

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*

BİDGE Yayınları

**Koroner Anjiyografi ve Kardiyovasküler Girişimler Sonrası
Komplikasyonların Yönetimi**

Editör: AYKUT ELİÇORA

ISBN: 978-625-8673-21-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

KARDİYOPULMONER BYPASS SÜRECİNDE APELIN TABANLI BİYOBELİRTEÇ YAKLAŞIMLARI : ENDOTEL VE GLİKOKALİKS ODAKLI BİR PERFÜZYON PERSPEKTİFİ	1
<i>MEHMET RAMAT</i>	
Kardiyopulmoner Bypass Devrelerinde Prime Solüsyonları Bileşim, Endikasyonlar ve Klinik Önemi	17
<i>EZHAR ERSÖZ</i>	
KALP CERRAHİSİNDE KOAGÜLASYON, ANTİKOAGÜLASYON VE NÖTRALİZASYON MEKANİZMALARI	18
<i>EZHAR ERSÖZ</i>	
KORONER ANJİYOGRAFİ SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ	53
<i>CANAN AYDOĞAN</i>	
MANAGEMENT OF AORTIC DISSECTION: SURGICAL, ENDOVASCULAR, AND HYBRID TECHNIQUES	78
<i>EMCED KHALİL</i>	

KARDİYOPULMONER BYPASS SÜRECİNDE APELIN TABANLI BİYOBELİRTEÇ YAKLAŞIM BÖLÜMÜ ENDOTEL VE GLİKOKALİKS ODAKLI BİR PERFÜZYON PERSPEKTİFİ

Mehmet RAMAT

1. GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB), modern kalp cerrahisinin merkezinde yer alan ve dolaşım ile gaz değişimini geçici olarak vücut dışına alan temel bir perfüzyon yöntemidir. Bu teknolojik yaklaşım; özellikle koroner arter baypas greftleme ve kapak onarımı gibi invaziv girişimlerde cerrahi alanın güvenli hâle getirilmesini sağlarken, organizmanın fizyolojik dengesini çok boyutlu biçimde etkileyen özgün bir biyolojik ortam oluşturur. KPB sırasında kanın yapay yüzeylerle teması, hemodilüsyon, non-pulsatil akım özellikleri ve iskemi–reperfüzyon döngüleri; endotelial hücrelerde kompleks stres yanıtlarını tetikleyerek sistemik inflamatuvar süreçlerin başlatılmasına yol açar (Dekker et al., 2019a; Myers et al., 2017).

Perfüzyon pratiğinde geleneksel olarak izlenen makrohemodinamik parametreler—ortalama arter basıncı, pompa akımı veya venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) dolaşım sistemine ilişkin genel bilgiler sunmakla birlikte, doku düzeyindeki mikrosirkülatuar fonksiyonları her zaman yeterli duyarlılıkla yansıtamayabilir. Özellikle KPB sürecinde tanımlanan “makro-mikro uyumsuzluğu”, sistemik parametrelerin normal sınırlarda seyrettiği durumlarda dahi mikrovasküler düzeyde oksijen sunumunun bozulabileceğini ve buna bağlı organ disfonksiyonlarının gelişebileceğini ortaya koymaktadır (De Backer et al., 2014). Endotelial glikokaliks, vasküler endotel yüzeyini kaplayan; mekanik bariyer fonksiyonu, antikoagülan özellikleri ve selektif geçirgenliği ile mikrosirkülatuar homeostazın sürdürülmesinde kritik rol oynayan karmaşık bir polisakkarit yapısıdır. Glikokaliks bütünlüğünün korunması, kapiller geçiş kolaylığı, inflamatuvar hücre adezyonunun sınırlandırılması ve mikrokana akımının homojenizasyonu açısından hayati öneme sahiptir. Buna karşın KPB sırasında glikokaliks bileşenlerinin parçalanması hem doku ödemi gelişimi hem de mikrosirkülatuar disfonksiyonla yakından ilişkilidir (Passov et al., 2021; Dekker et al., 2019b). Bu durum, endotelial fonksiyon ve mikrosirkülasyon bütünlüğünü doğrudan yansıtabilecek biyobelirteçlere duyulan gereksinimi giderek artırmaktadır.

Apelin, APJ (APLNR) adı verilen G-protein ilişkili reseptöre bağlanan endojen bir peptid olup hem damar duvarında hem de miyokard dokusunda yaygın ekspresyon gösterdiği bilinmektedir. Apelin/APJ eksen; vazodilatasyon, pozitif inotropik etki, nitrik oksit (NO) üretimi ve vasküler homeostazın düzenlenmesi gibi temel süreçlerde rol oynayan bütüncül bir biyolojik sistem olarak tanımlanmaktadır (Mughal et al., 2018; Zhou, 2016; Chapman, 2023). Endotelial hücrelerde apelin-APJ sinyalleşiminin, hücresel proliferasyonun desteklenmesi ve vasküler tonusun ince ayarlanması yoluyla etkili olduğu gösterilmiş; bu bulgular apelin’in yalnızca bir vasküler düzenleyici değil, aynı

zamanda kardiyovasküler homeostazın aktif bir modülatörü olduğunu ortaya koymuştur (Kang et al., 2013; Zhou, 2017).

KPB sürecinin oluşturduğu yoğun biyolojik yük altında, apelin düzeylerinde meydana gelen değişimlerin endotelial disfonksiyon ve mikrosirkülasyon bozulma ile ilişkili olabileceği hipotezi giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu bağlamda apelin, yalnızca kardiyovasküler fizyolojiye ilişkin temel mekanizmaların anlaşılmasına katkı sunmakla kalmayıp; aynı zamanda KPB sırasında endotelial bütünlüğün izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak klinik uygulama değeri taşıyan bir molekül olarak öne çıkmaktadır. Bu bölümde, KPB sürecinde apelin–APJ sisteminin endotelial glikokaliks ve mikrosirkülasyon eksenini üzerinden potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. KARDİYOPULMONER BYPASS VE ENDOTELYAL YANIT

Kardiyopulmoner bypass, kalp cerrahisinde yaşam kurtarıcı bir teknoloji olmakla birlikte, organizmayı geçici olarak fizyolojik dolaşım düzeninin dışına taşıyan özgün bir klinik durum yaratır. Kanın doğal endotel yüzeyinden ayrılarak oksijenatör ve devre komponentleriyle temas etmesi; akım paternlerinin değişmesi, hemodilüsyon ve iskemi–reperfüzyon gibi eş zamanlı stresörleri devreye sokar. Bu süreç, yalnızca hemodinamik bir geçiş değil; damar yatağı ve özellikle endotel için yoğun bir biyolojik sınav niteliği taşır. Kardiyopulmoner bypass’ın sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyebildiği ve bu yanıtın klinik sonuçları etkileyebildiği, güncel açık erişimli derlemelerde tutarlı biçimde vurgulanmaktadır (Squicciarro et al., 2022).

Endotel; damar tonusunun düzenlenmesi, bariyer bütünlüğünün korunması, inflamatuvar yanıtın kontrolü ve mikrosirkülasyon akımının sürekliliğinde aktif rol oynayan dinamik bir organdır. Bu nedenle KPB sırasında endotelial homeostazda meydana gelen görece küçük sapmalar dahi, kapiller düzeyde perfüzyon heterojenliği ve organ düzeyinde klinik olarak anlamlı sonuçlara yol açabilir. Sepsis gibi kritik hastalıklarda endotelial fonksiyonların çok yönlü biçimde bozulduğunu ortaya koyan kapsamlı değerlendirmeler, endotel disfonksiyonunun organ yetmezliğine giden süreçteki merkezi rolünü açıkça göstermektedir. KPB’de inflamatuvar yanıt daha kontrollü bir bağlamda gelişse de endotelial biyolojinin kırılganlığı açısından benzer bir duyarlılık söz konusudur (Ince et al., 2016).

2.1. Kardiyopulmoner Bypass’ın Endotel Üzerindeki Etkileri

KPB’nin erken döneminde kanın non-fizyolojik yüzeylerle teması, kompleman sistemi aktivasyonu ve lökosit uyarımı gibi mekanizmalar aracılığıyla inflamatuvar yanıtın başlatılmasına neden olur. Bu yanıt; sitokin salınımı, endotel–lökosit etkileşimi ve mikrovasküler düzeyde vazoreaktivite değişiklikleri ile ilerleyebilir. Kardiyopulmoner bypass’a eşlik eden sistemik inflamatuvar reaksiyonun biyolojik temelleri ve klinik yansımaları, Squicciarro ve arkadaşları (2022) tarafından yayımlanan anlatı derlemede ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. Buna ek olarak, KPB sürecine sıklıkla eşlik eden iskemi–reperfüzyon döngüsü ve hemoliz, endotelial hücrelerde oksidatif stres yükünü belirgin şekilde artırır. Reperfüzyon sırasında artan reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu zayıflatır. Bu durum, mikrosirkülasyon düzeyinde akım dağılımının bozulmasına ve sistemik parametreler yeterli görünse dahi doku oksijenlenmesinin azalmasına zemin hazırlar. Kardiyopulmoner bypass ile oksidatif stres

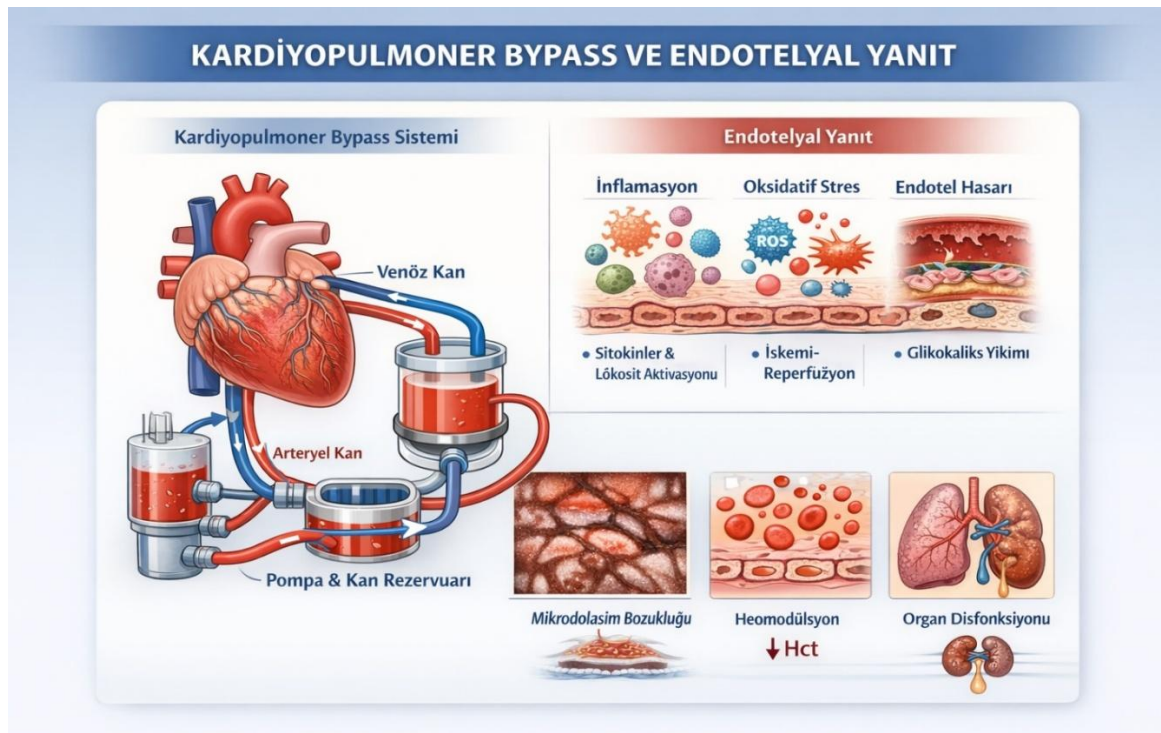
arasındaki ilişkiyi inceleyen açık erişimli derleme, bu biyolojik yükün hemoliz, iskemi ve nötrofil aktivasyonu gibi çoklu kaynaklardan beslendiğini ortaya koymaktadır (Zakkar et al., 2015).

2.2. Endotelial Disfonksiyonun Mikrosirkülasyon ve Klinik Sonuçları

KPB sırasında endotelial hasarın en kritik bileşenlerinden biri, endotel yüzeyini kaplayan endotelial glikokaliks tabakasının zedelenmesidir. Glikokaliks; damar geçirgenliğinin düzenlenmesi, inflamatuvar hücre adezyonunun sınırlandırılması ve kapiller düzeyde akım homojenliğinin sağlanması açısından “ince fakat hayati” bir bariyer işlevi görür. Kardiyopulmoner bypass bağlamında glikokaliksin önemi ve mikrosirkülasyon–ödem ilişkisi, açık erişimli derlemelerde ayrıntılı biçimde vurgulanmıştır (Dekker et al., 2019a, Myers et al., 2017).

Kardiyak cerrahi hastalarında aort klempinin kaldırılması ve erken reperfüzyon döneminde glikokaliks bileşenlerindeki dolaşımsal değişimleri inceleyen PLOS ONE çalışması, glikokaliksin KPB sürecinde yalnızca pasif bir yıkıma uğramadığını; aynı zamanda erken dönemde yeniden yapılanma ve adaptasyon dinamikleri gösterebilen aktif bir yapı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, endotelial bariyer bütünlüğünün KPB boyunca zamana bağlı olarak değişebileceğini ve tek bir ölçümün sürecin tamamını temsil etmekte yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir (Passov et al., 2021). Mikrosirkülasyon düzeyinde ortaya çıkan sonuç çoğu zaman “heterojen perfüzyon” şeklinde gözlenir. Bazı kapiller yataklar yeterli akım alırken, diğerlerinde düşük akım veya geçici akım kesintileri gelişebilir. Bu heterojenite, organ düzeyinde oksijen ekstraksiyonunun bozulmasına ve postoperatif organ fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesine katkıda bulunur. Kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında mikrovasküler bozulmayı ele alan açık erişimli Frontiers derlemesi, iskemi ve oksidatif stresin mikrovasküler disfonksiyonla nasıl bütünleştiğini ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır (Kant et al., 2023).

Resim 1 . Kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın endotel merkezli ilerleyişi. (Şema, literatürde bildirilen mekanizmalar temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur).



Sonuç olarak, kardiyopulmoner bypass sürecinde gelişen endotelial yanıt yalnızca biyokimyasal bir reaksiyon olarak değerlendirilmemelidir. Bu yanıt; hastanın toparlanma hızı, ödem yükü, organ rezervi ve yoğun bakım süreci üzerinde belirleyici olabilen kritik bir biyolojik eşik niteliği taşımaktadır. Bu nedenle modern perfüzyon yönetiminde, endotel ve glikokaliks bütünlüğünü merkeze alan ve mikrosirkülatuvar perspektifi güçlendiren yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

3. APELIN–APJ SİSTEMİ: TEMEL BİYOLOJİ VE SİNYAL YOLLARI

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında perfüzyonist ekip için “yeterli dolaşım” çoğu zaman sayılarla ifade edilir: basınç, akım, satürasyon. Ancak damar yatağının biyolojisi yalnızca ölçtüğümüz değerlerin toplamı değildir; endotel, mikrosirkülasyon ve organ rezervi, bu sayılara sessizce eşlik eder. Apelin–APJ (APLNR) sistemi, tam da bu “sessiz alanı” biyokimyasal düzeyde anlamaya ve izlemeye aday bir eksen olarak öne çıkmaktadır. Apelin reseptörünün aktivasyonu; endotel bağımlı vazodilatasyon, kardiyak inotropi, anjiyogenez ve sıvı dengesi gibi süreçleri koordine ederek perfüzyonun yalnızca mekanik değil, aynı zamanda biyolojik bir olgu olduğunu hatırlatır (Chapman, 2023).

3.1. Apelin peptid ailesi ve izoformları

Apelin, tek bir molekül gibi anılsa da biyolojik gerçeklikte bir peptid ailesi şeklinde karşımıza çıkar. APLN geninden türeyen prepropeptid, proteolitik işlem basamaklarıyla farklı uzunluklarda aktif peptidlere dönüştürülür. Dolaşımda ve dokularda apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi izoformlar tanımlanmış; ayrıca N-terminal piroglutamat modifikasyonu taşıyan [Pyr1] apelin-13 (pGlu-apelin-13) gibi formların bazı dokularda daha baskın olabileceği bildirilmiştir (Read et al., 2019; Janssens et al., 2022).

İzoformların klinik açıdan kritik bir farkı, yalnızca “bağlanma gücü” değildir; reseptör içselleştirilmesi, hücre içi sinyalin süresi ve hedef dokudaki biyolojik yanıtın profili de izoformlara göre değişebilir. Bu nedenle KPB gibi kısa zaman ölçeğinde hızla değişen bir biyolojik ortamda, “apelin düzeyi” ifadesi aslında ölçülen izoformun seçimine bağlı olarak farklı anlamlar taşıyabilir (Read et al., 2019).

Apelin peptidlerinin bir diğer belirleyici özelliği, hızlı proteolitik yıkıma yatkın olmalarıdır. Endojen apelin parçalarının plazmada kısa yarı ömre sahip olması; örnek alım–saklama koşullarının ve analitik yöntemin, ölçüm güvenilirliğini doğrudan etkilemesine neden olur. Bu nedenle apelin’i biyobelirteç olarak ele alırken, biyolojinin yanında “ölçülebilirlik biyolojisini” de hesaba katmak gerekir: örnek stabilitesi, izoform ayrımı ve standardizasyon sorunları, apelin çalışmalarında metodolojik bir eşik oluşturur (Janssens et al., 2022).

3.2. APJ (APLNR) reseptörünün doku dağılımı

Apelin reseptörü APJ (APLNR), G proteinine bağlı reseptör (GPCR) ailesinin üyesidir ve kardiyovasküler sistemde geniş bir dağılım gösterir. İmmünohistokimyasal ve ekspresyon çalışmalarında APLNR'nin vasküler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomiyositlerde bulunduğu; ayrıca apelin/apelin reseptörü ekseninin beyin, akciğer, böbrek ve kalp gibi perfüzyon açısından kritik organlarda da ifade edildiği bildirilmiştir (Zhang et al., 2018; Chapman, 2021). Bu dağılım, apelin'i KPB bağlamında özellikle ilgi çekici kılar. Çünkü KPB'de klinik risk yalnızca kalple sınırlı değildir: böbrek, akciğer ve beyin gibi organlar mikrosirkülatuvar kırılabilirliğe sahiptir. APLNR'nin bu organlarda ifade edilmesi, apelin düzeylerindeki değişimlerin potansiyel olarak organ-perfüzyon eksenine yansıtılabileceğini düşündürür (Chapman, 2021).

3.3. Hücre içi sinyal mekanizmaları

Apelin reseptörü aktivasyonu, tek bir doğrusal yol üzerinden değil, hücresel bağlama göre değişen çoklu sinyal ağları üzerinden gerçekleşir. Endotel düzeyinde en çok vurgulanan mekanizma, PI3K/Akt-eNOS ekseninin aktive edilmesi ve bunun sonucunda NO üretiminin artmasıdır. NO aracılığıyla vasküler düz kas gevşemesi ve vazodilatasyon gelişebilir; bu, perfüzyon pratiğinde “damar tonusunun biyolojik yönetimi” açısından temel bir mekanizmadır (Read et al., 2019; Song et al., 2022). Kardiyak dokuda ise apelin sinyalleşmesinin, koşullara bağlı olarak pozitif inotropik yanıtı destekleyebildiği ve hücresel stres altında anti-apoptotik yollarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle PI3K/Akt ve ERK1/2 (MAPK) yolları üzerinden kardiyomiyositlerde hücresel yaşam/ölüm dengesine etki edebilen sinyal patenleri tanımlanmıştır (Respekta et al., 2022).

Apelin-APJ ekseninin perfüzyon biyolojisi açısından en anlamlı boyutlarından biri, shear stress (kesme gerilimi) ile endotel yanıtı arasındaki ilişkiye dokunmasıdır. KPB'de akımın pulsatif olmaması ve devre dinamiklerinin değişmesi, endotelin shear-stress algısını dönüştürür; apelin sinyali ise endotel düzeyinde NO üretimi ve vazomotor denge üzerinden bu değişime biyokimyasal bir “köprü” sağlayabilir (Read et al., 2019; Chapman, 2023).

