	Paraaminobütirik Asit
PCI	Perkütan Koroner Girişim
PDA	Posterior Descending Artery

PKG	Perkütan Koroner Girişim
PLR	Trombosit-Lenfosit Oranı
PTCA	Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti
RCA	Right Coronary Artery
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
ST	Segment-T
SVG	Safen Ven Greftleri
TIVA	Total İntravenöz Anestezi
WBC	Beyaz Kan Hücresi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YTEA	Yüksek Torakal Epidural Anestezi

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Beklenen ömür süresinin uzaması ve tıptaki gelişmelerden kaynaklı koroner arter cerrahi girişimi yapılan olgu sayısı hızla artmıştır. Daha yüksek riskli, çeşitli hastalığı olan, daha yaşlı hastalar operasyona alınmakla birlikte, koroner arter cerrahisine giden olgularda mortalite oranları son dekatta önemli oranda azalmıştır. Koroner arter cerrahisinin amacı; yaşam kalitesini arttırarak ölüm riskini azaltmaktır. Bu nedenle mortalitenin operasyon öncesinde ön görülmesi, preoperatif değerlendirmenin önemli bir kısmını oluşturmuştur. Bazı araştırmalar kardiyak risk skorlama yöntemleri geliştirerek ileri yaş, kadın cinsiyet, azalmış sol ventrikül fonksiyonları, postoperatif intraaortik balon pompası kullanılanlar, inotrop desteği alanlar diye riskli grubu oluşturmuşlardır [1].

Kardiyovasküler riski belirlemede birtakım biyolojik inflamasyon markerları belirleyici olmuştur. Yüksek nötrofil sayısı artan mortalite ile ilişkili iken, düşük lenfosit sayısı mortalitenin güçlü değişmez bir belirleyicisi olmuştur. Kardiyovasküler by pass'ın kendisi nötrofil aktivasyonu ile ilgilidir ve bu da yüksek preoperatif seviyelerinin etkilerini vurgulamaktadır. Artan nötrofil sayıları kan viskozite ve hiperkoagulabilitesi ile ilgilidir. Yine lökositin çoklu özellikleri perioperatif miyokardiyal hasara sebebiyet verebilir ve reperfüzyon iskemisi sonrası nötrofil infiltrasyonu hasarı arttırmaktadır. Ayrıca azalmış lenfosit sayısı artmış fizyolojik stresi ifade etmektedir [2].

Çok değişkenli risk faktörlerli modellerde bile (yaş, böbrek fonksiyonları, diyabet gibi) nötrofil/lenfosit oranının yüksek olması bağımsız bir mortalite belirleyicisi olmuştur. Nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan gruplar yine ayrıca daha yaşlı, daha zayıf renal fonksiyona sahip, postoperatif reintübasyona gereksinim duyan, 24 saatte daha yüksek troponin seviyelerine sahip olmaya eğilimli olmuştur [3].

Bu çalışmada 2012-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde elektif şartlarda koroner bypass operasyonu geçiren hastaların preoperatif-postoperatif nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları baz alınarak mortalite üzerine olan etkileri araştırıldı.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Anestezi Tanımı

Anestezi sözcüğü bugünkü anlamda ilk kez Yunanlı filozof, Dioscorides tarafından kullanılmıştır. Anestezi, ‘an’ olumsuzluk eki ve ‘estezi’ duyu, his sözcüklerinin birleşmesinden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik anlamına gelir [4].

Terimsel anlamıyla ise; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici olarak; bilinç kaybı (mental blok), analjezi (sensoryel blok), arefleksi (refleks blok) vemotor blok oluşturulmasıdır. Bu durum anestezi ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psisik merkezlerden başlayıp bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis vemeduller merkezler sırasını izleyen inisi bir depresyonun sonucudur. Böylece; kişinin hemameliyat sırasında ağrı duyması engellenir, hem de ameliyatı yapan cerraha uygun çalışabileceği bir ortam oluşturulur [5].

Anestezi, ağrısız ve güvenli bir ameliyat için kişinin çeşitli ilaçlar yardımıyla ağrı duymasının önlenmesidir. Anestezi, hem ameliyat sırasında kişinin ağrı duymasını engeller hem de ameliyatı yapan cerraha uygun çalışabileceği bir ortam yaratır. Günümüzde modern anestezi teknikleriyle hastalar çok az riskle konforlu şekilde ameliyat olabiliyor. Anestezinin, anestezi uzmanı doktor tarafından verilmesi gerekir [6, 7].

2.2 Anestezi Tipleri

Anestezi yöntemleri, genel anestezi, spinal anestezi, epidural anestezi, sinir bloğu anestezisi ve lokal anesteziden oluşur. Anestezi yöntemi anestezi doktoru tarafından, hastanın genel sağlık durumu, hastalıkları ve ameliyat yeri göz önünde bulundurularak belirlenir. Örneğin genel anestezi alması sakıncalı ve akciğer hastalığı olan hastada bir diz ameliyatı yapılacaksa, bu ameliyatta belden aşağısının uyuşmasıyla sağlanan spinal anestezi yöntemi kullanılır. Ameliyat öncesi anestezi yöntemi belirlendikten sonra hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve olası riskler hastaya anlatılmalıdır [6, 7].

2.2.1 Genel Anestezi

Genel anestezi, rejyonal anestezinin aksine daha az hipotansiyon riski, kardiyovasküler stabilitenin daha iyi sağlanması, havayolu ve ventilasyonun daha iyi kontrolü nedeniyle de avantajlı sayılabilir [8, 9]. Genel anestezi astımlı, aktif üst solunum yolu enfeksiyonu mevcut ve zor entübasyon öyküsü olan olgularda çok dikkatli uygulanmalıdır. Havayolu özellikleri ve zor entübasyon kriterleri preoperatif vizit sırasında çok iyi değerlendirilmelidir [9, 10, 11].

Kalp ve büyük damarların cerrahisi sırasında kanın kalp ve akciğerlerden uzaklaştırılarak arteriyel dolaşıma geri döndürülmesi işlemi olan kardiyopulmoner baypas, anesteziyolog, cerrah ve perfüzyonistten oluşan bir uzman ekip tarafından gerçekleştirilir. Kardiyak cerrahi olgularında başarılı sonuçlar elde edilebilmesinde cerrah, anesteziyolog, perfüzyonist arasındaki etkin takım çalışması ve iletişimin önemi büyüktür [12].

Rezervuar, venöz ve arteriyel kanüller, arteriyel filtre, ısı değiştirici, oksijenatör ve kardiyopleji cihazından oluşan kardiyopulmoner baypas devresi ve kanın ileri akımını sağlayan kan pompası ile ekstrakorporeal dolaşım uygulanmaktadır [13]. Arter hattına yerleştirilen arteriyel filtreler gaz mikroembolisi ve diğer partiküllü materyelin sistemik dolaşıma ulaşmasını engeller. Koroner “suction” ile cerrahi sahada biriken kan rezervuara gönderilir. Sol ventriküle yerleştirilen “ventler”, ventrikülden kanın rezervuara drene edilmesi ve havanın kalpten aspire edilmesi için kullanılırlar [12]. Kardiyopulmoner baypas cihazına eklenen vaporizatör aracılığıyla izofluran veya sevofluran gibi inhalasyon anestezikleri, oksijenatörden geçen gaza uygulanabilir. İnhalasyon anestezik ajanların çoğunun miyokardın iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir [14].

Kardiyopulmoner baypas devresinin priming'i için, vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığına göre hesaplanan volümde - yaklaşık 1500 - 2500 ml - dengeli tuz solüsyonları kullanılmaktadır. Laktatlı Ringer gibi kristalloid solüsyonun yanı sıra, mannitol, albumin, kalsiyum gibi elektrolitler, kortikosteroidler ve ek heparin gibi ilaçlar priming solüsyonuna eklenebilmektedir. Bebekler, çocuklar veya anemik erişkinlerde hemodilüsyonel aneminin önlenmesi amacıyla pompa priming'ine kan

eklenebilmektedir. Kardiyopulmoner baypas sırasındaki hematokrit değeri halen tartışmalıdır; genellikle %20-24 hematokrit değerleri uygulanmaktadır [12, 13, 15].

Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda, metabolik hızın ve oksijen tüketiminin azaltılması, yüksek enerjili fosfat bileşenlerinin korunması, eksitatör nörotransmitter salınımının azalması gibi mekanizmalarla kalp ve beyin hücrelerini koruyan sistemik hipotermi uygulanır. Cerrahi sırasında miyokardın korunması, sistemik hipotermiye yanı sıra, oksijenli kanı arteriyel hattan uzaklaştırarak kanı, belirli oranda potasyumdan zengin bir solüsyon ile karıştıran ikinci bir devre ile kardiyopleji uygulanması ile sağlanır. Aort kros klempinin yerleştirilmesini takiben, aort kapağı ve kros klemp arasına kardiyopleji solüsyonu uygulanarak koroner arterlerin perfüzyonu sağlanabilir. Aort kapak yetmezliği olan olgularda kardiyopleji solüsyonu, cerrah tarafından koroner arterlerin ostiumuna uygulanabilir. Yüksek dereceli ve çoklu koroner arter hastalığı olanlarda, koroner sinüslara yerleştirilen bir kanül aracılığıyla retrograd kardiyopleji verilmesi mümkündür. Kardiyoplejinin etkinliğini arttırmak amacıyla, anterograd ve retrograd teknikler bazı vakalarda birlikte kullanılır. Kardiyopleji solüsyonunun ısısı, soğuk veya sıcak olacak şekilde ayarlanabilir. İntraoperatif dönemde kardiyak arrest sağlamak için geleneksel olarak soğuk kardiyopleji kullanılmasına rağmen, kardiyoplejinin 37 derece uygulandığı teknik de miyokard koruması açısından faydalı bulunmuştur. Cerrahi sürenin uzamasıyla birlikte, kardiyopleji infüzyonları tekrarlanarak kalbin diyastolik arrest süresi uzatılır [12].

2.2.2 Spinal ve Epidural Anestezi

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestezize edilmesiyle meydana gelen anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir. Epidural anestezi ilk kez 1895’de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921’de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır [10]. Touhy’nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır [16].

Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir [17]. Arkada laminalar arasında oluşan interlaminal foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Bu foramenler normalde üçgen biçiminde iken gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alırlar [18]. Vertebraların arasında intervertebral diskler vardır. Bu disklerin periferik bölümü annulus fibrosus, sakral bölümü ise nukleus pulposusdan oluşur.

Epidural aralık, dural kılıf uzantılarını çevreleyen potansiyel bir boşluk olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Ventral olarak dura ile, dorsal olarak ligamentum flavum ile bağlanır, foramen magnumdan sakral hiatusa uzanır. Ponksiyon yapılırken ligamanların oluşturduğu farklı dirençler, epidural aralığın lokalizasyonu yönünden çok önemlidir [17, 19].

2.2.3 Sinir Bloğu Anestezisi

Özellikle kol ve bacak cerrahisinde bu bölgeye giden sinirler uyuşturularak o bölgenin ağrısız cerrahisi sağlanabilir. Örneğin, el cerrahisinde kolun ana sinirinin koltukaltından girilerek bir iğneyle uyuşturulur [6, 7].

2.2.4 Lokal Anestezi

Vücudun bir bölümünde duyuşsal iletimin bilinç kaybı olmadan engellenmesi lokal anestezi; lokal anestezi sağlayan ilaçlara lokal anestetik (LA) ilaçlar denir.

Lipofilik ve hidrofilik gruba ek olarak amino-amid veya amino-ester bir ara zincir içerirler ve bu ara zince göre sınıflandırılırlar. Ester tipi lokal anestetikler; prokain, klorprokain ve tetrakaindir. Ester tipi lokal anestetikler plazma kolinesteraz enzimi ile hızlı bir şekilde metabolize edilirler. Metabolizmaları sonucunda ortaya çıkan paraaminobütirik asit (PABA) alerjen bir maddedir. Amid tipi lokal anestetikler ise; lidokain, dibukain, mepivakain, etidokain, bupivakain, prilokain ve ropivakaindir. Bu grup lokal anestetikler daha stabil yapıdadırlar. Prokain ve klorprokain zayıf ve kısa etkiliyken, tetrakain, bupivakain ve etidokain uzun ve güçlü etkilidirler [20].

Lokal anestetikler, sinir lifleriyle uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde bu liflerdeki uyarı iletimini reversibl şekilde bloke eden ilaçlardır. Sadece sinir lifi

membranını değil, uyarılabilir tüm hücre membranlarını doza bağımlı olarak etkilerler. Etki mekanizmaları ise sinir aksonunun dışını örten fosfolipid yapıdaki membranı geçerek membranda bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarının iç (internal) kısmındaki spesifik reseptörlere bağlanarak bu kanallardan sodyum geçişini engellemektir. Buna bağlı olarak membran stabilizasyonu sağlayıp hücrenin depolarizasyonu engellenmiş olurlar ve aksiyon potansiyeli oluşmaz. Sodyum kanalındaki reseptörlerin lokal anesteziye olan afinitesi reseptörün o andaki istirahat, aktif veya inaktif durumda olmasına göre değişir. İnce lifler kalın liflere göre, miyelinsiz lifler miyelinli olanlara göre daha kolay etkilenir. Öncelik sırasına göre duyu kaybı şu şekilde olur: ağrı, ısı, dokunma, propriosepsiyon. Sonrasında motor kaybı olur. Lokal anesteziyelerin etkisi geçicidir. Normale dönüş etkilenmenin tersi şekilde motor geri dönüşten başlar ağrının geri dönüşü ile son bulur. Cilt üzeri ve cilt içi olarak kullanıldıklarında en sık yan etkisi ciltte sınırlı olan alerjik reaksiyonlardır [10, 20].

2.3 Kalp Akciğer Makinası

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Bu ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında kalp akciğer makinası olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Bu cihaz esas itibarıyla akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadan ibarettir. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri, hatta kan elektrolit değerleri sürekli olarak monitörize edilebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir [21, 22].

Oksijenatörlerdeki genel prensip, kanı mümkün olabildiğince geniş bir yüzeye yayarak oksijen ile temasını sağlamak, dolayısıyla kanın oksijenlenmesini ve karbondioksit eliminasyonunu sağlamaktır [21, 22].

Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalar da amaç, vena kavalardan yerçekimi ile bir rezervuarda toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akım hızında oksijenatöre, oradan da arteriel sisteme pompalanmasıdır. Ayrıca ameliyat sahasındaki kanların aspire edilerek tekrar dolaşıma döndürülebilmesi, sol

ventrikülün ameliyat sırasında dekomprese edilebilmesi ve gerektiğinde koroner arterlerin perfüze edilebilmesi için daha başka pompalara da ihtiyaç vardır. Günümüzde açık kalp ameliyatlarında standart olarak 4 adet pompa kullanılmaktadır. Prensip olarak kalp pompaları istenen miktarda kanı istenen süre ve basınç altında (Fizyolojik kardiyak debiye uygun şekilde) tercihen pulsatil olarak pompalayabilmelidir. Bu işlem sırasında hemoliz olmamalı ve kan elemanları tahrip edilmemelidir [21, 22].

Kalp cerrahisi sırasında tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi, genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerektirir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinesiyle sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir. Ekstrakorporeal dolaşım, gerekli durumlarda hastanın soğutulmasına (hipotermi), bazende geçici olarak dolaşımın tam olarak durdurulmasına (total sirkulatuar arrest) olanak verir. Günümüzde kullanılmakta olan KPB tekniğine bağlı olarak, çeşitli organ ve sistemlerde farklı derecelerde işlev bozuklukları meydana gelmesine rağmen, bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin tamirine olanak sağlayan ve çoğunlukla alternatifsiz bir yöntemdir. Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Dr. John Gibbon, 6 Mayıs 1953'te kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir [23]. 1954 yılında C. Walton Lillehei ve ark. [24], kalp ameliyatları için hastanın anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak, kontrollü cross-circulation tekniğini geliştirmişler; ancak, yüksek mortalite oranları nedeniyle terk etmişlerdir. Nihayet 1955'te Mayo Kliniği'nde Dr. John Kirklin ve ark. [25] ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir.

2.4 Kardiyovasküler sistem

Cerrahi olgularda perioperatif ölümlerin %10'undan kardiyak problemler sorumludur. Yaşlanma ile kalpte miyosit sayısında azalma, matriks bağ dokusunda azalma ve kalbin duvar kalınlığında artma gibi değişiklikler olmaktadır. Bu fonksiyonel değişikliklerle kalbin kontraktelitesi azalır, aksiyon potansiyeli uzar,

koroner akım rezervi azalır ve artmış sempatik aktiviteye bağı beta reseptör yanıtı azalır. Damarlarda yaşla birlikte gelişen aterosklerotik değişiklikler bu fonksiyonel değişimleri tetikler. Yaşlanmayla birlikte aortik genişlemeyi sağlayan nitrik oksit bağımlı ve bağımsız adenosin yanıtında azalma meydana gelir. Bunun sonucunda sistolik nabız basıncında yükselme görülür. Aortadaki aterosklerotik değişim sol ventrikülard yükünde artışa, dolayısıyla da sol ventrikül duvarının kalınlaşmasına neden olur. Sol ventrikül hipertroftir ve kompliyansı azalmıştır. Sol ventrikülü doldurmak için daha yüksek diyastol sonu basınçlar gerekmektedir. Kalbin hipovolemiye karşı tolerans azalmıştır ve kompensatuar mekanizmalar yetersiz kalır. Kardiyak debi ve fonksiyonel kardiyak kapasitede yaşla azalır [26].

