



**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN TOTAL ABDOMİNAL  
HİSTEREKTOMİ HASTALARINDA KOAGULASYONUN  
TROMBOELASTOGRAM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe KARAKOL

**KONYA 2024**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN TOTAL ABDOMİNAL  
HİSTEREKTOMİ HASTALARINDA KOAGULASYONUN  
TROMBOELASTOGRAM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe KARAKOL

ORCID: 0009-0003-7489-0405

Danışman

Doç. Dr. Resul YILMAZ

ORCID: 0000-0002-5527-2893

**KONYA 2024**



## TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince; iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı olarak yetiştirmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve desteklerini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Resul Yılmaz olmak üzere Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Aybars Tavlan, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Atilla Erol, Prof. Dr. Ahmet Topal, Prof. Dr. Alper Kılıçaslan, Prof. Dr. Gamze Sarkılar, Doç. Dr. Funda Gök, Doç. Dr. Şule Arıcan, Doç. Dr. Gülçin Büyükbezirci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çok zor ve ağır zamanları birlikte geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecimde yardım ve desteklerinden dolayı anestezi, ağırlık bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına;

Hayatın her anında her zaman desteğini hissettiğim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım aileme çok teşekkür ediyorum.

Dr Ayşe Karakol

## ÖZET

### DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ HASTALARINDA KOAGULASYONUN TROMBOELASTOGRAM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYŞE KARAKOL, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

**Amaç:** Anestezi pratiğinde karşılaşılan sık bir problem olan demir eksikliği anemisinin koagulasyon süreci üzerine olan etkilerini tromboelastogram kullanarak detaylandırmak; demir eksikliği anemisi olup majör cerrahi geçiren hastaların, anemik olmayan hastalara göre intraoperatif hemidonami ve kanama takiplerinde farklılık olup olmadığını saptayarak özellikle transfüzyon yönetiminin belirlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya 18-70 yaş arası, ASA skoru I-II, BMI<30 olan total abdominal histerektomi geçiren 60 hasta dahil edildi. Preoperatif laboratuvar ölçümlerine göre demir eksikliği anemisi ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta çalışma kriterlerine uygun olan hastaların demografik verileri, ASA bilgileri, preoperatif ve intraoperatif vital bulgu değerleri, preoperatif dönemde alınan rutin kan örnekleri kullanılarak çalışılan tromboelastogram değerleri kayıt altına alındı. Standart anestezi ve analjezi protokolü uygulanan hastaların cerrahi süre ve bu sürede kaybedilen kan miktarı not edildi. Hastaların kanama miktarı, spanç sayımı ve aspiratör ölçümü ile belirlendi. İntraoperatif ve postoperatif dönem ilk 24 saatte yapılan kan transfüzyonu takip edilip, Hb değerleri kaydedildi.

**Bulgular:** Grupların demografik verileri incelendiğinde, DEA olan grubun daha genç hastalardan oluştuğu belirlendi. Laboratuvar ölçümleri değerlendirildiğinde, DEA olan grupta belirgin bir trombositoz saptandı. Grupların fibrinojen değerleri açısından belirgin bir fark yoktu. İntraoperatif kanama DEA olan grupta daha az saptandı. Yine tromboelastogram sonuçları da bu grupta koagulasyona yatkınlık olduğuna işaret ediyordu. Grupların peroperatif dönemde yapılan kan transfüzyonu açısından birbirlerine üstünlükleri saptanmadı.

**Sonuç:** Demir eksikliği anemisi, hemostatik sistemde özellikle trombositler üzerindeki etkisi ile koagulasyona yatkınlık oluşturmaktadır. Bu, intraoperatif dönemdeki kan kaybını azaltmakta olup, ileri araştırmalar ile kan transfüzyonu stratejisinde göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, Tromboelastogram, Koagulasyon, İntraoperatif kanama, Transfüzyon

## ABSTRACT

### EVALUATION OF COAGULATION USING THROMBOELASTOGRAM IN TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

DR. AYŞE KARAKOL, EXPERT THESIS, KONYA, 2024

**Purpose:** To detail the effects of iron deficiency anemia, a common problem encountered in anesthesia practice, on the coagulation process using thrombolystogram; we aimed to contribute to the determination of transfusion management by determining whether there are differences in intraoperative hemodynamics and bleeding follow-up of patients with iron deficiency anemia who underwent major surgery compared to non-anemic patients.

**Method:** Sixty patients aged between 18 and 70 years, with ASA scores of I-II and BMI <30 who underwent total abdominal hysterectomy were included in the study. According to preoperative laboratory measurements, they were divided into two groups: iron deficiency anemia and control group. Demographic data, ASA information, preoperative and intraoperative vital sign values, and thromboelastogram values studied using routine blood samples taken in the preoperative period of patients who met the study criteria in both groups were recorded. The duration of surgery and the amount of blood lost during this period were noted for patients who underwent standard anesthesia and analgesia protocol. The amount of bleeding was determined by sponge count and aspirator measurement. Intraoperative and postoperative blood transfusions were monitored in the first 24 hours and Hb values were recorded.

**Results:** When the demographic data of the groups were examined, it was determined that the IDA group consisted of younger patients. When the laboratory measurements were evaluated, a significant thrombocytosis was detected in the IDA group. There was no significant difference in the fibrinogen values of the groups. Intraoperative bleeding was detected less in the IDA group. Again, tomboelastogram results indicated a tendency to

coagulation in this group. No superiority of the groups was detected over each other in terms of blood transfusion during the perioperative period.

**Conclusion:** Iron deficiency anemia creates a tendency to coagulation in the hemostatic system, especially through its effect on platelets. This reduces intraoperative blood loss and is a condition that should be considered in blood transfusion strategies with further research.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, Thromboelastogram, Coagulation, Intraoperative bleeding, Transfusion

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER .....	x
TABLolar .....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Demir ve Demir Metabolizması .....	3
2.1.1 Demir Kompartmanları.....	3
2.1.2 Demir Emilimi .....	4
2.1.3 Demir Regülasyonu .....	7
Sistemik Demir Regülasyonu .....	7
Hücrel Demir Regülasyonu .....	8
2.2 Demir Eksikliği Anemisi .....	8
2.2.1 Demir Eksikliği Anemisinde Labaratuvar Bulguları.....	8
2.2.2 Demir Eksikliği Anemisinde Etiyoloji .....	9
2.2.3 Klinik Bulgular .....	10
2.2.4 Tedavi .....	11
2.3 Histerektomi .....	12
2.4 Hemostaz .....	13
2.4.1 Hemostazda Endotel ve Trombositin Rolü.....	14
2.4.2 Koagulasyon Faktörleri .....	15
2.4.3 Antikoagulan Sistem .....	17
2.4.4 Fibrinolitik Sistem .....	17
2.4.5 Koagulasyon Testleri .....	17
Kanama Zamanı.....	17
Trombosit Sayısı ve Fonksiyonu .....	18
Protrombin Zamanı (PT).....	18
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) .....	18

Viskoelastik testler.....	18
Tromboelastografi (TEG) .....	18
ROTEM .....	21
2.5 Demir Eksikliği Anemisinin Koagulasyon ile İlişkisi.....	22
3 GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
4 BULGULAR .....	26
5 TARTIŞMA .....	35
6 SONUÇ .....	40
KAYNAKÇA .....	41

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Demir emilimi .....	5
Şekil 2.2 Hepsidin demir metabolizmasında rolü.....	7
Şekil 2.3 Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında ekstrensek yol .....	14
Şekil 2.4 Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında intrinsek yol .....	14
Şekil 2.5 Primer hemostaz .....	15
Şekil 2.6 Tromboelastogram cihazı .....	19
Şekil 2.7 Örnek TEG trasesi .....	20
Şekil 2.8 Çeşitli durumlarda TEG trasesindeki değişiklikler .....	21
Şekil 4.1 Farklı zaman dilimlerinde kalp atım hızı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: indüksiyon öncesi, İS: indüksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası).....	29
Şekil 4.2 Farklı zaman dilimlerinde sistolik arter basıncı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: indüksiyon öncesi, İS: indüksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası) .....	30
Şekil 4.3 Farklı zaman dilimlerinde diyastolik arter basıncı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: indüksiyon öncesi, İS: indüksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası) .....	31
Şekil 4.4 Farklı zaman dilimlerinde ortalama arter basıncı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: indüksiyon öncesi, İS: indüksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası) .....	32

## TABLolar

Tablo 2.1 İnsan vücudunda demir kompartmanları .....	4
Tablo 2.2 Anemi ayırıcı tanısı.....	9
Tablo 2.3 Demir eksikliği etiyojisi .....	10
Tablo 2.4 Oral ve parenteral demir tedavisi karşılaştırması .....	12
Tablo 2.5 Koagülasyon faktörleri .....	16
Tablo 2.6 ROTEG ile değerlendirilen parametreler.....	22
Tablo 4.1 Gönüllülerin demografik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	26
Tablo 4.2 Labaratuvar ölçümleri.....	27
Tablo 4.3 Kalp atım hızının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması	28
Tablo 4.4 Sistolik arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması.....	29
Tablo 4.5 Diyastolik arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması.....	30
Tablo 4.6 Ortalama arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması.....	31
Tablo 4.7 Kanama ve transfüzyon takibi .....	32
Tablo 4.8 Grupların tromboelastogram verileri .....	33
Tablo 4.9 Verilerin korelasyon analizi .....	34

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- $\mu\text{g/L}$ : Mikrogram/ Litre
- aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- $\alpha$ : Alça Açısı
- ASA: Amerikan Anestezistler Derneği
- ATP: Adenozin Trifosfat
- BMI: Vücut Kitle İndeksi
- CI: Koagulasyon İndeksi
- Dcybtb :Duodenal Sitokrom B
- DEA: Demir Eksikliği Anemisi
- Dmt-1: Divalan Metal Transporter 1
- Dmt1a/B-II: Divalan Metal Transporter 1a/B-II
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- Fe: Demir
- Fe+2 : Ferröz Demir
- Fe3+ : Ferrik Demir
- GIS: Gastrointestinal Sistem
- gr: Gram
- GU: Genitoüriner
- Hb: Hemoglobin
- Hct: Hematokrit
- Hfa : Hefaestin
- Ho-1: Hem Oksijenaz 1
- Il-6: İnterlökin 6
- INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
- Irp: İron Regulatory Protein
- kD: Kilodalton

kg: Kilogram  
MA: Maksimum Amplitüd  
Mcv: Mean Corpuscular Volume  
mg/Dl: Miligram/ Desilitre  
mg/L: Miligram/ Litre  
mg/L: Miligram/ Litre  
mg: Miligram  
ml: Mililitre  
mm Hg: Milimetre Civa  
NO: Nitrik Oksit  
°c: Santigrad Derece  
PGI2: Prostrasiklin  
Plt: Platelet  
PT: Protrombin Zamanı  
Rbc: Red Blood Cell  
ROTEG® :Rotasyon Tromboelastografi  
Steap3: Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of Prostate 3  
TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi  
TEG: Tromboelastogram  
Tf: Doku Faktörü  
Tf: Transferrin  
Tfp1 : Doku Faktörü Yolu İnhibitörü  
Tfr1: Transferrin Reseptör 1  
T-Pa : Doku Plazminojen Aktivatörü  
Tpa: Doku Plazminojen Aktivatörü  
Tsat : Transferin Satürasyonunun  
U-Pa :Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi (DEA), dünya çapında en yaygın anemi türüdür. Artan ihtiyaç, azalmış alım, emilim bozukluğu veya artan kayıplar DEA etiyojisinde göze çarpar. Kan kayıpları, erişkinlerde en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle erişkin kadınlarda, anormal menstürel kanama veya uterus myomlarına bağlı kanama, demir eksikliğine zemin hazırlamaktadır. Bu iki sebep, majör jinekolojik cerrahi prosedürlerden en sık uygulananı olan histerektomi için de en yaygın görülen endikasyonlardır. Histerektomi planlanan hastaların önemli bir kısmında demir eksikliği anemisi bir problem olarak eşlik etmektedir.

DEA'de hemostatik sistem dengesinde de değişiklikler olmaktadır. Yapılan çalışmalarda DEA'de hiperkoagüle bir durum olduğu ve tromboembolizm ile ilişkili olduğu saptanmış; fakat bu durum yeterince araştırılmadığından henüz tam olarak açıklanamamıştır. En olası nedenin sekonder trombositoz olabileceği belirtilmektedir. Artan trombotik riskin eşlik ettiği oksidatif dengedeki değişiklikler (yani, azalmış antioksidan savunma ve artan oksidatif stres), trombosit agregasyonu riskini artıran yüksek trombosit sayısı ile ilişkilidir. Bu bağlamda, DEA'da görülen anormal trombosit sayısı ve fonksiyonunun, tromboz gelişimini artırmak için muhtemelen sinerjistik olarak hareket edebileceği öne sürülmüştür. Tromboz oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülen diğer faktörler arasında eritrosit morfolojisindeki değişiklikler, hipoksiye bağlı olarak artan kan akışı ve endotel hasarı yer alır. Ancak DEA'deki prokoagülan durum laboratuvar testleri ile desteklenmemiştir. Hiperkoagülasyon, kanın tromboz gelişmeden önce artmış pıhtılaşma özellikleri gösterdiği bir durumu ifade eder, ancak pıhtılaşmanın tüm adımları rutin pıhtılaşma testleri ile değerlendirilemez, bu amaçla viskoelastik testler geliştirilmiştir.

Tromboelastografi (TEG), hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan, geleneksel koagülasyon testlerine alternatif bir test metodudur. Temel olarak pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi verir. Tromboelastografi, tek bir kan örneğinden hemostatik fonksiyonun global değerlendirilmesine yani, aynı anda trombosit-fibrin etkileşimi, trombosit agregasyonu, pıhtının güçlenmesi, fibrin arasında çapraz bağların oluşması, fibrinolizi bir bütün olarak değerlendirme olanağı sağlar. Yani, TEG, koagülasyon faktörleri, trombositler, fibrinolitik faktörler, inhibitörler, ilaçlar ve diğer pek çok faktörün venöz kan akımını taklit eden şartlar altında etkileşimini ölçen global bir testtir. Protrombin zamanı (PT) ve aPTT gibi geleneksel

koagulasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında, pıhtının stabilizasyonu ve fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sürecini de analiz ederek, oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendirilmiş olur.

Anormal kanamaya bağlı olarak, demir eksikliği anemisi, total abdominal histerektomi yapılacak hastalarda preoperatif dönemde çok sık karşımıza çıkmaktadır. Anemisi olan hastalarda intraoperatif kan yönetimi de anesteziistlerin yönetmesi gereken zor durumlardan biridir. Bir yandan yeterli oksijen sunumunu sağlamak, bir yandan da transfüzyon komplikasyonlarını en aza indirmek isteriz. Demir eksikliği anemisinin koagulasyon süreci üzerine olan etkilerini detaylandırarak etkilerinin incelenmesi bu çalışmanın konusudur. Aynı zamanda demir eksikliği anemisi olup majör cerrahi geçiren hastaların, anemik olmayan hastalara göre intraoperatif hemidonami ve kanama takiplerinde farklılık olup olmadığını saptayarak özellikle transfüzyon yönetiminin belirlenmesine katkıda bulunmak da bir diğer amacıdır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Demir ve Demir Metabolizması

Demir, nispeten kolay bir şekilde elektron alıp verme yeteneğinden dolayı neredeyse tüm organizmalar için hayati öneme sahiptir. Oksijen ve enerji metabolizması için gerekli olan birçok protein ve enzimin yanı sıra diğer bazı temel süreçler için de kofaktör görevi görür [1]. Hem ve hem-dışı demir içeren proteinlerin oksijen taşınması, mitokondrial solunum, ksenobiyotik metabolizma, nükleik asid replikasyonu ve onarımı, konak savunması ve hücre içi sinyal iletimi gibi yaşamsal biyolojik öneme sahip işlevleri bulunmaktadır[2].

#### 2.1.1 Demir kompartmanları

Organizmada demirin büyük çoğunluğu eritrositlerde (hemoglobin, yaklaşık 2 gram). Retiküloendotelyal makrofajlar yaşlanmış eritrositleri fagosite edip demiri yeniden kullanıma sunmaktadır (yaklaşık 600 mg). Yaklaşık 1 gm düzeyinde demir karaciğerde depolanmaktadır. Plazmada dolaşan demir miktarı oldukça düşüktür ( $Fe^{3+}$ -transferrin, yaklaşık 2-4 mg) ve saatler içinde hızlı bir döngü ile eritropoeze destek ve diğer gereksinim duyan dokulara sunum işlevi bulunmaktadır (yaklaşık 20-25 mg) [2].

Vücutta, anatomik dağılım, kimyasal özellikler ve üstlendikleri görevlere göre altı demir kompartmanı tanımlanmaktadır.

