



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYOPULMONER BYPASS ESNASINDA ANTİKOAGÜLAN
KULLANIMI MİKROTROMBÜS OLUŞUMUNU TAM OLARAK
ENGELLİYOR MU?**

Dr. Veli Eşref KARASU

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Erdiñç EROĞLU

KAHRAMANMARAŞ – 2017



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KARDİYOPULMONER BYPASS ESNASINDA ANTİKOAGÜLAN
KULLANIMI MİKROTROMBÜS OLUŞUMUNU TAM OLARAK
ENGELLİYOR MU?**

Dr. Veli Eşref KARASU

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Erdiñç EROĞLU

KAHRAMANMARAŞ – 2017

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Veli Eşref KARASU tarafından hazırlanan “**Kardiyopulmoner bypass esnasında antikoagülan kullanımı mikrotrombüs oluşumunu tam olarak engelliyor mu?**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Erdiñ EROĞLU
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliğı ile Tıp Fakültesi **Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **10/01/2017** tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Alptekin YASIM	Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Erdiñ EROĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Hayati DENİZ	Gaziantep Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : **10/01** / 2017

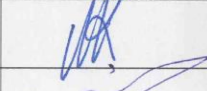
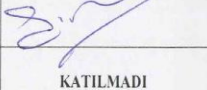


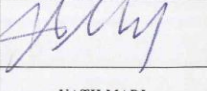
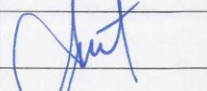
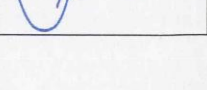

Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Antikoagülan kullanımı Mikrotrombüs Oluşumunu Tam Olarak Engelliyor mu?		
	Sorumlu Araştırmacı	Yrd. Doç. Dr. Erdiñ EROĞLU		
	Başvuru Tarihi	17.05.2016		
	Protokol No	181		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	-Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	<p style="text-align: center;">Oturum No: 2016/13 Karar No: 05 Tarih: 29.06.2016</p> <p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.</p>			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Başkan Prof. Dr. Metin KILINÇ	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sefa RESİM Üye	Uroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ Üye	Anestezi ve Reanimasyon	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Selim BOZKURT Üye	Acil Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa Haki SUCAKLI Üye	Aile Hekimi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nurten AKKEÇECİ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA Üye	Radyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Burak DOĞAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; eğitimimin yanı sıra özel hayatımda, zor zamanlarımda, bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren ve hep tam destek olan, hoşgörünün ve empatinin hiç eksik olmadığı bir ortamda bu eğitimi tamamlamama olanak sağlayan, çok sevdiğim hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alptekin YASIM'a ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Erdiñ EROĞLU'na

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan, meslek hayatında ve her kulvarda, öğretim üyesi sıfatının kibirden arınmış haliyle karşıma çıkan, bana yol gösteren ve yardımlarını hiç esirgemeyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalındaki 5 aylık serüvenimde hep yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan EKİM, Yrd. Doç. Dr. Dolunay ODABAŞI'na,

4 yıllık Gaziantep Üniversitesi Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalındaki serüvenimde, eğitimimin tamamlanmasında katkıları olan, meslek hayatımda karşılaşılabileceğim sorunlarla ilgili sonsuz deneyim kazandıran, hastaya yaklaşım ve takibinde deneyimleri ile yol gösteren, değerli hocalarım Prof. Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY, Doç. Dr. Hayati DENİZ, Doç. Dr. Gökhan GÖKASLAN, Yrd. Doç. Dr. Erkan KAYA'a,

Yaklaşık 1 yıllık Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klap Damar Cerrahi Anabilim Dalı serüvenimde zor zamanlarımda yanımda olan, alçak gönüllü tavırları ve kibirden uzak yaklaşımlarıyla beni kabul eden, eğitime hastaya yaklaşım ve takibi konusundandaki katkıları ile beraber, eğitimimi tamamlama konusunda kalan kısa sürelik zaman dilimi içerisinde cerrahi beceri kazandırmaya yönelikte gösterdikleri hertürlü özveriden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Alptekin YASIM, Doç. Dr. Mehmet ACIPAYAM, Doç. Dr. Bülent MEŞE, Yrd. Doç. Dr. Erdiñ EROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet KİRİŞÇİ, Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimine adım attığım ilk yıllarda ve sonraki uzun zorlu maratonda da tecrübelerinden faydalandığım ve şu anda uzman doktor olarak ülkemizin çeşitli yerlerinde mesleklerini icra eden değerli kıdemlilerim, Uzm. Dr. Özerdem ÖZÇALIŞKAN, Uzm. Dr. Ceylan KURAN AKIT, Uzm. Dr. Gökâlþ GÜZEL, Uzm. Dr. Mehmet AŞAM, Uzm. Dr. Eren Oral KALBİSAĞDE, ve sağlık problemleri nedeni ile erken dönemde aramızdan ayrılan Uzm Dr. Şerif CANER'e (Allah tüm sevenlerine sonsuz sabırlar versin...)

Benimle aynı dönemde Gaziantep Üniversitesinde uzman olarak göreve başlayan, bana her fırsatta yardımcı olan, çok sevdiğim bu mesleğe devam etmeme vesile olan, Uzm. Dr. Erhan HAFİZ'a,

Tezimi oluştururken biyokimya alanı ile ilgili aşamalarda kapısını çaldığım ve bana her fırsatta yardımcı olmaya çalışan Prof. Dr. Metin KILINÇ ve Biyokimya Laboratuvarı ekibine,

Bu güzel süreci birlikte geçirdiğim farklı branşlardaki doktor çalışma arkadaşlarım, tüm hemşire, personellerimiz ve tez hazırlanma aşamasında ameliyathane sürecinde üşenmeden desteğini esirgemeyen tüm Anesteoloji ve Reanimasyon ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda benden desteğini hiç esirgemeyen , zor zamanlarımda yanımda olan biricik eşim Fatma, çok değerli babam Cemal, çok kıymetli annem Kıymet, saygıdeğer abilerim Ayhan, Hasan , birtanem ablam Günseli; üzerimde emeği olan tüm aile üyelerim, arkadaşlarım ve yakınlarıma teşekkür ederim.

Dr. Veli Eşref KARASU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
1. Koagülasyon Sistemi.....	2
1.1. Primer Hemostaz	3
1.1.1. Vazokonstriksiyon	3
1.1.2. Trombosit adezyonu	4
1.1.3. Trombosit agregasyonu	4
1.2. Koagülasyon kaskadı.....	4
1.2.1. Koagülasyon faktörleri	5
1.2.2. Protein C	6
1.2.3. Protein S	6
1.2.4. Fibrin formasyonu	6
1.3. Fibrinolizis.....	7
2. Koagülasyon Sisteminin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	8
2.1. Kanama Zamanı	8
2.2. Protrombin Zamanı (PTZ/INR).....	8
2.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT).....	8
2.4. Trombin Zamanı (TT)	8
3. Kalp Cerrahisinde Koagülasyon	9
3.1. Kardiyopulmoner bypass'ta fibrinolizis.....	10
3.2. Kardiyopulmoner bypass'ta trombositler.....	10
3.3. Hipotermi.....	11
3.4. Baypass hattının etkisi.....	11
4. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama	12

5. Kardiyopulmoner Bypass	13
5.1. Giriş ve Tarihçe	13
5.2. Kalp-Akciğer Makinesi (Heart-Lung Machine).....	14
5.3. Kalp-Akciğer Makinesinin Komponentleri	15
5.3.1. Pompa	15
5.3.2. Roller Pompalar	15
5.3.3. Sentrifugal Pompalar	16
5.4. Venoarteriyel ve Kardiyotomi Rezervuarları	17
5.5. Kardiyotomi Aspirasyon Sistemi	17
5.6. Oksijenatörler	18
5.6.1. Membran Oksijenatörler	18
5.6.2. Bubble Oksijenatörler	19
5.7. Isı Değiştirici (Heat Exchanger).....	19
5.8. Filtre	20
5.9. Kardiyopleji Sistemi.....	21
5.10. Cell Saver	21
5.11. Hemo/Diya-Filtrasyon.....	22
6. Kardiyopulmoner Bypass'ın Uygulanması Heparin	23
6.1. Tam Doz Heparine Alternatif Yöntem ve İlaçlar	24
6.1.1. Rekombinant desulfatohirudin	25
6.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	25
6.1.3. Dermatan Sulfat	25
6.1.4. Faktör Xa İnhibitörleri	25
6.1.5. Heparin Kaplı Sistemler	26
6.2. KPB ve Kanama	27
6.3. Organ Sistemleri Üzerindeki Patolojik Sonuçlar	29
6.3.1. Böbrekler	29
6.3.2. Santral Sinir Sistemi	30
6.3.3. Gastrointestinal Sistem	31
6.4. KPB'a İnflamatuvar Yanıtta Vazoaktif Maddeler ve İnflamatuvar Yanıtın İnhibisyonu.....	32
6.4.1. Vazoaktif Maddeler	32
6.4.2. İnflamatuvar Yanıtın İnhibisyonu	32

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı.....	33
3.2. İstatistiksel Yöntemler	34
3.3. Etik Yönü	34
3.4. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	35
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	42
6. KISITLAMALAR	42
7. KAYNAKLAR ve REFERANSLAR.....	<u>49</u>

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve cerrahi verileri	35
Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların koagülasyon parametreleri	36
Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların koagülasyon, hemotokrit ve hemoglobin parametreleri	38
Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların BFT, KCFT, Hemogram ve PLT parametreleri	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- ACT** : Activated Clotting Time
- ADP** : Adenozin Difosfat
- ALT** : Alanin aminotransferaz
- APC** : Aktive Protein C
- aPTT** : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- ASD** : Atrial Septal Defekt
- AST** : Aspartat aminotransferaz enzimi
- AT** : Antitrombin
- ATN** : Akut Tübüler Nekroz
- AVR** : Aort Valv Replasmanı
- BFT** : Böbrek Fonksiyon Testleri
- CO₂** : Karbondioksit
- DUF** : Dilüsyonel Ultrafiltrasyon
- ES** : Eritrosit Süspansiyonu
- GİS** : Gastrointestinal Sistem
- GP Ib** : Glikoprotein Ib
- HIT** : Heparin İlişkili Trombositopeni
- HITT** : Heparin İlişkili Trombositopeni ve Trombositoz
- HMWK** : Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
- IL-1** : Interleukin 1
- KABG** : Koroner Arter Bypass Greftleme
- KCFT** : Karaciğer Fonksiyon Testleri

KKZ : Kros Klemp Zamanı
KPB : Kardiyopulmoner Bypass
MVR : Mitral Valv Replasmanı
O₂ : Oksijen
PAI 1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PC : Protein C
PEEP : Pozitif End Ekspiratuar Basınç
PF4 : Trombosit Faktör 4
PLT : Trombosit
PS : Protein S
PTZ/INR : Protrombin Zamanı
TDP : Taze Donmuş Plazma
TNF α : Tümör Necrosis Faktör Alfa
t-PA : Doku Plazminojen Aktivatörü
TZ : Trombin Zamanı
u-PA : Ürikinaz Plazminojen Aktivatörü
vWF : Von Willebrand Faktör
ZBUF : .Zero-balance Ultrafiltrasyonda

ÖZET

Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Antikoagülan Kullanımı Mikrotrombüs Oluşumunu Tam Olarak Engelliyor Mu ?

Giriş ve amaç: Açık kalp ameliyatlarından sonra meydana gelen organ fonksiyon bozukluklarının uzun zamandır bilinen sebeplerinden biri, mikroembolilerdir. 40 mikronun altındaki emboliler vücudun çeşitli yerlerinde kalınlığı 8-10 mikron olan damarları tıkararak hücre ölümüne sebep olur. Yaygın hücre nekrozu ile kapiller permeabilitede artış interstiyel ödeme sebep olur. Sistemik venöz basınç artarken hemodilüsyon ile kolloid ozmotik basınç düşer. KPB zamanına da bağlı olarak interstiyel sıvı miktarı giderek artar. Bu dönemde multipl emboliler kalp, akciğer, böbrek, santral sinir sistemi, pankreas ve karaciğer başta olmak üzere tüm organlarda fonksiyonel bozukluklara sebep olur. Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass esnasında antikoagülan kullanımının mikrotrombüs oluşumunu engelleyip enellemediğini incelemek amaçlanmıştır.

Metod: Bu çalışma prospektif kesitsel olarak tasarlandı, 01.05.2016 – 10.06.2016 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sürçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahi Kliniğinde, açık kalp cerrahisi yapılan 19 erkek ve 23 kadın toplam 42 hasta ile yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve cerrahi verileri değerlendirildi. Tekrarlı ölçüm yapılan çalışmada; anestezi indüksiyonu öncesi, kardiyopulmoner bypass başladıktan yarım saat sonra, sternum kapatıldıktan sonra ve postoperatif 1. günde faktör II, faktör V, faktör VII, faktör X, antitrombin-III, protein C, protein S, fibrinojen, d-dimer, aPTT, PT, INR, trombosit, hemoglobin, hematokrit kan örnekleri alınarak koagülasyon sistemi değerlendirildi. Aynı zamanda preoperatif, postoperatif 1, 2. ve 3. günlerde üre, kreatinin, AST, ALT, trombosit, hemoglobin, hematokrit için kan değerleri ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programında değerlendirildi. İstatistiksel hesaplamalar için; sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde değerler gösterildi. Non-parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde Fridman testi, parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde Repeated-measures ANOVA testi kullanıldı. Araştırma için etik onay ve uygulanmanın yapılacağı kurumda yasal izni alınarak, araştırmaya dahil edilen hastaların sözel ve yazılı onamları alındı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen hastaların % 54.8'i kadın, % 45.2'si erkek olup, yaş ortalaması 57.33 ± 14.14 yıl idi. Ortalama Kardiyolo Pulmoner Baypas süreleri 78.04 ± 31.85 dk, Kros Klemp süreleri 44.30 ± 23.87 dk, drenaj miktarları 465.47 ± 238.00 ml, yoğun bakımda kalış süreleri 2.66 ± 1.09 gün, hastanede kalış süreleri 6.83 ± 1.59 gün idi. Labaratuvar değerlendirmelerinde FII, FV, FVII, FX, AT III, protein C ve protein S değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). aPTT, PT, INR, fibrinojen, d-demir, trombosit, hematokrit ve hemoglobin değerleri “anestezi indüksiyonu öncesi”, “KPB 30. dk.”, “sternum kapatılırken” ve “postop 1. günde” alınan kan örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p < 0.05$). Üre, kreatin, AST, ALT, trombosit, hematokrit ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlılık saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada nörokognitif fonksiyon bozukluğu açısından patolojik herhangi bir bulgu postoperatif dönemde saptanmadı. Çalışılan parametrelerin değerleri her aşamada genel olarak beklenen seviyelerde seyretmiştir. Koagülasyon faktör düzeyleri, hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon düzeylerinde yapılan değerlendirmelerde mikrotrombüs oluşumunu destekleyecek bulgulara rastlanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler bypass cerrahisi; Koagülasyon; Mikrotrombüs.

Sayfa adedi: 74

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Erdinç EROĞLU

SUMMARY

Does the Use of Anticoagulants During Cardiopulmonary Bypass Prevent Microthrombosis Formation Completely?

Introduction and purpose: One of the long - known causes of organ dysfunction after open - heart surgery is microembolism. Embolies under 40 microns clog veins 8 - 10 microns thick in various parts of the body and cause cell death. Pervasive cell necrosis and increase in capillary permeability cause edema. Systemic venous pressure increases while hemodilution and colloid osmotic pressure decrease. The amount of interstitial fluid increases gradually depending on the time of CPB. In this period, multiple embolies cause functional disorders in all organs, especially heart, lung, kidney, central nervous system, pancreas and liver. In this study, it was aimed to investigate whether the use of anticoagulants during cardiopulmonary bypass prevented microthrombosis formation.

Method: This study was designed as prospective cross-sectional and conducted with a total of 42 patients (19 males and 23 females) underwent open heart surgery in Cardiovascular Surgery Clinic, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University between 01.05.2016 – 10.06.2016. Demographic, clinical and surgical data of the patients included in the study were evaluated. In the study including repeated measures; before induction of anesthesia, half an hour later after cardiopulmonary bypass started, after the closure of the sternum and on the first postoperative day factor II, factor V, factor VII, factor X, antithrombin-III, protein C, protein S, fibrinogen, d-dimer, aPTT, PT, INR, thrombocyte, hemoglobin, hematocrit blood samples were taken and coagulation system was evaluated. Blood values were also measured for urea, kreatinine, AST, ALT, thrombocyte, hemoglobin, hematocrit on 1st, 2nd and 3rd preoperative, postoperative days. The obtained data were evaluated in SPSS 20.0 package program. For statistics calculations, values such as number, percentage, mean and standard deviation were shown. The Fridman test was used for comparing nonparametric variables in repeated measures and the repeated measures ANOVA test was used for comparing parametric variables in repeated measures. Verbal and written consent of the patients included in the study were obtained by taking the ethical approval and legal permission of the institution where the study will be conducted.

Findings: 54.8 % of the patients included in the study were female, 45.2 % were male and the mean age was 57.33 ± 14.14 years. Mean Cardio-Pulmonary Bypass time was 78.04 ± 31.85 min, Cross-Clamp time was 44.30 ± 23.87 min, amount of drainage was 465.47 ± 238.00 ml, staying time in intensive care unit was 2.66 ± 1.09 days and staying at hospital was 6.83 ± 1.59 days. In laboratory evaluations; significant differences were found between measures of FII, FV, FVII, FX, AT III, protein C and protein S values which were taken in different times ($p < 0.05$). Statistical significance was found between blood samples taken from aPTT, PT, INR, fibrinogen, d-dimer, thrombocyte, hematocrit and hemoglobin values “before induction of anesthesia”, “half an hour later after cardiopulmonary bypass started”, “after the closure of the sternum” and “on the first postoperative day” ($p < 0.05$). When comparing urea, creatinine, AST, ALT, thrombocyte, hematocrit and hemoglobin values; measures were found to be significant according to time ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, any pathological findings in neurocognitive disorder was not found during the postoperative period. The values of the parameters used were observed at the levels generally expected at each step. In the evaluations carried out at coagulation factor levels, hemoglobin, hematocrit, thrombocyte levels, liver and kidney function levels; no findings were found to support microthrombosis formation.

Key words: Cardiovascular bypass surgery; Coagulation; Microtrombosis.

Page number: 74

Advisor: Yrd. Doç. Dr. Erdinç EROĞLU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal çalışan bir koagülasyon sistemi sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgudur. Öyle ki, bir savunma sistemi olarak da adlandırılmaktadır. Herhangi bir sebeple ortaya çıkan kanamanın durdurulması kadar, lezyon yerinde oluşan pıhtının temizlenmesi de önemlidir. Hemostaz, kanamayı durdurmak amacıyla pıhtı oluşumu ve lizisinin, patolojik pıhtılaşma oluşturmadan sistematik bir şekilde aktivasyonudur. Farklı bir ifade ile, dolaşım sistemindeki bütün sıvıların korunmasını sağlayan sistemdir. Bu sistemde vasküler faktörler, koagülasyon proteinleri ve trombositler gibi çok sayıda eleman rol almaktadır.