2.5 Pulmoner sistem

Akciğerin volüm kapasitesi yaşla birlikte azalır. Rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve vital kapasite azalmıştır. Toraksın kompliyansındaki bu değişiklikler sonucu gelişir. Alveoler yüzey alanında ve pulmoner kapillerde azalma sonucunda pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler resistansta artış meydana gelir. Gaz değişim alanı etkilenmiştir. Arteriyel O₂ düzeyi yıllar içinde azalırken CO₂ düzeyi değişmez. Yaşla birlikte akciğer parankiminin elastikiyeti ve kompliyansı azalır. Azalmış elastikiyet sonucu toraksta genişleme ve diyafragmada düzleşme meydana gelir. Fonksiyonel rezidüel kapasite azalmıştır. Bu nedenle solunum iş yükü artmıştır ve mekanik ventilasyondan ayırmada bazı zorluklar oluşur. Yaşlılarda hipoksi ve hiperkapniye ventilatuar yanıt azalmıştır. Opioid ve benzodiazepin kullanımı sonrasında apne gibi sonumun baskılanması durumuna eğilim artmıştır. Bu duruma plazma ilaç konsantrasyonunun yükselmesi sebep olmuş olabilir. Vokal kordların kapanması için gerekli uyarı eşiğinin yükselmesi sonucu aspirasyona eğilim artmıştır. Sonuç olarak pulmoner komplikasyonların artışına sebep olur [27].

2.6 Koroner Arter Bypass'ın Tanımı

Günümüzde önemli mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığının (KAH) prevalansı Asya ve Doğu Avrupa artmakta, Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da düşmektedir. Bu topluluklarda sigara, kolesterol ve hipertansiyon ile mücadelenin büyük katkısı olmuştur. WHO MONICA (The world health organization Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease)

projeside bunu göstermektedir. Morbidite ve mortalitenin arttığı topluluklarda ise obezite ve diğer çevresel faktörlerde artış gözlenmiştir. Koroner arter hastalığı riskini belirlediği Framingham Çalışması ve benzeri çalışmalarda bu risk faktörleri ortaya konmuştur. Risk faktörlerinin ayarlanması ve düzenlenmesinin kardiyak mortaliteyi azalttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır [28].

Kalp mükemmel bir pompadır. Kalp cerrahisinde gösterilen bütün çabalar bu pompaya faydalı olabilmek içindir. İskemik kalp hastalığı, miyokardın oksijen gereksinimi ve alabildiği oksijen arasındaki dengesizlikten kaynaklanan kalp hastalığıdır. Klinik endikasyonlarına göre, iskemik kalp hastalığının tedavi seçeneklerinden birisi de koroner arter bypass greftlemedir (KABG). Koroner arter bypass cerrahisi günümüzde tüm dünyada yaygın ve sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ülkemizde yılda ortalama 66.000 açık kalp ameliyatı yapılmakta ve bunların da %70'ini koroner arter bypass ameliyatlari oluşturmaktadır [29].

2.6.1 Koroner Arter Bypass'ın Tarihçesi

Aterosklerotik koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavi 1935 yılında Beck'in pektoral kasın pediküllü greftini kalbin üzerine dikmesi ile başlamıştır [29]. Beck 1941 yılında aynı amaçla koroner sinüsün daraltılması, perikardın ve epikardın mekanik veya kimyasal (perikart içerisine asbest veya triklorasidik asit uygulaması) olarak aşındırılması ve epikard üzerine mediastinal yağ dokusu yerleştirilmesi gibi teknikler yayınlamıştır [30]. Vineberg, 1951 yılında internal torasik arteri (İTA) direkt olarak miyokard içerisine implante etmiştir [31]. Murray, İTA –koroner arter anastomozları ile ilgili ilk deneysel çalışmalarını 1950'lerin ortalarında yayınlamıştır. Bailey, 1950'lerin sonlarında direkt koroner endarterektomileri tarif etmiştir. Senning ise 1961 yılında stenotik bir koroner artere uyguladığı anjioplastiyi yayınlamıştır [32]. Sones ve Shirey ise 1962 yılında koroner anjiyografi alanında uyguladıkları yenilikler ile koroner arterlerdeki darlıkların yerlerinin kesin olarak gösterilmesini sağlayarak koroner cerrahisinin önünü açmışlardır. Sabiston ilk aorto koroner bypass hastasını 1962 yılında bildirmiştir [33]. Garrett ve DeBakey ise 1964 yılında yaptıkları aorto-koroner bypass ameliyatını 1973 yılında yayınlamışlardır.

1964 yılında Kolesov ilk left İnternal torasik arter (LİTA) -LAD (sol anterior inen dal) off pump anastomozunu gerçekleştirmiştir [34]. 1968 yılında ise Favaloro

koronerarter bypass cerrahisi yapılan hastalardan büyük seri yayınlamıştır. Aorto-koronervenöz bypasslar ile birlikte İTA-koroner anastomozlarının yapılması 1970'lerin başından itibaren popüler olmaya başlamış ve günümüzde en çok yapılan ameliyatlardan birisi haline gelmiştir [35].

Koroner kalp hastalığı, kalp kaslarına kan akışının azalması nedeniyle oluşan miyokard iskemisi ile sonuçlanan bir hastalıktır. İskemi genellikle ateroskleroz, tromboz, spazm ya da emboli gibi nedenlerle kanın kalbin bir bölümüne az ulaşması ya da anemi, karboksihemoglobinemi, hipotansiyon gibi nedenlerle kan akımının azalmasıyla gelişen ve doku hasarıyla sonuçlanan patolojik bir durumdur. En sık görülen neden ise bir ya da daha fazla koroner arterin daralmasına neden olan aterosklerozdur [36].

Kardiyak iskemi sonucu ortaya üç genel durum çıkar. Bunlar; kanın etkili bir şekilde pompalanamaması ile görülen konjestif kalp yetmezliği, yetersiz perfüzyon nedeni ile gelişen ve göğüs ağrısıyla karakterize angina pectoris ve miyokarda kan akımının birden kesilmesi ile iskemi ve miyokardiyal doku nekrozu ile karakterize miyokardiyal enfarktüstür.

Ateroskleroz çeşitli organlara kan akışının bozulmasına yol açan bir hastalık sürecidir. Erken lezyonlar yağlı çizgilerdir. Bunu tamamen şişkin ateroskleroz lezyonu olan plak oluşumu izler. Plak iki ana bileşenden oluşur. Yüzeyi fibröz başlığa sahiptir ve başlıca düz kas hücrelerinden oluşur. Bunun altında hücre kalıntıları, kolesterol ve köpük hücrelerden oluşmuş nekrotik merkez vardır. Komplike bir plak kalsifikasyon, ülserasyon, tromboz veya hemoraji oluşumuna neden olur. Son birkaç yıla kadar iki aterogeneze teorisi mevcut olup bunlardan biri olan “lipit infiltrasyon hipotezi”nde aşırı kan lipidlerinin lipoprotein şeklinde arter duvarına infiltre olduğu ileri sürülmektedir. İkinci teori ise “endotel hasar hipotezi”dir. Bu teori, endotel yüzeyinde bir hasarın gerekli olduğunu ve buradan hücrelerin ayrılmasıyla oluşan trombojenik yüzeye trombositlerin yapıştığını ileri sürmektedir.

Günümüzdeki teori ise ateroskleroz gelişimi için her iki teorinin özelliklerini birleştirerek patogeneze tek bir hipotezle sonuçlanmıştır ve endotelial hücre kaybının Aterosklerotik bir lezyonun gelişimi için gerekli olmadığı ve aterojenik lipoprotein

lerin sağlam endotele girebildikleri şeklindedir [36]. Koroner arter hastalığında tedavi seçenekleri; perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA), KABG, miyokardiyal lazer revaskülarizasyon ve medikal tedavidir.

2.6.2 Koroner Arter Anatomisi

Sol ana koroner arter (LMCA) sol koroner orifisten çıkmakta ve ilk dalını verene kadar yaklaşık 2 cm seyretmektedir. Ana pulmoner arter ile sol atrial apendiks arasından geçtikten hemen sonra 2 ana dalını vermektedir: sol ön inen arter (left anterior descending artery, LAD) ve sirkumfleks arter (Cx). Sol ön inen arter, anterior interventriküler olukta seyretmekte, bu seyri sırasında anterior interventriküler septuma perforan dallar vermektedir. Çoğu insanda sol ön inen arter kalp apeksinden dönmekte, posterior interventriküler sulkusta yer alan ve genellikle (%85) sağ koroner arterden (Right coronary artery, RCA) köken alan posterior inen arter (posterior descending artery, PDA) ile anastomoz yapmaktadır.

Sol ön inen arter seyri sırasında sol ventrikül serbest duvarına diagonal dallarını vermektedir. Genellikle 1. septal perforatör ve 1. diagonal dalları en büyük dallarıdır. Sirkumfleks arter, sol ana koroner arterin dalıdır ve sol atrial apendiks posteriorundan geçerek, sol atrioventriküler olukta ilerler. Çoğu hastada sirkumfleks arter, kalbin akut marjiniinde biter. Seyri sırasında 1 ile 4 adet, sol ventrikül serbest duvarına uzanan obtus marjiniatus (OM) dallarını verir. En distalinden çıkan dalları ise genellikle posterolateral dallar olarak adlandırılırlar. İnsanların yaklaşık %15'inde sirkumfleks arter, posterior interventriküler oluk boyunca posterior inen arter olarak devam eder. Sirkumfleks arter nadiren atrioventriküler düğüm arterini de verebilir.

Sağ koroner arter, sağ koroner sinüsteki ostiumdan çıkarak sağ atrioventriküler olukta ilerler. Konus dalını verdikten sonra %55 insanda sinoatriyal düğüm arterini verir. Bu arter %41-45 insanda sirkumfleks arterden ve nadiren hem sağ koroner arterden hem de sirkumfleks arterden köken alır. Sağ koroner arterden köken alan diğer önemli dallar ise akut marjinal dal ve sol ventrikül daldır. Kalbin akut marjiniinden sonra sağ koroner arter posteriora, krus kordise dönerek genellikle posterior inen arter ve sağ posterolateral dalını verir. %85 insanda sağ koroner arter posterior interventriküler sulkusta seyreden posterior inen arter dalını verir. Bu “sağ dominant dolaşım” olarak nitelendirilir. %15 hastada posterior inen arteri sirkumfleks

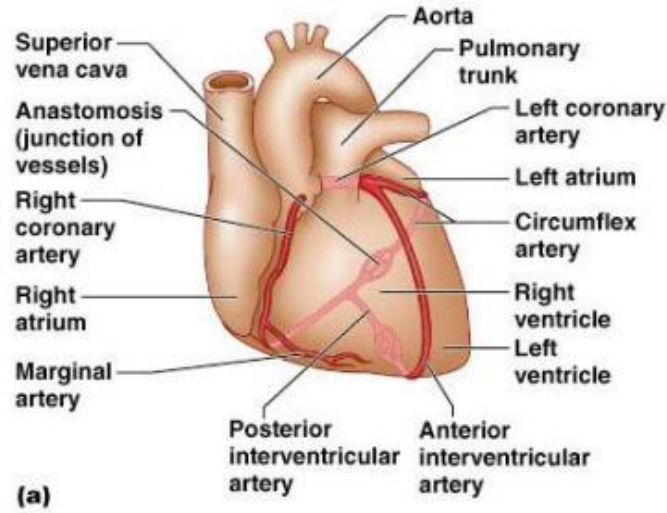
arter besler ve "sol dominant dolaşım" olarak adlandırılır. Nadiren posterior inen arter hem sirkümfleks hem de sağ koroner arterden beslenebilir, bu "kodominant dolaşım" olarak adlandırılır. Sağ koroner arter ayrıca atriyoventriküler düğümü besleyen atriyoventriküler düğüm arterini verir [37].

Sol ana koroner arter (LMCA): Sol ana koroner arter sinüs valsalsvadan çıkarak öne ve aşağıya doğru yönlenir. Sıklıkla 10-20 mm uzunluğuunda olup 40 mm kadar uzayabilir. Hastaların %1 kadarında LMCA yoktur ve LAD ve Cx doğrudan sinüs valsalsvadan çıkar [38].

Sol ön inen arter: Doğrudan LMCA'dan kaynak alır. Anterior interventriküler oluk boyunca aşağıya kalbin apeksine doğru ilerler. Diagonal, septal perforatör ve sağ ventrikül dallarını verir [38].

Sirkümfleks arter: LMCA'dan ayrıldıktan sonra sol atrioventriküler oluk boyunca seyreder ve insanların önemli bir kısmında kalbin obtuse marjın kısmında sonlanır. Sol sistemin dominant olduğu insanlarda ise crux'ı dönerek posterior descending arteri (PDA) verir. Obtuse marjın dallarını verir [38].

Sağ koroner arter: Sinüs Valsalsvadan ayrıldıktan sonra sağ atrioventriküler oluk boyunca seyreder sağ ventrikülün akut marjını boyunca arkaya ilerler. İnsanların önemli bir kısmında sağ sistem dominanttır. PDA, sağ koroner arterden çıkar. Sinüs ve atrioventriküler nodları besleyen dalları verir. Posterior septal perforatör dallar, akut marjın arterler gibi dalları mevcuttur [38].



Şekil 1: Koroner arterlerin anatomisi

Ateroskleroz: Ateroskleroz; damar intimasının kronik, progresif ve multifokal bir hastalığı olup intimal kalınlaşma ve aterom plağı adı verilen lipid birikimleri ile karakterizedir [38].

Akut myokard enfarktüsü: Kalp kasında iskemi sonucu ortaya çıkan nekroz olarak tanımlanabilir. Bu duruma; iskemi semptomlarının varlığı, yeni ST segment-T dalga değişikliğinin varlığı, yeni sol dal bloğunun tespiti, elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgasının varlığı, myokard dokusunda yeni kaybın görüntülenmesi veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu, anjiyografi veya otopside intrakoroner trombüs tespiti gibi kriterlerden en az birinin varlığında tanı konulabilir [39].

Perkütan koroner girişim (PCI) ve perkütan transluminal koroner anjioplasti: PCI, koroner arterlerin radyolojik olarak görüntülenmesini sağlayan anjiyografik bir tekniktir. PTCA ise, PCI esnasında koroner arter lümeninde darlığa veya obstrüksiyona sebep olan lezyonun ortadan kaldırılmasına yönelik olarak yapılan ve lüzumu halinde stent yerleştirmeye de imkan veren bir metot olarak tanımlanabilir [39].

Koroner arter bypass greft operasyonu: Kısmen veya tamamen tıkalı olan koroner arterin distaline yeniden kan akışını sağlayabilmek için arteriyel veya venöz greftler kullanılarak yapılan operasyondur. Dolaşımın dışarıdan bir pompa sistemi

üzerinden sağlandığı on-pump veya çarpan kalp üzerinde (off-pump veya beating heart) teknikleri ile yapılabilir [39].

2.6.3 Koroner arter hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi

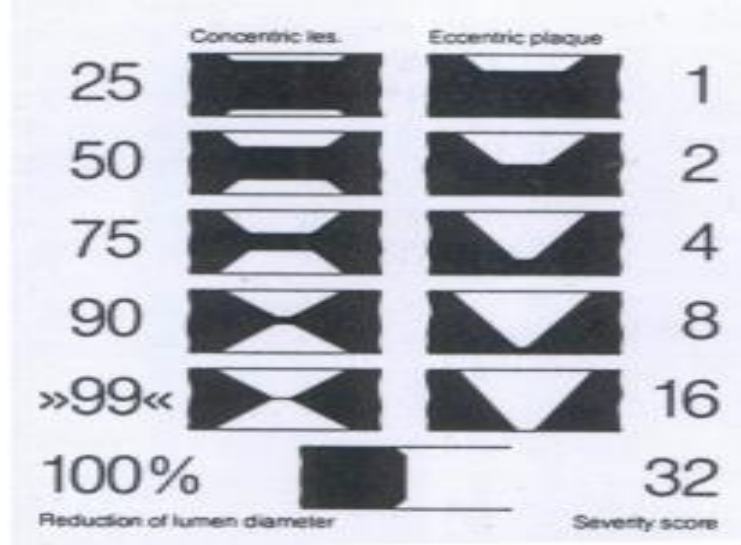
2.6.3.1 Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi ile koroner arterdeki darlıkların yeri, ciddiyeti ve şekli anatomik olarak belirlenmekte, distal damarların özellikleri, koroner kan akım indeksi ve oluşmuş kollateral damarlar gösterilmektedir [40, 41].