1. Hemoglobin: Ağırlığı 64500 kD olup, bir molekülü dört hem grubu ve dört globin zincirinden meydana gelmektedir. Toplam vücut demiri açısından düşünüldüğünde vücut demirinin önemli bir kısmı (yaklaşık 2 gm) Hb yapısında bulunmaktadır. Demirin vücuttaki en önemli görevi Hb aracılığı ile dokulara oksijen taşınmasıdır.
2. Miyoglobin: Miyoglobin molekülü, bir hem grubu ve bunu çevreleyen polipeptid zincirden oluşur. Tüm iskelet kaslarında ve kalp kasında bulunur, oksijen azaldığında hücre sel zedelenmeyi önlemek için oksijen deposu olarak görev yapar. Bu protein toplam vücut demirinin %4 kadarını oluşturur.
3. Labil demir havuzu: İntraselluler proteine kısa süreli bağlanma ve ayrılma bu havuzu oluşturur ve 80–90 mg demirden meydana gelir.
4. Doku demiri: Parankimal demir normalde 6–8 mg'dır, sitokromlar ve bazı enzimleri içerir.
5. Transport demiri: En küçük kompartmandır (3 mg); fakat demir sürekli hareket halinde olup birkaç saat içinde yenilenmektedir. En önemli yapı taşı, bir taşıyıcı protein olan transferrin (Tf) oluşturur. Anne sütü, nötrofiller ve hemen hemen tüm vücut salgılarında bulunan diğer demir içeren taşıyıcı protein olan laktoferrin ise inflamasyon bölgelerinde yüksek

konsantrasyonda bulunur. Transferrinden daha yüksek demir afinitesi ile demiri bağlar ve bakteriyostatik etki gösterir.

6. Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleri olup büyüklüğü değişkendir [3].

İnsan vücudunda demir kompartmanları Tablo 2.1’de gösterilmiştir [4].

**Tablo 2.1 İnsan vücudunda demir kompartmanları**

Kompartman	Demir içeriği (mg)	Toplam vücut demirinin yüzdesi
Hemoglobin	2000	67
Depo (ferritin, hemosiderin)	1000	27
Miyoglobin	130	3,5
Labil havuz	80	2,2
Diğer dokular	8	0,2
Transport demiri (transferrin)	3	0,008

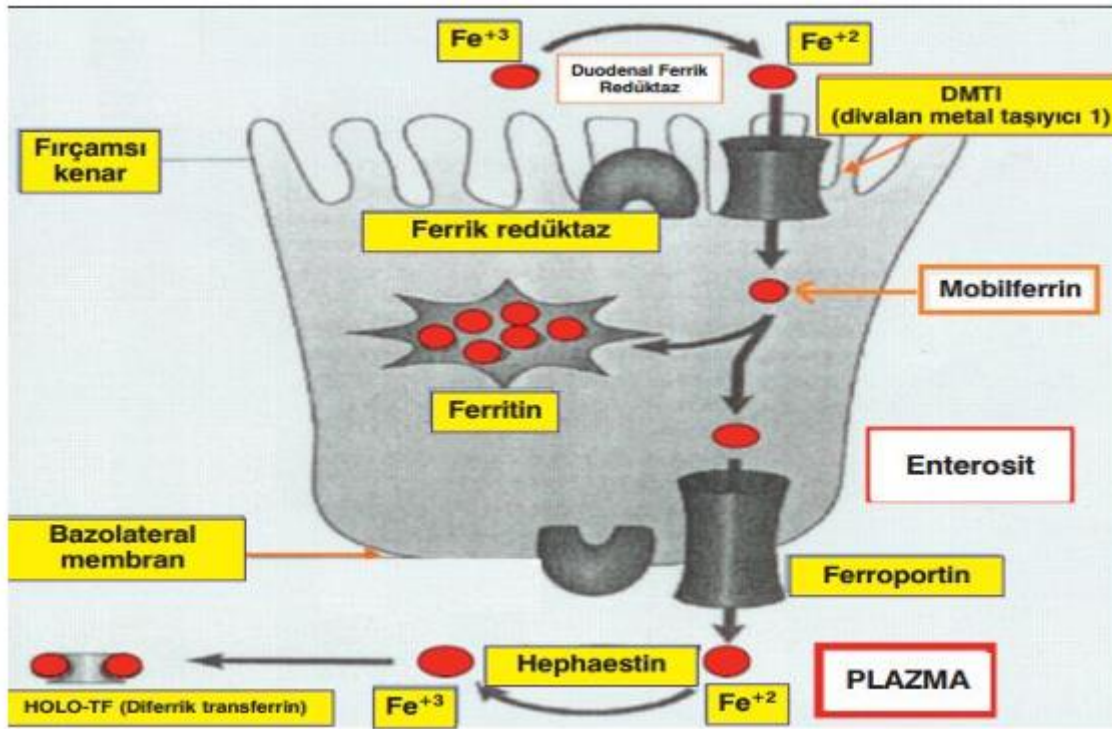
### 2.1.2 Demir emilimi

Demir gereksinimi ağırlıklı olarak eritrofagositoz yoluyla demir alan retiküloendotelial makrofajlar tarafından karşılanır ve zorunlu pasif kayıpların yerini almak üzere diyetle alınan demirin küçük bir kısmı (günlük ihtiyacın yaklaşık %5’i veya günde 1-2 mg) ağırlıklı olarak duodenal enterositler tarafından emilir. Diyetle alınan demirin yaklaşık %5-15’i emilir [5].

Demir emilimi divalan metal transporter 1(DMT-1) aracılığı ile enterositler tarafından gerçekleştirilir. Bu protein, ağırlıklı olarak duodenum ve jejunumda bulunur ve adından da anlaşılacağı üzere demiri ferröz (Fe<sup>+2</sup>) formunda taşır. Bununla birlikte, diyetle duodenum lümenine giren demirin çoğu oksitlenmiş veya ferrik (Fe<sup>+3</sup>) formdadır ve bu nedenle enterositler tarafından alınmadan önce indirgenmesi gerekir [6]. Ferrik demir, membrana bağlı duodenal sitokrom B (DcybtB) gibi duodenal ferriredüktazlar tarafından ferröz demire indirgenir. Buna ek olarak, askorbik asit, laktik asit, sitrik asit ve diğer organik asitler gibi diyetteki indirgeyici ajanlar veya endojen gastrik asit üretimini uyaran gıdalar da demiri indirger ve demir emilimini artırır[5].

Diyetteki demir, Hb ve miyoglobinden elde edilen, ‘organik hem demiri’ ve ‘inorganik demir’ olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem demiri ve inorganik demirin ince bağırsaktan emilim yolları birbirinden farklıdır. Hemoglobin ve miyoglobin, birer ‘hem proteini’ olup, kırmızı et ve yumurtada bol miktarda bulunur. İçerdiği demir, ‘+2’ değerli olup, ‘hem demiri’ olarak adlandırılır. Ette bulunan Hb bağırsakta enzimlerle hem ve globine ayrılmakta; globin yıkım ürünleri hem ve inorganik demiri çözünür halde tutarak emilimlerini kolaylaştırmaktadır.

'Hem demiri'nin emilimi için, inorganik demir için gerekli olan düşük duodenal pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Hem demiri besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir[7]. Diyetteki demirin %90'ı hem dışı demir olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. Hem dışı demir, diyetle ferrik ( $Fe^{+3}$ ) bileşimler şeklinde bulunur. Enterosite alımı için lümen içi pH'ı düşüren mide asiditesine gereksinim vardır. Fasulye, kabak ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın, '+3' değerli oldukları için emilimleri az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini artırır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı  $Fe^{+3}$  demiri,  $Fe^{+2}$  demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerdeki fosfat, oksalat, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve emilimi azaltırlar [8]. Demir emilimi Şekil 2.1'de gösterilmiştir [9] .



Şekil 2.1 Demir emilimi

Demir eksikliği olan kişilerde, demir emilimini artıran bir feedback mekanizması vardır. Tersine, demir yükü olan kişilerde ise demir emilimi hepcidin tarafından azaltılır. Genel olarak demir emiliminin ferroportin tarafından kontrol edildiği kabul edilir. Duodenal enterositlerin bazolateral membranında yer alan ferroportin, demirin mukoza hücrelerinden plazmaya geçişini düzenler [10]. Bu işlem sırasında seruloplazmin benzeri bir transmembran

proteini olan hefaestin (HFA), ferröz demiri yeniden ferrik hale çevirerek plazma Tf'ine yüklenmeye hazır hale getirir[11].

Enterosite alındıktan sonra duodenal mukozadan kana aktarılan demir, burada spesifik bir taşıyıcı protein olan transferrin tarafından hücrelere veya kemik iliğine taşınır [6]. İnsan transferrini 76- kDa'lık bir glikoprotein olup esas olarak karaciğerde üretilir ve serumda yaklaşık 8 günlük bir yarı ömre sahiptir[12]. Transferrin üç amaca hizmet eder:

- 1- Fizyolojik durumlar altında demiri erir halde tutar,
- 2- Demirin ilişkili olduğu serbest radikal toksisitesini önler,
- 3- Demirin hücrelere girişini kolaylaştırır [11].

Bir transferrin molekülü, iki ferrik ( $Fe^{+3}$ ) demiri ile bağlanır. Transferrin, plazma membranındaki TfR1'e bağlandığında transferrin-TfR1 kompleksi endositozlanır ve ATP bağımlı bir proton pompası etkisiyle pH 5.5-6 olacak şekilde asitleştirilen endozomlara iletilir[13].  $Fe^{+3}$  ve transferrin arasında etkileşim ortam pH'ına bağlıdır.  $Fe^{+3}$ , pH 7.4'te transferrine etkili bir şekilde bağlanır ve endozomlardaki gibi asidik pH'larda transferrinden ayrılır[14]. Ferrik demir ferröz olarak ferrik redüktaz aktivitesi olan Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3 (Prostat 3 altı transmembran epitel anijeni, STEAP3) ile redükte edilir ve endozomal membrandan DMT1A/B-II ile sitoplazmaya geçer[15]. Demirini bırakmış transferrin, apotransferrin-transferrin reseptör kompleksi olarak tekrar hücre yüzeyine gelir ve transferrin tekrar kullanılmak üzere plazmaya salınır[16].

Stoplazmada demir mitokondride hem sentezi veya ferritin şeklinde depolanmaya ya da diğer metabolik işlerde kullanılmaya gider. Ferritin, büyük miktarda demir biriktirebilen geniş bir boşluğa sahip olduğu için başlıca demir depolama proteini olarak tanımlanmıştır[17]. Ferritin, toksik Fenton reaksiyonunun aynı reaktiflerini tüketen bir ferrokسيدaz aktivitesi taşır; bu nedenle antioksidan işlevlere sahiptir ve ferröz demirin hücre içi kullanılabilirliğini kontrol eder [18].

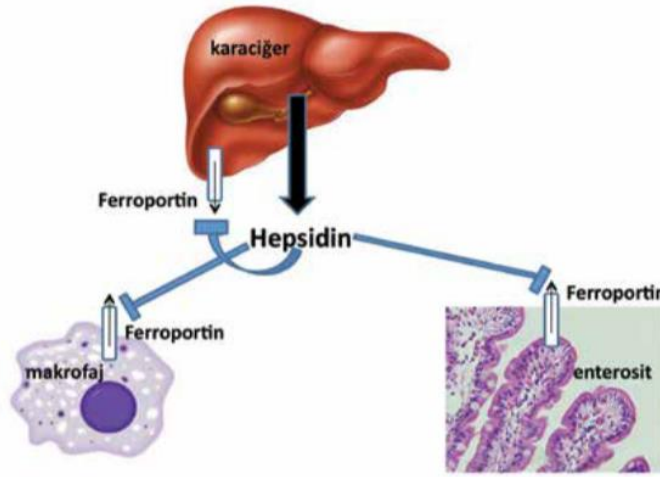
RBC'nin retikuloendotelial sistemdeki makrofajlar tarafından eritrofagositozu sonucu elde edilen geri dönüştürülmüş demir, günlük talep için gerekli olan demirin %90'ından fazlasını kapsamaktadır[16]. Yaşlanmış ve hasarlanmış RBC'ler birkaç basamak ile makrofaja alınırlar. RBC'nin önemli bir bileşeni olan hemoglobinin parçalanması ile oluşan hem, HRG-1 ile

sitozole taşınır. HRG-1 makrofajın lizozomal membranında bulunan, hem permaz olan bir glikoproteindir [19]. Sitoplazmada hem oksijenaz 1 (HO-1) hemi katabolize ederek ferröz demiri dolaşıma tekrar kazandırır. Dolaşımdaki seruloplazmin, ferröz demiri ferrik formuna okside eder ve apo-transferrine bağlanmasını sağlar [20].

### 2.1.3 Demir regülasyonu

#### *Sistemik Demir Regülasyonu*

Vücudun aktif demir atılımı için tanımlanmış bir mekanizması olmadığından, demir dengesi esas olarak emilim noktasında düzenlenir[21]. Hepsidin, demirin plazmaya girişini engelleyen 25 aminoasitli bir peptid hormondur ve sistemik demir dengesinin en önemli düzenleyicisidir[22]. Hepsidin sistemik demir metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Bunu da hücre dışına demir atılımını sağlayan tek kapı olan ferroportini inhibe ederek gerçekleştirmektedir. İnhibisyon 3 yolla olmaktadır; 1. makrofajlardan demir salınımının inhibisyonu, 2. hepatositlerden demir salınımının azaltılması, 3. duodenal enterositlerin demir emiliminin inhibisyonu Şekil 2.2’de [23] gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Hepsidin demir metabolizmasında rolü

Hepsidin sentezi, transkripsiyonel düzeyde çoklu uyaranlar tarafından düzenlenir. Hücre içi ve hücre dışı demir konsantrasyonları, inflamasyon hepsidin transkripsiyonunu artırırken, artan eritropoietik aktivite hepsidin üretimini baskılar. Buna karşılık hepsidin, duodenal enterositler, dalak ve karaciğerin geri dönüşüm makrofajları ve hepatositler dahil olmak üzere demir ihraç

eden hücreler üzerindeki ferroportin konsantrasyonlarını kontrol ederek plazma demir konsantrasyonlarını düzenler[22].

Hepsidin pek çok farklı sinyal ileti yolağı ile regüle edilmektedir. Bunlardan başlıca iki yolak bu düzenlemede önemli rol oynamaktadır. İlki BMP-SMAD yolağı, diğeri JAK-STAT3 yolağıdır. Bu iki yolak sırasıyla vücut demir düzeyi ve enflamasyon-enfeksiyon gibi iki farklı uyarıya yanıt olarak hepsidin regülasyonunu düzenlemektedir. JAK-STAT yolağı enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak oluşan başlıca IL-6 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilmektedir. Hepsidinin demir aracılıklı regülasyonu doğrudan BMP-SMAD yolağı ile olmaktadır [24].

### ***Hücrel Demir Regülasyonu***

Demir metabolizmasının hücrel düzeyde regülasyonu ise demir düzenleyici proteinlerin (IRP), transferrin reseptör, ferritin ve DMT-1 sentezini değıştirmesi ile sağlanır. Hücre içi demir düşük olduğunda IRP'ler IRE'lere bağlanır ve bunun sonucunda TFR ve DMT1'in parçalanması azalıp translasyonu artarken, ferritin ve ferroportin sentezi inhibe olmaktadır[25].

## **2.2 Demir Eksikliği Anemisi**

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre anemi; hemoglobin değerinin erkeklerde <13 mg/dl, kadınlarda, <12 mg/dl ve gebelerde <11 mg/dl olması durumudur.

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemi türü olup, yaygın bir halk sağlığı problemidir. Başlıca çocukları ve doğurgan çağdaki kadınları etkilemektedir ve pek çok hastalığa eşlik eden bir komorbidite olarak da karşımıza çıkmaktadır. Vücuda alınan demir miktarı, eritropoez için yeterli miktarda olmadığı ve kaybı karşılayamadığı zaman; öncelikle toplam demir miktarı azalır fakat henüz anemi gelişmemiştir. Demir eksikliği eritropoezi olumsuz yönde etkileyecek düzeye geldiğinde ise artık anemi görülür.

### **2.2.1 Demir eksikliği anemisinde labaratuvar bulguları**

Serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve sonuç olarak serum demiri ile total demir bağlama kapasitesinin oranı ile hesaplanan transferrin satürasyonunun düşmesi ile karakterize hipokrom mikrositer tipte anemi çeşididir[26]. Serum ferritini DE'yi gösteren en güçlü test olup tanı için sınır değeri 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için, eşlik eden kronik bir hastalık

veya inflamasyon durumunda, ferritin düzeyinin <100 µg/L olması veya ferritin düzeyi 100-299 µg/L arasında ise transferin saturasyonunun (TSAT) <%20 olması tanı için gereklidir [27].

Hipokrom mikrositer (MCV < 80 fL) bir anemi olan demir eksikliği anemisinin, benzer özellikler gösteren diğer anemi türlerinden ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir[28],[29].