Bu biyoloji, KPB açısından iki nedenle önemlidir:

1. Apelin-APJ, endotel fonksiyonunun (NO biyoyararlanımı, vazoreaktivite) “yakın” bir göstergesine dönüşebilir.
2. Aynı zamanda sistem, mikrosirkülatuvar düzeyde akım heterojenliği ve organ oksijen sunumu ile ilişkili olabilecek bir biyobelirteç penceresi açar. Bu pencerede apelin, tek başına “bir sayı” değil; endotelin, akımın ve doku gereksiniminin ortak dilini temsil eden biyolojik bir sinyal olarak düşünülebilir (Chapman, 2023).

4. KARDİYOPULMONER BYPASS SÜRECİNDE APELIN DİNAMİKLERİ

Kardiyopulmoner bypass süreci, kardiyovasküler sistemde yalnızca mekanik bir dolaşım desteği değil; aynı zamanda endotel, mikrosirkülasyon ve nörohüморal düzenleyiciler açısından derin biyolojik değişimlerin yaşandığı özgün bir fizyopatolojik ortam yaratır. Bu süreçte apelin/APJ ekseninin gösterdiği dinamik yanıt, endotelial stresin ve dolaşımsal adaptasyonun hassas bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

4.1. KPB Öncesi Bazal Apelin Düzeyleri

Sağlıklı bireyler

Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki apelin düzeyleri, vasküler tonusun korunması ve kardiyak performansın ince ayarı açısından fizyolojik bir denge içerisinde seyretmektedir. Apelin, endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) üretimini destekleyerek bazal vazodilatasyonu sürdürür ve miyokardiyal kontraktileteye olumlu katkı sağlar (Tatemoto et al., 1998; Japp et al., 2010). Bu fizyolojik düzeyler, bireyin cerrahi stres karşısındaki rezerv kapasitesini belirleyen biyolojik altyapının bir parçası olarak değerlendirilebilir.

Kardiyak patolojilerde apelin değişimi

Kalp yetersizliği, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı gibi kardiyak patolojilerde apelin düzeylerinin sıklıkla azaldığı veya düzensiz hâle geldiği bildirilmiştir. Bu durum, apelin/APJ sisteminin kronik kardiyovasküler stres altında baskılandığını ve adaptif kapasitesinin sınırlanabileceğini düşündürmektedir (Japp et al., 2010; Song et al., 2022). KPB öncesi düşük bazal apelin düzeyleri, hastanın cerrahiye daha kırılgan bir endotelial zeminle girdiğine işaret edebilir.

4.2. KPB Sırasında Apelin Düzeylerindeki Değişimler

Yapay yüzey teması

KPB sırasında kanın endotel dışı yapay yüzeylerle teması, inflamatuvar ve nörohüморal yanıtları tetikleyen temel faktörlerden biridir. Bu temas, yalnızca sitokin salınımını artırmakla kalmaz; aynı zamanda endotel kaynaklı peptid sistemlerin regülasyonunu da etkiler. Apelin düzeylerindeki erken düşüş, endotelial stresin biyokimyasal bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Hemodilüsyonun biyokimyasal etkileri

KPB'ye eşlik eden hemodilüsyon, dolaşımdaki birçok biyobelirteç gibi apelin konsantrasyonunu da doğrudan etkileyebilir. Ancak bu düşüş yalnızca “seyrelme” ile açıklanamaz. Janssens ve arkadaşları (2022), apelin ölçümlerinin örnekleme zamanı ve fizyolojik bağlama son derece duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu durum, KPB sırasında gözlenen apelin değişimlerinin hem teknik hem de biyolojik nedenlere dayandığını ortaya koymaktadır.

İnflamasyon ve sitokin yanıtı

KPB'nin tetiklediği sistemik inflamatuvar yanıt, apelin/APJ eksenini üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturabilir. İnflamatuvar sitokinlerin artışı, endotel bağımlı sinyal yollarının etkinliğini

azaltarak apelin'in vazoprotektif etkilerini sınırlayabilir (Respekta et al., 2022). Bu süreç, mikrosirkülasyon düzeyinde perfüzyon heterojenliğine zemin hazırlayabilir.

4.3. İskemi–Reperfüzyon ve Apelin Baskılanması

ROS artışı

Aort klemelinin kaldırılmasını takiben gelişen reperfüzyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ani artışıyla karakterizedir. Deneysel modellerde ROS yükünün apelin ekspresyonunu baskıladığı ve APJ sinyallemesini zayıflattığı gösterilmiştir (Yu et al., 2015).

NO biyoyararlanımının azalması

Artan oksidatif stres, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak apelin'in endotel bağımlı vazodilatör etkilerini sınırlar. Bu durum, mikrovasküler düzeyde akım düzenlenmesinin bozulmasına ve doku oksijenlenmesinin azalmasına katkıda bulunur (An et al., 2020).

Endotel bağımlı sinyal kaybı

Apelin/APJ ekseninin baskılanması, yalnızca vasküler tonusu değil; aynı zamanda hücresel hayatta kalım ve anti-apoptotik sinyalleri de etkiler. Endotel bağımlı bu sinyal kaybı, iskemi–reperfüzyon hasarının derinleşmesine zemin hazırlayabilir (Li et al., 2021).

4.4. Postoperatif Dönem ve Klinik Yansımalar

Düşük kardiyak debi sendromu

Postoperatif dönemde persistan düşük apelin düzeyleri, miyokardiyal kontraktilitenin yetersiz toparlanmasıyla ilişkili olabilir. Apelin'in pozitif inotropik etkisinin kaybı, düşük kardiyak debi sendromunun biyolojik altyapısına katkıda bulunabilir (Japp et al., 2010).

Vazopleji

Apelin/APJ eksenindeki disfonksiyon, endotel kaynaklı vazodilatör–vazokonstriktör dengesinin bozulmasına yol açabilir. Bu durum, KPB sonrası sık karşılaşılan vazoplejik tabloya yatkınlığı artırabilir (Song et al., 2022).

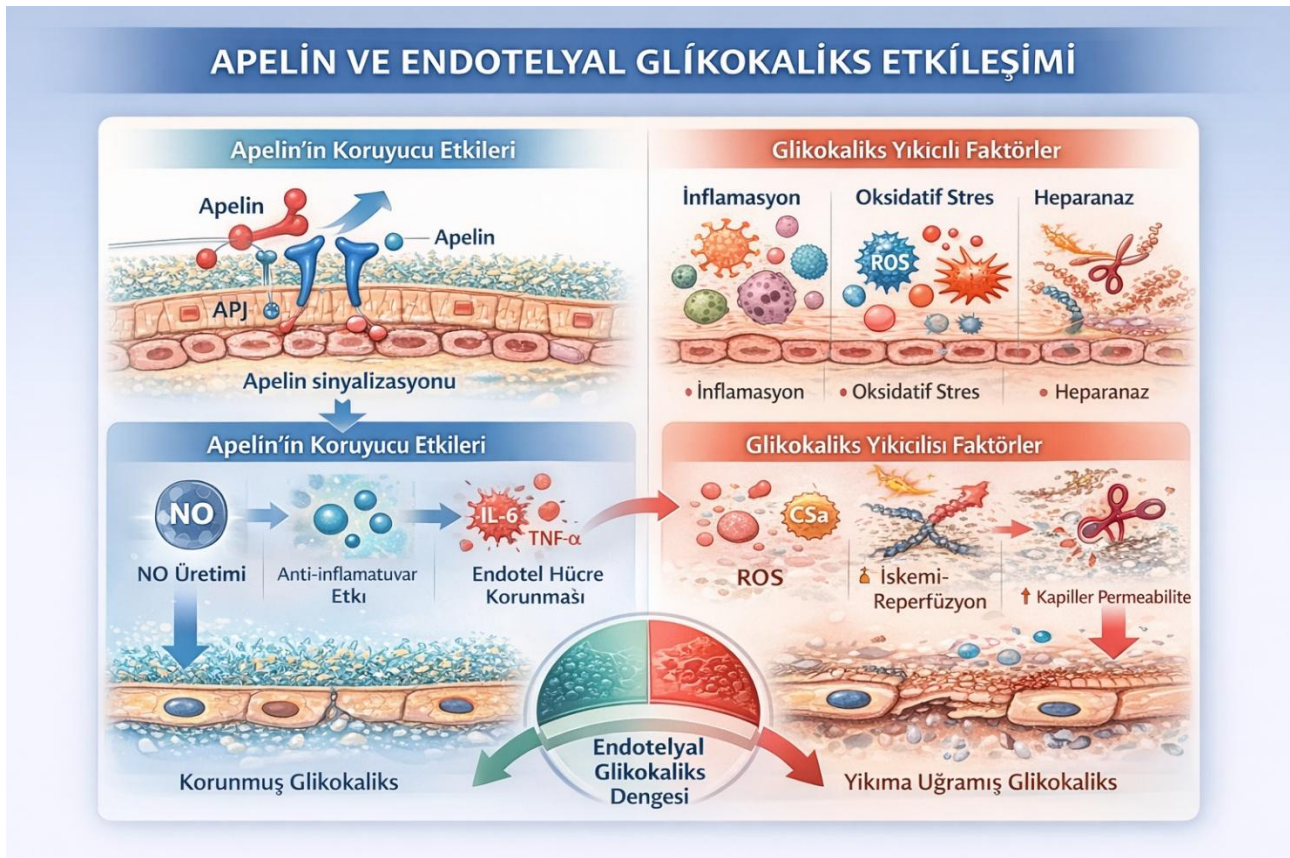
Yoğun bakım süresi ve organ disfonksiyonu

Mikrosirkülatuvar bozulmanın sürmesi, postoperatif organ disfonksiyonu ve uzamış yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkilendirilmektedir. Apelin düzeylerinin yeterince toparlanamaması, bu sürecin biyobelirteç düzeyinde erken bir yansıması olarak değerlendirilebilir (Respekta et al., 2023).

5. APELIN VE ENDOTELYAL GLİKOKALİKS ETKİLEŞİMİ

Endotelyal glikokaliks, damar iç yüzeyini kaplayan ve vasküler homeostazın korunmasında merkezi rol oynayan dinamik bir yapıdır. Kardiyopulmoner bypass (KPB) gibi sistemik inflamasyon ve mekanik stresin yoğun olduğu klinik durumlarda glikokaliks bütünlüğünün bozulması, yalnızca kapiller bariyer fonksiyonunu değil; aynı zamanda endotel kaynaklı sinyal moleküllerinin biyoyararlanımını da derinden etkilemektedir. Bu bağlamda, apelin-APJ (APLNR) sistemi ile endotelyal glikokaliks arasındaki karşılıklı etkileşim, perfüzyon fizyolojisi açısından giderek daha fazla ilgi gören bir araştırma alanı hâline gelmiştir.

Resim 2. Apelin-APJ sistemi ile endotelyal glikokaliks arasındaki karşılıklı etkileşim ve denge mekanizmaları. (Mevcut literatür temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur)



Kardiyopulmoner bypass koşullarında endotelyal glikokaliks bütünlüğünün bozulmasının, apelin-APJ sinyalizasyonunu dolaylı olarak zayıflattığını ve bunun mikrovasküler stabilite kaybına yol açabileceğini göstermektedir. İnflamasyon, oksidatif stres ve heparanaz aktivitesi glikokaliks yıkımını tetiklerken; apelin aracılı NO üretimi ve anti-inflamatuvar etkiler, bu sürece karşı koruyucu bir denge mekanizması olarak sunulmaktadır.

5.1. Glikokaliks Bütünlüğünün Apelin Üzerindeki Etkileri

Sağlam bir glikokaliks tabakası, endotel hücrelerinin mekanik uyarıları algılamasını ve buna uygun biyokimyasal yanıtlar üretmesini mümkün kılar. Glikokaliksin shear stress algısındaki rolü, endotel bağımlı vazodilatasyonun temel belirleyicilerinden biridir (Tarbell & Cancel, 2016). Apelin sistemi de bu mekanik-duyarlı ortamdan doğrudan etkilenmektedir. Glikokaliks bütünlüğünün korunması, endotel bariyer fonksiyonunun sürdürülmesini ve kapiller geçirgenliğin fizyolojik sınırlar

içinde kalmasını sağlar. Glikokaliks kaybı durumunda ise plazma proteinlerinin ve sıvının interstisyel alana geçişi artmakta; bu durum, apelin gibi kısa yarı ömürlü peptitlerin dolaşımdaki stabilitesini ve hedef dokulara erişimini sınırlandırabilmektedir (Reitsma et al., 2007). Ayrıca glikokaliks hasarı, endotel hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerin mekânsal organizasyonunu bozarak APJ reseptör sinyal iletiminde fonksiyonel kayba yol açabilir. Bu durum, apelin düzeyleri normal sınırlarda olsa dahi biyolojik etkinliğin azalmasına neden olabilecek “fonksiyonel apelin yetmezliği” kavramını gündeme getirmektedir.

5.2. Apelin ve Glikokaliks Yıkım Belirteçleri

Glikokaliks yıkımının biyokimyasal göstergeleri arasında syndecan-1, heparan sülfat ve bu süreci yönlendiren heparanaz enzimi öne çıkmaktadır. KPB sırasında ve sonrasında dolaşımda syndecan-1 düzeylerinin artması, glikokaliks bütünlüğünün bozulduğunu gösteren güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Chappell et al., 2009). Apelin sistemi ile bu yıkım belirteçleri arasındaki ilişki doğrudan klinik çalışmalarda sınırlı sayıda incelenmiş olsa da, mevcut deneysel veriler ortak patofizyolojik zeminlere işaret etmektedir. İnflamasyon, oksidatif stres ve iskemi–reperfüzyon hasarı hem glikokaliks yıkımını hızlandırmakta hem de apelin ekspresyonunu ve APJ reseptör sinyalini baskılamaktadır (Respekta et al., 2022).

Heparanaz aktivitesinin artışıyla birlikte heparan sülfat zincirlerinin parçalanması, endotel yüzeyindeki ligand–reseptör etkileşimlerini zayıflatır (Dekker et al., 2019b). Bu durum, apelin–APJ ekseninin etkinliğini azaltarak mikrovasküler düzeyde vazodilatasyon, anti-inflamatuvar sinyal ve hücresel hayatta kalma mekanizmalarının sekteye uğramasına neden olabilir.

5.3. Apelin’in Glikokaliks Koruyucu Rolü (Hipotez Temelli)

Mevcut literatür, apelin’in doğrudan glikokaliks bileşenleri üzerine etkisini net biçimde ortaya koymasa da, dolaylı koruyucu mekanizmalar açısından güçlü bir biyolojik rasyonel sunmaktadır. Apelin’in endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini artırdığı ve eNOS aktivasyonunu desteklediği iyi bilinmektedir (Kuba et al., 2007). NO, glikokaliks bütünlüğünün korunmasında kritik bir molekül olup oksidatif ve inflamatuvar hasara karşı endotel bariyerini stabilize edici etki gösterir. Buna ek olarak, apelin’in proinflamatuvar sitokin salınımını baskıladığı ve endotel hücre apoptozunu azalttığı gösterilmiştir (Respekta et al., 2022). Bu etkiler, glikokaliks yıkımının temel tetikleyicileri olan inflamasyon ve hücresel stresle mücadelede dolaylı fakat güçlü bir koruma sağlayabilir.

Sonuç olarak, apelin’in glikokaliks bütünlüğünü doğrudan değil; NO aracılı vazoprotektif etki, inflamatuvar yanıtın modülasyonu ve mikrovasküler stabilitenin sürdürülmesi yoluyla desteklediği hipotezi, KPB fizyopatolojisi bağlamında bilimsel olarak anlamlı ve test edilebilir bir yaklaşım sunmaktadır.

6. PERFÜZYON PRATIĞİNDE APELIN TABANLI BİYOBELİRTEÇ KULLANIMI

Kardiyopulmoner bypass (KPB) yönetiminde perfüzyon pratiği, geleneksel olarak makrohemodinamik parametrelere dayalı bir izlem yaklaşımı üzerine inşa edilmiştir. Ancak güncel literatür, bu parametrelerin mikrosirkülatuar bütünlük ve endotelial fonksiyon hakkında sınırlı bilgi sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, apelin gibi endotel ve mikrovasküler eksenini yansıtan biyobelirteçler, perfüzyon pratiğinde daha fizyolojik ve bireyselleştirilmiş bir izlem paradigmasının kapısını aralamaktadır.

Tablo 1 . Perfüzyon pratiğinde apelin ve ilişkili endotelial biyobelirteçlerin klinik anlamı

Biyobelirteç	Yansıttığı Biyolojik Süreç	KPB ile İlişkili Değişim	Perfüzyon Pratiği Açısından Klinik Anlamı
Apelin	Endotel fonksiyonu, NO biyoyararlanımı, mikrovasküler vazodilatasyon	İnflamasyon, oksidatif stres ve glikokaliks hasarı ile azalabilir	Mikrosirkülatuar yeterlilik ve endotelial stresin fonksiyonel göstergesi; risk stratifikasyonu ve bireyselleştirilmiş perfüzyon yönetimi
Syndecan-1	Endotelial glikokaliks yıkımı	KPB sırasında ve sonrasında artar	Kapiller geçirgenlik artışı ve ödem riskinin göstergesi
Heparan sülfat	Glikokaliks bütünlüğü	Heparanaz aktivitesi ile dolaşıma salınır	Endotel bariyer kaybı ve mikrovasküler instabilite göstergesi
Heparanaz	Glikokaliks yıkımının enzimatik düzenleyicisi	KPB'ye bağlı inflamasyonla artar	Glikokaliks yıkımı ve mikrosirkülatuar bozulmanın merkezi belirteci
Trx / TrxR sistemi	Hücrel redoks dengesi, oksidatif stres yanıtı	İskemi-reperfüzyon ve ROS artışı ile baskılanabilir	Endotelial stresin ve hücrel savunma kapasitesinin değerlendirilmesi
hs-CRP	Sistemik inflamasyon	KPB sonrası artar	İnflamatuvar yükün genel göstergesi (endotel özgüllüğü sınırlı)

6.1. Neden Apelin?

Kardiyopulmoner bypass (KPB) yönetiminde perfüzyon yeterliliği geleneksel olarak ortalama arter basıncı, pompa debisi ve venöz oksijen saturasyonu gibi makrohemodinamik parametreler üzerinden değerlendirilmektedir. Ancak bu göstergeler, dolaşımın sayısal sürekliliğini yansıtmakla birlikte, endotel bütünlüğü, mikrosirkülatuar dağılım ve hücrel oksijen kullanımı gibi kritik biyolojik süreçler hakkında sınırlı bilgi sunmaktadır. Güncel literatür, özellikle kritik hastalıklar ve kalp cerrahisi bağlamında, “makrohemodinamik stabilite” ile “mikrosirkülatuar yeterlilik” arasında anlamlı bir uyumsuzluk olabileceğini açıkça ortaya koymaktadır (Ince et al., 2016; De Backer et al., 2020).

Apelin, APJ (APLNR) reseptörü aracılığıyla etkisini gösteren ve endotel–kardiyomiyosit ekseninde aktif rol oynayan bir peptid olarak, bu boşluğu doldurabilecek biyolojik bir adaydır. Apelin/APJ sinyal yolu; vazodilatasyon, nitrik oksit (NO) salınımı, pozitif inotropik etki ve endotel hücre hayatta kalımı ile ilişkilidir. Bu özellikleriyle apelin, yalnızca dolaşımın mekanik sürekliliğini değil, damar yatağının biyolojik yeterliliğini de temsil edebilen nadir moleküllerden biri olarak öne çıkmaktadır (Japp et al., 2010; Zhou et al., 2017).

KPB sırasında ortaya çıkan inflamasyon, oksidatif stres ve glikokaliks hasarının, apelin düzeylerini baskılayabileceğine dair deneysel ve klinik bulgular, bu molekülün perfüzyon pratiğinde “fonksiyonel bir stres biyobelirteci” olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (An et al., 2020; Respekta et al., 2022).

6.2. Klinik Senaryo Tabanlı Değerlendirme

KPB süreci; kanın yapay yüzeylerle teması, hemodilüsyon ve iskemi–reperfüzyon döngüsü nedeniyle, kontrollü ancak yoğun bir sistemik inflamatuvar yanıtla karakterizedir. Bu süreçte gelişen sitokin salınımı, reaktif oksijen türleri (ROS) artışı ve endotelial aktivasyon, mikrovasküler düzeyde belirgin fonksiyonel değişikliklere yol açar (Zakkar et al., 2015; Squicciarro et al., 2022). Bu biyolojik ortamda apelin düzeylerindeki düşüş, yalnızca bir “laboratuvar değişimi” olarak değil; endotelial stresin, NO biyoyararlanımındaki azalmanın ve mikrosirkülatuvar heterojenliğin dolaylı bir yansıması olarak yorumlanabilir. Özellikle uzamış KPB süresi, yüksek vazopresör gereksinimi ve postoperatif düşük kardiyak debi sendromu gelişen hastalarda apelin baskılanmasının daha belirgin olabileceği öngörülmektedir. Bu bağlamda apelin izlemi, hastaların perioperatif risk stratifikasyonuna katkı sağlayabilir. Erken dönemde saptanan belirgin apelin düşüşleri, yoğun bakım sürecinde daha agresif mikrosirkülatuvar destek gerektirebilecek hasta gruplarının önceden tanımlanmasına olanak tanıyabilir. Böylece perfüzyon yönetimi, standart hedef değerlerden ziyade, hasta özgül biyolojik yanıtlar doğrultusunda bireyselleştirilebilir (Kant et al., 2023).