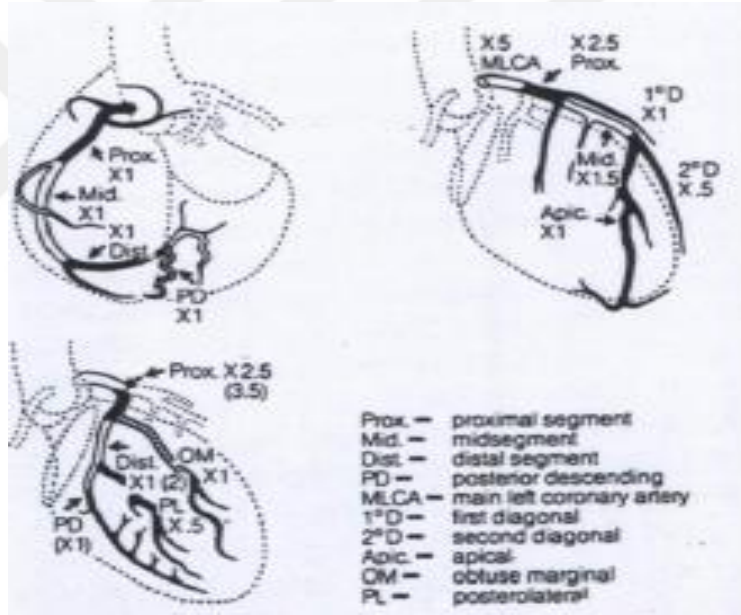
Koroner ateroskleroz görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde; yaygınlık, ağırlık, lezyon oluşumu, komplikasyon olmak üzere 4 parametre dikkate alınır. Fizyolojik anlamlı lezyonu uygun şekilde değerlendirilebilmek için tüm boyutlar (çap daralması, mutlak minimal kesit ve minimal lümenal darlık alanı) dikkate alınmalıdır. Lezyona giriş ve çıkış açıları da lezyon direncini etkiler. Lezyon uzunluğunun tüm parametreleri, mutlak çap, daralma yüzdesi, darlığın fonksiyonel ağırlık derecesinin doğru olarak anlaşılmasında gerekli olup koroner akım rezervini tanımlar [42]. Koroner arterin anjiyografik değerlendirilmesinde, hemodinamik anlamlı darlığın derecesini belirlemek şarttır. Darlık derecesi komşu normal segmente göre çaptaki azalma gözle değerlendirilerek darlık yüzdesi olarak verilir. Stenoz yoğun, sert, kalsifik, yumuşak, yarı sert olabilir. Lezyon komplikasyonu ise fragmentasyon, ülserasyon, hemorajik plak veya lezyon trombozudur.

2.6.3.2 Koroner anjio skorlamaları

- 1. Damar skorlaması:** Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır [43].
- 2. Stenoz skorlaması:** Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 2). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 3) [43].



Şekil 2: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri



Şekil 3: Damar segmentine göre çarpım faktörleri

3. Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır [43].

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Damar

skorlaması ve Gensini skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermesine, yaygınlık skorlamasının ise aterosklerotik süreçle ilişkili olmasına bağlanmıştır [44].

2.6.4 Koroner Arter Fizyolojisi

İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 mililitre (ml), yani kalp kasının bir gramı için 0.7 - 0,8 ml ya da total kalp debisinin %4 - 5' i kadardır. Ağır egzersizde kalp, debisinin 4 - 6 katına çıkarak kanı normalden daha yüksek bir arteriyel basınca karşı pompalar. Koroner kan akımında fazik değişiklikler mevcuttur. Sol ventriküldeki intramüsküler basıncın artması, sistol süresince koroner arterlerin kas liflerinin baskısı altında kalmasına ve bunun sonucunda kan akımının sistolde azalmasına neden olur. Diyastol sırasında ise, kalp kası tamamen gevşediği için ventriküller, kapillere basınç yapamaz. Diyastol süresince kan akımı artar. Sağ ventrikülün koroner kapillerinde de kan akımı kalp siklusları döneminde fazik değişimlere uğrasa da, sağ ventrikülün kontraksiyon gücü sola göre daha az olduğundan, fazik değişiklikler sola göre çok düşük düzeylerde kalır [45].

Kalp kontraksiyonu sırasında bütün kalp kası ventrikülün merkezine doğru sıkışır. Bu sırada subendokardial kas kitlesi ventrikül içindeki kanı sıkıştırır. Bu da sistol esnasında kalp kasının kendisinde bir basınç gradiyenti oluşturur. Subendokardial basınç ventrikül basıncına yakın iken epikardiyal basınç ise atmosfer basıncından hafifçe yüksektir. Bu basınç gradiyenti kalp kasının en iç tabakasındaki subendokardiyal kan damarları üzerindeki baskının dış tabakalarından çok daha yüksek olmasına neden olur. Bunun sonucu olarak sistol esnasında subendokardiyal kan akımını azalırken diyastol esnasında kan akımı subendokardiyal bölgede epikardiyal bölgeye göre daha fazladır. Koroner kan akımı üzerine lokal metabolizmanın önemli rolü vardır. Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılıdır; iş yükü artıkça koroner kan akımı artar. Kalbin üzerinde pozitif inotrop etki yapan ilaçlar da oksijen tüketimini arttırır. İstirahat halindeki kalp kası kandan, oksijenin %65-70'ini alır. Kalbin metabolik oksijen tüketimiyle doğru orantılı olarak kan akımının artması bu gereksinimi karşılar [45].

Kalpdeki oksijen konsantrasyonu azalınca, kalp kas hücrelerinden vazodilatörlerini serbestleştirerek arteriyeleri genişletir. En büyük vazodilatör etkiyi gösteren madde adenozindir. Koroner kan akımının sinirsel kontrolü; bir nörotransmitter olan asetilkolinin ve norepinefrinin koronerlere direkt etkisine ve kalp aktivitesinin artması ya da azalması sonucu olarak koroner akımda meydana gelen sekonder değişikliğe bağlıdır. Sempatik aktivitede artış kalbin frekansını, kasılma gücünü ve metabolizmayı artırır. Bu artışa karşı koroner damarlar da kan akımını arttırarak miyokardın ihtiyacını karşılarlar. Parasempatik uyarı ise kalbin frekansını ve kontraktiletiyi azaltarak kalbin oksijen tüketimini azaltır. Bu da koroner kan akımını azaltır. Miyokard istirahat koşullarında yağ asitlerini kullanırken, iskemik koşullarda anaerobik glikolizi kullanır [45].

2.6.5 İskemik Kalp Hastalığı Patofizyolojisi

İskemi, yetersiz perfüzyonun yarattığı, oksijenin ihtiyaç ve sunum arasındaki dengesizliğinden meydana gelir. Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi; epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Ateroskleroz, koroner arterin lümen çapını azaltarak bazal seviyenin üstündeki kasılma ihtiyacında iskemiye neden olur. Koroner kan akımı arteriyel trombüs, spazm ve nadiren koroner emboli sonucu azalır. Hipertansiyon ya da aort stenozu gibi sol ventkül hipertrofisine neden olan durumlarda oksijen ihtiyacı artar. Bu durum koroner arter hastalığı olan hastalarda iskemiye neden olur. Derin anemi, karboksihemoglobin gibi kanın oksijen taşıma kapasitesinin düştüğü durumlar da nadiren iskemiye neden olur. Koroner ateroskleroz için major risk faktörleri: Yüksek LDL, düşük HDL, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanımıdır. Bunlar vasküler endotelde fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Vasküler endoteldeki fonksiyon bozukluğu kandaki monosit ve trombositlerin etkileşmesi ile subintimada yağ, hücre, debris birikmesine neden olur. Bu da epikardiyal koroner arterlerin lümenindeki darlıkların nedenidir. Epikardiyal koroner arterlerdeki plakların yırtılması, kanaması, trombozu ani olarak koroner kan akımını azaltarak miyokardiyal iskemi kliniğine yol açar. Stabil angina pectoris, egzersizle ya da emosyonel stresle gelen, retrosternal, baskı karakterinde, 1-5 dk süren, sol kola, sırta, çeneye yayılan kreşendo – dekresendo paternindedir. Paroksizmal nokturnal dispne, nokturnal anginanın analogudur [45].

Unstable angina pectoris, göğüs ağrısının son iki ayda ortaya çıkan, günde üçten fazla olan, kronik zemindeki anginanın şiddetinin, karakterinin, süresinin artması ve istirahat sırasında ortaya çıkmasıdır. Prinzmetal (varyant) angina, epikardiyal koroner arterlerin fokal olarak spazma uğraması sonucu ortaya çıkan; unstabil anjina formudur. Çoğunlukla istirahat esnasında ortaya çıkar, uykudan uyanma esnasında, birden fazla derivasyonda ST elevasyonu ile kendini gösterir. Miyokard enfarktüsü, en az 30 dk süren, sıkıştırıcı karakterde, retrosternal bölgede, kola, sırtta yayılan, az sayıdaki hastada epigastrik bölgede hissedilen, nitrogliserine yanıt vermeyen göğüs ağrısıdır [45].

2.6.6 Koroner Arter Bypass Endikasyonları

Koroner bypass endikasyonları sürekli olarak güncellenen American Heart Association (AHA) ve American Collage of Cardiology (ACC) tarafından belirlenen kriterler genellikle kabul edilmektedir. AHA ve ACC' nin belirlediği koroner bypass endikasyonlarına genel olarak bakıldığında miyokard revaskülarizasyonu için endikasyonlar net olarak belirlenmiş olup, anatomik kriterlere dayanmaktadır. Bu temel kriterleri sıralarsak:

1. Miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi fizyolojik sekeller birlikte olsun veya olmasın sol ana koroner arter hastalığı
2. Çok damar koroner arter hastalığı ve proksimal LAD'ı içeren iki damar hastalığı, koroner bypass yapılacak damarların darlığı kural olarak; kesit alanı %70 ya da anjiyografide %50'den fazla olmalıdır. Bu olmadığında doğal koroner akım baskın olacağından greft açıklığı yarışma nedeniyle tehlikeye girecektir [46]. AHA ve ACC tarafından saptanan KABG endikasyonlarında görüşler; tedavide fikir birliği, çelişki veya fikir ayrılığı ve yararlı olmadığı, hatta zararlı olabileceği şeklinde 3 sınıfa ayrılmıştır [46].

Bunlar:

Sınıf I. Bir işlem veya tedavinin faydalı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel fikir birliğinin olduğu durumlardır.

Sınıf II. Bir işlem veya tedavinin fayda ve etkisine dair çelişen kanıtların ve/veya fikir ayrılıklarının olduğu durumlardır.

- a. Kanıt veya fikirlerin ağırlığı faydalı veya etkili olduğu yönündedir.
- b. Fayda veya etki, kanıt veya fikirler ile az desteklenmektedir.

Sınıf III. Bir işlem veya tedavinin faydalı veya etkili olmadığına, hatta bazen zararlı olabileceğine dair kanıt ve/veya genel fikir birliği olduğu durumlardır.

Çok damar koroner arter hastalığında miyokardın revaskülarizasyonu için cerrahi tedavi en etkili ve uzun süreli bir çözümdür (Sınıf I). AHA ve ACC tarafından saptanan KABG endikasyonlarının angina durumuna göre ana hatları;

- Asemptomatik /Hafif Angina
- Stabile Angina
- Unstable Angina/Non-Q miyokard İnfarktüs (MI)
- ST Segment Yükselmesi (Q dalgası) İle Olan MI?
- Kötü Sol Ventrikül Fonksiyonu
- Yaşamı Tehdit Eden Ventriküler Aritmiler
- Başarılı Olmayan Percutaneous PTCA
- Geçirilmiş Koroner Bypass Cerrahisi başlıkları altında incelenir.

2.6.7 Koroner By-Pass Cerrahisinde Kullanılan Greftler

Koroner by-pass cerrahisinde arteriyel ve venöz greftler olmak üzere 2 ana tip greft kullanılır.

2.6.7.1 Arteriyel Greftler

2.6.7.1.1 İTA (İnternal Torasik Arter)

Koroner arterin çapına ve histolojik yapısına benzerlikler gösteren İTA, koroner bypass cerrahisinde özellikle 60 yaşlar altında kontrendikasyon yoksa rutin kullanılan greftlerdendir. İTA, subklavien arterin dalıdır ve sahip olduğu farklı moleküler ve hücresel nitelikler ile ateroskleroza karşı direnç oluşturarak uzun dönem açık kalma oranlarına katkıda bulunur. Bir yıllık açık kalım oranlarına bakıldığında

LİTA-LAD anastomozunda %92–97 arasında değişmektedir. Bu oran 5 yılda %88–96, 10 yılda %88–93 arasında değişmektedir [47]. Klinikte genelde LİTA, pediküllü greft olarak LAD’a bypass yapılır. Bazı durumlarda İTA serbest greft olarak da kullanılabilir. Diyabetik ve obez hastalarda LİTA çıkarılması, sternal iyileşmeyi geciktirebilmektedir [48].

2.6.7.1.2 Radial Arter

İlk defa Carpentier [49] tarafından 1971 yılında kullanılan bu greft o yıllarda erken dönemdeki sonuçlarının iyi olmaması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir. 1990 yılların başlarında da tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Calafiore ve ark. [50] 1995 yılında radial arteri kullanarak yaptıkları koroner bypass serilerini bildirmişler ve greft açıklığını anjiyografik olarak, ilk 30 günde %100 ve ilk 1 yıl içinde %94,1 olarak rapor etmişlerdir. Radial arterin, arteryel greft olması nedeniyle safen ven grefte bariz üstünlüklerinin olmasına rağmen, vazospazma cevabı yüksek media tabakası bulunmaktadır. Bunu önlemek için çeşitli vasodilatör ilaçlar topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Radial arter çıkarılmasında Randall Wolf tarafından belirlenen allen testi ile elin beslenmesi değerlendirilir [51].

2.6.7.1.3 Sağ Gastroepiploik Arter

Tam arteryel revaskülarizasyon planlanan hastalarda 3. veya 4. greft olarak kullanılır.

2.6.7.1.4 Diğer

İnferior epigastrik arter, ulnar arter, splenik arter, lateral femoral sirkumfleks arter, sol gastrik arter gibi arteryel greftler de total arteryel revaskülarizasyon düşünüldüğünde kullanılabilir.

2.6.7.2 Venöz greftler

2.6.7.2.1 Büyük Safen Ven (Vena Safena Magna)

Vena safena magna koroner bypass cerrahisinde LİTA ile birlikte en sık kullanılan grefttir. Büyük safen venin (BSV) çıkarılmasının kolaylığı ve vazospazm gözükmemesi greftin avantajlarından biridir. Ancak venöz greft olması nedeniyle baro travmaya dayanıksızdır. Baro travma ve yırtıklar nedeniyle greft açıklığı arteryel

greftlere göre daha azdır. Ayrıca proksimal ve distal anastomozlar arasında çap uyumsuzluğu bulunmaktadır [52].

2.6.7.2.2 Küçük Safen Ven (Vena Safena Parva)

Büyük safen vende variköz genişlemeleri olan veya daha öncesinden her iki bacakta da BSV' nin kullanıldığı durumlarda çıkarılır.

2.6.7.2.3 Sefalik Ven (Vena Cephalica)

Diğer venöz greftlere son seçenek olan grefttir. Sefalik ven daha ince duvarlıdır ve anevrizmal dilatasyon eğilimi vardır [53].

2.6.8 Koroner Arter Bypass'ın cerrahisinde anestezi

Kardiyak cerrahiye yönelik anestezi teknikleri yıllar içinde sürekli gelişim içindedir. Uygulanacak anestezi yöntemi miyokardın oksijen sunum/tüketim dengesini sunum yönünde korumalıdır. Anestezi indüksiyonunda amaç; hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi, taşikardiden kaçınarak stabil hemodinami sağlanmasıdır. Hastanın sol ventrikül fonksiyonu anestezi yaklaşım için önemlidir. Sol ventrikül fonksiyonu iyi hastalarda uyarılara güçlü sempatik cevap oluşabileceği için daha yüksek doz anestezi gerekebilir. Sol ventrikül fonksiyonları bozuk hastalar normal dozlardaki anesteziyi tolere edemezler, sempatik uyarıya yeterli hemodinamik cevap oluşturamazlar ve kalp debisinde azalma görülebilir [54].

Günümüzde en sık kullanılan anestezi tekniği dengeli anestezi (mikst intravenöz ve inhalasyon anestezisi) yaklaşımdır. İnhalasyon ajanları miyokardiyal iskemiye maruz kalacak hastalarda, ön koşullanma sağlayarak potansiyel avantaj sağlarlar [55]. İndüksiyonda propofol (0,5-1,5 mg/kg) sıklıkla kullanılır. Sedasyon amaçlı midazolam 0,05 mg/kg eklenir. Opioidler küçük aralıklı dozlarla ya da devamlı infüzyon şeklinde uygulanır [56]. Opioidler kardiyak cerrahide miyokardiyal depresyon yapmamaları, kalp hızını azaltmamaları, laringoskopi ve entübasyona verilen yanıtı azaltmaları açısından faydalıdır [54]. Kalp cerrahisinde en çok kullanılan opioid fentanildir. Beta blokör ve kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalarda indüksiyonda remifentanil veya sufentanil kullanımı bradikardi ya da asistoli görülmesini artırır [54]. Anestezi idamesinde opioidler bir volatil ajanla birlikte kullanılır [55, 56].

İzofluran, sevofluran ve desfluran en sık kullanılan volatil ajanlardır. İzofluran hala en yaygın kullanılmakta olan ajandır. Koroner arter bypass cerrahisi için yayınlanan American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association (ACCF/AHA) 2011 kılavuzunda inhalasyon bazlı anestezi yöntemlerinin perioperatif miyokard iskemisi ve infarktüs riskini azaltmada yararlı olabileceği bildirilmiştir [57]. Desfluranın invitro ve invivo olarak ön koşullanmaya benzer kardiyoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir [58].

Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda inhalasyon anestezikleri ve propofol karşılaştırılmıştır. İnhalasyon anestezikleri kullanılan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi korunduğu, postoperatif miyokard hasarının daha az görüldüğü saptanmıştır [59].

