



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**NÖROŞİRURJİ OPERASYONU GEÇİREN HASTALARDA PEROPERATİF
DEĞİŞKENLERİN POSTOPERATİF TROPONİN DÜZEYİ VE MINS İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin PALA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Achmet ALİ

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
A. İNTRAKRANYAL CERRAHİDE ANESTEZİ.....	2
A.1 Nörofizyoloji.....	2
A.1.1 Beyin Kan Akımı.....	2
A.1.2 Kan Beyin Bariyer.....	3
A.1.3. Beyin Omurilik Sıvısı ve İntrakranyal Basınç.....	4
A.2 Nöroanestezide kullanılan ilaçlar.....	5
A.3 İntrakranyal cerrahide anestezi uygulaması.....	5
A.3.1 İntrakranyal cerrahide preoperatif değerlendirme.....	6
A.3.2 Monitörizasyon.....	7
A.3.3 İndüksiyon.....	7
A.3.4 Anestezi idamesi ve hasta takibi.....	9
A.3.5 İntrakranyal Cerrahide Derlenme.....	9
B. PREOPERATİF KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRME VE CERRAHİ İÇİN HAZIRLIK.....	10
B.1 Kardiyak olaylara ilişkin cerrahi risk.....	14
B.2 Fonksiyonel kapasite.....	15
B.3 Risk Değerlendirilmesi.....	17
B.4 Noninvazif Testler.....	18
B.4.1 Elektrokardiyografi.....	18
B.4.2 Ekokardiyografi.....	18
B.4.3 İskemik Kalp Hastalığı Değerlendirmesinde kullanılabilecek testler.....	18
B.4.4 İnvazif Koroner Anjiyografi.....	19
C.ANTİKOAGÜLAN ve ANTİAGREGAN İLAÇLARIN YÖNETİMİ.....	20
C.1. Koagülasyon Mekanizmaları.....	20
C.1.1 Primer Hemostaz	20
C.1.2 Sekonder Hemostaz.....	20

C.1.3 Koagölasyon kaskadı doğal inhibitörleri.....	21
C.2 Antiagregan (Anti-Trombosit) İlaçlar.....	21
C.2.1 Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri.....	21
C.2.2 ADP (Adenozin Difosfat) Reseptör İnhibitörleri.....	22
C.2.3 Adenozin Geri Alım İnhibitörleri.....	23
C.2.4 GP IIB/IIIA İnhibitörleri.....	23
C.3 Antikoagölün İlaçlar.....	23
C.4 Antiagregan veya Antikoagölün Kullanan Hastada Preoperatif Yönetim.....	27
D. NON KARDİYAK CERRAHİ SONRASI MYOKARD HASARI(MINS).....	28
E. PERİOPERATİF MYOKARD ENFARKTÜSÜ (PMİ).....	29
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
IV.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
V.BULGULAR.....	35
VI.TARTIŞMA.....	43
VII.SONUÇ.....	47
VIII.KAYNAKÇA.....	48

TEŞEKKÜRLER

Eğitim sürecimde Anesteziyoloji, Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini bana sabır ve özveri ile aktaran değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zerrin Sungur, Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Doç. Dr. Kemalettin Kotka, Doç. Dr. Achmet Ali, Doç. Dr. Demet Altun Bingöl, Dr. Öğr. Üyesi Hacer Ayşen Yavru ve uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve üzerimde emeği bulunan tüm uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım. Her daim birlikte keyifle çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma, hastane dışında da her konuda desteklerini esirgemeyen, gerektiğinde yardımına koşan eş kıdemlerime, anestezi teknikeri, yoğun bakım hemşiresi, uyanma odası ekibi ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma yardımları ve bıraktıkları güzel anılar için teşekkür ederim. Her zaman, yapabilecekleri her konuda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterlerine ayrıca minnettarım.

Tez yapım sürecimde ve Nöroşirurji kliniğinde tez vakalarımın yapılmasında her türlü katkı sağlayan, bu süreçte hiçbir yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Achmet Ali'ye ve Uzm. Dr. Esra Saka'ya ayrıca minnettarım. Asistanlığım boyunca hem eğitimim hem de çalışma ortamımla yakından ilgilenen ve geri bildirimlerimi önemseyen danışman hocam Prof. Dr Tülay Özkan Seyhan ve Dr. Öğr. Üyesi Hacer Ayşen Yavru'ya, her daim bize keyifli bir eğitim ve çalışma ortamı sağlamaya çalışan ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Zerrin Sungur'a teşekkürü borç bilirim.

Hayatları boyunca her şeylerinden fedakârlık yapıp, her zaman en iyi düzeyde eğitim almamı ve bu seviyeye kadar gelmemi sağlayan anneme, babama ve her daim her anımda yanımda olan ablama, günlerimin daha neşeli geçmesinin sebebi, hayatımın her anında motivasyon kaynağım ve zorlukların üstesinden gelme sebebim eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yasin PALA

ÖZET

Amaç: Non kardiyak cerrahi sonrası myokardiyal hasar (MINS), göreceli olarak yeni tanımlanmış klinik bir kavram olup, cerrahi sırasında ya da sonrasındaki 30 gün içerisinde kardiyak biyobelirteçlerde yükselmeye tanınan myokardiyal hasarlanmadır. MINS'in, postoperatif majör kardiyak olaylar ve mortalite ile ilişkisi birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Buna karşın beyin cerrahisi operasyonu geçiren hastalar gibi spesifik hasta gruplarındaki insidansı ve risk faktörlerine dair çalışmalar ve veriler kısıtlıdır. Bu retrospektif kohort çalışması ile intrakraniyal cerrahi geçiren ileri yaşlı hastalarda MINS insidansı ve bu insidansla ilişkili perioperatif risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Fakültemiz etik kurul onamını takiben, 01/01/2015 ile 01/01/2019 tarihleri arasında hastanemiz beyin cerrahisi kliniğinde elektif olarak intrakraniyal cerrahi geçiren hastalar taranmıştır. Bu hastalar içinden 65 yaş ve üzerindeki, post operatif minimum 3 gün süreyle yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T (hs-cTnT) takibi yapılmış olan ve en az 1 gün yoğun bakımda yatmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler hastane bilgi sistemi, anestezi fişleri ve yoğun bakım hasta izlem formlarının retrospektif olarak taranması ile elde edilmiştir. Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, boy, ağırlık), ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, preoperatif laboratuvar bulguları, intraoperatif döneme dair operasyon süresi, anestezi indüksiyonu öncesi ölçülen ilk kalp hızı değeri, ciddi kanama (en az 1000 ml) olup olmadığı, intraoperatif hipotansiyon (en az 30 sn süre ile OAB<60 mmHg) ve vazopressör kullanımı ile, postoperatif dönemde 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen, hs-cTnT değerleri ve postoperatif 30 günlük takip sonuçları kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 177 hasta dahil edilmiş, birincil çıktı olan MINS insidansı %36,2' (n=64) olarak bulunmuştur. Hastalar MINS pozitif ve MINS negatif olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Çalışmamıza dahil olan hastaların yaş ortalaması 68,94±9,30 iken, MINS pozitif ve MINS negatif gruplarda yaş ortalaması sırasıyla 72,80±7,07 ve 66,76±9,72 olmuştur (p=0,001). Hastalarımızın %53,1'i erkek (n=94) ve %46,9'u (n=83) kadın olup, MINS insidansı cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Olguların %2,8'inde (n=5) mortalite görülmüştür. Mortalitenin görüldüğü tüm olgular MINS pozitif gruptan olmuştur

($p=0,006$). MINS insidansı; koroner arter hastalığı ($p=0,04$), atriyal fibrilasyon ($p=0,001$), preoperatif antikoagölan kullanımı ($p=0,001$), hipertansiyon ($p=0,046$), intraoperatif ciddi kanama ($p=0,003$), ve intraoperatif vazopressör kullanımı ($p=0,001$) ile istatistiki olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. MINS pozitif hastaların yaşları ve mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırası ile $p=0,001$ ve $p=0,006$).

Sonuç: Kranial operasyonlar sonrası MINS önemszenmesi gereken bir sıklıkta görülmektedir. İleri yaş, kullanılan antikoagölan ya da antiplatelet ilaçların operasyon öncesi kullanımının bırakılması, intrapoteratif hipotansiyon ve vasopresör kullanımı en önemli risk faktörleridir. Myokard hasarı gelişen hastalarda 30 günlük mortalite gelişmeyen hastalara nazaran anlamlı ölçüde artma göstermiştir, bu nedenle MINS olan hastaların postoperatif dönemde tanınması ve yakın izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca önlenebilir risk faktörlerinin (antikoagölan ve antiplatelet ilaçların kullanımının gereksiz uzun süreler bırakılması ve intraoperatif hipotansiyon) engellenmesi MINS insidansını ve buna bağlı mortalite artışını azaltacaktır.

ABSTRACT

Objective: Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) is a novel clinical concept, which is myocardial injury characterized by elevations in cardiac biomarkers during or within 30 days of surgery, with or without ischemic symptoms. The relationship of MINS with postoperative major cardiac events and mortality has been demonstrated by many studies. Contrary to this, studies and data on the incidence and risk factors in specific patient groups, such as patients undergoing neurosurgery operations, are limited. With this retrospective cohort study, it was aimed to determine the incidence of MINS and the perioperative associated risk factors in elderly patients undergoing intracranial surgery.

Materials and Methods: Following the approval of the ethics committee of our faculty, patients who underwent elective intracranial surgery in the neurosurgery clinic of our hospital between 01/01/2015 and 01/01/2019 were screened. Among these patients, patients aged 65 years and over, followed up with high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) for a minimum of 3 days post-operatively, and hospitalized in the neurosurgical intensive care unit for at least 1 day were included in the study. The data of the patients were obtained by retrospectively scanning the hospital information system, anesthesia slips and intensive care patient follow-up forms. Demographic data of the patients (gender, age, height, weight), comorbidities, drugs used, preoperative laboratory findings, regarding the intraoperative period; operation time, the first heart rate value measured before anesthesia induction, presence of serious bleeding (at least 1000 ml), intraoperative hypotension (MAP<60 mmHg for at least 30 seconds) and the use of vasopressors, postoperative hs-cTnT values measured at the 24th, 48th and 72nd hours and postoperative 30-day follow-up results were recorded.

Results: 177 patients were included in our study, and the incidence of MINS, as the primary outcome, was found to be 36.2% (n=64). The patients were evaluated by dividing into two groups as MINS positive and MINS negative patients. The mean age of the patients included in our study was 68.94±9.30 years, while the mean age of the MINS positive and MINS negative groups were 72.80±7.07 and 66.76±9.72, respectively (p=0.001). 53.1% (n=94) of our patients were male and 46.9% (n=83) were female, and the incidence of MINS did not differ

significantly between genders ($p>0.05$). Mortality rate was 2.8% ($n=5$), and all cases with mortality were within the MINS positive group ($p=0.006$). Coronary artery disease ($p=0.04$), atrial fibrillation ($p=0.001$), preoperative anticoagulant agent use ($p=0.001$), hypertension ($p=0.046$), intraoperative severe bleeding ($p=0.003$), and intraoperative vasopressor use ($p=0.001$) were found statistically significant in MINS development. Age and mortality rates of MINS-positive patients were statistically significantly higher than the MINS negative patients ($p=0.001$ and $p=0.006$, respectively).

Conclusion: After intracranial operations, MINS is seen with considerable a frequency. Advanced age, discontinuation of the use of anticoagulant or antiplatelet drugs before the operation, intraoperative hypotension and use of vasopressors are the most important risk factors. Patients with myocardial injury showed a significant increase in 30-day mortality compared to patients without myocardial injury. Therefore, patients with MINS should be recognized and followed closely in the postoperative period. In addition, avoidance of the preventable risk factors (unnecessarily long periods of discontinuation of anticoagulant and antiplatelet drugs and intraoperative hypotension) will reduce the incidence of MINS and the associated mortality increase due to MINS.

I.GİRİŞ

Dünya çapında milyonlarca hasta yaşam kalitelerini veya yaşam sürelerini iyileştirmek veya uzatmak için kalp dışı cerrahi operasyonları geçirmektedir Kalp dışı cerrahi sonrası hastalarda postoperatif miyokard hasarı insidansı yaklaşık %15-20 olup, gelişmiş ülkelerde postoperatif mortaliteye sebep olabilen en yaygın komplikasyonlardan biridir.[1, 2] Kardiyak komplikasyonları ele alan kalp dışı cerrahi üzerine yapılan çalışmaların çoğu perioperatif miyokard enfarktüsüne odaklanır. Yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan kanıtlar birçok hastada perioperatif dönemde miyokard enfarktüsü için tanı kriterlerini karşılamayan miyokard hasarı oluştuğunu göstermektedir.[3]

Miyokard enfarktüsünün (MI) perioperatif periyottaki “konvansiyonel” tanımına ve tanı kriterlerine göre; MI klinik olarak akut miyokardiyal iskemi bulguları ile seyreden, en sık olarak bir iskemik semptomla ve/ veya iskemik EKG bulgusu ile birlikte yükselmiş troponin değeri ile birliktelik gösteren, miyokardiyal nekroz olgusudur. Ancak bu tanımlama, perioperatif dönemdeki sessiz miyokardiyal hasarlanma için yetersiz kalmaktadır. Bu durum yeni “Nonkardiyak Cerrahi Sonrası Miyokardiyal Hasarlanma” (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery-MINS) tanımlamasını ortaya çıkarmıştır[4] Bu önerilen tanımlamaya göre MINS diyebilmemiz için, iskemi nedeni miyokardiyal hasarlanma olmalıdır (nekroz ile sonuçlanabilir/ sonuçlanmayabilir.). MINS, klinik semptom ya da EKG değişikliği olsa da olmasa da troponin değerinde geçici yükselme ile seyreder[5] MINS tanımı, MI’a göre daha geniş bir tanımlamadır çünkü MI’ın yanında, diğer perioperatif iskemiye bağlı miyokardiyal hasarlanmaları da içerir. Bu durumda MINS kriterlerini doğru belirleyip önceden saptamak ve uygun tedaviyi düzenlemek uzun dönem prognozunu iyileştirebilir.

Bu retrospektif olarak yapılan çalışmanın amacı beyin cerrahisi ameliyatı geçiren hastalarda MINS insidansını ölçmek ve bunun çeşitli faktörlerin değişmesi sonucundaki değişimini incelemektir.

II.GENEL BİLGİLER

A. İNTRAKRANYAL CERRAHİDE ANESTEZİ

İntrakranyal cerrahi; beyin tümörleri, travma, beynin vasküler patolojileri ve vasküler hastalıklarında uygulanır. Beynin cerrahi girişimlerinin çoğu intrakranyal kitle lezyonu nedeni ile uygulanır. İntrakranyal kitle lezyonlarına bağlı patolojiler farklı olsa da anesteziye yaklaşımında pek farklılık olmaz.

A.1. Nörofizyoloji

Nöroanestezide en önemli husus serebral dolaşımın otoregülasyonunu bozmadan, yeterli serebral perfüzyon basıncı (SPB)'ni korumak ve uygun cerrahi koşulları sağlamaktır. Bu sebeple santral sinir sisteminin fizyolojisini iyi bilmek gereklidir[6].

A.1.1. Beyin Kan Akımı (BKA)

Beynin kan akımının %10'u vertebral arterler ve %90'ı karotid arterlerden sağlanmaktadır. Bu arterler Willis halkası olarak anılan anatomik bir yapıyla birbirine bağlanır. Venöz drenajda kan önce serebral sinüslerde toplanır, oradan internal juguler ven yolu ile vena cava superior'a gelir. Beynin kan akımı normal şartlarda 40-50ml /100g/dk olarak kabul edilir. Bu miktar da kardiyak outputun %15'ine karşılık gelir. Beynin metabolik hızı, PaO₂, beyin perfüzyon basıncı, PaCO₂, anestezi ilaçları ve otoregülasyon beyin akımını etkileyen faktörlerdir

- **Beyin metabolik hızı:** Beynin kan akımındaki artış ve azalmalar, metabolik hızdaki değişimlerle ilişkilidir. Hipotermi beyin metabolik hızını azaltıp kan akımını düşürürken hipertermi artırır. Ketamin hariç intravenöz yolla kullanılan anestezi ilaçları beyin metabolik hızını ve kan akımını orantılı olarak azaltır. Volatik anestezi ilaçlarının hepsi vazodilatör etki ile beyin kan akımını artırırken metabolik hızında azalmaya sebep olur.
- **Beyin perfüzyon basıncı (BPB) ve otoregülasyon:** Ortalama arteriyel basınç ile kafa içi basınç arasındaki fark beyin perfüzyon basıncı olarak adlandırılır[7]. Otoregülasyon ise serebral perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen serebral kan akımını sabit tutmak için çalışan fizyolojik bir adaptasyon sistemidir. Bu sistem ile serebral perfüzyon basıncı yükseldiğinde bu yükselmeyi kompanse etmek için serebral damarlarda

vazokonstriksiyon, düştüğünde ise vazodilatasyon yapılarak beyin kan akımının sabit kalması sağlanır. Beyin perfüzyon basıncı (BPB) 50-150mmHg arasındayken beyin kan akımının sabit kalması bu mekanizma ile olur. Bu limitlerin dışında kalan ortalama arteriyel basınçtaki ani artışlar beyinde hiperperfüzyona, ani düşüşler ise hipoperfüzyona sebep olur.[8] İnhalasyon anesteziklerinin yüksek konsantrasyonda kullanılması otoregülasyonu bozabilir.

- **Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂):** Beyin kan akımı değişimindeki en önemli faktörlerden birisi arteriyel karbondioksit basıncıdır. PaCO₂'nin artışı (hipoventilasyon) beyin omurilik sıvısında ve kanda asidoza sebep olur. PaCO₂'nin 20-80mmHg arasında her 1mmHg artışı beyin kan akımını 1 ml/100g/dk artırır.
- **Arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO₂):** Arteriyel oksijen miktarındaki değişim kan akımını PaCO₂ kadar etkilememesine rağmen oksijen konsantrasyonunda azalma olması kan akımını iki kat arttırırken, artışı da kan akımını azaltıcı rol oynar.
- **Kullanılan ilaçlar:** İnhalasyon anestezikleri beyin kan akımını arttırırken ketamin dışındaki tüm intravenöz yolla kullanılan anestezikler akımı azaltır.