**Tablo 2.2 Anemi ayırıcı tanısı**

	<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>	<b>Kronik Hastalık Anemisi</b>	<b>Talasemi</b>	<b>Sideroblastik Anemi</b>
<b>Periferik Yayma</b>	Hipokrom, mikrositer	Normal/mikrositer	Mikrositer/hipoplastik, target hücreleri	Değişken
<b>Serum demiri (µg/dl)</b>	<30	<50	Normal veya yüksek	Normal veya yüksek
<b>TDBK (µg/dl)</b>	>360	>300	Normal	Normal
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	<10	10-20	30-80	30-80
<b>Ferritin (µg/dl)</b>	<15	30-200	50-300	50-300
<b>Hemoglobin Elektroforezi</b>	Normal	Normal	Anormal	Normal

### 2.2.2 Demir eksikliği anemisinde etiyoloji

Demir eksikliği anemisi saptandıktan sonra, aneminin derecesine bakılmaksızın sebebi araştırılmalı ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Demir eksikliğinden sorumlu 4 ana başlık mevcuttur. Bunlar; artmış demir ihtiyacı, azalmış alım, artmış demir kaybı ve azalmış emilimdir. Demir eksikliği anemisinin etiyolojisi tablo 2.3'te özetlenmiştir [27].

**Tablo 2.3 Demir eksikliği etiyojisi**

<b>Artmış gereksinim</b>	Gebelik Laktasyon
<b>Azalmış alım</b>	Malnütrisyon Vejeteryan beslenme
<b>Emilim bozukluğu</b>	Atrofik gastrit Helicobacter pylori enfeksiyonu Bariatrik cerrahi Proton pompa inhibitörleri IRIDA*
<b>Artmış kayıp</b>	Travmatik kayıplar Hematemez veya melena Menoraji Gebelik ve doğum Hematüri Sık kan donasyonu Tetkik için sık kan verme Laktasyon Gastrointestinal parazitler
<b>İnflamatuvar süreçlerle ilgili</b>	Kronik renal yetmezlik İnflamatuvar barsak hastalığı Obezite
<b>Hereditör nedenler</b>	IRIDA*

\*IRIDA: Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi

Kan kayıpları, erişkinlerde en sık sebep olarak karşımıza çıkar. Özellikle erişkin kadınlarda menstrüel döngü ile her ay yaklaşık 30mg demir kaybı olmakta ve menoraji-metroraji gibi durumlarda bu kayıp daha da artmaktadır. Erişkin erkek ve post-menopozal kadınlardaysa, gastrointestinal kanamalar en sık sebep olarak görülmektedir [4].

### **2.2.3 Klinik bulgular**

Demir eksikliği anemisi, klinik bulgu vermeden rutin laboratuvar tetkikleri sırasında rastlantısal olarak saptanabileceği gibi, pek çok sistemi etkileyerek değişik semptomlar ile de kendini gösterebilir.

Zayıflık, yorgunluk, konsantre olmada zorluk ve düşük iş verimliliği, spesifik olmayan semptomlardır ve demir içeren enzimlerin azalmış aktivitesi ve dokulara oksijen taşınmasındaki bozukluk sebebiyledir. Gastrointestinal sistemde anguler stomatit, atrofik glossit ve dilde düzleşme, disfaji gibi bulgular görülebilmektedir. Kişinin yiyecek olmayan ve herhangi bir besin değeri veya amacı olmayan şeyleri kompulsif olarak yediği bir yeme bozukluğu olan picaya da demir eksikliği anemisi olan kişilerde rastlanmaktadır [30] Merkezi sinir

sistemindeki nöronlar ve nörotransmitterlerin etkilenmesi ile, kognitif fonksiyonlarda ve psikomotor gelişimde bozukluk görülmektedir [31]. Demir eksikliği ve enfeksiyona yatkınlık arasında da ilişki bulunmaktadır [32] Özellikle, enfeksiyona karşı spesifik bir yanıt oluşturan lenfositlerin çoğalması ve beslenmesi vücuttaki demir miktarından etkilenmektedir [33]. Hastalarda hipoksiye bağlı yorgunluğun yanında efor dispnesi, vertigo, çarpıntı; hatta ağır vakalarda senkop, anjina pektoris, hemodinamik instabilite görülebilir [34].

#### 2.2.4 Tedavi

Demir eksikliği anemisi, önemli bir halk sağlığı problemi olduğu için DSÖ tarafından öncelikle besinlerle demir alımını artırmaya yönelik planlama önerilmektedir. Demir emilimini artıran askorbik asit yemeklerle birlikte alınırken; demir emilimini inhibi eden kalsiyum, çay ve kahve, tahıllarda bulunan fitatların yemeklerle birlikte alınmamasına dikkat edilmelidir [35]. Tedavi, aneminin derecesine, hastanın özelliklerine ve altta yatan nedene göre şekillendirilir [36].

Önerilen günlük demir miktarının 2 veya 3 doza bölünerek alınması uygundur ve günlük doz 100-200 mg' dır. Oral demir tedavisinin bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkı gibi GIS yan etkilerine ve tedaviye uyumsuzluğa sebep olabileceği unutulmamalıdır [27]. Tedavi dozunda oral demir replasmanı yapıldıktan sonra 72 saat içinde retikülositoz meydana gelmeli ve hemoglobin seviyelerinde her üç haftada bir 1-2 g/dL artma olması beklenmektedir. Anemi düzeldikten sonra, demir depolarını doldurmak için tedavi üç aya tamamlanır [27].

Oral tedaviyi tolere edemeyen, demir emilim bozukluğu olan, kan kaybı devam eden, ağır anemisi olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında tedavide parenteral yol kullanılmalıdır. Verilecek toplam demir dozu Ganzoni formülü ile hesaplanır:  $\text{ağırlık (kg)} \times \text{normal - hasta Hb farkı} \times 2,4 + 500$ . Hesaplanan toplam doz, tek seferde veya farklı günlere bölünerek verilebilir. Parenteral tedavide hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi, lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş gibi yan etkiler görülebilir [27].

**Tablo 2.4 Oral ve parenteral demir tedavisi karşılaştırması**

	<b>ORAL</b>	<b>PARENTERAL</b>
<b>Emilim ve Biyoyararlanım</b>	Emilen demir oranı düşüktür İnflamatuar durumlardan etkilenir	İnflamasyondan etkilenmez
<b>Uygulama kolaylığı</b>	Avantajlı	Potansiyel aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanabilecek tesis gerektirir
<b>Tedavi yanıtı</b>	Günde 3 doza kadar, günlük veya gün aşırı	Yüksek dozda veya multiple dozlarda verilir
<b>Dozlama</b>	Fazla	Az
<b>Gastrointestinal yan etkiler</b>		
<b>Diğer yan etkiler</b>	Ciltte renk değişikliği	Baş ve eklem ağrısı, hiperfosfatemi, osteomalazi
<b>Tedavi uyumu</b>	Düşük	Yüksek
<b>Maliyet</b>	Ucuz	Pahalı

### 2.3 Histerektomi

Histerektomi majör jinekolojik cerrahi prosedürlerden en sık uygulananıdır. Klinik koşullar, cerrahın tecrübesi ve hastanın istemine göre abdominal, vajinal veya laparoskopik yolla yapılabilir. Total abdominal histerektomi vertikal (midline) veya horizontal (Pfannenstiel) insizyonla uterusun tamamının abdomen yoluyla çıkarılmasıdır ve yapılan histerektomi operasyonlarının %60' ını oluşturmaktadır [37].

Histerektomi en sık olarak uterusu bulunan myomlar için yapılmaktadır. Myomlar nedeni ile histerektomi kararının alınması genellikle anormal (düzensiz veya aşırı) kanamalar, kansızlık (anemi), pelvik (kasık) ağrı, sancılı ve bol adet görme veya bası gibi şikayetlere bağlıdır. Myomlara sekonder kanama ve anormal menstrüel kanaması, histerektomi için en yaygın iki endikasyondur [38].

Abdominal histerektomi cerrahi geçiren kadınlar sıklıkla allojenik kan transfüzyonu ve bununla ilişkili risklere maruz kalmaktadır. Bu kadınların çoğunda kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi görülmektedir [39]

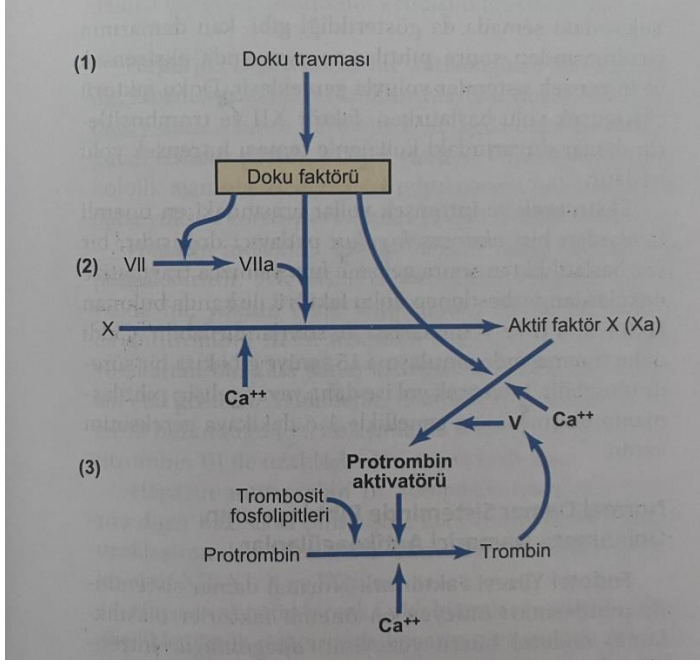
Histerektominin komplikasyonları cerrahi tekniğe bağlı olarak değişir. En yaygın komplikasyonlar enfeksiyöz, venöz tromboembolik, genitoüriner (GU) ve gastrointestinal (GI) sistem yaralanması, kanama, sinir yaralanması ve vajinal kaf açılması olarak kategorize edilebilir. Kanama komplikasyonu nadir olmakla birlikte, abdominal yolla yapılan cerrahide diğerlerine oranla daha fazla görölmektedir [40].

## **2.4 Hemostaz**

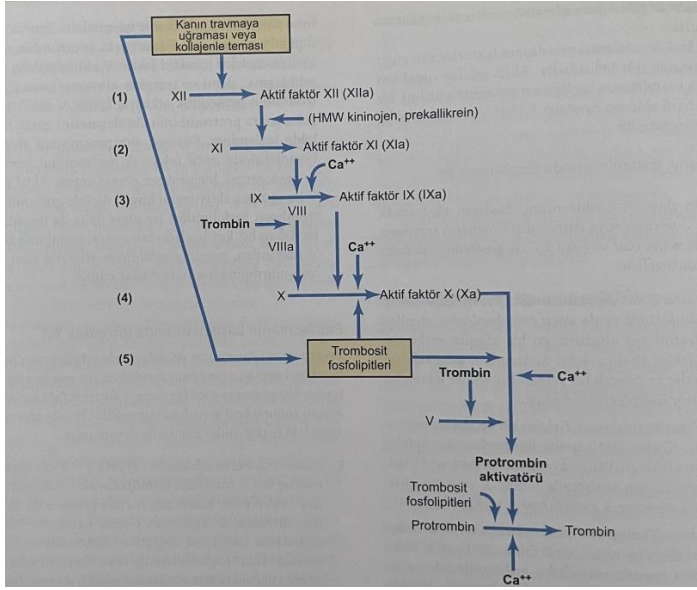
Dolaşım sisteminde damarlar, tek tabaka endotelial hücrelerle çevrilmiştir. Bu, düzenli bir kan akışını sağlamaktadır. Herhangi bir sebeple endotel hücrelerine zarar geldiği zaman, kan kaybını durdurmak ve gereken kan akışını devam ettirmek için çeşitli mekanizmalar devreye girer. Bu mekanizmalar yapı ve işlev bakımından primer ve sekonder hemostaz olarak adlandırılır[41]. Travma, cerrahi girişim, endotoksinler, endotelial hücrelere zarar veren durumlar ve kanın subendotelial bağ dokusu ile teması sonrası hemostaz başlar [42].

Hasarlanmaya verilen ilk yanıt vazokonstriksiyondur. Bunda, endotel kaynaklı endotelinin etkisi büyüktür. Açığa çıkan subendotelial kolajen dokusu, hasarlı bölgede trombosit tıkaçı oluşturmada etkilidir[43] Bu süreç primer hemostaz olarak adlandırılır. Primer hemostaz olarak adlandırılan bu süreçte trombositler kilit öneme sahiptir [44].

Trombosit tıkaçı oluştuktan sonra, pıhtılaşma faktörlerinin aktive olduğu sekonder hemostaz başlar. Bu süreçteki koagulasyon kaskadının aktivitesi ile, trombosit tıkaçı trombüse dönüşür [45]. Koagulasyon kaskadındaki intrinsek ve ekstrinsek yollar Şekil 2.3 ve 2.4'te gösterilmiştir [46].



Şekil 2.3 Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında ekstrinsek yol

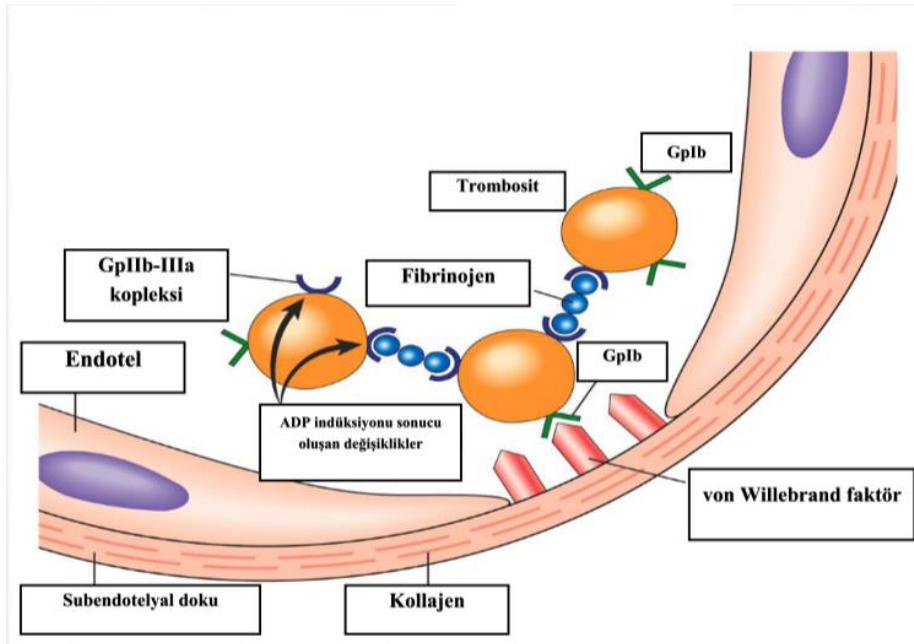


Şekil 2.4 Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında intrinsek yol

#### 2.4.1 Hemostazda endotel ve trombositin rolü

İntakt endotel tabakası, trombüs oluşumunu engelleyici özelliklere sahiptir. Negatif yüklü yapıları sayesinde trombosit ve diğer hücrelerin endotele yapışmasını önler. Nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve adenosin difosfataz salgıladığı maddelerdendir. NO ve PGI<sub>2</sub> ile vazodilatasyona neden olurken, adenosin difosfataz ile trombosit aktivasyonunu engeller[47]. Endotele spesifik bir membran proteini olan trombomodülin, trombinin bağlayarak protein C'nin aktivasyonunu hızlandırır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığı ile plazmini aktive

ederek fibrin çözülmesini hızlandırır [48]. Herhangi bir sebeple damar duvarında hasar ortaya çıktığında endotel hücreleri protrombotik hale dönerler ve dolaşımdaki kanın trombojenik içeriği subendotelyal doku ile karşılaşır. Hemostazın ilk aşaması, trombositlerin subendotelyal dokuya adezyonudur. Bu adezyonda, trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib ile ekstraselüler matrix arasında bağlantı oluşturan von Willebrand faktör rol alır. Ardından disk şeklinde olan trombositler şekil değiştirerek dikensi bir forma dönüşür. Bunu, içerdikleri granülleri ortama salmaları takip eder. Bu olaylar neticesinde trombosit aktivasyonu gerçekleşir ve bu diğer trombositlerin de hızla aktive olmasını sağlar. Aktive olan trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinde olan farklılaşma ile fibrinojen trombositlere bağlanır; yan yana olan trombositler arasında köprü oluşur ve agregasyon gerçekleşmiş olur [49]. Primer hemostaz aşamaları Şekil 2.5'te gösterilmiştir [43]



Şekil 2.5 Primer hemostaz

## 2.4.2 Koagulasyon faktörleri

Fibrinojenin fibrine dönüşümü ile sonuçlanan sekonder hemostazda, çeşitli koagulasyon faktörleri görev alır. Koagulasyon kaskadında görevli faktörler, dolaşımda inaktif halde bulunan zimojen yapılarıdır. Enzimatik reaksiyonlar neticesinde aktif formlarına dönüşürler. Koagulasyon kaskadı, ekstrinsek ve intrinsek yollardan oluşur ve bütün pıhtılaşma reaksiyonları fosfolipid yüzey üzerinde (bu genellikle trombosit yüzeyidir) gerçekleşir[50]. Hasarlı dokuda ortaya çıkan doku faktörü (TF), faktör VIIa ile birleşerek bir yandan faktör IX'u bir yandan da faktör X'u aktive eder; aktive olan faktör Xa, faktör Va ile birleşerek

protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks kalsiyumun da yardımıyla protrombini trombine dönüştürür. İntrensek yol, kanın negatif yüklü yüzeylerle temastan sonra faktör XII'nin aktivasyonu ile başlayan paralel bir yolak olarak tanımlanmıştır. Faktör XII, faktör XI, faktör IX'un görev aldığı bir seri reaksiyon sonucu faktör X'un aktivasyonu gerçekleştirilmektedir. İntrensek yolağın, ekstrinsek yolak tarafından başlatılan trombin oluşumunu çoğaltmak için bir güçlenme sistemi olduğu düşünülmektedir.