Kardiyak cerrahide gittikçe artan maliyetleri azaltma isteği kısa etkili ajanlarla total intravenöz anestezi tekniğinin (TIVA) geliştirilmesinde rol oynamıştır. Kullanılan ilaçların maliyeti yüksek olsa da kısa etkili ajanlarla uygulanan TIVA; erken ekstübasyon, azalmış yoğun bakımda kalış süresi, erken hastaneden taburculuk özellikleriyle uygun maliyetli yöntem olmuştur [56]. Bu teknikte propofol 0,5-1,5 mg/kg, fentanil yükleme dozu 1-5 mcg/kg, idame infüzyon 1-3 mcg/kg/st, bolus 0,5-1 mcg/kg veya remifentanil yükleme dozu 0,5-1 mcg/kg, idame infüzyonu 0,1-1 mcg/kg/dk, bolus 0,25-1 mcg/kg olarak kullanılır [56]. Koroner arter hastalığı olanlarda opioid ağırlıklı anestezi yönetiminin avantajı; miyokard depresyonu yapmaması, kalp hızını azaltmaması, laringoskopi ve entübasyona verilen yanıtı azaltmasıdır [54]. Saf yüksek doz opioid kullanımı; indüksiyonda iskelet kası rijiditesi, yüksek farkındalık insidansı, uzun süreli postoperatif solunum depresyonu ve postoperatif ileusa neden olabilir [56]. Benzodiazepinler özellikle midazolam; anestezi altında farkındalığı önlemek için çok önemlidir. Ayrıca sistemik vasküler rezistansın düşmesine bağlı orta derecede hipotansiyona neden olabilir [54].

Anestezi derinliğini ölçmek için bispektral indeks (BIS) kullanımı oldukça yaygındır. BIS; anestezi ve sedatif ajanların beyindeki hipnotik etkilerini gösteren, EEG'nin amplitüd ve frekans ölçümlerinin derivesi olarak anestezi derinliğinin ölçümünde üstünlüğü kabul edilmiş bir yöntemdir [60]. Düşük akım anestezide akımın azaltılması ile muhtemel gaz eksikliğine karşı gelişebilecek farkındalık riski BIS

kullanımı ile ortadan kaldırılmaya çalışılır [60]. Tüm nöromuskuler blokerler entübasyon koşullarını sağlamak için kullanılırlar. Günümüzde özellikle rokuronyum, vekuronyum ve sisatrakuryum gibi orta-kısa etkili ajanlar tercih edilmektedir [56]. Perioperatif aritmi tedavisi için magnezyum kullanımında non-depolarizan nöromuskuler blokerlerin etki süresinin uzayacağı akla gelmelidir [54].

2.6.9 Koroner Bypass Cerrahisinde Morbidite ve Mortalite

Koroner bypass cerrahisinde sonuçlar genel olarak perioperatif ve uzun dönem sonuçlar olarak değerlendirilmektedir. Perioperatif dönemde sonuçlar; mortalite ile birlikte miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar, majör organ yetersizlikleri, kanama nedeniyle reoperasyon ve mediastinit gibi morbidite ile değerlendirilmektedir. Artık hastanede yatış süresi ve maliyet de bu ölçütler içerisinde yer almaktadır. Uzun dönem sonuçlar için ise; greft açıklığı, angina ve miyokard infarktüsü gibi semptomların tekrarı, reoperasyon gereksinimi ve sürvi göz önünde bulundurulmaktadır. 2003 yılında Nalysnyk ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve 205.717 hastalık 176 çalışmayı içeren bir meta analizde KABG yapılan hastalardaki ameliyat sonrası olaylar değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre KABG ameliyatları sonrası en sık görülen morbidite miyokard infarktüsüdür. Hastane içi MI oranı %3.89 iken, ölümcül olmayan MI oranı %2.44 olarak bildirilmiştir. İlginç bir şekilde ileri yaş grubunda (>60) ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu (<%50) hastalarda MI açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamaktadır. Yine tüm hastalarda inme oranı %1.32; gastrointestinal kanama %1,46 ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği oranı %0,79 olarak hesaplanmıştır. Hastane içi mortalite %1,65 iken 30 günlük mortalite %2,06 dır. Aynı çalışmada risk faktörleri değerlendirildiğinde KABG ameliyatları sonrası ölüm riskini artıran faktörler ise şöyle sıralanmaktadır: İleri yaş, kadın cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, geçirilmiş kalp ameliyatı ve geçirilmiş MI [61].

Yapılan çalışmalarda OPKABG operasyonlarında kısa dönem sonuçlarının, KPB kullanılarak yapılan KABG'den daha iyi olduğu ve orta vadeli sonuçlarının da eşdeğer olduğu bildirilmiştir [62, 63]. Yüksek torakal epidural anestezi (YTEA) ile OPKABG tekniği kullanılarak opere edilen hastalarda, inotrop ihtiyacı, aritmi sıklığı, postoperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı, entübasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Tüm bunların

sonucu olarak da tedavi maliyetinde azalma sağlanmıştır. Koroner bypass sonrası gelişen serebrovasküler olaylarda da KPB tek başına bir risk olarak gösterilmiştir. Kalp akciğer makine devrelerinden kaynaklanan mikro ve makro embolileri önlemesi, ateromatöz aortanın kanülasyon ve kros-klemp sırasında manipülasyonundan kaçınmayı sağlaması sayesinde pompasız koroner arter baypas ameliyatı (OPCAB) daha az serebrovasküler olaya neden olmaktadır. Çalışan kalpte KABG erken mortaliteyi artırmamaktadır. Bazı retrospektif serilerde azalttığı bildirilmektedir [64]. Opere edilen hastaların OPKABG ile daha düşük mortalite hızları elde edilse bile bunun nedeni olarak, OPKABG tekniği ile opere edilen hastaların daha az yaygın koroner arter hastalığı olması gösterilebilir. Yapılan randomize çalışmalardan elde edilen veriler de mortalite açısından iki teknik arasında fark olmadığını destekler niteliktedir [65].

2.6.10 Tam Kan Sayımı ve Lenfosit/Nötrofil Oranı

Tam kan sayımı basit, ucuz fakat birçok hastalık için önemli takip parametreleri içerir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemogram parametreleri içinde eritrositlerin çap veya volümüne bağlı dağılımının bir ölçüsüdür. RDW bir değişim katsayısıdır ve eritrosit volümü/ ortalama eritrosit volümü (MCV)× 100 formülünün 1 standart sapmasıyla hesaplanır. RDW düzeylerinin in amatuvar süreçlerle özellikle CRP ve sedimentasyonla pozitif ilişkisi geniş kohort çalışmalarında gösterilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLR) sistemik infamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir indekstir. Özellikle inflamatuvar, kardiyovasküler ve kanser hastalıklarında kullanılabilirliği keşfedilmiştir. Ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametredir. İmmunolojik ve infamatuvar olaylarda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir [66].

Vücudumuzda bağışıklık sistemi, lökosit adı altında toplanan iki temel hücre grubunun birlikte fonksiyon göstermesi neticesinde organizmayı hastalıklara ve zararlı etkenlere karşı savunma görevini yerine getirmektedir. Bağışıklık sisteminde görev alan bu hücre grupları granülositler ve lenfositlerdir (agranülositler). Granülosit terimi; nötro l, eozino l, bazo l, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile “T” ve “B”

lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır. Granülositler vücuda girmiş olan bakteri ve virüs gibi büyük yapılı patojenleri tanır ve bunları hücre içine alarak veya temas yoluyla etkisiz hale getirir. Granülositlerin aktiviteleri esnasında, lenfositlerde olduğu gibi özelleşmiş bir takım aracı moleküllere veya antijen sunumuna ihtiyaç duyulmamaktadır. Granülositler, organizma dünyaya geldiği anda aktif olarak görev aldıkları için “doğuştan gelen” bağışıklık sistemi içerisinde sınırlanırken; lenfositler ise, görevini yerine getirebilmesi için öncelikle hedef molekülü veya patojeni tanıması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş bazı molekülleri sentezlemesi gerektiğinden dolayı “edinilmiş bağışıklık sistemi” içerisinde yer almaktadır [67].

Çoğu canlı için vücudun korunmasında baskın olan sistem doğuştan gelen bağışıklık sistemidir. Patojen bir mikroorganizma mevcut bariyerleri aşarak canlı vücuduna girmeyi başarabilirse, öncelikle doğuştan gelen savunma sistemi (granülositler) ile karşılaşır. Doğuştan olan bu yanıt sıklıkla mikroorganizmaların geniş gruplarında bulunan genel özellikleri tanıyarak tetiklenir. Yani bu yanıt, tek bir mikroorganizmaya özgül değildir. Vücut bariyerlerini aşan bir mikroorganizma varlığında, hasar görmüş veya enfekte olmuş hücrelerden eikozanoidler ile bazı sitokinler salgılanır ve bu uyarılar inflamasyon adı verilen, bağışıklık sistemince enfeksiyona karşı ilk cevabın oluşturulmasına aracılık eder. İnflamasyonun dört temel belirtisi ateş, kızarıklık, ağrı ve şişliktir. Hasarlı bölgede oluşan kızarıklığın sebebi kan damarlarındaki genişlemedir. Hem kan damarlarındaki genişleme, hem de salgılanan sitokinler içerisinde bulunan lökotrien adı verilen moleküllerin etkisiyle, nötrofiller yoğun bir şekilde hasarlanmış olan bölgeye göç ederler. Kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60'ını nötrofiller oluşturmaktadır. Nötrofiller, sahip olduğu granüllerin histolojik incelemede kullanılan boyalara bağlanma eğilimi göstermemesi nedeniyle “nötrofil” olarak isimlendirilmiştir. Nötrofiller kemik iliğinde üretilmekte daha sonra kan dolaşımına geçmektedir. Ancak kandaki ömürleri oldukça kısa olup yaklaşık bir gün kadardır. Hasarlanmış bölgede oluşan inflamatuvar yanıt, bölgedeki ölmüş nötrofiller, bakteriler ve yarı sindirilmiş molekülleri içeren, sarı renkli ve kıvamlı bir sıvı olan cerahat (irin) birikmesiyle sonuçlanır. Kanda nötrofil sayısının artması “nötrofil” olarak adlandırılırken, bu sayının azalması ise “nötropeni” şeklinde isimlendirilmektedir. Genel olarak viral enfeksiyonlarda nötrofil sayısı artmazken,

sistemik bir enfeksiyon veya sistemik in amatur yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısının artmasına neden olmaktadır [67].

Lökositler, koroner arterlerde proteolitik ve oksidatif hasara neden olabilecekleri için KKH gelişimini etkileyebilir. Uyarılmış nötrofillerin şunlara sebep olduğu bilinmektedir: 1) endotel hücrelerinin damar duvarlarından ayrılmasını ve trombositlerin subendotelyal kollajen ve fibronektin'e yapışmasını destekleyen proteolitik nötr proteazların salgılanması [68], 2) stabil anjina hastalarında büyük miktarda kemotaktik ajan lökotrien B4 salınımı [69], 3) büyük miktarda enflamatur mediatör salgılanması [70], ve 4) hiperlipidemik hastalarda süperoksit anyonlarının serbest bırakılması [71].

Lenfositler de nötrofiller gibi kemik iliğinde üretilmekte, ancak granülositlerden farklı olarak bir olgunlaşma sürecinden geçtikten sonra fonksiyonlarını yerine getirebilmektedir. B lenfositler sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid dokuda (GALT = Gut-associated lymphoid tissue), T lenfositler ise timusda bu olgunlaşma sürecini tamamlamaktadır. Daha sonra kan dolaşımına geçen lenfositlerin bir kısmı lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlarda görev almaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturmaktadır. Lenfositlerin ömrü birkaç haftadan birkaç yıla kadar uzanabilmektedir. Bu süre nötrofillerle karşılaştırıldığında oldukça uzundur. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde popularitesi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun anjiyografi veya appendektomi gibi bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır. Ancak halen farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyetlerde NLO'nun normal değerlerinin hangi aralıklarda olduğu konusunda tam bir görüş birliği sağlanmış değildir [67].

3 MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada D.Ü.T.F’de 2012-2016 yılları arasında koroner bypass uygulanan hastaların preoperatif-postoperatif nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı baz alınarak mortalite üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. Bu çalışma 30-88 yaş aralığında olanlar dahil edildi. Akut miyokard enfarktüsü geçiren veya acil koşullarda revaskularizasyon planlanan hastalar ile kapak replasmanı operasyonları çalışma dışı bırakıldı. Sadece elektif koşullarda koroner bypass planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Retrospektif bir çalışma olduğundan tahmini örneklem sayısı 500 olarak belirlendi.

Hasta dosyaları; arşiv ve hastane kayıtları taranarak retrospektif olarak incelenip yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi, operasyon tarihi, mortalite oranı, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, lenfosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, trombosit, trombosit/lenfosit, üre, kreatin, lökosit, hemoglobin, serbest T3, TSH, serbest T4, ejeksiyon fraksiyonu değerlerine bakıldı. Preoperatif muayene sırasındaki değerleri ve postoperatif yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ‘ndeki ilk bakılan ve taburculuktan önceki (tedavi sonrası) veriler incelemeye alındı. Çalışma verileri kaydedilirken; koroner arter hastalığı tanısını hastanemizde ya da başka merkezde almış ve hastanemizde opere olan hastaların operasyon öncesi bakılan tetkiklerinin olmasına dikkat edildi. NLO ve PLR sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

Çevrimiçi veritabanlarını (özellikle PubMed'i), başlıca ders kitaplarının referans bölümlerini kullanarak ve alandaki uzmanlarla iletişime geçerek ilgili çalışmalar araştırıldı. Ayrıca, bu derleme için yararlı olabilecek ek referanslara ulaşabilmek için daha önceki kaynaklardan elde edilen tüm çalışmaların referansları üzerinde de arama yapıldı. Seçim yanlılığını önlemek adına, negatif bulgulara sahip çalışmaları da bulup tartışmak için her türlü çaba gösterildi. Veri kalitesini sağlamak için, incelememiz hakemli dergilerde tam metin olarak yayınlanan çalışmalarla sınırlı tutuldu.

3.1 İstatistiksel Analiz

Bu araştırmadan elde edilen veriler SPSS Version 24 programında değerlendirilmiştir. Verilerin kalite değerlendirmesi, programa girişi ve analizleri araştırmacının kendisi tarafından yapılmıştır. Preoperatif-postoperatif klinik, laboratuvar düzeyinin çeşitli değişkenlerle karşılaştırıldığı analizlerde, parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Student t testi ve One-way ANOVA testi; parametrik koşulların sağlanamadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. İleri düzey istatistiksel analizlerde Tukey Testi ve Bonferoni düzeltmesi kullanılmıştır. Çoklu analizlerde ise Lineer Regresyon analizi uygulanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

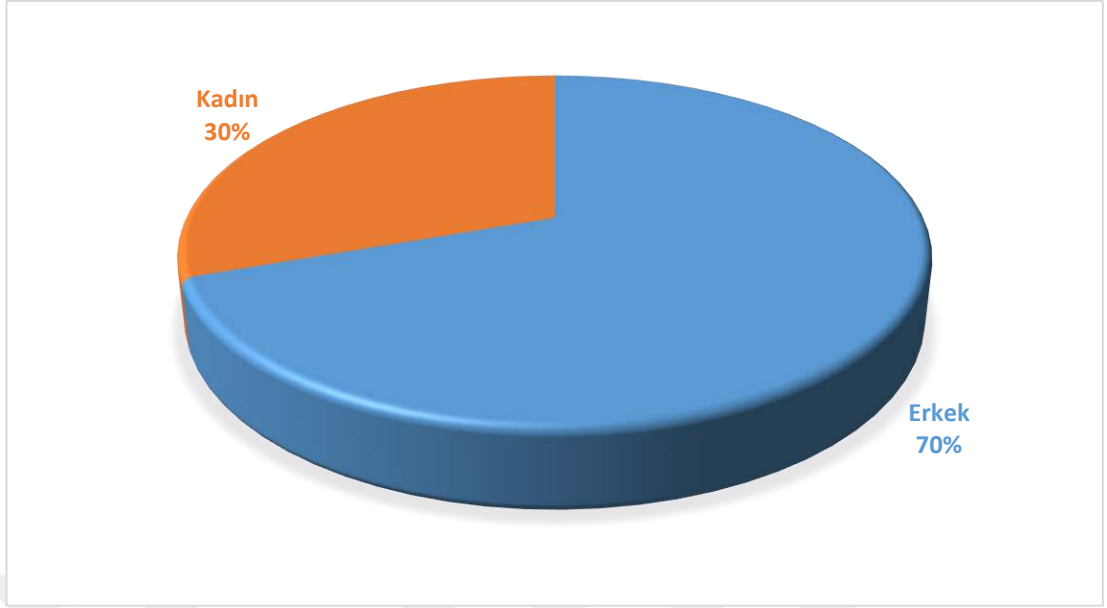
4 BULGULAR

Toplam 500 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %69,5'i erkek, %30,5'i kadın olduğu saptandı, %3,6'sı <40 yaş ve altı, %40'ının 41-60 yaş arası, %56,4'ünde >60 yaş ve üstü olduğu görüldü.