6.3. Çoklu Biyobelirteç Panellerinde Apelin’in Yeri

Tek bir biyobelirtecin, KPB’nin karmaşık patofizyolojik etkilerini bütünüyle yansıtmaması beklenmemelidir. Bu nedenle çağdaş perfüzyon yaklaşımı, çoklu biyobelirteç panellerine dayalı entegre değerlendirmelere yönelmektedir. Apelin’in bu panellerdeki değeri, onu endotelial glikokaliks yıkımını gösteren syndecan-1 ve heparan sülfat gibi belirteçlerle birlikte ele aldığımızda daha da belirginleşmektedir (Myers et al., 2017; Passov et al., 2021).

Heparanaz aktivitesinin artışı, glikokaliks yıkımında merkezi bir rol oynarken; bu süreç kapiller geçirgenliği artırmakta, ödem gelişimini kolaylaştırmakta ve mikrosirkülatuvar akımı bozabilmektedir. Apelin/APJ ekseninin NO aracılı vazoprotektif etkileri göz önüne alındığında, heparanaz–apelin dengesinin, KPB’ye bağlı endotelial stresin biyolojik bir “denge göstergesi” olarak yorumlanması mümkündür (Vlodavsky et al., 2023). Buna ek olarak, oksidatif stresin hücrel redoks dengesini yansıtan Trx/TrxR sistemi ve sistemik inflamasyonu gösteren hs-CRP gibi belirteçlerle birlikte apelin düzeylerinin değerlendirilmesi, perfüzyonun yalnızca hemodinamik değil, biyolojik ve mikrovasküler yeterliliğinin daha bütüncül biçimde izlenmesini sağlayabilir. Bu yaklaşım, perfüzyon pratiğinde sayısal hedeflerden ziyade, endotel merkezli fizyolojik uyumun ön plana çıkarıldığı yeni bir paradigma değişiminin habercisi olarak değerlendirilebilir.

7. SINIRLILIKLAR VE METODOLOJİK ZORLUKLAR

Apelin'in kardiyopulmoner bypass (KPB) sürecinde potansiyel bir perfüzyon biyobelirteci olarak kullanımı, biyolojik açıdan güçlü bir rasyonel sunsa da, mevcut literatür bu yaklaşımın klinik pratiğe entegrasyonu önünde önemli metodolojik sınırlılıklar bulunduğunu göstermektedir. Bu sınırlılıklar, ölçüm zamanlamasından biyokimyasal heterojenliğe kadar uzanan çok katmanlı bir çerçevede ele alınmalıdır.

7.1. Ölçüm Zamanlaması Sorunu

KPB sırasında inflamasyon, oksidatif stres ve endotel hasarı dinamik ve fazlara özgü bir seyir izlemektedir. Bu nedenle apelin düzeylerinin preoperatif bazal dönem, bypass süresi, aort klempleme, reperfüzyon ve erken postoperatif evrelerde farklı biyolojik anlamlar taşıdığı bilinmektedir. Literatürde apelin ölçüm zamanlarına ilişkin standart bir yaklaşımın bulunmaması, çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği ciddi biçimde sınırlamaktadır (Levy & Tanaka, 2003; Squicciarro et al., 2022). Özellikle iskemi–reperfüzyon sonrası erken dönemde gelişen inflamatuvar yanıtın, apelin konsantrasyonlarında geçici ancak klinik açıdan anlamlı dalgalanmalara yol açabileceği bildirilmektedir (Squicciarro et al., 2022).

7.2. Apelin İzoform Farklılıkları

Apelin, biyolojik olarak aktif farklı izoformlara (apelin-12, -13, -17, -36) sahip olup, bu izoformların yarılanma ömürleri, reseptör afiniteleri ve fizyolojik etkileri birbirinden farklıdır. Klinik çalışmalarda hangi izoformun ölçüldüğünün sıklıkla net biçimde raporlanmaması, elde edilen sonuçların biyolojik yorumunu güçleştirmektedir (Janssens et al., 2022). Ayrıca apelin ve ELABELA'nın aynı APJ reseptörü üzerinden sinyal iletmesine rağmen, hücresel yanıtlar açısından farklı yönlerde etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (Respekta et al., 2022). Bu durum, apelin ölçümlerinin tek başına değerlendirilmesini metodolojik açıdan sınırlı kılmaktadır.

7.3. Klinik Cut-off Değerlerinin Eksikliği

Apelin için klinik olarak kabul edilmiş eşik (cut-off) değerlerin bulunmaması, bu biyobelirtecini risk sınıflandırması veya tedavi rehberliği amacıyla kullanımını zorlaştırmaktadır. Mevcut çalışmalar çoğunlukla relatif değişimleri rapor etmekte, ancak bu değişimlerin klinik sonuçlarla ilişkisini tanımlayacak standart eşikler sunmamaktadır. Benzer sorunlar, endotelyal hasar belirteçleri ve glikokaliks yıkım ürünleri için de geçerlidir (Vlodavsky et al., 2016). Bu durum, apelin'in translasyonel potansiyelini sınırlayan temel faktörlerden biridir.

7.4. Ölçüm ve Standardizasyon Sorunları

Apelin ölçümünde kullanılan ELISA kitleri ve analitik yöntemler arasında duyarlılık ve özgüllük açısından anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Janssens ve arkadaşları (2022), farklı ölçüm tekniklerinin aynı biyolojik örneklerde dahi değişken sonuçlar üretebildiğini göstermiştir. KPB gibi yüksek biyolojik gürültünün olduğu klinik senaryolarda, bu teknik değişkenlik sonuçların yorumlanmasını daha da güçleştirmektedir. Ayrıca hemodilüsyon, sıvı yönetimi ve plazma protein bağlanması gibi perfüzyona özgü faktörler, apelin konsantrasyonlarının gerçek biyolojik durumu yansıtmalarını sınırlayabilmektedir (Chappell & Jacob, 2014).

8. TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass (KPB), modern kalp cerrahisinin vazgeçilmez bir bileşeni olmakla birlikte, organizmayı geçici olarak fizyolojik dolaşım düzeninin dışına taşıyan ve özellikle endotel–mikrosirkülasyon ekseninde derin biyolojik etkiler oluşturan özgün bir klinik durumdur. KPB sırasında gelişen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve iskemi–reperfüzyon hasarı; endotelyal glikokaliks bütünlüğünün bozulmasına, mikrosirkülatuvar perfüzyonun heterojenleşmesine ve organ düzeyinde klinik sonuçlara uzanan çok katmanlı bir patofizyolojik süreci tetiklemektedir. Bu süreç, perfüzyon yönetiminin yalnızca makrohemodinamik parametrelerle değerlendirilmesinin yetersiz kaldığını açık biçimde ortaya koymaktadır. Buna göre apelin–APJ sistemi, KPB fizyopatolojisini anlamada ve endotel merkezli perfüzyon yaklaşımını yeniden tanımlamada dikkat çekici bir biyolojik eksen olarak öne çıkmaktadır. Apelin’in endotel hücrelerinde nitrik oksit biyoyararlanımını desteklemesi, vasküler tonusu düzenlemesi, mikrosirkülatuvar akım dağılımını dengelemesi ve hücrel stres altında koruyucu sinyal yollarını aktive etmesi; bu peptidi yalnızca bir vazoaaktif molekül değil, aynı zamanda endotelyal bütünlüğün ve perfüzyon kalitesinin biyolojik bir yansıması hâline getirmektedir. KPB sürecinde apelin düzeylerinde gözlenen baskılanma, endotelyal stresin ve mikrovasküler kırılmalığın biyokimyasal bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Endotelyal glikokaliks ile apelin sistemi arasındaki olası etkileşim, bu biyolojik çerçeveyi daha da derinleştirmektedir. Glikokaliks yıkımı; yalnızca kapiller bariyer fonksiyonunun bozulmasına değil, aynı zamanda endotel yüzeyinde yer alan reseptör–ligand etkileşimlerinin zayıflamasına yol açarak apelin/APJ sinyalinin etkinliğini sınırlandırabilmektedir. Bu durum, dolaşımdaki apelin düzeyleri korunuyor olsa dahi biyolojik etkinliğin azalabildiği bir “fonksiyonel apelin yetmezliğı” kavramını gündeme getirmektedir. Dolayısıyla KPB’de apelin dinamikleri, tek başına bir konsantrasyon değişiminden ziyade, endotel–glikokaliks–mikrosirkülasyon bütünlüğünün birleşik bir göstergesi olarak ele alınmalıdır.

Perfüzyon pratiğı açısından değerlendirildiğinde, apelin; makrohemodinamik stabilite ile mikrosirkülatuvar yeterlilik arasındaki boşluğu doldurabilecek nadir biyobelirteç adaylarından biridir. KPB sırasında ve sonrasında apelin düzeylerinin izlenmesi, endotelyal stresin erken tanınmasına, mikrosirkülatuvar bozulmanın öngörülmesine ve postoperatif organ disfonksiyonu riskinin daha hassas biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, apelin izoformlarının biyolojik farklılıkları, kısa yarı ömürleri ve ölçüm yöntemlerindeki standardizasyon eksikliği, bu molekülün klinik rutine entegrasyonu önünde önemli metodolojik sınırlılıklar oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, kardiyopulmoner bypass süreci; perfüzyonun yalnızca mekanik bir destek değil, endotel ve mikrosirkülasyon merkezli bir biyolojik denge olduğunu açıkça göstermektedir. Apelin–APJ sistemi, bu dengenin hem patofizyolojik çözümlemesinde hem de gelecekte geliştirilebilecek endotel koruyucu ve mikrosirkülasyon hedefli perfüzyon stratejilerinde umut vadeden bir biyolojik pencere sunmaktadır. Gelecek çalışmaların, KPB sürecinde apelin’in zamansal dinamiklerini, glikokaliks yıkım belirteçleriyle ilişkisini ve klinik sonuçlarla bağlantısını prospektif, çok merkezli ve standardize metodolojilerle ele alması, bu alanın klinik pratiğe taşınabilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

An, S., Wang, X., Zhang, X., Meng, H., Li, W., Chen, D., & Ge, J. (2020). Apelin protects against ischemia-reperfusion injury in diabetic myocardium via inhibiting apoptosis and oxidative stress through PI3K and p38-MAPK signaling pathways. *Aging (Albany NY)*, 12(24), 25120.

Chapman, F. A., Nyimanu, D., Maguire, J. J., Davenport, A. P., Newby, D. E., & Dhaun, N. (2021). The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 17(12), 840-853.

Chapman, F. A., Maguire, J. J., Newby, D. E., Davenport, A. P., & Dhaun, N. (2023). Targeting the apelin system for the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*, 119(17), 2683–2696.

Chappell, D., & Jacob, M. (2014). Role of the glycocalyx in fluid management: small things matter. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 28(3), 227–234.

Chappell, D., Jacob, M., Paul, O., Rehm, M., Welsch, U., Stoeckelhuber, M., ... & Becker, B. F. (2009). The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. *Circulation Research*, 104(11), 1313–1317.

De Backer, D., & Durand, A. (2014). Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 28(4), 441–451.

Dekker, N. A. M., Veerhoek, D., Koning, N. J., Van Leeuwen, A. L. I., Elbers, P. W. G., Van Den Brom, C. E., ... & Boer, C. (2019a). Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 74(5), 609–618.

Dekker, N. A., van Leeuwen, A. L., van Strien, W. W., Majolée, J., Szulcek, R., Vonk, A. B., ... & van den Brom, C. E. (2019b). Microcirculatory perfusion disturbances following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with in vitro endothelial hyperpermeability and increased angiopoietin-2 levels. *Critical Care*, 23(1), 117.

Ince, C., Mayeux, P. R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J. A., Ospina-Tascón, G. A., ... & De Backer, D. (2016). The endothelium in sepsis. *Shock*, 45(3), 259–270.

Janssens, P., de Loor, H., Decuypere, J. P., Vennekens, R., Llorens-Cortes, C., Mekahli, D., & Bammens, B. (2022). On methods for the measurement of the apelin receptor ligand apelin. *Scientific Reports*, 12(1), 7763.

Japp, A. G., Cruden, N. L., Barnes, G., Van Gemeren, N., Mathews, J., Adamson, J., ... & Newby, D. E. (2010). Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 121(16), 1818–1827.

Kang, Y., Kim, J., Anderson, J. P., Wu, J., Gleim, S. R., Kundu, R. K., ... & Chun, H. J. (2013). Apelin-APJ signaling is a critical regulator of endothelial MEF2 activation in cardiovascular development. *Circulation Research*, 113(1), 22–31.

Kant, S., Banerjee, D., Sabe, S. A., Sellke, F., & Feng, J. (2023). Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction. *Frontiers in Medicine*, 10, 1110532.

Kuba, K., Zhang, L., Imai, Y., Arab, S., Chen, M., Maekawa, Y., ... & Penninger, J. M. (2007). Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circulation Research*, 101(4), e32–e42.

Levy, J. H., & Tanaka, K. A. (2003). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 75(2), S715–S720.

Li, B., Yin, J., Chang, J., Zhang, J., Wang, Y., Huang, H., ... & Zeng, X. (2021). Apelin/APJ relieve diabetic cardiomyopathy by reducing microvascular dysfunction. *Journal of Endocrinology*, 249(1), 1–18.

Mughal, A., & O'Rourke, S. T. (2018). Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*, 190, 139–147.

Myers, G. J., & Wegner, J. (2017). Endothelial glycocalyx and cardiopulmonary bypass. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, 49(3), 174–181.

Passov, A., Schramko, A., Salminen, U. S., Aittomäki, J., Andersson, S., & Pesonen, E. (2021). Endothelial glycocalyx during early reperfusion in patients undergoing cardiac surgery. *PLOS ONE*, 16(5), e0251747.

Read, C., Nyimanu, D., Williams, T. L., Huggins, D. J., Sulentic, P., Macrae, R. G., ... & Davenport, A. P. (2019). International union of basic and clinical pharmacology. CVII. Structure and pharmacology of the apelin receptor. *Pharmacological Reviews*, 71(4), 467–502.

Respekta, N., Pich, K., Dawid, M., Mlyczyńska, E., Kurowska, P., & Rak, A. (2022). The apelinergic system: apelin, ELABELA, and APJ action on cell apoptosis. *Cells*, 12(1), 150.

Song, J., Tang, J., Zhang, Z., Liu, Y., & Zhong, J. (2022). Targeting the elabela/apelin-apelin receptor axis as a novel therapeutic approach for hypertension. *Chinese Medical Journal*, 135(09), 1019–1026.

Squicciarro, E., Stasi, A., Lorusso, R., & Paparella, D. (2022). Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artificial Organs*, 46(4), 568–577.

Tarbell, J. M., & Cancel, L. M. (2016). The glycocalyx and its significance in human medicine. *Journal of Internal Medicine*, 280(1), 97–113.

Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., ... & Fujino, M. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(2), 471–476.

Vlodavsky, I., Singh, P., Boyango, I., Gutter-Kapon, L., Elkin, M., Sanderson, R. D., & Ilan, N. (2016). Heparanase: From basic research to therapeutic applications in cancer and inflammation. *Drug Resistance Updates*, 29, 54–75.

Zakkar, M., Guida, G., Suleiman, M. S., & Angelini, G. D. (2015). Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015(1), 189863.

Zhang, J., Zhou, Y., Wu, C., Wan, Y., Fang, C., Li, J., ... & Wang, Y. (2018). Characterization of the apelin/elabela receptors (APLNR). *Frontiers in Endocrinology*, 9, 756.

Zhou, Q., Cao, J., & Chen, L. (2016). Apelin/APJ system. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(5), 1159–1169.

Zhou, Y., Wang, Y., Qiao, S., & Yin, L. (2017). Effects of apelin on cardiovascular aging. *Frontiers in Physiology*, 8, 1035.

EZHAR ERSÖZ

Müşteri No : 255632394
TCKN : 5066571****

İşlem Yeri : MOBİL BANKACILIK
İşlem Zam./Valör : 19.12.2025 11:43:50 / 19.12.2025
Referans Numarası : 19.12.2025/447/8888/8888
Dekont Tarihi : 19.12.2025 11:43:53
e-Dekont Belge No : A022025491934463
ETTN : 3c1c1747-6e93-4e3e-b8d3-c9cb3f462b0b
Senaryo/Dekont Tipi : DEKONT/EFT

Giden Fast İşlemi

IBAN : TR09 0006 4000 0016 7001 1893 60
İşlem Tutarı : 1.500,00 TRY
FAST Ücreti ve Vergi : 0,00 TRY
Toplam İşlem Tutarı : 1.500,00 TRY

Sorgu Numarası : 2969200550
Alıcı Banka : 134 - Denizbank A.Ş.
Alıcı IBAN : TR92 0013 4000 0217 0995 6000 01
Alıcı İsim\Unvan : krc bilişim ticaret ve organizasyon ltd

BÖLÜM 2

Açıklama: Ezhar Ersöz kitap yayım ücreti

İşbu dekonta konu olan işlem gerçekleştirilmeden önce, işlem ücreti hakkında bankaca tarafıma gerekli bilgilendirme yapılmıştır. İşlem ücretini onaylıyorum.

BÖLÜM 3

KALP CERRAHİSİNDE KOAGÜLASYON, ANTİKOAGÜLASYON VE NÖTRALİZASYON MEKANİZMALARI

EZHAR ERSÖZ¹

**¹ÖĞRETİM GÖREVLİSİ DR., HARRAN
ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ,
KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ ANABİLİM
DALI, ŞANLIURFA, TÜRKİYE, 0000-0002-7531-
4958.**

Giriş

Kardiyopulmoner bypass (KPB), kardiyotorasik cerrahide kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarını geçici olarak devralarak hareketsiz ve kansız bir cerrahi alan sağlayan, aynı zamanda ekstrakorporeal dolaşım (EKD) sunan ileri bir destek sistemidir. KPB' nin uygulanması; oksijenasyonun sağlanmasına, karbondioksit eliminasyonuna, vücut ısısının aktif olarak düzenlenmesi ve sistemik dolaşım ile doku perfüzyonunun sürekliliğinin sağlanmasına olanak tanır. Bu özellikleri sayesinde KPB, kardiyotorasik cerrahide teknik ve prosedürel gelişmelerin temelini oluşturan vazgeçilmez bir uygulama haline gelmiştir (1). Bu özellikleriyle KPB, modern kalp cerrahisinin gelişiminde temel ve belirleyici bir rol üstlenmiştir. Bununla birlikte, KPB uygulaması önemli fizyopatolojik riskleri de beraberinde getirir ve bu risklerin multidisipliner bir yaklaşımla, ileri düzey uzmanlık gerektiren bir şekilde yönetilmesi gerekir. KPB' ye bağlı en önemli komplikasyonlardan biri koagülopatik kanama olup, gelişen hemostatik bozuklukların klinik sonuçları ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir (2). Ayrıca, ekstrakorporeal yaşam desteği uygulanan hastalarda kanın yapay yüzeylerle teması ve pompa sistemlerine bağlı yüksek kesme gerilimine maruz kalması sonucunda edinilmiş koagülopati gelişebilmektedir. Bu tablo, özellikle yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktörü (vWF) multimerlerinin kaybı ile ilişkilidir ve primer hemostazın

bozulmasına bağlı olarak kanama eğiliminin artmasına yol açar (3). Koagölasyon mekanizmalarının doğru biçimde anlaşılabilmesi için hemostaz ve tromboz kavramlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Hemostaz, Yunanca “kan” anlamına gelen haima sözcüğünden alan, damar bütönlüğünün bozulması sonrasında kan kaybını sınırlamayı amaçlayan fizyolojik bir savunma mekanizması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, hemostatik süreçlerin kontrolsüz veya aşırı şekilde aktive olması, bu fizyolojik yanıtın patolojik bir sürece dönuşmesine neden olarak tromboz gelişimiyle sonuçlanabilir (4).