A.1.2. Kan-Beyin Bariyeri

Her madde kan beyin bariyerini rahatlıkla geçemez. Lipid yapılı olan bu bariyerden yağda çözünen maddeler rahatlıkla geçerken suda çözünen iyonize moleküllerin geçişine izin verilmez. Bu noktada bir maddenin bariyerden geçişi; maddenin iyonize olup olmaması , yağdaki çözünürlüğü, kan proteinlerine bağlanma oranı ve molekül büyüklüğü ile yakından ilişkilidir.[9] Oksijen, karbondioksit ve yağda çözünen moleküller bariyeri rahatlıkla geçerken iyonlar , proteinler ve büyük moleküller (mannitol gibi) sınırlı bir geçiş gösterirler. Mannitol normal şartlar altında bariyeri geçememesine rağmen serebral hücrelerden su çekerek etkisini gösterirken, suyun kütle akımı nedeniyle geçişi kolay olmaktadır. Bu etkisinden ötürü mannitol intrakranyal operasyonlarda serebral ödemi azaltmak için kullanılmaktadır. Kan beyin bariyerini bozan etmenler arasında hiperkapni, travma, enfeksiyon, epileptik aktivite ve inme sayılabilir.

A.1.3. Beyin Omurilik Sıvısı ve İntrakranyal Basınç

Santral sinir sistemini travmalara karşı beyin omurilik sıvısı (BOS) korumaktadır. BOS volümü erişkinde yaklaşık 150ml'dir ve koroid pleksusların aktif sodyum sekresyonu ile oluşur. BOS üretimi furosemid, kortikosteroid, karbonik anhidraz inhibitörleri, izofluran ve vazokonstriktörlerin kullanımı ile azalır. Üretilen BOS, beyin ve omurilik etrafında dolarken fazlası serebral hemisferlerdeki araknoid granülasyonlar ile emilir.

İntrakranyal yapılar %8'i kan, %12'si BOS ve geri kalanı %60'ı sudan oluşan beyin dokusundan meydana gelmektedir. İntrakranyal basınç (İKB) artışının önlenmesinde BOS önemli bir faktördür ve İKB'nin normal değeri 10-15 mmHg'dir.[10] Serebral perfüzyon basıncı normal şartlarda 80mmHg'dir. Eğer zamanında ve doğru bir şekilde kompensasyon mekanizmaları devreye girmezse intrakranyal ortamdaki kitle artışları İKB'yi arttıracak, sonrasında da serebral perfüzyon basıncında düşmeye ve klinik durumda hızla bozulmaya sebebiyet verecektir. Ve bunun sonucunda da arteriyel hipertansiyon ve bradikardi ile seyreden dekompensasyon durumu ortaya çıkacaktır. Bu durumun diğer belirteçleri baş ağrısı, bulantı, kusma ya da papil ödemidir. Eğer bu durum önlenemez ve devam ederse son aşamada bilinç ve solunum değişiklikleri kaçınılmaz olacaktır.

- **İKB'yi arttıran etkenler:**

- 1- Hidrosefali
- 2- Subaraknoid kanama
- 3- Kafa travması sonrası ödem ve/veya hematoma
- 4- Serebral iskemi
- 5- Abse , hematoma, tümör
- 6- Sekonder nedenler (baş aşağı pozisyon verilmesi, fazla sıvı yükü, yapay solunum, pulmoner hastalık)

İntrakranyal basınç artışını önlemek için preoperatif sedasyon ve anestezi düzeyi yeterli derece sağlanmalı, hiperventilasyondan kaçınılmalı, yeterli anestezi derinliği sağlanmalı ve yeterli kas gevşekliği sağlanmalı, baş yukarı pozisyon verilip, fazla sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, PEEP uygulamasından kaçınılmalı, hemodinami yakından takip edilmeli, arteriyel kan gazı analizleri ile PaO₂ ve PaCO₂ değerleri takip edilip ventilasyon ayarlanmalıdır.[11]

A.2 Nöroanestezide kullanılan ilaçlar

Genel anesteziklerin çoğu santral sinir sistemi elektriksel aktivitesini azaltıp olumlu etki oluşturmalarına rağmen, birlikte kullanımları çoğu zaman kan basıncı, karbondioksit değişimi ve cerrahi uyarının çeşidi gibi faktörlerden de etkilenecek karmaşık hale gelir ve etkileri değişebilir.[12, 13]

Anestezik ajanların serebral fizyolojiye etkileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Anestezik ajanların serebral fizyolojiye etkileri (↓- azalma; ↑- artma; ?- bilinmiyor; ± değişiklik az ya da hiç yok) [14]

AJAN	Beyin metabolizma hızı	Beyin kan akımı	BOS oluşumu	Beyin kan volümü	BOS emilimi	Kafa içi basınç
Sevofluran	↓↓↓	↑	?	↑	?	↑↑
Nitroz oksit	↓	↑	±	±	±	↑
Propofol	↓↓↓	↓↓↓↓	?	↓↓	?	↓↓
Barbitüratlar	↓↓↓↓	↓↓↓	±	↓↓	↑	↓↓↓
İzofluran	↓↓↓	↑	±	↑↑	↑	↑
Halotan	↓↓	↑↑↑	↓	↑↑	↓	↑↑
Benzodiazepinler	↓↓	↓	±	↓	↑	↓
Ketamin	±	↑↑	±	↑↑	↓	↑↑
Opioidler	±	±	±	±	↑	±
Desfluran	↓↓↓	↑	↑	↑	↓	↑↑

A.3 İntrakranyal cerrahide anestezi uygulaması

İntrakranyal cerrahide yapılacak olan anestezide kafa içi basınçtaki plansız alçalmaların ve yükselmelerin engellenmesi, beyin kan akımının korunması ve cerrahi sonrasında doğru bir nörolojik muayenenin yapılabilmesi için uyanma zamanının ona göre ayarlanması gerekmektedir. Bu nedenle intrakranyal kitle operasyonlarında anestezi tümörün yerleşim yerine, büyüklüğüne ve tipine göre değişiklik göstermektedir. Operasyon süresince hastada bilincin tamamen kapalı

olması sağlanmalı, cerrahi uyarılardan etkilenmemeli ve bu uyarılara karşı adrenerjik cevabın minimum olması sağlanarak operasyon rahatlıkla yapılabilirdir.

İntrakranyal cerrahi anestezisinde amaçlananlar:

- Hemodinamik stabilite sağlanmalı
- İKB artışının önüne geçilmeli
- Serebral perfüzyonda bozulma engellenmeli
- Beyin ve sinirlerin elektrofizyolojik monitorizasyonun yapılması
- Kan kaybı varsa replase edilmeli, koagulopatiden kaçınılmalı
- Operasyon sonrasında nörolojik muayene için hasta istenilen zamanda uyandırılabilirdi
- Operasyonun büyüklüğü ve süresine göre postoperatif dönemde yoğun bakım ya da derlenme odasında yakın takip edilmeli

A.3.1 İntrakranyal cerrahide preoperatif değerlendirme

Anestezi uygulaması öncesinde hastalar anestezi uzmanı tarafından değerlendirilir. Öncelikle yapılması gereken santral sinir sistemi hastalıkları muayenesidir. Bulantı-kusma, hipertansiyon, bradikardi, kişilik değişiklikleri, papil ödem gibi semptomlar intrakranyal basınç artışı ile ilgili önemli bilgiler verebilir.

Sonrasında mutlaka hastanın ASA grubu, diğer sistemik ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, rutin kan tahlilleri, diğer branşlara ait konsültasyonlar ve detaylı sistemik fizik muayenesi dikkatli bir şekilde gözden geçirilmeli ve her birindeki bir bulgunun operasyonun seyrini ve anestezik yaklaşımı etkileyeceği unutulmamalıdır. [15]

Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar operasyonun sonuçlarına etki edebilir. Örneğin beyin ödemi azaltmak amacıyla preoperatif verilen diüretikler sıvı elektrolit bozukluğu yapıp indüksiyonda aritmilere neden olabileceği gibi kortikosteroidler glikoneogenezi uyarak serum glikoz düzeyini artırabilir ve adrenal supresyona sebep olabilir. Bu sebeptendir ki kortikosteroid uzun süreli kullanımlarında cerrahi sırasında ve sonrasında da bu ilaçları kullanmaya devam etmek gerekir.[16]

İntrakranyal hipertansiyonu olan hastalarda sedasyona veya solunum depresyonuna sebep olabilecek premedikasyon için kullanılan ilaçlara başvurulmamalıdır. Bu ilaçların yapabileceği hiperkapni kafa içi basıncı artırarak tabloyu daha da kötüleştirebilir.

Çocuklarda ise yaklaşım erişkinlerden biraz daha farklıdır. Çocuklar hipnotik ve sedatiflere daha hassas olduğundan solunum depresyonu daha hızlı gelişebilir. Premedikasyon

kullanılacaksa daha yavaş olunmalı düşük dozlar tercih edilmelidir. Sedasyon için midazolam tercih edilir ve oksijenasyonu azaltmak için mümkünse ebeveynler yanında bulundurulabilir.

A.3.2 Monitörizasyon

İntrakranial cerrahide EKG, tansiyon, etCO₂ ve saturasyon izlemine ilişkin standart monitörizasyon uygulanmalıdır. İndüksiyon ya da endotrakeal entübasyon sırasında ani kan basıncı değişiklikleri gelişebilir, pozisyon verilirken hemodinamik bozulma görülebilir. Bu sebepten sürekli monitörizasyonun önemi çok büyüktür.[17] Arteriyel basınç farkının izlenmesi ve end-tidal karbondioksit ve yakın kan gazı takibi yapılması istenmeyen hemodinamik bozulmaların önüne geçebilir. Hastaya operasyonda verilen sıvı miktarı ve anti-ödem etki amacıyla perioperatif kullanılan mannitol gibi diüretiklerin kullanımı sonucunda artan idrar miktarının takibi için idrar sondası yerleştirilmesi uygun olacaktır. Nöromusküler blokerlerin etkisini izlemek için periferik sinir monitörleri iyi bir seçenek olabilir. Aşırı kanama beklenen hastalarda operasyon öncesi santal venöz katater yerleştirilmesi gerekmektedir. Perioperatif cerrahi müdahale sırasında gelişebilecek beyin sapı basısının oluşturabileceği belirgin hipertansiyon, fasyal seğirme, hipotansiyon, bradikardi ya da aritmiler açısından da dikkatli olunmalıdır.

A.3.3 İndüksiyon

Monitörizasyon tamamlandıktan sonra indüksiyon aşamasında geçildiğinde bu safhada amaç beyin kan akımını koruyup serebral perfüzyonu sağlayabilmektir. Yapılan endotrakeal entübasyon, hastaya pozisyon verme ve çivili başlık gibi uygulamalar yeterli anestezi derinliği sağlanmadığı takdirde ortalama arteriyel basınçta yükselmeye ve kafa içi basınç artışına sebep olabilir beyin perfüzyonunu bozabilir. O sebepten indüksiyon ve entübasyon aşamaları beyin kompliyansı açısından labil dönemlerdir. Kompliyans beyin artan basınca sekonder genişleyebilme yeteneğini ifade eder ve İKB'yi azaltan her etken kompliyansı olumlu etkiler.

Yapılacak indüksiyon türü hastanın ek hastalıklarına, yaşına, genel durumuna, kullandığı ilaçlara göre değişiklik gösterebilir. Hava yolu kontrolü sonrasında hafif hiperventilasyon uygulanması, hiperkarbiden kaçınılması, kan basıncı kontrolü, başa düzgün pozisyon verilmesi indüksiyonu daha rahat hale getirir. 2-3dk boyunca yapılan %100 oksijen preoksijenasyonu ile entübasyonun gerçekleştiği sıradaki apne döneminde hastanın desatüre olması önlenir.

Preoksijenasyonu takiben sedasyon ve analjezi için kullanılan fentanil, remifentanil ve sufentanil gibi opioidler sempatik yanıtı baskılayabilir. Sonrasında kullanılan barbitüratlar birden çok etkisi ile indüksiyonun temel ilaçlarındandır. Hipnoz, serebral vasküler direnç

artışına bağlı beyin kan akımını azaltması ve antikonvülfiz etki bunlardan bazılarıdır. Kafaiçi basıncı azaltmak için pentotal ya da propofolle birlikte hiperventilasyon uygulaması yerinde olacaktır. Eğer intrakranyal basınçta artış problemi varsa remifentanille birlikte indüksiyona devam edilebilir.

Nöromusküler blokerler entübasyonda kolaylık sağlar, öksürük, öğürme gibi refleks hareketleri önleyerek intrakranyal basıncın ani yükselmelerini engeller. Rokuronyum ve vekuronyum hemodinamik stabiliteyi en çok koruyan ajanlardır.

Tüm volatil ajanlar kafa içi basıncı vazodilatasyon yaparak artırır. Düşük dozda kullanılmalıdır. Azot protoksit ise beyin kan akımını artırıp kafa içi basıncı artırır. Kullanılması venöz emboliler açısından da sakıncalı olduğu için önerilmez.

Ani hipertansif durumları önlemek ve çivili başlık takılması gibi ağırlı uyaranların sempatik yanıtını engellemek amacıyla esmolol önemli bir seçenektir. Süksinilkolin ise aspirasyon riski yüksek ve zor entübasyon olabilecek hastalar için kurtarıcı ilaç niteliğindedir. Burada unutulmaması gereken, derin anestezi ve tam gevşeme sağlanmadan denenen bir entübasyon ani intrakranyal basınç artışları yapabilir.

Beyin kan akımına ve kafaiçi basıncına olası olumsuz etkilerinden dolayı dura açıldığı sürede vazodilatatör ilaçlardan sakınılmalıdır. (Nitrat, kalsiyum kanal blokerleri gibi). Geçici bir hipotansiyon olduğu durumda intravenöz sıvı replasmanı öncesinde vazopressörler ile müdahale etmek hemodinamiyi düzeltecektir.

Entübasyon sonrasında tüpün yeri doğru tespit edilmeli, akciğerler oskülte edilerek iki akciğerin eşit olarak havalandığı görülmelidir. Bu görüntü etCO₂ dalgaları görülerek onaylanmalı ve ağız kenarına tüp dikkatli bir şekilde tespit edilmelidir. PaCO₂ 35-40mmHg olarak tutulmalıdır.

Kafa içi basınç artmış olan hastalarda preoperatif bulantı kusmaya sekonder dehidratasyon durumu gelişmiş olabilir. Bu hipovolomi peroperatif hemodinamik instabilite ve serebral perfüzyon bozukluğu olarak kendini gösterir. Bu tabloyu engellemek için kristaloid ve kolloidler solüsyonlar sıvı olarak verilmeli hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır. Çünkü kan beyin bariyeri bozuk hastalarda hipotonik sıvılar serebral ödemi arttırabilir. Yalnızca HES uygulaması pratikte önerilmemektedir. Koagülopatiyeye sebep olabilir.

A.3.4 Anestezi idamesi ve hasta takibi

Kranyal cerrahilerde serebral kan akımını korumak ve intrakranyal basıncı normal tutmak amacıyla derin anestezi, ılımlı hiperventilasyon ve hafif hiperosmolarite protokolü uygulanır. Hafif kontrollü hipertansiyon (ortalama arteriyel basınç 100mmHg) bazı klinik durumlarda yarar sağlayacaktır.

Anestezinin idamesi opioid infüzyonuna ek olarak genellikle propofol infüzyonuna inhaler bir ajanın kombine edilmesi ile sağlanır. İnhaler ajanın yüksek konsantrasyonda kullanımının serebral vazodilatasyon ile kafa içi basıncı arttıracak unutulmamalıdır. Bu ajanların kullanımı sırasında hiperventilasyon genellikle bu etkiyi azaltacağı için tercih edilen bir yöntemdir.[18, 19]

Operasyon sırasında sürekli vücut ısı takibi gelişebilecek bir hipotermi (özellikle yağ dokusu az olduğu için çocuklarda) önceden fark edilmesi ve önlenmesi için önemli bir faktördür. Hasta vaka boyunca ısıtılmalı buna karşın fazladan ısınmanın oluşturacağı hipertermi de serebral dolaşımını olumsuz etkileyeceği akıldan çıkarılmamalıdır.

İntrakranyal cerrahiler uzun süren vakalar olduğu için geçen süre ve verilen idame sıvılarının da etkileri sonucunda hipo ve hiperglisemiden de kaçınmak gerekir. Yakın kan glukozu takibi ve gerektiğinde insülin ile müdahale etmek gerekebilir. Hastaya operasyon süresince beyin hasarını arttırmaması için glukozlu sıvılar vermekten de sakınılmalıdır.[20]

A.3.5 İntrakranyal Cerrahide Derlenme

Uzun süren kranyal cerrahi sonrasında derlenme dönemi iyi yönetilmesi gereken ve beraberinde hemodinamik, kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik sorunlar yaşanabilecek bir dönemdir. Derlenme döneminde olan hastada anestezi etkisinin bitmesiyle beraber oksijen tüketimi 5 katına çıkabilir. Sempatik sistemin de aktif olmasıyla anlık gelişen hipertansiyon ve taşikardinin esmolol gibi kısa etkili diğer ajanlar önüne geçebilir. Dikkat edilmesi gereken nokta nitrat ve türevlerinin kullanılması kafa içi basıncı arttırabilir ve refleks taşikardiye sebep olabilir.

Postoperatif dönemde hastaya detaylı bir nörolojik muayene yapılmalı bilinç durumu, bilateral pupil çapı, ışık refleksi ve sözel uyaranlara yanıtı değerlendirilmelidir. Bu özelliklerin normal bir şekilde sağlanıp iyi bir derlenme olabilmesi için de hastanın şuur düzeyinin tam açık olması, normotermi, kardiyovasküler stabilitenin sağlanabilmesi, herhangi bir nörolojik sekele bulunmaması gerekmektedir.[21] Sonrasında hasta operasyonun büyüklüğü, süresi,

preoperatif yandaş hastalıkları ve genel durumuna göre derlenme odasında takip edilebilir ya da yakın takip amacıyla yoğun bakıma transfer edilebilir.