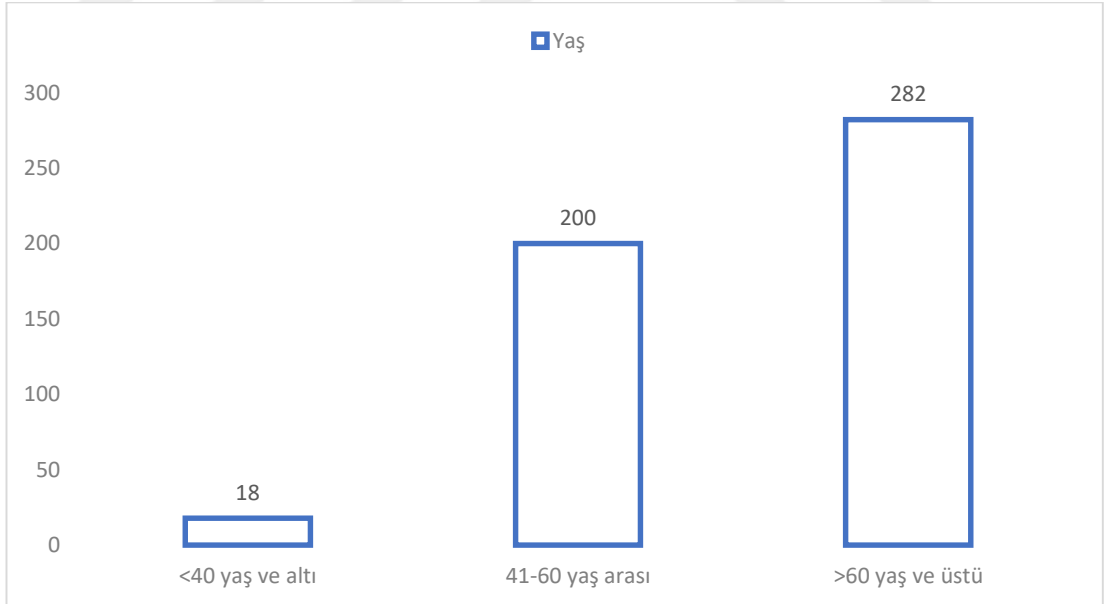
Çalışmaya alınan hastaların 455'inin (%91) şifa ile taburcu edildiği, 45'inin de (%9) ex olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları

		n	%
Cinsiyet	Erkek	348	69,5
	Kadın	152	30,5
	Toplam	500	100
Yaş	<40 yaş ve altı	18	3,6
	41-60 yaş arası	200	40
	>60 yaş ve üstü	282	56,4
	Toplam	500	100
Mortalite Oranı	Şifa ile taburcu	455	91
	EX	45	9
	Toplam	500	100
Diyabet	Var	158	31,6
	Yok	342	68,4
	Toplam	500	100
Hipertansiyon	Var	271	54,2
	Yok	229	45,8
	Toplam	500	100
Sigara Kullanımı	Var	272	54,5
	Yok	228	45,5
	Toplam	500	100

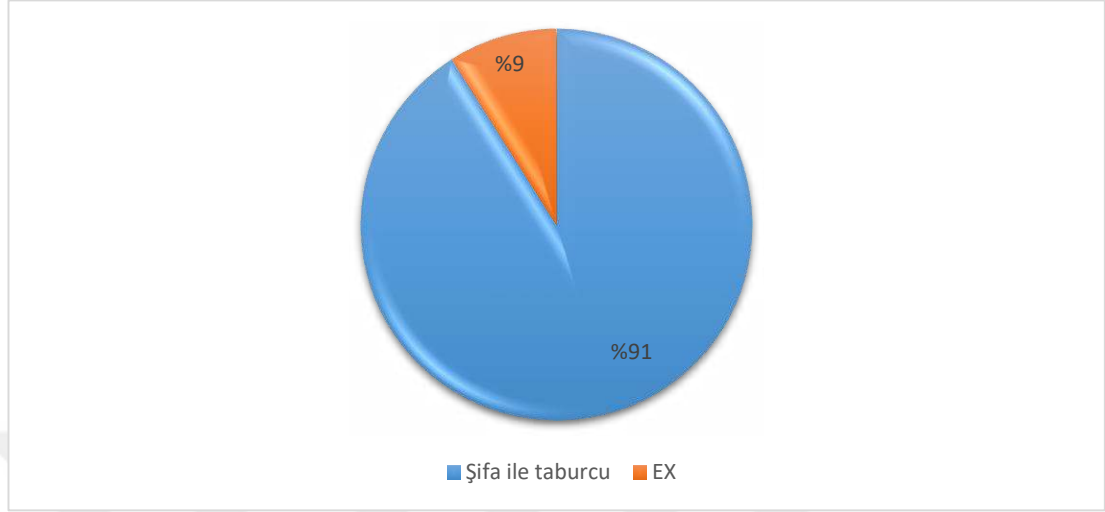


Şekil 4: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları



Şekil 5: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların %91'inin şifa ile taburcu edildiğinin, %9'unun da ex olduğu saptandı, hastaların mortalite oranları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Hastaların mortalite oranlarına göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine göre mortalite oranlarına bakıldığında; şifa ile taburcu hastaların %71,6'sının erkek, %28,4'ünün kadın, ex olan hastaların ise %48,9'unun erkek, %51,1'inin kadın olduğu saptandı. Hastaların cinsiyetleri ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,05$). Özellikle kadın cinsiyette mortalite daha fazla olup istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p = 0.002$).

Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine göre mortalite oranları

			Cinsiyet		Toplam
			Erkek	Kadın	
Mortalite Oranı	Şifa ile taburcu	n	326	129	455
		Satır %	71,6	28,4	100
		Toplam %	65,1	25,9	91
	EX	n	22	23	45
		Satır %	48,9	51,1	100
		Toplam %	4,4	4,6	9
Toplam	n	348	152	500	
	Satır %	69,5	30,5	100	
	Toplam %	69,5	30,5	100	
P=0,002					

Çalışmaya alınan hastaların yaşlarına göre mortalite oranlarına bakıldığında; şifa ile taburcu olan hastaların %3,5'inin 40 yaş ve altı, %40,2'sinin 41-60 yaş arası, %56,3'ünün 60 yaş ve üzeri, ex olan hastaların ise %4,4'ünün 40 yaş altı, %37,8'inin 41-60 yaş arası, %57,8'inin de 60 yaş ve üzeri olduğu saptandı. Hastaların yaş aralıkları ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 3: Hastaların yaş aralıklarına göre mortalite oranları

			Yaş			Toplam
			<40	41-60	>60	
Mortalite Oranı	Şifa ile taburcu	n	16	183	256	455
		Satır %	3,5	40,2	56,3	100
		Toplam %	3,2	36,6	51,2	91
	EX	n	2	17	26	45
		Satır %	4,4	37,8	57,8	100
		Toplam %	0,4	3,4	5,2	9
Toplam	n		18	200	282	500
	Satır %		3,6	40	56,4	100
	Toplam %		3,6	40	56,4	100
P=0,916						

Çalışmaya alınan hastaların diyabet olmalarına göre mortalite oranlarına bakıldığında; şifa ile taburcu hastaların %32,1'inde diyabet olduğu, %67,9'ununda olmadığı, ex olan hastaların %26,7'sinde diyabet olduğu, %73,3'ünde diyabet olmadığı saptandı. Hastaların diyabet ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 4: Hastaların diyabetli olmalarına göre mortalite oranları

			Diyabet		Toplam
			Var	Yok	
Mortalite Oranı	Şifa ile taburcu	n	146	309	455
		Satır %	32,1	67,9	100
		Toplam %	29,2	61,8	91
	EX	n	12	33	45
		Satır %	26,7	73,3	100
		Toplam %	2,4	6,6	9
Toplam	n		158	342	500
	Satır %		31,6	68,4	100
	Toplam %		31,6	68,4	100
P=0,456					

Çalışmaya alınan hastaların hipertansiyon olmalarına göre mortalite oranlarına bakıldığında; şifa ile taburcu olan hastaların %53,4'ünde hipertansiyon olduğu, %46,6'sında hipertansiyon olmadığı, ex olan hastaların %62,2'sinde hipertansiyon olduğu, %37,8'inde de hipertansiyon olmadığı saptandı. Hastaların hipertansiyon ile mortalite oranları oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 5: Hastaların hipertansiyon olmalarına göre mortalite oranları

			Hipertansiyon		Toplam
			Var	Yok	
Mortalite Oranı	Şifa ile taburcu	n	243	212	455
		Satır %	53,4	46,6	100
		Toplam %	48,6	42,4	91
	EX	n	28	17	45
		Satır %	62,2	37,8	100
		Toplam %	5,6	3,4	9
Toplam	n		271	229	500
	Satır %		54,2	45,8	100
	Toplam %		54,2	45,8	100
P=0,258					

Çalışmaya alınan hastaların sigara kullanımlarına göre mortalite oranlarına bakıldığında; şifa ile taburcu olan hastaların %55,3'ünün sigara kullandığı, %44,7'sinin sigara kullanmadığı, ex olan hastaların %46,7'sinin sigara kullandığı, %53,3'ünün de sigara kullanmadığı saptandı. Hastaların sigara kullananlar ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 6: Hastaların sigara kullanımlarına göre mortalite oranları

			Sigara Kullanımı		Toplam
			Var	Yok	
Mortalite Oranı	Şifa ile taburcu	n	251	204	455
		Satır %	55,3	44,7	100
		Toplam %	50,3	40,7	91
	EX	n	21	24	45
		Satır %	46,7	53,3	100
		Toplam %	4,2	4,8	9
Toplam	n	272	228	500	
	Satır %	54,5	45,5	100	
	Toplam %	54,5	45,5	100	
P=0,268					

Tablo 7'de araştırmada yer alan hastaların preoperatif dönemdeki değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldı. Yapılan bağımsız t testi sonucuna göre nötrofil, trombosit/lenfosit, üre, kreatin, hemoglobin ve serbest T3 puan ortalamaları mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Nötrofil, trombosit/lenfosit, üre ve kreatin değerleri ortalaması; ex olan hastalarda daha yüksek iken hemoglobin ve serbest T3 değerleri daha düşüktür. Diğer preoperatif değerlerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 7: Preoperatif laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları

	Mortalite Oram	n	Ort±S.S	P
Lenfosit	Şifa ile taburcu	451	2,33±1,463	0,206
	EX	45	2,04±0,878	
Nötrofil	Şifa ile taburcu	451	5,53±2,045	0,023
	EX	45	6,29±2,944	
Nötrofil/Lenfosit	Şifa ile taburcu	451	0,34±0,515	0,510
	EX	45	0,29±0,458	
Trombosit	Şifa ile taburcu	451	252,12±71,196	0,080
	EX	45	272,07±86,182	
Trombosit/Lenfosit	Şifa ile taburcu	451	122,44±52,032	0,006
	EX	45	145,02±59,824	
Üre	Şifa ile taburcu	455	41,33±18,322	0,000
	EX	45	52,44±31,719	
Kreatin	Şifa ile taburcu	455	1,07±0,501	0,000
	EX	45	1,49±1,766	
Lökosit	Şifa ile taburcu	451	8,80±2,744	0,282
	EX	45	9,27±3,285	
Hemogloblin	Şifa ile taburcu	451	13,33±1,672	0,001
	EX	45	12,47±2,252	
Serbest T3	Şifa ile taburcu	422	4,22±0,989	0,048
	EX	42	3,90±0,850	
TSH	Şifa ile taburcu	422	1,73±2,087	0,846
	EX	43	1,79±1,319	
Serbest T4	Şifa ile taburcu	424	15,99±3,191	0,498
	EX	42	16,33±2,911	
Ejeksiyon Franksiyonu	Şifa ile taburcu	453	55,42±8,877	0,638
	EX	43	54,74±9,941	

Tablo 8’de araştırmada yer alan hastaların postoperatif dönemdeki değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldı. Yapılan bağımsız t testi sonucuna göre trombosit, trombosit/lenfosit, üre ve kreatin puan ortalamaları mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Trombosit ve trombosit/lenfosit değerleri ortalaması, ex olan hastalarada daha düşük iken üre ve kreatin değerleri daha yüksektir. Diğer postoperatif değerlerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 8: Postoperatif laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları

	Mortalite Oranı	n	Ort±S.S	P
Lenfosit	Şifa ile taburcu	454	0,86±0,981	0,738
	EX	36	0,92±0,554	
Nötrofil	Şifa ile taburcu	454	12,84±3,533	0,488
	EX	36	12,53±4,239	
Nötrofil/Lenfosit	Şifa ile taburcu	454	0,00±0,047	0,779
	EX	36	0,00±0,023	
Trombosit	Şifa ile taburcu	455	195,34±68,066	0,005
	EX	36	162,25±65,238	
Trombosit/Lenfosit	Şifa ile taburcu	455	302,11±160,131	0,028
	EX	36	240,67±175,201	
Üre	Şifa ile taburcu	455	42,89±15,170	0,000
	EX	36	61,75±36,491	
Kreatin	Şifa ile taburcu	455	1,09±0,476	0,000
	EX	36	1,83±1,828	
Lökosit	Şifa ile taburcu	455	14,48±3,984	0,804
	EX	36	14,31±4,683	
Hemogloblin	Şifa ile taburcu	455	10,15±1,217	0,230
	EX	36	9,89±1,389	

Tablo 9’da araştırmada yer alan hastaların taburculuk öncesi ölçülen laboratuvar değerlerinin mortalite durumuna göre farklılık gösterip göstermediği bağımsız t testi ile araştırıldı. Buna göre lenfosit, nötrofil, trombosit, trombosit/lenfosit, üre, kreatin ve lökosit değerleri mortalite durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Nötrofil, trombosit/lenfosit, üre, kreatin ve lökosit mortalite durumu ex olanlarda daha yüksek ortalamaya sahip iken; lenfosit, trombosit daha düşük ortalamaya sahiptir. Diğer taburculuk öncesi değerlerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 9: Taburculuk öncesi laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları

	Mortalite Oranı	n	Ort±S.S	P
Lenfosit	Şifa ile taburcu	454	2,76±1,565	0,000
	EX	34	1,79±1,321	
Nötrofil	Şifa ile taburcu	454	7,92±2,449	0,000
	EX	34	14,71±12,097	
Nötrofil/Lenfosit	Şifa ile taburcu	454	0,16±0,409	0,297
	EX	34	0,09±0,288	
Trombosit	Şifa ile taburcu	454	273,57±91,627	0,000
	EX	34	183,24±125,225	
Trombosit/Lenfosit	Şifa ile taburcu	454	116,24±86,139	0,042
	EX	34	148,59±125,810	
Üre	Şifa ile taburcu	455	41,24±17,737	0,000
	EX	34	114,32±100,540	
Kreatin	Şifa ile taburcu	455	1,09±0,612	0,000
	EX	34	2,79±2,409	
Lökosit	Şifa ile taburcu	454	12,19±3,408	0,000
	EX	34	18,21±12,639	
Hemogloblin	Şifa ile taburcu	454	10,91±3,070	0,186
	EX	34	10,21±1,684	

Tablo 10’da preoperatif dönemde ölçülen değerler ile postoperatif dönemde hastalardan elde edilen değerlerin şifa ile taburcu ve ex olan hastalarda nasıl değiştiği bağımlı t testi ile araştırıldı. Buna göre şifa ile taburcu olan hastaların lenfosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, trombosit, trombosit/lenfosit, üre, kreatin, lökosit ve hemogloblin puan ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Lenfosit, nötrofil/lenfosit, trombosit ve hemogloblin puan ortalamaları azalış gösterirken nötrofil, trombosit/lenfosit, üre, kreatin ve lökosit puanları artış göstermiştir. Ex olanlar incelendiğinde üre ve kreatin dışındaki tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; mortalitede düşüş olduğu ve bunun nedenini şifa ile taburcu olan hastaların yüksek sayıda olmasına bağlamaktayız. Aynı zamanda ex olan hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında hastalarda renal yetmezlik, önceden geçirilmiş MI, kronik akciğer hastalığının bulunması veya hastalarda introoperatif gelişen kardiyojenik şok, aortik kros klemp süresi, kardiyopleji kullanımının mortaliteye etki ettiğini düşünmekteyiz.