EKD gerektiren hastalar, tromboembolik komplikasyonların ve oksijenatör trombozunun önlenmesi amacıyla sistemik antikoagölasyon tedavisi aldıklarından, eşzamanlı olarak artmış kanama riski altındadır. Bu nedenle antikoagölasyon, ekstrakorporeal dolaşım sırasında koagölasyon sisteminin aktivasyonunu önlemek açısından vazgeçilmez bir uygulamadır. Yeterli ve uygun antikoagölasyon sağlanmadığı durumlarda, bypass devresi içerisinde trombüs oluşumu meydana gelebilir ve bu durum ciddi klinik sonuçlara yol açabilir. KPB sırasında antikoagölasyon genellikle unfraksiyone heparin ile sağlanır. Heparin, bypass devresinin prime solüsyonuna eklenir ve operasyon süresince hastanın aktive koagölasyon zamanı (ACT) düzenli aralıklarla ölçölerek doz titrasyonu yapılır (5). Güvenli, etkin ve kullanım kolaylığı nedeniyle heparin, KPB uygulamalarında standart antikoagölün ajan olarak kabul edilmektedir (2).

Koagölasyon Mekanizması

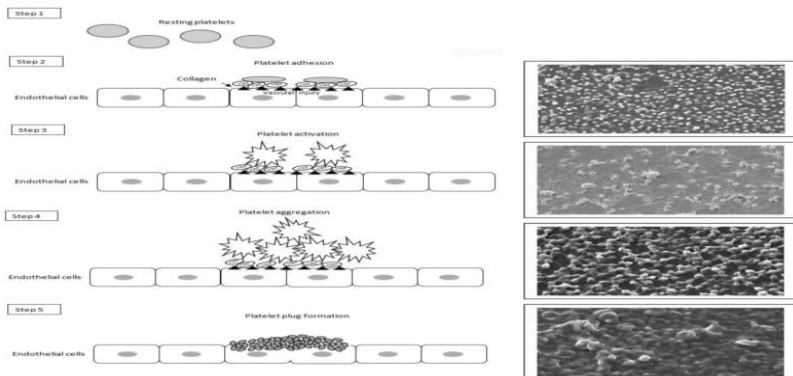
Doku hasarının gelişmesini takiben trombositlerin adezyon ve agregasyonu, bunu izleyen koagölasyon kaskadının aktivasyonu ve sonuçta stabil pıhtı oluşumuna kadar uzanan yanıt süreci hemostaz olarak tanımlanır (6). Hemostaz, trombositlerin ve fibrin polimerinin yer aldığı pıhtı oluşumunu mümkün kılan bir dizi enzimatik aktivasyonu içerir (7). Hemostaz primer hemostaz ve sekonder hemostaz olarak iki ana evrede incelenir. Primer hemostaz iki ardışık fazdan oluşur. İlk aşama vasküler faz olup olup, damar vazokontrüksiyon ile karakterizedir. Bunu izleyen trombosit fazında, trombositlerin hasarlı endotelial yüzeye adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu sonucu geçici trombosit tıkaçı oluşur. Primer hemostazın yeterli olmadığı durumlarda sekonder hemostaz devreye girer. Sekonder hemostazda, plazmatik pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile intrinsek ve ekstrinsek yollar üzerinden koagölasyon kaskadı çalışır ve fibrin ağı oluşarak pıhtı stabil hale getirilir (8).

Primer Hemostaz

Damar endotel bütünlüğünün bozulması ve kanın damar dışına çıkmasıyla primer hemostaz süreci başlar. Primer hemostazın erken evresinde, damar hasarına yanıt olarak lokal vazokonstrüksiyon gelişir (9). Bu vazokonstrüktif yanıt, kan kaybını sınırlamanın yanı sıra, hasar bölgesinde hücrel elemanların ve kimyasal mediyatörlerin birikimini kolaylaştırarak hemostatik

sürecin etkinliğini artırır (10). Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan, küçük ve çekirdeksiz hücrelerdir. Damar hasarı sonrasında subendotelyal kollajenin açığa çıkması ile birlikte, vWF kollajen ve trombosit yüzeyindeki özgül reseptörlere bağlanarak trombositlerin adezyonunu ve aktivasyonunu başlatır. Bu süreç sonucunda aktive olan trombositler, hasarlı damar duvarında bir araya gelerek primer trombosit tıkaçını oluşturur (11). Trombositler, primer trombosit tıkaçının oluşumundaki rollerinin yanı sıra, trombosit yüzeyi, ikincil hemostazda yer alan tenaz ve protrombinaz komplekslerinin oluştuğu temel yüzeyi sağlayarak koagülasyon kaskadının ilerlemesine de katkıda bulunur (12). Trombosit yapışması reseptör-ligand etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşir ve bunu takiben gelişen trombosit aktivasyonu, hücre içi sinyal iletim yolları üzerinden α -granüllerin ve yoğun granüllerin içeriklerinin salınmasını indükler (13).

Şekil 1. Primer Hemostazda Trombosit Aktivasyonu ve Trombosit Tıkaçı Oluşumu



13. Vilahur G., Gutiérrez M., Arzanauskaite M., Mendieta G., Ben-Aicha S., Badimon L. Intracellular platelet signalling as a target for drug development. *Vascul Pharmacol.* 2018;111:22–5.

Primer hemostazın farklı evreleri, şematik gösterimler ve taramalı elektron mikroskobu görüntülerinde ayrıntılı olarak izlenebilmektedir. Bu süreçte; dolaşımda istirahat hâlinde bulunan trombositler (aşama 1), vasküler lezyon bölgesinde endotel veya subendotelyal matrikse adezyon gösterir (aşama 2). Bunu takiben, trombosit içi sinyal iletim yollarının aktive olmasıyla trombosit aktivasyonu gelişir (aşama 3). Aktivasyonu izleyen aşamada trombosit agregasyonu meydana gelir (aşama 4) ve nihayetinde primer trombosit tıkaçının oluşumu ile süreç tamamlanır (aşama 5) (şekil 1) (13).

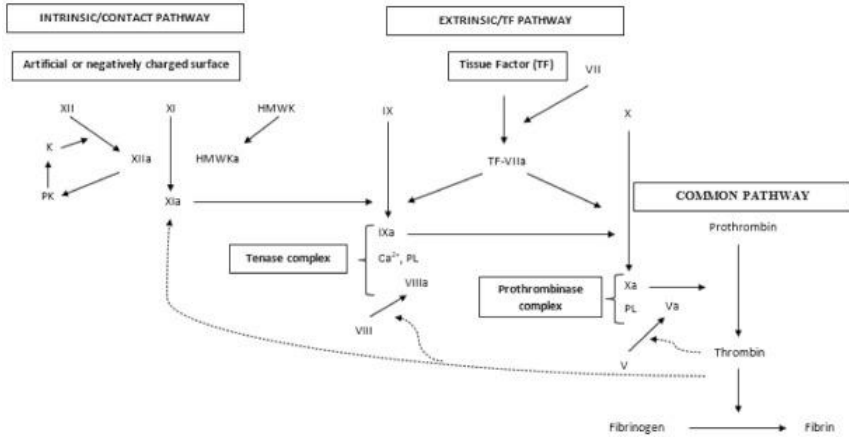
Trombositler, hemostatik süreçte merkezi bir role sahiptir; yalnızca primer hemostazda görev almakla kalmaz, aynı zamanda kan pıhtılaşma kaskadını güçlendiren trombin oluşumuna aktif olarak katılarak sekonder hemostazın gelişimine de önemli ölçüde katkıda bulunur (14).

Sekonder Hemostaz

Sekonder hemostaz, plazmatik pıhtılaşma proteinlerinin ardışık aktivasyonunu içeren ve pozitif ile negatif geri bildirim mekanizması tarafından sıkı biçimde düzenlenen bir süreçtir.

Bu kapsamda, inaktif zimojenlerin (enzimlerin inert öncüleri) aktif serin proteazlara ve gerekli protein kofaktörlerine dönüşümünü içeren bir dizi enzimatik reaksiyon, kan pıhtılaşma kaskadını oluşturur (15). Sekonder hemostazı, diğer bir ifadeyle koagülasyon kaskadını başlatan iki temel yol bulunmaktadır: dışsal (doku faktörü) yol ve içsel (temas) yol. Her iki yolda, nihayetinde ortak yolda birleşerek kovalent olarak stabilize edilmiş bir fibrin ağının oluşumuyla sonuçlanır ve böylece stabil pıhtı meydana gelir (Şekil 2) (16).

Şekil 2. Koagülasyon Kaskadının İntrinsik, Ekstrinsik ve Ortak Yolakları



16. Norris LA. Blood coagulation. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2003;17(3):369–83

İçsel, dışsal ve ortak yolları ile geri bildirim aktivasyon basamaklarını (kesikli çizgilerle gösterilen) içeren kan pıhtılaşma

kaskadı. Prekallikrein (PK), kallikrein (K), yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ve fosfolipitler (PL).

Koagülasyon Kaskadı: Ekstrinsik, İntrensik ve Ortak Yolaklar

Koagülasyonun başlatılmasında temel mekanizma, doku faktörü aracılı dışsal (ekstrinsik) yolaktır. Damar hasarını takiben açığa çıkan doku faktörü, faktör VII ile etkileşime girerek aktif bir kompleks oluşturur ve bu kompleks aracılığıyla faktör X' un aktivasyonu sağlanır (17).

İçsel (intrinsik) yolakta ise kanın yabancı yüzeylerle teması sonucunda bir dizi plazmatik protein ardışık olarak aktive olur. Bu süreçte prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aracılığıyla kallikreine dönüşür; kallikrein, faktör XII' yi aktive eder ve bunu takiben faktör XIIa, faktör XI' i aktive eder. Faktör XIa etkisiyle faktör IX aktive olur ve nihayetinde faktör X'un aktivasyonu gerçekleşir (18).

Ortak yolak, faktör X' un aktive olmasıyla başlar. Faktör Xa, kofaktörü faktör Va ile birlikte protrombini trombine dönüştürür. Oluşan trombin, fibrinojeni fibrine çevirerek stabil fibrin pıhtısının oluşumunu sağlar. Gelişen fibrin pıhtısının kontrollü şekilde ortadan kaldırılması ve doku onarım sürecinin tamamlanması ise fibrinoliz yoluyla gerçekleşir. Bu süreçte plazminojen plazmine dönüşür ve plazmin, fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasına neden olur (19).

Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri

Koagölasyon sisteminin fizyolojik dengesi, aktive pıhtılaşma faktörlerinin kan akımıyla dolaşımdan uzaklaştırılması ve başta karaciğer olmak üzere retiküloendotelial sistem tarafından metabolize edilmesiyle sağlanır. Buna ek olarak, koagölasyon kaskadının kontrolsüz veya aşırı aktivasyonunu sınırlayan doğal inhibitör mekanizmalar önemli bir rol oynar. Kan pıhtılaşmasının başlıca fizyolojik inhibitörleri arasında antitrombin III (AT III), protein C–protein S sistemi, heparin kofaktör II ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) yer alır. Bu inhibitörler, koagölasyon kaskadının farklı basamaklarında etkili olarak trombin oluşumunu sınırlar ve böylece tromboz gelişimini önleyerek hemostatik dengenin korunmasına katkıda bulunur (20).

Antitrombin III

AT III, başlıca karaciğer ve endotel hücrelerinde sentezlenen, koagölasyon sisteminin en önemli fizyolojik inhibitörlerinden biridir. AT III, özellikle trombin (faktör IIa) ve faktör Xa başta olmak üzere çeşitli aktive koagölasyon faktörlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Heparin veya hücreli glikozaminoglikanların antitrombine bağlanması, antitrombinin konformasyonunu değiştirerek bu inhibitör etkinliği belirgin şekilde artırır. Antitrombin III eksikliği, kalıtsal trombotik hastalıkların altında yatan neden olarak tanımlanan ilk durum olup, ilk kez 1965 yılında Egeberg tarafından bildirilmiştir. Bununla birlikte, venöz tromboembolisi bulunan hastaların büyük bölümünde saptanan

düşük AT III düzeyleri genellikle tromboza bağlı tüketim veya edinilmiş nedenlere bağlıdır; gerçek kalıtsal antitrombin III eksikliği ise daha sınırlı bir hasta grubunda tromboz gelişiminden sorumludur (21).

Protein C

Protein C, küçük molekül ağırlıklı bir plazma proteini olup koagülasyonun fizyolojik inhibitörlerinden biridir. Aktive protein C, faktör Va ve faktör VIIIa' yı inaktive ederek trombin oluşumunu sınırlar. Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) inaktivasyonu yoluyla fibrinolizi uyarıcı etki gösterir. Protein C, ilk kez 1981 yılında Griffin tarafından tanımlanmıştır (22). Protein C, vitamin K' ye bağımlı bir proteindir ve sentezi ile plazma düzeyleri çeşitli faktörlerden etkilenir. Özellikle diyet, karaciğer fonksiyonları ve ilaç kullanımı (başta kumarin türevi antikoagülanlar) protein C düzeylerinde belirgin değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, protein C eksikliği tanısı konulurken klinik durum ve eşlik eden faktörler dikkatle değerlendirilmelidir (23).

Protein S

Bu antikoagülan kofaktör, hemostatik dengenin sürdürülmesinde kritik bir role sahiptir ve eksikliği ya da fonksiyonel bozukluğu venöz tromboembolizm (VTE) riskinde artış ile ilişkilidir (24). Aktive protein C (APC) için enzimatik olmayan bir kofaktör olarak görev yapar ve bu etkileşim sonucunda faktör Va ve faktör VIIIa' nın inaktivasyonu sağlanarak koagülasyon kaskadı

baskılanır. Ayrıca, TFPI' yi inaktive eden faktör Xa için de kofaktör görevi üstlenir. Bunun yanı sıra, faktör Xa ve faktör IXa gibi prokoagülan faktörlerle doğrudan etkileşime girerek bu faktörlerin aktivitesini inhibe edebilir (25).

Doku faktör yolu inhibitörü

TFPI, aşırı trombin oluşumunu önleyerek koagülasyon kaskadında temel bir düzenleyici protein olarak görev yapar. TFPI' nin başlıca işlevi, doku faktörünün (TF) kana maruziyetiyle başlatılan koagülasyon sürecini sınırlandırmaktır (26). TFPI, antikoagülan etkisini iki aşamalı bir inhibisyon mekanizması ile gösterir. İlk aşamada faktör Xa' ya bağlanarak onu inhibe eder ve bir TFPI-FXa kompleksi oluşturur. İkinci aşamada ise bu kompleks, TF-FVIIa kompleksini inhibe ederek TF-FVIIa aracılı faktör X aktivasyonunu sonlandırır ve böylece faktör X ile faktör IX' un daha ileri aktivasyonunu engeller (27).

Diğer Doğal Koagülasyon İnhibitörleri

Heparin kofaktör II, alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobulin, aktif serin proteazları inhibe ederek koagülasyon kaskadının aşırı aktivasyonunu sınırlayan ve böylece hemostatik dengenin korunmasına katkıda bulunan doğal koagülasyon inhibitörleri arasında yer almaktadır (28).

Fibrinolitik Sistem

Aşırı pıhtılaşmayı ve tromboz gelişimini önlemek amacıyla devreye giren temel düzenleyici mekanizmadır. Bu süreçte, endotel hücrelerinden salınan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) merkezi bir rol oynar. Plazminojen, fibrin ve t-PA' ya bağlanarak aktif trombolitik enzim olan plazmine dönüşür. Oluşan plazmin, polimerize fibrin liflerini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerinin açığa çıkmasına neden olur. Ayrıca plazmin, fibrinogeni ve bazı pıhtılaşma faktörlerini de parçalayarak koagülasyon sürecinin sonlandırılmasına katkı sağlar (29).

Antikoagülasyon

Antikoagülanlar, trombüs oluşumunu ve mevcut trombüsün progresyonunu inhibe ederek koagülasyon kaskadının çeşitli basamaklarını baskılar. Bu mekanizma sayesinde antikoagülan tedavi, pıhtılaşmanın önlenmesinde temel bir role sahiptir (30). Yetersiz antikoagülasyon durumunda kanül veya oksijenatör trombozu gelişebileceği gibi, cerrahi sonrası dönemde intravasküler pıhtılaşma ve buna bağlı ciddi tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (31).

Antikoagülan İlaçlar

Antiplatelet ve antikoagülan ajanlar, trombozun önlenmesi ve tedavisinde antitrombotik yaklaşımın temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, antitrombotik tedavide kaydedilen önemli gelişmelere rağmen kanama, bu tedavilerin en önemli ve sınırlayıcı yan etkisi olmaya devam etmektedir (32). EKD

sırasında koagülasyon sisteminin aktivasyonunun önlenmesi amacıyla antikoagülasyon vazgeçilmezdir. Günümüzde kullanılan başlıca antikoagülan ilaç grupları arasında fraksiyonlanmamış heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler, danaparoid, K vitamini antagonistleri ve direkt trombin inhibitörleri yer almaktadır (33). Güvenilirliği, etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle heparin, KPB için standart antikoagülan ajan olarak kabul edilmektedir (2). Bununla birlikte, heparinin kontrendike olduğu veya tercih edilmediği durumlarda, bitkisel ya da kimyasal kaynaklı alternatif antikoagülan ajanların klinik kullanımı da mevcuttur.

Heparin

Antikoagülan tedavinin klinik uygulamadaki tarihi, 1916 yılında heparinin keşfiyle başlamış; bunu 1950 yılında ilk oral antikoagülan ajan olan warfarinin kullanıma girmesiyle genişlemiştir (34). Heparin, esas olarak mast hücrelerinde, daha düşük seviyelerde ise bazofillerde sentezlenen, yüksek derecede sülfatlanmış bir glikozaminoglikandır. Molekül ağırlığı 3.000-30.000 Dalton (Ortalama 15.000 Dalton) arasında değişen, negatif yüklü bir heparin, intravenöz veya subkutan yolla uygulanabilmektedir (35). Heparinin başlıca antikoagülan ve antitrombotik etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuvar, antitümör ve antiviral etkiler dahil olmak üzere çeşitli pleiotropik farmakolojik özellikleri de tanımlanmıştır (36). Klinik pratikte heparinler; fraksiyonlanmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin

(DMAH) ve sentetik pentasakkarit türevi olan fondaparinuks şeklinde sınıflandırılmaktadır. Heparinin antikoagülan etkisi, özgül pentasakkarit dizisi aracılığıyla antitrombine bağlanması ve başta trombin (faktör IIa) olmak üzere çeşitli koagülasyon faktörlerinin inaktivasyonunun hızlandırılması yoluyla gerçekleşmektedir (37).

Heparinin sınıflandırılması

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Fraksiyone Heparin, DMAH)

DMAH, biyolojik olarak mast hücrelerinde sentezlenen heparinin fraksiyonlanmasıyla elde edilen antikoagülan ajanlardır ve ticari preparatları çoğunlukla domuz bağırsak mukozasından, daha nadir olarak sığır akciğerinden türetilmektedir. Standart (fraksiyonlanmamış) heparinin kimyasal veya enzimatik yöntemlerle parçalanması sonucu elde edilen bu ajanların ortalama molekül ağırlıkları yaklaşık 4.000–6.000 Dalton arasındadır (38). DMAH' ların antikoagülan etkisi esas olarak faktör Xa inhibisyonu üzerinden gerçekleşmekte olup, trombin üzerindeki etkileri fraksiyonlanmamış heparine kıyasla daha zayıftır. Daha öngörülebilir farmakokinetik özelliklere sahip olmaları nedeniyle çoğu klinik durumda rutin laboratuvar izlemi gerektirmezler; gerekli durumlarda antikoagülan etkinlik anti-faktör Xa düzeyleri ile değerlendirilebilir. Protamin sülfat ile antikoagülan etkileri yalnızca kısmen geri döndürülebilmektedir. Bu farmakolojik özellikleri nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparinler; kardiyopulmoner bypass sırasında, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

devrelerinde, mekanik kapak protezli hastalarda ve yüksek tromboz ile eşzamanlı kanama riski taşıyan kritik hastalarda tercih edilmemekte; bu klinik durumlarda UFH standart ajan olarak kullanılmaktadır (39). Standart (fraksiyonlanmamış) heparinden farklı olarak, DMAH, başlıca eliminasyon yolu renal yoldur. Bu nedenle böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ve aşırı obez bireylerde doz ayarlaması ile birlikte anti-faktör Xa düzeyleri üzerinden laboratuvar izlemi gerekebilir. DMAH' lar, kararsız anjina pectoris tedavisinde ve uygun seçilmiş olgularda iskemik inmenin akut ve subakut döneminde antikoagülan tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca mekanik kapak replasmanı yapılan hastalarda, oral antikoagülanların kontrendike olduğu ya da geçici olarak kullanılamadığı durumlarda köprüleme (bridging) tedavisi kapsamında endikedir (4).