Trombin; fibrinojenin fibrine dönüşmesini ve trombositlerin aktive olmasını sağlar. Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, fibrin şeritleri arasında kovalent bağ oluşturarak, fibrinolitiklere karşı dayanıklı hale getirir [51]. Hücre yüzeyine bağlı olmayan Faktör Xa, doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ile etkileşime girerek inhibe edilir; bu da koagülasyon kaskadının lokalize olmasını sağlar [52]. Serbest trombin ise antitrombin tarafından süratle nötralize edilir. Bu sayede trombin pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri aktive ettiği gibi, antikoagülan ve fibrinolitik sistemi de aktive eder [53].

**Tablo 2.5 Koagülasyon faktörleri**

Faktör		Yaklaşık Yarı Ömür (st)
I	Fibrinojen	100
II	Protrombin	80
III	Doku tromboplastin	---
IV	Kalsiyum	---
V	Proakselerin	18
VII	Prokonvertin	6
VIII	Antihemofilik faktör	10
IX	Christmas faktör	24
X	Stuart faktör	50
XI	Plazma tromboplastin öncülleri	25
XII	Hageman faktör	60
XIII	Fibrin stabilizan faktör	90

### 2.4.3 Antikoagulan sistem

Sağlam endotel dokusu, kanın akışkanlığını sağlayarak ve trombositlerin aktivasyonunu engelleyerek, doğal bir antikoagulan sistem olarak çalışır. Bir serin proteaz inhibitörü olan antitrombin III trombin, faktör Xa ve IXa'ı inhibe ederek bu sistemin en önemli ayağını oluşturur. Heparin antikoagulan etkisini antitrombin III üzerinden gösterir [50].

Trombomodüline bağlanan trombin, protein C' yi aktifleştirir. Aktive olan protein C protein S kofaktörlüğü ile faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive ederek antikoagulan sisteme katkıda bulunur [50].

Antikoagulan mekanizmalardan bir diğeri de TFPI yoludur. Çoğunlukla endotel hücrelerinde bulunan TFPI, bir parçası doku faktörü-faktör VIIa kompleksi, diğer parçası da faktör Xa ile birleşerek bu kompleksleri inhibe eder [52].

### 2.4.4 Fibrinolitik sistem

İnaktif bir proenzim olan plazminojenin aktif formu olan plazmine dönmesi ile fibrin yıkımı gerçekleşir. Plazmin, fibrin yıkımını iki aktivatörü aracılığıyla yapar: doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) [54]. Faktör XIIa ve kallikrein de plazminojenin plazmine dönüşümünü tetikler [54]. Serbest plazmini nötralize eden en önemli inhibitör alfa 2 antiplazmindir. Plazminojen aktivatör inhibitörleri de fibrinolitik sistemi inhibe etmektedir [55].

### 2.4.5 Koagülasyon testleri

Hemostatik sistemin her bir aşaması, farklı laboratuvar testleri kullanılarak değerlendirilebilir.

**Kanama Zamanı:** Tansiyon aletininin manşonu üst kola takıp 40 mm Hg'ya şişirildikten sonra ön kolun volar yüzeyine tek kullanımlık ve içten yaylı bir aletle standart bir çift insizyon yapılarak başlatılır. Her iki insizyondaki kan, kanama durana dek her 30 saniyede bir filtre kağıdına emdirilir. Kanamanın durduğu an kanama zamanı olarak değerlendirilir. Sonuç olarak ise, her iki insizyon yerinden saptanan değerlerin ortalaması verilir. Trombositopeni, von Willebrand hastalığı, Glanzman trombastenisi, Bernard Soulier sendromu, damar duvarı bozuklukları, aspirin ve NSAİİ kullanımında kanama zamanı uzar. Önceleri cerrahi kanama

riskini belirlemek için kullanılan bu test, daha ileri laboratuvar tetkiklerinin kullanıma girmesi ile zamanla terk edilmiştir [56].

**Trombosit Sayısı ve Fonksiyonu:** Tam kan sayımında trombositopeni trombosit sayısının 100.000 / $\mu$ L altında olmasıdır. Düşük trombosit sayıları saptandığında periferik yayma ile doğrulanmalıdır [57]. Trombosit fonksiyon anormalliklerinin tanısında trombosit agregasyon çalışmaları kullanılır [57].

**Protrombin Zamanı (PT):** Faktör II, V, VII ve X eksikliklerinin ve düşük fibrinojen konsantrasyonlarının tespit edilmesine yardımcı olur, ekstresek ve ortak pıhtılaşma yollarını değerlendirmek için kullanılır. Hastanın plazma örneğine tromboplastin (doku faktörü, kalsiyum ve fosfolipid karışımı) eklendikten sonra plazmanın pıhtılaşması için geçen süreyi saniye cinsinden ölçer [58]. Hastanın protrombin zamanının, Dünya Sağlık Örgütü tarafından referans bir tromboplastin kullanılarak elde edilen protrombin zamanına bölünmesiyle elde edilen oran olan INR daha popüler bir kullanım alanına sahiptir [59]. Vitamin K antagonistlerinin izlenmesinde, karaciğer sentez fonksiyonun değerlendirilmesinde, açıklanamayan kanama varlığında ve yaygın damar içi pıhtılaşma tanısı koymak için kullanılır [59].

**Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT):** İntrensek sistem aktivitesini (faktör I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII) ölçen bu test, heparin tedavisinin takibinde de kullanılır [58].

**Viskoelastik testler:** Viskoelastisite terimi bozulmaya uğrarken hem visküz hem de elastik özellikler gösteren maddeler için kullanılan bir terimdir. Kan normal şartlar altında visküz özellikler sergilerken, koagülasyon sürecinde visküz özelliğini kaybetmekte ve daha elastik hale gelmektedir. Viskoelastik testler kanın bu özelliğini kullanarak sonuç elde eden ve koagülasyonu değerlendiren testlerdir [60].

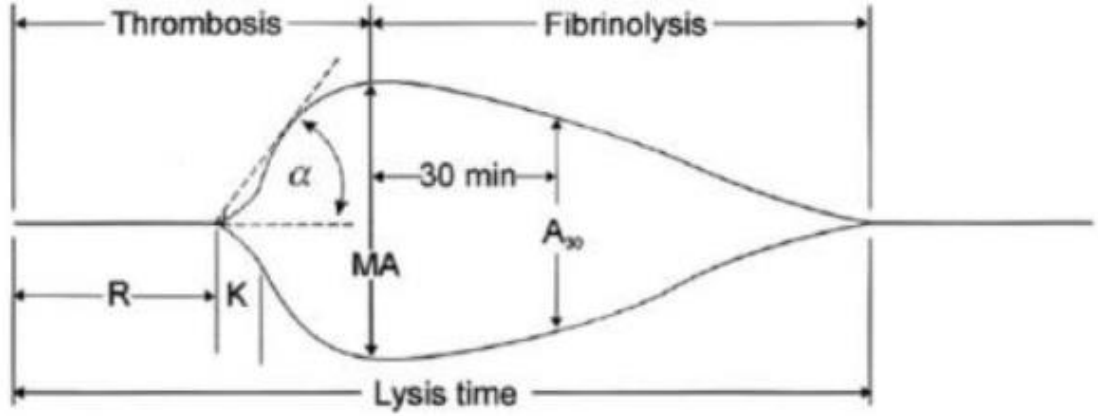
**Tromboelastografi (TEG)** Hartert tarafından 1948'de geliştirilmiştir. Standart laboratuvar testlerine alternatif olarak 1970-80'lerde koagülasyon laboratuvarlarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Hartert, koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılincaya kadar yani ilk pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda bilgi vermektedir. Tek bir kan örneğinden hemostatik fonksiyonun global değerlendirilmesine yani trombosit-fibrin etkileşiminden, trombosit agregasyonuna, pıhtının güçlenmesinden, fibrin arasında çapraz bağların oluşup sonunda pıhtı

yıkımına kadar olan olayları 30 dakika içerisinde bir bütün olarak ortaya koymaya imkân veren bir testtir [61] Peroperatif kaogülasyon durumunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir [61].



**Şekil 2.6 Tromboelastogram cihazı**

Konvansiyonel TEG cihazı, 37 °C'ye ısıtılmış bir küvet ve torsiyon telinden sarkan milin oluşturduğu iki mekanik kısımdan oluşmaktadır. Sitratlı veya sitratsız 0.35 ml tam kan örneği 37 °C'ye ısıtılmış küvet içerisine yerleştirilir. Kan sitratlanmamış ise hemen ölçüme alınması gerekir Sitratlı numune kullanılması durumunda 2 saat içinde ölçüm yapılabilir, işlem öncesi kan rekalsifiye edilir ve koagülasyon süreci başlatılır. Bu küvet 4°45' lik bir açıyla her 4-5 saniyede bir salınmaktadır. Her bir döngü 10 saniye sürer ve 1 saniyelik dinlenme periyodları vardır. Bir mil, bir burulma teli ile kanın içine asılır ve hareket açısından izlenir. Başlangıçta, kan sıvı halde kaldığı sürece küvetin salınımı mili etkilemez; TEG trasesinde düz bir çizgi alınır. Zamanla fibrin-trombosit bağı meydana geldikçe, döndürme kabının torku mile aktarılır. Pıhtının elastisitesi mil aracılığıyla iletilir. Bu fibrin-trombosit bağlarının gücü pin hareketinin büyüklüğünü etkiler. Pıhtı geri çekildikçe veya parçalandıkça bu bağlar kırılır ve kap hareketinin aktarımı yeniden azalır. Milin rotasyonu mekanik-elektriksel bir dönüştürücü ile elektrik sinyaline çevirilir. Bu elektrik sinyali bir bilgisayar vasıtasıyla monitorize edilir ve kaydedilir. Dakikada 2 mm hızda ilerleyen kâğıt üzerinden TEG trasesi alınır[62].



Şekil 2.7 Örnek TEG trasesi

Tromboelastografide değerlendirilen parametreler; R zamanı, K zamanı, alfa ( $\alpha$ ) açısı, maksimum amplitüd (MA), maksimum lizis ve koagülasyon indeksidir.

R zamanı, (TEG trasesinde 2 mm'lik amplitüdün oluşması için geçen süre) kanın TEG'e yerleştirildiği andan ilk fibrin oluşumuna kadar geçen süredir. Genellikle dakika (dk), bazen de milimetre (mm) olarak ifade edilir. Antikoagulan kullanımında uzar, hiperkoagüle durumlarda kısalır[63].

K zamanı, TEG trasesinin 2 mm'lik yükseklikten 20 mm yüksekliğe çıkması için geçen süredir. Pıhtı güçlendirme hızının bir ölçüsüdür. K zamanı fibrinojen düzeyinin artması ile kısalır, artmış trombosit fonksiyonlarıyla da daha az olarak kısalır. K zamanının uzaması ise trombosit fonksiyon bozukluğu, F XIII eksikliği, fibrin polimerizasyon bozuklukları, heparin gibi antikoagulanların kullanımını gösterir[63]

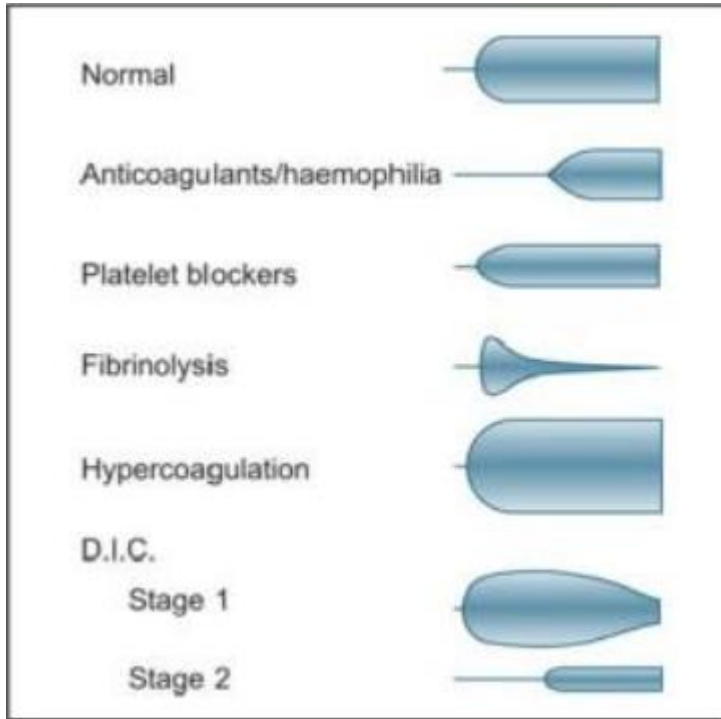
Alfa açısı ( $\alpha$ ), reaksiyon zamanı sonu ile 20 mm amplitüd arasındaki açıdır. K zamanı gibi, pıhtı oluşum hızını yansıtır. Artan fibrinojen seviyeleri ve daha az ölçüde artan trombosit fonksiyonu ile de artar ve antikoagulanlar tarafından azaltılır. Pıhtı amplitüdünün 20 mm'ye ulaşmadığı hipokoagülabl durumlarda, K zamanından daha anlamlı bir parametredir [63].

Maksimum amplitüd (MA), eğrinin ulaştığı maksimum amplitüttür ve mm cinsinden ifade edilir. Pıhtının maksimum gücünü gösterir ve esas olarak trombosit ve fibrinojenin fonksiyonu ile ilişkilidir. MA, düşük fibrinojen düzeyi, trombosit sayısı ve trombosit fonksiyonunda azalma, koagülasyon faktörlerinin ağır eksikliği ve hiperfibrinoliz durumlarında azalır ve düşük pıhtı gücüne işaret eder. Artmış MA değerleri ise, hiperkoagülasyona ve tromboz riskinde artışa işaret eder. Hiperkoagülabl durum plazmadan kaynaklanıyorsa, yani

fibrinojen faktörü ile ilgili bir durum ise R zamanı K'dan daha çok kısalmıştır. Hiperkoagulabilite, trombositlere bağlı ise R ve K zamanının ikisi birden belirgin bir şekilde azalmıştır. Hiperkoagule durumu yansıtan en önemli parametredir.

30 dakikadan sonraki amplitüd A30 olarak ifade edilir. MA ile A30 arasındaki fark fibrinolizin derecesini yansıtır ve LY30 olarak adlandırılır. Pıhtının stabilitesini gösterir. Lizis başlama zamanının kısalması hiperfibrinolizi gösterir.

Koagülasyon indeksi (CI) ise, R zamanı, K zamanı, MA ve  $\alpha$  açısı ölçümlerinin lineer indekslerinin makine tarafından hesaplanmasıyla bulunur. Koagülasyon indeksi değeri -3 ile +3 arasında ise koagülasyon sisteminin normal, -3'ten düşük ise hipokoagülasyon ve +3'ten büyük ise hiperkoagülasyon durumlarından bahsedilir. Çeşitli durumlarda TEG trasesindeki değişiklikler Şekil 2.8'de gösterilmiştir [63]



Şekil 2.8 Çeşitli durumlarda TEG trasesindeki değişiklikler

Hemostatik bozukluğun ayırıcı tanısına yönelik daha spesifik bir tedavi yapılacağı düşüncesiyle modifiye edilmiş TEG yöntemleri geliştirilmiştir. Geleneksel TEG cihazları ile son dönem geliştirilen ROTEG® (rotasyon tromboelastografi) cihazının çalışma ilkeleri aynıdır ancak teknik farklılıklar içermektedir.