Vazoaktif maddelerin birçoğu tamamen KPB esnasında etkilenirken bir kısmı ise kısmen KPB esnasında etkilenmektedir. Bu maddeler ödem, miyokardiyal kontraktilitede azalma, vasküler rezistans değişikliklerine sebep olurlar. Koagülasyon yolunun aktivasyonu, kan hücrelerinin destrüksiyonu, çeşitli embolilerde vazoaktif madde salınımına neden olurlar. 40 mikronun altındaki emboliler vücudun çeşitli yerlerinde kalınlığı 8-10 mikron olan damarları tıkayarak hücre ölümüne sebep olur. Yaygın hücre nekrozu ile kapiller permeabilitede artış interstisyel ödeme sebep olur. Sistemik venöz basınç artarken hemodilüsyon ile kolloid ozmotik basınç düşer. KPB zamana da bağlı olarak interstisyel sıvı miktarı giderek artar. Bu dönem ve multipl emboliler kalp, akciğer, böbrek, santral sinir sistemi, pankreas ve karaciğer başta olmak üzere tüm organlarda fonksiyonel bozukluklara sebep olur. Bu disfonksiyonlar ise genellikle geçicidir. Ancak bazı olgularda KPB sonrası % 60'a varan, 1 yıla dek uzayan ve ancak nörofizyolojik testlerle saptanabilen nörolojik defisitlerin varlığı ise diğer organ sistemleri için de bir fikir verebilir (1). Açık kalp ameliyatlarından sonra nörolojik ve nöropsikolojik komplikasyonların etyolojisi multifaktöryeldir. Bu faktörler, intraoperatif mikro veya makro emboliden meydana gelen hasar, anormal serebral perfüzyon, enflamuar, nörohumoral cevaplar, premorbid hastalıklar ve yaşlılıktır. Sebep ne olursa olsun sonuç genellikle aynıdır: nöronal hipoksi ve iskemidir (2).

Planlanan çalışmanın amacı, kardiyopulmoner bypass esnasında antikoagülan kullanımı mikrotrombüs oluşumunu engelleyip engellemediğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

1. Koagülasyon Sistemi

Kanamayı durdurmak amacıyla vasküler faktörler, koagülasyon proteinleri ve trombositler gibi çok sayıda eleman rol oynar. Bunların bir çoğu dolaşımında inaktif formdadır ve bir kısmı da dolaşımında çok az miktarda salınabilir. Ayrıca, tetikleyici bir faktörle karşılaştığında erken bir sürede aktiflenebilir. Dolaşımında çok küçük miktarda olmaları, bu faktörler arasında önemli bir etkileşim olmasını önlemektedir (3, 4).

Koagülasyon kabaca üç aşamada gerçekleşir ve sonlanır.

1. Primer hemostaz: Hasar sonrası ilk olarak damar duvarı, trombositler ve bazı plazma proteinleri rol alır.

2. Sekonder hemostaz: Primer hemostazın hemen arkasından, dakikalar içinde koagülasyon faktörlerinin işe katılmasıyla oluşur.

3. Dakikalar içinde fibrinolizisin başlaması ve saatler içinde de oluşan pıhtının parçalanması (5).

Koagülasyona katılan komponentlere göz atacak olursak; trombositler, koagülasyonda rol alan en önemli kan hücresi grubudur. $0,3 \times 0,5$ μm büyüklüğünde, diskoid şekilli olan bu hücreler temel olarak kemik iliğinde ve genel olarak özelleşmiş matür megakaryositlerde yapılır. Biyosentezi, plazmada az miktarda bulunan trombopoetin ile indüklenir. Plazma yaklaşık olarak $150,000 - 450,000/\mu\text{lt}$ miktarda bulunur. Trombositlerin üçte ikisi kanda bulunurken, üçte biri de dalakta depolanmış olarak bulunur. Dolaşımdaki ömrü 7-10 gün arasında değişir. Trombositlerin hücre iskeleti, aktif olarak hücrenin şeklini değiştirmesini sağlayan aktin ve spektrin gibi filamentlerden zengindir. Normalde trombojenik değildir. Herhangi bir uyarı ile aktifleşmeleri halinde trombositlerden çok sayıda sitokin, bazı proteinler ya da düşük molekül ağırlıklı maddeler salıverilir (3, 4 ,5).

Koagülasyon faktörleri ve bunların inhibitörleri plazma proteinleri olmakla beraber bunların primer sentez yerleri karaciğerdir. Dolaşımında inaktif formda bulunurlar. Damar duvarı, intima, media ve adventisya olmak üzere 3 ana tabakadan oluşmaktadır. İntima esas olarak endotel hücreleri ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri, bu hücrelerin lümene bakan yüzeyleri, bu yüzeydeki reseptörler, enzimler ve proteoglikanlar kan ile uyumludur. Ancak TNF α ve IL-1 gibi maddelerle uyarılırlarsa antifibrinolitik ve prokoagulan özellik kazanırlar. Subendotelyum ve bazal membran

güçlü tromboz uyarıcı yapılarıdır. Damar duvarına ait bazı hemostatik özellikler arasında, vazokonstriksiyon, tPA üretimi, vWF üretimi, trombomodulin üretimi, çeşitli proteinler ve hücreler için reseptörleri bulundurmaları, PGI₂ üretimi, NO üretimi, FX ve FIX aktivasyonu ve bu faktörleri bağlama, trombinin trombomodulin ile bağlanmasını engelleme, antitrombinin trombomodulin ile bağlanmasını engelleme vb. gibi etkiler sayılabilir (5, 6, 7).

Kan akımının yavaş olması temelde trombozla yakından ilişkilidir. Arterlerdeki akım hızı venlere göre daha yüksektir. Ayrıca lümenin orta kısımlarındaki akım, duvara yakın kısımlardakine göre de daha hızlıdır. Orta kısımlarda büyük hücreler daha fazla bulunurken, trombosit gibi küçük hücreler kenarlarda daha fazla bulunur. Bu durum, trombositlerin esas etki alanları olan damar duvarı ile ve endotel üzerindeki glikokaliksle daha yakın olmasını ve dolayısı ile daha etkin olmasını sağlar (5, 6).

Eritrosit ve lökositler ise etkilerini kan viskozitesi üzerinden gerçekleştirirler. Ayrıca trombositlere göre daha büyük olmalarından dolayı orta kısımlarda buldukları için trombositlerin damar duvarına daha yakın olmalarını da sağlarlar. Bununla beraber çeşitli hormonlar, interleokinler, koagülasyon aktivatörleri de sekrete ederler. Koagülasyon faktörleri için doku faktörleri sentezler ve reseptörler sunarlar. Damarsal yapıların invazyonu ile aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunurlar.

1.1. Primer Hemostaz

Primer hemostaz, vazokonstriksiyon, trombosit adezyonu, agregasyonu ve şekil değiştirmesini içeren bir dizi olaydan oluşur.

1.1.1. Vazokonstriksiyon

Özellikle küçük damarlarda gelişen kan kaybının önlenmesinde etkilidir. Kan damarlarının kasılmasında otonom sinir sistemi, düz kas hücreleri ve serotonin, norepinefrin, epinefrin gibi bazı mediyatörlerin kompleks etkileşimi rol alır. Vazodilatasyon ise, esas olarak prostaglandinler, özellikle de PGI₂ rol alır. Vasküler tonusda çeşitli mekanizmalar söz sahibidir. Bunların en önemlileri renin-anjiyotensin sistemi ile NO aracılı olan mekanizmalardır. Vazokonstriksiyon hızlı gelişir ve küçük damarlarda kanamanın durdurulmasında etkilidir. Ancak çoğu kez büyük damarlarda yetersiz kalabilir ve olaya başka mekanizmaların, özellikle trombositlerin katılımı gerekir (3, 5).

1.1.2. Trombosit adezyonu

Trombositlerin hasarlı kan damarları gibi fizyolojik olmayan yüzeylerle teması halinde oluşan, oldukça kompleks bir olaydır. Kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ile subendotelyal yapılar esas rolü oynar. Çeşitli dokularda farklı kollejen tipleri vardır ve hepsinin adezyon uyarıcı etkisi birbirinden farklıdır. Kollojen ve trombositler arasındaki etkileşim, trombosit yüzeyindeki reseptörler ve glikoproteinler aracılığı ile olur. Daha ileri etkileşimlerde vWF ve fibrinojen gibi plazma proteinleri ile akım durumu ve sürtünme kuvvetleride rol alır. Trombositleri aktif hale getiren diğer yapılar arasında aktive trombositler, trombin, tromboksan A₂, ADP, epinefrin ve serotonin sayılabilir.

Düşük sürtünme kuvveti etkisi altında, kollojen için primer reseptörler GPIa-IIa, GPVI ve GPIV'dür. Yüksek sürtünme kuvveti altında ise, vWF'e ihtiyaç vardır ve GPIb-IX-V kollojen için gereken reseptörlerdir. Yine GPIIb/IIIa'nın aktivasyonu da kollojen tarafından sağlanır. vWF, megakaryositler, özellikle endotelyal hücrelerde sentezlenen, plazmanın en büyük glikoproteinlerinden biridir. Ayrıca subendotelyum ve trombosit granülleri de vWF'den zengindir. Trombositlerin kollojene sıkıca tutunmasını sağlayan vWF, bir tür moleküler tutkal işlevi görür (4, 5).

1.1.3. Trombosit agregasyonu

Primer homostazın son safhası trombosit agregasyonu ile sıkı ilişki içindedir. Çeşitli etkenlerle aktif hale gelen trombositler agregasyonu sağlar ve hızlandırır. Çok önemli bir olayda aktive trombositlerin membranından dolaşıma bırakılan trombojenik mikropartiküllerdir. Bu partiküller koagülasyon faktörleri için ideal bir yüzey oluşturur ve trombin oluşumunu güçlü bir şekilde başlatırlar (3, 4, 8).

1.2. Koagülasyon kaskadı

Plazmada, koagülasyon faktörleri ile bunların inhibitörleri de dahil, çok sayıda protein vardır ve bunların etkileşimi çok sıkı kontrol altındadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu, birçok sistemde olduğu gibi, substratların özel bölgelerinden proteolitik olarak parçalanması ile gerçekleşir (5, 9).

1.2.1. Koagülasyon faktörleri

Birçoğu çok düşük konsantrasyonlarda bulunan yüksek oranda glikozillenmiş bir plazma proteini grubudur. Doku faktörü dışındakiler plazmadadır ve aktif hale gelmek için bir proteolitik aktivasyon adımına ihtiyaç duyarlar. Koagülasyon faktörlerinden bazıları K vitamini bağımlıdır ve glutamik asit zincirinin modifikasyonu ile sonuçlanan bir dizi enzimatik modifikasyona uğrarlar. Bu durum, tromboembolik olayların profilaksi ve tedavisinde K vitamini antagonistlerinin kullanılmasını sağlar.

Koagülasyon çok düşük seviyelerde sürüp giden bir olaylar zinciridir. Önemli bir aktivasyon olmaması durumunda hemostaz etkilenmez. Koagülasyon sisteminin aktiflenmesinde iki önemli yol vardır:

1- Doku faktörü ile aktivasyon: Ekstrinsik yol

2- Fizyolojik olmayan yüzeylerle temas: İntrensik yol

Bu iki yol tek başlarına tamamlanmazlar ve kaskadın FX adımında birleşirler. Bundan sonraki adımlar ortaktır.

Ekstrinsik yol: Koagülasyonun fizyolojik aktivasyonu neredeyse tamamen doku faktörü (tissue faktör, TF) yolu ile gerçekleşir. Doku faktörü bir membran proteindir subendotelyal doku TF'den zengin olmakla beraber genellikle endotel yüzeyi, lökositler ve plazmada yeterli miktarda bulunmaz. Aterosklerotik plaklar ve monositler, lipopolisakkaritler ve IL- 1 ile uyarıldıktan sonra TF üretebilir (3, 4, 10). Doku faktörü intraselüler, transmembran ve ekstraselüler zincirlerden ibarettir. Hücrelerin hasarı veya stimülasyonu ile yeniden sentezlenebilir. Sentezin fizyolojik uyarıcıları arasında $TNF\alpha$, IL- 1, C5a, trombin gibi birçok sitokin vardır. TF ve FVII'nin teması, bir aktif kompleks oluşumuna yol açar. Bu da FX'u aktive eder. Fosfolipidlerin ve kalsiyum iyonlarının bulunması olayı daha etkin hale getirir (10). Gerçekte bu sistem daha komplekstir. Siteme, proteaz inhibitörleri ile pozitif ve negatif feedback reaksiyonları da dahildir. FVIII, FIX ve FX'in rolleri hakkında da son zamanlarda yeniden birçok araştırma yapılmıştır.

İntrensik yol: Kanın yapay yüzeylerle teması, özellikle yüzeyler negatif yüklüyse, bazı proteinlerin kompleks etkileşimini tetikler. Membran yapılarından olan sülfatidler biyolojik yüzeylerdeki negatif yükleri oluşturur. Bunlar bir hasar durumunda kana bırakılır. Kesin olmamakla birlikte endotel kaynaklı sistein proteaz da bu sürecin başlamasına katılabilir. Bu olaylar dizini koagülasyonun kontakt fazını oluşturur (3, 4, 11). Kontakt faz pozitif feedback reaksiyonları ile karakterizedir. Kallikreinini aktive

ettiği FXIIa'nın varlığında, yüksek molekül ağırlıklı kininojenin etkisiyle prekallikreininden kallikrein oluşur. Yine kallikreinle aktive olan FXIIa, FXI'i aktive eder. FXI, tek başına koagülasyon faktörü olarak adlandırılacak bir proteindir. Eksikliğinde bazen orta şiddette bazen de daha şiddetli kanamalar ortaya çıkabilir (Hemofili C). FXIa FIX'u, FIXa'da FX'u aktive eder. Kaskaddaki tüm adımlar kalsiyuma gereksinim duyar ve fosfolipid bağımlıdır (3). Kontakt aktivasyon nonfizyolojik yüzeylerle temas durumunda çok önemli rol oynar.

1.2.2. Protein C

Karaciğerde yapılmakla beraber yarı ömrü 8 – 10 saattir. Trombin çok yavaş biçimde Protein C'yi (PC) aktif hale getirir. Trombin-trombomodülün kompleksi çok daha hızlı PC'yi aktive edebilir. Aktive PC (APC) proteoliz ile FVIIa ve FVa'yı inaktive eder. Bu reaksiyonlar da protein S (PS) ile hızlandırılır. APC'nin profibrinolitik etkisi ise t-PA'nın inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'i nötralize etmesine bağlıdır (7).

1.2.3. Protein S

APC'nin FVIIa ve FVa üzerindeki etkisini artırır. PS hepatositlerde endotel hücreleri ile nöral tümör hücrelerinde yapılır. Glikoprotein olup yarı ömrü 42 saattir. PS'in % 60'ı 1:1 oranında C4b bağlayan protein (C4b-BP)'e bağlı olarak bulunur (7).

1.2.4. Fibrin formasyonu

Koagülasyon kaskadının son fazı fibrin oluşumudur. Fibrinojen büyük, multimerik bir plazma proteindir. Yapısındaki α , β , γ zincirleri birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmıştır. Fibrinojenin trombinle fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılan parçalara ayrılmasıyla 'eriyebilir fibrin' oluşur. Fibrinojendeki bu önemli yapısal değişiklik polimerizasyonu başlatır. Belirli bir moleküler büyüklüğe ulaşıldığında fibrinin eriyebilirliği önemli derecede azalır. Bu durum ağ şeklinde, erimesi güç bir polimer oluşumu ile sonuçlanır ve pıhtı yapımı gerçekleşir (3, 4, 9).

FXIII plazmada fibrinojene bağlıdır, trombinin etkisi sonrasında, neredeyse eş zamanlı olarak, kalsiyum bağımlı bir reaksiyonla aktive olur. FXIIIa fibrin monomerleri arasında çapraz bağ oluşmasını sağlar. Pıhtının gücü ve stabilitesi, hemostaz işindeki temel fonksiyon olan kanamayı mekanik olarak engelleyebilme yetisini belirler. Pıhtı

aslında bir zarar kontrol aracı olarak, damar hasarının düzelmesi devam ederken yavaşça eriyen geçici bir durdurucudur.

1.3. Fibrinolizis

Fibrinolizis pıhtı lizisinden sorumlu sistemdir. Ancak anjiogenezis, tümör metastazı, kollajen yıkımı ile matriks metalloproteazların proteolitik kaskadı da bu sistem içinde yer alır. Fibrinolizis, koagülasyon kaskadı ile bazı benzerliklere sahiptir. Faktörler ve inhibitörleri, onları oluşturan parçalar açısından homologdur ve moleküler değişim esnasındaki prekürsörleri ortakır. Fibrinolizis sistemi de bazı proenzimlerin aktivasyonu için ön basamaklara ihtiyaç duyar. Kofaktör fonksiyonları önemli rol oynar. Fibrinolizisdeki esas enzim plazminojendir. Plazminojenin önemli iki aktivatörü t-PA (doku plazminojen aktivatörü) ile u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü) dir. Her iki aktivatör de prekürsördür ve proteolitik bir aktivasyon gerekir (3, 5, 6).

Plazminojen fibrine afinitesi olan bir moleküldür. Spesifik lizin bağlayıcı bölgeler vasıtasıyla fibrine sıkıca bağlıdır. Endotel hücreleri doku plazminojen aktivatörünü (t- PA) sentezler ve dolaşıma salar. t-PA'nın sentez ve salıverilmesini staz veya fibrin formasyonu gibi uyaranlar artırır. Doku plazminojen aktivatörü de fibrine güçlü afinite gösterir. Fibrin bir kofaktör gibi davranarak t-PA ile plazminojenin proteolitik ayrılmasına yardım eder. Fibrin, özellikle de kısmen yıkılmış fibrin t-PA aracılı plazminojen aktivasyonunu artırır. Plazminojen fibrine bağlanır ve bu durum otoproteolitik olarak plazmine dönüşümüne katkıda bulunur (3, 4, 12, 13).

Plazmin nispeten spesifik olmamakla beraber güçlü bir enzimdir. Fibrin ağını parçalar ve farklı büyüklüklerde fibrin yıkım ürünleri oluşturur. Bu ürünlerden en küçüğü D-dimer olmakla beraber tanısal önemi vardır. Ürokinaz plazminojen aktivatörü ile olan fibrinolizis aktivasyonu, fibrinolizisteki ikinci yoldur. u-PA plazmada proürokinaz şeklinde bulunur. Çok düşük konsantrasyonlardadır. Tek zincirli olan bu proürokinaz, aktivasyon sonrası çift zincirli u-PA halini alır. Aktivasyonda FXIIa, kallikrein ve plazmin rol alır (3).

2. Koagülasyon Sisteminin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Normal hemostatik mekanizma kan damarlarının vazokonstrüksiyonunu, trombosit tıkaçı oluşumu ve koagülasyonu içerir. Koagülasyon bozukluklarının

değerlendirilmesinde PT, aPTT, TT ve kanama zamanı yardımcı olur ve bunların yanında trombosit sayısı ve periferik yaymada kullanılır.

2.1. Kanama Zamanı

Küçük ve yüzeysel kesilerde koagülasyonun sağlanması trombosit tıkaçı oluşmasına bağlıdır, bu nedenle küçük ve yüzeysel kesilerde vasküler ve trombositlerle ilgili aşamaların değerlendirilmesinde kanamanın durma zamanı yol göstericidir. Ön kola standart bir insizyon yapılır. Venöz staz oluşturmak için, kola bağlanan tansiyon aleti manşonu 40 mmHg'ya kadar şişirilir. Her 30 sn'de bir kurutma kağıdı yada steril spunch ile silinerek süre tutulur. Kanamanın durduğu süre belirlenir, kanamanın durup durmadığı kontrol edilir (3). Normal değerler 1 – 9 dakikadır.

2.2. Protrombin Zamanı (PTZ/INR)

Protrombin zamanı daha çok koagülasyon sistemin ekstrinsik yolunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Genellikle preoperatif ve postoperatif dönemde kullanılan antikoagülanların etkisini değerlendirmek için kullanılır. Protrombin zamanı ile faktör VII, V, II, I değerlendirilir. Ayrıca K vitamini defisiti, karaciğer hastalığı ve pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen antikorların varlığında da PT uzar (3, 14).

2.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Koagülasyon sisteminin intrinsik yolunun değerlendirilmesi dışında heparin ve benzeri antikoagülanların etkilerinin değerlendirilmesinde de kullanılır. 'Parsiyel Tromboplastin'in anlamı, kullanılan ayracın doku faktörü içermeyip, sadece fosfolipid içermesindedir. Hemofili A ve B nispeten daha sık görülen hastalıklar olduğundan aPTT PT'ye göre daha üstün kabul edilir(3, 14).