Standart Heparin (Unfraksiyone Heparin, UFH)

UFH, ticari olarak domuz bağırsak mukozası veya sığır akciğeri kaynaklı olarak elde edilmektedir. Yüksek molekül ağırlıklı ve heterojen yapıda bir polisakkarit karışımı olup ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 15.000 Dalton'dur. Antikoagülan etkisini AT III' e bağlanarak gösterir; oluşan heparin-antitrombin III kompleksi aracılığıyla başta faktör IIa (trombin) ve faktör Xa olmak üzere, daha düşük oranda aktif faktörler IX, XI ve XII' nin yanı sıra plazmin ve kallikreinin inaktivasyonunu geri dönüşümsüz biçimde hızlandırır (40). Klinik ACT veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

ile izlenmektedir. Kardiyopulmoner bypass sırasında hızlı etki başlangıcı, güçlü antikoagülan etkinliği ve protamin sülfat ile tamamen geri döndürülebilir olması nedeniyle UFH, standart antikoagülan ajan olarak tercih edilmektedir (41). Protamin sülfat, heparinin antikoagülan etkisini etkin biçimde nötralize edebilmektedir. Klinik pratikte kullanılan standart heparin preparatlarına Liquemine, nevparin, panheparin, fragmin, heparin nova, calciparine (ticari isimleri) örnek olarak verilebilir Heparin kullanımına bağlı çeşitli komplikasyonlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sık ve klinik açıdan en önemli komplikasyon kanamadır. Ayrıca heparin ilişkili trombositopeni (HIT), hayvansal kaynaklı olmasına bağlı alerjik ve kutanöz reaksiyonlar, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, osteoporoz, hipoaldosteronizm ve nadiren hipersensitivite reaksiyonları görülebilmektedir (42).

Heparin Alternatifleri

Heparin ve DMAH' ların kontrendike olduğu, yetersiz kaldığı veya özel klinik durumların varlığında, alternatif antikoagülan ajanların kullanımı gündeme gelmektedir.

Direkt Trombin İnhibitörleri

Direkt trombin inhibitörleri, heparinden bağımsız etki gösteren ve antikoagülan etkileri için AT III' e ihtiyaç duymayan ajanlardır. Bu ilaçlar, trombini doğrudan inhibe ederek koagülasyon kaskadını baskılar.

Bivalirudin

Bivalirudin, doğal bir trombin inhibitörü olan hirudinin sentetik bir analoguna dayanan antikoagülan bir moleküldür (43). Doğrudan trombin inhibitörü olarak etki gösteren bivalirudin, özellikle HIT varlığında tercih edilmektedir ve perkütan koroner girişimler ile KPB sırasında güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir (44).

Argatroban

Argatroban, L-argininden türetilmiş sentetik bir direkt trombin inhibitörüdür ve trombinin aktif bölgesini spesifik olarak bloke ederek AT III' ten bağımsız şekilde etki gösterir. İlacın başlıca metabolizma yolu hepatik olduğundan, böbrek yetmezliği bulunan HIT hastalarında önemli bir klinik avantaj sağlamaktadır (45).

Faktör Xa İnhibitörleri

Dolaylı Xa İnhibitörü

Danaparoid

Danaparoid, glikozaminoglikanlardan oluşan, ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 5.500 Dalton olan, düşük molekül ağırlıklı ve kısa yarı ömürlü bir heparinoid türevidir. Ticari olarak domuz bağırsak mukozasından elde edilmektedir. Antikoagülan etkisi esas olarak faktör Xa inhibisyonu üzerinden gerçekleşmekte olup trombin aktivitesi üzerindeki etkisi sınırlıdır; kanama eğilimi düşük

ve fibrinolitik sistem üzerindeki etkileri minimaldir. Subkutan yolla uygulanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı durdurulmuş olmakla birlikte, Avrupa ülkeleri ve Japonya dâhil olmak üzere birçok ülkede klinik olarak mevcuttur. Ancak KPB sırasında aşırı kanama ve tromboz riskine yol açabilmesi nedeniyle güvenilir bir antikoagülan ajan olarak kabul edilmemektedir (46).

Fondaparinux

Fondaparinux, subkutan yolla uygulanan, sentetik bir pentasakkarit olup antikoagülan etkisini selektif faktör Xa inhibisyonu üzerinden gösterir. Öngörülebilir farmakokinetik özellikleri sayesinde rutin laboratuvar koagülasyon izlemi gerektirmez. HIT antikorlarıyla nadiren çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle, HIT öyküsü bulunan hastalarda alternatif bir antikoagülan ajan olarak değerlendirilebilmektedir (47).

Direkt Oral Xa İnhibitörleri (DOAK)

Dabigatran

Dabigatran, oral ön ilaç formu olan dabigatran eteksilatin bağırsak, karaciğer ve plazmadaki esterazlar tarafından hidrolize edilmesiyle oluşan aktif bir direkt trombin inhibitörüdür (48). Dabigatran, trombinin aktif bölgesine bağlanarak hem serbest trombini hem de fibrine bağlı trombini inhibe eder ve böylece koagülasyon kaskadının son basamağını doğrudan baskılar (49).

Rivaroksaban

Rivaroksaban, faktör Xa' nın rekabetçi ve doğrudan bir inhibitörüdür. Hem serbest faktör Xa' yı hem de protrombinaz kompleksi içerisindeki faktör Xa' yı inhibe ederek trombin oluşumunu engeller. Oral uygulamayı takiben hızla absorbe olur ve kısa sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır (50).

Apiksaban

Apiksaban, faktör Xa'nın doğrudan ve geri dönüşümlü bir inhibitörü olup serbest faktör Xa' yı, protrombinaz kompleksi içindeki faktör Xa'yı ve trombositlere bağlı faktör Xa' yı inhibe eder. Bu özellikleri sayesinde trombin oluşumunu etkili biçimde azaltır (48).

Edoksaban

Edoksaban, yüksek derecede seçici, doğrudan ve geri dönüşümlü bir faktör Xa inhibitörüdür. Serbest faktör Xa' nın yanı sıra protrombinaz kompleksi içindeki faktör Xa' yı da inhibe eder. Mekanik kapak replasmanı yapılan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Klinik pratikte venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadır (51).

Vitamin K Antagonistleri

Varfarin

Warfarin, yaygın olarak kullanılan bir oral antikoagülan olup özellikle mekanik kalp kapağı replasmanı yapılan hastalarda altın

standart tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte varfarinin terapötik etkisi; çok sayıda ilaçla ve K vitamini açısından zengin besinlerle etkileşime girmesi, ayrıca yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, genetik polimorfizmler, tedaviye uyum ve eşlik eden klinik durumlar gibi çok sayıda faktörden etkilenebilmektedir (52). Bu değışkenlik nedeniyle varfarin tedavisi düzenli INR izlemi gerektirir. Varfarin, hastalar parenteral antikoagölan ajanlarla köprülendikten ve trombosit sayıları güvenli düzeye ulaştıktan sonra, güvenli bir alternatif oral antikoagölan seçenek olarak klinik kullanımda yerini korumaktadır (53).

Antitrombin Konsantreleri

Heparin direnci; AT III eksikliği, faktör VIII düzeylerinde artış veya heparin bağlayıcı proteinlerin artışı gibi mekanizmalar sonucunda gelişebilmektedir. KPB sırasında yeterli dozda heparin uygulanmasına rağmen ACT değerlerinin hedef düzeye ulaşmaması heparin direnci olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda tedavi, heparine verilen yanıtla bağılı olarak taze donmuş plazma (TDP) veya eksikliği gidermek amacıyla antitrombin III konsantrisi uygulanmasını içermektedir (8). AT III, trombin ve diğerk aktif koagölasyon faktörlerini inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür ve heparinin antikoagölan etkisi için temel kofaktör görevi görür (54).

Antiplalet Ajanlar (Antikoagulan Olmayan Alternatif Yaklaşım)

Antiplalet ajanlar trombin inhibisyonu sağlamaz; bununla birlikte bazı özel klinik senaryolarda antikoagulanlara alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar oral ve parenteral formlar halinde sınıflandırılmakta; oral antiplalet ajanlar ise etki mekanizmalarına göre alt gruplara ayrılmaktadır. Aspirin, klinik kullanıma giren ilk antiplalet ajan olup siklooksijenaz (COX) inhibitörü olarak etki gösterir. Diğer oral antiplalet ajanlar arasında klopidoğrel, tikagrelor, prasugrel, silostazol ve dipiridamol yer almaktadır (55). Son yıllarda yayımlanan güncel kılavuzlar doğrultusunda, akut koroner sendromlu hastalarda aspirine ek olarak prasugrel ve tikagrelor gibi daha güçlü P2Y₁₂ inhibitörlerinin tedavi rejimlerine dâhil edilmesi önerilmektedir (56).

Direkt Trombin İnhibitörleri (DTİ)

DTİ, trombinin prokoagulan ve protrombotik etkilerini doğrudan baskılayan antikoagulan ajanlardır. Bu ilaçların başlıca kullanım avantajları arasında AT III gibi kofaktörlere ihtiyaç duymamaları, heparine bağımlı antikor oluşumuna yol açmamaları ve bu antikorlarla etkileşime girmemeleri yer almaktadır. Ayrıca trombosit aktivasyonuna neden olmamaları önemli bir avantaj sağlarken, çoğu ajan için özgül bir antidot bulunmamaktadır (57).

ACT Ölçümü ve Antikoagülasyon İzlemi

Uygulanan heparin dozunun yeterliliği, ACT ölçümlerinin belirli aralıklarla yapılmasıyla değeriendirilir. Heparin veya heparin benzeri antikoagülan ajan kullanmayan bireylerde normal ACT değeri 80–140 saniye aralığındadır (58). EKD gibi yüksek doz heparin kullanımının söz konusu olduğu ve sonuçların hızla elde edilmesinin gerekli olduğu klinik durumlarda, aPTT testi antikoagülasyon izlemi için sınırlı bilgi sağlar. aPTT, yüksek doz heparinin antikoagülan etkisini yeterli doğrulukta yansıtamadığından, bu tür uygulamalarda tercih edilmemektedir. Bu nedenle, antikoagülasyonun izlenmesinde ACT testi, özellikle EKD ve KPB sırasında hızlı, pratik ve güvenilir bir yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (59). KPB başlatılmadan hemen önce, intravasküler pıhtı oluşumunun önlenmesi ve yeterli antikoagülasyonun sağlanması amacıyla hastaya intravenöz yolla 3–4 mg/kg (yaklaşık 300–400 Ü/kg) dozunda heparin uygulanmaktadır (60).

Nötralizasyon ve protamin

EKD’ nin sonlandırılmasının ardından, heparine bağı antikoagülasyonun geri çevrilmesi amacıyla klinik uygulamada en sık protamin kullanılmaktadır. Uygun dozda protamin uygulanması, heparinin antikoagülan etkisini etkin biçimde nötralize ederek postoperatif kanama riskinin azaltılmasına katkı sağlar. Genel olarak, uygulanan her 100 Ü heparin için 1–1,3 mg protamin dozu önerilmektedir (61).

Protaminler, spermatozoa çekirdeğinde DNA' nın sıkı paketlenmesi ve stabilizasyonunda görev alan histonlara yapısal olarak benzeyen, küçük, nükleer, bazik, arginin açısından zengin ve pozitif yüklü proteinlerdir (62). Protamin, insan bağ dokusu mast hücrelerini doğrudan aktive ederek histamin salınımına yol açabilmektedir; ancak bu etki, genellikle klinik uygulamada kullanılan standart dozların üzerinde konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır (63). Heparinin protamin ile nötralizasyonu, aktive trombositlerden salınan ve heparin bağlayıcı bir protein olan trombosit faktörü 4 (PF4) tarafından da modüle edilmektedir. PF4, heparin nötralizasyonunda protamine tamamlayıcı etki gösterir ve ekstrakorporeal dolaşım sırasında artan PF4 salınımı, protamin-heparin kompleksinin stabilitesine katkıda bulunur (64). KPB eşliğinde kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda, fraksiyonlanmamış heparinin varlığında protamin sülfat genellikle 250 mg'a kadar olacak şekilde, hızlı bolus uygulamaya bağlı gelişebilecek advers etkileri azaltmak amacıyla yaklaşık 5 dakika süren intravenöz infüzyon şeklinde verilmektedir. Protamin dozlamasındaki hatalar klinik açıdan önemlidir; yetersiz dozlama rezidüel heparinizasyona, aşırı dozlama ise protaminin antikoagülan etkisine bağlı olarak artmış kanama riskine ve hasta morbiditesinde yükselmeye yol açabilmektedir (61). Protamin kullanımıyla ilişkili en sık bildirilen advers etkiler arasında sistemik hipotansiyon, pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon, bronkokonstriksiyon, bradikardi ve alerjik/anafilaktoid reaksiyonlar yer almaktadır.

Özellikle daha önce NPH (izofan) insülin veya protamin içeren insülin preparatları kullanmış hastalar, protamin reaksiyonları açısından yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir. Her 100 Ü protamin çinko insülinde yaklaşık 2,8 mg, 100 Ü izofan (NPH) insülinde ise yaklaşık 0,5 mg protamin bulunduğu bildirilmektedir (65). Antikoagülasyon ve bu etkinin geri çevrilmesine yönelik yeni farmakolojik ajanlar üzerine devam eden araştırmalara rağmen, günümüzde kalp cerrahisinde antikoagülasyon ve antikoagülasyonun nötralizasyonu için heparin ve protamin, klinik uygulamadaki altın standart konumlarını korumaktadır (66).

Protamin Alternatifi İlaçlar

Protamin, günümüzde heparin kaynaklı antikoagülasyonun geri çevrilmesi için klinik kullanıma onaylanmış tek ajan olmaya devam etmektedir. Hexadimethrine, PF4 ve heparinaz gibi çeşitli ajanlar, in vitro çalışmalar ve sınırlı olgu serilerinde heparin nötralizasyon potansiyeli göstermiş olmakla birlikte, rutin klinik kullanıma girmemiştir (58). Bununla birlikte, protamin alerjisi veya kontrendikasyonu bulunan hastalarda heparin antagonisti olarak bazı alternatif ajanlar değerlendirilmiştir. Bunlar arasında:

Toluidin mavisi

Toluidin mavisi, heparin antagonisti olarak 5 mg/kg dozunda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde veya 0,2–0,3 g oral formda uygulanabilmektedir (67). Ancak klinik deneyim sınırlıdır ve rutin kullanımda yer almamaktadır.

Heksadimetrim bromür

Heksadimetrim bromür, protamine benzer şekilde polikasyonik özellik gösteren, ancak sentetik kökenli bir bileşiktir. Heparin ile kompleks oluşturarak antikoagülan etkisini tersine çevirebilir ve özellikle protamin alerjisi öyküsü bulunan hastalarda kullanıldığı bildirilmiştir. Uygulamada, heparin miktarına eşdeğer dozda, 1 mg/mL konsantrasyonda ve yaklaşık 15 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde verilmektedir (12).

Trombosit Faktörü 4 (PF4)

PF4, trombositlerde depolanan ve trombosit aktivasyonu sırasında salınan bir heparin bağlayıcı proteindir. Heparine bağlanarak antikoagülan etkisini nötralize eder ve trombositoz varlığında heparin direncinin potansiyel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Rekombinant DNA teknolojileriyle üretilen PF4, kardiyak kateterizasyon ve kardiyak cerrahi sonrası hastalarda incelenmiş ve heparin nötralizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (68).

Heparinaz

Heparinaz, heparinin alfa-glikozidik bağlarını hidrolize ederek antikoagülan aktivitesi olmayan fragmanlara ayıran bir enzimdir. Kalp cerrahisi sonrası hastalarda değerlendirilmiş olmasına rağmen, heparinaz ile tedavi edilen olgularda artmış

kanama riski saptanmış ve bu nedenle klinik kullanım için hiçbir zaman onay almamıştır (69).

Andeksanet alfa

Andeksanet alfa, başlıca faktör Xa inhibitörlerinin geri çevrilmesi amacıyla geliştirilmiş rekombinant bir ajandır ve deneysel çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler ile fraksiyonlanmamış heparinin etkilerini de kısmen tersine çevirebildiği gösterilmiştir (70). Ancak kalp cerrahisi gerektiren hastalarda kullanımı, potansiyel olarak heparin direncine yol açabileceği için dikkatle değerlendirilmelidir (71).

Kaynakça

1. Barry AE, Chaney MA. London, M.J. Anesthetic management during cardiopulmonary bypass: a systematic review. Anesth Analg. 2015; 120(4):749-69.
2. Bartoszko J, Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. J Thromb Haemost. 2021;19(3):617-32.
3. Tauber H, Ott H, Streif W, Weigel G, Loacker L, Fritz J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. Anesth Analg. 2015;120(4):730-6.

4. Turan G. Koagölasyon Mekanizmaları ve Antikoagölülan İlaçlar. Boğaziçi Tıp Dergisi. 2016;3(2):71–5.
5. Esper SA, Levy JH, Waters J, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in adults: A review of anticoagulation monitoring and transfusion. Anesthesia & Analgesia. 2014;118(4):731-43.
6. Oral H. Koagölasyon testlerinin değerlendirilmesi ve hemostaz. Aksu S, editör. Konsültasyon Hematolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. 13-9.
7. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015;50(4):326-36.
8. Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2013;116(6):1210-22.
10. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
11. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK. Primary haemostasis: Newer insights. Haemophilia. 2014;20 Suppl 4:15–22.
12. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis,

thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016;53(6):409–30.

13. Vilahur G., Gutiérrez M., Arzanauskaite M., Mendieta G., Ben-Aicha S., Badimon L. Intracellular platelet signalling as a target for drug development. *Vascul Pharmacol.* 2018;111:22–5.

14. Riddel JP, Jr. Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol. Nurs.* 2007;24(3):123–31.

15. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(3):331-8.

16. Norris LA. Blood coagulation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003;17(3):369–83.

17. Morrissey JH, Broze Jr GJ. Tissue factor and the initiation and regulation (TFPI) of coagulation. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2013. pp. 163–178.

18. Tankersley DL, Finlayson JS. Kinetics of activation and autoactivation of human factor XII. *Biochemistry.* 1984;23(2):273–9.

19. Greenberg CS, Miraglia CC, Rickles FR, Shuman MA. Cleavage of blood coagulation factor XIII and fibrinogen by thrombin during in vitro clotting. *J. Clin. Investig.* 1985;75(5):1463–70.
20. Mari D, Ogliari G, Castaldi D, Vitale G, Bollini EM, Lio D. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing.* 2008;5:12.
21. Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood.* 2019;134(26):2346-53.
22. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects and acquired disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(8):805–812.
23. Zhang S, Dong S, Hou Z, Liu S, Lyu C, Zhou H, et al. Novel insights into inherited protein C deficiency from an interactive PROC variant database. *J Thromb Haemost.* 2025;23(11):3601-14.
24. Gierula M., Ahnström J. Anticoagulant protein S—new insights on interactions and functions. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2801–11.
25. Alshaikh NA. Protein S: a Central Regulator of Blood Coagulation. *Clin Lab.* 2022;68(8).
26. Petri A, Sasikumar P, Folgado PB, Jones D, Xu Y, Ahnström J, et al. TFPI α anticoagulant function is highly dependent on protein S in vivo. *Sci Adv.* 2024;10(5):eadk5836.

27. Ahnström J, Petri A, Crawley JTB. Tissue factor pathway inhibitor – cofactor-dependent regulation of the initiation of coagulation. *Curr Opin Hematol*. 2024;31(6):315–20.
28. Lamponi S. Bioactive Natural Compounds with Antiplatelet and Anticoagulant Activity and Their Potential Role in the Treatment of Thrombotic Disorders. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1095.
29. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(18):14179.
30. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411–20.
31. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus*. 2016;14(2):175-84.
32. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):333-52.
33. Hao C, Xu H, YuL, Zhang L. Heparin: an essential drug for modern medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:1-19.
35. Lindahl U, Li JP. Heparin- An old drug with multiple potential targets in Covid-19 therapy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2422-4.

36. Mulloy B, Hogwood BJ, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of heparin and related drugs. Pharm Rev.2016; 68 (1):76-141.
37. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight Heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126 (3 Suppl):188S-203S.
38. Ferhanoğlu B. Antikagulan tedavi. In Altıparmak R, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı, eds. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. p.319-21
39. Turaç N, Ünsal A. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Uygulaması. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2020;23(1):169-75.
40. Ontaneda A, Annich GM. Novel surfaces in extracorporeal membrane oxygenation circuits. Front Med (Lausanne). 2018;5:321.
41. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(7):1094-6.
42. Dökmeci İ, Dökmeci H. Sağlık Yüksekokulları için Farmakoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2015. p.201-7.
43. Nowak G. Pharmacology of Recombinant Hirudin. Semin. Thromb. Hemost. 2002;28(5):415–24.