B. PERİOPERATİF KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRME VE NONKARDİYAK CERRAHİ İÇİN HAZIRLIK

Preoperatif değerlendirmede hedeflenen; hastanın morbiditelerini stabil hale getirmek, olabilecek komplikasyonlara karşı önlem alıp etkilerini azaltmak, kaliteli bir anestezi sağlamak ve artan bakım maliyetlerini azaltıp, hastanın normal yaşantısındaki istenilen fonksiyonlarına en kısa sürede döndürülmesidir. Bunun için hastanın medikal durumu ile ilgili tıbbi bilgiler detaylı bir şekilde alınmalı, hasta ile ilgili perioperatif risk skoru oluşturulmalı ve hastaya uygun olabilecek en iyi perioperatif plan geliştirilmelidir. Hastanın preoperatif değerlendirilmesi ile ameliyathanenin etkili bir biçimde kullanılması ve olası ertelemelerin azaltılması sağlanır. Hastane servis ve yoğun bakım maliyetinin azalması, hasta bakımı ile ilgili kalitenin artması preoperatif değerlendirmenin önemli avantajlarındanır.

Etkin bir preoperatif değerlendirmenin köşe taşları, hastanın yakın geçmişte aldığı tüm ilaçların, tüm ilişkili ilaç ve kontakt alerjilerin ve önceki anesteziye yanıt ve reaksiyonların tam bir açıklamasını içermesi gereken anamnez ve fizik muayenedir. İlaveten, bu değerlendirme endike olan tanısal testleri, görüntüleme işlemlerini veya diğer doktorların konsültasyonlarını içermelidir. Preoperatif değerlendirme anestetik plana yol gösterir. Yetersiz preoperatif planlama ve eksik hasta hazırlığı çoğunlukla anestetik komplikasyonlarla beraberdir.

Preanestezik değerlendirme şunları içermelidir:

- 1-Hastaya ait tıbbi kayıtları incelemek
- 2-Hastanın fizik muayenesini yapmak
 - a- Önceki anestezi geçmişini sorgulamak ve tıbbi tedavilerini belirlemek
 - b- Perioperatif riskleri değerlendirmek ve tedavisi açısından fiziksel durumunu planlamak (Havayolu , akciğer ve kalp)
- 3-Anestezi için gerekli testleri ve konsültasyonları istemek
- 4-Anestezi planını geliştirmek (indüksiyon, idame ve postoperatif bakım)
- 5-Hastaya anestezi planını, riskleri anlatmak ve anestezi için onam almak
- 6- Yapılan tüm işleri belgelemek

Preoperatif riskin değerlendirilmesinde ASA sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır.

ASA (American Society of Anesthesiologists) SINIFLANDIRMASI

Hastanın preoperatif olarak genel durumu, ek hastalıkları göz önünde bulundurularak sınıflandırılmasına ve bu sınıflandırma neticesinde risk durumunun belirlenip ona uygun monitörizasyon ve anestezi yaklaşımın planlanmasına olanak sağlayan değerlendirme sistemidir.

ASA 1: Cerrahi girişim gerektiren neden dışında bir hastalık veya genel sağlık sorunu olmayan normal, sağlıklı bir kişi.

ASA 2: Cerrahi müdahale gerektiren neden haricinde başka bir hastalığa (hafif derecede anemi, şişmanlık, hipertansiyon, kronik bronşit, amfizem, diyabet gibi) bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.

ASA 3: Günlük aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan ek hastalığı (hipovolemi, ileri diyabet, latent kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokart infarktüsü, azalmış akciğer fonksiyonu gibi) olan kişi.

ASA 4: Günlük aktivitesini tamamen engelleyen, gücünü tamamen yitirmesine sebep olup sürekli bir tehdit oluşturan bir veya birkaç hastalığı (solunum sistemi hastalığı, böbrek, karaciğer yetmezliği, şok, dekompanse kalp yetmezliği gibi) olan kişi.

ASA 5: 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son çare olarak cerrahi girişim planlanan ölüm halindeki kişi.

ASA 6: Organ alınmaya uygun, beyin ölümü gelişmiş bu hasta grubu yukardaki sınıflamaya daha sonradan eklenmiştir. Acil cerrahi müdahale gerektiren hastanın sınıflama numarasına “E” harfi eklenmektedir[22]. Kardiyovasküler ek hastalığı olan hastaların ASA değerlendirilmesi Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: KVS (Kardiyovasküler sistem) hastalığı olan hastaları ASA 2, ASA 3 ve ASA 4 olarak değerlendirme kriterler[23]

	ASA 2	ASA 3	ASA 4
Hipertansiyon	Tek ilaç ile kontrolde	Kontrol edilmemiş, multipl ilaç kullanan	Yaşamı tehdit eden kardiyovasküler hastalıklar (Dekompanse kalp yetmezliği, Akut veya yeni myokard enfarktüsü, şiddetli kapak hastalığı, semptomlu ventriküler aritmi, tam AV blok)
Anjina	Aylık 2-3 kez dilaltı gerekenler	Haftada 2-3 kez dilaltı nitrat alanlar, unstabil angina	
Diyabet ile	Kontrolde, komplikasyon yok	Kontrol edilmemiş, komplikasyon var	
Egzersiz kapasitesi	Aktivitelerini rahat yapabilir	Aktiviteleri sınırlı	
Kardiyovasküler hastalık	2 farklı kardiyovasküler hastalık (koroner arter ve HT gibi)	2'den fazla	
Böbrek fonksiyonları	Kreatinin<2	Kreatinin>2	

Kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı yaşı ilerlemesiyle artış göstermiştir. 65 yaş üzeri hastalarda özellikle iki dekat sonrasında insidansın %25-35 artması ön görülmektedir. Bu durumda postoperatif morbidite ve mortalitenin öncü sebeplerinden olan kardiyovasküler komplikasyonlar nonkardiyak cerrahileri sonrası ölümlerin %25-50'sini oluşturmaktadır. Preoperatif kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda en sık görülen komplikasyonlar; perioperatif myokard enfarktüsü (PMI), sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği, aritmiler, pulmoner ödem ve tromboembolizm olarak sayılabilir.[24] 40 yaş ve üzeri hastalarda postoperatif kardiyovasküler olayların sıklığı %2 iken, dekompanse kalp yetersizliği olanlarda %16'dır. Bu sebeple cerrahi operasyon geçirenlerde perioperatif kardiyovasküler olayların sıklıkla görülmesi hayatı tehdit edici kardiyak komplikasyonların tanımlama girişimlerini arttırmıştır.

Genel olarak, perioperatif komplikasyonların riski preoperatif hastanın genel durumuna, eşlik eden hastalıklarına, cerrahinin süresine ve büyüklüğüne bağlıdır. Cerrahi operasyon yapılacak olan hastalardan kalp yetmezliği ve kapak hastalığı olan, uzamış hemodinamik instabilite ve ani gelişen kardiyak stresle seyreden ve tanı konulmamış gizli koroner hastalığı bulunanlarda daha çok kardiyak komplikasyon beklenmelidir. [25]. Perioperatif kardiyak komplikasyonların klinik önemi iyi tanımlanmış ve oluşmalarını güvenli bir şekilde azaltmak için çeşitli tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Stratejilerin çoğunda koroner plak stabilitesini veya miyokardiyal oksijen dengesini etkileyen statinler ve beta-blokerler gibi ilaçlar kullanılmaktadır Non-kardiyak cerrahi kan katekolamin düzeyinde artışa sebep olarak kalp hızında, kan basıncında ve serbest yağ asidi konsantrasyonunda yükselmeye neden olur. Buna bağlı olarak miyokardiyal oksijen gereksinimi artar [26-28].

Klinikte kullanılan revize edilmiş kılavuzlar hastanın tıbbi hikayesinin, preoperatif kardiyak değerlendirme için kritik önemde olduğu ve belli koşullarda (örn. anstabil koroner sendromlar ve dekompanse kalp yetersizliği) tüm kardiyolojik testlerin yapılması gerektiğini bildirmiştir.

Tıbbi anamnezde koroner stent ve diğer girişimler gibi herhangi bir eski girişimi de gözden geçirilmelidir. Fonksiyonel kapasiteyi saptamak için hastanın günlük aktivitelerini yapabilme yeteneği değerlendirilmelidir. Bir kardiyak hastalık hikayesi olan ileri yaşta, fakat iyi egzersiz toleranslı bir hasta, minimal fiziksel aktiviteden sonra dispne gelişen benzer bir kişiden muhtemelen daha düşük perioperatif risk taşıyacaktır [29]. Nonkardiyak cerrahi öncesi değerlendirme aşamaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Nonkardiyak cerrahiden önce ileri değerlendirme ve tedavi gereken hastalar [30]

Koşullar	Örnekler
Anstabil koroner sendrom	Anstabil veya ciddi anjina (CCS sınıf III veya IV) Yeni MI
Dekompanse KY (NYHA fonksiyonel sınıf IV)	
	Yüksek grade atrioventriküler blok Mobitz II atriyoventriküler blok Üçüncü derece atriyoventriküler kalp bloğu Semptomatik ventriküler aritmiler Supraventriküler aritmiler (atriyel fibrilasyon dahil) ile kontrolsüz ventrikül sayısı (istirahatte KTA 100'den fazla) Yeni tanımlanmış ventriküler taşikardi
Ciddi kapak hastalığı	Önemli Aritmiler Ciddi aort darlığı (40mmHgden yüksek ortalama basınç farkı) Semptomatik mitral darlık

(KY: Kalp yetmezliği, MI: Myokard Enfarktüsü)

B.1 Kardiyak olaylara ilişkin cerrahi risk

Preoperatif değerlendirme multidisipliner bir yaklaşımdır ve anestezi uzmanının koordinatörlüğünde kardiyoloji, göğüs hastalıkları, cerrahi ve iç hastalıkları gibi diğer branşları da kapsar. Kalp dışı cerrahinin riskinin belirlenmesinde ve hastanın değerlendirilmesinde genellikle iki faktör belirleyicidir.[31] Bunlardan ilki cerrahi işlemin tipi ve süresi, diğeri ise operasyonun oluşturacağı stresin yapacağı hemodinamik değişiklik derecesidir. Düşük riskli cerrahi operasyonlarda postoperatif 30 gün içerisinde yaşanabilecek kardiyovasküler olay riski %1 iken , yüksek riskli gruba giren cerrahilerde ise bu oran %5'in üzerindedir.[32] Burada

önemli nokta düşük, orta ya da yüksek riskli cerrahi operasyonlarda kardiyak öyküsü olan hastaları risk derecesine göre belirleyip preoperatif duruma göre organize olabilmektir. Bu hastalar da perioperatif risk oluşturabilecek kalp hastalığı olanlar (konjenital kalp hastalığı, düşük fonksiyonel kapasite vs.), preoperatif medikasyonun düzenlenmesiyle düşük orta riskli cerrahilerde riski azaltılabilecek olan hastalar ve yüksek riskli cerrahi uygulanacak olan ve kardiyak olarak yüksek risk taşıyan hastalar.[33] Operasyon tipine göre cerrahi risk değerlendirilmesi Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo-4 Cerrahi Risk Tahmini

Düşük risk<%1	Orta risk %1-5	Yüksek risk> %5
• Meme • Diş • yüzeysel cerrahi • tiroid cerrahisi • Minör jinekolojik girişimler • Minör ortopedik girişimler • Minör ürolojik girişimler (transüretral prostat rezeksiyonu)	• semptomatik karotis • intraperiton:inguinal herni,hiatus hernisi,kolesistektomi • endovasküler anevrizma tamiri • Baş ve boyun cerrahisi • renal transplantasyon • Majör ürolojik ve jinekolojik girişimler	• duodeno-pankreatik cerrahiler • Alt ekstremité açık revaskülarizasyon • Karaciğer rezeksiyonu • özefagektomi • Bağırsak perforasyonu onarımı • Adrenal rezeksiyon • Radikal sistektomi • pnömonektomi • pulmoner veya karaciğer transplantasyonu • aortik ve majör vasküler cerrahiler

B.2 Fonksiyonel kapasite

Preoperatif kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemli bir belirteç de fonksiyonel kapasitedir. Günlük yaşamsal aktivitelerini yapabilme becerisi olarak tanımlanabilen fonksiyonel kapasitenin ölçülmesi için genellikle MET skalasından yararlanılır. Bazal metabolik hıza eş değer MET değeri 1’dir. 1 MET bazal metabolizma hızıyken, 2 kat merdiven çıkmak için gerekli eforun karşılığı 4MET; golf, boks, yüzme, koşma gibi yorucu aktiviteler için ise 10MET’lik değer gereklidir.[34]

İki kat merdiven çıkmak veya kısa mesafe koşabilmek yeterli fonksiyonel kapasite göstergesidir. Fonksiyonel kapasitenin kötü ve yetersiz olduğu değer 4MET’in altıdır ve

genellikle kötü prognoz göstergesidir. Geçirilecek operasyon öncesinde intraoperatif ve postoperatif kardiyovasküler riskin yüksek olabileceğini gösterir. Eğer fonksiyonel kapasite yüksekse ve hastanın efor kapasitesi yeterli ise operasyon riskli dahi olsa ya da stabil iskemik kalp hastalığı mevcut da olsa operasyonun prognozu iyi olacaktır.[35] Bu durumda fonksiyonel kapasitesi iyi olan bir hasta için ileri tetkik intraoperatif ve postoperatif yaklaşımı değiştirmeyeceğinden gerekli değilken, yetersiz kapasitesi olan hasta için risk belirleyicisi sahip olduğu durumu kötüleştiren ek hastalıkları ve bu hastalıkların derecesi olacaktır. Bu durum ileri tetkikleri planlamayı da beraberinde getirecektir.

Tablo-5: Çeşitli aktiviteler için tahmin edilen enerji gereksinimleri[36] (MET:metabolik eş değer)

Yapabiliyor musunuz ...	Yapabiliyor musunuz ...
1MET	4MET
Kendinize bakabiliyor musunuz?	Bir kat merdiven çıkma veya tepeye tırmanma?
Yeme, giyinme veya tuvalet kullanma?	Düz arazide 4 mph (6.4 kpm)'de yürüme?
Evin etrafında yürüme?	Kısa mesafede koşma?
Düz arazide 2-3 mph (3.2-4.8 kph)'de ağır 1-2 blok yürüme?	Evde yer silme veya ağır mobilyaları gibi işleri yapma?
4MET	10MET
Evde toz alma veya bulaşık yıkama gibi hafif işler yapma?	Golf, bowling, dans gibi orta derecede ağır aktiviteler

B.3 Risk Değerlendirilmesi

Hastanın operasyon öncesinde alınan anamnezinde tıbbi öyküsü ve kardiyovasküler özelliğinin olup olmaması iki nedenden ötürü önemlidir. İlki eğer hasta değerlendirme sonucunda kardiyovasküler olarak preoperatif düşük riskli bulunursa hasta operasyonu güvenli bir şekilde yapılabilir ve herhangi bir medikatif ayarlama ya da risk azaltma stratejileri gereksiz kalacaktır. İkinci nedende ise hasta eğer kardiyak riski artmış operasyon bu açıdan yüksek riskli bulunursa o zaman gerekli risk azaltma stratejileri, ileri tetkikler, medikasyonun ayarlanması ve gerektiği takdirde operasyonu ertelemek prognoz açısından yerinde olacaktır. Bu durumun değerlendirilmesinde genellikle EKG, laboratuvar ölçümleri, ekokardiyografi ve noninvaziv stress test sonuçları kullanılır. Tümünden edinilen bilgiyle sistematik bir değerlendirme sonrasında yapılacaklar planlanmış olur.[37]

Hastanın riskini değerlendirmede önerilen ve kullanılan iki model vardır. Bunlardan ilki 1999 yılında Lee tarafından geliştirilen ve önceki Goldman modelinin indeksinin geliştirilmesi ile oluşan Lee indeksidir. Diğer de daha sonradan bunun revize edilmesi ile oluşturulmuş Amerikan Cerrahi Cemiyyetinin Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP)'dir. İki indeks de güncel yaklaşımda tercih edilirken Lee indeksi kalp dışı cerrahi sonrasındaki kardiyak olayları düşük veya yüksek riskli hastalarda orta düzeyde tespit edebilmekte ve NSQIP'ten farklı olarak pulmoner ödemi, tam kalp bloğunu da değerlendirebilmekteyken; NSQIP ise kardiyak ölümleri ve myokard enfarktüs geçirme ihtimalini ve kardiyak arrest ihtimalini daha yüksek oranda tespit edebilmektedir. Bu sebeple iki model birbirini tamamlar niteliktedir.[38]

Tablo 6 Revize kardiyak indekse göre risk faktörleri (Lee indeksi) [39]

İskemik kalp hastalığı (Anjina pectoris ve/veya önceki myokard enfarktüsü)
Kalp yetmeziliği
İnme veya geçici iskemik atak
Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin > 2mg/dl veya kreatin klirensi < 60ml/dk/1.73m2)
İnsülin gerektiren diyabet
Yüksek riskli cerrahi

MRS:0 ise KKİ: %0,4, MRS:1 ise KKİ: %0,9, MRS:2 ise KKİ: %7, MRS>3 ise KKİ:%11(MRS:mevcut risk sayısı , KKİ: Kardiyak Komplikasyon İnsidansı)

Kardiyak troponinler (cTnT, cTnI) myokard enfarktüsü tanısında diğer biyobelirteçlere kıyasla duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olduğu için daha çok tercih edilmektedir. İki belirtecin akut koroner sendrom tanısında oynadıkları rol benzer olsa da yüksek duyarlıklılı

troponin(hs-cTn) ile kıyaslandıklarında geride kalmaktadırlar. Yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda operasyondan 48-72 saat önce troponin düzeyi ölçülebilir. Bunun yanında troponinlerin değerini değiştiren myokard enfarktüsü dışında birden çok hastalık olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. [40, 41]

İnflamasyon belirteçlerinden en çok kullanılanlardan biri olan c-reaktif protein (CRP) de stabil olmayan koroner riski olan hastalarda anlam ifade edebilir. Ama çok fazla değişkenden etkilenebilmektedir.