2.4. Trombin Zamanı (TT)

Trombin zamanı ya da trombin pıhtılaşma zamanı fibrinojen/fibrin polimerizasyonu gösteren basit bir testtir. Trombinin plazmaya eklenmesinin fibrin oluşumuna sebep olmasına dayanmakla beraber plazmadaki heparin içinde kalitatif bir testtir. Eğer plazmada heparin varsa, heparin-AT III kompleksi eklenen trombinin bir

kısmını nötralize eder ve pıhtılaşma zamanı uzar. Uzama, plazmadaki fibrin yıkım ürünlerinin fazla olması halinde de olur. Oral antikoagülanlar ise testi etkilemez (3, 14).

3. Kalp Cerrahisinde Koagülasyon

Kardiyopulmoner bypass (KPB)'ın yaklaşık 50 yıllık bir serüveni olup, kalp cerrahisi sonrasında hastaların yaklaşık %20'sinde kanama gelişmekle beraber bunların yaklaşık %2-6'sı da kanama nedeniyle tekrar ameliyata alınmaktadır (15, 16). Kanamaların yaklaşık yarısı cerrahi nedenlere bağlı olduğu gibi geriye kalanlar ise koagülopatilere bağlı olarak kanamaktadır. Cerrahi tekniklerde meydana gelen gelişmelere ve kullanılan malzemelerdeki iyileşmelere rağmen kan ve kan ürünü trasfüzyonu hala önemli orandadır. Kanama nedeniyle tekrar ameliyata alınmak, morbidite ve mortaliteyi kötü yönde etkileyen güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (17, 18).

Kardiyopulmoner bypass hattındaki kanın yabancı yüzeylerle teması hemostatik ve inflamatuvar sistemde yoğun bir aktivasyona sebep olmaktadır. Kan ile yabancı yüzeylerin temasının devam etmesi, normal hemostatik cevabın abartılı olmasına neden olur. Buna bağlı olarakta, fibrinolitik sistemin aktivasyonunda olduğu gibi koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin tüketilmesine de yol açar. Sistemik heparin kullanımı koagülasyon sisteminin aktivasyonunu tam olarak önleyemez. Yabancı yüzeyle kanın temasının yanında, hipotermi hemodilüsyon, mekanik travma, preoperatif dönemde kullanılan bazı ilaçların hemostatik etkileri ve hastaların mevcut yandaş hastalıkları pereoperatif koagülasyon anormalliklerini etkilemektedir (4).

Kan yabancı yüzeyle temas ettiğinde, kan proteinleri hızlıca yabancı yüzeye yapışırlar. Bu proteinler arasında FXII, FVII, vWF, fibrinojen, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), IgG, albümin, fibronektin ve hemoglobin bulunur (19,20). Yakın zamana kadar, FXII yoluyla intrinsik yolun aktivasyonunun, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda majör yol olduğu düşünülüyordu. Ancak yapılan son çalışmalarda ekstresek yolda intrinsik yoldan daha ciddi aktivasyon olduğu görüldü ve KPB sırasında koagülasyonu tetikleyen temel yolun TF/FVIIa yoluyla ekstresek yol olduğu sonucuna varıldı (12, 22). Kardiyopulmoner bypass'ın başlamasıyla F II, V, VII, IX, X ve XIII'ün plazma konsantrasyonları azalır. F V'deki azalma beklenenden daha fazladır. Ancak bu azalmaya rağmen hala koagülasyon için yeterli miktarlardadır. Tüm koagülasyon faktörleri KPB'tan sonraki 12 saat içinde normal seviyelerine gelirler (23).

3.1. Kardiyopulmoner bypass'ta fibrinolizis

Kardiyopulmoner bypass'ta oluşan fibrinolitik yanıt heterojen ve multifaktöriyeldir (24). Kardiyopulmoner bypass esnasında meydana gelen yaygın mikrovasküler koagülasyon ve trombin üretimi fibrinolizisin aktivasyonu sağlarken, bu da plazminojenin üretiminde ve plazmine dönüşümünde artışla sonuçlanır. Fibrinolitik aktivite de KPB esnasında belirgin olarak artarken bypass'ın sonlanmasından kısa bir süre sonra da normale döner (25). Pompa, oksijenatör, kardiyopleji solüsyonu (yüksek potasyum, düşük ısı) ile ameliyat sahasından aspire edilen kan fibrinolizis'in aktivasyonunda rol oynarlar (26, 27, 28, 29).

Fibrinolizis, endotel hücrelerinin aktivasyonu ile beraber t-PA salıvermeleri ile de aktive olabilir (5, 6, 30). Kardiyopulmoner bypass'ın başlamasıyla t-PA seviyesi artmaya başlar ve en yüksek seviyesine 30' uncu dakikada ulaşır ve sonrada yavaş yavaş azalır. Protamin verilmesinden sonra bir artış daha olur. Doku plazminojeni aktivatörü'nün yükselmesiyle eş zamanlıda plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ 1) seviyeleri de azalır ve cerrahinin sonlanmasından sonrada artar. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1'de meydana gelen bu postoperatif artış, arteriyel trombüs, greft tıkanması, derin ven trombozu, strok ve miyokard infarktüsü riskinde artışla birliktelik gösterir.

3.2. Kardiyopulmoner bypass'ta trombositler

Kardiyopulmoner bypass'ta trombositlerin sayısı ve fonksiyonu olumsuz etkilenir. Trombositopeni esas olarak prime solüsyonu ve dilüsyona bağlıdır (23). Kardiyopulmoner bypass'ın başlamasının ardından az bir zaman sonra preoperatif değerlerin %50'sine kadar düşer (23, 31). Yapılan çalışmalarda trombositopeni'nin derecesinin hemodilüsyonun yapabileceğinden daha fazla olduğu görülmüştür(32). Trombositopeninin diğer sebepleri arasında yabancı yüzeylere adezyon, mekanik hasar, travma ve organ sekestrasyonu da sayılabilir (33). Düşük trombosit sayısı ameliyat sonrasında birkaç gün sürer. Artış ise trombosit turnover'ına bağlıdır.

Kardiyopulmoner bypass'ın uyardığı bir çok hemostatik anormallik olmasına rağmen, cerrahi komplikasyonlara bağlı olmayan postoperatif kanamanın temel sebebinin, önceden var olmayan trombosit disfonksiyonuna bağlı olduğu genel kanı görmektedir. Kanama zamanı KPB'ın başlamasından sonraki kısa bir süre içinde uzar ve bypass boyunca daha da artar. Protamin verilmesinden sonra ise azalır ve yaklaşık 4 saat içinde normal değerlerine döner (23, 34). Trombosit disfonksiyonu temel olarak

yabancı yüzeylerle temasa, adezyonun geçici aktivasyonu ile tüketime bağlı gibi görünmektedir (23, 35, 36). Ayrıca trombositlerin adenozin difosfat (ADP) veya kollojenle uyarılan agregasyonu da bozulmuştur (23, 34).

KPB, trombositlerde reseptör defekti de oluşturmaktadır. KBP'den sonra trombositlerin agregasyonu ile aktivasyonunu ilgilendiren yapısal değişiklikler olur (35). Trombositlerin aktivasyonu ile trombosit membranında glikoprotein bağlayan bölgeler ortaya çıkar. Bu bölgeler hücreler arası etkileşimde rol oynar (33). vWF'de bağlayan membran proteini glikoprotein Ib (GP Ib), KPB'nin en geç ikinci saatinde azalır (36, 37). Glikoprotein Ib'deki azalma, trombosit aktivasyonunun derecesi ile korelasyon gösterir (38). Fibrinojen bağlayan GP IIb/IIIa'nın da azaldığı bildirilmiştir (39, 40). Trombosit agregasyonu ile ilişkili olan GP IV' de hipotermik KPB sırasında azalır. Ancak bu azalma diğerleri kadar belirgin değildir (33). Trombositler aktiflendiğinde granüller hücre yüzeyine doğru hareket eder ve içlerindeki adezyon ile agregasyon için önemli çok sayıda maddeyi salıverir (30, 41). α granüller, trombosit faktör 4 (PF4), β tromboglobulin ve vWF salıverir. Bypass yada hipotermi esnasında kanama zamanı ile artmış PF4 ve β tromboglobulin arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23).

3.3. Hipotermi

Genel organ koruması için KPB esnasında hipotermi kullanılmaktadır. Ancak hipotermi trombositlerle beraber koagülasyon faktörlerinde de disfonksiyon oluşturur (42). Normotermi ile karşılaştırıldığında hipotermi, trombosit sayısı ile beraber trombosit agregasyonunu, protein C ve S seviyelerini azaltır. Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu yavaşlatır. Ayrıca hipotermi AT III'ü ve FXa inhibitörünü, fibrinolizisi ve endotelial TF salıverilmesini artırır (43).

3.4. Bypass hattının etkisi

Çeşitli komponentlerden oluşan bypass hattında trombositlerin deforme olmasına yol açar (44). Oksijenatörler gaz değişimi için geniş bir hava-kan yüzeyine sahiptir. Bypass'ın bir saatten uzun sürmesi durumunda membran oksijenatörler bubble oksijenatörlere göre, trombosit sayı ve fonksiyonu ile diğer kan elemanlarının korunması açısından daha iyidirler (34). Cerrahi sahadaki kanın aspirasyonuna bağlı oluşan türbülans ve travma sonucu trombositlerin sayısı ve yüzey proteinleri azalır (33).

4. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama

Açık kalp ameliyatı sonrası hastaların yaklaşık % 3'ünde takip sonrası erken dönemde kanama ve buna bağlı gelişen kardiyak tamponad nedeniyle revizyon uygulanmaktadır. Ameliyatların eskiye göre daha kısa sürmesi, tıbbi teknolojinin ilerlemesi ile daha az travmatik oksijenatör ve ekstrakorporal dolaşım hatları, hastaların özellikle ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında hemorajik diyatez açısından sıkı incelenmesi ve otolog kan transfüzyonu gibi gelişmelerle kanamaya bağlı revizyon oranlarında azalma olmuştur. Bazı cerrahlara göre açık kalp ameliyatlarından sonra 10 ml/kg/saat'den fazla veya 3 saat arka arkaya 5ml/kg/saat kanama olması hastanın tekrar operasyona alınması için endikasyondur. Bazı otörlere göre ise bu oran 100 ml/saattir. Açık kalp ameliyatlarından sonra 800-1200 ml/24 saatlik kanama normal sınırlarda kabul edilir. Operasyon sonrası dönemde 5 ml/kg/saat düzeylerinde devam eden kanama durumunda K.Z, PTT, aPTT, fibrinojen, fibrinojen yıkım ürünleri, trombosit sayısı ve aktive koagülasyon zamanı kontrol edilmelidir. Bu arada kardiyopulmoner bypass esnasında yapılan heparin dozu APZ tekrarları ile gözden geçirilerek hastanın ek protamin ihtiyacı araştırılmalıdır. Bazı vakalarda ventilatör ayarlarından (PEEP) değerinin arttırılması kanamayı durdurabilmektedir. Ameliyattan sonra ılımlı kanamanın devam ettiği vakalarda kanama durana kadar PEEP'in her beş dakikada 2.5 cm H₂O arttırılması denenebilir (45). Fakat PEEP değeri 20 cmH₂O'dan daha fazla arttırılmamalıdır. Kanama kontrol altına alındığında PEEP 2 veya 3 saat kadar bu değerde tutulur ve sonrasında 1 – 2 saat içinde yavaş yavaş normal değerlerine düşürülür. Ekspiryum sonu pozitif basınç uygulaması ile akciğerlerin uyguladığı basınçla kanama alanlarında sıklıkla venöz kanamaların durması sağlanır. Yani masif kanamalarda PEEP uygulamasının yeri yoktur.

Fibrinoliz (primer fibrinojenoliziz) açık kalp ameliyatlarından sonra görülen nadir bir durumdur. Persistan fibrinoliz, fibrin yıkım ürünlerindeki artış ve öglobulin liziz zamanındaki kısalma ile saptanır. Böyle bir durumda TDP verilmesi uygundur. Fibrinolizisin inhibitörü olan epsilon-aminokapriok asitin ise çok nadir durumlarda kullanılması gerekir.

Kardiyopulmoner bypassı sonrası daha az sıklıkta izole pıhtılaşma faktörü eksikliği oluşur. Genellikle faktör V ve VIII'in eksikliği ile karşılaşılır. Bu durum tesbit edildiğinde hastaya TDP verilmelidir.

DIC trombosit ve fibrinojende ani düşüş ile karakterizedir. Fibrin yıkım ürünlerinde artış mevcuttur. Daha çok kardiyopulmoner bypass dışında bakteriel endokardit sepsis gibi altta yatan başka bir sebep mevcuttur. Sepsisin mevcut olduğu durumlarda öncelikli olarak enfeksiyonun kontrolü sağlanmalıdır. Htc düşüklüğü trombositopeni durumlarında taze donör kanı verilmelidir. Kanama hala devam ediyorsa TDP, trombosit süspansiyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin transfüzyonu yapılabilir.

5. Kardiyopulmoner Bypass

5.1. Giriş ve Tarihçe

Kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici bir süre ile kalp akciğer makinesi adı verilen cihaz yolu ile sağlanması işlemine kardiyopulmoner bypass (KPB) veya ekstrakorporeal dolaşım denir. Bu teknikte çeşitli organ ve sistemlerde çeşitli fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine rağmen KPB tekniği günümüzde kardiyovasküler patolojilerin tamir edilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19. Yüzyıla dayansa da klinik uygulama 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Dr. John Gibbon 6 Mayıs 1953'de kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiş (46) ancak sonraki 4 hastanın kaybedilmesi üzerine geliştirmiş olduğu teknik ve sistemler tartışılır olmuştur. 1954 yılında C. Walton Lillihei ve arkadaşları kardiyak operasyonlar için hasta anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak kontrollü krossirkülasyon tekniğini geliştirmişlerdir. Fakat yüksek mortalite oranları bu teknik açısından ümit kırıcı olmuştur (47). Son olarak 1955'de Mayo Klinik'te Dr. John Kirklin ve arkadaşları ilk başarılı seriyi bildirmişler (48) ve aynı yılın sonlarına doğru başarılı gruplar onları takip etmiştir.

5.2. Kalp-Akciğer Makinesi (Heart-Lung Machine)

Bir kalp-akciğer makinesinin temel komponentlerini pompa, arteriel ve venöz kanül, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriel filtre meydana getirir. Ana prensip, santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenize edilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem vasıtasıyla vücuda geri döndürülmesidir. Bu temel yapılar yanında birçok destekleyici sistem çeşitli görevleri üstlenir. Örneğin ayrı bir pompa başı ile rezervuara sahip olan, potasyumdan zengin kan

ya da kristaloid solüsyonların kullanımıyla kalbin durdurulmasının sağlandığı kardiyopleji sistemi, ilaç uygulaması ve kan örneği alınması amacıyla çeşitli giriş yolları, ortamdaki dilüe kanı yıkayıp konsantre ettikten sonra bir filtreden geçirerek hastaya geri kazandıran cell saver sistem kalp akciğer makinesinin alt sistemlerinden bazılarıdır.

Kalp akciğer makinasının ana ve yardımcı sistemleri

ANA KOMPONENTLER	KARDİYOTOMİ SİSTEMİ
Arteriyel ve venöz kanüller Venöz/venoarteriyel rezervuar Oksijenatör Arteriyel filtre	Aspirasyon kanülü Roller pompa veya vakum sistemi Filtre ve rezervuar Pompa
KARDİYOPLEJİ SİSTEM	SOL VENTRİKÜL VENT SİSTEMİ
Arter hat konneksiyonu İnfüzyon porlu Isı değiştirici Roller pompa	Atriyum veya ventrikül kateteri Roller pompa
DİYALİZ/ULTRAFİLTRASYON	CELL SAVER SİSTEMİ
Değişim ünitesi Roller pompa (opsiyonel)	Aspirasyon kanülü Heparin infüzyonu ve aspirasyon hattı Vakum sistemi Santrifüj ve sıvı solüsyonu İnfüzyon torbası

Bu sistem ve komponentler genellikle polikarbonat polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyellerden yapılmışlardır. Sistem, kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz, kavitasyon ve kan akışkanlığı üzerindeki olumsuz değişiklikleri kısmen azaltan bir yapıya sahiptir. Gelişen teknoloji ile birlikte bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişme göstererek çeşitli alarm sistemleriyle donatılmış, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı hatta kan gazı ve elektrolit değerleri sürekli olarak monitörize edilebilir ve ayarlanabilir hale gelmiştir.

5.3. Kalp-Akciğer Makinasının Komponentleri

5.3.1. Pompa

Kardiyopulmoner baypas amacıyla sıklıkla roller ve daha az sentrifugal adı verilen 2 tip pompa kullanımdadır.

5.3.2. Roller Pompalar

DeBakey tarafından geliştirilmiş ve KPB'nin son 30 yılında en sık kullanılan pompa türüdür (49). Güvenli olmakla beraber, kullanımı kolay ve maliyeti düşük pompalardır. Genellikle birbirine 180 derecelik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulanarak dönmesi sonrası tüp içindeki kana ivme kazandırması prensibiyle hareket ederler. Tüplerin çapı, bası uygulanan yolun uzunluğu ve pompa dönüş hızı akım hızını etkileyen parametrelerdir. Bu nedenle aralıklarla kalibrasyonları ayarlanmalı ve kontrol edilmelidir.

Roller pompaların bası uyguladığı koruyucu bölmede sıklıkla silastik, latex ve polivinilklorid (tygon gibi) ile imal edilmiştir ve genellikle KPB hatlarından daha kalın ve dayanıklı tüpler kullanılmaktadır. Polivinilklorid tüpler kabul edilebilir hemoliz oranlarıyla daha sık tercih edilmektedir.

Fakat hipotermi esnasında elastisitesi azalmakta olup bu durum pompanın strok volümünü düşürebilmektedir. Silikon (silastik) tüpler travmaya dirençli yapısı ve oklüzyon esnasında düşük hemoliz oranlarıyla dikkat çekici olmakla beraber hipotermi karşısında elastisiteleri bozulmaz. Ancak polivinilklorid tüplere göre iç yüzeylerinden kaynaklanan ve spallasyon adı verilen partikül embolilerine daha fazla neden olurlar. Latex tüpler ise yüksek hemoliz oranlarına sahiptir (50). Kompresyon derecesini tarif eden oklüzyon roller pompalarda önemli bir özelliktir. Aşırı oklüzyon kanın şekilli elemanlarının travmasına dolayısıyla yetersizliğine ve fonksiyon bozukluğuna neden olurken hatların aşınmasına da neden olur. Oklüzyonun yetersizliği arteriyel kanülden veya sistemik vasküler yatakan kaynaklanan direnç karşısında aynı akım oranının devamlılığını güçleştirir. Roller pompalara bağlı komplikasyonlar oklüzyon ve kalibrasyon hataları, tüp kırılmaları, tüpün yapıldığı malzemelerden ileri gelen spallasyon embolileri, hava embolisi ve pompa kan itici gücünün kaybıdır. Eğer outflow'da kontrol edilemeyen oklüzyon gerçekleşirse tüp içi basınç aşırı yükselir ve buna bağlı konneksiyonlarda ayrılma ya da hatlarda patlama oluşabilir. İnflow akımdaki bozulma ise negatif basınç meydana getirebilir ve bu kavitasyon etkisiyle mikro hava embolilerine neden olabilir.