44. Bain J, Meyer A. Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(17 Suppl 2):S104-9.
45. Fitzgerald D, Murphy N. Argatroban: A synthetic thrombin inhibitor of low relative molecular mass. *Coron. Artery Dis.* 1996;7(6):455–8.
46. Bauersachs RM, Lindhoff-Last E, Klamroth R, Koster A, Schindewolf M, Magnani H. Danaparoid—Consensus Recommendations on Its Clinical Use. *Pharmaceuticals(Basel).* 2024; 17(12):1584.
47. Warkentin TE, Davidson BL, Büller HR, Gallus A, Gent M, Lensing AWA, et al. Prevalence and risk of preexisting heparin-induced thrombocytopenia antibodies in patients with acute VTE. *Chest.* 2011;140(2):366-73.
48. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2016;172(3):315–36.
49. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin. Pharmacokinet.* 2008;47(5):285–95.
50. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):514-21.

51. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743–53.
52. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:14-21.
53. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018; 2(22):3360–92.
54. Weiss RJ, Esko JD, Tor Y. Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Org Biomol Chem*. 2017;27(27):5656–68.
55. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. 2022. In: StatPearls.
56. Marcucci R, Patti G, Calabrò P, Gori AM, Grossi G, Cirillo P, et al. Antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: Real-world data from the START-Antiplatelet Italian Registry. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219676.
57. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):581-92.

58. Lemmer JH Jr, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(2):213-17.
59. Svenmarker S, Appelblad M, Jansson E, Häggmark S. Measurement of the activated clotting time during cardiopulmonary bypass: differences between Hemotec ACT and Hemochron Jr apparatus. *Perfusion*. 2004;19(5):289-94.
60. Frederiksen JW: Cardiopulmonary bypass in humans: bypassing unfractionated heparin. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(4):1434-43.
61. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk AB. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):914–27.
62. Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biol*. 2007;8(9):227.
63. Levy JH, Ghadimi K, Kizhakkedathu JN, Iba T. What’s fishy about protamine? Clinical use, adverse reactions, and potential alternatives. *J Thromb Haemost*. 2023;21(7):1714-1723.
64. Mixon TA, Dehmer GJ. Recombinant platelet factor 4 for heparin neutralization. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(3):369-77.
65. Srivastava V, Saravanan P, Abraham J, Au J. Successful on-pump coronary artery bypass without using protamine. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):608-10.

66. Bouraghda A, Gillois P, Albaladejo P. [Alternatives to heparin and protamine anticoagulation for cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Can J Anaesth*. 2015;62(5):518-28.
67. D’Ilario L, Francolini I, Martinelli A, PiozziInsight A. into the Heparin–Toluidine Blue (C.I. Basic Blue 17) interaction. *Dyes and Pigments*. 2009;80:343–8.
68. Demma L, Levy JH. A case series of recombinant platelet factor 4 for heparin reversal after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2012;115(6):1273-8.
69. Stafford-Smith M, Lefrak EA, Qazi AG, Welsby IJ, Barber L, Hoeft A, et al. Members of the Global Perioperative Research Organization. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2005;103(2):229-40.
70. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):115-22.
71. Levy JH, Connors JM. Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies. *N Engl J Med*. 2021;385(9):826-32.

BÖLÜM 4

KORONER ANJİYOGRAFI SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

CANAN AYDOĞAN¹

1.Giriş

Koroner anjiyografi (KA), koroner arter hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Genellikle güvenli bir prosedür olmasına rağmen, koroner anjiyografi esnasında %0,3-1 arasında klinik önem taşıyan komplikasyonlar görülmektedir. (1).

Bu komplikasyonlar; kullanılan kontrast maddeye, vasküler giriş yerine, işlem süresine, kullanılan cihazlara, operatör deneyimine ve en önemlisi hastanın bireysel risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Girişim genellikle ana femoral arter üzerinden yapıldığından, komplikasyonlar da bu bölgeyi ilgilendirmektedir. Femoral arter psödoanevrizması, tromboemboli, derin ven trombozu (DVT), arteriyovenöz fistül, kanama, ve hematoma bu komplikasyonlardan bazılarıdır (2). Kadın cinsiyet, ileri yaş, ateroskleroz, antikoagülan ilaç kullanımı, obezite ve hipertansiyon bu komplikasyon gelişimini artıran risk faktörleri

¹ Uzm.Dr, Konya Numune Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Konya, Türkiye Orcid: 0000-0003-0570-3461

arasındadır. Tanı koymada renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) önemli yere sahiptir (3). Komplikasyonlar hastanın hastanede kalma süresini uzatmakta ve mortaliteyi artırmaktadır.

Bu kitap bölümünde, koroner anjiyografi sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlar, tanı yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları anlatılacaktır. Aynı zamanda, komplikasyonların önlenmesine yönelik önerilere yer verilecek; böylece bu invaziv işlemin güvenliğini artırmaya yönelik bütüncül bir yaklaşım hedeflenecektir.

2. Vasküler Komplikasyonlar

Koroner anjiyografi sonrasında gelişen vasküler komplikasyonlar, girişimsel işlemin morbidite ve mortalitesini artıran önemli olaylardır. Bu olayların en sık karşılaşılanları hematom, pseudoanevrizma, arteriovenöz fistül, retroperitoneal kanama ve ekstremité iskemisidir.

2.1. Hematom ve Kanama

Koroner anjiyografi sonrası en sık görülen vasküler komplikasyonlar arasında hematom ve kanama yer almaktadır. Özellikle femoral arter yoluyla gerçekleştirilen girişimlerde bu komplikasyonların insidansı daha yüksektir. Lokal hematomlar genellikle konservatif tedavi ile gerilerken, geniş hematomlar retroperitoneal kanamaya kadar ilerleyerek ciddi morbiditeye ve mortaliteye yol açabilir (4).

Kanamamanın başlıca nedenleri arasında antikoagülan veya antitrombotik tedavilerin eşzamanlı uygulanması, ponksiyon yerinin yanlış olması (arterin alt duvarı), arter duvarında travma ve yetersiz hemostaz uygulamaları sayılabilir(5).Klinik olarak, hastada ponksiyon bölgesinde ağrı, şişlik olur ve hipotansiyon gelişir. Ayrıca laboratuvarında hemoglobin değeri düşüş ile kendini gösterebilir. Geniş hematomlar siyatik sinire bası yaparak nörolojik semptomlara

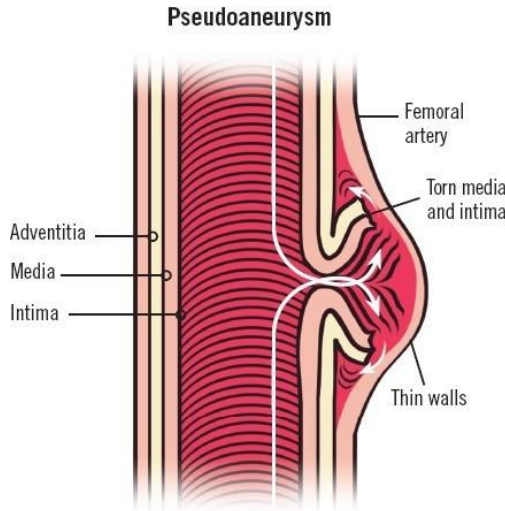
da yol açabilir (6) Tanıda fizik muayene ve hemogramda düşüklük önemli olsa da, şüpheli durumlarda bilgisayarlı tomografi ile retroperitoneal hematoma dışlanmalıdır.

Tedavi yaklaşımı hematomun büyüklüğüne ve hastanın hemodinamik durumuna göre değişkenlik gösterir. Küçük hematomlarda lokal kompresyon, yatak istirahati ve sıvı replasmanı genellikle yeterlidir. Ciddi hematomlarda ise kan transfüzyonu, invaziv radyolojik girişim (embolizasyon gibi) ya da cerrahi müdahale gerekebilir (7)

2.2. Pseudoanevrizma

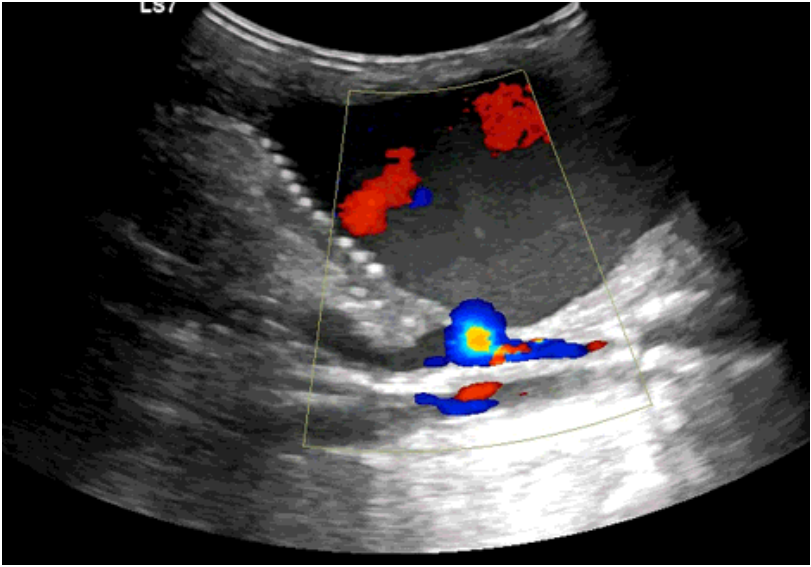
Psödoanevrizma, arter duvarının tam kat yırtılması sonucu kanın çevre dokulara sızması ve bu alanda fibröz bir kapsül içinde toplanması ile oluşur (Şekil 1) (8). Gerçek bir damar duvarı katmanı içermez; bu yönüyle gerçek anevrizmadan ayrılır. Genellikle arteriyel ponksiyonun olduğu bölgede gelişir (9).

Şekil 1 Femoral Arter Ponksiyonu Sonrası Gelişen Pseudoanevrizma görüntüsü



Hastalar genellikle işlem sonrası birkaç saat ile gün içinde ortaya çıkan ağrılı, şişlik ile başvururlar. Stetoskopla dinlenildiğinde şişlik üzerinde üfürüm duyulabilir. Bazı olgularda spontan gerileme olabilirken, büyük veya hızlı büyüyen lezyonlar ciddi kanamaya neden olabilir (10). Tanıda altın standart Doppler ultrasonografidir. Psödoanevrizmada klasik olarak yinelenen “to-and-fro” akım paterni görülür. (Şekil 2) Nadiren tanı için BT anjiyografi gerekebilir (11).

Şekil 2 Femoral Arter Pseudoanevrizmasının Ultrasonografi Görüntüsü



Tedavi hastanın klinik durumuna ve lezyonun büyüklüğüne göre değişir: Küçük, asemptomatik psödoanevrizmalar konservatif izlemle kendiliğinden gerileyebilir (12).

Semptomatik psödoanevrizmalarda ultrason eşliğinde o bölgeye trombin enjeksiyonu uygulanabilir. Bu yöntem minimal invaziv bir yaklaşımdır.ve başarı oranı yüksektir. Cerrahi onarım, trombin enjeksiyonuna yanıt vermeyen veya enfekte psödoanevrizmalarda tercih edilir (13).

2.3. Arteriovenöz Fistül

Arteriovenöz fistül (AVF),arter ponksiyonu esnasında venin de yanlışlıkla delinmesiyle arter ile komşu ven arasında anormal bir bağlantının oluşmasıyla karakterizedir. Nadir görülmekle birlikte, önemli klinik sonuçlara yol açabilir. Femoral bölgedeki anatomik yakınlık bu riski artırır. Girişim sırasında arteriyel ponksiyonun düşük açıyla yapılması, büyük kılavuz kateter kullanımı, antikoagülan ya da trombolitik tedavi altında işlemin yapılması ve operatörün deneyimsiz olması, AVF gelişiminde başlıca risk faktörleridir (14).

AVF'ler genellikle girişimden günler veya haftalar sonra semptom verir. Tipik bulguları; girişim yerinde devamlı üfürüm, palpabl thrill, şişlik ve hassasiyettir (15). Tanı çoğunlukla fizik muayene bulguları ve renkli Doppler Ultrasonografi ile konur USG'de fistül traktının görülmesi ve yüksek akımın tespiti tanı koydurucudur. Gerekirse BT anjiyografi kullanılabilir (16)

AVF tedavisi semptomlara, fistül boyutuna ve hemodinamik etkilerine bağlı olarak değişir. Küçük, asemptomatik AVF'ler sıklıkla kendiliğinden kapanır. Cerrahi Onarım: persistan, büyük ya da semptomatik AVF'lerde uygulanır. Bazı merkezlerde kapalı yöntemlerle embolizasyon veya stent yerleştirilmesi de mümkündür .Çoğu küçük AVF zamanla gerilerken, tedavi edilmeyen büyük AVF'ler zamanla kalp yetersizliği, venöz hipertansiyon ve vasküler bozulmalara yol açabilir. Tedavi sonrası nüks nadirdir ancak düzenli Doppler izlemi önerilir (17).

2.4. Retroperitoneal Kanama

Retroperitoneal kanama, özellikle femoral arter yoluyla yapılan işlemlerde görülür ve klinik olarak sessiz seyredebildiği için tanısı zor ve yaşamı tehdit eden bir durumdur

Femoral arter ponksiyonu ligamentum inguinale'nin proksimalinden yapılırsa retroperitoneal kanama riski artar. Klinik olarak ani hipotansiyon, taşikardi ve batında distansiyonla kendini gösterebilir (18).

KA sonrası retroperitoneal kanama, tüm vasküler komplikasyonların yaklaşık %0.15–0.49'unu oluşturur. Ancak, mortalite oranı %12'ye kadar çıkabilir, bu da erken tanı ve tedavinin önemini vurgular. Retroperitoneal kanama genellikle femoral arter ponksiyonu sırasında arterin çok proksimalinden veya ligamanın üzerindeki bir noktadan giriş yapılmasıyla oluşur. Bu durumda gelişen vasküler hasar, kanın retroperitoneal alana sızmasına neden olur. Başlıca risk faktörleri; yüksek ponksiyon (inguinal ligamanın üstünden), antikoagülan ve trombolitik tedavi, ileri yaş kadın cinsiyet, Hipertansiyon, obezitedir (19).

Retroperitoneal kanama genellikle gizli ve sessiz seyredebilir. Ancak bazı klinik belirtiler hastayı ele verir. Ani gelişen hipotansiyon takipne ve taşikardi alt abdominal ve flank ağrısı Hemoglobin düşüşü (klasik olarak 2 g/dL'den fazla) Özellikle girişim sonrası birkaç saat içinde gelişen açıklanamayan hipotansiyon varlığında bu komplikasyon akla gelmelidir (20).

Görüntüleme altın standarttır. Başlıca tanı yöntemi :kontrastlı abdominal BT'dir. Hem kanama varlığını hem de yayılımını gösterir. Ultrasonografi: hızlı tarama için kullanılabilir, ancak duyarlılığı düşüktür. Laboratuvarda Hemoglobin, hematokrit, koagülasyon testleri önemlidir

Tedavide stabil hastada yatak istirahati, sıvı ve kan transfüzyonu, antikoagülasyonun geçici olarak durdurulması önerilir. Hemodinamisi bozulmuş hastalarda BT anjiyografi sonrası girişimsel embolizasyon önerilir. Ciddi olgularda ise cerrahi eksplorasyon uygulanır ve yoğun bakım desteği verilir. Erken tanı ve müdahale, mortaliteyi belirgin şekilde azaltır (21).

3. Kardiyak Komplikasyonlar

3.1 Aritmi

3.1.1 Ventriküler Taşikardi/Fibrilasyon:

Koroner anjiyografi esnasında kateterin koroner arterlerin proksimal segmentlerini (özellikle de sol ana koroner arter (LMCA) veya sağ koroner arter (RCA) ostiumunu) uyardığında, iskemik alanlara kontrast madde verildiğinde veya kataterin ventrikül içine girmesi sonucu ventriküler taşikardi/fibrilasyon gelişebilir (22).

3.1.2 Bradikardi ve Asistoli:

Koroner anjiyografi esnasında özellikle sağ koroner arterin görüntülenmesi sırasında vagal stimülasyona bağlı bradikardi/asistol gelişebilir (23).

3.1.3 Supraventriküler Taşıaritmiler

Koroner anjiyografi esnasında anksiyete, kontrast madde irritasyonu veya sol ventrikül volüm yüklenmesi sonucu atriyal fibrilasyon ve flutter görülebilir (24).

Koroner anjiyografi esnasında aritmi geliştiğinde; tedavide aritminin tipine göre atropin, lidokain, amiodaron gibi antiaritmik ilaçlar veya kardiyoversiyon uygulanır.

3.2 Akut Koroner Sendrom (AKS)

Koroner anjiyografi esnasında kateter manipülasyonu, plak rüptürü, distal embolizasyon veya koroner diseksiyon sonucu NSTEMI veya STEMI gelişebilir (25). Özellikle daha önceden aterosklerotik hastalığı olan bireylerde risk fazladır. Tipik göğüs ağrısı, ST-T değişiklikleri ve Troponin yüksekliği ile tanı konur. Acil revaskülarizasyon gerekebilir.

3.3 Koroner Arter Diseksiyonu

İatrojenik diseksiyon genellikle kılavuz tel veya kateterin intima tabakasını zedelemesi ile oluşur. En sık sağ koroner arterde gözlenir (26). Küçük diseksiyonlar medikal tedaviyle izlenebilir. Ancak daha büyük diseksiyonlar için stentleme veya acil cerrahi gerekebilir.

3.4 Perikardiyal Tamponad (Rüptür veya Perforasyona Bağlı)

Nadirdir ancak mortalitesi yüksektir. Kateter veya telin ventrikül duvarını perforasyonu sonrası gelişir. Ani gelişen hipotansiyon, pulsus paradoksus ve boyun venöz dolgunluğunda artma şeklinde bulgu verir Tanı Ekokardiyografi ile konur. Acil perikardiyosentez veya cerrahi gerektirir. (27).

4. Nörolojik Komplikasyonlar

Koroner anjiyografi esnasında gelişen nörolojik komplikasyonların insidansı düşük olmasına rağmen kalıcı morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir.

Bu komplikasyonlar serebrovasküler olaylardan geçici bilişsel bozukluklara kadar geniş bir yelpazeyi kapsar ve hastaların hızlı değerlendirilip tedavi edilmesini gerektirir. Koroner anjiyografi sonrası iskemik inme insidansı genellikle %0.07–0.4 arasında bildirilmiştir (28). Ancak bu oran, eşlik eden risk faktörleri (AF, ileri yaş, aort ateroskleroza vb.) ile artış gösterebilir. Kardiyak cerrahi sonrası bu oran %2–5'e kadar çıkabilirken, yalnızca tanısal anjiyografide daha düşüktür (29).

4.1 İskemik İnme

Koroner anjiyografi sonrası en sık görülen majör nörolojik komplikasyondur. Mekanizmasında embolik olaylar başrol oynar:

Kateter manipölasyonu sırasında aortik arkusdan kopan plak embolisi, hava embolisi veya Atrial Fibrilasyon gibi ritim bozukluklarına baēlı kardiyemboli sonucu gelişebilir. Semptomlar genellikle işlem sırasında veya ilk 24 saat içinde ortaya çıkar (30).

4.2 Hemorajik İnme

Oldukça nadirdir. Genellikle yüksek doz antikoagölasyon (heparin, GP IIb/IIIa inhibitörleri) veya trombolitik tedaviye baēlı gelişir (31).

4.3 Geçici İskemik Atak (TIA)

Tam inme gelişmeden önce geçici nörolojik semptomlar olabilir. Genellikle 24 saatten kısa sürer.

4.4 Konfüzyonel Durumlar ve Geçici Global Amnezi

Özellikle yaşlı hastalarda görülebilir. Kontrast maddeye baēlı veya hipoperfüzyonla ilişkilidir. Klinik olarak geçici bilinç bulanıklığı, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ile kendini gösterir (32).

4.5 Nöbet

Kontrast maddeye baēlı nöroentoksisite veya hipoksik durumlarda görülebilir. Bu durum genellikle geri dönüşlüdür ancak ayırıcı tanıda epileptik nedenler dışlanmalıdır. Risk Faktörleri arasında Yaş > 75, Atrial fibrilasyon, aortik plak varlığı, Önceden geçirilmiş inme/TIA öyküsü, işlemin uzun sürmesi, Sol ventrikül trombüsü, Antikoagölün kullanımı vardır (33).