Kalp yetersizliği, akut koroner sendrom ve stabil iskemik kalp hastalığı olanlarda son yıllarda çokça kullanılan diğer bir belirteç Plazma beyin natriüretik peptid (proBNP) ve N-terminal proBNP'dir. Bu iki belirteç düzeyinin ölçülmesi kalp dışı majör cerrahi operasyonlar ve uzun süreli mortalite değerlendirmesi için bilgi verici niteliktedir. Tüm bu belirteçlerin fonksiyonel kapasitesi yeterli (MET>4) hastalarda rutin kullanımı önerilmezken yüksek riskli hastalarda kullanımı gerekli olabilir.

B.4 Noninvazif Testler

B.4.1 Elektrokardiyografi

Orta ve yüksek riskli cerrahi operasyon geçirecek veya kardiyak risk faktörü olan hastalarda kardiyak risk değerlendirilmesinde 12 derivasyonlu EKG klinik kullanımı önerilmektedir. Düşük riskli ya da risk faktörü olmayan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

B.4.2 Ekokardiyografi

Sol ventrikül fonksiyonu değerlendirmesinde rutin olarak önerilmese de yüksek riskli cerrahi geçirecek asemptomatik hastalara yapılabilir.

B.4.3 İskemik Kalp Hastalığı Değerlendirmesinde kullanılabilecek testler:

- Myokard perfüzyon sintigrafisi
- Egzersiz ya da farmakolojik(dobutamin,dipridamol) stres testi
- Kardiyak MRI
- Kardiyak BT

Nonkardiyak cerrahi öncesi yapılabilecek stres testleri Tablo 7'de açıklanmıştır.

Tablo-7 Cerrahi öncesi stres testleri[42]

Öneriler	Sınıf	Düzy
>2 risk faktörü taşıyan ve fonksiyonel kapasitesi düşük (<4MET) olan hastalara yüksek riskli cerrahi operasyon öncesinde stres testi yapılmalı	I	C
<2 klinik risk faktörü ve fonksiyonel kapasitesi düşük (<4MET) düşük orta riskli cerrahi geçirecek hastalara stres testi yapılmalı	IIB	C
Düşük riskli operasyon geçirecek hastalara klinik riskinden bağımsız yapılması önerilmez	III	C

(MET: metabolik eş değer)

B.4.4 İnvazif Koroner Anjiyografi

Yaygın bir şekilde tanı uygulaması olarak kullanılan koroner anjiyografi kalp dışı cerrahilerde risk değerlendirilmesinde çok nadir olarak kullanılmaktadır. Bu operasyonlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bunun yanında invaziv koroner girişimle değerlendirme operasyonun gereksiz bir şekilde ertelenmesine sebep olabilir. Elektif şartlarda ertelenebilecek cerrahi planlanan ve klinik riski olan hastalarda kullanılabileceği önerilebilmektedir.

Tablo 8. Preoperatif koroner anjiyografi için öneriler[43]

Öneriler	Sınıf	Kanıt
Preoperatif koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon endikasyonu cerrahi dışı duruma benzer	I	C
Akut STEMI'li acil olmayan nonkardiyak cerrahi uygulanacak hastaya preoperatif öncelikli anjiyografi önerilmektedir	I	A
Akut NSTEMI'li acil olmayan nonkardiyak cerrahi uygulanacak hastaya preoperatif öncelikli veya erken invazif strateji önerilmektedir	I	B
Tıbbi tedavi ile kontrol altına alınamayan anjinası olan hastalara preoperatif anjiyografi önerilmektedir	I	C
Öncelikli olmayan karotis endarterektomisi uygulanacak olan stabil kardiyak hastaya preoperatif anjiyografi yapılabilir.	IIB	B
Düşük riskli operasyon yapılacak kardiyak açıdan stabil hastaya önerilmemektedir	III	C

(STEMI: ST yükselmeli myokard enfarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez myokard enfarktüsü)

C.ANTİKOAGÜLAN VE ANTİAGREGAN İLAÇLARIN YÖNETİMİ

C.1. KOAGÜLASYON MEKANİZMALARI

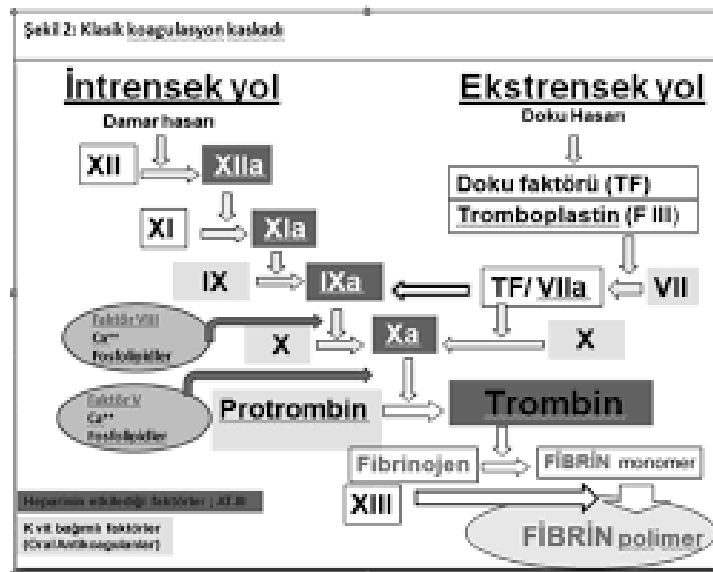
C.1.1 Primer Hemostaz

Herhangi bir nedenle oluşan stres sonucunda damar duvarı bütünlüğünde olan bir bozulma sonrasında kanın damar dışına çıkması primer hemostaz mekanizmalarını tetikler. İlk oluşan reaksiyon vazospazmdır. Subendotelyal tabakadan açığa çıkan kollajen Von Willebrand Faktörün salınmasına, bu faktörün kollajene ve trombosit yüzeyindeki GPIb-IX/V reseptörlerine bağlanarak trombosit adezyonunun aktifleşmesini sağlar.[44, 45] Oluşan trombosit kümeleri de bozulmuş damar bütünlüğünün onarılmasında rol alır. Basit yaralanmalar ve düşük volümlü kanamalar primer hemostaz kaskadı ile onarılabılırken daha yüksek volümlü durumlarda bu sistem yetersiz kalır sekonder hemostaz devreye girer.

C.1.2 Sekonder Hemostaz

Ardışık aktive olan pıhtılaşma faktörlerinin fibrinojenin fibrine dönüşmesini tetiklemesini ve fibrinin kümeleşerek fibrin pıhtısı meydana getirmesini kapsar. Bu sistemi oluşturan pıhtılaşma faktörlerinde bir önceki diğerini aktive eder. İntrensek, ekstrinsek ve ortak yolak olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Bu mekanizmanın belli bölgelerinde fazladan aktifleşmeyi engelleyen inhibitör maddeler bulunur ve bunlar sayesinde pıhtılaşma sisteminin dengesi sağlanmış olur.[46, 47] Klasik koagülasyon kaskadı Şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil-1 Klasik koagülasyon kaskadı



C.1.3 Koagülasyon kaskadı doğal inhibitörleri

Antitrombin III: Endotel hücreleri ve karaciğerde sentezlenir. Etkisini Faktör 10 ve trombini irreversibl inhibe ederek gösterir.

Protein C: Faktör 5 ve 8a'yı Protein S ile birlikte inhibe ederek fibrinolizde görev alır.

Protein S: Beyin, endotel hücreleri, megakaryositler ve karaciğerde bulunur. Etkisini Faktör 5a' ya bağlanmak için protrombin ile yarışarak yapar. [48]

Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI): Endotel hücrelerinde oluşturulur. LDL'ye bağlı olarak plazmada bulunur. Faktör 7a ve Faktör 10a ile birleşerek ekstrensek yolu inhibe eder. Endotel hücrelerinden TFPI sentezini arttıran heparin sekonder hemostaz etkisini güçlendirir.

C.2 ANTIAGREGAN (ANTI-TROMBOSİT) İLAÇLAR

Antiagregan ilaçlar trombositlerin agrege olmasını engelleyerek trombüs oluşumunu inhibe eden ilaçlardır. Primer hemostaz için gereken trombosit aktivasyonunun çeşitli basamaklarını geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek etkisini gösterir.[49] Tromboembolik olaylarda, kardiyak stent operasyonu geçirmiş, kalp kapak replasmanı veya serebrovasküler olay öyküsü bulunanlarda, periferik arter hastalığı tanılı, akut koroner sendrom tanılı hastalarda tromboz riskini azaltmak için yaygın bir şekilde klinikte kullanılmaktadır.[50] Kanama zamanını uzatmalarının yanında pıhtılaşma testlerinin bozmamaları klinikte görülen etkileridir.

C.2.1 SİKLOOKSİJENAZ (COX) İnhibitörleri

Asetil Salisilik Asit (ASA)

Kardiyovasküler hastalıkların güncel tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Etkisini antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik olarak gösterir. Tromboz riskini azaltmak için tanıli kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kontrendikasyonu olmadığı takdirde ömür boyu kullanılmaktadır.

Aspirin anti-platelet etkisini siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini bir trombosit yaşam süresi kadar geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek gösterir. Yeni oluşan trombositlerin de inhibe edilenlerin yerini alması 7-10 gün kadar sürer. Bu süre zarfında etkisi geri dönüşümsüzdür. COX-1 enzimi aynı zamanda vazokonstriksiyonun güçlü bir öncüsüdür ve agregan özellik gösteren tromboxan A₂(TXA₂) yapımında da kullanılmaktadır. COX-2 enziminin inhibe edilmesi ise antiinflamatuvar etkiden sorumludur ve aspirinin bu enzim üzerinde etki

gösterebilmesi için konsantrasyonun daha fazla olması gerekmektedir. Bu sebeple aspirinin antiinflamasyon ve antiagregan dozları birbirinden farklıdır.[51, 52]

Yapılan klinik çalışmalarda kardivasküler öyküsü bulunan hastalarda gereksiz ve yanlış yere kesilen aspirinin ölüm ve myokard enfarktüsü riskini 2 ile 4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Cerrahi operasyon öncesinde yapılan genel anestezi muayenesi sonucunda hastada kar-zarar dengesi göz önünde bulundurularak aspirinin kesilmesi tromboembolik olayların gelişimine sebep olabilmektedir. Lokal, kardiyak olamayan cerrahilerde aspirinin kesilmesi önerilmemektedir. [53]Trombosit fonksiyonlarında geri dönüşümsüz inhibisyon yapsalar da kanama zamanında fazla uzama yapmazlar. Yapılan araştırmalar ise aspirin kullanımının şiddetli kanama riskini arttırmadığını ve sebep olacağı kanamanın lokal yöntemlerle kolaylıkla kontrol altına alabildiğini göstermektedir.[54]

C.2.2 ADP (Adenozin Difosfat) Reseptör İnhibitörleri

Tiklodipin

Platelet agregasyonunu trombosit yüzeyindeki P2Y12 ADP reseptörünü irreversibl bloke ederek inhibe eder. Araşidonik asit mekanizmasında doğrudan görev almaz. Aktivasyonu karaciğerde olduğu için trombositopeniye yol açabilir. Bu sebeple klinikte kullanımı kısıtlanmıştır.[55]

Klopidogrel

Trombosit agregasyonunu P2Y12 reseptörünü kullanarak irreversibl olarak inhibe eder. Aktivasyonu için sitokrom P450 sistemine katılması gerekir. ADP reseptörü üzerindeki sistein kalıntıları ile geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Serebrovasküler ve kardiyovasküler riski azaltmak için klinikte ASA ile birlikte kullanılır.[56]

Prasugrel

Antitrombolitik etkisi daha hızlı başlar ve klopidogrele göre emilimi daha hızlıdır. Kanama ve nadir de olsa TTP gibi yan etkileriyle diğer ilaçlara benzer özelliktedir.

Tikagrelor

ADP reseptörüne reversibl olarak bağlanan yeni nesil antiplatelet ADP inhibitörü ilaçtır.

C.2.3 Adenozin Geri Alım İnhibitörleri

Dipiridamol

Antiagregan, vazodilatör etki gösteren adenozinin geri alımını inhibe ederek hücre dışı konsantrasyonunu arttırarak antiagregan etki gösterir. Trombosit agregasyonunda azaltıcı rol oynayan cAMP düzeyini fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile arttırır. Klinikte kullanımdaki tek endikasyon kalp kapağı replasman öyküsü bulunan hastada tromboembolik olayların engellenmesinde sınırlı vakalardadır.

C.2.4 GP IIB/IIIA İnhibitörleri

Abciximab

Fibrinojen ve von willebrand faktörün GPIIB/IIIA reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe ederek etki gösterir. İrreversibl olarak bağlanıp trombosit agregasyonunu engelleyen bir monoklonal antikordur. Trombosit agregasyonunu reseptörlerin %50 inhibisyonu ile engellemekteyken %80 bağlanmayla neredeyse tamamen engeller.

C.3 ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Heparin

Antitrombin-III 'e bağlanarak faktör 10, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin etkisini inhibe eder. Molekül ağırlıkları değişkendir ve buna göre de etkisi farklılık gösterir. Heparinin yüksek konsantrasyonlarında kofaktör II'ye bağlanma özelliği vardır ve bu sayede trombosit fonksiyonlarında inhibisyona neden olur.[57] Etkisinin sonlanması endotel hücreleri ve makrofajlar ile olurken ortalama yarılanma süresi 1,5 saattir. Hastanın bireysel özellikleri ve ek hastalıkları etkisinde belirleyici olduğundan doz ayarlanması gerekmektedir. İzleminde ve etkisinin takibinde aPTT düzeyi kullanılmaktadır.

Akut myokard enfarktüsü, derin ven trombozu, unstabil angina, pulmoner emboli, serebrovasküler olaylar gibi tromboembolik durumlarda, koroner arter hastalıkları, atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda bazen tek başlarına bazı durumlarda da antitrombotik ajanlarla kombine olarak kullanılır.

Uygulama dozu genellikle 5.000-6.000 Ü günde 2 kez olacak şekilde profilaksi dozunda hesaplanır. Subkutan olarak kullanılır. aPTT düzeyiyle takip edilir ve hedef olarak aPTT'nin 1.5-2 katı istenen düzeyidir. Devamlı infüzyon ya da aralıklı olarak planlanması hastanın durumuna ve olağan hastalığına göre hesaplanır.[58]

Tedavi sırasında ve sonrasında görülen en sık yan etki kanamadır. Majör kanama %0,7 iken mortalite oranı %0-2'dir. Görülen kanamanın tedavisinde ve etkisinin antagone edilmesinde antidotu olan protamin sülfat kullanılır. Protamin 10 dk'dan yavaş ve 100ü heparine karşılık 1 gr olacak şekilde infüzyon olarak verilir.

Diğer yan etkiler:

- Heparine bağlı trombositopeni
- Ast ve Alt yükselmesi
- Osteoporoz
- Alopesi
- Deri nekrozu
- Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Düşük molekül ağırlıklı (DMA) heparin

Standart heparinin enzimatik ve kimyasal yolla dönüştürmesiyle elde edilir. Antifaktör 10a inhibisyonu standart heparine göre daha fazladır. Trombin inaktivasyonu yapmaması ve plazma proteinlerine bağlanmadığı için de biyoyararlanım heparine göre daha fazladır.[59]Klinik olarak heparine göre daha yaygın kullanılmasının en önemli sebepleri aPTT takibi gerektirmemesi, yan etki görülme olasılığının daha düşük olması, stabil dozda stabil antikoagulan etki göstermesi ve bu sebeple kullanımının daha kolay olmasıdır. Dikkat edilmesi gereken böbrek yetmezliği olduğu durumlarda doz ayarlanmasının uygun şekilde yapılması gerekliliğidir. En sık kullanılan düşük moleküllü heparinler; deltaparin, enoxoparin, nadroparin'dir. Enoxoparin için profilaksi dozu 30-40 mg/gün sc'dir.

Tablo-9 Standart Heparin ve DMAH karşılaştırması

	DMA Heparin	Standart Heparin
Ortalama molekül ağırlığı	4000-5000 molekül	12000-16000 molekül
Yarılanma ömrü	2-6 saat	1-2,5 saat (doz bağımlı)
Düşük dozda biyoyararlanım	Yüksek	Düşük
Proteinlere bağlanma	Düşük	Yüksek
aPTT	Uzamamış	Uzamış
Trombosit fonksiyon bozma	++	++++
Majör kanama	%0-3	%0-7
Trombositopeni	Az	Daha fazla
Osteoporoz	Daha az	%30

(DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin)

Warfarin

K vitamini antagosistleri olarak bilinen ilaç grubunun en bilineni ve klinikte de en sık kullanılanı warfarindir. K vitaminin karaciğerde sentezlenmesinde rol oynadığı pıhtılaşma faktörlerinin oluşumunu engelleyerek etki gösterir. Karaciğerde Faktör 2,7,9 ve 10 yapımını engeller.[60]

Genelde klinikte güncel ve yaygın kullanımı standart ya da düşük molekülü heparin ile başlanan tedaviye sonradan eklenme şeklindedir. Tedaviye direkt K vitamini antagonistleri ile başlanması önerilmemektedir. Çünkü warfarin sadece pıhtılaşma faktörlerini inhibe etmekle kalmaz aynı zamanda protein C ve S gibi antikoagülan rol oynayan moleküllerin yapımını da engeller. Tedaviye başlandıktan sonra etkinliğin değerlendirilmesi ve doz ayarının yapılması Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) düzeyi takibi ile gerçekleştirilir ve hedeflenen INR düzeyi 2 ve üzerine çıkmasıdır.

Kullanılan warfarinin en sık görülen yan etkisi INR'de fazla uzamaya bağlı akut kanamalardır. Bu durumda hastanın INR düzeyi bakılarak etkisinin geri döndürülmesi için tedavi planlanması yapılabilir.[61] Hastanın INR'si 3-5 arasında ise birkaç gün warfarin kesilmesi yeterli olacakken, 5-10 veya daha yüksek ise K vitamini replase edilip taze donmuş plazma verilmesi gerekebilir. Hastanın klinik durumu ve anestezi uzmanının görüşü bu noktada önem kazanmaktadır. Bunun dışında diğer yan etkileri; karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dermatit, ürtiker ve alopesidir. Plasentayı kolaylıkla geçebildiği ve teratojen olduğu için de gebelikte kullanılması kontrendikedir.