Tablo 10: Preoperatif—Postoperatif laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları

		Preoperatif		Postoperatif		P
		n	Ort±S.S	n	Ort±S.S	
Şifa ile Taburcu	Lenfosit	450	2,33±1,463	450	0,86±0,985	0,000
Ex	Lenfosit	36	2,03±0,941	36	0,92±0,554	0,000
Şifa ile Taburcu	Nötrofil	450	5,52±2,044	450	12,86±3,535	0,000
Ex	Nötrofil	36	6,22±3,217	36	12,53±4,239	0,000
Şifa ile Taburcu	Nötrofil /lenfosit	450	0,34±0,515	450	0,00±0,047	0,000
Ex	Nötrofil /lenfosit	36	0,31±0,467	36	0,00±0,023	0,000
Şifa ile Taburcu	Trombosit	451	252,12±71,196	451	195,73±68,176	0,000
Ex	Trombosit	36	251,47±68,941	36	162,25±65,238	0,000
Şifa ile Taburcu	Trombosit/Lenfosit	451	122,44±52,032	451	302,76±160,543	0,000
Ex	Trombosit/Lenfosit	36	138,36±58,749	36	240,67±175,201	0,001
Şifa ile Taburcu	Üre	455	41,33±18,322	455	42,89±15,170	0,029
Ex	Üre	36	53,97±35,062	36	61,75±36,491	0,067
Şifa ile Taburcu	Kreatin	455	1,07±0,501	455	1,09±0,476	0,016
Ex	Kreatin	36	1,61±1,961	36	1,83±1,828	0,233
Şifa ile Taburcu	Lökosit	451	8,80±2,744	451	14,50±3,985	0,000
Ex	Lökosit	36	9,19±3,624	36	14,31±4,683	0,000
Şifa ile Taburcu	Hemoglobin	451	13,33±1,672	451	10,14±1,219	0,000
Ex	Hemoglobin	36	12,47±2,336	36	9,89±1,389	0,000

Tablo 11’de preoperatif dönemde ölçülen değerler ile taburculuk öncesi dönemde hastalardan elde edilen değerlerin şifa ile taburcu ve ex olan hastalarda nasıl değiştiği bağımlı t testi ile araştırılmıştır. Buna göre şifa ile taburcu olan hastaların lenfosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, trombosit, lökosit ve hemoglobin puan ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Lenfosit, nötrofil, trombosit ve lökosit puan ortalamaları artış gösterirken nötrofil/lenfosit ve hemoglobin puanları azalış göstermiştir. Ex olanlar incelendiğinde kardiyovasküler komplikasyonların belirteçlerinden olan lenfosit, NLO ve PLR değerlerinde biyolojik ajanlar ile tedavinin 1. ayında anlamlı azalma tespit edilmiş istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Farklılık göstermeme nedeni hastaların taburcu olduktan sonraki dönemde enfeksiyon ve benzeri komplikasyonlar geçirmiş olabileceği düşünülmektedir. Diğer tüm değerler istatistiksel olarak artış veya azalış

göstermiştir. Ex olan hastaların preoperatif ve taburculuk öncesi değerlerine göre nötrofil, üre, kreatin ve lökosit artmış; trombosit ve hemoglobin azalmıştır ($p<0,05$).

Tablo 11: Preoperatif— Taburculuk öncesi laboratuvar sonuçlarına göre mortalite oranları

		Preoperatif		Taburculuk Öncesi		P
		n	Ort±S.S	n	Ort±S.S	
Şifa ile Taburcu	Lenfosit	451	2,33±1,463	451	2,76±1,565	0,000
Ex	Lenfosit	34	2,03±0,969	34	1,79±1,321	0,274
Şifa ile Taburcu	Nötrofil	451	5,53±2,045	451	7,92±2,447	0,000
Ex	Nötrofil	34	6,26±3,287	34	14,71±12,097	0,000
Şifa ile Taburcu	Nötrofil /lenfosit	451	0,34±0,515	451	0,16±0,411	0,000
Ex	Nötrofil /lenfosit	34	0,32±0,475	34	0,09±0,288	2,766
Şifa ile Taburcu	Trombosit	451	252,12±71,196	451	273,92±91,794	0,000
Ex	Trombosit	34	257,26±66,308	34	183,24±125,225	0,003
Şifa ile Taburcu	Trombosit/Lenfosit	451	122,44±52,032	451	116,35±86,353	0,132
Ex	Trombosit/Lenfosit	34	142,15±58,263	34	148,59±125,810	0,764
Şifa ile Taburcu	Üre	455	41,33±18,322	455	41,24±17,737	0,913
Ex	Üre	34	55,00±35,76	34	114,32±100,540	0,001
Şifa ile Taburcu	Kreatin	455	1,07±0,501	455	1,09±0,612	0,266
Ex	Kreatin	34	1,65±2,013	34	2,79±2,409	0,002
Şifa ile Taburcu	Lökosit	450	8,78±2,736	450	12,20±3,404	0,000
Ex	Lökosit	34	9,21±3,699	34	18,21±12,639	0,000
Şifa ile Taburcu	Hemoglobin	450	13,34±1,667	450	10,91±3,079	0,000
Ex	Hemoglobin	34	12,35±2,321	34	10,21±1,684	0,000

5 TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi dünya üzerinde çok sık yapılan büyük ve komplike ameliyatlardan birisidir [72]. Bu ameliyat sonucunda sadece kalp ve damarlar değil vücudun bütün organları ve sistemleri etkilenmektedir. Cerrahi risk faktörlerinin yanı sıra hastaya da ait risk faktörlerinin ameliyatların başarısı üzerine etkisi büyüktür [73]. Dünya nüfusunun yaşlanması, kötü beslenme ve eşlik eden yandaş birçok komplike hastalıklar kişinin damar yapısını bozmakta ve yapılacak işlemin başarı olasılığını düşürmektedir [74]. Operasyon sonrası gelişen her türlü morbidite kişinin bundan sonraki yaşayacağı hayatın konforunu azaltmaktadır. Ayrıca mali yük olarak da karşımıza çıkmaktadır [75]. Ameliyat sonrası oluşabilecek komplikasyonların tahmin edilebilmesi ve önlenmesi bakımından çeşitli faktörler ön plana çıkmaktadır [76]. Kardiyak semptomların ortaya çıkış zamanını belirleyen aterosklerotik olayın ilerleme hızıdır [77]. Ateroskleroz başladıktan sonra devamlı ilerleme gösterir ve zemininde inflamasyon vardır.

Bu süreçte inflamasyon ile ilgili kanın şekilli elemanları ve inflamasyon belirteçleri aktif şekilde rol oynamaktadır [78]. Özellikle aterosklerozun plak yırtılması aşamasında ve buna bağlı olarak bu sürecin ilerleme aşamalarında nötrofil, lenfosit ve plateletler aktif şekilde rol oynamaktadırlar. Nötrofiller kanın hiperkoagülabilesi ve viskozitesi ile ilgilidirler ve endotelyal yüzeyde gerçekleşen mikrovasküler hasardan sorumludurlar [79, 80].

Plateletler ise plak destabilizasyonu, plak rüptürü ve pıhtılaşma kaskadında aktif şekilde rol oynamaktadırlar [81]. Kırmızı hücre dağılım genişliği, eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliği gösteren bir belirteçtir [82]. Yükselmiş RDW, değişmiş eritrosit şekli, işlevsiz eritrositler ve bunlara bağlı olarak da kısalan eritrosit ömrü hakkında fikir vermektedir [83]. RDW genel popülasyonda bir mortalite belirleyicisi olarak kabul edilir [84]. Kırmızı hücre dağılım genişliği demir eksikliğinin bir göstergesi olarak kullanılmakta olup kardiyovasküler morbidite ve mortalitesiyle de yakından ilişkilidir [85, 86].

Kardiyovasküler hastalık (KVH), Batı dünyasının önde gelen ölüm nedenidir [87]. En sinsi formlarından biri ateroskleroz nedeniyle gelişen koroner kalp hastalığıdır [88].

Birçok değişkeni içeren risk sınıflama modelleri klinik olarak ortaya konulsa da önemli olan her zaman kolayca elde edilen ve yaygın olarak kullanılan, daha fazla veri ile daha iyi bir risk değerlendirme modeli bulmaktır. Aterosklerozun bütün evrelerinde, enflamatuvar sürecin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [89]. Birçok çalışmada lökosit ve tiplerinin kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede önemli birer enflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir [90, 91]. Kronik kalp hastalığı (KKH) için birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da, hastalığın tüm koşullarını tam olarak dikkate almamaktadırlar. Bu nedenle, ek biyo-belirteçler ve özellikle enflamatuvar belirteçler için araştırmalar devam etmektedir. Enflamatuvar belirteçlere olan ilginin çeşitli nedenlerden ötürü garanti altına alınması gerekir. Monositler, lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller de dahil olmak üzere çeşitli tipte enflamatuvar hücre, KVH'de rol oynamaktadır [92, 93]. Diferansiyel hücre sayımları düşünüldüğünde, orta derecede yükselmiş eozinofil sayısı ile hastalık riskinin yanı sıra nötrofil, eozinofil ve monosit (lenfosit hariç) sayıları ve hastalık insidansı arasında da bir korelasyon bulunmuştur. Paris Prospektif Çalışması II'de [93] monosit sayısındaki her bir 100 hücre/mm³ artış için KKH riskinin 1.15 kat arttığı ortaya konulmuştur.

İngiltere'deki iki çalışmada [94], en yüksek yaşa göre ayarlanmış KKH göreceli oranı, lökosit sayısı en yüksek olan erkeklerde olduğu bulunmuş, hatta bu oranın nötrofil, eozinofil, lenfosit, monosit veya bazofiller için iki katından daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, nötrofil ve eozinofil sayıları ile hastalık insidansı arasında pozitif bir korelasyon görülmüş, ancak lenfosit, monosit veya bazofil sayısı ile hastalık insidansı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Enflamasyonun, lökositozdan da anlaşılacağı üzere, hastalığın nedeni veya sonucu olduğuna dair hiçbir veri yoktur. Bu soruyu cevaplamak için gelecekteki ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ortaya çıkan kanıtlar, enflamasyona dair serum belirteçlerinin KKH için önemli belirleyiciler olabileceğini düşündürmektedir. Uzun süreden beri, eritrosit sedimentasyon hızının KKH için bağımsız bir belirleyici olduğu bilinmektedir [95].

KKY hastalarda, düşük lenfosit sayısı veya düşük lenfosit yüzdesi mortaliteyi belirlemektedir. Bu düşünce, Omen ve ark. [96] tarafından yapılan çalışma ile güçlenmiştir. Normal lenfosit sayıları olan hastalarda, bir ile dört yıllık sağ kalım oranlarının %90 ve %73 olduğunu, düşük lenfosit sayımı olanlarda ise bu oranın %78 ve %34 olduğunu bulmuşlardır. Acanfora ve ark. [97] lenfosit sayısı ile toplam mortalite ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir.

Üç yıllık mortalite oranı, lenfosit sayısı $< \%20$ olanlarda %64 iken, lenfosit sayısı $> \%20$ olanlarda %40 olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). Mortalitenin çok değişkenli düzeltilmiş risk oranıysa 1.73 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı [CI] 1,21 ile 2,48 arasında, $p=0,0026$). KAH olan hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada [96], düşük ($< \%20$) göreceli lenfosit sayısına (%92'ye karşılık %3) kıyasla normal lenfosit sayısına sahip hastalarda beş yıllık sağkalımın önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada [98], düşük lenfosit sayısı veya düşük lenfosit yüzdesinin negatif bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda preoperatif ve postoperatif lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı değil iken, taburculuk öncesi lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Taburculuk öncesi lenfosit değerleri şifa ile taburcu olanlara göre daha düşük görüldü ve bu durum artan mortalite ile ilişkili bulundu.

Hastalık görülmeyen deneklerle yapılan retrospektif çalışmalarda, lökosit sayısının ve KKH ile korele olduğu gösterilmiştir. Büyük, retrospektif bir beş yıllık kohort çalışmasında [99], yüksek lökosit sayısının sadece akut koroner sendromların meydana gelmesi ile ilişkisi gösterilmekle kalmamış, aynı zamanda bu referans lökosit sayısının hiçbir stabil angina veya anlamlı bir KKH meydana gelmemiş hastalara kıyasla hastalıklı bireylerde daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Lökosit sayımı, kalp yetmezliğinin bir belirleyicisi gibi görünmektedir. TIMI-10A ve -10B tromboliz çalışmalarında [100], çok değişkenli bir modelde potansiyel karıştırıcı değişkenler için ayarlamalar yapıldıktan sonra dahi, yüksek lökosit sayıları yeni kronik kalp yetmezliği (KKY) veya şok gelişimiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur [101]. Furman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada lökosit sayısının akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken dönem mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu

gösterilmiştir [102]. Yüksek lökosit sayıları da MI'lı hastalarda kalp yetmezliği ve bir yıl için mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lökosit sayısının KKH ile korelasyonu ve KKH olanlarda lökosit sayısının bir risk faktörü ve prognostik indikatör olarak kullanımı ile ilgili araştırmalar, aterosklerozun enflamatuar bir hastalık olduğu yönündeki mevcut anlayışla tutarlıdır [88]. Bu anlayışa göre, endotel hasarından sonra monositler periferik kandan damar duvarına geçer. İçeri alınan bu monositler, aterosklerotik lezyon içinde elastaz ve kollajenaz gibi metalloproteinaz enzimleri salgılayan makrofajlar olarak farklılaşır [88, 103, 104]. Buna ek olarak, degradatif proteazları salgılayan veya indükleyen nötrofiller ve mast hücreleri de plakta birikmeye başlar. Zamanla, enflamatuar hücrelerin içeri alınıp ve birikmesi, plağın lipid ve enflamatuar hücre içeriğini artırarak, adventisya ve intimada kapsamlı neovaskülarizasyona neden olur [105, 106, 107]. Aterosklerotik plak, rüptüre karşı daha savunmasız hale gelir ve kardiyovasküler olaylara yol açar [108]. Plak rüptürü meydana geldiğinde, genellikle bunu duvar veya tıkaçıcı koroner tromboz ve lümen enflamasyonu alanlarındaki veya yakınındaki maruz kalan intimal dokuda dinamik vazokonstriksiyon takip eder [109, 110]. Çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışma, lökosit sayısının KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, KVH olmayan bireyler için gelecekteki kardiyovasküler olayların için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve KVH sahibi hastalarda gelecekteki olayların prognostik bir belirteci olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, operasyon öncesi artmış beyaz kan hücresi (WBC) sayısının perkütan koroner girişim sonrası uzun süreli mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [90]. Başka bir çalışmada lökosit sayısı ile KKH arasındaki ilişki klinik risk değerlendirmesi ve prognoz açısından sonuçlar tartışılmıştır [111]. Yine bir çalışmada, diferansiyel lökosit sayısının bir risk belirteci olarak kullanımı incelenmiştir. Hiroşima ve Nagazaki Yetişkin Sağlık Çalışmasında [92], toplam lökosit sayısının büyük bir popülasyonda hastalısız bireylerde KKH insidansı ile pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli retrospektif ve vaka kontrol çalışmasında, toplam ve diferansiyel lökosit sayıları ile KAH arasındaki ilişki incelemiştir. Koroner anjiyografi yapılmış hastalarla gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada [112], hem toplam lökosit sayısı ve hem de bant nötrofil sayısının koroner ateroskleroz ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu bulunmuş olmasına rağmen,

diğer risk faktörlerine göre ayarlandığı zaman total lökosit sayısı ile olan korelasyon önemini kaybetmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların preoperatif ve postoperatif lökosit değerlerinde herhangi bir anlamlılık olmadığı saptandı ($p>0,05$). Taburculuk öncesi değerlerinde ise belirgin bir yükselme gösterdiği ve mortaliteyi arttırdığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Bazı araştırmacılar anjiyografik olarak belgelenmiş KAH'lı hastaların koroner sinüslerinde nötrofil agregasyonu ve oksidaz aktivitesinde artış olduğunu gözlemlemişlerdir [113]. Oksijen radikalleri aterosklerotik süreçte önemli bir rol oynarlar, fakat bunların yıkıcı etkileri, en azından teoride, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerle önlenabilir [114]. Proteolitik enzimlerde diğer bir muhtemel arteriyel hasar kaynağıdır. Yamanaka ve arkadaşlarının [115] yaptığı başka bir çalışmada, nötrofillerin bağışıklık sistemini inhibe etmiş olabileceği bildirilmiştir. Arruda ve ark. [116] nötrofil sayısındaki artışın, miyokard enfarktüsü hastalarda kalp yetmezliği insidansında artışla ve uzun dönemde mortaliteyle birbirinden bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Aktif nötrofiller, doku zedelenmesinden sorumlu olan miyeloperoksidaz gibi bir dizi proteolitik enzimi serbest bırakır [117]. Maseri ve ark. [118] akut MI'lı hastalarda nötrofil sayısının unstabil anjina veya stabil anjina olanlardan çok daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda postoperatif nötrofil değerlerinde herhangi bir anlamlılık gözlenmezken ($p>0,05$) preoperatif ve taburculuk öncesi nötrofil değerlerinin KVH üzerinde etkili olduğu, yüksek nötrofil sayısı ile mortalite artışı üzerine ilave bilgi sağlanabildiğine dair sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,05$).

