

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN SİYANOTİK ÇOCUKLARDA**  
**BAŞLANGIÇ SOLÜSYONU OLARAK KULLANILAN HES(130/ 0,4)**  
**SOLÜSYONUNUN KANAMA PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**Dr. Başak KANTAR**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA 2009**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN SİYANOTİK ÇOCUKLARDA**  
**BAŞLANIÇ SOLÜSYONU OLARAK KULLANILAN HES (130/ 0,4)**  
**SOLÜSYONUNUN KANAMA PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**Dr. Başak KANTAR**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Meral KANBAK**

**ANKARA 2009**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tanınan imkanlara ve eğitimimin en önemli basamaklarından biri olan tez çalışmamın en ideal koşullarda yapılmasını sağlamakta önderlik etmiş olan değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen anabilim dalı hocalarıma,

Tezimin planlama ve gerçekleştirme aşamalarında bilgi ve tecrübesini, bilimsel ve manevi desteklerini benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Meral KANBAK 'a, çalışmamda bana göstermiş olduğu yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bilge ÇELEBİOĞLU'na, destek ve yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Metin DEMİRCİN'e, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Hocaları ve Asistanlarına, Kalp Damar Cerrahisi Anestezi Teknikerlerine,

Asistanlığım süresince çok keyif alarak çalıştığım, iyi-kötü günler paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Her zaman zorlu anlarımda yanımda olan, sevgi ve desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Kantar B. Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Siyanotik Çocuklarda Başlangıç Solüsyonu Olarak Kullanılan HES (130/ 0,4) Solüsyonunun Kanama Parametrelerine Etkisinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. Ankara,2009.**

Siyanotik kalp hastalığı bulunan ve kardiyopulmoner bypass cihazı kullanılarak açık kalp ameliyatı yapılması planlanan çocuk hastalar için postoperatif kanama riski artmış olarak bulunmaktadır. HES (130/ 0,4) solüsyonunun çocuklarda KPB başlangıç solüsyonu olarak kullanılmasıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, açık kalp cerrahisi geçiren siyanotik çocuk hastalarda kardiyopulmoner bypassta (KBP) başlangıç solüsyonu olarak kullanılan HES (130/ 0,4) solüsyonunun koagülasyon parametrelerine etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Randomize ve çift kör olarak yapılan çalışmamıza, tüm düzeltme operasyonu yapılacak, > 6 ay, 20 hasta dahil edilmiştir. Grup I de KPB ta başlangıç solüsyonu olarak ringer laktat solüsyonu kullanılmıştır. Grup II de ise hastalarda başlangıç solüsyonunda ringer laktat yerine HES (130/ 0,4) solüsyonu kullanılmıştır. Hastaların demografik verileri ve klinik verileri kaydedilmiştir. Operasyon sonunda, postoperatif 24. ve 48. saatlerde mayi miktarı, kan ve taze donuş plazma miktarı, idrar çıkışı, diüretik ve inotropik ilaç gereksinimi, göğüs tüplerinden drenaj miktarı kaydedilmiştir. Değişik zaman dilimlerinde hastaların koagülasyon parametrelerine (INR, aPTT, Hb, Htc, trombosit sayısı) ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmıştır. Uygulanan heparin ve protamin miktarı kaydedilmiştir.

Çalışma sonunda koagülasyon parametreleri, göğüs tüpü drenajı, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma gereksinimleri açısından Grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanan siyanotik çocuklarda, KPB başlangıç solüsyonu olarak HES (130/ 0,4) 'in güvenle tercih edilebilecek bir solüsyon olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Siyanotik çocuk hasta, başlangıç solüsyonu, HES (130/ 0,4)

## ABSTRACT

**Kantar B. The Effect of The Use of HES (130/ 0,4) as an Priming Solution on Bleeding Parameters in Children with Cyanotic Heart Disease Undergoing Open Heart Surgery. Hacettepe University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation, Specialty Thesis. Ankara 2009**

The risk of postoperative bleeding has been found to be increased in children with cyanotic heart disease, undergoing open heart surgery with cardiopulmonary by-pass (CPB) device. There is limited data on the use of HES (130/ 0,4) as a priming solution in children.

This study has been performed to investigate the effect HES (130/ 0,4) as a priming solution in children with cyanotic heart disease on bleeding parameters. Twenty patients > 6 months have been included in this randomized and double-blind study. Lactated Ringer solution has been used as priming solution in Group I. HES (130/ 0,4) solution was used instead of Lactated Ringer as priming solution in Group II. Demographic and clinical data of the patients have been recorded. The amount of i.v fluid, urine output, drainage from chest tubes and the necessity of blood and fresh frozen plasma replacement and the use of diuretic and inotropic agents were measured at the end of the operation and at postoperative 24 and 48 hours. In different time periods, the coagulation parameters (INR, aPTT, Hb, Hct, platelet count) and liver function tests were examined in all patients. The amount of the use of heparin and protamin were recorded. There was no statistically significant difference between Group I and Group II in terms of coagulation parameters, the amount of drainage from chest tubes and the necessity of blood and fresh frozen plasma replacement at the end of the study.