Warfarin kullanımında klinikte cerrahi öncesinde ne zaman kesilip ne zaman başlanacağı operasyonun tipine, süresine, operasyon öncesinde öngörülen kanama miktarına ve hastanın ek hastalıklarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Düşük riskli minör bir cerrahi öncesinde operasyondan 4 gün önce warfarin kesilir ve INR ile takip edilerek uygun şekilde kanama miktarı en aza indirilmeye çalışılır. Yüksek riskli majör kanama beklenen operasyonlardan ise 7 gün önce kesilen warfarin bir müddet INR 1,5-2 kat oluncaya kadar düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte kullanılır.[62] Sonrasında warfarin kesilerek operasyon sonrasında tekrardan başlanır. INR 2-3 aralığına tekrardan ulaştığında ise heparin kesilir.

Yeni Oral Antikoagülanlar

Faktör 10a ve trombin üzerine dolaylı yoldan etki ederek antitrombin etki ile pıhtı oluşumunu engelleyen heparin ve DMAH'lara karşın yeni nesil oral antikoagülanlar Faktör 10a'ya veya trombine direkt etki gösterir. [63] Böylece nadir de olsa heparinlerin neden olabileceği tedavi

sonrası pıhtı oluşumunun aktive olması ya da heparin ile ilişkili trombositopeni (HIT) gibi durumların riski azaltılmış olacaktır. Bu ilaçlardan rivaroksaban, apiksaban ve endoksaban direkt Faktör 10a üzerine etkiliyken, dabigatran ise trombin üzerinden etkili olur.

Yeni nesil oral antikoagülanların avantajları arasında oral alınabilmeleri, yarı ömürlerinin kısa etkilerinin hızlı olması, laboratuvar testleriyle takip gerektirmemeleri, daha nadir intrakranyal kanamaya sebep olmaları, ilaç ve besin etkileşiminin daha az olması gibi durumlar sayılabilirken; antidotlarının olmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle atlanan bir ve ya iki doz sonrasında etkilerini yitirebilmeleri, obezite, yaşlılık, renal yetmezlik durumlarında doz ayarlanmasının ve kullanılmasının zorluğu gibi durumlar da dezavantajları olarak değerlendirilebilir. [64]

Rivaroksaban

Faktör 10a üzerine direkt yolla etkili olan yeni nesil oral antikoagülandır. Alındıktan 24 saat sonra etki göstermeye başlar. Vücuttan atılması böbrek ve karaciğer yolu ile olur. [65] Tromboembolik olaylarda, pulmoner emboli ve DVT durumunda kullanılır. Tedavi edici dozu kreatin klirensine göre hesaplanır:

- Kreatin klirensi >50ml/dk ise 20mg/gün
- Kreatin klirensi <50ml/dk ise 15mg/gün dozunda verilir.
- Kreatin klirensi <15ml/dk ise kontrendikedir.

Rivaroksaban kullanan hastalar preoperatif değerlendirilirken eğer yapılacak operasyon minör ve düşük riskli bir cerrahi ise operasyondan 24 saat öncesinde ilaç kesilmesi yeterli iken yüksek riskli operasyonlardan 48 saat öncesinden ilaç kesilmelidir.

Dabigatran

Trombin molekülünü direkt olarak inhibe ederek etkisini gösterir. Oral yolla alındıktan 2 saat sonrasında başlayan etkisinin yarılanma ömrü 12-17 saattir. Atılımı böbrekler yoluyla olmaktadır.[66] En sık kullanıldığı klinik endikasyon pulmoner tromboemboli profilaksisidir. Kullanımı sırasında monitörizasyon gerektirmez. Kreatin klirensi <30ml/gün olan hastalarda kontrendikedir.

Apiksaban

Faktör 10a'nın direkt inhibitörüdür. Masif olmayan venöz tromboemboli hastalarının tedavisinde günde 2 defa 10 mg olarak 7 gün boyunca kullanılabileceği yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir. Uzun dönemde apiksaban ile tedavi edilen hastalar warfarin ile kıyaslandığında daha az kanama yaptığı gösterilmiştir.

C.4 ANTIAGREGAN VEYA ANTİKOAGÜLAN KULLANAN HASTADA PREOPERATİF YÖNETİM

İntravenöz ve oral yolla alınan antiagregan ve antikoagülan tüm ilaçların preoperatif kesilme zamanları önemlidir. En az son verilişlerinden itibaren 2 kat yarı ömür süresi kadar zaman geçmeden cerrahi işleme başlanması operasyonda akut kanama miktarını ve riskini arttıracaktır. Özellikle yeni nesil oral antikoagülanların kesilme zamanı direkt olarak böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının normal olmasıyla yakından ilişkilidir.[67] Bu ve bunun gibi özellikler de göz önünde bulundurulduğunda ister rejyonel anestezi ister genel anestezi uygulanacak bir cerrahi işlemde kanama riski ve hemostaz durumu cerrah ile detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, operasyonun büyüklüğü ve süresi belirlenmeli ve hastaya özel yaklaşımla kesilme zamanı ve köprüleme tedavi gerektirip gerektirmeyeceği planlanmalıdır.[68]

Tablo-10 Antiagregan ve antikoagülan ilaçların preopreatif kesilme zamanları

İlaç	Yüksek riskli operasyonlarda kesilme zamanı	Orta riskli operasyonlarda kesilme zamanı	Düşük riskli operasyonlarda kesilme zamanı	Yeniden başlama zamanı
ASA	Kesme	Kesme	Kesme	-
Warfarin	5 gün	5 gün	Kesme	24 saat
IV heparin	4 saat	4 saat	4 saat	2 saat
Subkutan heparin	8-10 saat	8-10 saat	8-10 saat	2 saat
DMAH-profilaktik	12 saat	12 saat	12 saat	-düşük riskli ise 4 saat sonra -orta riskli ise 12-24 saat sonra
DMAH-terapotik	24 saat	24 saat	24 saat	-düşük riskli ise 4 saat sonra -orta riskli ise 12-24 saat sonra
Fondaparinux	4 gün	4 gün		24 saat
Klopidogrel	7 gün	7 gün	Kesme	12-24 saat
Prasugrel	7-10 gün	7-10 gün	Kesme	12-24 saat
Tikagrelor	5 gün	5 gün	Kesme	12-24 saat
Dabigatran	4-5 gün	4-5 gün		24 saat
Rivaroksaban	3 gün	3 gün		24 saat
Apiksaban	3-5 gün	3-5 gün		24 saat
Absiksimab	2-5 gün	2-5 gün	2-5 gün	8-12 saat

(ASA: Aspirin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin)

D. NON KARDİYAK CERRAHİ SONRASI MYOKARD HASARI(MINS)

Kardiyak olmayan cerrahiden sonraki 30 gün içerisinde iskemi sebebiyle gelişen myokard hasarı MINS (myokardial injury after non cardiac surgery) olarak isimlendirilmektedir.[69] Her sene dünya genelinde 200 milyona yakın yapılan non kardiyak cerrahi operasyonların yaklaşık %1-2'sinde tüm önlemlere rağmen 30 gün içerisinde myokardiyal hasar ve buna bağlı mortalite görülebilmektedir. Bu morbidite ve mortalitenin en önde gelen sebeplerinden biri perioperatif yaşanan kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Non kardiyak cerrahi geçiren hasta popülasyonunun %5,7'ye yakın kısmında postoperatif myokard enfarktüsü görülebilmektedir. Burada söz konusu myokard hasarının tanımı için kullanılan en yaygın tanımlama geniş çaplı bir araştırma olarak yapılan VISION (Vascular Events In Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation)'a dayanmaktadır. Elde edilen veriler ışığında yapılan tanımlamaya göre nekroz olsun ya da olmasın iskemi sebebiyle meydana gelen myokardiyal hasarın prognozda önemi büyüktür ve genellikle postoperatif 30 gün içerisinde meydana gelmektedir. [70] Non kardiyak cerrahi sonrasında oluşan myokardiyal hasar tanımı myokard enfarktüsünü kapsayıcı niteliktedir. Çünkü myokard enfarktüs haricinde iskemiye sebep olan nedenler de myokard hasarının tanımına dahildir. Yalnız burada atlanmaması gereken nokta pulmoner emboli, sepsis ve kardiyoversiyon gibi iskemiye neden olmadan hasara sebep olan durumlar bu tanımlamaya dahil değildir.[71]

Myokardiyal hasarı oluşturan mekanizmalar iki grup ile açıklanabilir. Bunlardan ilki cerrahi operasyonun oluşturduğu stresin ve yaptığı doku hasarı sonucunda oluşan inflamatuvar yanıtın trombüs oluşumunu tetiklemesidir. Oluşan trombüsün sebep olduğu iskemi sonucunda myokardiyal hasar oluşabilir. İkincisi ise operasyon sırasında myokarda gerekli oksijen miktarı ile sunulan oksijen miktarı arasında oluşan dengesizlik sonucundaki iskemidir. Perioperatif gelişen hipotansiyon, anemi, hipoksi ve hipovolemi gibi komplikasyonlar myokarda sunulan oksijeni azaltacak, bu da myokardiyal iskemiye sebep olacaktır. Operasyon sonrasında takip eden birkaç gün de devam edebilen cerrahi stres de bu durumun etkisini arttıracaktır.

MINS'in ihtiva ettiği gruptaki hastalarda perioperatif değişikliklere sekonder myokard hasarına bağlı kardiyak belirtiler yükselebilir ve bunlar genellikle postoperatif dönemdeki iskemik semptomlar olmaksızın veya belirgin EKG değişiklikleri bulunmaksızın olur. [72, 73] Perioperatif dönemde ve sonrasında kullanılan analjezik ilaçlar ve mekanik ventilasyon da bu

etkinin fark edilmesini maskeleyebilir. Predispozan komorbiteleri olan hastalar, postoperatif kardiyovasküler olaylar açısından risk altındadır.

Non kardiyak cerrahi sonrasındaki hasarı öngörmeye ve takibini yapmak için troponin kullanılan en önemli belirteçlerden biridir. Levy ve ark. yaptıkları çalışmada troponin düzeyinin postoperatif 30 günlük süre içerisindeki ölçümleri değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ışığında troponin düzeyinde artış olmayan hastaların daha düşük bir kısmı 30 günlük süre içerisinde ölmüşken, yaklaşık 5 katı oranında mortalite ise troponin düzeyi yüksek olan gruplarda gözlemlenmiştir. [74] Kardiyak olmayan cerrahi sonrasında postoperatif saptanan yüksek troponin düzeyi 1 yıllık mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür ve gelişebilecek herhangi bir kardiyovasküler komplikasyonun da riskini arttırmaktadır. Bu sebeple perioperatif veya postoperatif kardiyovasküler komplikasyon geliştirebilecek olan hastaların troponin düzeyleri ile taranması ve takibinin yapılması şarttır. Troponin yükselmeleri genellikle ameliyat sonrasındaki 24 ila 48 saat sonrasında başlar ve postoperatif strese bağlı olduğu düşünülmektedir.

Uluslararası ileriye dönük bir kohort çalışması olarak yapılan VISION çalışması non kardiyak cerrahi geçiren hastalarda majör kardiyovasküler komplikasyonları değerlendirdi.[75] Buradaki araştırmacıların amacı esasen kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda iskemik değişiklikleri tanımlayabilecekleri troponin T düzeyini belirleyebilmektir. İlk analiz postoperatif 1 ve 3 gün sonrasındaki troponin düzeyi ölçülen 15000 hasta ile ikincisi ise 40000 hasta ile yapılmıştır. Burada ortak varılan karara göre TnT değerinin postoperatif >0.02-0.03ng/ml olması MINS olarak tanımlanmıştır. Ve bu çalışmaya dahil edilen hastalarda nonkardiyak cerrahi sonrasındaki myokardiyal hasar insidansı %8 değerinde bulunmuştur.[75] Yükselen troponin seviyelerinin MINS'ı belirlemede yardımcı ve 30 günlük mortalitedeki artışla da yakından alakadar olduğu tespit edilmiştir.

E. PERİOPERATİF MYOKARD ENFARKTÜSÜ (PMİ)

Dünya nüfusunun hızla yaşlanması ve yaşlı insan popülasyonundaki artış yaşlı hastalara yönelik planlanan cerrahi operasyon sayısının da arttırmaktadır. Yaşlı hastaların sahip olduğu birçok ek hastalık, önemli organların işlevindeki dejeneratif değişiklikler ve rezerv kapasitesinin azalması onları bağışıklığı düşük ve iskemik olaylara karşı daha dayanıksız hale getirmektedir. Bu sebeple yaşlı hastalara uygulanan cerrahilerde önemli komplikasyon oranı ve postoperatif mortalite kaçınılmazdır. Kalp dışı cerrahi operasyon sırasında ya da sonrasındaki 30 gün içerisinde ortaya çıkan, kısa veya uzun vadeli ölüm riskini arttırabilen perioperatif strese

bağlı iskeminin neden olduğu kardiyak troponin artışı sonucunda oluşan klinik durumdur.[76, 77] Çoğu perioperatif myokard enfarktüsü kliniği mevcut koroner arter hastalığı olanlarda myokardiyal oksijen tüketimi ve sunumu dengesizliği sebebiyle ortaya çıkar.[78] Beklenilenin aksine PMI'lı hastaların çoğunda nefes darlığı, göğüs ağrısı ve anjina pectoris gibi tipik myokardiyal iskemik semptomlar gözlenmeyebilir. Ayrıca bu klinik durum yaşlı hastalarda daha da gözden kaçırılabilir bir hale gelebilir. Ne yazık ki asemptomatik olan PMI'lı hastalarda görülen mortalite semptomatik olanlardan az değildir.

Perioperatif myokard enfarktüsünün tanı kriterleri yapılan çok merkezli, çok değişkenli epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Non kardiyak cerrahi geçiren yaşlı hastaların preoperatif troponin düzeyiyle taranması önerilmektedir. Belirlenen ve genel kabul edilen PMI tanı kriterleri:[4]

- Postoperatif 30 gün içerisinde gelişen troponin artışı
- Göğüs ağrısı olsun ya da olmasın myokard iskemisi
- Prekordiyal bölgede rahatsızlık hissi
- EKG değişiklikleri
- Myokard iskemisinin diğer belirteçleri

Bu konudaki yapılmış en geniş çalışma olan VISION çalışmasında belirlenen PMI için troponin eşiği ise hs-TnT için 20-65 ng/ml'dir ve yüksek hassasiyeti olmayan standart troponin için ise >30ng/ml olarak belirlenmiştir.[79]

Patofiyoloji

PMI'nın oluşmasında birçok faktör ve mekanizma sorumlu tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda bunlardan iki tanesinin diğerlerinden daha sık ve ön planda olduğu görülmüştür. Bunlardan ilki tip1 myokard enfarktüsü olarak isimlendirilen plak yıkımı ve koroner aterosklerotik tromboz arasındaki ilişkidir.[70] İkincisi ise tip 2 myokard enfarktüsü olarak isimlendirilen ve tromboz ile herhangi bir ilgisi olmayıp oksijenin arz ve talep dengesizliği olarak belirtilebilen mekanizmalardır

Genel anestezi sonrasında yapılan cerrahi operasyona bağlı travma ve invaziv girişimler akut sistematik reaksiyona yol açarak myokardın oksijen ihtiyacının artışına neden olur ve PMI'nın ana nedenlerinden birini oluşturur. Gelişen inflamatuvar durumlar C-reaktif protein, Plazma tumor nekroz faktörü-alfa (TNF- α), IL-1 ve IL-6'yı arttırarak tip 2 myokard enfarktüsü olarak tanımlanan mekanizmayı harekete geçirir ve trombozu, embolizmi tetikler.[80] Buna karşın

PMI kliniği daha sıklıkla tip 2 enfarktüs sebebiyle olmaktadır. Kalp dışı cerrahi sırasında ya da sonrasında artan myokard oksijen ihtiyacının karşılanamaması sonucunda oluşan iskemi tip2 mekanizma ile daha çok örtüşmektedir. [81]

Risk faktörleri

Perioperatif myokard enfarktüsü tipik iskemik semptomları göstermediğinden tanısını koymak kolay değildir. Preoperatif ve postoperatif troponin düzeyi izlemi teşhisi kolaylaştırabilir. Tanı koyması zor olsa da PMI'a yatkın olan hastaların özellikleri:

- Erkek cinsiyet
- Yaş> 75
- Çoklu komorbiteler (koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, diyabet vs.)
- Acil operasyon geçiren hastalar

Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar PMI'nın en güçlü adaylarıdır. Kalp dışı cerrahi sonrasında gelişen kardiyovasküler olaylar önceki koroner arter hastalığı ile yakından ilgilidir. Kararsız anjinalı hastaları değerlendiren bir çalışma bu hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite oranının yükseldiğini göstermiştir.[82] Bu sebeple, geçirilmiş myokard enfarktüsü ve dolayısıyla herhangi bir koroner arter hastalığından cerrahi operasyona kadar olan süre ne kadar uzatılırsa komplikasyonların ve 30 günlük mortalitenin o derece azalacağı aşikardır.[83] Geniş prospektif çalışmalar PMI gelişen hastaların %11-21'nde ST yükselmeli myokard enfarktüsü (STEMI) tespit etmişlerdir ve hemen hemen tüm STEMI'lerde tromboz mevcuttur. Yapılan geniş çaplı çalışmalardan biri olan OPTIMUS çalışmasında periperatif myokard enfarktüsü olgularının %25-31'nde koroner tromboz gösterilmiştir.[81]

Cerrahi operasyon sırasında değişkenlere bağlı gelişen stress durumları perioperatif myokard enfarktüsünün öncüsü olabilmektedir. Açık cerrahi operasyon, uzun intraoperatif süre, uzun süreli hipotansiyon, kalp tepe atımının intraoperatif 110 atım üzerinde seyretmesi, transfüzyon gereksiniminin fazla olduğu durumlar ve uzun süreli vazopressör infüzyonu gerektiren durumlar perioperatif myokard enfarktüsüne sebep olabilen başlıca durumlardır. Postoperatif yaşanan olaylarda ise durum biraz daha farklıdır. Ameliyat sonrasında gelişen kanama, sepsis, hipoksi, sürekli taşikardi, şiddetli hipotansiyon ve anemi PMI'ya sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalara göre postoperatif hemoglobin düzeyinde her 1 birim düşüş PMI riskini 1,46 kat arttırmaktadır.[84] Postoperatif yapılan transfüzyonlarda da hemoglobin düzeyini belirli bir aralıkta tutmak önemlidir. Çünkü yapılan her transfüzyon aşırı sıvı yüklenmesi, kardiyak yükü arttırması sonrasında myokard yükünü arttırabilir ve PMI'ya

yatkınlık oluşturabilir.[85] Bu sebeple klinikte uygulanan rutin yaklaşım kardiyovasküler tanıli hastalığı olan hastaların hemoglobin düzeyi postoperatif 10 g/dl üzerinde olacak şekilde ayarlanmalıdır.[86]

Perioperatif risk değerlendirmesi

Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar kapsamlı bir preoperatif risk değerlendirmesinden geçmelidir. Ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalı detaylı bir fizik muayene mutlaka yapılmalıdır. Ardından risk tahmini için klinikte kullanılan invaziv olmayan kardiyak testler, klinik risk tahmin modelleri ve kardiyak biyobelirteçler ile risk belirlenmelidir.[87]

Klinikte en yaygın kullanılan değerlendirme modellerinden biri Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksi (RCRI)'dir. RCRI majör kardiyak komplikasyonların perioperatif riskini değerlendirmek için onaylanmış, basit ve kabul edilmiş bir araçtır. 6 belirleyici faktörden oluşur:

- Kreatinin>2 mg/dl
- Kalp yetmezliği
- İnsüline bağımlı diyabetes mellitus
- İntratorasik, intraabdominal, suprainguinal vasküler cerrahi
- Serebrovasküler olaylar
- İskemik kalp hastalığı

Yakın zamanda yukarıda belirttiğimiz RCRI (Lee) indeksine alternatif olarak revize edilerek Amerikan Cerrahi Cemiyetinin ortaya koyduğu bir diğer model Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP) olarak adlandırılan modeldir. [39] Postoperatif 30 günlük kardiyak arrest oranının ve myokard enfarktüsü riskinin belirlenmesinde kullanılan bu skalanın 5 önemli belirteci mevcuttur:

- Yaş
- Cerrahi tipi
- Fonksiyonel sınıf
- Artmış kreatinin (> 1,5mg/dl)
- ASA sınıfı

NSQIP'nin diğer indekslerden farkı, bir skorlama sistemi olmaması ama operasyon geçirecek olan hastanın myokard enfarktüsü oranını ve postoperatif 30 gün içerisinde gelişebilecek

kardiyak arrest riskini tahmin edebilmesidir. Lee indeksine göre dezavantajı ise tam kalp bloğunu ve pulmoner ödemi değerlendirememesidir.