Nörolojik bulgular geliştiēinde hızlı tanı ve ayırıcı tanı önemlidir. Beyin BT ile akut kanama varlığı değerlendirilir. Difüzyon MR akut iskemik lezyonları saptamada altın standarttır. Karotis Doppler / BT anjiyografi ile Ekstrakraniyal arterlerde tıkanıklık veya disseksiyon değerlendirilir (34).

4.6 Yönetim

İskemik İnme gelişmişse; İlk 4,5 saat içinde Trombolitik tedavi (Alteplaz) uygulanabilir. 4,5 saatten sonra mekanik trombektomi endikasyonu araştırılmalıdır. Antiplatelet ajanlar, statin tedavisi ve antikoagülasyon başlanılmalıdır.

Hemorajik İnme geliştiğinde; Antikoagülan ve Antiagregan ajanların durdurulması gerekir. Beyin cerrahisi konsültasyonu ve destek tedavisi uygulanır

Konfüzyon/Nöbet geliştiğinde; Kontrast toksisitesi düşünülüyorsa sıvı replasmanı ve destekleyici tedavi önerilir Nöbet gelişirse antiepileptik ilaçlar başlanabilir (35).

Nörolojik komplikasyonların önlenmesi için;

- Kateter manipülasyonunun dikkatli yapılması
- Hava embolisinin önlenmesi için hava filtrelerinin kullanımı
- Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda uygun antikoagülasyonun sağlanması
- Aortik plak şüphesi varsa transradial yolun tercih edilmesi önerilir

Koroner anjiyografi sonrası nörolojik komplikasyonlar nadir görülse de ciddi sonuçlara neden olabilir. Riskli hastalarda işlem öncesi dikkatli değerlendirme hayati önem taşır. Klinik şüphe durumunda hızlı tanı ve müdahale, kalıcı nörolojik hasarın önlenmesinde önemlidir.

5. Alerjik Reaksiyonlar ve Böbrek Yetmezliği

Koroner anjiyografi esnasında kullanılan kontrast maddeler ve çeşitli ilaçlar istenmeyen sistemik etkiler doğurabilir. En sık karşılaşılan komplikasyonlardan ikisi alerjik reaksiyonlar ve kontrast nefropatisine bağlı akut böbrek yetmezliğidir (ABY) (36).

5.1.Alerjik Reaksiyonlar

Koroner anjiyografi sırasında kullanılan iyotlu kontrast maddeler, histamin salınımını tetikleyerek ya da non-immün mekanizmalarla alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu reaksiyonlar klasik tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarını taklit edebilir, ancak çoğunlukla non-IgE aracılıdır. Reaksiyonlar klinik şiddetlerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır ve şu bulgularla kendini gösterir.

- Hafif : Kaşıntı, ürtiker, nazal konjesyon
- Orta: Yaygın ürtiker, bronkospazm, taşikardi
- Şiddetli: Anafilaktik şok, kardiyovasküler kollaps, ödem ile bulgu verir (37).

Alerjik reaksiyon gelişimi için risk faktörleri; önceden kontrast maddeye reaksiyon öyküsünün olması, atopi, Astım varlığı ve Beta-blöker kullanımıdır (38). Alerjik reaksiyonları önlemek için profilakside Steroid ve antihistaminik ajanlarla premedikasyon önerilir. Tedavide anafilaksi geliştiğinde; Epinefrin, Oksijen, intravenöz sıvı replasmanı ve gerekirse entübasyon uygulanmalıdır (39).

5.2 Kontrast İlişkili Nefropati (KIN)

Kontrast ilişkili böbrek hasarı (Contrast-Induced Nephropathy, KIN), kontrast maddeye maruziyetten sonraki 48–72 saat içinde gelişen serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dL artış veya %50'den fazla yükselme ile tanımlanır (40).

Hastane kaynaklı akut böbrek yetmezliğinin ikinci en yaygın nedenidir. Özellikle yaşlılarda, diyabetik hastalarda ve önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde daha sık görülür. (41). Renal vazokonstriksiyon ve medüller hipoksi, oksidatif stres, kontrast maddenin doğrudan tübüler toksisitesine bağlı oluşabilir (42).

Risk Faktörleri; GFR <60 mL/dk, Diyabetes Mellitus, yüksek kontrast hacmi, dehidratasyon, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımıdır (NSAID, Aminoglikozid) (43).

Kontrast nefropatiyi önlemek için İzotonik Salin ile hidrasyon en etkili yöntemdir (1–1.5 mL/kg/saat, işlem öncesi 6–12 saat ve sonrası 6–12 saat) (44). Düşük ozmolar ya da izo-osmolar kontrast madde kullanımı N-asetilsistein (600–1200 mg oral, işlemden önce ve sonra) kullanımı bazı çalışmalarda önerilmiştir Spesifik tedavi yoktur. Gelişen akut böbrek hasarı destek tedavisi ile yönetilir. Ciddi vakalarda diyaliz gerekebilir (45).

6. Enfeksiyon

Koroner anjiyografi, genellikle güvenli kabul edilen bir işlemdir; ancak nadir de olsa enfeksiyon gelişebilir (%0.1–0.6) (46). En sık görülen enfeksiyonlar, giriş yeri enfeksiyonlarıdır ve genellikle femoral veya radial arterin ponksiyon alanında gözlenir (47). Diyabet, obezite, ileri yaş, hematoma varlığı, uzamış işlem süresi enfeksiyon riskini artırır (48).

Erken dönemde eritem, şişlik, ısı artışı ve hassasiyet görülebilir. Derin doku enfeksiyonlarında abse gelişebilir. Nadir durumlarda bakteriyemi veya sepsis gelişebilir

Tanı klinik değerlendirmeye konur. Gerekli durumlarda tam kan sayımı, CRP, kan kültürleri ve giriş yeri kültürleri istenebilir. Abse şüphesinde ultrasonografi yararlıdır (49).

Tedavide;

- Yüzeyel enfeksiyonlarda; Oral antibiyotikler (Örn. Amoksisilin-Klavulanat) kullanılır.
- Derin enfeksiyonlarda IV antibiyotikler (Örn. Seftriakson + Metronidazol) kullanılır ve gerekirse cerrahi drenaj yapılır.

- Sepsis durumunda; yoğun bakım takibi ve kan kültürüne göre tedavi düzenlenmesi gerekir (50).

İyi el hijyeni, aseptik teknik ve dikkatli girişim uygulaması enfeksiyonları büyük ölçüde önler. Rutin antibiyotik profilaksisi önerilmez, ancak yüksek riskli hastalarda değerlendirilebilir (51).

7. Psikolojik ve Diğer Komplikasyonlar

7.1 Vazovagal Reaksiyon

Koroner anjiyografi sırasında veya sonrasında parasempatik tonus artışı sonucu gelişebilir. Bradikardi, hipotansiyon ve senkopla kendini gösterebilir. Tedavide Trendelenburg pozisyonu uygulanmalı; bradikardi devam ederse atropin kullanılmalıdır (52).

7.2 Hava Embolisi

Nadiren görülür. Kateter aracılığıyla hava girişiyle gelişir. Yüzüstü pozisyon, %100 oksijen, hiperbarik oksijen tedavisi gerekebilir (53).

7.3 Mortalite

KA sonrası mortalite oranı %0.1'in altındadır, genelde altta yatan ciddi hastalığa bağlıdır (54).

8. Komplikasyonların Önlenmesi

Koroner anjiyografi, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan invaziv bir yöntemdir. İşlemin invaziv doğası nedeniyle vasküler, hematolojik, böbrek, alerjik ve nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların önlenmesi, hasta güvenliğini sağlamak ve hastane yatış süresini kısaltmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu komplikasyonların önlenmesine yönelik stratejiler şunlardır:

8.1. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Risk Stratifikasyonu

Komplikasyonları önlemenin ilk adımı, hastanın işlem öncesi kapsamlı değerlendirilmesidir. Özellikle yaşlı, diyabetik, kronik böbrek hastalığı veya koagülopati öyküsü olan hastalarda risk artar. Risk skorlamaları (örneğin, Mehran Skoru) kullanılarak kontrast nefropatisi riski önceden belirlenebilir (55).

8.2. Hidratasyon Protokolleri ile Kontrast Nefropatisi Önleme

Kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarı (ABH), sık karşılaşılan bir komplikasyondur. İzotonik salin (%0.9 NaCl) ile hidrasyon, ABH riskini azaltır. Protokollere göre işlem öncesi 6–12 saat ve işlem sonrası 12–24 saat boyunca 1 mL/kg/saat hızla sıvı verilmesi önerilir (56). Düşük osmolaliteli kontrast maddelerin tercih edilmesi de böbrek hasarı riskini azaltır (57).

8.3. Alerjik Reaksiyonların Önlenmesi

İyotlu kontrast maddeye karşı geçmişte alerji öyküsü bulunan hastalarda steroid (örn. prednizon) ve antihistaminik ajanlarla premedikasyonu önerilir. Ayrıca, alternatif kontrast ajanlar veya non-iyodlu görüntüleme yöntemleri de düşünülebilir (58).

8.4. Vasküler Komplikasyonların Önlenmesi

- Giriş Yeri Seçimi: Radial arter erişimi, femoral artere kıyasla daha az hematoma, psödoanevrizma ve retroperitoneal kanama ile ilişkilidir (59).
- Uygun Teknik ve Malzeme Kullanımı: Ultrason eşliğinde arter girişimi ve küçük kılıf (sheath) kullanımı, giriş yeri komplikasyonlarını azaltır. Kılıfın mümkün olan en kısa sürede çıkarılması da önemlidir (60).

- Antikoagülan Yönetimi: İşlem sırasında heparin kullanımı sırasında aktivasyon zamanı (ACT) yakından izlenmelidir. Aşırı antikoagülasyon vasküler komplikasyonları artırabilir (61).

8.5. Kanama ve Hematom Riskini Azaltmak

Hasta işlem sonrası en az 4–6 saat yatak istirahati ile izlenmelidir. Kompresyon bandı veya vasküler kapatma cihazlarının kullanımı kanama riskini azaltır. Antitrombotik ilaç kullanan hastalarda, işlem zamanlaması ilaç yarı ömürlerine göre planlanmalıdır (62).

8.6. Nörolojik Komplikasyonların Önlenmesi

İşlem sırasında hava embolisi, hipotansiyon ve ritm bozuklukları gibi serebral hipoperfüzyon nedenleri nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Hava embolisini önlemek için tüm kateter ve enjektörlerin dikkatle hazırlanması, hava boşluğu bırakılmaması gerekir (63).

8.7. Psikolojik Destek ve Bilgilendirme

İşlem öncesi hasta bilgilendirmesi ve anksiyete yönetimi, sedasyon ihtiyacını azaltabilir ve işlem sırasındaki hasta kooperasyonunu artırır. Bu da hareket kaynaklı komplikasyonların önüne geçebilir (64).

9. Sonuç

Koroner anjiyografi, kardiyovasküler hastalıkların tanısında vazgeçilmez bir yöntem olmakla birlikte, invaziv doğası nedeniyle çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Vasküler giriş yeri sorunları, kontrast nefropatisi, alerjik reaksiyonlar, kanama, nörolojik komplikasyonlar ve nadiren ölümcül tablolar gelişebilmektedir. Ancak bu komplikasyonların büyük bir kısmı, uygun hasta seçimi, risk değerlendirmesi, önleyici stratejilerin uygulanması ve erken tanı ile başarılı şekilde yönetilebilir.

Komplikasyon geliştiğinde hızlı müdahale, multidisipliner yaklaşım ve hastaya özgü tedavi stratejileri ile prognoz genellikle iyidir. Gelişen teknolojiler, girişim tekniklerindeki ilerlemeler ve kılavuz temelli yaklaşımlar sayesinde hem komplikasyon oranları düşürölmekte hem de hasta güvenliğı artırılmaktadır.

Bu nedenle, her klinisyenin koroner anjiyografi sonrası komplikasyonları tanıma, önleme ve etkin bir şekilde yönetme konusunda bilgi sahibi olması, girişimsel kardioloji pratiğinde kaliteyi ve hasta memnuniyetini artıracaktır.

10. Kaynakça

1. Soylu A.1 Korkmaz M.2 (2024) Koroner Anjiyografi İşlem Öncesi, Sırası ve Sonrası Hemşirelik Girişimleri ve Süreç Yönetimi Review Article Vol:1 Issue:1 <http://doi.org/10.5281/zenodo.10903044>
2. Bitargil M.,Başbuğ,H. ,Göçer H. Günerhan Y. Karakurt A(2014). Koroner Anjiyografi Sonucu Gelişen Vasküler Komplikasyonlara Yaklaşımlarımız Damar Cerrahi Dergi 22001144;2233((33)):116644—8 doi: 10.9739/uvcd.2014-42216
3. Erentuğ V, Bozbuğa N, Mansuroğlu D, Erdoğan HB, Mataraci I, Kirali K, et al(2003). Surgical treatment of peripheral vascular injuries after cardiac catheterization Anadolu Kardiyol Derg 2003;3(3):216-20.
4. Tavrıs D. MD, Gallauresi B., Dey S. PhD, et al(2006) Risk of local adverse events by gender following cardiac catheterization <https://doi.org/10.1002/pds.1307>
5. Doyle B.,Ting H., MD, et al(2008) Major femoral vascular complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes 2008;1(1):2–10 JACC Journals › JACC: Interventions › Archives › Vol. 1 No. 2
6. Kent KC, et al(1994) Retroperitoneal hematoma after cardiac catheterization: A complication of femoral artery puncture. *J Vasc Surg.* 1994;20(6):905–910. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(94\)90227-5](https://doi.org/10.1016/0741-5214(94)90227-5)
7. Farouque HM, et al.(2005) Risk factors for the development of retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):363–368.

8. Carol M. (219) Management trends for postcatheterization femoral artery pseudoaneurysms. *JAAPA*. 2019;32(6):15-18. doi:10.1097/01.JAA.0000558236.60240.02
9. Stone P. MD ,Campbell J. MD et al.(2014) Femoral pseudoaneurysms after percutaneous Journal of Vascular Surgery Volume 60, Issue 5, November 2014, Pages 1359-1366doi.org/10.1016/j.jvs.2014.07.035
10. Knight G. MD a Healy D. MD b, Thomas R. PhD(2013) cFemoral Artery Pseudoaneurysms: Risk Factors, Prevalence, and Treatment Options *Annals of Vascular Surgery* Volume 17, Issue 5, September 2003, Pages 503-508 doi.org/10.1007/s10016-003-0056-4
11. Abu-Yousef M.1 ,Wiese J.(1988) "To and fro" sign: duplex Doppler evidence of femoral artery pseudoaneurysm. *AJR*. 1988;150(3):632.
12. Kronzon I. MD(1997) Diagnosis and Treatment of Iatrogenic Femoral Artery Pseudoaneurysm: A Review, *New York Journal of the American Sodety of Echocardiography* Volume 10 Number Pages 236-245
13. Krüger K, Zähringer M., Dietmar F. , Schulte O., Feldmann C., StroheS D(2003). Femoral Pseudoaneurysms: Management with Percutaneous Thrombin Injections—Success Rates and Effects on Systemic Coagulation *Vascular and Interventional Radiology* Volume 226, Number 2, doi.org/10.1148/radiol.2262012107
14. Kelm M, MD , Perings S, MD, Jax T., MD, Lauer T, et al(2002) Incidence and clinical outcome of iatrogenic femoral arteriovenous fistulas: Implications for risk stratification and treatment *Journal of the American College of Cardiology* Volume 40, Number 2

15. Ruebben A., Rossato D, Savio D,(1998) Arteriovenous fistulas induced by femoral arterial catheterization: percutaneous treatment. Rabbia Published Online: Dec 1 1998 <https://doi.org/10.1148/radiology.209.3.9844666>
16. Roussel L, et al(2004). Natural history of femoral arteriovenous fistulas after diagnostic and interventional cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62(3):409–412.
17. Kakkos S., Ioannis A. MD et al(2011) Endovascular Management of Arterioenteric Fistulas: A Systemic Review and Meta-Analysis Journal of Endovascular Therapy Volume 18, Issue 1 <https://doi.org/10.1583/10-3229.1>
18. Ellis SG, et al(2006). Death following percutaneous coronary intervention: a case review study from the Multicenter Percutaneous Coronary Intervention Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):280-286.
19. Farouque H. Et al(2005) Risk factors for the development of retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention Journal of the American College of Cardiology Volume 45, Number 3
20. Ricci M.MD 1 ,Trevisani G.MD 1, Pilcher D. MD(1994) Vascular complications of cardiac catheterization The American Journal of Surgery Volume 167, Issue 4, April 1994, Pages 375-378 [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(94)90119-8)
21. Kent K. MD, Moscucci M.MD, Mansour K.MD, Mattia S, Gallagher S. Kuntz R.MD, Skillman J. MD(1994) Retroperitoneal hematoma after cardiac catheterization: Prevalence, risk factors, and optimal management Journal of Vascular Surgery Volume 20, Issue 6, December 1994, Pages 905-913 [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(94\)90227-5](https://doi.org/10.1016/0741-5214(94)90227-5)

22. Shaik F. ¹, Slotwiner D. ², Gustafson G. ³, Dai X(2020) Intra-procedural arrhythmia during cardiac catheterization: A systematic review *World J Cardiol* 2020 Jun 26;12(6):269–284. doi: 10.4330/wjc.v12.i6.269
23. Frink R. MD, Merrick B. BS, Lowe H. MD(1995), Mechanism of the bradycardia during coronary angiography *The American Journal of Cardiology* Volume 35, Issue 1, January 1975, Pages 17-22 [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(75\)90553-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(75)90553-6)
24. Waldo AL, et al(2006). Mechanisms of supraventricular arrhythmias. *JAMA*. 2006;295(24):2843–2851.
25. Iatrogenic coronary artery dissection after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2000;12(6):318–321.
26. Almeda FQ, et al(2004) Iatrogenic left main coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61(3):400–403
27. Chu WW, et al(2005). Cardiac tamponade from catheter perforation: prevention and management. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65(4):499–502.
28. Dai D. ,Rumsfeld J.MD, Klein L. MD , Roe M.MD(2009), Incidence and Predictors of Stroke Associated WithPercutaneous Coronary Intervention *The American Journal of Cardiology* Volume 104, Issue 3, 1 August 2009, Pages 349-353
29. Zierer A, et al(2007). Stroke after cardiac procedures: incidence, predictors, and prevention. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):164–171.
30. Mehta RH, et al(2002) Predictors of stroke in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am J Med*. 2002;113(4):313–319.

31. Aggarwal A, et al.(2014) Intracerebral hemorrhage after PCI: incidence and predictors. *Am J Cardiol.* 2014;113(11):1895–1899
32. Uchino K, et al.(2011) Neurotoxicity after intra-arterial contrast administration. *Neurology.* 2011;77(10):1061–1067.
33. Frontera JA, et al(2010). Seizures after cardiac catheterization: causes and outcomes. *Neurocrit Care.* 2010;13(1):19–25.
34. Lansberg MG, et al(2012). MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):860–867
35. Powers WJ, et al. (2018) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e99.
36. Mehran R, et al.(2006) Contrast-induced nephropathy: definitions and clinical implications. *Kidney Int Suppl.* 2006;69:S11–S15.
37. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH(2007). Allergic-like reactions to iodinated contrast agents: a concise review. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(6):1535–40. Volume 189, Issue 6 <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2554>
38. Brockow K., Christiansen C. et al,(2005) Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* 2005;60(2):150–158, doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00745.x
39. Greenberger PA, et al.(2001) Premedication protocols for contrast media reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(6 Suppl 1):16–20.