**ROTEM:** Temelde TEG ile aynı prensipleri paylaşan, koagülasyon sürecindeki farklı bileşenlerin eksikliklerini veya fonksiyon bozukluklarını tespit etmek amacıyla farklı

reaktiflerin kullanıldığı dört ölçüm kanalının yer aldığı bir diğer hasta başı koagülasyon değerlendirme testidir. TEG'den farklı olarak dört ölçüm kanalı bulunmaktadır. Ayrıca TEG'de kan örnekleri ölçüm kaplarına manuel olarak konulurken, ROTEM'in tam otomatik pipetleme yapan modeli de mevcuttur. ROTEM, kanaması bulunan hastalarda hızlı sonuç veren bir testtir. Ciddi kanaması bulunan hastalarda transfüzyona rehberlik etmesi açısından standart laboratuvar testlerinin sonuç süreleri oldukça uzunken, ROTEM çok daha kısa sürede sonuç vermekte ve akut tedaviye olanak sağlamaktadır. Ayrıca diğer laboratuvar temelli veya hasta başı testler ile kombine kullanımı, spesifik eksikliklerin belirlenmesini, eritrosit dışı kan ürünlerinin hedefe yönelik kullanılmasını sağlamakta, toplam allojenik kan ürünlerinin uygulanmasını azaltmaktadır [64].

**Tablo 2.6 ROTEG ile değerlendirilen parametreler**

<b>Test</b>	<b>Prencip</b>	<b>Tanısal bilgi</b>
<b>EXTEG</b>	Doku faktörü ile aktivasyon	Tarama testi: Platelet fonksiyonu ve plazmatik koagülasyon, fibrin polimerizasyon, heparine hassas değil
<b>INTEG</b>	İntrinsik koagülasyon aktivatörü ile aktivasyon	Tarama testi: platelet fonksiyonu, plazmatik koagülasyon, fibrin polimerizasyon, heparine hassas
<b>APTEG</b>	Aprotinin varlığında doku faktörü aktivasyonu	Hiperfibrinoliz: EXTEG ile kullanılır. APTEG'in kısmi veya tam olarak normale dönmesi devam eden hiperfibrinolize işaret eder.
<b>HEPTEG</b>	Heparinaz varlığında intrinsik aktivasyon	Heparinin teyit edilmesi, INTEG kullanılır.
<b>FIBTEG</b>	GP Iıb/IIIa inhibitör varlığında doku faktörü aktivasyonu	Fibrinojen/Plt ayrımı, fibrin polimerizasyon bozuklukları
<b>ECATEG</b>	Ekarin aktivasyonu	Hirudin veya diğer trombin inhibitör tayini

## **2.5 Demir Eksikliği Anemisinin Koagülasyon ile İlişkisi**

Demir eksikliğinin reaktif trombositozla ilişkili olduğu bilinmektedir ve bunun trombopoez inhibisyonunun azalması nedeniyle olduğu düşünülmektedir [65], [66]. Orta derecede DEA genellikle trombositoz ile ilişkiliyken, hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altında olduğunda ciddi DEA'ya trombositopeninin eşlik etmesi muhtemeldir [67]. DEA' ne eşlik eden trombositoz

genellikle hafif- orta derecede olmasına rağmen, ciddi trombositoz görülen olgular veya orta derecede trombositozlu hastalarda bile retina santral venöz tıkanıklığı, karotid arter trombozu ve venöz sinüs trombozu gibi tromboembolik olaylar görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur [68].

Artan trombotik riskin eşlik ettiği oksidatif dengedeki değişiklikler (örn. azalan antioksidatif savunma ve artan oksidatif stres), trombosit agregasyonu riskini artıran yüksek trombosit sayısı ile ilişkilidir [69]. Tromboz oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülen diğer faktörler arasında eritrosit morfolojisindeki değişiklikler, hipoksiye bağlı kan akışında artış ve endotel hasarı yer alır [70]. Anemik hastalar, oksijen eksikliklerinin üstesinden gelmek için daha fazla kan akışına ihtiyaç duyarlar ve artan kan akışı, endotel hasarına ve trombosit agregasyonuna ve dolayısıyla trombüs oluşumuna neden olabilir [71].

DEA'lı hastalarda plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyinde bir artış olduğu gösterilmiştir [72]. Plazminojenin plazmine dönüşümü engellenir ve dolayısıyla fibrin yıkımı azalır.

Hereditör hemorajik talanjektazili hastalarda üzerinde yapılan bir çalışmada, kanamanın yetersiz replasmanına bağlı düşük serum demiri düzeylerinin artmış faktör 8 düzeyi ve venöz tromboemboli insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [73].

Demir eksikliği anemisi olan bireylerde, plazma ve beyin omurilik sıvısında Tf ve Tf-trombin/faktör XIIa kompleks sayısında artış saptanmış olup, bunun hiperkoagulabilite ve trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir [74].

Sağlıklı bir bireyde demir eksikliği, daha fazla demir taşımak için transferrin miktarının artmasına yol açacaktır. Demir yokluğunda, artan transferrin, aneminin kötüleşmesiyle ilişkili hemostaz kaybını dengelemek için trombin oluşumunu artırabilir [75].

Demir eksikliği anemisinin, organizmada koagülasyona yatkınlık oluşturduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmakla birlikte, bunun etiyojisi hala net olarak açıklanamamıştır. Ayrıca, demir eksikliği anemisi olan ve cerrahi işlem geçiren hastaların, demir eksikliği olmayan diğer bireylere göre intraoperatif hemodinami ve hemostaz takiplerinde farklılık olup olmadığı ile ilgili çalışmalar da kısıtlıdır.

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2023 – Mart 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (N.E.Ü) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ameliyathanesi'nde prospektif ve gözlemsel olarak Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan (07.04.2023 tarih ve 2023/4268 nolu karar) onay alındı. Çalışma N.E.Ü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (proje no: 24TU18008) tarafından finanse edildi. Çalışmaya 60 hasta dahil edildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı.

#### Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde elektif total abdominal histerektomi yapılan ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflandırmasına göre 1-2 de yer alan, 18-70 yaş arası BMI<30 olan hastalar dahil edilmiştir.

#### Dışlama Kriterleri

Bilinen bir pıhtılaşma-kanama bozukluğu bulunan, demir eksikliği anemisi dışında anemisi olan (talasemi, hemolitik anemi gibi), diyabetes mellitus ve kontrolsüz hipertansiyonu bulunan, kardiyovasküler rahatsızlığı olan, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olan, oral kontraseptif kullanan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

#### Hasta Gruplarının Oluşturulması ve Verilerin Toplanması

Preoperatif vizit aşamasında yapılan labaratuvar ölçümlerine göre hastalar demir eksikliği anemisi ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta çalışma kriterlerine uygun olan hastaların demografik verileri ve ASA bilgileri kayıt altına alındı. Rutin kan örnekleme esnasında tromboelastogram testi çalışıldı. Bütün hastalar premedikasyon odasında 0.01 mg/kg iv midazolam ile sedatize edildi. Hastalara ameliyathanede elektrokardiyogram, periferik oksijen satürasyonu, non-invaziv kan basıncı ölçümü ve nöromusküler transdüser (NMT) ile kas gevşemesi monitörizasyonu yapıldı. İndüksiyon öncesi hastaların bazal hemodinamik parametreleri kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) kayıt edildi. Hastaların anestezi indüksiyonu iv 1 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum ve remifentanyl ile yapıldı. Hastalar indüksiyon sonrası; kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) verileri kayıt edildi. Hastalar uygun hasta yüz

maskesi ile manual/bag ventilasyonda %80 FiO<sub>2</sub> ile ventile edildi. Hastalarda kas gevşemesi NMT monitörizasyonu (Train of four (TOF)=%0 Count =2) ile doğrulandığında ve yeterli anestezi derinlik sağlandığında endotrakeal entübasyon uygulandı. Entübasyon 1. Dk, 5. Dk, 30. Dk, 60. Dk, ekstübasyon sonrası KAH, SAB, DAB ve OAB verileri kayıt edildi. Anestezi idamesinde 0,1-0,3 µg/kg/dk remifentanil iv infüzyonu ve 0,5-1 MAK (minimum alveolar konsantrasyon) desfluran inhalasyonu akım 0,5lt/dk ayarlanarak sağlandı. Operasyon boyunca idame dozları, KAH ve OAB bazale göre %20-30 azalma veya artış ile OAB >65 mmHg tutulmasına özen gösterilerek ayarlanmaya çalışıldı. Operasyon bitiminden önce postoperatif analjezi için 0,05 mg/kg morfin hidroklorür ve 2 mg/kg tramadol iv yavaş bolus olarak uygulandı. Hastalara antiemetik olarak iv 0.1 mg/kg ondansetron yapıldı. Kas gevşemesi TOF değerine göre  $\geq$  % 90 olacak şekilde gerekirse iv sugammadeks eklenerek hastalar ekstübe edildi. Cerrahi süre ve bu sürede kaybedilen kan miktarı not edildi. Hastaların kanama miktarı, spanç sayımı ve aspiratör ölçümü ile belirlendi. İntraoperatif ve postoperatif dönem ilk 24 saatte yapılan kan transfüzyonu takip edilip, Hb değerleri kaydedildi.

#### Tromboelastogram Analizi

Preoperatif değerlendirme için anestezi polikliniğine başvuran ve çalışmaya uygun olarak dâhil edilen olguların rutin preoperatif kan tetkikleri alınması esnasında 2 ml tam kan numunesi TEG için sitratlı tüpe ayrıldı. Tromboelastogram analizi TEG\_5000, version 4.2 (Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA) model cihazda gerçekleştirildi. Sitratlı tüpten 1ml tam kan alınarak kaolin tüpe aktarıldı. Tam kanın kaolin ile tam teması için nazıkçe karışması sağlandı. Karışımdan 340 µl otomatik pipet ile alınarak test kuvetine konuldu. Sitratı antagonize edebilmek için test kuvetine otomatik pipetle 20 µl kalsiyum klorür eklendi. Test başlatıldı.

#### İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin analizi için SPSS 20.00 (*Statistical Package for Social Sciences, Inc.*, Chicago, IL) programı kullanıldı. Elde edilen sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD veya sayı (%) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin sunumunda sayı ve % değerleri kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu "*Kolmogorov-Smirnov testi*" kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenlerin (yaş, kilo vb.) analizinde "*Mann-Whitney-U*" testi kullanıldı. İki grup karşılaştırılmasında ve kategorik değişkenlerin incelenmesinde "*Ki Kare testi*" kullanıldı. Analizlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Ocak 2023- Mart 2024 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum ameliyathanesinde elektif şartlarda total abdominal histerektomi cerrahisi yapılan 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

**Tablo 4.1 Gönüllülerin demografik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması**

	<b>Kontrol</b> (Ort±SS)	<b>Demir Eksikliği Anemisi</b> (Ort±SS)	<b>p Değeri</b>
<b>Yaş</b>	49,00±4,65	46,07±4,76	<b>0,019*</b>
<b>Boy</b>	161,77±5,44	160,43±4,77	0,317
<b>Kilo</b>	76,87±8,45	74,87±9,99	0,406
<b>BMI</b>	29,43±3,49	29,16±4,25	0,785
<b>ASA</b>	1,77±0,43	2,00±0,00	<b>0,004*</b>

Kontrol grubunun yaş ortalaması 49,00±4,65, demir eksikliği anemisi grubunda 46,07±4,76 olarak değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (p=0,019). Boy, kilo ve BMI değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Kontrol ve demir eksikliği anemisi gruplarında ASA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,004). Gönüllülerin demografik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2** Laboratuvar ölçümleri

	<b>Kontrol</b> (Ort±SS)	<b>Demir</b> <b>Anemisi</b> (Ort±SS)	<b>Eksikliği</b>	<b>p Değeri</b>
<b>HB-Preoperatif</b>	13,64±0,62	10,48±0,85		<b>&lt;0,001</b>
<b>HB-Postoperatif</b>	12,09±0,85	9,55±1,13		<b>&lt;0,001</b>
<b>HCT- Preoperatif</b>	41,34±2,18	34,10±2,61		<b>&lt;0,001</b>
<b>HCT- Postoperatif</b>	36,63±2,64	31,10±3,45		<b>&lt;0,001</b>
<b>MCV</b>	88,40±3,97	74,91±5,54		<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombosit sayısı</b>	278,50±72,47	330,50±80,36		<b>0,011</b>
<b>INR</b>	0,96±0,06	0,99±0,08		0,117
<b>APTT</b>	24,88±2,64	23,88±2,73		0,153
<b>FE</b>	65,18±21,28	24,47±5,17		<b>&lt;0,001</b>
<b>DBK</b>	255,91±64,63	406,57±36,00		<b>&lt;0,001</b>
<b>Ferritin</b>	38,07±19,94	7,55±3,42		<b>&lt;0,001</b>
<b>Fibrinojen</b>	266,43±60,70	250,93±98,07		0,465

Grupların perioperatif laboratuvar bulguları ‘ortalama ± standart sapma’ olarak karşılaştırılmıştır. Grup DE’de preoperatif Hb 10,48±0,85 g/dl iken Grup K’de preoperatif Hb 13,64±0,62 g/dl, Grup DE’de postoperatif Hb 9,55±1,13 g/dl iken Grup K’de postoperatif Hb 12,09±0,85 g/dl olarak belirlendi. Grup DE’de preoperatif Hct 34,10±2,61 iken Grup K’de preoperatif Hct 41,34±2,18 ve Grup DE’de postoperatif Hct 31,10±3,45 iken Grup K’de postoperatif Hct 36,63±2,64 olarak belirlendi. Grup DE’de MCV 74,91±5,54 iken Grup K’de MCV 88,40±3,97 olarak belirlendi. Gruplar arası perioperatif Hb, Hct ve preoperatif MCV değerlerinin kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,05).

Preoperatif rutin tetkikte belirlenen trombosit sayılarının (PLT) kıyaslamasında Grup DE’de PLT 330,50±80,36 iken Grup K’de PLT 278,50±72,47 olarak belirlendi. Trombosit sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,011)

Her iki grubun rutin hemostaz parametreleri olan INR ve aPTT değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Grup DE’de demir ve ferritin değerlerinin anlamlı olarak düşük demir bağlama kapasitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu istatistiksel olarak belirlendi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Fibrinojen değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Perioperatif laboratuvar verilerinin karşılaştırması verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

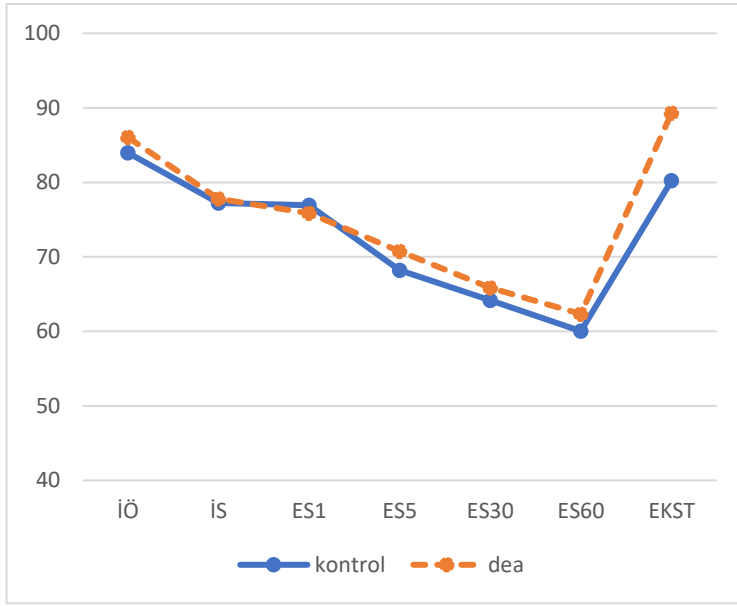
### HEMODİNAMİK VERİLER- KALP ATIM HIZI

Tablo 4.3 Kalp atım hızının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol	Demir Eksikliği Anemisi	p Değeri
<b>İÖ</b>	83,97±14,26	86,03±13,05	0,560
<b>İS</b>	77,23±12,07	77,77±11,27	0,860
<b>ES1</b>	76,93±12,73	75,87±13,35	0,753
<b>ES5</b>	68,23±12,83	70,73±10,20	0,407
<b>ES30</b>	64,17±11,39	65,83±9,97	0,549
<b>ES60</b>	60,03±8,54	62,33±9,55	0,329
<b>EKST</b>	80,23±15,75	89,30±15,75	0,033

Kalp atım hızının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması İÖ:indüksiyon öncesi, İS:indüksiyon sonrası ES:entübasyon sonrası EKST:ekstübasyon sonrası

Gruplar kalp atım hızları (KAH) açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 4.1 Farklı zaman dilimlerinde kalp atım hızı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: induksiyon öncesi, İS: induksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası)