Perioperatif myokard enfarktüsü yönetimi

PMI'nın perioperatif yönetimi zorlu bir durumdur ve stratejisi de çok yönlü ve bireysel olmalıdır. Operasyona alınacak yaşlı hastaların ek komorbiteleri bu işi daha da zorlu hale getirmektedir. Bu yüzden öncelikle yapılması gerekenler kapsamlı bir preoperatif değerlendirme ile PMI açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek, önleme stratejisini tasarlamak ve riski en aza indirmeye çalışmaktır. Devamında bu hastaları perioperatif ve postoperatif olarak troponin düzeylerini ölçerek rutin olarak taramak ve prognozu iyileştirmek için gerek görüldüğü takdirde uygun kılavuza göre tedaviyi planlamaktır. Sıvı dengesinin perioperatif yakın takibi, kalp koruyucu ilaçların uygulanması ve sepsisli yaşlı hastaların zamanında tedavisi öncelikli öneme sahiptir.

Cerrahi operasyon uygulanacak hastayı perioperatif myokard enfarktüsünden korumak için ilk yapılması gereken risk faktörlerini ortadan kaldırmaya çalışmaktır. Sigarayı bırakmak, koroner artere hastalığı olanlar için antiplatelet ilaçlar, hipertansiyon ve diyabetin regülasyonu için ilgili ilaçları önceden başlamak planlanabilir. Atriyal fibrilasyonun komplikasyonlarını önlemek için antikoagülan ilaçlar kullanmak iyi bir seçenek olabilir. POISE adı verilen geniş kapsamlı bir çalışmada PMI'lı hastaların aspirin ve statin tedavisinden fayda görebileceği gösterilmiştir.[88] ASA kullanımı 30 günlük mortalite riskini azaltırken, oral statinler de uzun vadeli prognozu iyileştirebilmektedir.

PMI hastalarında myokarda oksijen sunumunda arz-talep uyumsuzluğu önemli bir yer işgal etmektedir. Bazal kalp hızındaki her 10 atım/dk. artışta PMI riski büyük ölçüde artmaktadır. [89] Hipotansiyon, bradikardi ve akut kalp yetmezliği gibi kontrendike olan durumlar dışında ameliyat sonrasında kalp hızını azaltmak ve yükselmiş myokard oksijen talebini azaltabilmek için beta bloker tedavisinin kullanılması gerekebilmektedir. [90] Yapılan çalışmalarda da devam eden kronik beta bloker tedavisinin perioperatif mortaliteyi azalttığı öne sürülmüştür. Yalnız kullanımında bradikardi, inme riskini göz önünde bulundurmak en doğrusu olacaktır.[91]

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif kohort çalışmasıdır ve çalışma öncesinde İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığından etik onay alınmıştır. (Tarih-no: 08.06.2022-908466) Çalışmaya 01/01/2015 ile 01/01/2019 tarihleri arasında hastanemiz beyin cerrahisi kliniğinde elektif kranyal cerrahi geçiren, postoperatif hs-cTnT (yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T) takibi postoperatif en az 3 gün yapılan ve yaşları ≥ 65 yıl olan hastalar dahil edildi. Çalışma dışı bırakma kriterleri; acil operasyon geçirmek, hs-cTnT değeri eksik olması, hasta verilerinin eksik olması ve yoğun bakım kalış süresi 1 günden az olmaktır. Çalışma verileri retrospektif olarak, yoğun bakım izlem formları, anestezi fişleri ve hasta bilgi sistemi taranarak elde edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, boy ve kilo), ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, antiplatelet-antikoagülan kullanımı ve preoperatif laboratuvar değerleri kaydedildi. İntraoperatif dönemde; operasyon süresi, anestezi indüksiyonu öncesi ölçülen ilk kalp hızı değeri, ciddi kanama (en az 1000 ml kanama) olup olmadığı, hipotansiyon gelişip gelişmediği (en az 30 sn süre ile OAB<60mmHg) ve vazopressör kullanımı kaydedildi. Hastalara ait postoperatif dönemde 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen, hs-cTnT değerleri kaydedildi.

Postoperatif ilk üç gün hastaların kardiyak şikayetleri ayrıntılı olarak değerlendirildi ve hastaların EKG verileri incelendi. Tüm, hs-cTnT değerleri 14 ng/ml olan hastalar MINS negatif (MINS gelişmeyen hasta), en az bir, hs-cTnT değeri 14 veya üstü olan hastalar ise MINS pozitif (MINS gelişen hasta) olarak kabul edildi. Tüm hastalara aşağıda belirtilen standart anestezi uygulaması ve izlemi yapılmıştır. Tüm hastalarda; EKG, noninvazif kan basıncı veya invaziv arter basınç, periferik oksijen saturasyonu (Spo2) ve ısı monitörizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonunda 0-0.5mg/kg midazolam, 0-2mcg/kg fentanil, 1-3mg/kg propofol veya 3-7mg/kg pentotal ve 0.4-1.2mg/kg rokuronyum kullanıldı. Anestezi idamesinde sevofluran veya propofol ve remifentanil kullanıldı. Elde edilen verilerden MINS insidansı hesaplandı, demografik, ek hastalık ve intraoperatif verilerin MINS pozitif ve negatif hastalardaki dağılımı gösterildi ve bu verilerin MINS oluşumu için risk faktörü olup olmadığı binary lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Hastaların 30 günlük mortaliteleri saptanarak MINS pozitif ve negatif hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

IV.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test kullanıldı. MINS üzerine etkili risk faktörlerinin araştırılmasında binary logistik regresyon testi kullanıldı. Sağ kalım analizlerinde Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

V.BULGULAR

Çalışmaya %53,1'i erkek (n=94) ve %46,9'u (n=83) kadın olmak üzere toplam 177 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı minimum 65 olarak belirlenmiştir.

Tablo 11: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	94 (53,1)
	Kadın	83 (46,9)
Yaş	Ort±Ss	68,94±9,30
Mortalite	Yok	172 (97,2)
	Var	5 (2,8)
Takip süresi (gün)	Ort±Ss	29,34±3,66

Olguların %2,8'inde (n=5) mortalite görülmektedir. Olguların takip süreleri 3 ile 30 gün arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 29,34±3,66'dır. (Tablo 11)

Tablo 12: Sağlıkla İlgili Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
En yüksek hs-cTnT	<i>Ort±Ss</i>	24,34±45,45
	<14	113 (63,8)
	15-60	51 (28,8)
	>60	13 (7,4)
MINS	Yok	113 (63,8)
	Var (Troponin>14)	64 (36,2)
Antiplatelet ilaç kullanımı	Yok	91 (51,4)
	Var	86 (48,6)
Antikoagülan ilaç kullanımı	Yok	131 (74,0)
	Var	46 (26,0)
Koroner arter hastalığı	Yok	127 (71,8)
	Var	50 (28,2)

Olguların troponin değerleri 1 ile 350 arasında değişmekte olup ortalaması 24,34±45,45 medyan değeri 11 olarak saptanmıştır. Troponin değeri 14ng/ml'nin altında olan olgular %63,8 (n=113) iken, %28,8'inin (n=51) troponin değerleri 15-60 ng/ml arasında, %7,4'ünün (n=13)'de 60 ng/ml üzerinde saptanmıştır.

Çalışmaya katılanların %36,2'sinde (n=64) MINS saptanmıştır.

Olguların %48,6'sında (n=86) platelet yüksektir. Hastaların %26'sında (n=46) antikoagülan kullanımı görülürken; %28,2'sinin (n=50) koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür.

Tablo 13: Ek Hastalıkların Dağılımı

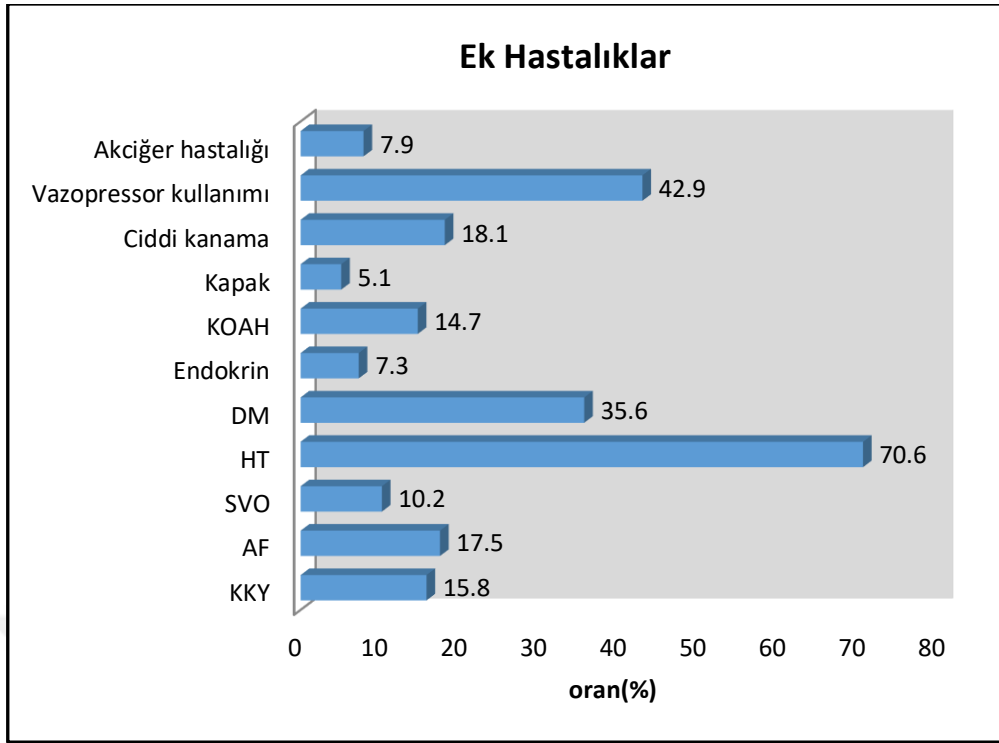
		n (%)
KKY	Yok	149 (84,2)
	Var	28 (15,8)
AF	Yok	146 (82,5)
	Var	31 (17,5)
SVO	Yok	159 (89,8)
	Var	18 (10,2)
HT	Yok	52 (29,4)
	Var	125 (70,6)
DM	Yok	114 (64,4)
	Var	63 (35,6)
Endokrin Hastalıklar	Yok	164 (92,7)
	Var	13 (7,3)
KOAH	Yok	151 (85,3)
	Var	26 (14,7)
Kalp Kapak Hastalığı	Yok	168 (94,9)
	Var	9 (5,1)
Perioperatif Ciddi Kanama	Yok	145 (81,9)
	Var	32 (18,1)
Preoperatif Kalp Hızı	<100	148 (84,6)
	>100	27 (15,4)
İntraoperatif/Postoperatif Vazopressör kullanımı	Yok	101 (57,1)
	Var	76 (42,9)
Akciğer hastalığı	Yok	163 (92,1)
	Var	14 (7,9)

(KKY: Konjestif kalp yetmezliği, AF: Atrial fibrilasyon, SVO: Serebrovasküler olay, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

Hastaların ek özelliklerine dair bulgular Tablo 13 ve Şekil 2' de verilmiştir.

Olguların %15,8'inde (n=28) Konjenital kalp yetmezliği, %17,5'inde (n=31) Atrial fibrilasyon, %10,2'sinde (n=18) Serebrovasküler olay, %70,6'sında (n=125) Hipertansiyon, %35,6'sında (n=63) Diyabetes mellitus, %7,3'ünde (n=13) Ek endokrin hastalık, %14,7'sinde (n=26) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %5,1'inde (n=9) kalp kapak hastalığı, %18,1'inde (n=32) ciddi intraoperatif kanama görülmektedir.

Olguların %84,6'sının (n=148) preoperatif kalp hızı 100 atım/dk'nın altındayken, %15,4'ünün (n=27) 100'ün üzerindedir. Hastaların %42,9'unda (n=76) intraoperatif vazopressör kullanımı mevcuttur. Olguların %7,9'unda (n=14) akciğer hastalığı vardır.



Şekil 2: Ek Hastalıkların Dağılımı

Tablo 14: Tanımlayıcı Özelliklerin MINS + ve MINS – Hastalara göre Değerlendirilmesi

		MINS		p
		Yok (n=113)	Var (n=64)	
Cinsiyet	Erkek	58 (51,3)	36 (56,3)	^a 0,528
	Kasın	55 (48,7)	28 (43,8)	
Yaş	Ort±Ss	66,76±9,72	72,80±7,07	^c 0,001**
Mortalite	Yok	Medyan (Min-Maks)	67 (40-88)	^b 0,006**
	Var	0 (0)	5 (7,8)	

^aPearson Chi-Square Test

^bFisher's Exact Test

^cStudent T Test

*p<0,05

MINS pozitifliği cinsiyetler arası farklılık göstermemektedir (p>0,05). MINS olan hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,001;

p<0,01). MINS olanlarda mortalite görülme oranı, olmayanlardan istatistiksel olarak daha yüksektir (p=0,006; p<0,01).

Tablo 15: Tanımlayıcı Özelliklerin MINS + ve MINS – Hastalara göre Karşılaştırılması

		MINS		p
		Yok (n=113)	Var (n=64)	
Antiplatelet kullanımı	Yok	64 (56,6)	27 (42,2)	^a 0,065
	Var	49 (43,4)	37 (57,8)	
Antikoagülan kullanım	Yok	96 (85,0)	35 (54,7)	^a 0,001**
	Var	17 (15,0)	29 (45,3)	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	87 (77,0)	40 (62,5)	^a 0,040*
	Var	26 (23,0)	24 (37,5)	
KKY	Yok	97 (85,8)	52 (81,3)	^a 0,421
	Var	16 (14,2)	12 (18,8)	
AF	Yok	102 (90,3)	44 (68,8)	^a 0,001**
	Var	11 (9,7)	20 (31,3)	
SVO	Yok	100 (88,5)	59 (92,2)	^a 0,435
	Var	13 (11,5)	5 (7,8)	
HT	Yok	39 (34,5)	13 (20,3)	^a 0,046*
	Var	74 (65,5)	51 (79,7)	
DM	Yok	77 (68,1)	37 (57,8)	^a 0,168
	Var	36 (31,9)	27 (42,2)	
Ek endokrin hastalık	Yok	107 (94,7)	57 (89,1)	^b 0,230
	Var	6 (5,3)	7 (10,9)	
KOAHA	Yok	96 (85,0)	55 (85,9)	^a 0,859
	Var	17 (15,0)	9 (14,1)	
Kalp Kapak hastalığı	Yok	106 (93,8)	62 (96,9)	^b 0,491
	Var	7 (6,2)	2 (3,1)	
İntraoperatif Ciddi Kanama	Yok	100 (88,5)	45 (70,3)	^a 0,003**
	Var	13 (11,5)	19 (29,7)	
Preoperatif Kalp Hızı	<100	95 (85,6)	53 (82,8)	^a 0,625
	>100	16 (14,4)	11 (17,2)	
İntraoperatif Vazopressör kullanımı	Yok	80 (70,8)	21 (32,8)	^a 0,001**
	Var	33 (29,2)	43 (67,2)	
Akciğer hastalığı	Yok	106 (93,8)	57 (89,1)	^a 0,261
	Var	7 (6,2)	7 (10,9)	

(KKY: Konjestif kalp yetmezliği, AF: Atrial fibrilasyon, SVO: Serebrovasküler olay, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

^aPearson Chi-Square Test, ^bFisher's Exact Test, *p<0,05 **p<0,01

Tanımlayıcı özelliklerin MINS + ve MINS – hastalar arasında karşılaştırılması Tablo 15 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Antikoagölan kullanan hastalarda MINS gelişme oranı, kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Koroner arter hastalığı olanlarda MINS gelişme oranı, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,040$).