40. Barrett B, M.B., and Parfrey P., M.D(2006). Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006;354:379–386.DOI: 10.1056/NEJMcp0508
41. McCullough P., MD, MPH, FACC, FACP, FAHA, FCCP(2008) Contrast-induced acute kidney injury *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419–1428.
42. Persson P. ¹, Hansell P. ², Liss P. ³(2005). Pathophysiology of contrast medium–induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(1):14–22. doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x
43. Marcus S.K., Thomsen H.S.,(1999) Contrast-media–induced nephrotoxicity: a consensus report *J. A. W. Webb & and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR)* <https://doi.org/10.1007/s003300050894>. 1999;9(8):1602–1613.
44. Solomon R, et al.(2007) Contrast-induced nephropathy: new insights into prevention and risk stratification. *Kidney Int.* 2007;71(9):841–849.
45. Tepel M., M.D., Giet M., M.D., Schwarzfeld C. M.D. et al(2000) Prevention of radiographic-contrast-agent–induced reductions in renal function by acetylcysteine. Published July 20, *N Engl J Med.* 2000;343:180–184.DOI: 10.1056/NEJM200007203430304
46. Chambers CE, Eisenhauer MD, McNicol LB, et al.(2006) Infection control issues in the cardiac catheterization laboratory: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2006;114(25):e642-e656.
47. Brueck M.MD Bandorski D., MD, Kramer W, MD, Wieczorek M et al(2009) Randomized comparison of transradial versus

- transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(11):1047–1054
48. Jolly S. MD a, Amlani S MD a, Martial Hamon M. et al(2009) Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2009;157(1):132–140 doi.org/10.1016/j.ahj.2008.08.023
 49. Patel VG, Brayton KM, Kumbhani DJ, et al(2013). Incidence, predictors, and outcomes of vascular complications after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):828–835.
 50. Grady N., Alexander M. et al(2011) Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):e162–e193. doi.org/10.1093/cid/cir257
 51. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, et al(2013).Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: Position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups. *EuroIntervention.* 2013;8(11):1242–1251. doi:10.4244/EIJV8I11A192
 52. Aurora L. 1, Ullah A.2,Kariyanna PT.et al(2020) Vagal-induced Complete Heart Block during Coronary Angiography due to Bladder DistentionDOI:10.12691/ajmcr-
 53. Kariyanna PT.,Jayarangaiah A.et al(2018) Coronary Air Embolism During Coronary Angiography : ASystematic Review Published in final edited form as: Scifed J Cardiol. 2018

54. Tavakol M. 1, Ashraf S.1, Brenner S(2012). Risks and Complications of Coronary Angiography: *Glob J Health Sci* 2012 Jan 1;4(1):65–93. doi: 10.5539/gjhs.v4n1p65
55. Martin R ,Tramèr A(2004). Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention: Development and Initial Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393–1399. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.068
56. Solomon R, et al.(2016) Hydration to reduce renal risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1484–1496.
57. Brendan B.J. MD*; Richard K. et al(2006) Contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2405–2409. DOI: 10.1097/01.rli.0000242807.01818.24
58. Martin R Tramèr et al(2006).Pharmacologic prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media. *BMJ*. 2006;333(7570):675. doi.org/10.1136/bmj.38905.634132.AE
59. Jolly SS, et al.(2011) Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes. *Lancet*. 2011;377(9775):1409–1420
60. Seto AH, et al.(2010) Real-time ultrasound guidance facilitates femoral arterial access and reduces vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(7):751–758.
61. Ayman A, et al(2018). Bleeding complications with excessive anticoagulation in cardiac cath lab: review and practical guide. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(6):1056–1064.
62. Biancari F, et al(2010). Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography

and angioplasty. *Am Heart J.* 2010;159(4):518–531.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.027>

63. Cigarroa RG, et al.(1994) Managing complications of coronary interventions. *Tex Heart Inst J.* 1994;21(4):265–272.
64. Tarkin JM, et al.(2013) Psychological interventions to reduce anxiety, improve quality of life and improve outcomes in patients undergoing invasive procedures: A review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):223–231

BÖLÜM 5

MANAGEMENT OF AORTIC DISSECTION: SURGICAL, ENDOVASCULAR, AND HYBRID TECHNIQUES

EMCED KHALİL¹

Introduction

Aortic dissection represents one of the most catastrophic conditions in cardiovascular medicine, characterized by an intimal tear that allows blood to enter the medial layer of the aortic wall and create a false lumen [1–3]. This process may rapidly compromise aortic integrity, branch-vessel perfusion, and end-organ function, resulting in high early mortality if not promptly recognized and treated [2,3]. Despite advances in diagnostic imaging and therapeutic strategies, aortic dissection continues to pose significant clinical challenges due to its heterogeneous presentation and complex pathophysiology [3].

The reported incidence of aortic dissection ranges between 3 and 6 cases per 100,000 person-years, with a predilection for older patients and those with longstanding hypertension, connective tissue

¹Assoc.prof.Emcedkhalil, Trabzon Ahi evren
cardiothoracicsurgerytrainingandeducationhospital,Department
cardiovascularsurgery, Orcid:0000-0002-9814-7056

disorders, or pre-existing aortic disease [1,2]. Acute aortic dissection is associated with a dramatic rise in mortality during the first 24–48 hours, particularly in patients with ascending aortic involvement [2,8]. Consequently, early diagnosis and rapid initiation of appropriate therapy remain central determinants of survival [3,8].

Historically, treatment strategies for aortic dissection were limited to medical therapy and open surgical repair [3,6]. Over the past two decades, the advent of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) and the evolution of hybrid techniques have fundamentally transformed the therapeutic landscape [3,7]. These developments have enabled less invasive management options, particularly for patients with complicated type B dissection and those deemed high risk for conventional surgery [5,7].

Current management paradigms emphasize individualized, anatomy-driven decision-making within a multidisciplinary framework that includes cardiovascular surgeons, interventional specialists, anesthesiologists, and imaging experts [4,5]. Contemporary international guidelines underscore the importance of tailoring treatment strategies according to dissection type, clinical stability, and anatomic characteristics, while ensuring lifelong surveillance of the entire aorta [4,5]. This chapter reviews contemporary treatment methods for aortic dissection, focusing on indications, technical considerations, and outcomes of medical, surgical, endovascular, and hybrid approaches, with the aim of providing practical and evidence-based guidance for clinicians involved in aortic disease management [3–5].

Classification of Aortic Dissection

Accurate classification of aortic dissection is essential for risk stratification, therapeutic decision-making, and prognostic assessment. Several classification systems have been proposed; however, the Stanford and DeBakey classifications remain the most

widely adopted in clinical practice and are strongly endorsed by contemporary international guidelines [3–5].

Stanford classification

The Stanford classification categorizes aortic dissection based on the presence or absence of ascending aortic involvement, regardless of the site of the primary intimal tear. Type A dissection involves the ascending aorta, with or without extension into the aortic arch or descending aorta, whereas type B dissection is confined to the descending thoracic aorta distal to the origin of the left subclavian artery [3–5].

This distinction has immediate therapeutic implications. Stanford type A dissection is a surgical emergency because of the high risk of rupture, cardiac tamponade, acute aortic regurgitation, and coronary malperfusion [2,4,5]. In contrast, Stanford type B dissection is typically managed initially with optimal medical therapy unless complicated by malperfusion, persistent pain, uncontrolled hypertension, rapid aortic expansion, or impending rupture, in which case endovascular or hybrid intervention is indicated [5,7].

DeBakey classification

The DeBakey classification provides a more anatomically detailed description based on the site of origin and extent of propagation. Type I originates in the ascending aorta and extends beyond the aortic arch into the descending thoracic and often abdominal aorta; type II is confined to the ascending aorta; and type III originates in the descending thoracic aorta, with IIIa limited to the thoracic aorta and IIIb extending below the diaphragm [3,6]. Although DeBakey offers greater anatomic resolution, initial management is more directly driven by Stanford classification and clinical presentation [3–5].

Clinical implications

Both classification systems provide complementary information. Stanford primarily dictates the urgency and broad management strategy, whereas DeBakey helps describe disease extent, inform operative planning, and frame long-term surveillance requirements [3–5]. Importantly, classification alone is insufficient to guide therapy; clinical stability, branch-vessel involvement, aortic diameter, and evidence of end-organ malperfusion must also be considered. Guidelines therefore recommend an integrated approach combining anatomical classification with clinical and imaging findings to determine the optimal modality—medical, surgical, endovascular, or hybrid—on an individualized basis [4,5].

Diagnostic Evaluation

Early and accurate diagnosis of aortic dissection is critical, as delays are associated with increased morbidity and mortality. Diagnostic evaluation aims to confirm the presence of dissection, define its extent, identify complications, and guide therapeutic decision-making.

Computed tomography angiography

Contrast-enhanced computed tomography angiography (CTA) is the first-line and gold-standard imaging modality for suspected aortic dissection due to wide availability, rapid acquisition, and high diagnostic accuracy [3–5]. CTA delineates true and false lumens, identifies the primary entry tear, and assesses branch-vessel involvement and aortic diameter. Modern multidetector scanners enable high-resolution whole-aorta imaging within seconds, which is particularly advantageous in hemodynamically unstable patients.

Transesophageal echocardiography

Transesophageal echocardiography (TEE) plays a complementary role, especially in critically ill or unstable patients who cannot be safely transported for CT imaging [4,6]. TEE allows bedside assessment of proximal aortic segments, detection of intimal flaps, evaluation of aortic valve involvement, and identification of pericardial effusion or tamponade. However, its utility is limited in visualizing the distal descending thoracic and abdominal aorta.

Magnetic resonance angiography

Magnetic resonance angiography (MRA) provides excellent anatomic detail without ionizing radiation and is particularly useful in chronic aortic dissection and long-term follow-up [4,5]. Despite high sensitivity and specificity, MRA is less commonly used in the acute setting because of longer acquisition times, limited availability, and contraindications in unstable patients.

Laboratory markers and risk stratification

Biomarkers such as D-dimer may support clinical suspicion in selected patients, as elevated levels are frequently observed in acute aortic dissection [8]. Nevertheless, laboratory testing alone is insufficient for diagnosis and should not delay definitive imaging. Contemporary recommendations emphasize combining structured clinical risk assessment with prompt imaging to optimize diagnostic accuracy and outcomes [4,5].

Treatment Approaches

The management of aortic dissection requires a tailored approach based on dissection type, clinical stability, anatomical characteristics, and the presence of complications. Treatment options include intensive medical therapy, open surgical repair, endovascular intervention, and hybrid strategies, typically delivered within a multidisciplinary “aortic team” model [4,5].

Medical management and initial stabilization

Medical therapy is fundamental in the initial management of all patients and serves as definitive treatment for selected uncomplicated Stanford type B dissections. The primary goals are rapid reduction of aortic wall stress through strict control of heart rate and blood pressure [4,5]. Beta-blockers are first-line agents, aiming for a heart rate below 60 beats per minute and systolic blood pressure below 120 mmHg; additional vasodilators can be added if blood pressure remains uncontrolled after adequate rate reduction. Close hemodynamic monitoring and serial imaging are mandatory to detect progression or complications [5,7].

Open surgical repair

Open surgical repair remains the standard of care for Stanford type A dissection and is generally performed emergently because of the high risk of fatal complications [2,4,5]. Operative strategy is determined by the extent of aortic involvement and associated pathology. Common procedures include ascending aortic replacement with or without hemiarch repair, total arch replacement, and composite valve-graft replacement (Bentall procedure) or valve-sparing root replacement. Cerebral protection strategies—such as hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion—are integral to reducing neurologic morbidity [6,9]. Despite advances in technique, operative repair continues to carry substantial perioperative risk, emphasizing the importance of early diagnosis and management in experienced centers [2,9].

Endovascular therapy

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) has become a cornerstone in the treatment of complicated Stanford type B aortic dissection, including cases with malperfusion, persistent or recurrent pain, uncontrolled hypertension, rapid aortic expansion, or impending rupture [5,7]. The primary objectives are to seal the

proximal entry tear, restore true lumen perfusion, and promote favorable aortic remodeling. Randomized trial data and registry experience have shown improved aortic remodeling and reduced aorta-related events with TEVAR plus medical therapy compared with medical therapy alone in appropriately selected patients [10,11]. Careful patient selection and meticulous procedural planning remain essential to minimize complications such as endoleak, stroke, and spinal cord ischemia.

Hybrid and advanced techniques

Hybrid approaches expand options for patients with complex anatomy, particularly those with aortic arch involvement. These strategies often combine surgical supra-aortic vessel debranching with subsequent TEVAR to create an adequate proximal landing zone [7,9]. The frozen elephant trunk (FET) technique integrates open arch replacement with deployment of a distal stent graft into the descending aorta, enabling single-stage repair and supporting remodeling in extensive dissections [9,12]. While technically demanding, hybrid and FET procedures are increasingly utilized in specialized centers.

Complications and Their Management

Complications may occur during the acute phase or later in the disease course and are major determinants of short- and long-term outcomes. They can arise from rupture, branch-vessel involvement, treatment-related factors, or progressive aortic degeneration. Effective care requires early recognition, prompt intervention, and close multidisciplinary collaboration.

Neurological complications

Neurological events, including ischemic stroke and transient ischemic attack, are among the most devastating complications. Mechanisms include cerebral malperfusion, embolization, or

perioperative hypoperfusion, particularly in patients undergoing aortic arch surgery [2,4,9]. Preventive strategies include meticulous cerebral protection during surgery, selective antegrade cerebral perfusion, and careful blood pressure management. Early neuroimaging and neurological consultation are warranted when deficits are suspected [9].

Spinal cord ischemia

Spinal cord ischemia is a feared complication, most commonly associated with extensive descending thoracic aortic involvement or after TEVAR covering long aortic segments [5,7]. Clinical manifestations range from transient lower-extremity weakness to permanent paraplegia. Preventive measures include cerebrospinal fluid drainage, maintenance of adequate mean arterial pressure, staged endovascular procedures, and limitation of aortic coverage when feasible. Prompt recognition and aggressive hemodynamic optimization may allow partial or complete recovery in selected cases [7,10].

Malperfusion syndromes

Malperfusion syndromes result from compromised blood flow to visceral organs, kidneys, or extremities due to true lumen compression or branch-vessel involvement. These complications substantially worsen prognosis and often necessitate urgent intervention [2,5]. Endovascular techniques—including TEVAR, fenestration, or branch-vessel stenting—can restore perfusion by expanding the true lumen and sealing the entry tear. In selected cases, surgical or hybrid approaches may be required, particularly when endovascular access is limited or ineffective [5,7].

Renal failure

Acute kidney injury is common in both type A and type B dissection and may be secondary to renal malperfusion, hypotension,

contrast exposure, or perioperative factors [2,8]. Renal dysfunction is a strong predictor of early mortality. Management focuses on restoring renal perfusion, optimizing hemodynamics, minimizing nephrotoxic exposure, and initiating renal replacement therapy when indicated. Long-term renal surveillance is advisable, particularly in chronic dissection.

Endoleaks and late aortic degeneration

After TEVAR, endoleaks—particularly type I and type II—may compromise procedural success and predispose to continued false lumen pressurization and aneurysmal degeneration [7,10]. Regular imaging surveillance is mandatory to detect these complications early. Late aortic dilation and aneurysm formation remain concerns after both surgical and endovascular treatment, and progressive enlargement of the residual dissected aorta may necessitate secondary interventions, reinforcing the need for lifelong follow-up [5,11].

Chronic Aortic Dissection

Chronic aortic dissection is conventionally defined as dissection persisting beyond the acute and subacute phases, typically more than 14 days after symptom onset. Although early mortality decreases after the acute phase, chronic dissection remains associated with long-term morbidity due to progressive aortic dilation, aneurysm formation, and late rupture [3–5].

Natural history and surveillance

Persistent false lumen perfusion is a major driver of adverse aortic remodeling, and false lumen patency is associated with progressive aortic enlargement and increased risk of late aortic events [5,11]. Therefore, lifelong imaging surveillance of the entire aorta is essential. Guidelines typically recommend CTA or MRA at 3–6 months after the index event and annually thereafter, with more

frequent imaging in patients with rapid growth or high-risk features [4,5].

Indications for elective intervention

Elective intervention in chronic dissection is generally considered in the presence of progressive aortic dilation (often ≥ 55 –60 mm, with lower thresholds in connective tissue disorders), rapid aortic growth, recurrent pain, evidence of malperfusion, or aneurysmal degeneration of the false lumen [4,5]. Treatment options include open repair, TEVAR, or hybrid strategies depending on anatomy and patient risk. Endovascular therapy aims to induce false lumen thrombosis and stabilize aortic dimensions, although complete remodeling is less predictable than in the acute setting [7,11].

Long-term outcomes

Long-term outcomes depend on blood pressure control, extent of aortic involvement, and success of false lumen exclusion. Even after successful intervention, patients remain at risk for secondary aortic procedures, supporting structured follow-up in specialized aortic centers [5,11].

Evidence Base and Guideline Alignment

International consensus documents and an expanding evidence base inform contemporary care. Across major guidelines, key themes include rapid diagnosis, classification-driven triage, and individualized therapy based on anatomy and clinical stability [4,5,7].

Guideline recommendations

ESC, ACC/AHA, and ESVS guidelines uniformly recommend emergency surgical repair for Stanford type A dissection; optimal medical therapy as first-line treatment for

uncomplicated Stanford type B dissection; and TEVAR for complicated type B dissection, including malperfusion, rupture, or refractory symptoms [4,5,7]. Guidelines also emphasize care in experienced centers and multidisciplinary “aortic teams” to optimize outcomes.

Evidence from trials and registries

Registry data from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) have provided critical insights into real-world presentation, management trends, and outcomes across dissection subtypes [2,8]. Randomized investigations, including INSTEAD and the extended follow-up INSTEAD-XL, demonstrated that in stable type B dissection, TEVAR combined with medical therapy promotes aortic remodeling and improves late aorta-related outcomes compared with medical therapy alone [10,11]. In acute uncomplicated type B dissection, the ADSORB trial reported favorable remodeling at one year with TEVAR plus best medical therapy compared with best medical therapy alone [13]. Despite progress, evidence gaps remain regarding optimal timing in chronic disease, long-term device durability, and management of extensive arch involvement.

Future Perspectives

Management continues to evolve through advances in imaging, device technology, and increasingly individualized risk assessment. Emerging strategies aim to expand endovascular applicability while maintaining neurologic safety and long-term durability.

Advances in endovascular technology

Branched and fenestrated thoracic stent grafts represent an important step toward treating dissections involving the aortic arch and visceral segment while preserving flow to critical branch vessels

[7,11]. Improved conformability, lower delivery profiles, and refined fixation mechanisms may reduce complications such as endoleak, device migration, and retrograde extension.

Endovascular and hybrid arch repair

Total endovascular arch repair and refined hybrid approaches are emerging alternatives to conventional open arch surgery in selected high-risk patients. Techniques combining cervical debranching with TEVAR, as well as next-generation arch systems, may reduce invasiveness while maintaining acceptable neurologic outcomes [9,12].

Personalized and risk-based strategies

Future paradigms are likely to incorporate patient-specific factors such as genetic predisposition, false lumen characteristics, and biomechanical markers of disease progression. Advanced imaging and computational modeling may improve prediction of aortic growth and rupture risk, supporting more targeted timing of intervention [5,11]. In parallel, structured surveillance programs and centralized care in specialized aortic centers will remain central to improving long-term outcomes.

Conclusion

Aortic dissection remains among the most challenging conditions in cardiovascular medicine, requiring rapid diagnosis, precise classification, and timely initiation of appropriate therapy. Contemporary management integrates medical therapy, open surgical repair, endovascular intervention, and hybrid techniques tailored to dissection type, anatomic extent, and patient-specific risk factors. While emergency surgery is the cornerstone for Stanford type A dissection, TEVAR has transformed the management of complicated type B dissection and selected chronic cases. Because aortic dissection is a chronic disease with ongoing risk of late

complications and reintervention, lifelong surveillance is essential. Ongoing innovation, combined with guideline-based care in experienced centers, will be key to further improving short- and long-term outcomes.

References

1. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control. *Circulation*. 2013;127(20):2031-2037. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
2. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: a 20-year experience. *Circulation*. 2018;137(17):1846-1860. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.
3. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet*. 2015;385(9970):800-811. doi:10.1016/S0140-6736(14)61005-9.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
5. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000001106.
6. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation*. 2010;121(13):e266-e369. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.
7. Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. Editor's choice - management of descending thoracic

aorta diseases: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53(1):4-52. doi:10.1016/j.ejvs.2016.06.005.

8. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. J Am Coll Cardiol. 2015;66(4):350-358. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.029.

9. Preventza O, Coselli JS, Garcia A, Price MD, Simpson KH, Cornwell LD, et al. Acute type A aortic dissection: current surgical management and outcomes. Ann Thorac Surg. 2015;100(6):1999-2006. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.05.073.

10. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, Kische S, Fattori R, Rehders TC, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INSTEAD trial. Circulation. 2009;120(25):2519-2528. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886408.

11. Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, Eggebrecht H, Rehders TC, Kundt G, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the INSTEAD-XL trial. Circulation. 2013;128(25):2717-2725. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001260.

12. Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel T, De Paulis R, Di Bartolomeo R, et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47(5):759-769. doi:10.1093/ejcts/ezu462.

13. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven ELG, Heijmen R, Taylor P, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type

B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;48(3):285-291. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.012.