As a result, HES (130/ 0,4) has been found to be a safe alternative as priming solution in children with cyanotic heart disease undergoing CPB.

**Key Words:** Children with cyanotic heart disease, priming solution, HES (130/ 0,4)

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER .....</b>	<b>ix</b>
<b>TABLolar .....</b>	<b>x</b>
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1.KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ .....	3
2.2.KARDİYOPULMONER BYPASS .....	4
2.2.1.Tarihçe ve genel bakış.....	4
2.2.2. Kardiyopulmoner bypassın organlar üzerine etkileri .....	5
2.2.2.1. SSS üzerine etkiler.....	5
2.2.2.2. Kardiyak etkiler .....	6
2.2.2.3. Renal etkiler.....	6
2.2.2.4. Pulmoner etkiler .....	7
2.2.2.5. Endokrin sistem üzerine etkiler .....	8
2.2.2.6. Karaciğer üzerine etkiler .....	8
2.2.3. Yetişkin ve pediatrik kardiyopulmoner bypass arasındaki farklar.....	9
2.2.3.1. Sıcaklık .....	9
2.2.3.2. Hemodilüsyon.....	10
2.2.3.3. Başlangıç Hacmi.....	10
2.3. HEMOSTAZ .....	12

2.3.1. Trombosit fonksiyon bozukluğu ve Trombositopeni.....	14
2.3.2. Koagülasyon faktörlerinin azalması.....	15
2.3.3. Fibrinolizis .....	15
2.3.4. Perfüzyon Devresindeki Reaksiyonlar.....	15
2.3.5. Antikoagülasyon ve Kardiyopulmoner Bypass.....	16
2.4.KOLLOİDLER.....	19
2.4.1. Doğal kolloid solüsyonları .....	19
2.4.1.1. İnsan Serum Albumini.....	19
2.4.1.2. Taze Donmuş Plazma .....	19
2.4.2. Non-Protein (Sentetik) Kolloidler.....	20
2.4.2.1. Dekstranlar.....	20
2.4.2.2. Jelatinler.....	20
2.5. HİDROKSİETİLNİŞASTA (HES) .....	20
2.5.1. HES Solüsyonunun Hemostaz Üzerine Etkileri.....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA .....	23
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ.....	25
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>50</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACT:</b> Activated Clotting Time	<b>L:</b> Litre
<b>ALT:</b> Alanin Aminotransferaz	<b>ml:</b> Mililitre
<b>ALP:</b> Alkalen Fosfataz	<b>NO:</b> Nitrik Oksit
<b>aPTT:</b> Aktive Protrombin Zamanı	<b>PaO<sub>2</sub>:</b> Arteriyel Oksijen Basıncı
<b>ASD:</b> Atrial Septal Defekt	<b>PAF:</b> Platelet Activating Factor
<b>AST:</b> Aspartat Aminotransferaz	<b>PGI<sub>2</sub>:</b> Prostaglandin I <sub>2</sub>
<b>DHSA:</b> Derin Hipotermik Sirkulatuar Arrest	<b>PDA:</b> Patent Duktus Arteriyozus
<b>DIC:</b> Dissemine İntravasküler Koagülasyon	<b>SS:</b> Standart Sapma
<b>ES:</b> Eritrosit Süspansiyonu	<b>TAT:</b> Trombin-Antitrombin Kompleksi
<b>Hb:</b> Hemoglobin	<b>TDP:</b> Taze Donmuş Plazma
<b>HES:</b> Hidroksietilnişasta	<b>tPA:</b> Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>KABG:</b> Koroner Arter Bypass Greftleme	<b>TxA<sub>2</sub>:</b> Tromboksan A <sub>2</sub>
<b>Kg:</b> Kilogram	<b>VSD:</b> Ventriküler Septal Defekt
<b>KPB:</b> Kardiyopulmoner Bypass	<b>vWf:</b> Von Willebrand Faktör
	<b>INR:</b> International Normalised Ratio

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Koagülasyon Kaskadı .....	13
Şekil 4.1.	Hastaların hemoglobin değerleri (g/dl).....	30
Şekil 4.2.	Hastaların INR değerleri .....	33
Şekil 4.3.	Hastalara verilen eritrosit süspansiyonu miktarı (ml).....	35