Kardiyovasküler hastalıklarda enflamatuar belirteçlerin rolü kapsamlı olarak araştırılmış ve geçmişte çeşitli enflamatuar belirteçler ve kardiyovasküler hastalıklar arasında tutarlı bir ilişki kurulmuştur. Nötrofil lenfosit oranı, bu tür enflamatuar belirteç listesine yeni eklenmiştir. Tam kan sayımı üzerinden diferansiyelle hesaplanan NLO, geleneksel olarak kullanılan belirteçlere ek olarak çeşitli kardiyovasküler hastalıklara sahip hastaların risklerini derecelendirmeye yardımcı olabilecek, ucuz, kolay temin edilebilen ve yaygın olarak bulunabilen bir enflamasyon belirtecidir. Kardiyovasküler hastalıklara dair önemli belirteçlerden arteriyel sertlik ve yüksek

koroner kalsiyum skoru ile de ilişkili bulunmuştur. NLO, akut koroner sendromlu hastalarda kısa ve uzun süreli mortaliteye ilişkin bir belirleyici olmasının yanı sıra, stabil koroner arter hastalığında da bağımsız bir belirleyici olarak rapor edilmektedir. Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında artmış ventriküler aritmi riski ve PKG endikasyonlarından bağımsız olarak PKG uygulanan hastalarda daha uzun süreli mortaliteyle ilişkilidir. İleri kalp yetmezliği ile başvuran hastalarda, NLO yüksekliğinin bu hastalarda daha yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [119]. Olumsuz kardiyovasküler olaylar ve kötü prognoz için NLO'nun belirleyici gücü aterosklerotik hastalıklar için de geçerlidir. WBC'ler ve alt tipleri aterosklerotik kalp hastalığı ile yakından ilişkili olduğundan, aterosklerotik hastalık süreçlerinde gelecekteki kardiyovasküler olayların belirlenmesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir [120]. Turak ve ark. [121] çıplak metal stent restenozunun belirlenmesinde yararlı bir belirteç olarak NLO'yu önermişlerdir. Başka bir çalışmada da NLO ile KKH'nin şiddeti arasındaki olası bir ilişki incelenmiş olup, bu çalışmada yüksek NLO ciddi aterosklerozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [122]. Daha önceki birçok çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olan hastaların morbidite ve mortalitesinin, nötrofil ve lenfopeni gibi lökosit alt tiplerindeki sistemik değişikliklerle ve artmış NLO oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [115]. Artmış NLO oranı, postoperatif dönemde sadece hastanın bağışıklık durumunu değerlendirmekle kalmaz, aynı zamanda morbidite ve mortalite açısından da değerli ipuçları sağlar. Ayrıca, klinik uygulamada bunun ölçümü ucuz ve kolaydır [123]. NLO, enflamatuvar ve enfeksiyöz durumların öngörülmesinde, saptanmasında ve ayrıca bunların postoperatif komplikasyonları açısından da yararlıdır [124, 125]. NLO, hem akut enflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir [79]. Takahashi ve ark. [126] lenfopeninin postoperatif enfeksiyon gelişmesine yol açan immüno depresyon bir duruma işaret ettiğini göstermiştir. Lenfopeninin, aktif lenfosit alt gruplarının doku sekestrasyonuna ek olarak periferik kan ve kemik iliği havuzları arasında yeniden dağılımı nedeniyle meydana gelebileceği öne sürülmüştür [127]. Miyokard enfarktüsünün tetiklediği enflamatuvar reaksiyonun, hayvanlarda çeşitli immünolojik hücrelerin aktivasyonu yoluyla ateroskleroza hızlandırdığı gösterilmiştir [128]. İnsanlarda da böyle bir bağlantının

ortaya çıkabileceği ve NLO sayesinde de risk altındaki hastaların saptanabileceği varsayılabilir. Literatürlerde, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli durumlarda morbidite ve mortalitenin bağımsız bir prognostik faktörü olarak NLO'nun ilişkisine dair çok sayıda örnek bulunmaktadır. Yine de, bu çalışmaların hiçbirinde sağlıklı popülasyondan gelen verilere yönelik bir eşik noktası belirlenmemiş olduğu gibi normal kontrollerden gelen veriler de kullanılmamıştır. Bu çalışmalardan bazıları, eşik değerini medyana, üst çeyreğe veya duruma özgü eğriye göre alınmıştır [129, 130, 131].

Bizim çalışmamızda hastaların preoperatif, postoperatif ve taburculuk öncesi NLO laboratuvar değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Ancak hastaların preoperatif postoperatif laboratuvar değerleri kıyaslandığında postoperatif NLO değerlerinin hem şifa ile taburcu olanlarda hem de ex olanlarda düştüğü görüldü bu durum ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; mortalitede düşüş olduğu görüldü. Bunun nedenini şifa ile taburcu olan hastaların yüksek sayıda olmasına bağlamaktayız. Aynı zamanda ex olan hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında hastalarda renal yetmezlik, önceden geçirilmiş MI, kronik akciğer hastalığının bulunması veya hastalarda introoperatif gelişen kardiyojenik şok, aortik kros klemp süresi, kardiyopleji kullanımının mortaliteye etki ettiğini düşünmekteyiz.

Nötrofillerin lenfositlere oranı, toplam lökosit sayımıyla elde edilemeyecek bilgiler sağlamaktadır. NLO ayrıca diyabetik hastalarda [132] böbrek fonksiyonlarında bozulmayla da ilişkili olup, aynı zamanda arteriyel sertlik ve koroner kalsiyum skoruyla da ilişkilidir [133]. NLO, çeşitli koşullarda uzun süreli prognozla anlamlı ölçüde ilişkilidir. Örneğin, Azab ve ark. [134] 4 yıllık takipli çalışmalarında, diyabetes mellituslu hastalarda NLO'nun istenmeyen kardiyak olaylarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir takipli çalışmada, NLO'nun bağımsız bir kardiyovasküler mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir [135]. Tamhane ve ark. [136] yaptıkları çalışmada NLO'nun kademeli risk değerlendirmesinde yararlı bir belirteç olduğunu, ayrıca akut koroner sendromlardan sonra prognoz belirlenmesinde yararlı olduğunu göstermiştir. Wang ve ark. [137] diyet ve egzersizin NLO değerleri üzerindeki pozitif etkisini göstermiştir.

Bir çalışma tip 2 diyabetik hastalarda monosit ve nötrofillerin düzeyinde bulunan CD11b ve CD18 gibi markerların ekspresyonunun arttığını, bu durumun ise açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak nötrofillerin endotele adezyonunu artırdığını göstermiştir [138, 139]. Nötrofilinin, diyabetik hastalarda kötü prognoza katkısının mekanizması, artmış plazma kortizol [140], leptin [141] ve insülin seviyeleri ile açıklanmaktadır [142]. Leptin, kemik iliği uyarımı yaparak lökosit sayısının artmasından sorumlu olabilir. Diyabetik hastalarda glikasyon son ürünleri lökositlerin aktive olmasına katkı sağlar ve aktive olmuş lökositler, nötrofiller ve salınmış sitokinler aracılığı ile serbest oksijen radikalleri salınımına yol açarak endotel hasarına yol açar. Tip 2 diyabetik hastalarda özellikle IL-6, TNF- α , ve adinopektinler gibi proinflamatuvar sitokinler artmıştır [143]. Reaktif oksijen radikalleri üzerinden aterosklerozisi tetikler, endotelyal disfonksiyon ve plak rüptürüne yol açar. Diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları olan insanlarda daha yüksek NLO düzeyleri olup NLO, kontrolsüz nötrofil aktivasyonu ve azalmış düzenleyici T hücre aktivitesi ile sistemik inflamasyonda belirleyici bir rol almaktadır [144]. Çalışmalar göstermiştir ki tip 2 diyabetik hastalarda lökositler ve alt grupları ile makrovasküler lezyonlar arasında ilişki saptanmıştır [145, 146].

Çalışmamıza alınan hastaların diyabet olmalarına göre mortalite oranlarına bakıldığında; şifa ile taburcu hastaların %32,1'inde diyabet olduğu, %67,9'unda da olmadığı, ex olan hastaların %26,7'sinde diyabet olduğu, %73,3'ünde de diyabet olmadığı saptandı. Hastaların diyabet ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Literatür çalışmalarında diyabet hastalarında daha yüksek NLO düzeyleri olduğu ve diyabetin kalp hastalıkları ile bağlantılı olduğu bildirilse de, çalışmamızdaki diyabet hastalarının az olmasından kaynaklı ve hastaların diyabetten bağımsız preoperatif, postoperatif ve taburculuk öncesi NLO laboratuvar değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldüğünden ($p>0,05$) mortaliteyi etkilemediğini düşünebiliriz.

Hastalıksız olgularla yapılmış iki vaka kontrol çalışmasında [147, 148], lökosit sayısı ve KKH arasındaki korelasyon doğrulanmıştır. Cinsiyet, yaş ve risk açısından eşleşen deneklerle yapılan çalışmalardan birinde, hastalardaki ortalama lökosit sayısının kontrol deneklerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($8.000/\text{mm}^3$ 'e

karşılık $7.500/\text{mm}^3$) [149]. Koroner aterosklerozun primer önlenmesi için Helsinki Kalp Çalışmasından bir dislipidemik erkek kohortu kullanan bir başka çalışmada, hastalardaki lökosit sayısının, kontrol grubunda kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, sigara içenlerden WBC sayısı yüksek olanların, sigara içmeyenlere göre hastalık açısından daha yüksek risk grubunda olduğu belirlenmiştir. WBC sayısı sigara içenlerde genellikle daha yüksektir, ancak WBC, KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğundan dolayı, bunların etkisi çoğunlukla birbirine eklenir. Bizim çalışmamızda kronik baypass ameliyatına alınan hastaların %54,5'inin sigara kullandığı, %45,5'inin de sigara kullanmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Şimdiye kadar yapılan incelemelerde lökosit sayısı ve KKH arasındaki ilişkilere odaklanmış olunmasına rağmen, diğer kan hücresi sayıları ve ölçümlerinin de riskle ilişkisi olduğu bildirilmiştir [150]. Eritrosit sayısının karotis aterosklerozu [151], koroner arter stenozu ve hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir [150]. Hematokritin, karotis aterosklerozu [151], koroner yetmezlik [152], KKH insidansı [153], MI insidansı ve KKH mortalitesi ile korele olduğu gösterilmiştir [154, 155]. Kan viskozitesinin ise, karotis aterosklerozu ve hastalık mortalitesi ile korele olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda preoperatif Hb değerlerinde anlamlı fark izlenmesine rağmen ($p<0,05$), postoperatif ve taburculuk öncesi Hb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hastaların mortalite takiplerinde Hb değerlerinin belirgin bir azalma eğilimi göstermediği saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmesine rağmen, daha çok sık tekrarlanan kan tetkikleri ve saptanamayan minör kanama komplikasyonlarına bağlı olabileceği düşünüldü. Hb değerleri mortalite açısından anlamlı bir prognostik gösterge olabilir ancak Hb değerleri ile kısa dönem mortalite arasındaki ilişkinin saptanması açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç var gibi görülmektedir.

Trombosit sayısı kardiyovasküler sonuçları belirlemese de [156, 157], daha büyük bir trombosit büyüklüğü KAH [156] ve MI [158] ile korele olabilmiştir. Trombositler bir dizi anjiyogenez promotörü ve inhibitörü içerdiklerinden dolayı, yara iyileşmesi, tümör büyümesi ve iskemiye yanıt olarak yeni kan damarlarının büyümesini düzenlemektedir [159]. Trombositlerde bulunan anjiyogenez promotörleri

arasında vasküler endotelial büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü yer alır [159]. Ayrıca, anjiyogenezini teşvik ettiği bilinen matriks metalloproteinazlar da trombositlerde bulunmaktadır. Trombositlerde bir dizi anjiyogenez inhibitörü bulunur. Bunlar arasında anjiyostatin özellikle koroner kollateral gelişiminde önemlidir. Son zamanlarda, anjiyostatinin, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu bağlamında azalmış koroner anjiyogeneze aracılık etmede rol oynadığı [160], ayrıca koroner by-pass ameliyatı olan hastalarda perikardiyal sıvıda anjiyostatin seviyeleriyle de negatif bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir [161]. Yine de, trombositoz genellikle koroner arter hastalığı ile ilişkilidir ve ters bir prognostik belirteç olarak bildirilmiştir [162, 163, 164]. Patolojik olarak artmış trombosit sayısına sahip hastaların yüksek trombotik komplikasyon riski taşıdığı bildirilmiştir [165]. Ayrıca, trombositler hem aterogenezi başlatır hem de komplikasyonlarını tetikler [162]. Dolayısıyla, daha yüksek trombosit sayısı, hem kardiyovasküler hastalığın gelişiminde hem de sonuçlarında rol oynayabilmektedir. Aterosklerozun patogenezindeki rolüne ek olarak, inflamasyonun esas olarak endotel fonksiyonunu etkileyerek kollateral formasyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir [166]. Ayrıca, düşük dereceli enflamasyon, çeşitli enflamatuvar mediatörlerin megakaryositik proliferasyonu uyardığı ve göreceli trombositoz ürettiği için, altta yatan enflamasyonu yansıtan dolaşımdaki trombosit sayısını [167] ve ortalama trombosit hacim seviyelerini arttırabilmektedir [168]. Ayrıca birçok makalelerin de belirttiği üzere, lenfopeni aterosklerozun ilerlemesiyle ilişkilidir. Aterosklerotik lezyonlarda lenfosit apoptosisi, aterosklerotik yükü giderek arttıran lenfopeni ile sonuçlanabilir. Aynı şekilde, düşük bir periferik kan lenfosit sayısı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [96, 97, 169]. Sonunda, hem trombositoz hem de lenfositopeni sistemik inflamasyon derecesiyle korelasyona sahip olup, trombosit-lenfosit oranı (PLR) bu iki hematolojik indeksi birleştiren yeni bir belirteçtir.

Bizim çalışmamızda hastaların preoperatif trombosit/lenfosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p: 0,001$; $p<0,05$). Preoperatif PLR yüksekliği mortaliteyi arttıran bir belirteç olarak görüldü. Ayrıca hastaların postoperatif ve taburculuk öncesi trombosit/lenfosit değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p: 0,001$; $p<0,05$). Postoperatif

PLR düşüklüğünün, taburculuk öncesi PLR yüksekliğinin mortaliteyi arttırdığı görüldü.

Solunum yetmezliği, koagülopati, böbrek yetmezliği, nörobilişsel defektler ve miyokart disfonksiyonu gibi çok organlı sistem disfonksiyonu, hiperinflamatuvar kaskadlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [170]. Çoklu organ disfonksiyonu ile hiperinflamatuvar durum arasındaki çapraz ilişki nedeniyle, çalışmamızda, renal yetmezlik, postoperatif enfeksiyon ve solunum problemleri gibi postoperatif komplikasyonları olan hastalar araştırmanın evreninden çıkarıldı.

Bizim çalışmamızda preoperatif, postoperatif ve taburculuk öncesi kreatin değerleri istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Ancak kreatin değerlerinin sadece mortalite gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterdiği saptandı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı da olsa bu durumun, gelişen kardiyojenik şok ve multi organ yetmezliği nedeni ile iskemik nedenlere bağlı olarak oluştuğu ve bu biyokimyasal parametrenin prognostik olarak anlamlı olmayacağı düşünüldü.

6 SONUÇLAR

1. Hastaların %69,5'inin erkek, %30,5'inin de kadın olduğu saptandı.
2. Hastaların %3,6'sı 40 yaş ve altı, %40'ının 41-60 yaş arası, %56,4'ünün de 60 yaş ve üstü olduğu görüldü.
3. Çalışmaya alınan hastaların 455'inin (%91) şifa ile taburcu edildiği, 45'inin de (%9) EX olduğu saptandı.
4. Preoperatif dönemdeki değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldığında; nötrofil, trombosit/lenfosit, üre, kreatin, hemoglobin ve serbest T3 puan ortalamaları mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Nötrofil, trombosit/lenfosit, üre ve kreatin değerleri ortalaması ex olan hastalarda daha yüksek iken; hemoglobin ve serbest T3 değerleri daha düşüktür. Diğer preoperatif değerlerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).
5. Postoperatif dönemdeki değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldığında; trombosit, trombosit/lenfosit, üre ve kreatin puan ortalamaları mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Trombosit ve trombosit/lenfosit değerleri ortalaması ex olan hastalarada daha düşük iken; üre ve kreatin değerleri daha yüksektir. Diğer postoperatif değerlerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).
6. Taburculuk öncesi değerlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldığında; lenfosit, nötrofil, trombosit, trombosit/lenfosit, üre, kreatin ve lökosit değerleri mortalite durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Nötrofil, trombosit/lenfosit, üre, kreatin ve lökosit mortalite durumu ex olanlarda daha yüksek ortalamaya sahip iken; lenfosit, trombosit daha düşük ortalamaya sahiptir.

Preoperatif NLO ve PLR değerlerinin basit ve ucuz testler olduğu evrensel olarak bilinmesine rağmen, çalışmamızda sadece preoperatif PLR yüksekliğinin bypass ile operasyona alınan hastalarda kısa dönem mortalite ve morbidite açısından anlamlı bilgi sağladığı görülmüştür.

7 KAYNAKLAR

- [1] Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. Published 2007;154(5):995–1002.
- [2] Duffy BK, et al. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol 2006;97:993-996.
- [3] Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisati. Thromb Haemost 2011;106:591-599.
- [4] Esener Z. Türkiye'de Anesteziyolojinin Gelişimi. Türkiye'de Anesteziyoloji, Tek Ofset Basım, İstanbul. 1989:1-4.
- [5] Evers AS, Crowder C. Cellular and molecular mechanisms of anesthesia. Clinical anesthesia. 2006;5:111-32.
- [6] Lichtor JL. Psychological preparation and preoperative medication. In: Miller RD, ed. Anesthesia. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990:895-928.
- [7] Complications of Regional Anesthesia: New York, N.Y.: Springer V, 2007.
- [8] Erdem MK, Özgen S, Coşkun F. Obstetrik Anestezi ve Analjezi. In: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kışnişçi H, Gökşin E (Eds.) Melisa Matbaacılık, Ankara. 1996; p: 173-86.
- [9] Mimaroglu C. Obstetrik Anestezi. XXIX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 17-22 Ekim 1995, Mersin: Gelişme Kurs Kitabı, 1995: 62-71.
- [10] Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. baskı. Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul 1997;48:991-98.