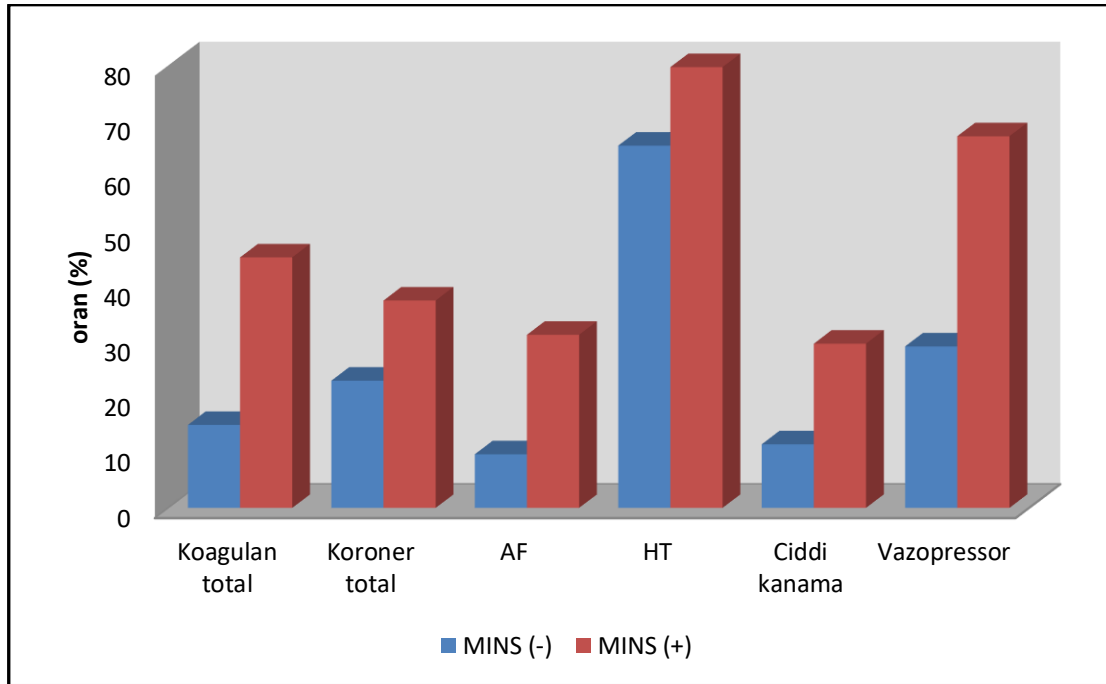
Atrial fibrilasyon hastalığı olan hastalarda MINS gelişme oranı, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Hipertansiyon hastalığı olan hastalarda MINS görülme oranı, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,046$).

Operasyonda ciddi kanama görülen hastalarda MINS gelişme oranı, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,003$).

Operasyonda vazopressör kullanımı olan hastalarda MINS görülme oranı, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Antiplatelet kullanımı olan, kalp yetmezliği (KKY) bulunan, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), DM, ek endokrin hastalığı bulunan, KOAH tanısı olan, kalp kapak hastalığı olan, akciğer hastalığı bulunan hastalarda ya da preoperatif kalp hızı ile ilgili herhangi bir değişken ile MINS gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 3: Tanımlayıcı Özelliklerin MINS + ve MINS – Hastalara göre Değerlendirilmesi

LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

MINS insidansı üzerine etki eden risk faktörlerinden anlamlı ve anlamlılık düzeyi 0,200 altında olan değişkenler olan yaş, antikoagülan kullanımı, intraoperatif ciddi kanama olması, intraoperatif vazopressör kullanımı, antiplatelet kullanımı, bilinen koroner arter hastalığı, AF, HT ve DM'nin etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

MINS insidansına etki eden faktörlerin istatistiksel analizi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: MINS insidansına etki eden risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Yaş	0,001**	1,082	1,033	1,134
Antikoagülan kesilmesi (+)	0,012*	2,812	1,257	6,290
Ciddi Kanama (+)	0,045*	2,489	1,020	6,076
Vazopressör kullanım (+)	0,002**	3,165	1,509	6,637
Antiplatelet kesilmesi (+)	0,868	0,927	0,378	2,269
Koroner arter hastalığı (+)	0,835	1,119	0,390	3,214
AF (+)	0,281	1,787	0,621	5,143
HT (+)	0,913	0,950	0,379	2,385
DM (+)	0,384	0,687	0,295	1,599

(AF: Atrial Fibrilasyon, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus)

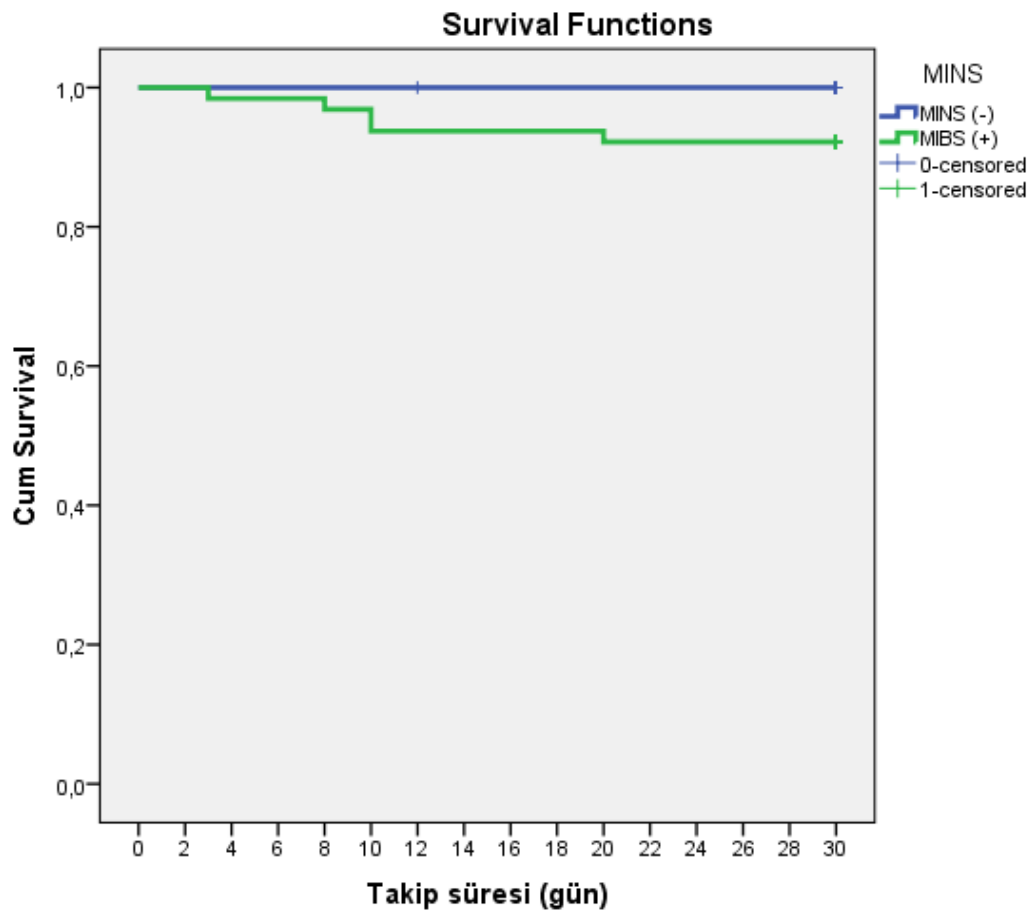
SAĞ KALIM ANALİZİ

Toplam 177 olgudan; 172 olgu yaşarken (%97.2); 5 olguda ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağ kalım süresi 29.440±0.256 gündür. En son ölüm 20.günde görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağ kalım oranı %97.2, standart hatası %0.12'dir.

Tablo 17: MINS'e göre Sağ kalım Analizi

		N	Ex	Yaşaya n	Sağ kalım oranı	Ortalama sağ kalım süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
MINS	Yok	113	0	113	100,0%	29,84±1,69	29,53	30,16	0,003**
	Var	64	5	59	92,2%	28,45±5,57	27,06	29,85	

MINS görülüp görülmemesine göre sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; Sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.003; p<0.01); MINS gelişen olgularda sağ kalım oranları daha düşüktür. Hastaların MINS + ya da MINS – olma durumunun sağkalım ilişkisi Şekil-4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: MINS durumuna göre Sağkalım Grafiği

VI.TARTIŞMA

Elektif olarak kranyal beyin cerrahisi ameliyatı geçirmiş 65 yaş üzeri 177 hastayı incelediğimiz retrospektif çalışmamızda, MINS insidansını, hastalara ait risk faktörleriyle bu insidansın ilişkisini, bu risk faktörlerinin postoperatif mortalite, sağ kalım ve majör kardiyak olaylar üzerindeki etkilerini inceledik. Elde ettiğimiz veriler sonucunda çalışmamızda MINS insidansını %36,1 olarak saptadık. Literatüre baktığımızda MINS insidansı %8 ila %18 arasında değişkenlik göstermektedir. [4]

Literatürdeki bu farklılık muhtemelen seçilen hasta popülasyonu, hastaların yandaş hastalıklarındaki ve MINS referans tanımlamalarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Puelacher ve ark.'ın yaptığı çalışmada MINS, preoperatif ve postoperatif hs-cTnT düzeylerinde >14 ng/ml artış olması olarak tanımlanmış ve bu kritere göre MINS insidansı %16 olarak bulunmuştur.[76] Perioperatif myokardiyal hasar konusunda öncü çalışmalardan olan VISION çalışmasında ise postoperatif serum hs-cTnT konsantrasyonunun 20 ng/ml ve üzerinde olması MINS olarak kabul edilmiş ve MINS insidansı %17,9 olarak saptanmıştır. [1]

Perioperatif myokardiyal hasarı değerlendiren diğer çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda daha yüksek MINS insidansı saptanmasının birkaç önemli sebebi olduğu kanaatindeyiz. Bu sebeplerden ilki çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları arasındaki farklılıklardır. Referans çalışmalarda dahil edilen hastalar 45 yaş üzeri (VISION) ya da 65 yaş üzeri veya komorbid hastalıkları olan hastalar iken, çalışmamıza dahil ettiğimiz popülasyon yalnızca 65 yaş ve üzerindeki hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamız sonucunda saptadığımız önemli risk faktörlerinden biri olan yaş faktörünün etkisi yadsınamaz düzeydedir. K.Ruetzler ve ark.'nın yaptığı çalışmada da ileri yaştan MINS insidansı üzerinde bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.[92]

Bir diğer önemli faktör ise çalışmamıza dahil edilen bu ileri yaşlı ve beyin cerrahisi operasyonu geçiren hastaların çok sayıda ek hastalığının bulunmasıdır. Postoperatif myokardiyal hasar oluşması için risk faktörlerinden olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı öyküsü, atriyal fibrilasyon gibi kronik hastalıklar çalışmamızın hasta popülasyonunda yüksek oranda mevcuttu. Hasta popülasyonumuzun %70'inde hipertansiyon, %35,6'sında diyabetes mellitus, %17,5'inde atriyal fibrilasyon, %15,8'inde konjenital kalp yetmezliği bulunmaktadır.

Nöroşirurji pratiği katastrofik sonuçlar doğurabilecek intrakranyal kanama riski nedeniyle, antikoagülan ve antiplatelet ilaçların perioperatif yönetimi açısından diğer cerrahi pratiklerden

farklılık arz etmektedir. Nöroşirurji ameliyatı yapılacak olan hastalarda antikoagülan tedavi olarak kullanılan oral warfarin ve faktör Xa inhibitörleri operasyondan 5 gün önce, antiplatelet tedavi olarak kullanılan asetil salisilik asit ve klopidoğrel ise 7 gün önceden kesilmelidir.[93, 94] Preoperatif asetil salisilik asit kesilmeksizin yapılabilen birçok cerrahiden farklı olarak elektif nöroşirurjik girişimlerin antiagregan tedavi devam ederken yapılması kontrendikedir. [95] Çalışmaya dahil edilen hastaların da antikoagülan ve antiplatelet ilaçları operasyon öncesinde ajana spesifik olarak kılavuzların önerisi olan süre kadar önce kesilmiştir. Preoperatif dönemde kesilmiş olan bu ajanların postoperatif dönemde de aynı kanama riski nedeniyle olasılıkla birçok cerrahiye kıyasla daha geç başlanmasıyla birlikte bu hasta grubunun antiplatelet ve antikoagülan tedaviden daha uzun süre mahrum kalmış olması MINS insidansını arttırmış önemli nedenlerden biri olabilir.

Myokardiyal hasara neden olabilecek etkenlerden biri de geçirilmiş serebrovasküler olaylardır. Yapılan çalışmalarda santral yapılarda meydana gelen olumsuz değişikliklerin doğrudan otonom sinir sistemini etkileyerek sempatik yanıt oluşturabileceği, bunun sonucunda da myositlerdeki mitokondiyal disfonksiyon neticesinde myosit hasarına sebep olabileceği gösterilmiştir. Akut hemorajik ya da iskemik inme geçiren hastalarda sıklıkla tetiklenen inflamatuvar yanıt da myokardiyal hasarı arttıracak bir sitokin deşarjına sebebiyet verebilir. Mihalovic ve ark'nın yaptığı çalışmada inme sonrasında myokardiyal iskemi sıklığının arttığı gösterilmiştir.[96] Çalışmamıza dahil edilmiş olan hasta popülasyonunda %10,2 oranında serebrovasküler hastalık öyküsü olması tarafımızca MINS insidansını arttırdığını düşündüğümüz nedenlerden biridir.

Cerrahi geçiren hastalarda görülen postoperatif majör kardiyovasküler komplikasyonların başında myokard enfarktüsü gelmektedir. Myokard enfarktüsü klinik pratikte kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi ve ek olarak bu durumu destekleyici elektrokardiyografik veya klinik bulguların gelişmesi ile birlikte görülmektedir. Çalışmamızda irdedeğimiz MINS ise, cerrahi sırasında veya sonrasındaki 30 gün içerisinde, iskeminin elektrokardiyografik veya klinik bulgularından bağımsız olarak, sadece kardiyak belirteç yükselmesi ile tanı koyularak, myokardiyal hasarı tanımlayan yeni bir klinik kavramdır. R. George ve ark'nın yaptığı bir çalışmada MINS ve seri EKG değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olsa da MINS gelişen hastaların sadece %33'ünde ST segment değişiklikleri ve %19'unda T dalga değişiklikleri görülüp, geri kalan hastalarda EKG bulgusu olmadan myokard iskemisi geliştiği gözlemlenmiştir[97]. Yine yapılan başka bir çalışmada Botto ve ark'ı MINS tespit edilen hastaların %84'nde iskemik herhangi bir semptomun olmadığını belirtmişlerdir.[4] MINS

gelişmiş hastaların sadece %34'ünde elektrokardiyografik bulgular (%23'nde T dalgası inversiyonu, %11'nde ST depresyonu) saptamışlardır. Bu hastaların yalnızca %41,4'ünde myokard enfarktüsünün tanımına uyacak şekilde iskemik bir özellik varken %58,2'sinde iskemik herhangi bir özellik görülmemiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi mevcut bazı hasta özellikleri ve komorbiditeler MINS insidansını arttırmaktadır. Uzun ameliyat süresi, hipertansiyon, ileri yaş, koroner arter hastalığı öyküsü, perioperatif süreçte antikoagülan ve antiagregan tedavinin uzun süre kesilmesi, diyabetes mellitus, intraoperatif ciddi kanama görülmesi, ek endokrin ya da akciğer hastalığının (KOA) bulunması gibi bazı faktörlerin MINS ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[76, 97] Bizim çalışmamızda bu faktörlerden yaş, antiplatelet ve antikoagülan tedavinin uzun süre kesilmesi, koroner arter hastalık öyküsü, atriyal fibrilasyon , hipertansiyon, intraoperatif ciddi kanama görülmesi ve operasyonda vazopressör kullanımını MINS insidansı ile anlamlı olarak ilişkili bulduk. Bu bulgularımızın arasından da yaş, operasyonda vazopressör kullanılması, antikoagülan tedavinin uzun süreli kesilmesi ve ciddi kanama görülmesinin hem MINS insidansını diğer faktörlere kıyasla daha yüksek oranda arttırdığını hem de 30 günlük sağ kalım oranını istatistiksel olarak daha fazla etkilediğini saptadık.

MINS gelişiminin ileri yaşla ilişkisi ve mortalite üzerine etkisi birçok çalışma ile ortaya konmuştur. R. George ve ark'nın 2018 yılında 1107 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 188 hastada MINS gelişmiş ve bu hastaların 45-59 yaş aralığındaki grubunda MINS insidansı %13, 60-79 yaş aralığında %19 ve 80 yaş üstü grubunda ise %23 olarak bulunup, yaşla korele olarak artan bir insidans ile seyrettiği görülmüştür. Aynı çalışmada 45-59 yaş grubundaki MINS gelişen hastalarda mortalite oranı %1,7 iken, 60-79 yaş aralığındaki hastalarda bu oran %13'e kadar yükselmiş olarak bulunmuştur.[97] . Bizim çalışmamızda MINS görülmeyen hastaların yaş ortalaması 66,7 iken MINS görülenlerinki 72,8 olarak bulunmuş olup, ileri yaşla MINS insidansının arttığı bulgusu bu çalışmadakiler ile paralellik göstermektedir. Buna ek olarak 75 yaş ve üzerinde olmak ile MINS insidansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu yine çok merkezli bir çalışma olan VISION çalışmasının sonuçları ile de örtüşmektedir.[1]

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 65 yaş ve üzeri hastalar ileri yaş sebebiyle yüksek oranda koroner arter hastalığı olan ya da başka nedenlerden dolayı antikoagülan veya antiplatelet ilaç kullanan hastalardır. Beyin cerrahisi operasyonu geçiren hastalarda diğer cerrahilere göre bu ilaçların preoperatif olarak kesilmesi ve sonrasında tekrar başlama süresi farklılık göstermektedir.