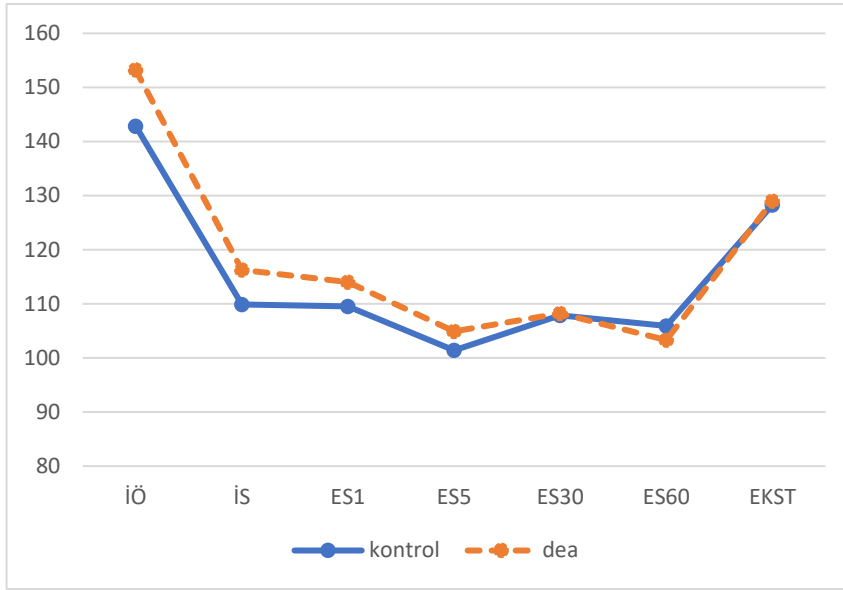
## HEMODİNAMİK VERİLER- SİSTOLİK ARTER BASINCI

Tablo 4.4 Sistolik arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol	Demir Eksikliği Anemisi	p Değeri
<b>İÖ</b>	142,87±22,16	153,23±14,93	0,038
<b>İS</b>	109,90±17,70	116,30±17,07	0,159
<b>ES1</b>	109,50±18,15	114,03±21,88	0,386
<b>ES5</b>	101,40±17,63	104,90±12,05	0,373
<b>ES30</b>	107,93±17,31	108,23±13,55	0,941
<b>ES60</b>	105,90±14,67	103,30±14,86	0,498
<b>EKST</b>	128,33±18,73	129,07±20,77	0,886

Sistolik arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması  
İÖ:indüksiyon öncesi, İS:indüksiyon sonrası ES:entübasyon sonrası EKST:ekstübasyon sonrası

Gruplar sistolik arteriyel basınç (SAB) açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 4.2 Farklı zaman dilimlerinde sistolik arter basıncı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: indüksiyon öncesi, İS: indüksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası)

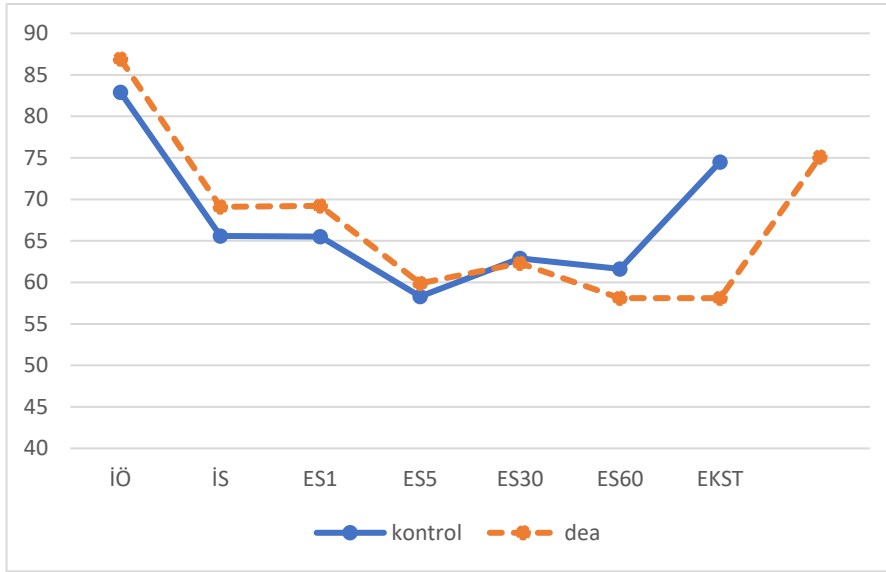
## HEMODİNAMİK VERİLER- DİYASTOLİK ARTER BASINCI

Tablo 4.5 Diyastolik arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol	Demir Eksikliği Anemisi	p Değeri
<b>İÖ</b>	82,97±11,23	86,97±9,44	0,141
<b>İS</b>	65,67±10,49	69,17±11,01	0,213
<b>ES1</b>	65,53±11,54	69,23±15,61	0,301
<b>ES5</b>	58,37±12,36	59,90±10,26	0,603
<b>ES30</b>	62,97±12,21	62,30±10,49	0,821
<b>ES60</b>	61,63±11,68	58,13±10,21	0,222
<b>EKST</b>	74,57±10,63	75,17±13,70	0,850

Diyastolik arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması  
 İÖ:indüksiyon öncesi, İS:indüksiyon sonrası ES:entübasyon sonrası EKST:ekstübasyon sonrası

Gruplar diyastolik arteriyel basınç (DAB) açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 4.3 Farklı zaman dilimlerinde diyastolik arter basıncı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: induksiyon öncesi, İS: induksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası)

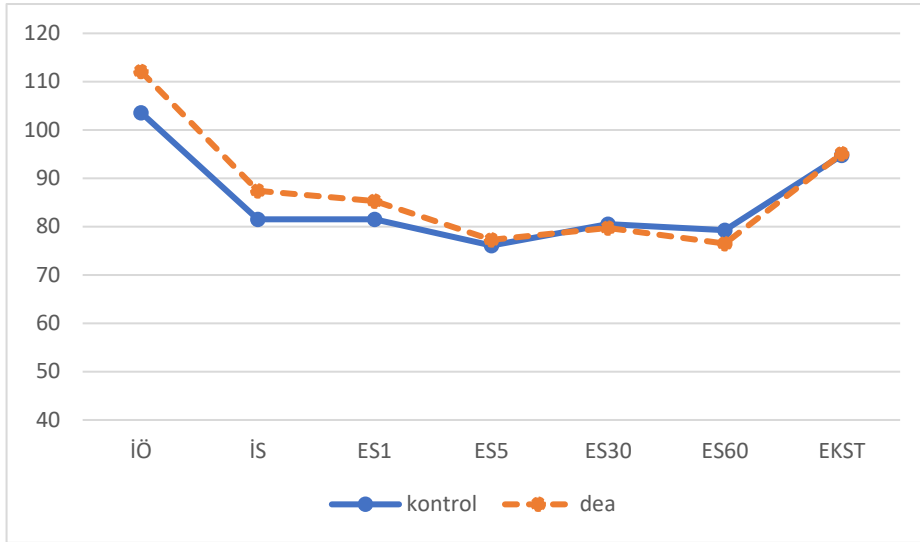
### HEMODİNAMİK VERİLER- ORTALAMA ARTERYEL BASINÇ

Tablo 4.6 Ortalama arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Kontrol	Demir Eksikliği Anemisi	p Değeri
<b>İÖ</b>	103,60±15,12	112,13±12,48	0,020
<b>İS</b>	81,57±12,10	87,40±12,20	0,068
<b>ES1</b>	81,53±13,02	85,33±17,82	0,350
<b>ES5</b>	76,10±14,49	77,37±9,40	0,689
<b>ES30</b>	80,53±13,54	79,73±9,94	0,795
<b>ES60</b>	79,33±11,34	76,50±10,80	0,326
<b>EKST</b>	94,83±12,14	95,17±14,80	0,924

Ortalama arter basıncının intraoperatif takipleri ve gruplar arası karşılaştırması  
İÖ:indüksiyon öncesi, İS:indüksiyon sonrası ES:entübasyon sonrası EKST:ekstübasyon sonrası

Gruplar ortalama arteriyel basınç (OAB) açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 4.4 Farklı zaman dilimlerinde ortalama arter basıncı değerlerinin ölçüm kıyaslaması ve görsel özet, (İÖ: indüksiyon öncesi, İS: indüksiyon sonrası, ES: entübasyon sonrası, EKST: ekstübasyon sonrası)

Tablo 4.7 Kanama ve transfüzyon takibi

	Kontrol	Demir Eksikliği Anemisi	p Değeri
Kan Transfüzyonu Miktarı (±300ml Torba Eritrosit süspansiyonu)	0,67±0,25	0,23±0,43	0,073
Anestezi Süresi	132,70±39,05	135,67±41,05	0,775
Cerrahi Süre	117,70±37,74	121,60±39,54	0,697
Cerrahi Kanama Miktarı	294,67±194,54	184,33±129,50	<b>0,012*</b>

Postoperatif dönemde kan transfüzyonu açısından veriler değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında anestezi ve cerrahi süresi açısından benzerdi ve gruplar arasında anestezi ve cerrahi süre açısından anlamlı bir fark saptanmadı (her iki değişken için de  $p>0,05$ ). İntraoperatif dönemde yapılan kanama takibi verilerine göre, Grup K'de 294,67±194,54 ml kanama Grup DE'de 184,33±129,50 ml olarak ölçüldü. Cerrahi kanama miktarı yönünden gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede, Grup DE'de cerrahi kanama miktarı anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,012$ ).

**Tablo 4.8 Grupların tromboelastogram verileri**

	<b>Kontrol</b>	<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>	<b>p Değeri</b>
<b>R</b>	5,07±1,25	5,56±1,21	0,128
<b>K</b>	2,24±0,73	2,24±0,75	0,986
<b>ANG</b>	63,04±6,59	62,94±7,72	0,957
<b>MA</b>	59,67±5,47	65,83±5,14	<b>&lt;0,001*</b>
<b>G</b>	7,84±1,87	9,76±2,63	<b>0,002*</b>
<b>CI</b>	0,59±1,49	0,63±1,69	0,920

Anemi grubu için tromboelastografik ölçümlerden reaksiyon zamanı (R) değeri 5,56±1,21dk (aralık:3-8dk), pıhtı oluşum zamanı (K) değeri 2,24±0,75 dk (aralık:1-3dk), alfa açısı ( $\alpha$ ) değeri 62,94±7,72° (aralık:55-78°), maksimum amplitud (MA) değeri 65,83±5,14 mm (aralık:51-69mm), G değeri 9,76±2,63 (aralık:4,6K-10,9K ) ve koagulasyon indeksi (CI) değeri 0,63±1,69 (aralık:-3-+3) olarak bulundu.

Kontrol grubu için için tromboelastografik ölçümlerden reaksiyon zamanı (R) değeri 5,07±1,25 dk (aralık:3-8dk), pıhtı oluşum zamanı (K) değeri 2,24±0,73 dk (aralık:1-3dk), alfa açısı ( $\alpha$ ) değeri 63,04±6,59° (aralık:55-78°), maksimum amplitud (MA) değeri 59,67±5,47mm (aralık:51-69mm), G değeri 7,84±1,87 (aralık: 4,6K-10,9K) ve koagulasyon indeksi (CI) değeri 0,59±1,49 (aralık:-3-+3) olarak bulundu.

Bu ölçümler neticesinde MA ve G değerleri DEA grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ).

R, K, alfa açısı ve CI incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlam ifade eden bir fark saptanmadı ( $p>0,005$ ).

Tablo 4.9 Verilerin korelasyon analizi

	HBPRES		FE		DBK		FERRITIN		FIB		R		K		ANG		MA		G		CI		BMI	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
HBPRES	1		.768**																					
FE	.768**		1		-.659**		.690**		.018		.162		.112		-.084		-.369**		-.351**		-.028		-.133	
DBK	-.766**		-.659**		1		-.722**		-.161		.219		.284		-.174		.386**		.273*		.043		.743	
FERRITIN	.690**		.645**		-.722**		1		.306		.306		.093		.480		-.467**		-.357**		-.212		.104	
FIB	.162		.018		-.161		.134		1		.103		-.210		.434		.280*		.429**		.344**		.007	
R	-.297*		.021		.141		.103		.434		1		.274*				.019		.054		-.470**		.000	
K	-.070		.596		.071		.210		.108		.274*		1				-.414**		-.558**		-.572**		.067	
ANG	.021		.875		-.174		.300*		.020		-.147		-.537**		1		.248		.494**		.663**		.041	
MA	-.450**		-.369**		.386**		.280*		.030		.019		-.414**		.248		1		.711**		.349**		.006	
G	-.285*		-.351**		.273*		-.467**		.035		.054		-.558**		.494**		.711**		1		.553**		.106	
CI	.072		-.133		.043		-.212		.005		.000		-.572**		.663**		.349**		.553**		1		.998	
BMI	.067		.582		.743		.106		.422		-.055		.067		.756		.118		.106		.998		1	

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).  
 \*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hastaların nicel parametrelerden HBPRES, FE, DBK, R, K, ANG, MA, G, CI ve BMI değerlerinin birbiri ile ve diğer parametrelerle olan korelasyon ilişkileri, korelasyonların yönü (pozitif veya negatif) veya korelasyonların güçleri araştırılmış ve not edilmiştir. Yapılan incelemede HBPRES ile FE ve Ferritin arasında negatif, HBPRES ile DBK arasında pozitif bir korelasyon görülmüş olup, DEA kriterleri gereği beklenen bir durumdur. HBPRES ile R, MA ve G değerleri arasında negatif korelasyon görülmüş; bu özellikle HBPRES ile MA arasında daha güçlü bir düzeydedir. FE ve ferritin değerleri ile MA ve G arasında da negatif, DBK ile MA ve G arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. R ve K değerleri kendi arasında pozitif bir

korelasyona sahiptir, bu hemostatik sistemde benzer sebeplerden etkilenmelerine bağlanmıştır. K değeri ile diğer TEG parametreleri (MA, ANG, G, CI) arasında ise negatif bir korelasyon vardır. Fibrinojen değerlerinin MA ve özellikle G ve CI ile arasında pozitif bir korelasyonu vardır. BMI'nin diğer verilerle herhangi bir anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

## 5 TARTIŞMA

Anestezi pratiğinde sıklıkla karşılaştığımız bir problem olan DEA'nin yine anestezi pratiğinde önemli bir yere sahip olan cerrahi kanama ve peroperatif transfüzyona olan etkilerini incelemek için yaptığımız çalışmada, ileri tetkik olarak tromboelastogram kullandık. Rutin koagulasyon testlerine nispetle daha ayrıntılı bir hemostaz profili önümüze koyan TEG sayesinde, DEA'nin hemostatik sistem üzerine etkilerini inceleyerek, elektif cerrahi geçiren anemik hastalarda karşılaşılabilecek komplikasyonları belirleyip hazırlıklı hale gelmeyi amaçladık. Demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü bir profil olan total abdominal histerektomi cerrahisi geçirecek hastalar üzerinde yaptığımız çalışmada, tromboelastogram sonuçları DEA olan hastalarda koagulasyona yatkınlığın arttığını gösterirken; intraoperatif takiplerimizde bunu destekler nitelikte cerrahi kan kaybının daha az olduğunu bulduk. Aynı zamanda DEA olan hastalarda peroperatif dönemde yapılan kan transfüzyonunda artış saptamadık.

DSÖ kriterlerine göre, 2010 yılında dünya nüfusunun üçte biri anemik olarak tespit edilmiştir (2 milyardan fazla kişi) ve DEA, toplam anemi yükünün yaklaşık yarısını oluşturarak dünya çapında en yaygın anemi türü olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda, DEA özellikle kadınlarda engellilik ile geçirilen yılların en sık 4. sebebi olarak bulunmuş ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı problemi olarak ele alınmıştır [76]. 3342 elektif cerrahi prosedürün ele alındığı bir çalışmada, aneminin genel yaygınlığı (Hb <13 g/dL) %36 olup, cinsiyetler (%53 kadınlarda, %23 erkeklerde;  $p < 0,001$ ) ve prosedürler arasında farklılıklar saptanmış, %64 oran ile jinekolojik operasyonlar aneminin en sık saptandığı grup olarak belirtilmiştir [77]. Biz de bu nedenle çalışmamızı, hem en sık jinekolojik prosedür olarak karşılaştığımız hem de en belirgin endikasyonu nedeniyle DEA'nin sık görüldüğü histerektomi ameliyatlarında gerçekleştirdik.