5.3.3. Sentrifugal Pompalar

Sentrifugal ve aynı çalışma prensiplerini içeren impeller pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana

gelen merkezkaç gücü sayesinde pompa boyunca nonpulsatil bir akım sağlayarak ilerler. Roller pompalardan farklı olarak nonoklüzivdirler. Afterload'a bağımlı olarak akımı sağlarlar ve hatlardaki ani bükülmelere bağlı direnç artışı karşısında akım azalarak pompa hatlarında meydana gelebilecek ayrılma veya patlamalar engellenir. Pompa durduğunda akım arteriyel hattan pompaya doğru geri döner ve kanülasyon sütürlerinden hatta hava girmesine neden olabilir. Bu nedenle pompa durduğunda arteriyel hat klempelenmelidir. Bu durum karşısında check valve sistemleri geliştirilmiştir (51). Roller pompalardan farklı olan diğer bir özelliği de inflow oklüzyonunda negatif basınç ile buna bağlı kavitasyon ve mikro hava embolileri meydana gelmez. Yani diğer bir üstünlüğü de masif hava embolisi riskinin daha düşük olmasıdır. Hatta 32 – 52 ml hava girişinde kan tabakaları arasındaki yaklaşıtııcı güçlerin ortadan kalkmasıyla pompa durur. Pompanın mikro hava embolilerini girdabın merkezinde toplayarak emboli riskini düşürmesi bir diğer avantajıdır. Özellikle impeller tip sentrifugal pompalar klasik roller pompalarla karşılaştırıldığında trombosit ve lökositlere daha az zarar verir, hava embolisi riski ve fibrinojen kaybı daha düşüktür (52). Trombin sentezi daha düşüktür ve daha az antikoagülasyona ihtiyaç duyarlar (53). Roller pompalar ise basit ve ucuz olmaları, başlangıç volümü daha az kullanmaları, havanın uzaklaştırılmasının kolay olması, afterload'dan bağımsız şekilde akım debisini sağlamaları ve daha yüksek miktarlarda pulsatif akım oluşturabilme özelliği ile sentrifugal pompalara üstünlük sağlamaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtı da sentrifugal pompalara oranla daha az etkilediğine dair bilgiler mevcuttur (54, 55). Bu nedenlerden dolayı sentrifugal pompalar özellikle geçici ekstrakorporeal assist device ve sol kalp bypasslarında (56), roller pompalar ise rutin KPB'ta tercih edilmektedir. Sentrifugal pompalar özellikle torasik aort patolojilerinin cerrahi tamirinde sol atriyumdan femoral artere, aortadan aortaya veya aortadan femoral artere bypass ile rezervuar olmadan düşük antikoagülasyon (Activated Clotting Time (ACT) 150 – 200 sn) ve düşük hava embolisi riski ile sıklıkla kullanılmaktadır.

5.4. Venoarteriyel ve Kardiyotomi Rezervuarları

Venöz rezervuar yaklaşık 3 litre kapasitesi olan genellikle polivinil'den imal edilen, kan-hava bariyeri içeren ve venöz dönüş ile arteriyel akım arasındaki dengeyi oluşturan haznedir.

Sert plastik malzemeden üretilen atmosfere açık rezervuarların büyük hacim, volüm miktarının saptanmasının kolay oluşu, prime uygulamasının kolaylığı, venöz havanın manupilyasyon kolaylığı ve nispeten ucuz olma avantajları vardır (57). Kollabe olabilen ve yumuşak malzemelerden yapılan atmosfere kapalı rezervuarlar ise hava kan bariyerlerine ihtiyaç duymadan masif hava embolisi riskini rezervuar boşaldığında kollabe olup arteriyel hatta hava girmesini engelleyerek önlerler. Klasik rezervuarların kullanımında ani venöz drenaj kesintilerinde özellikle rezervuarda fazla völüm yoksa meydana gelebilecek hava embolileri dikkat edilmesi gereken en önemli durumdur. Bu amaçla rezervuarda az miktarda völüm kaldığında veya arteriya hatta hava girişinde geliştirilmiş özel alarm sistemleri uyarıcı olabilsede bu konudaki en önemli husus dikkatli bir perfüzyonisttir. Bubble oksijenatörlerde rezervuar oksijenatöre entegre bir parçadır. Bu nedenle arteriyel rezervuar olarak da adlandırılabilir.

Membran oksijenatörlerden ise venöz rezervuar ekstrakorporeal dolaşımın ilk komponentini meydana getirir ve venöz drenaj ile aspirasyon sistemlerinin ilk toplandığı yerdir. Kan, sıvı ile ilaç uygulanabilecek portlara sahiptir.

5.5. Kardiyotomi Aspirasyon Sistemi

Ameliyat sahasındaki kanın tekrar perfüze geri kazandırılmasını sağlayan sistemdir. Sistem genellikle 2 aspiratör, konneksiyon hattı, 1 veya 2 roller pompa, rezervuar ve filtre içerir. Sistem böylece vakum şiddetinin ayarlanıp kan travmasının azaltılmasını sağlayarak, hava ve debris embolilerinin farklı bir rezervuar ve filtre yardımıyla önlenmesine olanak sağlar. Kardiyotomi aspirasyon sistemi hemoliz, partikül, yağ ve gaz mikroembolileri, hücresel agregasyon, trombosit hasarı ve kaybının önemli nedenidir. Aspirasyon içeriğindeki kan-hava karşımı türbülansa ve shear strese yol açarak kan hücrelerinde travmaya ve aktivasyona yol açar (58). Edmunds aspirasyon miktarı ile trombosit kaybının orantılı olduğunu hesaplamıştır (59). Roller pompa aspiratörleri vakum aspiratörlere oranla daha çok hemolize neden olur. Aspirasyon miktarı cerrahi prosedüre göre farklılıklar gösterebilir.

5.6. Oksijenatörler

Vertikal screen, disk oksijenatör, heterolog ve homolog biyolojik akciğer gibi oksijenatör tipleri geçmişte kullanılmış olmakla birlikte günümüzde 2 tip oksijenatör öne çıkmaktadır. Bunlar bubble ve membran oksijenatörlerdir.

5.6.1. Membran Oksijenatörler

Ana çalışma prensibi direkt bir kan-gaz teması olmaksızın ince bir membran vasıtasıyla oksijen (O₂) sunumunun ve karbondioksit (CO₂) eliminasyonunun sağlanmasıdır. Genellikle mikrodelikli ve solid olmak üzere 2 tipi vardır. Mikrodelikli membranlar gaz difüzyonuna izin veren ancak kanın geçemeyeceği 0.3 – 0.7 mikron çapında deliklere sahiptirler ve polipropilen yada teflondan yapılmışlardır. Delikler kan ile temas ettiğinde ince proteinli bir katman ile kaplanırlar. Gaz değişimi bu katman yoluyla sağlanır. Solid membranlar ise 25 mikrodan daha ince delikleri olan ve metil glikondan imal edilmiş membranlardır. Membran boyunca O₂ ve CO₂ değişimini etkileyen faktörler O₂ ve CO₂ gazlarının kandaki eriyebilirliği ve difüzyon yeteneği ile her iki taraftaki oksijenin parsiyel basıncıdır. O₂ kanda CO₂'e oranla 25 kat daha az erir ve difüze olur. Oksijenin bu yetersiz erirliği ve difüzyondan dolayı kan tabakası mümkün olduğunca ince ve membranlar arası basınç farkı yüksek olmalıdır. O₂ için basınç farkı sistemdeki gaz akımında oksijen içeriğinin yükseltilmesi ile artırılabilir. Fakat kan tabakası kalın ise membrandan daha uzaktaki hücreler yeterli oksijenize olmayabilir. Bu nedenle gaz değişimi mümkün olduğunca ince bir kan tabakası ve bunu sağlamak için geniş bir yüzey gerektirir (60, 61, 62).

Günümüzdeki membranların yüzeyi 2.0 – 5.4 m² arasında değişmektedir. Modern membran oksijenatörleri 1-7 lt/dk akımda 470 ml O₂ sağlayabilmekte 350 ml CO₂'i uzaklaştırabilmektedir. Başlangıç volümleri ise 220 – 560 ml arasında değişmektedir (63). Karşılaştırmak gerekirse insan akciğeri 15 lt/dk akımda 2 lt O₂ sağlarken 1.6 lt CO₂ uzaklaştırır, yüzey alanı ise yaklaşık 90 m²'dir (64). Membran oksijenatörler genellikle akıma karşı rezistans oluşturmaları nedeniyle pompadan sonra yerleştirilir. Venöz dönüş ile aspirasyon sistemlerinden rezervuara toplanan kan (artriyum gibi davranır) pompa vasıtasıyla oksijenatöre yönlendirilir. Farklı olarak bubble oksijenatörler gibi yerleşimi olan bazı düşük rezistanslı membran oksijenatörler de mevcuttur.

5.6.2. Bubble Oksijenatörler

Membran oksijenatörlerinden farklı olarak venöz rezervuara entegredir. Hastadan gelen venöz hat ile pompa arasında yerleştirilir. Çalışma prensibi kanın içine gaz kabarcıklarının verilmesi ve gaz kabarcığı yüzeyinde O₂ ve CO₂ alışverişi esasına dayanır. Oksijen kana, CO₂ gaz kabarcığına geçer. Venöz drenaj ve kardiyotomi

aspirasyon sistemlerinden toplanan kan bubble oksijenatörlere girer ve buradaki plak aracılığı ile gaz kabarcıklarıyla doldurulur. Gaz alışverişinin olduğu bu evreyi takiben kan gaz kabarcıklarının elimine edildiği poliüretan bir süngere girer. Kabarcıklar filtre edilip yüzey gerilimi azaltılarak kollabe olması sağlanır. Arteriyel rezervuara gelen kan burada kalan kabarcıkların yüzeye yükselmesi ile bir miktar daha havadan kurtulur. Gaz değişimi için kullanılan kabarcığın yüzey alanı arttıkça oksijen sunumuda artar. Öte taraftan belli bir kabarcık miktarından kandan geçen kabarcık akımı arttıkça CO₂ atılımı da artar. Arteriyel CO₂ gaz akımının kan akımına oranıyla ayarlanmaktadır. Gaz yüzeyinin devamlı olarak kan ile teması ve sürekli olarak değişen kan-gaz ara yüzeyi nedeniyle bubble oksijenatörlerde kan travması membran oksijenatörlere göre daha fazladır. Membran oksijenatörden kan travmasının büyük kısmı ilk birkaç dakikada meydana gelirken bubble oksijenatörlerde bu travma zamanla orantılı olarak artar. Bu sebeple uzun pompa sürelerinde membran oksijenatörler bubble oksijenatörlere üstünlük sağlarlar. Bubble oksijenatörlerin avantajları ise kolay kurulabilmeleri ve ucuz olmasıdır. Bubble oksijenatörler 1 – 7 lt/dk akımda 350 – 400 ml O₂ sağlar ve 300 – 330 ml CO₂'i uzaklaştırır (63).

5.7. Isı Değiştirici (Heat Exchanger)

KPB esnasında beyin başta olmak üzere çeşitli organların metabolik ihtiyaçlarını azaltmak için uygulanan sistemik hipotermi sağlanması amacıyla ısı değiştirici sistemlere gereksinim vardır. Isı değiştirici, kan ve farklı sıcaklıklardaki suyun bir bobin içerisinde karşılıklı akımı prensibiyle kanın ısıtılması ve soğutulmasını sağlar. Normotermik KPB'ta vücudun soğumasını önler, hipotermik KPB'ta ise kanı ve böylece vücudu soğutur, KPB çıkışında ise yeniden ısıtarak normotermiyi sağlar. Aynı bir sistem olarak görev yapabilmesinin dışında oksijenatöre entegre bir parça olarak tek kullanımlık tipleri de mevcuttur. Genellikle kardiyopleji için de ayrı bir ısı değiştirici bulunur. Isı değiştiriciler, kan sıcaklığının artmasıyla gazların kanda erirliğinin azalmasından dolayı çoğunlukla gaz değişim ünitesinin proksimalinde yer alırlar. Böylece yeniden ısınma sırasında oluşabilecek gaz mikroembolileri engellenmiş olur. Gaz mikroembolilerinin önemli sebebi soğuk venöz kanın 10 dereceden daha yüksek bir ısı farkıyla ısıtılmasıdır. Bunun dışında 42 derecenin üzerindeki su sıcaklığı da kan proteinlerinin denatüre olmasıyla sonuçlanır.

5.8. Filtre

Hava ve partikül embolilerini engellemek amacıyla dizayn edilmişlerdir. Daha çok kullanıldıkları yer arteriyel hat olmakla birlikte kardiyotomi rezervuarında, oksijenatör-gaz akım hattında ve kardiyopleji hattı üzerinde de yer alırlar. Ayrıca priming sırasında da kullanılmaktadır. Bubble oksijenatörlerde kullanımı zorunlu iken membran oksijenatörlerde de genellikle rutin olarak kullanılmaktadır. Başlıca 2 tip filtre mevcuttur. Screen filtreler naylon veya polyesterden yapılan 20 – 43 µm boyutlu ve 600 – 890 cm² yüzey alanına sahip filtrelerdir. Bu boyutlardaki filtreler yüksek rezistans oluşturmazlar. Paketlenmiş dakron liflerden yapılan depth yada paket filtreler ise benzer hemodinamik etkileri ile alternatif olarak kullanılmaktadır. Genellikle arteriyel hatta yeralan filtreler, üzerinde hatta giren havayı aspire etmeye yarayan ve havayı filtreye girmeden venöz rezervuara gönderen bir hatta sahiptir. Ancak masif hava embolisi filtreye ulaşırsa filtre yüzey alanı azalır ve basınç yükselerek arteriyel hatta hava girebilir.

Kalp akciğer makinesini oluşturan sistemlerin yapım malzemelerinden kaynaklanan embolilerin varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (64). Bu durumda en azından prime yapılırken filtrenin gerekli olduğunu ortaya koyar. Bunun dışında spallasyon embolilerinin çok küçük çaplı oldukları ve filtrelerin bu konuda başarısız oldukları da belirtilmektedir (65). Pugsley çalışmasında filtre kullanımıyla nörolojik morbiditenin azaldığını gösterirken (66) bazı kontrollü prospektif çalışmalarda hem fonksiyonel nörolojik morbidite insidansı hem de nörofizyolojik test sonuçlarında anlamlı fark bulunamamıştır (67, 68). Büyük ölçüde mikroembolilere maruziyet ile ilişkili olduğu düşünülen intraabdominal komplikasyon görülme sıklığında arteriyel filtrelerin azalttığına dair elde güçlü bir delil yoktur. Ayrıca çeşitli dezavantajları da mevcuttur. Kendilerinden kaynaklanan embolilere, obstrüksiyon, hemoliz ve trombosit kaybına sebep olabilirler, kompleman sistemini uyarıp aktive ederler ve maliyeti artırır. Bunun yanında yaygın kullanımlarının verdiği tecrübe ve yapılan çalışmalar çoğu dezavantajının göze alınabilir olduğunu göstermektedir.

5.9. Kardiyopleji Sistemi

Miyokardın korunması açık kalp cerrahisinin önemli noktalarından biridir. Bu nedenle aortik root yoluyla antegrad veya koroner sinüs yoluyla retrograd olarak potasyumdan zengin kan veya kristaloid solüsyonlarıyla kalbin durdurulması ve

miyokardın perfüzyonu gerekmektedir. Son zamanlarda devamlı olarak potasyumdan zengin kan ile perfüzyonda kullanımdadır. Asendan aort açılacaksa özel kateterler vasıtasıyla koroner sinüslerden direkt olarak da kardiyopleji verilebilir. Kardiyopleji sistemi, genellikle roller pompa, rezervuar ve basit bir ısı değiştirici içerir. Isı, basınç ve akım oranları devamlı monitörize edilmelidir.

5.10. Cell Saver

Birçok cerrahide prosedürde operatif sahadaki kanın sistematik heparinizasyona gerek kalmadan hastaya geri kazandırılmasını sağlayan cell saver sistemi KPB esnasında da kullanılabilir. Sentrifugal cell washers adı ile bilinen ve sentrifugal pompa başı ile çalışan tipleri sıklıkla kullanılmaktadır. Duvar aspiratörü ile güçlendirilmiş bir veya iki aspiratör ve kontrollü vakum yardımıyla ortamdaki aspire edilen kan hemen heparinize edilir ve 20 µm filtreden geçirilerek rezervuara gelir. Saline solüsyonlarıyla yıkanan kan santrifüje edilerek konsantre hale gelir ve ekstrakorporeal sisteme aktarılır veya KPB'dan çıkmış ise hastaya geri verilmek üzere torbalanır. Yöntemin avantajı heparinizasyon öncesinde ve protamin sonrasında kullanımı ile kan kaybını azaltması, aspire edilen kandaki mikroagregat, debris, yağ kürecikleri, trombin ve bioaktivatörler gibi istenmeyen materyalleri uzaklaştırması, kanı konsantre ederek perfüzyat hematokritini arttırmasıdır. Özellikle heparin kaplı sistemler ile beraber kullanımı sistemik inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır (26). Kanın konsantre edilmesinde diüretiklere oranla potasyumu daha az kaybetmesi ve atılacak volümün daha kolay kontrol edilebilmesi avantajını taşır. Dezavantajları ise plazma proteinleri, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerde kayıp ile kanın şekilli elemanlarında travmaya neden olmasıdır.

5.11. Hemo/Diya-Filtrasyon

KPB esnasında ağır hemodilüsyonu olan vakalarda kanın konsantrasyonunu sağlamak, kan hemoglobin düzeylerini arttırmak amacıyla hemofiltrasyon uygulanabilir. 1979'dan itibaren kullanım oranı artan hemofiltrasyon, kullanımının ilk zamanlarında renal disfonksiyonlu olgularda KPB sırasında veya çıkışında sıvı dengesinin düzenlenmesi ile sınırlı iken günümüzde kullanımı genişlemiş olup sıvı fazlası olan hasta grubunda özellikle pediatrik grupta daha çok tercih edilir olmuştur.

Hemofiltrasyon ile volüm kontrolü kolay bir işlem olmamakla beraber tekniğin tercih edilmesindeki önemli neden cell saver'dan ayrı olarak trombosit ve koagülasyon faktörlerini korumasıdır. Hemofiltrasyon temel prensibi yarı geçirgen bir membran aracılığı ile kandan selektif olarak plazma sıvısının, düşük molekül ağırlıklı solütlerin ve plazma proteinlerinin ayrılmasıdır. Hemofiltrasyon onkotik basıncı kullanan hemodiyalizden farklı olarak hidrostatik basıncı kullanmaktadır. Sıklıkla polisülfon, poliakrilolit veya selüloz asetatdan yapılmış olup 200 mikron iç çapa sahip binlerce iplikçiğin bir araya geldiği bir membrandan oluşur. Filtrasyon bu ünitenin akım yönüne ters şekilde arteriyel hat üzerine örneğin arteriyel filtreye bağlanmasıyla uygulanır. Alternatif olarak kan venöz hat yada rezervuardan alınabilir. Poröz membranın bir tarafında negatif basınç oluşturulur ve plazma sıvısı bu basınç farkı ile çekilerek kan konsantre edilir. Sıvı değişim oranı özellikle transmembran basınç gradienti ile ilgilidir. Bu değer genellikle 100 – 500 mmHg arasında değişir.

Bunun yanında filtrasyonu etkileyen diğer etkenler membran porlarının büyüklüğü (10 – 35 Å), total por sayısı, membran kalınlığı, kan akım oranı, hemoglobin konsantrasyonu, serum protein seviyesi ile kolloid ozmotik basıncıdır (27). Hemofiltrasyon, filtreye giren perfüzyon basıncının yada negatif basıncın artırılması ile artırılabilir. Düşük ısılarda viskozitedeki değişiklikler nedeniyle filtrasyon oranı azalır. Por büyüklükleri hangi molekül ağırlığındaki solüt yükün atılacağını belirler. Elde edilen konsantre kan kardiyotomi rezervuarına aktarılır. Eğer eş zamanlı diyaliz de uygulanacaksa diyalizat için ayrı bir pompa başı yada vakum sistemi gerekir. Diyalizattaki solut konsantrasyonuna bağlı olarak spesifik substratlar uzaklaştırılır. Diyaliz ünitesindeki por çapları ultrafiltrasyona oranla biraz daha geniştir (50 Å) (27). Diyaliz ünitesiyle potasyum, üre ve diğer metabolik ürünler ile beraber aşırı sıvı özellikle diyalize bağımlı olgularda etkin olarak uzaklaştırılabilir. Genellikle ek heparin dozuna ihtiyaç olmamakla birlikte heparinin uzaklaştırılma riski nedeniyle activated clotting time (ACT) sık bakılmalıdır (27).