Mevcut çalışmamızda hastaların %26'sı antikoagülan, %48'i de antiplatelet ajan kullanmaktaydı ve bu ilaçlar ameliyattan önce kesilmişti. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerde antikoagülanın kesilmesinin ve postoperatif kanama riski gibi nedenlerden dolayı tekrar başlama süresinin uzamasının MINS insidansını 2,8 kat arttırdığı sonucuna ulaştık (ODDS: 2,812). George ve ark'nın yaptığı çalışmada MINS gelişen ancak postoperatif cerrahi nedenlerle antikoagülan tedavi alamayan hastalarda, bu durumun mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştu. [97] Buna benzer olarak yapılan POISE çalışmasında da non kardiyak cerrahide antiplatelet ilaçların kullanımının, kanama riskine rağmen, devam edilmesinin perioperatif myokard hasarını ve postoperatif 30 günlük mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir.[98] Bu koşullar göz önünde bulundurulduğunda, beyin cerrahisi geçirecek hastalar antiplatelet ve antikoagülan tedavi altında operasyona alınamasa da, preoperatif dönemde gereğinden uzun kesilmemesi ve postoperatif başlama sürelerinin uzamamasına özen gösterilmesinin morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkisi olabileceği kanısındayız.

Kanamaya bağlı myokard hasarlanmasının mekanizması ile alakalı az sayıda çalışma olmasına rağmen MINS insidansında artışın nedenlerinden birinin myokarda oksijen sunumu ve oksijen tüketimi arasındaki uyumsuzluk olduğu düşünülmektedir. Ruetzler ve ark'nın yaptığı çalışmada intraoperatif kanamaya bağlı taşikardi, hipotansiyon ve aritmi gelişmesinin, ek olarak katekolamin ve kortizol deşarjlarının myokard hasarı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[92] Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda intraoperatif ciddi kanamanın MINS insidansını 2 kattan daha fazla arttırdığını saptadık (ODDS:2,48). Bulgularımızı destekler nitelikte olan Zhao ve ark'nın yaptığı 314 hastalık çok merkezli bir çalışmada travmatik hemorajik şok sonrasında myokardiyal hasarlanma incelenmiş ve ciddi kanama sonrasında myokarda oksijen sunumunun azalmasına bağlı olarak tip 2 myokard enfarktüsü insidansının arttığı görülmüştür.[99]

İntraoperatif vazopressör kullanımı beyin cerrahisi operasyonu geçiren hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Cerrahi için gerekli olan anestezi sağlanırken, anestezik ajanların birçok farklı mekanizma sonucu görülebilen potansiyel hipotansiyon yapıcı etkilerine karşın hemodinamik stabiliteyi korumak için vazopressör ve inotropik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmamız bulgularına göre intraoperatif vazopressör kullanımı MINS insidansını 3 kat arttırmaktadır (ODDS:3.16). Bu artışa, çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %15'inde konjestif kalp yetmezliği bulunmasının sebep olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Felker ve ark'nın yaptığı çalışmada konjestif kalp yetmezliği olan

hastalarda inotrop kullanımının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.[100] Ayrıca vazopressör ilaçların neden olabildiği taşikardi de myokardiyal oksijen tüketimini arttırmış ve bunun sonucunda da myokardiyal hasarlanma artmış olabilir.

Nonkardiyak cerrahi sonrasındaki pik troponin seviyeleri ile 30 günlük sağ kalım arasındaki kuvvetli ilişki yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlarla gösterilmiştir. 15.000 hasta ile yapılan VISION çalışmasının sonuçlarında iskemik özelliği olup MINS gelişen hastalarda 30 günlük mortalite oranının %13,5 iken, MINS gelişmeyen hastalarda %7,7 olarak daha düşük oranda tespit edilmişti.[1] George ve ark'nın yaptığı çalışmada ise MINS prevelansı %17,5 olarak bulunmuş, MINS gelişen hastaların %11,7'sinde gelişmeyenlerin ise %2,5'nde postoperatif 30 gün içerisinde mortal seyretmiştir.[97] Çalışmamızda toplam 177 olgudan; 172 olgu yaşarken (%97.2); 5 ölüm gözlenmiştir. Görülen ölümlerin tamamı MINS gelişen 64 hasta arasından olmuşken MINS gelişmeyen hastalarda ölüm görülmemiştir. MINS gelişmeyen grupta sağ kalım oranı %100 bulunmuşken, MINS gelişen grupta %92 olarak saptanmıştır. Buradan çıkarılacak sonuç da MINS gelişen olgularda sağ kalım oranları daha düşüktür ve MINS 30 günlük sağ kalımın bağımsız bir risk faktörüdür.

VII.SONUÇ

Kranyal operasyonlar sonrası MINS önemszenmesi gereken bir sıklıkta görülmektedir. İleri yaş, kullanılan antikoagülan ya da antiplatelet ilaçların operasyon öncesi kullanımının bırakılması, intraoperatif hipotansiyon ve vazopressör kullanımı en önemli risk faktörleridir. Myokard hasarı gelişen hastalarda 30 günlük mortalite gelişmeyen hastalara nazaran anlamlı ölçüde artma göstermiştir bu nedenle MINS olan hastaların postoperatif dönemde tanınması ve yakın izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca önlenabilir risk faktörlerinin (antikoagülan ve antiplatelet ilacının gereksiz uzun kullanımının bırakılması ve intraoperatif hipotansiyon) engellenmesi MINS insidansını ve buna bağlı mortalite artışını azaltacaktır.

VIII.KAYNAKÇA

1. Devereaux, P.J., et al., *Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery*. *Jama*, 2017. **317**(16): p. 1642-1651.
2. Devereaux, P.J. and D.I. Sessler, *Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(23): p. 2258-69.
3. Zaugg, M., M. Schaub, and P. Foex, *Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting*. *British journal of anaesthesia*, 2004. **93**(1): p. 21-33.
4. Botto, F., et al., *Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes*. *Anesthesiology*, 2014. **120**(3): p. 564-78.
5. Abbott, T.E.F., et al., *A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study*. *Anesth Analg*, 2018. **126**(6): p. 1936-1945.
6. Mitterschiffthaler, G., et al., *Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria*. *Br J Anaesth*, 1988. **60**(1): p. 109-11.
7. Mount, C.A. and M.D. J, *Cerebral Perfusion Pressure*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

8. Armstead, W.M., *Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation*. *Anesthesiol Clin*, 2016. **34**(3): p. 465-77.
9. Daneman, R. and A. Prat, *The blood-brain barrier*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015. **7**(1): p. a020412.
10. Schlosser, R.J., et al., *Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006. **115**(7): p. 495-500.
11. Rangel-Castilla, L., S. Gopinath, and C.S. Robertson, *Management of intracranial hypertension*. *Neurol Clin*, 2008. **26**(2): p. 521-41, x.
12. Kaisti, K.K., et al., *Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans*. *Anesthesiology*, 2003. **99**(3): p. 603-13.
13. Wolf, A., et al., *Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome*. *Lancet*, 2001. **357**(9256): p. 606-7.
14. SZABÓ, E.Z., I. LUGINBUEHL, and B. BISSONNETTE, *Impact of anesthetic agents on cerebrovascular physiology in children*. *Pediatric Anesthesia*, 2009. **19**(2): p. 108-118.
15. Sivanaser, V. and P. Manninen, *Preoperative Assessment of Adult Patients for Intracranial Surgery*. *Anesthesiology Research and Practice*, 2010. **2010**: p. 241307.
16. Sivanaser, V. and P. Manninen, *Preoperative assessment of adult patients for intracranial surgery*. *Anesthesiol Res Pract*, 2010. **2010**.
17. McClain, C.D. and S.G. Soriano, *Anesthesia for intracranial surgery in infants and children*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014. **27**(5): p. 465-9.
18. Coles, J.P., et al., *Propofol anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of remifentanyl, alfentanil, and fentanyl*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2000. **12**(1): p. 15-20.
19. Yamada, M., et al., *Anesthetic management for clipping a giant basilar artery aneurysm with moderate hypothermia, extracorporeal circulation assistance, and propofol infusion*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2003. **15**(3): p. 274-7.
20. Matsumoto, H., et al., *[Total intravenous anesthesia with propofol is advantageous than thiopental-sevoflurane anesthesia in the recovery phase]*. *Masui*, 1998. **47**(9): p. 1046-58.
21. Verchère, E., et al., *Postoperative pain management after supratentorial craniotomy*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002. **14**(2): p. 96-101.

22. De Hert, S., et al., *Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol, 2018. **35**(6): p. 407-465.
23. Kristensen, S.D., et al., *2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)*. Eur Heart J, 2014. **35**(35): p. 2383-431.
24. Weitz, H.H., *PERIOPERATIVE CARDIAC COMPLICATIONS*. Medical Clinics of North America, 2001. **85**(5): p. 1151-1169.
25. Boersma, E. and D. Poldermans, *Beta blockers in non-cardiac surgery: haemodynamic data needed*. Lancet, 2008. **372**(9654): p. 1930-2.
26. Devereaux, P.J., et al., *Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk*. Cmaj, 2005. **173**(6): p. 627-34.
27. Parker, S.D., et al., *Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables*. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Crit Care Med, 1995. **23**(12): p. 1954-61.
28. Sametz, W., et al., *Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients*. Eur J Clin Invest, 1999. **29**(7): p. 582-7.
29. Hollenberg, S.M., *Preoperative Cardiac Risk Assessment*. Chest, 1999. **115**(5, Supplement): p. 51S-57S.
30. Fleisher, L.A., et al., *ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery*. Circulation, 2007. **116**(17): p. e418-99.
31. Eagle, K.A., et al., *Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)*. J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(4): p. 910-48.
32. Raslau, D., et al., *Preoperative Cardiac Risk Assessment*. Mayo Clinic Proceedings, 2020. **95**(5): p. 1064-1079.
33. Romero, L. and C. de Virgilio, *Preoperative Cardiac Risk Assessment: An Updated Approach*. Archives of Surgery, 2001. **136**(12): p. 1370-1376.
34. Weiner, D.A., et al., *Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1984. **3**(3): p. 772-9.
35. Morris, C.K., et al., *The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature*. Am Heart J, 1991. **122**(5): p. 1423-31.
36. Hlatky, M.A., et al., *A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index)*. Am J Cardiol, 1989. **64**(10): p. 651-4.
37. Kristensen, S.D., et al., *2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)*. Eur J Anaesthesiol, 2014. **31**(10): p. 517-73.
38. Poldermans, D., et al., *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)*. Eur J Anaesthesiol, 2010. **27**(2): p. 92-137.

39. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. *Circulation*, 1999. **100**(10): p. 1043-9.
 40. Jarolim, P., *High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories*. *Clin Chem Lab Med*, 2015. **53**(5): p. 635-52.
 41. Mair, J., et al., *How is cardiac troponin released from injured myocardium?* *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018. **7**(6): p. 553-560.
 42. Raiten, J., A. Spelde, and J. Gutsche, *Preoperative Cardiac Stress Testing- A Thing of the Past?* *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019. **33**(4): p. 933-934.
 43. Suárez González, L., et al., *Preoperative predictive factors for type II endoleak: Trying to define high-risk patients*. *Asian J Surg*, 2022.
 44. Batlle, J., et al., *Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease*. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009. **20**(2): p. 89-100.
 45. Mann, K.G., S. Krishnaswamy, and J.H. Lawson, *Surface-dependent hemostasis*. *Semin Hematol*, 1992. **29**(3): p. 213-26.
 46. Panteleev, M.A., N.M. Dashkevich, and F.I. Ataullakhanov, *Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion*. *Thromb Res*, 2015. **136**(4): p. 699-711.
 47. Paterson, T.A. and D.M. Stein, *Hemorrhage and coagulopathy in the critically ill*. *Emerg Med Clin North Am*, 2014. **32**(4): p. 797-810.
 48. Chamberlain, L.H. and M.J. Shipston, *The physiology of protein S-acylation*. *Physiol Rev*, 2015. **95**(2): p. 341-76.
 49. Ghantous, A.E. and E.M. Ferneini, *Aspirin, Plavix, and Other Antiplatelet Medications: What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know*. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2016. **28**(4): p. 497-506.
 50. Crofford, L.J., *Use of NSAIDs in treating patients with arthritis*. *Arthritis Res Ther*, 2013. **15 Suppl 3**(Suppl 3): p. S2.
 51. Mirabito Colafella, K.M., et al., *Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition?* *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020. **127**(2): p. 132-141.
 52. Ornelas, A., et al., *Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention*. *Cancer Metastasis Rev*, 2017. **36**(2): p. 289-303.
 53. Li, Z., et al., *Preoperative Use of Aspirin in Total Knee Arthroplasty: Safe or Not?* *Orthop Surg*, 2022. **14**(8): p. 1673-1680.
 54. Aboul-Hassan, S.S., et al., *The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis*. *J Card Surg*, 2017. **32**(12): p. 758-774.
 55. McTavish, D., D. Faulds, and K.L. Goa, *Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders*. *Drugs*, 1990. **40**(2): p. 238-59.
 56. Patti, G., et al., *The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal*. *Cardiovasc Ther*, 2020. **2020**: p. 8703627.
 57. Warnock, L.B. and D. Huang, *Heparin*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
58. Hirsh, J., et al., *AHA Scientific Statement: Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(7): p. E9-9.
 59. Hao, C., et al., *Low molecular weight heparins and their clinical applications*. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019. **163**: p. 21-39.
 60. Hirsh, J., et al., *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. *Chest*, 2001. **119**(1 Suppl): p. 8s-21s.
 61. Ansell, J., et al., *Managing oral anticoagulant therapy*. *Chest*, 2001. **119**(1 Suppl): p. 22s-38s.
 62. Silverstein, M.D., et al., *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study*. *Arch Intern Med*, 1998. **158**(6): p. 585-93.

63. Schulman, S., et al., *Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. **368**(8): p. 709-18.
64. Schulman, S., *Advantages and limitations of the new anticoagulants*. J Intern Med, 2014. **275**(1): p. 1-11.
65. Kvasnicka, T., et al., *Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions*. Curr Drug Metab, 2017. **18**(7): p. 636-642.
66. Antonijevic, N.M., et al., *Dabigatran - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions*. Curr Drug Metab, 2017. **18**(7): p. 622-635.
67. Manchikanti, L., et al., *Assessment of practice patterns of perioperative management of antiplatelet and anticoagulant therapy in interventional pain management*. Pain Physician, 2012. **15**(6): p. E955-68.
68. Narouze, S., et al., *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain*. Reg Anesth Pain Med, 2018. **43**(3): p. 225-262.
69. Sousa, J., et al., *Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) in EVAR patients: a retrospective single-centered study*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2021. **62**(2): p. 130-135.
70. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2551-67.
71. Sanders, R.D., *Troponin levels and mortality after noncardiac surgery*. Jama, 2012. **308**(12): p. 1204-5; author reply 1205.
72. Ali, Z.A., et al., *Perioperative myocardial injury after elective open abdominal aortic aneurysm repair predicts outcome*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008. **35**(4): p. 413-9.
73. Paniagua Iglesias, P., S. Díaz Ruano, and J. Álvarez-García, *Myocardial injury after noncardiac surgery*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014. **67**(10): p. 794-6.
74. Levy, M., et al., *Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. Anesthesiology, 2011. **114**(4): p. 796-806.
75. Devereaux, P.J., et al., *Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery*. Jama, 2012. **307**(21): p. 2295-304.
76. Puelacher, C., et al., *Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization*. Circulation, 2018. **137**(12): p. 1221-1232.
77. van Waes, J.A., et al., *Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality*. Circulation, 2013. **127**(23): p. 2264-71.
78. Reed, G.W., et al., *Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(6).
79. Thomas, S., et al., *Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy*. J Bone Joint Surg Am, 2020. **102**(10): p. 880-888.
80. Helwani, M.A., et al., *Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery*. Anesthesiology, 2018. **128**(6): p. 1084-1091.
81. Sheth, T., et al., *Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction*. Br J Anaesth, 2018. **120**(4): p. 725-733.
82. Shah, K.B., et al., *Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations*. Anesth Analg, 1990. **70**(3): p. 240-7.
83. Livhits, M., et al., *Risk of surgery following recent myocardial infarction*. Ann Surg, 2011. **253**(5): p. 857-64.
84. Turan, A., et al., *Association between postoperative haemoglobin concentrations and composite of non-fatal myocardial infarction and all-cause mortality in noncardiac surgical patients: post hoc analysis of the POISE-2 trial*. Br J Anaesth, 2021. **126**(1): p. 87-93.

85. Gillies, M.A., et al., *A restrictive versus liberal transfusion strategy to prevent myocardial injury in patients undergoing surgery for fractured neck of femur: a feasibility randomised trial (RESULT-NOF)*. Br J Anaesth, 2021. **126**(1): p. 77-86.
86. Deray, G., [Hemoglobin rate and cardiovascular risk]. Nephrol Ther, 2009. **5**(5 Suppl): p. 10-4.
87. Gupta, P.K., et al., *Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 381-7.
88. Park, J., et al., *Postoperative statin treatment may be associated with improved mortality in patients with myocardial injury after noncardiac surgery*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 11616.
89. Devereaux, P.J., et al., *Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study*. Ann Intern Med, 2011. **154**(8): p. 523-8.
90. Wallace, A.W., S. Au, and B.A. Cason, *Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality*. Anesthesiology, 2010. **113**(4): p. 794-805.
91. Longhitano, S., P. Coriat, and F. Agrò, *Postoperative myocardial infarction: pathophysiology, new diagnostic criteria, prevention*. Minerva Anestesiol, 2006. **72**(12): p. 965-83.
92. Ruetzler, K., et al., *Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2021. **144**(19): p. e287-e305.
93. Chassot, P.G., A. Delabays, and D.R. Spahn, *Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction*. Br J Anaesth, 2007. **99**(3): p. 316-28.
94. Epstein, N.E., *When to stop anticoagulation, anti-platelet aggregates, and non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) prior to spine surgery*. Surg Neurol Int, 2019. **10**: p. 45.
95. Godier, A., et al., *Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR)*. Anaesth Crit Care Pain Med, 2018. **37**(4): p. 379-389.
96. Mihalovic, M. and P. Tousek, *Myocardial Injury after Stroke*. J Clin Med, 2021. **11**(1).
97. George, R., et al., *Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(19): p. e0402.
98. Devereaux, P.J., et al., *Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery*. N Engl J Med, 2014. **370**(16): p. 1494-503.
99. Zhao, X., et al., *Characteristics and Risk Factors of Myocardial Injury after Traumatic Hemorrhagic Shock*. J Clin Med, 2022. **11**(16).
100. Felker, G.M. and C.M. O'Connor, *Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach*. Am Heart J, 2001. **142**(3): p. 393-401.