Jinekoloji pratiğinde en sık yapılan operasyon histerektomi olup, endikasyonlarına bakıldığında anormal uterin kanama, uterin leiomyom, premalign hastalıklar, pelvik ağrı ve

enfeksiyon, benign adneksiyal kitleler, pelvik organ prolapsusu karşımıza çıkmaktadır. Vessey ve ark.'nın 1885 vakalı çalışmalarında, histerektomilerin, %38.5'i leiomyoma, %35.3'ü disfonksiyonel uterin kanama, %6.5'i prolapsus, %5.6'sı invaziv ve preinvaziv maligniteler nedeniyle yapıldığı gösterilmiştir[78]. Abdominal histerektomi için en önemli endikasyonların myoma uteri ve tedaviye dirençli menometroraji olduğu görülmektedir[79]

Maclaran ve ark.'nın yaptığı çalışmada, laparoskopik histerektomi uygulanan hastaların BMI'si arttıkça intraoperatif kan kaybının arttığı görülmüştür[80]. Bunda, operasyon süresinin uzaması da suçlanmıştır. Çalışmamıza, intraoperatif kanama takibini etkilememesi için BMI >30 olan hastalar ve malign hastalar dahil edilmemiştir. Vakaların demografik verileri değerlendirildiğinde kontrol ve DEA grubu yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu, ortalama hasta yaşının DEA grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Total abdominal histerektomi endikasyonlarından olan anormal uterin kanama ve bu kanamaya bağlı demir eksikliği anemisinin, genç yaş grubunda daha sık karşılaşılan bir problem olduğunu düşündürmektedir.

Hemodinami ve hemostatik sistem üzerindeki etkinin minimal olması için komorbiditesi fazla olan ASA III-IV grubu hastalar dahil edilmemiştir. DEA bulunan hastalar, ASA değerlendirmesinde ASA II kategorisinde değerlendirilir. İstatistiksel analizin ASA skorları açısından anlamlı farklılık göstermesi bu grupların belirlenme kriteri olan DEA'ne dayanmaktadır.

Maclaran ve ark. tarafından yapılan çalışmada, laparoskopik yolla uygulanan histerektomilerde, hastaların BMI ve uterus büyüklüğü arttıkça kanama miktarının da arttığı gösterilmiştir[80]. Osler ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmaya göre ise, abdominal yolla yapılan histerektomide obezitenin (BMI>30 olarak alınmış) intraoperatif kanama riskini artırdığı görülmüştür. Aynı çalışmaya göre, BMI<20 olan hastalarda da abdominal histerektomide kanama riskinin arttığı görülmüş ve BMI ile kanama arasında U şeklinde bir ilişki saptanmıştır[81]. Bizim çalışmamızda ise BMI açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Demir eksikliği anemisinin tromboz ile ilişkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Demir ve trombosit sayısı arasındaki ilişki iki bölmeli bir model ile açıklanmıştır. "İnhibitör" bölmesinde demir, bilinmeyen bir mekanizma yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak trombosit sayısının sabit durum seviyelerinin üzerine çıkmasını engeller. Bu varsayılan mekanizma, kan

kayıbı veya demir eksikliği olan bir diyet yoluyla demir tükenmesinin ardından oluşan trombositopeni açıklar. Modelin "esansiyel bileşen" bölmesinde, trombositlerin sentezi veya üretimi için demir gereklidir. Demir tükenmesi sırasında, trombosit sentezi için "esansiyel" bölmede yeterli demir bulunana kadar trombopoiesis başlamayacaktır. Bu, trombosit sayısının korunmasında demirin rolüne ilişkin iki bölmeli modeli destekler[82].

Kadıköyöğlü ve ark. demir eksikliği anemisi olan kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, trombositopeni saptayıp bunun da en çok demir saturasyonu ile korele olduğunu belirtmişlerdir. Azalmış demir saturasyonunun megakaryopoiesis uyarabileceği, demirin trombosit sayıları üzerinde inhibitör etkisi olabileceğini savunmuşlardır [83]. Verilerimiz incelendiğinde bu bulguyu doğrular niteliktedir ve DEA grubunda trombosit sayıları istatistiksel anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir.

Demir eksikliğinde trombosit sayısının yanında aktivitesinin de etkilenebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Çalışkan ve ark. DEA olan 42 çocukta yaptıkları çalışmada, trombosit fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla trombosit agregasyon analizi yapmışlardır. Tam kanda impedans ve trombositten zengin plazmada optik metodlarını kullandıkları çalışma neticesinde trombosit fonksiyonlarının DEA'de azaldığını göstermişler ve azalan fonksiyonun artan trombosit sayısı ile kompanse ediliyor olabileceğini savunmuşlardır [84]. Akay ve arkadaşlarının DEA olan menorajili hastalarda yaptıkları çalışmada, arachidonic asit kaynaklı trombosit fonksiyon bozukluğu olduğu görülmüş bunun menstrüal dönemde kan kaybının artmasına neden olabileceği ve demir tedavisi ile tersine çevrilebileceğini savunmuşlardır [85]. Tekin ve ark.'a göre ise DEA'de ADP ile indüklenen maksimum agregasyon hızı ve hem kollajen ve hem ADP ile indüklenen maksimum agregasyon yoğunluğu artmıştır. Bunu, azalan glutatyon peroksidaz aktivitesi nedeniyle ortaya çıkan hidroksil radikali gibi toksik oksijen türevlerinin trombositleri aktive etmesine bağlamışlardır [86].

DEA'de trombosit aktivitesi ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunsa da literatürde DEA ve tromboz ilişkisini belirten pek çok olgu raporu bulunmaktadır ([87],[88],[89]. Çalışmamızda gönüllülerden aldığımız kan örneklerinden elde edilen tromboelastogram verileri de DEA'de hiperkoagüle durum olduğu lehinedir. Kontrol ve DEA grubu arasında fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmaması, TEG'de MA artması şeklinde karşılaştığımız hiperkoagüle durumun trombosit fonksiyonundaki ve sayısındaki artış nedeniyle olma fikrini güçlendirmektedir.

DEA'nin peroperatif dönemdeki etkilerini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Anemide, vücudun oksijen taşıma kapasitesini artırma ve yeterli doku oksijenizasyonunu sağlamak için çeşitli kompensatuar mekanizmalar gelişir. DEA anemisi olan 60 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastalarda otonom fonksiyon bozukluğu bulunduğu dair sonuç elde edilmiştir[90]. Bizim çalışmamızda, hastaların intraoperatif dönem boyunca yapılan hemodinami takiplerinde gruplar arasında otonom fonksiyonların etkilendiğini işaret edecek düzeyde hemodinamik bozukluğa rastlanmamakla birlikte, istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Maclaran ve ark. yaptıkları çalışmada, laparoskopik histerektomide artan BMI'nin cerrahi süreyi uzattığını bunun da kanama miktarını artırdığı yönünde bir görüş bildirmişlerdir[80]. Çalışmaya dahil ettiğimiz vakalarda, gruplar arasında cerrahi süre açısından bir fark yoktu, böylelikle artan süre ile ilişkili kanama komplikasyonu ekarte edilmiştir.

Preoperatif demir tedavisi ve kan transfüzyonuna odaklanan pek çok yayın da bulunmaktadır. Frosler ve ark. major abdominal cerrahi geçiren 72 hastada yaptıkları bir çalışmada, preoperatif demir tedavisinin kan transfüzyon oranını azalttığını söylemişlerdir [91]. Larson ve ark. jinekolojik cerrahide, demir takviyesiyle birlikte eritropoez stimüle edici ajan kullanımının, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istenmeyen olaylarda anlamlı bir fark olmaksızın transfüzyon azalmasıyla birlikte görüldüğünü bulmuşlardır[92]. Elektif majör batın cerrahisinde anemiyi tedavi etmek için preoperatif intravenöz (iv) demirin araştırıldığı 487 hastayı kapsayan çok merkezli PREVENTT çalışmasında ise, kan transfüzyonu sayısı, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbiditede herhangi bir azalma bulunmayıp, ameliyattan önce iv demir alan veya almayan hastalar arasında yaşam kalitesi skorlarında iyileşme olmadığı iddia edilmiştir[93]. Biz de çalışmamızda, demir eksikliği anemisi ve kontrol olarak ayırdığımız gruplardaki hastaların abdominal histerektomi cerrahisinde intraoperatif kan kaybını değerlendirdik. DEA grubunda kanamanın daha az olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaştık.

Peroperatif kaogülasyon durumunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen [61] ve hemostatik sistemi global bir şekilde ele alan TEG, pek çok cerrahide mortalite tahmini, kan transfüzyonu takibi, antikoagulan tedavi yönetimi gibi amaçlarla geniş bir kullanım alanına sahiptir[94]. Standart koagülasyon testleri alternatif olarak, TEG'in peroperatif kanama tahmininde kullanımını araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Sharma ve ark. kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada, TEG kılavuzluğundaki transfüzyon

algoritmaları kan/kan ürünleri transfüzyonunu önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olabilse de klinik kanama modellerine TEG parametrelerinin eklenmesinin ameliyat sonrası kanamanın öngörülebilirliğini iyileştirdiğini gösterememişlerdir [95]. Bizim çalışmamızda, preoperatif aldığımız rutin koagülasyon tetkiklerinde fark olmamakla birlikte, TEG analizlerinde DEA grubunda hiperkoagülasyon saptadık ve bu hasta grubunda intraoperatif kan kaybının daha az olarak belirledik. Bu nedenle, TEG'in cerrahi kan kaybını ön görmede standart koagülasyon testlerine üstün olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, DEA olanlarda hiperkoagülasyon olduğu, pıhtının gücünü ve kararlılığını belirten maksimum amplitude (MA)'nın ve G'nin artması yolu ile gösterilmiştir. Pıhtının gücünü gösteren MA, primer olarak trombosit sayısı ve fonksiyonundan etkilenmektedir. Pıhtının kararlılığını belirten G ise tüm koagülasyon kaskadını yansıtır. Gruplar arasında fibrinojen düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmayıp DEA olan hastalarımızda saptadığımız ve TEG'de MA ve G artması şeklinde olan hiperkoagülabilitenin esas nedeninin trombosit fonksiyonlarındaki artışı işaret etmektedir. TEG bulgularımız DEA'nde trombosit fonksiyonlarını direkt işaret etmemekle birlikte, hiperkoagülasyonun DEA'nde rastlanan en belirgin hemostaz anomalisi olma ihtimalinin yüksek olduğunu da göstermiştir. Ayrıca, DEA olan hastalarda daha düşük oranda saptadığımız cerrahi kan kaybının sebebinin de hemostazdaki bu değişiklikten dolayı olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hiçbir hastaya intraoperatif kan transfüzyonu yapılmadı. Postoperatif dönemde yapılan kan transfüzyonu açısından değerlendirildiğinde grupların birbirlerine üstünlükleri yoktu. Bu sonuçlar, major abdominal cerrahide preoperatif DEA'nin transfüzyon ilişkili morbiditeye etkisinden söz etmek için yeterli veri sunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlama ve sınırlamaları vardı. İlki, hasta seçiminde genetik hemostaz bozukluğu olan ve tanı konulmamış hastaların çalışmaya dahil edilebilmiş olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise, postoperatif dönemde uygulanan belirli bir kan transfüzyonu stratejisi olmaması, bunun klinisyenin tecrübesine göre değişmesidir.

## 6 SONUÇ

Demir eksikliği anemisi, dünyada en sık görülen anemi türü olup peroperatif dönemde anesteziistlerin sık karşılaştığı bir problemdir. Hastalarda özellikle cerrahi planlaması ve peroperatif dönem kan ve kan ürünleri transfüzyonu konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. DEA'nin hemostatik sistem üzerindeki etkilerini TEG kullanarak araştırdığımız çalışmada, DEA'sinde hiperkoagulabilitenin bulunduğu, bunun primer olarak trombosit fonksiyonlarının artmasına bağlı olduğu, fibrinojen veya diğer pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik, trombositopeni, trombosit fonksiyonlarında yetersizlik, hiperfibrinolizis olmadığı gösterilmiştir. Hemostatik sistem üzerindeki bu değişikliğin intraoperatif dönemdeki kanama üzerine etkisini, total abdominal histerektomi cerrahisi yapılan hastalar üzerinde inceledik. Hiperkoagulasyon saptadığımız DEA hastalarında, aynı zamanda cerrahi kan kaybının da daha az olduğunu saptadık. Anemi peroperatif dönemde pek çok komplikasyona sebep olsa da kanama ve kanama ilişkili transfüzyon miktarına anlamlı bir etkisi olmadığını düşünüyoruz.

## KAYNAKÇA

- [1] K. Pantopoulos, S. K. Porwal, A. Tartakoff, and L. Devireddy, "Mechanisms of mammalian iron homeostasis," Jul. 24, 2012. doi: 10.1021/bi300752r.
- [2] A. Sözcükler, D. metabolizması, D. Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İ. Hastalıkları Anabilim Dalı, H. Bilim Dalı, and İ. Bülent Ündar, "DEMİR METABOLİZMASI E-posta."
- [3] Britenham G. *Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. In hematology, basic principles and practice 3 nd Ed. New York Churchill Livingstone, 2000; pp: 397-428.*
- [4] Ganz T *Iron deficiency and overload. Kaushansky K, & Prchal J.T., & Burns L.J., & Lichtman M.A., & Levi M, & Linch D.C.(Eds.), [publicationyear2] Williams Hematology, 10e. McGraw-Hill Education. [https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962&sectionid=252527882.](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962&sectionid=252527882)*
- [5] J. Coad and K. Pedley, "Iron deficiency and iron deficiency anemia in women," in *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, Informa Healthcare, 2014, pp. 82–89. doi: 10.3109/00365513.2014.936694.
- [6] Frazer DM, Anderson GJ. *Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;289:G631-5.*
- [7] S. Akarsu, M. Kilic, E. Yilmaz, M. Aydin, E. Taskin, and A. D. Aygun, "Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients," *Acta Haematol*, vol. 116, no. 1, pp. 46–50, Jun. 2006, doi: 10.1159/000092347.
- [8] A. T. McKie *et al.*, "An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron," *Science*, vol. 291, no. 5509, pp. 1755–1759, Mar. 2001, doi: 10.1126/SCIENCE.1057206.

- [9] M. Domellöf, "Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 10, no. 3, pp. 329–335, May 2007, doi: 10.1097/MCO.0B013E3280523AAF.
- [10] N. Abbaspour, R. Hurrell, and R. Kelishadi, "Review on iron and its importance for human health," 2014.
- [11] S. Parkkila *et al.*, "Molecular aspects of iron absorption and HFE expression," *Gastroenterology*, vol. 121, no. 6, pp. 1489–1496, 2001, doi: 10.1053/GAST.2001.29617.
- [12] S. Kemp, R. Creech, T. H.-T. J. of pediatrics, and undefined 1984, "Glycosylated albumin and transferrin: short-term markers of blood glucose control," *ElsevierSF Kemp, RH Creech, TR HornThe Journal of pediatrics, 1984•Elsevier*, Accessed: Apr. 17, 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347684800116>
- [13] A. W. M. Van Weert, K. W. Dunn, H. J. Geuze, F. R. Maxfield, and W. Stoorvogel, "Transport from late endosomes to lysosomes, but not sorting of integral membrane proteins in endosomes, depends on the vacuolar proton pump," *J Cell Biol*, vol. 130, no. 4, pp. 821–834, 1995, doi: 10.1083/JCB.130.4.821.
- [14] J. Princiotta, E. Z.-B. et B. A. (BBA)-General, and undefined 1976, "Functional heterogeneity and pH-dependent dissociation properties of human transferrin," *ElsevierJV Princiotta, EJ ZapolskiBiochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1976•Elsevier*, Accessed: Apr. 17, 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304416576902075>
- [15] R. S. Ohgami *et al.*, "Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells," *Nat Genet*, vol. 37, no. 11, pp. 1264–1269, Nov. 2005, doi: 10.1038/NG1658.
- [16] I. Yanatori and F. Kishi, "DMT1 and iron transport," *Free Radic Biol Med*, vol. 133, pp. 55–63, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.07.020.

- [17] G. C. Ford *et al.*, "Ferritin: design and formation of an iron-storage molecule.," *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 304, no. 1121, pp. 551–565, 1984, doi: 10.1098/RSTB.1984.0046.
- [18] P. Arosio, S. L.-F. R. B. and Medicine, and undefined 2002, "Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage," *ElsevierP Arosio, S LeviFree Radical Biology and Medicine, 2002•Elsevier*, Accessed: Apr. 17, 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584902008420>
- [19] A. Rajagopal *et al.*, "Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins," *Nature*, vol. 453, no. 7198, pp. 1127–1131, Jun. 2008, doi: 10.1038/NATURE06934.
- [20] S. Osaki, D. A. Johnson, and E. Frieden, "The Possible Significance of the Ferrous Oxidase Activity of Ceruloplasmin in Normal Human Serum," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 241, no. 12, pp. 2746–2751, Jun. 1966, doi: 10.1016/S0021-9258(18)96527-0.
- [21] R. Hurrell and I. Egli, "Iron bioavailability and dietary reference values," *Am J Clin Nutr*, vol. 91, no. 5, May 2010, doi: 10.3945/AJCN.2010.28674F.
- [22] J. Jordan, L. Poppe, M. Haniu, ... T. A.-J. of B., and undefined 2009, "Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure," *ASBMB*, Accessed: Apr. 18, 2024. [Online]. Available: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)54784-6/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)54784-6/abstract)
- [23] I. De Domenico *et al.*, "Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin," *EMBO J*, vol. 26, no. 12, pp. 2823–2831, Jun. 2007, doi: 10.1038/SJ.EMBOJ.7601735.
- [24] F. D'Alessio, M. W. Hentze, and M. U. Muckenthaler, "The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation," *J Hepatol*, vol. 57, no. 5, pp. 1052–1060, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.JHEP.2012.06.015.