Tekniğin çeşitli modifikasyonları mevcuttur. Daha çok pediyatrik kalp cerrahisinde tercih edilen ve KPB çıkışında uygulanabilen modifiye ultrafiltrasyonda aort kanülü yoluyla ultrafiltratöre gelen kan sağ atriyauma gönderilir. KPB devresinden gelen kan, sağ atriyauma gelmeden önce ultrafiltratörden geçerek kaybedilen ultrafiltratın yerini alır. Böylece çocuğun kan hacmi sabit tutulur. Modifiye ultrafiltrasyonun da çeşitli modifikasyonları bulunmaktadır. Bu yöntemin sistemik inflamatuvar yanıtı azaltarak klinik prognozu düzelliği, koagülasyon faktörleri ile plazma proteinlerini

koruduğu ayrıca postoperatif kan kaybını azalttığı belirtilmektedir (28). Dilüsyonel ultrafiltrasyonda (DUF) ise hasta, ısınma fazında hesaplanarak kristaloid solüsyonlarıyla dilüe edilir ve sonrasında kompleman aktivasyonunun yüksek seviyede olduğu bu safhayı takiben filtrasyon uygulanır (29). Bu teknik ile inflamatuvar yanıtın azaltılması amaçlanmıştır. "Zero-balance" ultrafiltrasyonda (ZBUF) DUF'a benzer şekilde hemodilüsyon fazı vardır ve dilüsyon ile konsantrasyon miktarı eşit tutulmuştur. ZBUF'un da sistemik inflamatuvar yanıtı azalttığı belirtilmektedir (30).

6. Kardiyopulmoner Bypass'ın Uygulanması Heparin

Kanın damar dışındaki davranışı ve KPB'nin trombotik etkisi nedeniyle KPB esnasında antikoagülasyona gereksinim vardır. Günümüzde bu amaçla kullanılan antikoagülan heparindir. Heparin F12a, kallikrein, aktive kompleman, plazma gibi proteazlar ile F9a, F10a, F11a gibi pıhtılaşma faktörlerini inhibe eden ve doğal bir plazma proteini olan Antitrombini (AT) aktive ederek antikoagülasyonu sağlar. Monitörizasyonu hasta başında nispeten güvenilir bir tetkik olan ve 30 dakika aralıklarla bakılması gereken ACT ile yapılır. 300 – 400 Ü/kg dozunda yapılır ve hedef ACT 400 – 470 saniye değerlerinin üzeridir. Ancak aprotinin gibi ACT'yi sadece intrinsik yolu inhibe ederek uzatan medikasyonlar kullanıldığında ve böyle durumlarda ACT ölçümü kaolin tüpler yerine celite tüpler kullanılarak yapılıyorsa hedef 750 saniyenin üzeri olmalıdır (38). Pediyatrik olgular da ise yüksek olasılıkla Antitrombin seviyelerinin düşük olması yada yüzey alanının ağırlığa oranla daha fazla olmasından dolayı daha fazla heparin yapılması gerekebilir.

Heparin ideal bir antikoagülan olmamakla beraber birçok dezavantajı da beraberinde getirmektedir. Öncelikle trombin formasyonunu yüksek dozlarda bile baskılamada yetersizdir (40). Büyük oranda nötrofil aktivasyonuna neden olur, protamin ile biraraya geldiğinde ise komplemanların güçlü stimülanıdır. Ayrıca heparinden kaynaklı trombositopeni ile trombositoz nadir ancak tehlikeli komplikasyonlardır. Antikoagülan etkisi plazmadaki AT miktarı ile orantılıdır ve AT'inin konjenital eksikliğinde, yeni doğanlarda, siyanotik infantlarda, kronik karaciğer ve böbrek hastalarında, kaşektik olgularda, östrojen kullanan kadınlarda ve yakın zamanda uzun süreli olarak heparin uygulanmış hastalarda plazma seviyelerinde meydana gelen düşme nedeniyle heparinin standart dozları yetersiz kalabilir (41). Bu durumdaki hastalarda ACT'nin istenilen seviyelere çıkması için hastaya taze donmuş plazma veya AT

transfüzyonu gerekebilir. Ayrıca trombositozlu olgularda heparin uygulamasını takiben heparini nötralize eden platelet faktör 4 fazla miktarlarda salgılanabilir.

KPB çıkışında heparinin nötralizasyonu protamin ile gerçekleştirilir. Nötralizasyon her 100 ünite heparine karşılık 1 mg protamin ile yapılır. Heparin ile protamin antitrombine etkisiz bir kompleks oluşturur. Fakat bu kompleks güçlü bir kompleman aktivatörüdür (42). Kompleman aktivasyonu genellikle geçici olan vazodilatasyona, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınmasına, kardiyak disfonksiyon ile kapiller permaabilitede artışa neden olur. Bu nedenle protamin uygulamasını tabiben olguların neredeyse yarısında geçici hipotansiyon ile kardiyak debide düşme meydana gelir. Özellikle diyabetik hastalarda, balık alerjisi olanlarda ve daha önce protamin uygulanmış hastalarda görülen anafilaksi nadir ama tehlikeli bir yan etkidir. Bunun yanında tromboksan A2 salınımına neden olarak tehlikeli pulmoner vazokonstriksiyon ile düşük kardiyak debiye sebep olabilir. Nötralizasyonu takiben ACT yüksekliğinin devam etmesi halinde (120 saniye üzeri) veya protaminin kısa yarı ömrü nedeniyle meydana gelen heparin reboundunda hastanın kliniğine göre ek doz protamin yapılabilir. Ancak unutulmaması ve dikkat edilmesi gereken asıl nokta protaminin özellikle aşırı dozlarında görülen antikoagülan etkisidir. Heparine benzer şekilde dezavantajları nedeniyle protamine alternatif ilaçlar araştırılmaktadır ve bunlardan rekombinant platelet faktör 4 (PF4) ve neutrolase (heparinase-1) ümit vericidir (43).

6.1. Tam Doz Heparine Alternatif Yöntem ve İlaçlar

Özellikle heparine bağlı trombositopeni ve trombositoz olgularında geliştirilen alternatif antikoagülan ve yöntemler henüz ideal bir ajanın elde edilmemesine rağmen ümit vericidir. Ekstrem hemodilüsyon, düşük molekül ağırlıklı heparinler, danaparoid, ancrod, r-huridin, abciximab, tirofiban, argatroban, heparin kaplı sistemler tam doz heparine alternatif yöntem ve ajanlardır.

6.1.1. Rekombinant desulfatohirudin

Rekombinant desulfatohirudin (r-hirudin) solubl trombin ile trombine bağlı fibrini doğrudan inhibe eden spesifik trombin inhibitörüdür (44). Ecarin coagulation time adı ile bilinen yeni bir monitörizasyon yöntemi ile KPB arasında kullanımı kolaylaştırmaktadır. Heparime bağlı trombositopeni ile tromboz gelişen bir vakada

başarılı bir kardiyopulmoner bypass uygulaması bildirilmiş olmakla beraber şu an spesifik bir antidotunun bulunmaması dezavantajıdır (45).

6.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Antitrombini katalize eden faktör Xa ve trombini inhibe ederler. KPB uygulamasında başarılı sonuçlar bildirilmiş olmakla beraber (46, 47, 48) hatlarda pıhtılaşma bildirilen olgular da mevcuttur (46, 47). İn vitro çalışmalarda kompleman aktivasyonu ve nötrofil elastaz salınımını azalttığı belirtilmektedir. Bunun yanında protamin ile ancak parsiyel nötrolizasyon gerçekleştirilebilir.

6.1.3. Dermatan Sulfat

Heparin kofaktör 2 aktivitesi ve heparinoidleri katalize ederek etkiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmamıştır (49). Ancak Avrupa'da heparin ile birlikte uygulandığında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (50).

6.1.4. Faktör Xa İnhibitörleri

Henüz deneysel aşamadır. Protaminin trombine dönüşmesini engelleyen bu ilaçların kullanılmasından elde edilen ilk sonuçlar ümit verici görünmektedir. Ayrıca GPIIb/IIIa reseptörlerine etkiyerek trombosit agregasyonunu önleyen abciximab ve tirofiban'ın KPB sırasında heparin ile kombine olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile beraber tirofiban kombinasyonu yapılan ve KPB uygulanan problemsiz seyreden bir oldu sunumu mevcuttur (51).

6.1.5. Heparin Kaplı Sistemler

Günümüzde heparin ile kaplı ekstrakorporeal sistem hatlarının kullanımı ile ümit verici sonuçlara ulaşılmıştır. Hatların kaplandığı ticari sistemlerin (Duraflow II, Bentley, Carmeda) yanı sıra tüm yüzeylerinininde kaplanabileceği anlaşılmıştır. Heparin ile sistemlerin kullanımı trombosit, kallikrein, kompleman, fibrinolitik pıhtılaşma sistemlerinin yüzey ile aktivasyonunu azaltarak biyokompatibilitiyi artırır. Sonuçta sistemik inflamatuvar cevap azalır, heparin gereksinimi düşer ve sonuç olarak klinik inflamasyonun ve kan kaybının azalması beklenir. Bununla beraber dolaşımdaki interlökin 6.8 değerleri, kompleman ve nötrofil aktivasyonunun almasıyla paralel olarak

linik prognozda anlamlı düzelmeyi gösteren çalışma sayısı fazla değildir (52). Trombosit aktivasyonunu azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte (53, 54) önemli bir azalmaya neden olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (55, 56, 57). Full sistemik heparinizasyon ile heparin kaplı sistemlerin kullanımı kompleman aktivasyonunu ve trombin-antitrombin III kompleksi azaltmış fakat pulmoner nötrofil sekestrasyonu, retinal mikroembolizm ile operasyon sonrası kan kaybında anlamlı bir azalmaya yol açmamıştır. ACT 280 olacak şekilde uygulanan heparinizasyon ile birlikte kullanıldığında ise kan kaybını küçük bir oranda azalttığı görülmüştür (56, 57, 60). Kan ürünü kullanımını azaltıcı etkisi ise birçok çalışmada gösterilememiştir (56, 57, 58, 60).

Bununla birlikte Von Segesser ve arkadaşları koroner arter bypass cerrahisinin düşük doz sistemik heparinizasyon (1000 ü/kg, ACT 180 sn üzeri) ile yapılabilirliğini göstermiş ancak yaptıkları çalışmada kardiyotomi rezervuarı kullanılmamış olup, kanüller vent edilmiş ve durağan akıma izin verilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Bu uygulama ile kan kaybında %50, kan ürünü kullanımında %75 azalma sağlandığı vurgulanmıştır. Aldea ve arkadaşlarının klinik çalışmasında ise yarı doz heparinizasyon kullanılmış ve cerrahi alandaki aspire edilen kan heparin kaplı hatlar aracılığı ile kardiyotomi rezervuarını değil de cell saver sistemine aktarılmıştır. Böylece sistemik inflamatuvar yanıt ile beraber kan kaybının önemli ölçüde azalacağı belirtilmiştir (61). Cerrahi alanda aspire edilen kanda büyük oranda doku trombin ve plazmini bulunması heparin kaplı sistemler ile bunun aktarılması ve direkt olarak perfüzata verilmesi yerine temizlenerek hastaya geri verilmesinin bundan etkin olacağı belirtilmiştir. Aynı yazarın farklı bir çalışmasında düşük doz heparinizasyon ve heparin kaplı sistemlerin acil koroner bypass operasyonlarında kan kaybı, kan transfüzyonu ihtiyacı, entübasyon, yoğun bakım ve hospilitalizasyon sürelerinde anlamlı azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (62). Heparin kaplı sistemler uzun yaşam desteklerinde de sistemik heparinizasyon uygulanmaksızın kullanılmış fakat %27 oranında ventrikül yada pompa başında trombüs oluştuğu gösterilmiştir (52).

6.2. KPB ve Kanama

KPB sonrası cerrahi olmayan kanama; heparin, trombosit ve fibrinolizis ile ilişkilidir. Koagülasyon faktör eksikliği sık görülmeyen bir nedendir. KPB esnasında dilüsyon ve tüketim sebebiyle hafif bir şekilde seviyesi düşen faktör 5 sıklıkla önemli bir kanama problemine neden olmaz (68). Yaygın damar içi pıhtılaşma KPB sonrası

nadir görülen bir durumdur. Bu ciddi hastalıkta pıhtılaşma faktörleri uygun olmayan şekilde tüketilmekte ve sistemik kanamalar ortaya çıkmaktadır. Bu nadir durumun dışında özellikle plazma kaogulasyon proteinleri konjenital veya edinsel eksiklikte, üremi, ağır kaşeksi, siyanotik infant ile polisitemide azalarak önemli kanama problemlerine neden olabilirler. KPB’de birçok kanamanın önemli sebebi heparindir. Antitrombin düşüklüğü, heparin direnci, heparin rebound ve heparin kaynaklı trombositopeni durumlarında kanama daha sıktır. Heparinden kaynaklı trombositopeni (HIT) heparin alan olguların %2-5’inde görülür ve kanama sebebidir. Heparine bağlı trombositopeni ve trombositoz (HITT) ise % 0.1 – 0.2 arasında görülür ve trombozlarla seyreden oldukça tehlikeli bir komplikasyondur (69, 70). Bu olgularda heparin ile karşılaşma sonrasında heparine karşı IgG antikorları oluşur. Normalde heparinin sadece platelet faktör 4 (PF4)’e bağlanması gereken bu durumlarda heparin-IgG kompleksi PF4’e ve trombosit yüzeyindeki platelet Fc reseptörlerine bağlanır (71). PF4 trombositleri bağlayan ve aktive eden bir kofaktördür. Bağlı kompleks ise trombosit agregasyonunu stimüle eder, fakat bazen de dolaşımdaki trombosit sayısını azaltır (72). Heparin kaynaklı trombositopeni başka bir sebebin bulunmaması durumunda trombosit sayısında % 40 – 50 oranında azalma saptanması olarak tanımlanabilir (73). Heparin uygulamasının devam etmesi ise 5 – 10 gün sonra trombosit sayısını 50000’in altına düşürür. Tedavi heparinin stoplanması ve kanamanın engellenmesi ve durdurulması amacıyla trombosit süspansiyonu verilmesini içerir. Trombosit sayısı ise genellikle 5 gün içerisinde normal değerlerine geri döner (74). Kanama yoksa trombosit sayısı 30000’in altına düşene dek transfüzyon için beklenebilir ancak kanama varlığında beklenmemelidir. HIT ve HITT ile ilgili laboratuvar bulguları gözden geçirildiğinde trombosit agregasyonu ve hastanın plazmasına heparin ilave edildiğinde serotonin salınımının meydana geldiği görülür (72, 74). Ancak hasta heparin almadan antikor meydana gelmediği için hangi olgularda bu patolojinin meydana gelebileceği önceden bu yöntemle saptanamaz. IgG antikorlarının oluşarak bu patoloji meydana getireceği ile ilgili testlerde bu IgG antikorlarının önceden saptanması zordur. Çünkü genellikle 10 gün içerisinde kaybolmakla beraber yeniden heparin uygulamasıyla tekrar oluşurlar (74).

HIT ve HITT oluşmasını önceden haber verebilecek birkaç ipucu vardır. Bunlar preoperatif dönemde trombosit sayısının normalin %50’sinden düşük olması ve heparin verilmesinden sonra venöz yada arteriyel tromboemboli hikayesi olanlar bunlardan en önemlileridir (73, 74). HIT oluşması kuvvetli muhtemel olan olgularda belirli bir

standartizasyon gelişmemiştir (75). Düşük molekül ağırlıklı heparinler heparin antikorlarını daha az stimüle ederler, ancak riski ortadan kaldırmazlar (69). Heparinoidler daha az oranda HIT ve HITT'e neden olurlar (76). Rekombinan hirudin veya defibrinogenating venom ancrod gibi antikoagulanlar heparin yerine kullanılabilir (75, 76, 77). Ancak bunların antidotunun olmaması önemli bir dezavantajdır. Platelet koruyucu medikasyonlar bu konuda faydalı olabilirler. Prostosiklin analogu İloprost, kullanımı esnasında derin hipotansiyon oluşturması ve vazopresör gerektirmekle birlikte bu konuda başarılıdır (78). Agresiv plazmaferez ile aspirin kullanımı sonucunda trombositlerin parsiyel inhibisyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (79).

Venöz veya arteriyel tromboembolizmin oluşmasıyla beraber trombosit sayısı preoperatif dönemin % 50'sinin altına düşerse HITT olasılığı artmıştır (73, 74). Bu olasılık nedeniyle heparin derhal kesilmelidir. Tromboz nedeniyle heparin tedavisine devam edilmesi mevcut tabloyu dahada kötüleştirir. Laboratuvar parametrelerinde IgG tespiti ile tanı doğrulanabilir. HITT genellikle küçük ve orta büyüklükte damarları tutar. Pıhtı eritrositlerden fakir trombosit agregatlarından oluşur (beyaz pıhtı) ve bu tip pıhtının erimesi ise daha zordur (80). Trombolitik sonuçlar başarılı sonuçlar vermekle birlikte yeni cerrahi geçirmiş trombositopenik bir hastada oldukça risklidir. Cerrahi yada kateter embolektomi az sayıda olguda başarılı olabilmıştır. HITT oluştuğunda tedavi trombosit agregasyonunun daha çok oluşumunun önlenmesi ve hedef organ hasarlarının giderilmesine ve önlenmesine yönelik olarak sınırlı kalır.

KPB sonrası önemli kanama nedenlerinden biri de meydana gelen trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombosit sayısındaki azalmadır. Trombositopeni dilüsyon, hatlara trombosit edhezyonu, agregasyonu, aktivasyonu ve hasarlı trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılmaları nedeniyledir. KPB sonrasında trombosit sayısı çoğunlukla 100.000'inin üzerinde olmakla birlikte preoperatif seviyesinin ise % 30 – 50 oranında altındadır (81). Kanama zamanı ise genellikle 2 katına çıkar ve bu değer de 4 – 12 saat sonra normale döner. Trombosit sayısındaki normale dönüş ise 3 – 7 günü bulur. KPB esnasında endotel hücreleri fibrine bağlı plazminojeni çeviren doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) salgırlar (82). Dolaşımda plazminin büyük kısmı bağlı olmakla birlikte bir miktar bağlı olmayan plazmin bulunur. Bağlı fibrinin lizisi kanamaya eğilimi arttırır. Aminokarbosiklik asid ve aprotinin gibi antifibrinolitik ajanların operasyon sonrası kanamayı azaltmadaki etki mekanizması bir ölçüde fibrinolizisin kanamayı artırması ile ilgilidir. Fibrinolitik aktivite özellikle cerrahi alandan aspire edilen kanda daha fazladır (83). Bu nedenle

antifibrinolitik ajanlar kullanılacaksa cerrahinin başlangıcından itibaren uygulanmalıdır (84).