- [11] Shnider SM, Levinson G. Anesthesia for Obstetrics, In Miller RD (Ed.) Anesthesia, 4th ed. Vol. 2, New York: Churchill Livingstone, 1994;2031–2076.
- [12] Grocott HP, Stafford Smith M, Mora Mangano CT. Cardiopulmonary Bypass Management and Organ Protection. In: Kaplan JA, Reich DL, Savino JS, eds. Kaplan's Cardiac Anesthesia. The Echo Era. 6th ed, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011: 838-888.
- [13] Jameel S, Colah S, Klein AA. Recent advances in cardiopulmonary bypass techniques. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 2010;10(1):20-23.
- [14] Aaron B, Chaney MA, London MJ. Anesthetic Management During Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review Anesth Analg 2015;120(4):749-769.
- [15] Moore J, Martinez G. Cardiopulmonary bypass. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2015;16(10):498-503.
- [16] Meymaris M. Chemistry and physiology of local anaesthesia. Br. J. Of Anaesth; 1975;47: pp: 164.
- [17] Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy. A publish division of Prentice –Hall United States of America, 1985.
- [18] Adriani JMD. Regional anestesi techniques and clinical applications. 4th edition. Missouri Warren H. Gren Inc, 1985.
- [19] Macintosh R, Lee İA. Lumbar Puncture and Spinal Analgesia, 3th Ed., Churchill Lingstone London, 1973;15.
- [20] Oktay Ş, Atagündüz P. Farmakoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.

- [21] Kalaycı G. Durdurulmuş kalpte retrograd perfüzyonun myokardı korumadaki etkinliği. Doçentlik tezi. İstanbul 1980.
- [22] Abd-Elfattah AS, Jessen ME, Hanan SA, Tuchy G, Wechsler S. Is adenosine 5'triphosphate derangement or free-radikal-mediated injury the major cause of ventricular dysfunction during reperfusion? Circ 1990;82 (suppl. IV): 341-50.
- [23] Gibbon JH RJ. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954;37:171-173.
- [24] Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery. J Thorac Surg 1954;28:331-334.
- [25] Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. Mayo Clin Proc 1954;30:201-202.
- [26] GA R. Autonomic and cardiovascular function in the geriatric patient. Anesthesiol Clin North Am, 2000;18: p. 31-46.
- [27] Zaugg ML. Respiratory function in the elderly. Anesthesiol Clin North Am J Case Rep, 2000;18: p. 47-57.
- [28] Forrester JS, Merz NB, Bush TL, et al. Task Force 4. Efficacy of risk factor management. JACC 1996;27:991-1006.
- [29] Beck C. The development of a new blood supply to the heart by operation. Ann Surg 1935;102:801-802.
- [30] Woo YJ, Gardner TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. In: bChon LH, Edmuds LH. Cardiac surgery in the adult: 2003:581-625.
- [31] Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessel and a transplanted internal mammary artery. Can Med Assoc J 1946;55:117119.

- [32] Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-736.
- [33] Gruendzig AR. Transluminal dilatation of artery stenosis. *Lancet* 1978;2: 263-266.
- [34] Kolessov VL. Mamary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-544.
- [35] Goetz RH, Rohman M, Haller JD. Internal mammary –coronary anastomosis: a nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378-386.
- [36] Bishop ML, Duben JL, Fody EP. Clinical chemistry, Principles, procedures, correlations. Chapter 20. Fourth edition, New York: 2000;429-430.
- [37] <http://www.kvc.hacettepe.edu.tr/pdf/ekc007.pdf> Erişim Tarihi: 02.11.2017.
- [38] Cohn LH. Cardiac Surgery In the Adult. Fourth Edition. Mill M, Anderson R.H, Cohn LH. Chapter 2 Surgical anatomy of the heart, 2011.
- [39] Thygesen K, Alpert J S, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction, 2012 Oct 16;126(16):2020-35. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
- [40] Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC: Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1981;63:519-26.
- [41] Moise A, Lesperance J, Theroux P: Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease. Analysis of 313 on-operated patients. *Am J Cardiol* 1984;54:1176-81.
- [42] Loop F: Progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;311:851-3.

- [43] Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-1266.
- [44] Rasenson RS, Beyond low-density lipoprotein cholesterol: a perspective on low high-density lipoprotein disorders and Lp(a) lipoprotein excess. *Arch Intern Med* 1996;156:1278-84.
- [45] http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/kalp_damar/dr_mehmet_erin_tuysuz.pdf
Erişim Tarihi: 05.11.2017.
- [46] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262-1347.
- [47] Kolesov VI, Kolesov EV. Twenty years results with internal thoracic artery coronary artery anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:360-361.
- [48] Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;121:378-386.
- [49] Carpentier A, Guermonperez JL, Deloche A, Frechette C, Dubost C. The aorta to coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-121.
- [50] Calaiore AM, Teodori G, Di Giammarca G, D'Annunzio E, Angelini R, Vitolla G, Maddestra N. Coronary revascularization with the radial artery: New interest for an old conduit. *J Card Surg* 1995;10:140-146.
- [51] Hearle M, Tonagel F, Schaller HE. Collateral arterial pathways in the forearm. *Surg Radiol Anat* 2003;13.

- [52] Tsui JC, Sauza DS, Filbey D. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel “no-touch” technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg* 2002;35:356-362.
- [53] Stoney WS, Alford WC, Burrus GR. The fate of arm veins used for aortacoronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:522-526.
- [54] Dönmez AO, Kararmaz A. *Kalp ve Anestezi*. 2015.
- [55] Miller D. *Miller's Anesthesia*. 2014.
- [56] Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. 2013.
- [57] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. Special Articles: 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology. *Anesthesia and analgesia*. 2012;114(1):11-45.
- [58] Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O, Argaud L, Muntean D, Salles D, et al. Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology*. 2004;100(3):581-8.
- [59] De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003;99(2):314-23.
- [60] Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):CD003843.
- [61] Duran E. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 2004 Cilt II ; 1391.
- [62] Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC ve ark. Early and midterm outcome after off pump and on pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies

(BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-9.

- [63] Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C ve ark. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass inb multivessel disease: impact of strategy on midterm outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:32-6.59.
- [64] Calafiore AM, Di Mauro M, Contini M, Di Giammarco G, Pano M, et al. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of the strategy on early outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;72:456-463.
- [65] Penttila HJ, Lepojarvi MVK, Kiviluoma KT, Kaukoranta PK, Hassinen IE, Peuhkurinen KJ. Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:565-571.
- [66] Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Balci M, Bicer A, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1303-6.
- [67] Sieunarine K, Lawrence-Brown MM, Goodman MA. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches for infrarenal aortic surgery: early and late results. *Cardiovasc Surg* 1997;5:71.
- [68] Harlan JM, Killen PD, Harker LA, Striker GE, Wright DG. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro mechanisms of cell detachment. *J Clin Invest*, 1981;68: pp. 1394-1403.
- [69] Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation*, 1989;79: pp. 549-556.
- [70] Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med*, 1980;303: pp. 27-34.

- [71] Ludwig PW, Hunninghake DB, Hoidal JR. Increased leucocyte oxidative metabolism in hyperlipoproteinaemia. *Lancet*, 1982;2: pp. 348-350.
- [72] Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):IV87-93.
- [73] Antunes PE, de Oliveira JF, Antunes MJ. Risk-prediction for post-operative major morbidity in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(5):760-6. discussion 6-7.
- [74] Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, Birnbaum PL, David TE, Salerno TA. The changing pattern of coronary artery baypass surgery. *Circulation* 1989;80:I151–161.
- [75] Pintor PP, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can Euroscore predict direct costs of cardiac surgery?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Apr;23(4):595-8.
- [76] De Cocker J, Messaoudi N, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Preoperative prediction of intensive care unit stay following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jan;39(1):60-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.04.015.
- [77] Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie F.D.Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006:C13-C18.
- [78] Falk E: Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 7-12.
- [79] Gibson PH, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery baypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
- [80] Sheridan FM, Cole PG, Ramage D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. *Circulation* 1996;93:1784-7.

- [81] Davi G, Patrono C: Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2482–94.
- [82] Simel DL, et al. Erythrocyte anisocytosis. Visual inspection of blood films vs automated analysis of red blood cell distribution width. *Archives of Internal Medicine*.1988;148(4):822–824.
- [83] Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *Journal of Emergency Medicine*.1991;9(1):71–74.
- [84] Zalawadiya SK, et al. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United State adults. *American Journal of Cardiology*.2012;109(11):1664–1670.
- [85] van Kimmenade RRJ, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*.2010;12(2):129–136.
- [86] Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European Journal of Heart Failure*.2009;11(12):1155–1162.
- [87] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update. American Heart Association, Dallas, TX. 2002.
- [88] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999;340: pp. 115-126.
- [89] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- [90] Gurm, HS, Bhatt, DL, Lincoff, AM. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart*. 2003;89(10):1200–1204.

- [91] Horne BD, Anderson JL, John JM et al: Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1638–43.
- [92] Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol*, 1982;116: pp. 496-509.
- [93] Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol*, 1993;137: pp. 49-53.
- [94] Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Baker LA, Elwood PC. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol*, 1997;145: pp. 416-421.
- [95] Carlson LA, Bottiger LE, Ahfeldt PE. Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14-year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand*, 1979;206: pp. 351-360.
- [96] Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1997;79: pp. 812-814.
- [97] Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 2001;142: pp. 167-173.
- [98] Umemoto S, Suzuki N, Fujii K, et al. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2000;85: pp. 715-719.
- [99] Takeda Y, Suzuki S, Fukutomi T, et al. Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease: inconsistency between forms of the disease. *Jpn Heart J*, 2003;44: pp. 201-211.

- [100] Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a Thrombolysis Myocardial Infarction 10 substudy. *Circulation*, 2000;102: pp. 2329-34.
- [101] Haines AP, Howarth D, North WR, et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 1983;50: pp. 800-803.
- [102] Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:945-8.
- [103] Takahashi K, Takeya M, Sakashita N. Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals. *Med Electron Microsc*, 2002;35: pp. 179-203.
- [104] Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol*, 2001;88: pp. 3J-6J.
- [105] Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002;106: pp. 2894-2900.
- [106] Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM, et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32: pp. 606-612.
- [107] Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*, 1999;99: pp. 361-369.
- [108] Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41: pp. S15-22.

- [109] van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 1994;89: pp. 36.
- [110] Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*, 1999;82: pp. 269-272.
- [111] Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*, 1998;279: pp. 1477-1482.
- [112] Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa K. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J*, 1996;132: pp. 9-12.
- [113] Ricevuti G, Mazzone A, De Servi S, Specchia G, Fratino P. New trends in coronary artery disease: the role of granulocyte activation. *Atherosclerosis*, 1989;78: pp. 261-265.
- [114] Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Bowers TK, Jacob HS. Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes: an in vitro model of immune vascular damage. *J Clin Invest*, 1978;61: pp. 1161-1167.
- [115] Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S. et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73:215–220.
- [116] Arruda-Olson, A.M., Reeder, G.S., Bell, M.R. et al. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:656–662.

- [117] Baldus, S., Heeschen, C., Meinertz, T. et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440–1445.
- [118] Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1996;27: pp. 611-616.
- [119] Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, vd.) Nötrofil lenfosit oranı ve kardiyovasküler hastalıklar: bir inceleme 2014, ss.55-59.
- [120] Baetta, R, Corsini, A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):1–13.
- [121] Turak, O, Ozcan, F, Isleyen, A. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1405–1410.
- [122] Kaya, H, Ertas, F, Islamoglu, Y. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease [published online July 11, 2012]. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012.
- [123] Neal CP, Mann CD, Sutton CD. et al. Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009;45:56–64.
- [124] Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, Küçükpınar T, Kargıcı H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(1):19–22. doi: 10.5505/tjtes.2014.20688.
- [125] Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. 2012;97(4):299–304. doi: 10.9738/CC161.1.

- [126] Takahashi J, Shono Y, Hirabayashi H. et al. Usefulness of white blood cell differential for early diagnosis of surgical wound infection following spinal instrumentation surgery. *Spine*. 2006;31:1020–1025.
- [127] Kuneš P, Krejsek J. CD4 lymphopenia and postoperative immunosuppression in cardiac surgery. *Cas Lek Ces*. 2000;139:361–368.
- [128] Dutta, P., Courties, G., Wei, Y. et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012;487:325–329.
- [129] Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181–184. doi: 10.1002/jso.20329.
- [130] Kao S, Pavlakis N, Harvue R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, Clarke SJ. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res*. 2010;16(23):5805–5813.
- [131] Cho HB, Hur HW, Kim SWU, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(1):15–23.
- [132] Azab, B., Daoud, J., Naeem, F.B. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail*. 2012;34:571–576.
- [133] Park, B.J., Shim, J.Y., Lee, H.R. et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta*. 2011;412:925–929.

- [134] Azab, B, Chainani, V, Shah, N, McGinn, JT. Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study [published online August 16, 2012]. *Angiology*. 2012.
- [135] ó Hartaigh, B, Bosch, JA, Thomas, GN. Which leukocyte subsets predict cardiovascular mortality? From the LUDwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):161–169.
- [136] Tamhane, UU, Aneja, S, Montgomery, D. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653–657.
- [137] Wang, R., Chen, P.J., and Chen, W.H. Diet and exercise improve neutrophil to lymphocyte ratio in overweight adolescents. *Int J Sports Med*. 2011.
- [138] Van Oostrom AJ, Van Wijk JP, Sijmonsma TP, Rabelink TJ, Castro Cabezas M. Increased expression of activation markers on monocytes and neutrophils in type 2 diabetes. *Neth J Med*. 2004;62(9): 320-325.
- [139] Berliner S, et al. Activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes in the peripheral blood of patients with ischemic heart and brain conditions correspond to presence of multiple risk factors for atherothrombosis. *Cardiology*. 2000;94(1):19-25.
- [140] Bjornson BH, Harvey JM, Rose L. Differential effect of hydrocortisone on eosinophil and neutrophil proliferation. *J Clin Invest* 1985;76:924-29.
- [141] Chung FM, Tsai JC, Chang DM, Shin SJ, Lee YJ. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes Care* 2005;28: 1710-17.
- [142] Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. *Ôn vivo* evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J leukoc Biol* 2004;76: 1104-10.

- [143] Mirza S, Hossain M, Mathews C, et al. Type 2 diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adinopectin and low levels of leptin in population of Mexican Americans: a cross sectional study. *Cytokine*. 2012;57(1):136-142.
- [144] İmtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):7-11.
- [145] Moradi S, Kerman SR, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leuocyte counts in Iranian patients. *J Inflamm Res*. 2012;5:7-11.
- [146] Tong PC, Lee KF, So WY, et al. White blood cell count is associated with macro and microvaskular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):216-222.
- [147] Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1974;290: pp. 1275-1278.
- [148] Manttari M, Manninen V, Koskinen P, et al. Leukocytes as a coronary risk factor in a dyslipidemic male population. *Am Heart J*, 1992;123: pp. 873-877.
- [149] Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(2):111-118.
- [150] Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol*, 1984;53: pp. 997-999.
- [151] Irace C, Ciamei M, Crivaro A, et al. Hematocrit is associated with carotid atherosclerosis in men but not in women. *Coron Artery Dis*, 2003;14: pp. 279-284.

- [152] Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Costas Jr. R, Havlik RJ. Hematocrit and risk of coronary heart disease: the Puerto Rico Health Program. *Am Heart J*, 1981;101: pp. 456-461.
- [153] Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA*, 1992;267: pp. 1253-1256.
- [154] Brown DW, Giles WH, Croft JB. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J*, 2001;142: pp. 657-663.
- [155] Erikssen G, Thaulow E, Sandvik L, Stormorken H, Erikssen J. Haematocrit: a predictor of cardiovascular mortality? *J Intern Med*, 1993;234: pp. 493-499.
- [156] Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*, 1998;19: pp. 80-84.
- [157] Glud T, Schmidt EB, Kristensen SD, Arnfred T. Platelet number and volume during myocardial infarction in relation to infarct size. *Acta Med Scand*, 1986;220: pp. 401-405.
- [158] Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*, 2002;117: pp. 399-404.
- [159] Radziwon-Balicka, A, Moncada de la, Rosa C, Jurasz, P. Platelet-associated angiogenesis regulating factors: a pharmacological perspective. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(6):679–688.
- [160] Matsunaga, T, Weihrauch, DW, Moniz, MC, Tessmer, J, Warltier, DC, Chilian, WM. Angiostatin inhibits coronary angiogenesis during impaired production of nitric oxide. *Circulation*. 2002;105(18):2185–2191.

- [161] Matsunaga, T, Chilian, WM, March, K. Angiostatin is negatively associated with coronary collateral growth in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):2042–2046.
- [162] Thaulow, E, Erikssen, J, Sandvik, L, Stormorken, H, Cohn, PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation*. 1991;84(2):613–617.
- [163] Iijima, R, Ndrepepa, G, Mehilli, J. Relationship between platelet count and 30 day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. pooled analysis of four ISAR trials. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):852–857.
- [164] Nikolsky, E, Grines, CL, Cox, DA. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1055–1061.
- [165] Stissing, T, Dridi, NP, Ostrowski, SR, Bochsén, L, Johansson, PI. The influence of low platelet count on whole blood aggregometry assessed by Multiplate. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):211–217.
- [166] Schneeweis, C, Gräfe, M, Bungenstock, A, Spencer-Hänsch, C, Fleck, E, Goetze, S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF induced endothelial cell migration. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(2):203–212.
- [167] Alexandrakis, MG, Passam, FH, Moschandrea, IA. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(2):135–140.
- [168] Gasparian, AY, Ayvazyan, L, Mikhailidis, DP, Kitas, GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47–58.

- [169] Zouridakis, EG, Garcia-Moll, X, Kaski, JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000;86(4):449–451.
- [170] Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:715–720.