- [25] M. U. Muckenthaler, B. Galy, and M. W. Hentze, "Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network," *Annu Rev Nutr*, vol. 28, pp. 197–213, 2008, doi: 10.1146/ANNUREV.NUTR.28.061807.155521.
- [26] Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Vol. 20. 2015.*
- [27] "YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU".
- [28] "Editors | Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical." Accessed: Apr. 20, 2024. [Online]. Available: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=191734545>
- [29] D. A. Newhall, R. Oliver, and S. Lugthart, "Anaemia: A disease or symptom?"
- [30] D. B. Costa and R. E. Drews, "Peripheral Effects of Iron Deficiency," *Iron Deficiency and Overload*, pp. 159–180, 2009, doi: 10.1007/978-1-59745-462-9\_9.
- [31] M. B.-T. J. of nutrition and undefined 2003, "Micronutrient deficiencies and cognitive functioning," *Elsevier*, Accessed: Apr. 20, 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316623025567>
- [32] S. J. Oppenheimer, "Iron and its relation to immunity and infectious disease," *J Nutr*, vol. 131, no. 2S-2, 2001, doi: 10.1093/JN/131.2.616S.
- [33] J. L. Beard, "Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning," *J Nutr*, vol. 131, no. 2S-2, 2001, doi: 10.1093/JN/131.2.568S.
- [34] A. Lopez, P. Cacoub, I. C. Macdougall, and L. Peyrin-Biroulet, "Iron deficiency anaemia," *Lancet*, vol. 387, no. 10021, pp. 907–916, Feb. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- [35] "WHO- IDA".
- [36] C. Camaschella, "Iron deficiency," *Blood*, vol. 133, no. 1, pp. 30–39, Jan. 2019, doi: 10.1182/BLOOD-2018-05-815944.

- [37] Jones HW, Rock JA. *Te Linde's operative gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.*
- [38] N. S. Banu and I. T. Manyonda, "Alternative medical and surgical options to hysterectomy," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 19, no. 3, pp. 431–449, 2005, doi: 10.1016/J.BPOBGYN.2005.01.006.
- [39] DIEZ-LOBO, A.I., FISAC-MARTÍN, M.P., BERMEJO-AYCAR, I. and MUÑOZ, M. (2007), *Preoperative intravenous iron administration corrects anemia and reduces transfusion requirement in women undergoing abdominal hysterectomy. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 9: 114-119.
- [40] "Clarke-Pearson, Daniel L. MD; Geller, Elizabeth J. MD. Complications of Hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology* 121(3):p 654-673, March 2013. | DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182841594".
- [41] Gropper, M.A., et al., *Miller's anesthesia. 2020.*
- [42] T. Orfeo, S. Butenas, K. E. Brummel-Ziedins, and K. G. Mann, "The tissue factor requirement in blood coagulation," *J Biol Chem*, vol. 280, no. 52, pp. 42887–42896, Dec. 2005, doi: 10.1074/JBC.M505506200.
- [43] Kumar, V., et al., *Robbins & Kumar Basic Pathology, E-Book. 2022: Elsevier Health Sciences.*
- [44] R. A. Bonar, G. Lippi, and E. J. Favalaro, "Overview of hemostasis and thrombosis and contribution of laboratory testing to diagnosis and management of hemostasis and thrombosis disorders," *Methods in Molecular Biology*, vol. 1646, pp. 3–27, 2017, doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_1.
- [45] J. H. McVey, "The role of the tissue factor pathway in haemostasis and beyond," *Curr Opin Hematol*, vol. 23, no. 5, pp. 453–461, Sep. 2016, doi: 10.1097/MOH.0000000000000268.
- [46] *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 2013.*

- [47] V. W. M. Van Hinsbergh, "Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation," *Semin Immunopathol*, vol. 34, no. 1, p. 93, Jan. 2012, doi: 10.1007/S00281-011-0285-5.
- [48] J. P. Wood, P. E. R. Ellery, S. A. Maroney, and A. E. Mast, "Biology of tissue factor pathway inhibitor," *Blood*, vol. 123, no. 19, pp. 2934–2943, May 2014, doi: 10.1182/BLOOD-2013-11-512764.
- [49] L. Brass, "Understanding and evaluating platelet function," *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 2010, pp. 387–396, 2010, doi: 10.1182/ASHEDUCATION-2010.1.387.
- [50] M. Schenone, B. C. Furie, and B. Furie, "The blood coagulation cascade," *Curr Opin Hematol*, vol. 11, no. 4, pp. 272–277, Jul. 2004, doi: 10.1097/01.MOH.0000130308.37353.D4.
- [51] N. Mackman, R. E. Tilley, and N. S. Key, "Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 27, no. 8, pp. 1687–1693, Aug. 2007, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.141911.
- [52] J. P. Wood, P. E. R. Ellery, S. A. Maroney, and A. E. Mast, "Biology of tissue factor pathway inhibitor," *Blood*, vol. 123, no. 19, pp. 2934–2943, May 2014, doi: 10.1182/BLOOD-2013-11-512764.
- [53] T. Atamer, İ. Üniversitesi, T. Fakültesi, İ. Hastalıkları, and A. Dalı, "TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-TEMEL HEMOSTAZ TROMBOZ KURSU HEMOSTAZ MEKANİZMASI".
- [54] H. R. Lijnen, "Elements of the Fibrinolytic System," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 936, no. 1, pp. 226–236, Jun. 2001, doi: 10.1111/J.1749-6632.2001.TB03511.X.
- [55] H. Matsuno, K. Okada, S. Ueshima, O. Matsuo, and O. Kozawa, " $\alpha$ 2-Antiplasmin plays a significant role in acute pulmonary embolism," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 1, no. 8, pp. 1734–1739, Aug. 2003, doi: 10.1046/J.1538-7836.2003.00252.X.
- [56] P. Peterson *et al.*, "The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article," *Arch Surg*, vol. 133, no. 2, pp. 134–139, Feb. 1998, doi: 10.1001/ARCHSURG.133.2.134.

- [57] “KoaGülasyon testlerı Klınıkte Kullanımı”.
- [58] J. H. Levy, F. Szlam, A. S. Wolberg, and A. Winkler, “Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing,” *Clin Lab Med*, vol. 34, no. 3, pp. 453–477, 2014, doi: 10.1016/J.CLL.2014.06.005.
- [59] D. Barcellona, L. Fenu, and F. Marongiu, “Point-of-care testing INR: an overview,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 55, no. 6, pp. 800–805, Jun. 2017, doi: 10.1515/CCLM-2016-0381.
- [60] O. Volod *et al.*, “Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices,” *J Clin Med*, vol. 11, no. 3, Feb. 2022, doi: 10.3390/JCM11030860.
- [61] S. V. Mallett and D. J. a. Cox, “Thrombelastography,” *Br J Anaesth*, vol. 69, no. 3, pp. 307–313, 1992, doi: 10.1093/BJA/69.3.307.
- [62] M. T. Ganter and C. K. Hofer, “Coagulation monitoring: Current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices,” *Anesth Analg*, vol. 106, no. 5, pp. 1366–1375, 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e318168b367.
- [63] V. Srinivasa, L. I. Gilbertson, and K. Bhavani-Shankar, “Thromboelastography: Where Is It and Where Is It Heading?”
- [64] B. Schenk *et al.*, “A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEMdelta,” *Anaesthesia*, vol. 74, no. 3, pp. 348–356, Mar. 2019, doi: 10.1111/ANA.14542.
- [65] K. D.-I. medicine and undefined 2005, “Thrombocytosis in iron deficiency anemia,” *jstage.jst.go.jpK DanInternal medicine, 2005•jstage.jst.go.jp*, Accessed: May 01, 2024. [Online]. Available: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/10/44\\_10\\_1025/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/10/44_10_1025/_article/-char/ja/)
- [66] G. Kadikoylu, I. Yavasoglu, Z. Bolaman, and T. Senturk, “Platelet parameters in women with iron deficiency anemia.,” *J Natl Med Assoc*, vol. 98, no. 3, p. 398, Mar. 2006,

Accessed: May 01, 2024. [Online]. Available:  
</pmc/articles/PMC2576122/?report=abstract>

- [67] M. J. Park *et al.*, "The relationship between iron parameters and platelet parameters in women with iron deficiency anemia and thrombocytosis," *Platelets*, vol. 24, no. 5, pp. 348–351, 2013, doi: 10.3109/09537104.2012.699641.
- [68] T. Nagai, N. Komatsu, Y. Sakata, Y. Miura, K. O.-I. Medicine, and undefined 2005, "Iron deficiency anemia with marked thrombocytosis complicated by central retinal vein occlusion," *jstage.jst.go.jpT Nagai, N Komatsu, Y Sakata, Y Miura, K OzawaInternal Medicine, 2005•jstage.jst.go.jp*, Accessed: May 01, 2024. [Online]. Available: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/10/44\\_10\\_1090/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/10/44_10_1090/_article/-char/ja/)
- [69] D. Tekin, S. Yavuzer, M. Tekin, ... N. A.-P., and undefined 2001, "Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia," *Wiley Online LibraryD Tekin, S Yavuzer, M Tekin, N Akar, Ş CinPediatrics International, 2001•Wiley Online Library*, vol. 43, no. 1, pp. 74–77, 2001, doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01329.x.
- [70] M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, and G. Lippi, "Iron and thrombosis," *Ann Hematol*, vol. 87, no. 3, pp. 167–173, Mar. 2008, doi: 10.1007/S00277-007-0416-1.
- [71] P. Mehta, S. Chapman, ... A. J.-T.-C. R. in, and undefined 2012, "Acute ischemic stroke secondary to iron deficiency anemia: a case report," *hindawi.comPJ Mehta, S Chapman, A Jayam-Trouth, M KurukumbiCase Reports in Neurological Medicine, 2012•hindawi.com*, Accessed: May 01, 2024. [Online]. Available: <https://www.hindawi.com/journals/crinm/2012/487080/abs/>
- [72] D. V.-J. of T. and Haemostasis and undefined 2005, "PAI-1 and atherothrombosis," *Elsevier*, Accessed: May 01, 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622163178>
- [73] J. A. Livesey *et al.*, "Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate

- cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia," *Thorax*, vol. 67, no. 4, pp. 328–333, Apr. 2012, doi: 10.1136/THORAXJNL-2011-201076.
- [74] X. Tang *et al.*, "Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability," *Circ Res*, vol. 127, no. 5, pp. 651–663, Aug. 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316453.
- [75] A. H. Schmaier, "Transferrin: a blood coagulation modifier," *Cell Research 2020 30:2*, vol. 30, no. 2, pp. 101–102, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41422-020-0275-z.
- [76] T. Vos, A. Abajobir, K. Abate, C. Abbafati, K. A.-T. Lancet, and undefined 2017, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic," *thelancet.com* T Vos, AA Abajobir, KH Abate, C Abbafati, KM Abbas, F Abd-Allah, RS Abdulkader *The Lancet*, 2017•*thelancet.com*, Accessed: Jul. 05, 2024. [Online]. Available: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(17\)32154-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(17)32154-2/fulltext)
- [77] M. Muñoz, M. J. Laso-Morales, S. Gómez-Ramírez, M. Cadellas, M. J. N. Uñe-Nez-Matas, and J. A. García-Erce, "Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery," *Wiley Online Library* M Muñoz, MJ Laso-Morales, S Gómez-Ramírez, M Cadellas, MJ Núñez-Matas *Anaesthesia*, 2017•*Wiley Online Library*, vol. 72, no. 7, pp. 826–834, Jul. 2015, doi: 10.1111/anae.13840.
- [78] M. P. VESSEY, L. VILLARD-MACKINTOSH, K. MCPHERSON, A. COULTER, and D. YEATES, "The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study," *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 99, no. 5, pp. 402–407, 1992, doi: 10.1111/J.1471-0528.1992.TB13758.X.
- [79] S. K. Van den Eeden, M. Glasser, S. D. Mathias, H. H. Colwell, D. J. Pasta, and K. Kunz, "Quality of life, health care utilization, and costs among women undergoing hysterectomy in a managed-care setting," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 178, no. 1 Pt 1, pp. 91–100, 1998, doi: 10.1016/S0002-9378(98)70633-7.
- [80] K. Maclaran, N. Agarwal, and F. Odejinmi, "Perioperative outcomes in laparoscopic hysterectomy: identifying surgical risk factors", doi: 10.1007/s10397-015-0914-4.

- [81] M. Osler, S. Daugbjerg, B. L. Frederiksen, and B. Ottesen, "Body mass and risk of complications after hysterectomy on benign indications," *Human Reproduction*, vol. 26, no. 6, pp. 1512–1518, Jun. 2011, doi: 10.1093/HUMREP/DER060.
- [82] "Gupta: Severe thrombocytopenia associated with iron... - Google Akademik." Accessed: Jun. 29, 2024. [Online]. Available: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Severe+thrombocytopenia+associated+with+iron+deficiency.&publication\\_year=2001&journal=Hospital+Physician.&pages=49-54](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Severe+thrombocytopenia+associated+with+iron+deficiency.&publication_year=2001&journal=Hospital+Physician.&pages=49-54)
- [83] G. Kadikoylu, I. Yavasoglu, Z. Bolaman, and T. Senturk, "Platelet parameters in women with iron deficiency anemia.," *J Natl Med Assoc*, vol. 98, no. 3, p. 398, Mar. 2006, Accessed: Jun. 29, 2024. [Online]. Available: </pmc/articles/PMC2576122/?report=abstract>
- [84] Ü. Çalışkan, A. F. Öner, N. Kabakuş, and H. Koç, "Diminished Platelet Aggregation in Patients with Iron Deficiency Anemia," <http://dx.doi.org/10.1177/107602969900500304>, vol. 5, no. 3, pp. 161–163, Jul. 1999, doi: 10.1177/107602969900500304.
- [85] O. M. Akay, E. Akin, F. S. Mutlu, and Z. Gulbas, "Effect of Iron Therapy on Platelet Function among Iron-Deficient Women with Unexplained Menorrhagia," *Pathophysiol Haemost Thromb*, vol. 36, no. 2, pp. 80–83, Feb. 2007, doi: 10.1159/000173726.
- [86] D. Tekin, S. Yavuzer, M. Tekin, N. Akar, and S. Cin, "Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia," *Pediatrics International*, vol. 43, no. 1, pp. 74–77, Feb. 2001, doi: 10.1046/J.1442-200X.2001.01329.X.
- [87] Y. K. Keung and J. Owen, "Iron deficiency and thrombosis: Literature review," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 10, no. 4, pp. 387–391, Oct. 2004, doi: 10.1177/107602960401000412.
- [88] P. T. Akins, S. Glenn, P. M. Nemeth, and C. P. Derdeyn, "Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis," *Stroke*, vol. 27, no.

5, pp. 1002–1005, 1996, doi: 10.1161/01.STR.27.5.1002/ASSET/F9228BAB-A4FF-4774-8E70-81BFEEE3C4A6/ASSETS/GRAPHIC/HS056383203A.JPEG.

- [89] T. Ogata *et al.*, “Cerebral Venous Thrombosis Associated With Iron Deficiency Anemia,” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 17, no. 6, pp. 426–428, Nov. 2008, doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2008.04.008.
- [90] A. Narayan Jibhkate and R. K. Lath, “Assessing severity of involvement of autonomic functions in iron-deficiency anemia patients,” *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2019, doi: 10.5455/njppp.2019.9.0307912032019.
- [91] B. Froessler, P. Palm, I. Weber, N. A. Hodyl, R. Singh, and E. M. Murphy, “The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery,” *Ann Surg*, vol. 264, no. 1, pp. 41–46, Jul. 2016, doi: 10.1097/SLA.0000000000001646.
- [92] B. Larson, K. Bremme, N. Clyne, and L. Nordström, “Preoperative treatment of anemic women with epoetin beta,” *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 80, no. 6, pp. 559–562, Jan. 2001, doi: 10.1080/J.1600-0412.2001.080006559.X.
- [93] T. Richards *et al.*, “Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial,” *Lancet*, vol. 396, no. 10259, pp. 1353–1361, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31539-7.
- [94] V. Ramanujam, S. DiMaria, and V. Varma, “Thromboelastography in the Perioperative Period: A Literature Review,” *Cureus*, vol. 15, no. 5, May 2023, doi: 10.7759/CUREUS.39407.
- [95] A. D. Sharma, A. Al-Achi, J. F. Seccombe, R. Hummel, M. Preston, and D. Behrend, “Does incorporation of thromboelastography improve bleeding prediction following adult cardiac surgery?,” *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, vol. 25, no. 6, p. 561, 2014, doi: 10.1097/MBC.0000000000000095.