6.3. Organ Sistemleri Üzerindeki Patolojik Sonuçlar

6.3.1. Böbrekler

Akciğerlerde olduğu gibi operasyon sonrası renal yetmezlik için en önemli risk faktörü operasyon öncesi renal disfonksiyondur (85). Serum kreatinin miktarı ise mevcut böbrek fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. Hastaların % 1.5'unda farmakolojik ajanlara cevap vermeyen renal yetmezlikler olabilir ve dializ gerekebilir. Akut tübüler nekroz KPB'nin ciddi komplikasyonlarından biri olmakla beraber mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Operasyon öncesi renal durumla da orantılı olarak peroperatif sıvı dengesi, kardiyak debi, toksik medikasyonlar, mikroemboliler ve iskemi renal hasarı belirleyen faktörlerdir. Hipoperfüzyon olması durumunda renin salınımı ve anjiyotensin 2 yapımı artar ve böylece renal kan akımı azalır. Aldosteron ve vazopressin salınarak su ve sodyum rezorpsiyonu sağlanır. Hemoliz ile birlikte hemoglobin presipitatları renal tübülleri tıkar. Yüksek kan akımı ile beraber mikroemboliler böbrek fonksiyonlarını kötü yönde etkiler. Yaklaşık olarak kardiyak debinin % 25'ini alan renal kan akımı KPB esnasında düşük perfüzyon akımına, hipotansiyona, kanın yabancı yüzeye temasına ortaya çıkan nöromediyatörlere ve pulsatil akımın yokluğundan kaynaklı azalabilir. KPB sırasında renal vasküler resistans artışına, böbrek kan akımında % 30 oranında azalma eşlik eder. Bunun neden olduğu iskemi ise glomerüller ve tübüler fonksiyonları bozar. Ayrıca diüretikler, aprotinin (özellikle derin hipotermide), preoperatif opak madde alımı ve KPB esnasında uygulanan birçok medikasyonun renal fonksiyonlara olumsuz etkisi iyi bilinmektedir. Hemodilüzyon uygulanmadığında KPB, serbest su ve kreatinin klirensi ile idrar miktarını azaltır. Hemodilüzyonun bu konuda oldukça faydalı etkileri vardır. Renal kan ve plazma akımını, serbest su, kreatininin klirensini, glomerüller filtrasyon ve idrar miktarını artırır (86). Özellikle dış korteksteki kan akımında önemli düzelmeye neden olur. Renal dozlarda dopamin verilmesi kreatinin klirensini, sodyum atılımını ve idrar çıkışını artırır.

6.3.2. Santral Sinir Sistemi

KPB sonrasında görülen nörolojik komplikasyonlar halen güncelliğini korumaktadır. Operasyon sonrası stroke oranı % 1 – 5 arasında değişmektedir. (87). Nörolojik komplikasyonlar ileri yaş, altta yatan serebrovasküler hastalık ve asendan aortada aterosklerotik plakların varlığında daha yüksek oranda görülür (88, 89). Stroke görülen olguların büyük bir bölümünde etiyoloji genellikle embolik olaylar olmakla beraber; kanülasyon, cerrahi manipülasyon ve KPB nedeniyle meydana gelir (90). Nonpulsatif akım ve nörolojik komplikasyonlar arasındaki ilişki ile ilgili deliller yetersizdir. Düşük arteriyel pCO₂ ve uzun süreli çok yüksek pCO₂ serebral vazokonstriksiyon ve hasara yol açabilir. Dikkatli ve ayrıntılı bir biçimde nörofizyolojik testler yapılırsa geçici nörolojik defisitlerin olguların yaklaşık yarısında meydana geldiği görülebilir (90, 91). Birçok olguda bu defisitler geçici iken bazı olgularda 1 yıla dek devam edebilir. Uzayan defisitlerin ise mikroembolilere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Serebral dolaşımın geçici olarak durdurulduğu torasik aort ve konjenital cerrahilerde ise iskemik serebral hasarın iki ana mekanizması mevcuttur. Birincisi beyine olan kan akımındaki kesilme veya yetersizliğe bağlı global iskemi ile ortaya çıkan, lokalize nörolojik bulgu olmaksızın operasyon sonrası konfüzyon, ajitasyon, deliryum, uzamış uyku hali yada geçici parkinsonizm ile karakterize geçici nörolojik disfonksiyondur. Bu durum sıklıkla kendini sınırlar ve benign olduğu düşünülür. Genellikle radyolojik yöntemlerle saptanamaz ve nörofizyolojik testlerle saptanan geçici fonksiyonel sekellere sebep olur. Geçici nörolojik disfonksiyon uygunsuz serebral korumanın direkt sonucudur. İkinci tip hasar ise iskemik infarkta bağlı gelişen stroke'dur. Bu infarktlar konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle ortaya konabilir ve genellikle embolik hadiseler ile ilgilidir. Çoğunlukla beyin korumasından bağımsız gelişir (92). Beynin çeşitli bölümlerinin enerji gereksinimleri birbirinden farklıdır. Gri bölüm beyaz cevherden, aktive nöronlar ise sessiz olanlara göre daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. Beynin bazı bölümleri özellikle yüksek metabolik hıza sahip bölgeler iskemik ve anoksik zedelenmeye daha hassastır. Experimental çalışmalar iskemik zedelenmenin erken histopatolojik değişimlerinin hipokampusta oluştuğunu belirtmektedir. Beynin bu bölgesi ise yeni bilgilerin edinme merkezidir.

6.3.3. Gastrointestinal Sistem

KPB sırasında splanknik perfüzyonun metabolik ihtiyaçlara yetmediği yolunda bilgiler elde edilmiştir ve bu da gastrointestinal komplikasyonların önemli sebepleri arasında olabilir. Geri dönüşümlü olarak intestinal absorpsiyon bozulur. KPB intestinal mukoza düzeyinde iskemiye, asidoz ile hücre ölümüne neden olur ve bunun sonucunda da geçici olarak mukoza fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. İntralüminal bakteri ve endotoksinler mukozal geçirgenliğin bozulmasıyla dolaşıma karışırlar. Bu durum düşük kardiyak debili hastalarda daha da anlamlıdır. Eğer absorpsiyon defekti sürekli olursa endotoksemi ve multiorgan yetmezliğine yol açar hastanın kaybına neden olur. Gastrointestinal sistem (GİS) vazoaktif maddeler ile mikroembolilere maruz kalmakla birlikte klinik veren gastrointestinal komplikasyonlara sık rastlanmaz. Ancak meydana gelirlerse bu komplikasyonların mortalite ile morbiditesi oldukça yüksektir.

Karaciğer enzimleri operasyon sonrası dönemde hafifçe yükselebilir ve postoperatif hastaların % 10 – 20'sinde hafif ikter görülebilir (93). Sarılık görülen olguların önemli kısmında ise etyoloji sıklıkla hemolizdir. Bazı olgularda görülen ağır sarılık ve hepatik yetmezliğin KPB ile olan ilişkisi açıkça ortaya konamamıştır. Klinik belirti veren sarılık mortaliteyi arttırmakta iken en korkulan ve tehlikeli olan komplikasyon oldukça mortal seyreden fulminan hepatik yetmezliktir. Mortalitesi yüksek olan diğer bir komplikasyon ise akut akalküloz kolesistittir. Azalmış safra kesesi kontraktilesi ile bilier staz akalküloz kolesistitin göstergeleridir. Özellikle uzamış pompa süresi olan yaşlı kadınlarda, parantral beslenen oral alımı olmayan, uzamış açlığı bulunan ve narkotik kullanan olgularda daha sık karşılaşılr. Postoperatif duodenal ve gastrik ülser sebebi ile meydana gelen GİS kanamaları KPB'nin direkt etkisinden farklı olarak stres ve eşlik eden diğer faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. En sık görülen gastrointestinal komplikasyon ise duodenal veya gastrik kanamalardır ve birçoğu invaziv bir girişim gerektirmeden tedavi olurlar. (94). Nadiren görülen ama oldukça tehlikeli bir komplikasyon ise mezenter iskemisidir. Daha çok ileri yaşta, X-klempi uzun, eşlik eden periferik arter hastalığı varlığında ve yüksek doz inotropik destek ihtiyacı gerektiren düşük kardiyak debili olgularda daha sık görülür ve genel durum bozukluğu, karın ağrısı, barsaklarda peristaltizmin kaybı, lökositoz, metabolik asidoz ile klinik verir. En sık düşük debi, mezenterik ateroskleroz ve embolik olayların neden olduğu düşünülmektedir.

6.4. KPB'a İnflamatuvar Yanıt Vazoaktif Maddeler ve İnflamatuvar Yanıtın İnhibisyonu

6.4.1. Vazoaktif Maddeler

Vazoaktif maddeler vazküler düz kas hücreleri, endotel veya miyositlerle karşılaştığında kontraksiyona veya relaksasyona neden olan maddeler olarak bilinirler.

Bazı vazoaktif maddeler (95).

Epinefrin, Norepinefrin, Aldosteron, Histamin, Atriyal natriüretik faktör, Vazopressin, Renin, Angiotensin II, Serotonin, Glukagon,
Endotelin-1
Platelet-activing faktör, Prostaglandin, Tromboksan A2, Prostaglandin E2
Tiroid: T3, T4
Elektrolit: Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , K,
Kompleman: C3a, C4a, C5a, C5b9
Serbest oksijen radikalleri, Nitrik oksid, Lizozomal enzimler
Proteaz, katepsin, lökotrienler LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄
İnterlökinler IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12

6.4.2. İnflamatuvar Yanıtın İnhibisyonu

Heparin kaplı yüzeylerin terminal kompleksinin oluşmasını engellediği, myeloperoksidaz, laktoferrin ve nötrofil elastaz salınımını engellediği gösterilmiştir (96, 97, 98). Heparin kaplı sistemler bazı ölçülerde inflamatuvar yanıtı azaltmakta fakat engelleyememektedir. Boston üniversitesinde Aldea ve arkadaşlarının koroner bypass olgularında yaptığı klinik çalışmada heparin kaplı sistemler ile yarı doz heparinizasyon (ACT 300 sn) kullanılmıştır. Yarı doz heparin trombin arttırmasından dolayı riskli bir yaklaşım olarak görülmektedir. Fakat cerrahi sahadan aspire edilen kan perfüze dışında cell saver sistemine aktarılmış, yıkanarak hastaya tekrar verilmiştir. Böylece dolaşımdaki trombin seviyesi düşürülmüştür. Olguda herhangi bir problem meydana gelmemiş olup, inflamatuvar yanıt etkin şekilde azaltılmıştır. Aynı çalışmada ventilatör gereksinimi ve hospitalizasyon anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aprotinin de inflamatuvar yanıtı azalttığı yolunda bilgiler edinilmiştir. Ancak bu düşmenin çok etkili olmadığı belirtilmektedir. Aprotinin plazmin ve kallikreini inhibe eder fakat plazmini inhibe ettiği dozun ancak 100 katı kullanılarak kallikrein inhibe edilebilir (99). Bu sebeple ancak tam doz aprotinin kullanıldığında az miktarda antiinflamatuvar yanıt meydana gelir. Bu konuda ümit verici olan ise bir protez inhibitörü olan nafamostat'dır. İn vitro çalışmalarda nafamostat kallikrein, F12a, nötrofil elastaz salınımını tamamen önlemekle beraber komplemana etkimemiştir. Kompleman ise daha çok nötrofil aktivasyonuna ve nötrofil elastaz salınımına sebep olarak zararlı etkilerini gösterdiğinden nafamostat kullanımı çok önemli görünmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma prospektif kesitsel olarak tasarlandı. Çalışma 01.05.2016 – 10.06.2016 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sürçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahi Kliniğinde yapıldı. Açık kalp cerrahisi yapılan 18-75 yaş arası erişkin 19 erkek ve 23 kadın toplam 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda; cinsiyet, yaş, kardiyopulmoner bypass süresi, kros klemp süresi, yoğun bakımdaki drenaj miktarı, kullanılan kan ürünü miktarı, yoğun bakım ve postoperatif hastanede kalış süresi değerlendirildi. Tekrarlı ölçüm yapılan çalışmamızda; ameliyathanede anestezi indüksiyonu öncesi, kardiyopulmoner bypass başladıktan yarım saat sonra, sternum kapatıldıktan sonra ve postoperatif 1. gün faktör II, faktör V, faktör VII, faktör X, antitrombin- III, protein C, protein S, fibrinojen, d-dimer aPTT, PT, INR, trombosit hemoglobin, hematokrit kan örnekleri alınarak koagülasyon sistemi değerlendirildi. Aynı zamanda preoperatif postoperatif 1., 2. ve 3. gün üre, kreatinin, AST, ALT, trombosit, hemoglobin ve hematokrit kan değerleri ölçüldü.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen veriler SPSS 20.0 (Statistical packet for Social Sciences for Windows) paket programında değerlendirilmiştir. İstatistiki hesaplamalar için; sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma ($X \pm SS$) şeklinde değerler gösterilmiştir. Non-parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde Fridman testi kullanılmıştır. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde ise Repeated-measures ANOVA testi ve tekrarlı ölçümler içinde zamana göre anlamlılığın hangi ölçümden kaynaklandığını tespit etmek için post hoc test olarak Bonferroni kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ alındı.

3.3. Etik Yönü

Araştırma için Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulundan etik onay ve uygulanmanın yapılacağı kurumda yasal izni alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen

hastaların sözel ve yazılı onamları alınmıştır. Bu çalışmada, araştırma düzeni gerektiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

3.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

Kardiyopulmoner bypass kullanılarak açık kalp cerrahisi yapılan 18 – 75 yaş arası erişkin 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Antikoagölan ve antiagregan ilaç alan hastalar, kanama pıhtılaşma bozukluğu olan, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, nörobilişsel fonksiyon bozukluğu olan ve ameliyat sonrası revizyona alınan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma kardiyopulmoner bypass esnasında antikoagulan kullanımı ile mikrotrombüs oluşumunun tam olarak engellenip engellemediğini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Araştırma 19 erkek ve 23 kadın toplam 42 hastayla yürütülmüş ve veriler SPSS programında değerlendirilip aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve cerrahi verileri

	N	%
Cinsiyet durumu		
Kadın	23	54.8
Erkek	19	45.2
Toplam	42	100.0
	X ± SS	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	57.33 ± 14.14	18 – 75
KPB süresi (dakika)	78.04 ± 31.85	26 – 190
Kros Klemp Süresi (dakika)	44.30 ± 23.87	6 – 120
Yoğun Bakımda Olan Drenajı (ml)	465.47 ± 238.00	150 – 1000
Kullanılan TDP sayısı (mL/kg)	3.88 ± 2.76	0 – 15
Kullanılan ES sayısı (mL/kg)	2.52 ± 1.65	0 – 6
Yoğun Bakım Süresi (gün)	2.66 ± 1.09	1 – 5
Postoperatif Kalış Süresi (gün)	6.83 ± 1.59	3 – 14
Yapılan Kardiyak Cerrahi		
KABG + Lima		15
KABG		13
MVR		5
AVR		4
MVR + AVR		2
BENTAL		1
KABG + AVR		1
ASD		1

*X±SS: Ortalama±standart sapma, **KPB:** Kardiyo Pulmoner Baypass, **TDP:** Taze Donmuş Plazma, **ES:** Eritrosit Süspansiyonu, **KABG:** Koroner Arter Bypass Grafti, **MVR:** Mitral Valv Replasmanı, **ASD:** Atrial Septal Defekt, **AVR:** Aort Valv Replasmanı.

Tüm hastaların demografik, klinik ve cerrahi özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların % 54.8’i kadın, % 45.2’si erkek olup, yaş ortalaması 57.33 ± 14.14 idi. Kardiyo Pulmoner Baypas süreleri 78.04 ± 31.85 dk, Kros Klemp süreleri 44.30 ± 23.87 dk, drenaj miktarları 465.47 ± 238.00 ml, yoğun bakım süreleri 2.66 ± 1.09 gün, hastanede kalış süreleri 6.83 ± 1.59 gün ortalamaya sahip olduğu ve kullanılan kan ürünlerinin TDP 3.88 ± 2.76 ünite, ES 2.52 ± 1.65 ünite olduğu saptandı (Tablo 1).

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların koagülasyon parametreleri

	Anestezi İndüksiyonu Öncesi (A ¹)	KPB 30.dk (A ²)	Sternum Kapatılırken (A ³)	Postoperatif 1. gün (A ⁴)	P*
	X ± SS	X ± SS	X ± SS	X ± SS	
Faktör II	92.73 ± 22.67	15.36 ± 21.75	63.62 ± 14.31	75.37 ± 22.02	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Faktör V	20.00 ± 11.10	6.25 ± 8.10	9.51 ± 7.74	19.81 ± 13.56	0.001
	**Fark: A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Faktör VII	164.73 ± 84.72	51.40 ± 37.46	128.54 ± 68.61	79.00 ± 47.58	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Faktör X	104.42 ± 35.03	37.42 ± 13.23	65.85 ± 16.33	76.16 ± 21.83	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Antitrombin III	82.25 ± 14.65	47.50 ± 15.90	61.35 ± 16.44	78.64 ± 22.14	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Protein C	121.23 ± 33.09	80.90 ± 32.71	90.36 ± 25.57	100.79 ± 23.17	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ⁴				
Protein S	26.72 ± 11.14	39.78 ± 13.56	30.03 ± 18.19	31.81 ± 11.88	0.001
	**Fark: A ² — A ¹ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ ,				

KPB: Kardiyo Pulmoner Baypass, X ± SS: Ortalama±standart sapma. *Repeated Measures ANOVA testi uygulanmıştır. **Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni testi kullanılmıştır.

Tüm hastaların “anestezi indüksiyonu öncesi”, “KPB 30. dk.”, “sternum kapatılırken” ve “postoperatif 1. gün” bakılan koagülasyon laboratuvar bulguları Tablo 2’de verilmiştir. Bakılan faktör II ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 92.73 ± 22.67 , KPB 30. dk 15.36 ± 21.75 , sternum kapatılırken 63.62 ± 14.31 , postoperatif 1. gün 75.37 ± 22.02 olarak saptandı.

Faktör V ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 20.00 ± 11.10 , KPB 30. dk 6.25 ± 8.10 , sternum kapatılırken 9.51 ± 7.74 , postoperatif 1. gün 19.81 ± 13.56 olarak bulundu.

Bakılan faktör VII ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 164.73 ± 84.72 , KPB 30. dk 51.40 ± 37.46 , sternum kapatılırken 128.54 ± 68.61 , postoperatif 1. gün 79.00 ± 47.58 olarak saptandı.

Faktör X ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 104.42 ± 35.03 , KPB 30. dk 37.42 ± 13.23 , sternum kapatılırken 65.85 ± 16.33 , postoperatif 1. gün 76.16 ± 21.83 olarak belirlendi.

Bakılan antitrombin III'ün ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 82.25 ± 14.65 , KPB 30. dk 47.50 ± 15.90 , sternum kapatılırken 61.35 ± 16.44 , postoperatif 1. gün 78.64 ± 22.14 olarak saptandı.

Protein C ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 121.23 ± 33.09 , KPB 30. dk 80.90 ± 32.71 , sternum kapatılırken 90.36 ± 25.57 , postoperatif 1. gün 100.79 ± 23.17 olarak tespit edildi.

FII, FV, FVII, FX, antitrombin III ve protein C değerlerinin KPB 30. dakikasındaki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha düşük olduğu bulundu.

Bakılan protein S ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 26.72 ± 11.14 , KPB 30. dk 39.78 ± 13.56 , sternum kapatılırken 30.03 ± 18.19 , postoperatif 1. gün 31.81 ± 11.88 olarak saptandı. protein S değerinin KPB 30. dakikasındaki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha yüksek tespit edildi.

FII, FV, FVII, FX, AT 3, protein C ve protein S değerleri “anestezi indüksiyonu öncesi”, “KPB 30. dk.”, “sternum kapatılırken” ve “postop 1. günde” alınan kan örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yani FII, FV, FVII, FX, AT III, protein C ve protein S değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). FII, FV, FVII, FX, AT 3, protein C ve protein S değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2).

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların koagülasyon, hemotokrit ve hemoglobin parametreleri

	Anestezi İndüksiyonu Öncesi (A ¹) X ± SS	KPB 30.dk (A ²) X ± SS	Sernum Kapatılırken (A ³) X ± SS	Postoperatif 1. gün (A ⁴) X ± SS	P*
Fibrinojen (mg/ml)	287.62 ± 62.98	393.02 ± 73.18	206.57 ± 88.95	391.02 ± 72.12	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
D-demir (µg/ml)	1.43 ± 0.54	1.93 ± 0.12	3.17 ± 0.75	1.93 ± 0.12	0.001***
	**Fark: A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ³ — A ⁴				
aPTT (sn)	30.51±4.16	44.36±16.30	31.73±6.79	30.17±3.39	0.001
	**Fark: A ² — A ¹ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴				
PT	13.79 ± 1.40	15.91 ± 1.38	17.12 ± 2.23	14.75 ± 1.77	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
INR	1.15 ± 0.12	1.50 ± 0.20	1.43 ± 0.18	1.26 ± 0.24	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
PLT (mm ³)	225.30 ± 12.17	161.28 ± 8.85	180.45 ± 7.07	209.80 ± 9.88	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Hematokrit (%)	36.95 ± 5.28	25.36 ± 4.92	28.05 ± 4.22	31.43 ± 4.00	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
Hemoglobin (g/dL)	12.32 ± 1.81	8.26 ± 1.53	9.37 ± 1.46	10.27 ± 1.19	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				

KPB: Kardiyo Pulmoner Baypass, **X ± SS:** Ortalama±standart sapma, ***Repeated Measures ANOVA testi uygulanmıştır.**
****Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni testi kullanılmıştır. *** Freidman testi uygulanmıştır.**
aPTT:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PLT:**Trombosit, **PTZ/INR:**Protrombin Zamanı.

Tüm hastaların “anestezi indüksiyonu öncesi”, “KPB 30. dk.”, “sternum kapatılırken” ve “postoperatif 1. gün” bakılan koagülasyon, hemotokrit ve hemoglobin laboratuvar bulguları Tablo 3’de verilmiştir. Bakılan fibrinojen ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 287.62 ± 62.98, KPB 30. dk 393.02 ± 73.18, sternum kapatılırken 206.57 ± 88.95, postoperatif 1. gün 391.02 ± 72.12 olarak saptandı.

Bakılan aPTT ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 30.51 ± 4.16, KPB 30. dk 44.36 ± 16.30, sternum kapatılırken 31.73 ± 6.79, postoperatif 1. gün 30.17 ± 3.39 olarak bulundu.

INR ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 1.15 ± 0.12 , KPB 30. dk 1.42 ± 0.14 , sternum kapatılırken 1.43 ± 0.18 , postoperatif 1. gün 1.26 ± 0.24 olarak bulundu.

aPTT, fibrinojen ve INR değerlerinin KPB 30. dakikasındaki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha yüksek olarak saptandı.

D-demir ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 1.43 ± 0.54 , KPB 30. dk 1.93 ± 0.12 , sternum kapatılırken 3.17 ± 0.75 , postoperatif 1. gün 1.93 ± 0.12 olarak saptandı.

PT ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 13.79 ± 1.40 , KPB 30. dk 15.91 ± 1.38 , sternum kapatılırken 17.12 ± 2.23 , postoperatif 1. gün 14.75 ± 1.77 olarak bulundu.

D-demir ve PT değerlerinin sternum kapatılırken elde edilen ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

PLT ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 225.30 ± 12.17 , KPB 30. dk 161.28 ± 8.85 , sternum kapatılırken 180.45 ± 7.07 , postoperatif 1. gün 209.80 ± 9.88 olarak bulundu.

Hematokrit ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 36.95 ± 5.28 , KPB 30. dk 25.36 ± 4.92 , sternum kapatılırken 28.05 ± 4.22 , postoperatif 1. gün 31.43 ± 4.00 olarak bulundu. Hemoglobin ortalaması, anestezi indüksiyonu öncesi 12.32 ± 1.81 , KPB 30. dk 8.26 ± 1.53 , sternum kapatılırken 9.37 ± 1.46 , postoperatif 1. gün 10.27 ± 1.19 olarak saptandı. Hematokrit ve hemoglobin değerlerinin KPB 30. dakikasındaki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha düşük saptandı.

aPTT, PT, INR, fibrinojen, d-demir, PLT, hematokrit ve hemoglobin değerleri “anestezi indüksiyonu öncesi”, “KPB 30. dk.”, “sternum kapatılırken” ve “postop 1. günde” alınan kan örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.05$). Yani aPTT, PT, INR, fibrinojen, d-demir, PLT, hematokrit ve hemoglobin değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). aPTT, PT, INR, fibrinojen, d-demir, PLT, hematokrit ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3).

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların BFT, KCFT, hemogram ve PLT parametreleri

	Preoperatif (A ¹)	Postoperatif 1. gün (A ²)	Postoperatif 2. gün (A ³)	Postoperatif 3. gün (A ⁴)	P
Üre	15.78 ± 4.08	22.47 ± 8.15	27.28 ± 12.60	28.98 ± 16.28	0.001*
	Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴				
Kreatin	0.89 ± 0.20	1.13 ± 0.35	1.19 ± 0.37	1.13 ± 0.72	0.001*
	Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ⁴				
AST	24.69 ± 7.73	58.90 ± 25.21	49.16 ± 29.20	38.45 ± 20.89	0.001*
	Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
ALT	23.90 ± 10.67	32.14 ± 20.16	24.85 ± 15.88	17.33 ± 12.89	0.001*
	Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴ , A ³ — A ⁴				
PLT (mm³)	225.02 ± 12.71	223.45 ± 11.17	193.90 ± 8.78	187.90 ± 9.40	0.001
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴ , A ² — A ³ , A ² — A ⁴				
Hematokrit (%)	39.70 ± 5.50	30.80 ± 3.08	29.55 ± 2.26	29.50 ± 2.47	0.001**
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴				
Hemoglobin (g/dL)	13.27 ± 1.87	10.34 ± 1.02	9.85 ± 0.73	9.92 ± 0.85	0.001**
	**Fark: A ¹ — A ² , A ¹ — A ³ , A ¹ — A ⁴				

X ± SS: Ortalama±standart sapma, * Freidman testi uygulanmıştır. **Repeated Measures ANOVA testi uygulanmıştır. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni testi kullanılmıştır.

AST:Aspartat aminotransferaz enzimi, ALT:Alanin aminotransferaz, PLT:Trombosit,

Araştırmaya dahil edilen hastaların “preoperatif”, “postoperatif 1. gün”, “postoperatif 2. gün” ve “postoperatif 3. günde” bakılan BFT, KCFT, hemoglobin, hematokrit ve PLT laboratuvar bulguları Tablo 4’de verilmiştir.

Üre ortalaması, preoperatif 15.78 ± 4.08, postoperatif 1. gün 22.47 ± 8.15, postoperatif 2. gün 27.28 ± 12.60, postoperatif 3. gün 28.98 ± 16.28 olarak saptandı. Üre değeri ölçüm zamanına göre ortalaması doğrusal olarak yükselmiştir. Kreatin ortalaması, preoperatif 0.89 ± 0.20, postoperatif 1. gün 1.13 ± 0.35, postoperatif 2. gün 1.19 ± 0.37, postoperatif 3. gün 1.13 ± 0.72 olarak saptandı. Kreatin en düşük ortalama değeri preoperatif dönemde, en yüksek ortalama değeri postoperatif 2. gün de saptandı.

Bakılan AST değeri ortalaması, preoperatif 24.69 ± 7.73, postoperatif 1. gün 58.90 ± 25.21, postoperatif 2. gün 49.16 ± 29.20, postoperatif 3. gün 38.45 ± 20.89

olarak saptandı. ALT ortalaması, preoperatif 23.90 ± 10.67 , postoperatif 1. gün 32.14 ± 20.16 , postoperatif 2. gün 24.85 ± 15.88 , postoperatif 3. gün 17.33 ± 12.89 olarak tespit edildi. AST ve ALT değerlerinin postoperatif 1. gün deki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalama değerlerinden daha yüksek tespit edildi. AST ve ALT değerleri postoperatif 2. ve 3. günlerde (sırasıyla) düşüş göstermiştir.

PLT ortalaması, preoperatif 225.02 ± 12.71 , postoperatif 1. gün 223.45 ± 11.17 , postoperatif 2. gün 193.90 ± 8.78 , postoperatif 3. gün 187.90 ± 9.40 olarak belirlendi.

Hematokrit ortalaması, preoperatif 39.70 ± 5.50 , postoperatif 1. gün 30.80 ± 3.08 , postoperatif 2. gün 29.55 ± 2.26 , postoperatif 3. gün 29.50 ± 2.47 olarak saptandı. Hemoglobin ortalaması, preoperatif 13.27 ± 1.87 , postoperatif 1. gün 10.34 ± 1.02 , postoperatif 2. gün 9.85 ± 0.73 , postoperatif 3. gün 9.92 ± 0.85 olarak tespit edildi. Hematokrit ve hemoglobin değerlerinin postoperatif 1. gün ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalama ortalamadan daha düşük saptandı.

Üre, kreatin, AST, ALT, PLT, hematokrit ve hemoglobin “preoperatif”, “postoperatif 1. gün”, “postoperatif 2. gün” ve “postoperatif 3. gün” ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p < 0.05$). Yani üre, kreatin, AST, ALT, PLT, hematokrit ve hemoglobin değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Üre, kreatin, AST, ALT, PLT, hematokrit ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4).

5. TARTIŞMA

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan koroner arter bypass cerrahisinde amaç hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun bir hayat sağlamaktır. Kliniğimizde 19 erkek ve 23 kadın toplam 42 gönüllü hastayla yapılan bu çalışma, Kardiyopulmoner bypass esnasında antikoagülan kullanımı ile mikrotrombüs oluşumunun tam olarak engellenip engellemediğini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Araştırma da elde edilen bulgular literatürle tartışılmıştır.

FII, FV, FVII, ve FX'nun CPB'ın 30'uncu dakikasındaki ortalama değerleri diğer ölçüm ortalamalarından daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada faktör değerleri arasında en fazla Faktör II KPB'nin 30'uncu dakikasında düşüş göstermiştir Tüm faktör değerleri ise post operatif 1. gün de neredeyse normal değerlerine dönmüşlerdi. FII, FV, FVII ve FX değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2). Kardiyopulmoner bypass'ın başlamasıyla FII, FV, FVII, FIX, FX ve FXIII'ün plazma konsantrasyonları azalır. FV' deki azalma beklenenden daha fazladır. Ancak bu azalmaya rağmen hala koagülasyon için yeterli miktarlardadır. Tüm koagülasyon faktörleri ise KPB'tan sonraki 12 saat içinde normal seviyelerine gelirler (68). KPB sonrası cerrahi olmayan kanama heparin, trombosit ve fibrinolizis ile ilişkilidir. Kaogülasyon faktör eksikliği sık görülmeyen bir nedendir. KPB esnasında dilüsyon ve tüketim sebebiyle hafif bir şekilde seviyesi düşen Faktör 5 sıklıkla önemli bir kanama problemine neden olmaz (100).

Antitrombin III'ün KPB'ın 30'uncu dakikasındaki ortalama değerinin diğer ölçüm ortalamalarından daha düşük olduğu saptanmıştır. Antitrombin III değeri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2). Heparin F12a, kallikrein, aktive kompleman, plazmin gibi proteazlar ile F9a, F10a, F11a gibi pıhtılaşma faktörlerini inhibe eden ve doğal bir plazma proteini olan AT'yi aktive ederek antikoagülasyonu sağlar (38). KPB sırasında heparine bağlı olarak AT - III düzeyi azalırken KPB'nin sonlandırılmasına doğru yapılan protamine bağlı olarak AT - III seviyesi tekrar artar. Hashimoto ve ark. yapmış olduğu çalışmada AT - III KPB'ın 30. dk ortalaması 49.0 ± 9.0 olarak saptanmış olup bu değer KPB öncesi ve KPB sonrası ölçüm değerleri ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür (101).

Protein C'nin KPB'nin 30'uncu dakikasındaki ortalama değeri diğer ölçüm ortalamalarından daha düşük olduğu saptanmıştır. Protein C değeri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2). Protein C, KPB esnasında önemli oranda düşmekte ve bu durum, kan koagülasyon sisteminin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu etkiyi, protein C mevcut trombin, dolaşımdan hızla uzaklaştırarak göstermektedir (102). Ünlü ve ark. kardiyopulmoner bypassın ve farklı priming solüsyonların hemostazis üzerindeki etkileri çalışmasında KPB esnasında protein C'de azalma olduğunu saptamışlardır (103) Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları araştırmada protein C değeri ortalamasını KPB 20. dk ve protamin verildikten 30 dk sonra en düşük seviyede olduğunu tespit etmişlerdir (104).

Protein S'nin KPB'nin 30'uncu dakikasındaki ortalama değeri diğer ölçüm ortalamalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. protein S değeri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2). Protein S, protein C'nin hareketi için gerekli bir kofaktördür. Protein S, aktive protein C içeren bir kompleks oluşumuna katılır. (105) Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları araştırmada da protein S değeri ortalaması KPB 20. dk en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (104) Ünlü ve ark. kardiyopulmoner bypass'ın ve farklı priming solüsyonların hemostazis üzerindeki etkileri çalışmasında KPB esnasında protein S'de azalma olduğunu saptamışlardır (103) Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedenin ise cerrahi sırasında yapılan girişimlerin farklı olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Fibrinojenin sternum kapatılırken ortalama değeri diğer ölçüm ortalamalarından daha düşük olduğu saptanmıştır. Fibrinojen değeri farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3). Fibrinojen büyük, multimerik bir plazma proteindir. Fibrinojenin trombinle fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılan parçalara ayrılmasıyla 'eriyebilir fibrin' oluşur. Fibrinojendeki bu önemli yapısal değişiklik polimerizasyonu başlatır. Belirli bir moleküler büyüklüğe ulaşıldığında fibrinin eriyebilirliği önemli derecede azalır. Bu durum, ağ şeklinde, erimesi güç bir polimer oluşumu ile sonuçlanır ve pıhtı yapımı gerçekleşir (68, 100, 105). Ozolina ve ark. yaptıkları araştırmada hastayı yoğunbakıma çıkardıkları sırada fibrinojen değeri ortalamasının diğer değerlerden düşük seyrettiğini belirlemişlerdir (106). Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları araştırmada fibrinojen değeri ortalaması KPB 20. dk en yüksek

seviyede olduğunu belirlemişlerdir (104) Ünlü ve ark. kardiyopulmoner bypass'ın ve farklı priming solüsyonların hemostazis üzerindeki etkileri çalışmasında KPB esnasında ve KPB sonunda fibrinojen miktarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir (103).

aPTT değerleri KPB 30. dakikasındaki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha yüksek olarak saptandı. aPTT değeri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3). Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları çalışmada aPTT değeri ortalaması KPB 20. dk ve protamin verildikten 30 dk sonra en yüksek seviyede olduğunu saptanmıştır (104) Ozolina ve ark. yaptıkları çalışmada hastayı yoğunbakıma çıkardıkları sırada aPTT değeri ameliyattan öncesine göre minimal düşüş gösterirken ameliyattan 6 saat sonra yüksek ve ameliyattan 24 saat sonra ise tekrar düşme eğiliminde olduğunu saptamışlardır (106) Ünlü ve ark. kardiyopulmoner bypass'ın ve farklı priming solüsyonların hemostazis üzerindeki etkileri çalışmasında KPB esnasında aPTT değerinde artma olduğunu belirlemişlerdir (103)

PT ve INR ortalamaları sırayla sternum kapatılırken ve KPB 30. dk da yüksek seyredip postoperatif 1. günde düşme eğilimi göstermiştir. PT ve INR değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3). Ünlü ve ark. kardiyopulmoner bypass'ın ve farklı priming solüsyonların hemostazis üzerindeki etkileri çalışmasında KPB esnasında PT ve INR ortalamalarında artma olduğunu tespit etmişlerdir (103) Ozolina ve ark. yaptıkları çalışmada hastayı yoğunbakıma çıkardıkları sırada PT ve INR değerinin yüksek olduğunu postoperatif 24. saatte de düşme eğiliminde olduğunu saptamışlardır (106). Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları çalışmada PT değeri ortalaması KPB 20. dk ve protamin verildikten 30 dk sonra en yüksek seviyede olduğunu belirlemişlerdir (104)

D-demir ortalaması en yüksek değeri sırasıyla sternum kapatılırken ve KPB'nin 30. dk da olduğu belirlenmiştir. D-demir değeri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3). D-demir, fibrinolitik aktivasyonu belirlemek için en spesifik metottur (31, 107) Kardiyopulmoner bypass ile indüklenen fibrinoliz heparinin tersine çevrilmesinden sonra d-demir oluşumuna yol açar (108, 109). Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları çalışmada d-demir değeri ortalamasını sırasıyla protamin verildikten 30 dk sonra ve KPB'nin 20. dk da en yüksek seviyede olduğunu saptamışlardır (104).

PLT ortalaması anestezi indüksiyonu öncesine göre KPB 30. dk endüşük seviyede olduğu, aşamalı olarak sternum kapatılırken ve postoperatif 1. günde yükselmeye başladığı saptandı (Tablo 3). Nisanoğlu ve ark. yapmış oldukları araştırmada KPB sırasında PLT değeri en düşük seviyede tespit edilmiş olup, aşamalı olarak protamin yapıldıktan sonra ve postoperatif 24 saatte PLT değerlerinin giderek yükseldiğini saptamışlardır (104). Ozolina ve ark. yaptıkları araştırmada hastayı yoğunbakıma çıkardıkları sırada PLT değerinin cerrahi öncesine göre düşme eğiliminde olduğu, postoperatif 6. saatte tekrar yükseldiği ve postoperatif 24. saatte de tekrar minimal düzeyde düşme eğiliminde olduğunu saptamışlardır (106). Kardiyopulmoner bypass'ta trombositlerin sayı ve fonksiyonu olumsuz etkilenir. Trombositopeni esas olarak prime solüsyonu ve dilüsyona bağlıdır (23). KPB sonrasında trombosit sayısı çoğunlukla 100.000'inin üzerinde olmakla birlikte preoperatif seviyesinin ise %30-50 oranında altındadır (35). Yapılan çalışmalarda trombositopeni'nin derecesinin hemodilüsyonun yapabileceğinden daha fazla olduğu görülmüştür (32). Trombositopenin diğer sebepleri arasında yabancı yüzeylere adezyon, mekanik hasar, travma ve organ sekestrasyonu da sayılabilir (33). KPB sonrasında trombosit sayısı çoğunlukla 100.000'inin üzerinde olmakla birlikte preoperatif seviyesinin ise %30-50 oranında altındadır (35). Kanama zamanı ise genellikle 2 katına çıkar ve bu değer de 4 – 12 saat sonra normale döner. Trombosit sayısındaki normale dönüş ise 3 – 7 günü bulur.

Hematokrit ve hemoglobin değerlerinin KPB 30. dk daki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalamadan daha düşük olduğu saptandı. Hemotokrit ve hemoglobin değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3). Bu düşüşün nedenin KPB'nin başlamasıyla birlikte oluşan hemodilüsyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Üre değeri ortalaması sırasıyla postoperatif 1., postoperatif 2. ve postoperatif 3. gün de yükselmiştir. Kreatin ortalaması postoperatif 1. ve postoperatif 2. gün de yüksek seyrederken postoperatif 3. gün de ise düşme eğiliminde olduğu saptandı. Üre, kreatin değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4). Söğüt'ün yaptığı araştırmada postoperatif dönemde bakılan üre ve kreatin değerleri ortalamasının preoperatif döneme göre yüksek olduğu belirlenmiştir (110). Kalp cerrahisi geçiren hastalar böbrek fonksiyon bozukluğu açısından risk altındadır. Kalp cerrahisi sonrası, hastaların bir kısmında renal disfonksiyon bozukluğu ve bir

kısımında ise böbrek fonksiyonlarında geçici değişiklikler gözlenmiştir (111, 112). KPB sırasında oluşabilecek makroskobik ve mikroskobik embolilerinde (gaz ve partikül yapısında) akut böbrek hasarı gelişimine katkı sağladığı öne sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada dopler USG yöntemi ile tespit edilen embolilerin sayısı ile postoperatif serum kreatin değerindeki artış arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (113). Off-pump koroner arter bypass yönteminin, geleneksel on-pump koroner arter bypass yönteminden daha az akut böbrek hasarı gelişim riskine sahip olduğu yönündeki düşünceler son yıllarda dikkat çekmektedir. Yapılan bir çalışmada bir gruba off-pump koroner arter bypass cerrahisi uygulanırken, diğer gruba geleneksel on-pump koroner arter cerrahisi uygulanmış ve on-pump grubunda 2 kat daha fazla akut böbrek hasarı gözlenmiştir (114).

AST ve ALT değerlerinin postoperatif 1. gün deki ortalaması diğer zaman aralıklarında ölçülen ortalama değerlerinden daha yüksek tespit edildi. AST ve ALT değerleri postoperatif 2. ve 3. günlerde (sırasıyla) düşüş göstermiştir. AST ve ALT değerlerinin farklı zamanlarda elde edilen ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4). Aral ve ark. yaptığı çalışmada AST ve ALT değerleri postoperatif 1. ve 2. günde yüksek seviyede seyrettikten sonra postoperatif 7. günde düşme eğilimi gösterdiği saptanmıştır (115). Özkaynak ve ark. yaptığı çalışmada preoperatif döneme göre postoperatif 1. ve 3. günlerde AST ve ALT değerleri anlamlı oranda yüksek seyretmiş ve postoperatif 7. günde düşüş gösterdiği tespit edilmiştir (116). GİS vazoaktif maddeler ile mikroembolilere maruz kalmakla birlikte klinik veren gastrointestinal komplikasyonlara sık rastlanmaz. Ancak meydana gelirlersed bu komplikasyonların mortalite ile morbiditesi oldukça yüksektir. Karaciğer enzimleri operasyon sonrası dönemde hafifçe yükselebilir (93).

PLT ortalamasının preoperatif döneme göre aşamalı olarak sırasıyla postoperatif 1., 2., ve 3. gün düşme eğilimi gösterdiği saptandı (Tablo 4). Heparine maruz kalan hastalarda gelişen en selim reaksiyon heparinle ilişkili trombositopenidir. Heparin, uygulamasından birkaç saat sonra veya 3 gün içinde başlayan, trombosit sayısında % 10 – 15'lik bir azalmaya sebep olabilmektedir (117).

Hemotokrit ve hemoglobin değerlerinin postoperatif 1., 2. ve 3. gün ortalaması preoperatif değere göre ölçülen ortalamadan daha düşük saptandı. Hemotokrit ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmasında; ölçümler içinde zamana göre anlamlı

farklılık saptandı (Tablo 4). Bu durum özellikle KPB da kullanılan başlangıç sıvısı ile oluşan hemodilasyon ve hemoliz oluşması ile açıklanabilir. KPB sırasında kompleman aktivasyonunun bir parametresi olan C5b-9 eritrositlerin yüzeyinde birikerek hemolize neden olur. Eritrosit sayısı postoperatif 3-4 güne kadar düşmeye devam eder. Eising ve ark. yapmış olduğu çalışmada da KPB sonrası dönemde hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, preoperatif değerlerine göre belirgin olarak düştüğü saptanmıştır (118).

Açık kalp ameliyatlarından sonra nörolojik ve nöropsikolojik komplikasyonların etyolojisi multifaktöryeldir. Bu faktörler, intraoperatif mikro veya makro emboliden meydana gelen hasar, anormal serebral perfüzyon, enflamutuar, nörohumoral cevaplar, premorbid hastalıklar ve yaşlılıktır. Sebep ne olursa olsun sonuç genellikle aynıdır: nöronal hipoksi ve iskemidir (119). Kardiyak cerrahiden sonra meydana gelen emboliler boyutlarına göre mikro ve makro olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmektedir. Açık kalp ameliyatlarından sonra meydana gelen serebral disfonksiyonun uzun zamandır bilinen sebebi, serebral mikroembolilerdir. Mikroembolizm, geçici hücre fonksiyon bozukluğuna veya beyin hücrelerinin ölümüne sebep olabilir (95, 120, 121).

Sonuç olarak;

Bu çalışmada nörokognitif fonksiyon bozukluğu açısından patolojik herhangi bir bulgu postoperatif dönemde saptanmamıştır.

Çalışılan parametrelerin değerleri her aşamada genel olarak beklenen seviyelerde seyretmiştir. Koagülasyon faktör düzeyleri, hemoglobin , hematokrit ,trombosit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon düzeylerinin, sonuç olarak yapılan değerlendirilmesinde mikrotrombüs oluşumunu destekleyecek bulgulara rastlanmamıştır.

6. KISITLAMALAR

Prospektif kesitsel çalışma olarak tasarlanması, tek merkezli ve görece az sayıda hasta ile yapılmış olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarıdır.

7. KAYNAKLAR ve REFERANSLAR

- 1- Videm V, Svennevig JL, Fosse E et al. Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;103:806-13.
- 2- Bevilacqua MD, Pober SS, Majeau GL, et al. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the action of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 4533-7.
- 3- Hans-Jürgen K. Haemostasis. Basel, Pentapharm Ltd.; 2001: 1.
- 4- Maslow A, Schwartz C. Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 103-33.
- 5- Atalan N. Hemostaz. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013; 19(3):109-112.
- 6- Atamer T. Hemostaz mekanizması. *Türk Hematoloji Derneği - Temel Hemostaz Tromboz Kursu*. ss. 7-12.
- 7- Tutar E, Tokuç G, Öktem S. Hemostaz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 200; 10 (3):946-949.
- 8- Weiss HJ. Platelet physiology and abnormalities of platelet function (part 1). *N Engl J Med* 1975; 293; 531-41.
- 9- Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-6.
- 10- Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 47-56.
- 11- Paperella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *I Care Med* 2004; 30: 1873-81.
- 12- Vassalli JD, Seppina AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991; 88: 1067-72.
- 13- Levin EG, Marzec U, Anderson J, et al. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cell. *J Clin Invest* 1984; 74: 1988-95.
- 14- İfran A. Koagülasyon testleri ve klinik kullanımı. *Türk Hematoloji Derneği - Temel Hemostaz Tromboz Kursu*. ss. 17-20.
- 15- Skubas NJ, Despotis GJ. Optimal management of bleeding complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5: 217-8.

- 16- Spiess BD. Maintenance of homeostasis in coagulation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth Vasc* 1999; 13(suppl): 2-5.
- 17- Sellman M, Intonti MA, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 521-7.
- 18- Ottino G, De Paulis R, Pensini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglia C, Costa P, Orzan F, Marea F. Major sternal wound infection after open heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 173-9.
- 19- Ziats NP, Pankowsky DA, Ticerney BP, et al. Adsorption of hageman factor (FXII) and other human plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 687-96.
- 20- Uniyal S, Brash JL. Patterns of adsorptions of proteins from human plasma onto foreign surfaces. *Thromb Haemost* 1982; 47: 285-90.
- 21- Kappelmayer J, Bertiabci A, Edmunds Lh Jr, et al. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993; 72: 1075-81.
- 22- Bosclair MD, Lane DA, Phlippou H, et al. Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 344: 1192-3.
- 23- Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-34.
- 24- Chandler WL, Fitch JCK, Wall MH, et al. Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1293-3.
- 25- Kucuk o, Kwaan HC, Fredericson J, et al. Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. 1986; 23: 223-9.
- 26- Spiess BD. The contribution of fibrinolysis to postbypass bleeding. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1991; 15(Suppl): 13-7.
- 27- Mammen E, Kocts MH, Washington B, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 281-92.
- 28- Tanaka K, Takao M, Yada I, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 181-88.
- 29- Pickering NJ, Brody JI, Fink GB, et al. The behavior of antithrombin III, α 2-macroglobulin and α 1-antitrypsin during cardiopulmonary bypass. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 459.

- 30- Stibbe J, Kluft C, Brommer EJP, et al. Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery in man is caused by extrinsic (tissue-type) plasminogen activator. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 375-82.
- 31- Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76: 1680-97.
- 32- Holloway DS, Summari L, Sanderasa J, et al. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patient. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62-7.
- 33- Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145-52.
- 34- Edmunds LH Jr, Ellison N, Colman RV, et al. Platelet function during cardiac operation: comparison of membran and bubble oxygenators. *J Thorac Card Surg* 1982;83: 805-12.
- 35- Zilla P, Fasol R, Groscurth P, et al. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379-88.
- 36- Gemmel CH, Ramirez SM, Yeo EL, et al. Platelet activation in whole blood by artificial surfaces: Identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leukocytes as material induced activation events. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 276-87.
- 37- Kondo C, Tanaka K, Takagi K, et al. Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteins. *ASAIO J* 1993; 39: M550-3.
- 38- Somson S, Shore-Lesserson L. Platelet function and cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5: 273-81.
- 39- Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, et al. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991; 75: 563-70.
- 40- Holada K, Simak J, Kucera V, et al. Platelet membrane receptors during short cardiopulmonary bypass-a flow cytometric study. *Perfusion* 1996; 11: 401-6.
- 41- Harker LA. Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1986;314:1446-7.
- 42- Horrow J. Transfusion medicine and coagulation disorders. In: Kaplan SA, Reich DL, Kanstad SN, edr. *Cardiac Anesthesia*. Philadelphia, PA: W.B Saunders; 1999: 111-54.
- 43- Bert AA, Stearns GT, Feng W, et al. Normothermic Cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 91-9.

- 44- Campbell FW, Edmunds LH Jr. Platelet function and cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley Jr, eds. Cardiopulmonary bypass: Principles and practice. Baltimore, MD: Williams and Wilkins;1993: 407-35.
- 45- Anderson DV, Stephenson LW, Edmuns LH. Management of complications of cardiopulmonary bypass: complications of organ systems. Waldhausen JA, Orringer MB (Eds). Complications in cardiothoracic surgery. St Louis: Mosby-Year Book inc.; 1991: p. 45-59.
- 46- Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med, 1954;37:171.
- 47- Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW. Contolled cross circulation for open intracardiac surgery. J Thorac Surg, 1954;28:331.
- 48- Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. Mayo Clin Proc, 1955;30:201.
- 49- DeBakey MD. Simple continuous flow blood transfusion instrument. New Orleans Med Surg J, 1934;87:386.
- 50- Briceno JC, Runge TM. Tubing spallation in extracorporeal circuits. An in vitro study using an electronic particle counter. Int J Artif Organs, 1992;15:222-8.
- 51- Esper E, Devineni R, Shah NS et al. Results of the unidirectional Centri-Safe arterial valve for prevention of retrograde flow during cardiopulmonary bypass. ASAIO J, 1994;40:540-6.
- 52- Nishinaka T, Nishida H, Endo M et al. Less blood damage in the impeller centrifugal pump: A comparative study with the roller pump in open heart surgery. Artif Organs, 1996;20:707-10.
- 53- Yoshikai M, Hamada M, Takarabe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: A comparative evaluation. Artif Organs, 1996;20:704-6.
- 54- Baufreton C, Intrator L, Jansen PG et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. Ann Thorac Surg, 1999;67:972-7.
- 55- Ashraf S, Butler J, Tian Y et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: Comparison of centrifugal and roller pumps. Ann Thorac Surg, 1998;65:480-4.
- 56- Waldenberger FR, Haisjackl M, Holinski S, Lengsfeld M, Konertz W. Centrifugal pumps as left ventricular assist for coronary revascularization on a beating heart. Artif Organs, 1998;22:698-702.

- 57- Hessel EA II. Cardiopulmonary bypass circuitry and cannulation techniques in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;p:55.
- 58- De Haan J, Boonstra PW, Monnick SHJ et al. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg*, 1995;59:901-7.
- 59- Edmunds LH Jr, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiotomy suction return. *Ann Thorac Surg*, 1978;25:306;23.
- 60- Boonstra PW, van Imhoff GW, Eysman L et al. Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiotomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985;89:900-6.
- 61-. Boonstra PW, Vermeulen FE, Leusink JA et al. Controlled cardiotomy suction during clinical bubble oxygenator perfusions. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1985;33:279-82.
- 62- High KM, Snider MT, Bashein G. Principles of oxygenator function: Gas exchange, heat transfer, and blood-artificial surface interaction in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;pp:28-54.
- 63- Pearson DT. Gas exchange: Bubble and membrane oxygenators. *Semin Thorac Cardiovas Surg*, 1990;2:313.21. Weibel ER. American Physiologic Society: Morphometrics of the lung. In *Handbook of Physiology* sec 3: Respiration, 1964;1:285.
- 64- Orenstein JM, Sato N, Aaron B, Buchholz B, Bloom S. Microemboli observed in deaths following cardiopulmonary bypass surgery: Silicone antifoam agents and polyvinyl chloride tubing as sources of emboli. *Hum Pathol*, 1982;13:1082-90.
- 65- Knopp EA, Baumann FG, Pratt D et al. Release of particulate matter from extracorporeal tubing: Ineffectiveness of standard arterial line filters during bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1982;23:470-6.
- 66- Pugsley W, Klinger L, Paschalis C et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 1994;25: 1393- 9.
- 67- Sellman M, Holm L, Ivert T, Semb BK. A randomized study of neuropsychological function in patients undergoing coronary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;41:349-54.
- 68- Harker LA, Malpass TW, Branson HE et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. *Blood*, 1980;56:824.

- 69- Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*, 1995;332:1330.
- 70- Aster RH: Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*, 1995;332:1374.
- 71- Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood*, 1994;83:3232.
- 72- Kelton JG, Sheridan D, Santos A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Laboratory studies. *Blood*, 1988;72:925.
- 73- Bell WR. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *J Lab Clin Med*, 1988;111:600.
- 74- Shulman NR, Reid DM. Platelet immunology in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, Lippincott, 1994;p:414.
- 75- Edmunds LH Jr. HIT, HITT, and desulfatohirudin: Look before you leap. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:1.
- 76- Riess F-C, Lower C, Seelig C et al. Recombinant hirudin as a new anticoagulant during cardiac operations instead of heparin: Successful for aortic valve replacement in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:265.
- 77- Teasdale SJ, Zulys VJ, Mycyk T et al. Ancrod anticoagulation for cardiopulmonary bypass in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Thorac Surg*, 1989;48:712.
- 78- Kappa JR, Fisher CA, Bell P et al. Intraoperative management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg*, 1990;49:713.
- 79- Makhoul RG, McCann RL, Austin EH et al. Management of patients with heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis requiring cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1987;43:617.
- 80- Arthur CK, Isbister JP, Aspery EM. The heparin induced thrombosis-thrombocytopenia syndrome (HITTS): A review. *Pathology*, 1985;17:82.
- 81- Zilla P, Fasol R, Groscurth P et al. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989;97:379.
- 82- Gram J, Janetzko T, Jespersen J, Bruhn HD. Enhanced effective fibrinolysis following the neutralization of heparin in open heart surgery increases the risk of post-surgical bleeding. *Thromb Haemost*, 1990;63:241.

- 83- Tabuchi N, de Haan J, van Oeveren W. Topical effect of aprotinin on the surgical wound in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;109:399.
- 84- Horrow JC. Management of coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;p:436.
- 85- Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, et al. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations: Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1976;71:32.
- 86- Utley JR. Renal function and fluid balance with cardiopulmonary bypass in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;p:488
- 87- Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;104:1510.
- 88- Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1995;59:1300.
- 89- Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilai B et al. Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations: A strategy for detection and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;103:453.
- 90- Clark RE, Brillman J, Davis DA et al. Microemboli during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;109:249-58.
- 91- Rogers AT, Newman SP, Stump DA, Prough DS. Neurologic effects of cardiopulmonary bypass in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;p:542.
- 92- Watanabe T, Miura M, Orita H et al. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Pulsatile assistance for circulatory arrest, low flow perfusion, and moderate flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990;100:274-80.
- 93- Collins JD, Ferner R, Murray A et al. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet*, 1983;1:1119.
- 94- Shangraw RE. Metabolic and splanchnic visceral effects of cardiopulmonary bypass in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;p:509.
- 95- Hammon JW Jr, Stump DA, Kon ND et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1997;63:1613-8.

- 96- Borowiec J, Thelin S, Bagge L et al. Decreased blood loss after cardiopulmonary bypass using heparincoated circuit and 50% reduction of heparin dose. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;26:177- 85.
- 97- Gorman RC, Ziats NP, Gikakis N et al. Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;111:1-12.
- 98- Aldea GS, Doursounian M, O’Gara P et al. Heparinbonded circuits with a reduced anticoagulation protocol in primary CABG: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg*, 1996;62:410-8.
- 99- Sundaram S, Gikakis N, Hack CE et al. Nafamostat mesilate, a broad spectrum protease inhibitor, modulates platelet, neutrophil and contact activation insimulated extracorporeal circulation. *Thromb Haemost*, 1996;75:76-82.
- 100- Phillis JW. Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1989;1:26-54.
- 101- Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, Nakano M, Kurosawa H. Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg.*, 1994;58(3):799-804
- 102- Manucci PM, Vigonos S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982; 2: 463-7.
- 103- Ünlü Y, Ateş A, Tekin S, Ceviz M, Becit N, Kuşay S, Koçak H. Ekstrakorporeal Dolaşımın ve Farklı Priming Solüsyonlarının Hemostaz Üzerine Etkileri. *Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1998; 6: 310-317
- 104- Nisanoğlu V, Erdil N, Kaya E, Erdil FA, Battaloğlu B, Köroğlu A, İlksen HT. The effect of acute normovolemic hemodilution on coagulation, fibrinolytic system, protein c and s in coronary artery bypass surgery. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2004;12:81-85.
- 105- Bithell TC. Blood coagulation. In: Cann CC, ed. *Wintrobe’s Clinical Hematology*. Malvern, Pennsylvania: Lea and Febiger, 1993:566-615.
- 106- Ozolina A, Strike E, Sondore A, Vanags I. Coagulation tests and their association with postoperative blood loss after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Medica Lituanica*. 2012;19(3);166–171.
- 107- Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suzuki S. Fibrin D dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb Hemos* 2000;26:101-7.
- 108- Whitten CW, Greilich PE, Ivy R, Burkhardt D, Allison PM. D-dimer formation during cardiac and noncardiac thoracic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:1226-31
- 109- Petaja J, Peltola K, Sairanen H, et al. Fibrinolysis, antithrombin III, and protein C in neonates during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:665-71.

- 110- Söğüt F. Vücut Dışı Dolaşım'da Başlangıç Solüsyonu Olarak Kullanılan Ringer Solüsyonu ve %6 HES (130/04)'in Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, 2006-İstanbul.
- 111- Chew STH, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunderson AM, Strittmatter WJ, Landolfo K, Grocott HP, Stafford-Smith M. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anaesthesiology* 2000; 93:325-331
- 112- Kutka PJ, Tryba M, Zenz M. Perioperative alpha-2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996 ; 24:947-952.
- 113- Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Vasc Anesth*, 2004;18:548-51
- 114- Hix JK, Thakar CV, Katz EM et al. Effect of off-pump coronary artery bypass graft surgery on postoperative acute kidney injury and mortality. *Crit Care Med*, 2006;34:2979-83.
- 115- Aral A, Özberrak H, Uyuşalel A, Batislam Y, Eren Tn, Taşöz R, Bder O, Oğuz M, Akalın H. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Hepatoselüler Yetersizlik ve Hiperbilirubinemi. *Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 1996;1:41-49.
- 116- Özkaynak İ, Baysal A, Doğukan M, Şavluk ÖF, Özyaprak B, Akbulut S, Koçak T. Açık Kalp Ameliyatları Sonrası Dönemde Görülen Karaciğer İşlev Bozukluğuna Yol Açan Nedenlerin Araştırılması. *Türk J Anaesth Reanim* 2012; 40(6): 297-302
- 117- Çağlı K, Kale A, Ulaş MM, Korkmaz K, Gedik S, Lafçı G, Bardakçı H, Ayaz S, Şener E, Paç M. Kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda intraoperatif kullanılan pentoksifilin trombosit fonksiyonlarına etkisi. *TGKD* 2007;11(2):63-70.
- 118- Eising G.P. , Niemeyer M. ,Günther T. Does a hyperoncotic cardiopulmoner bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmoner function in patients undergoing coroner arter bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 282-289
- 119- Bokesch PM. Brain injury and brain protection. In Estafanous FG, Barash PG, Reves JG (eds). *Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice*, 2th ed., Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2001;465-75
- 120- Kaza AK, Cope JT, Fiser SM et al. Elimination of fat microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2003;75:555-9.
- 121- Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron specific enolase and S100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:495-500.