## TABLULAR

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri (Ort±SS). ....	27
Tablo 4.2. Hastalara verilen heparin (IU)-protamin(mg) miktarı (Ort±SS).....	28
Tablo 4.3. Gruplara göre hastaların ACT değerleri (sn) (Ort±SS).....	29
Tablo 4.4. Hastaların hemoglobin değerleri (g/dl) (Ort±SS) .....	29
Tablo 4.5. Hastaların hematokrit değerleri (%) (Ort±SS). ....	31
Tablo 4.6. Hastaların trombosit değerleri ( x10 <sup>3</sup> ) (Ort±SS).....	32
Tablo 4.7. Hastaların INR değerleri (Ort±SS). ....	33
Tablo 4.8. Hastaların aPTT değerleri (sn) (Ort±SS) .....	34
Tablo 4.9. Hastalara verilen mayi miktarları (ml) (Ort±SS). ....	35
Tablo 4.10. Hastalara verilen eritrosit süspansiyonu miktarı (ml) (Ort±SS). ....	36
Tablo 4.11. Hastalara verilen taze donmuş plazma miktarları (ml) (Ort±SS) .....	36
Tablo 4.12. Gruplarda inotropik ajan gereksinimi olan hasta sayısı (n). ....	37
Tablo 4.13. Gruplarda diüretik ilaç gereksinimi olan hasta sayısı (n). ....	37
Tablo 4.14. Hastaların göğüs tüplerinden drenaj miktarları (ml) (Ort±SS).....	38
Tablo 4.15. Hastaların çıkardıkları idrar miktarları (ml) (Ort±SS).....	38
Tablo 4.16. Hastaların alanin aminotransferaz (ALT) değerleri (U/L) (Ort±SS) .....	39
Tablo 4.17. Hastaların aspartat aminotransferaz (AST) değerleri (U/L) (Ort±SS)...	40
Tablo 4.18. Hastaların gamaglutamiltransferaz(GGT) değerleri(U/L)(Ort± SS ). ...	41
Tablo 4.19. Hastaların alkalen fosfataz (ALP) değerleri (U/L)(Ort± SS ). ....	41

## 1.GİRİŞ

KPB, son yıllardaki gelişmelere rağmen özellikle infant ve çocuklarda ciddi hemodilüsyon ve akut inflamatuvar yanıtı neden olan nonfizyolojik bir durumdur. Postoperatif kanama kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılarak yapılan kalp cerrahisi ameliyatlarından sonra sık rastlanılan bir komplikasyondur (1,2).

Siyanotik kalp hastalığı bulunan ve kardiyopulmoner bypass cihazı kullanılarak açık kalp ameliyatı yapılması planlanan çocuk hastalar için postoperatif kanama riski daha da artmış olarak bulunmaktadır (2). Bunun nedeni çoğunlukla siyanotik çocukların kompleks kardiyak patolojilerinin olması ve buna bağlı olarak preoperatif dönemde ciddi koagülasyon anormalliklerinin bulunmasıdır. Bu artmış riskin bir diğer nedeni ise kompleks kardiyak patolojilerde uygulanan tüm düzeltme prosedürlerinde KPB sürelerinin uzun olması ve bu prosedürler sırasında daha derin hipotermi (26-28 C°) uygulanmasıdır (2).

KPB pek çok mekanizmayla kanamaya eğilimi artırır, bunlar içerisinde trombosit fonksiyonlarının etkilenmesi önemli bir nedendir (3,4). Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %10-20'sinde hemostazda bozulma olur. KPB esnasında fibrinojen, protein S ve protein C değerlerinde azalma olur. Protein C mevcut trombini, dolaşımdan hızla uzaklaştırır. Protein C değerinin KPB esnasında azalması koagülasyon sisteminin aktivasyonunda önemli rol oynar. Fibrinolitik aktivitenin artışı ise tPA'daki (doku plasminojen aktivatörü) artışla ilgilidir. Yani KPB esnasında önce koagülasyon aktivasyonu daha sonra da fibrinolizis aktivasyonu olur. KPB esnasında, kanın ekstrakorporeal dolaşımın nonendotelial yapay yüzeyi ile sürekli temasının olası sonucu platelet adezyonu ve protein yıkımıdır. Eritrosit membranlarının denatürasyonu ADP salınımına yol açar, bu da agregasyona neden olur. KPB devresinin yapay yüzeylerinin albumin ile kaplanması ile plateletlerin sentetik yüzeylere affinitesi azalmaktadır (3,5).

KPB devrelerinin daha az sıvıyla doldurulabiliyor hale getirilmesi (başlangıç solüsyonu miktarının azaltılması), ultrafiltrasyon tekniklerinin kullanılması ile KPB nin zararlı etkileri azaltılmaya çalışılmaktadır (2).

KPB sırasında kullanılan başlangıç solüsyonunda kristalloid ve kolloid solüsyonlar kullanılabilir. Başlangıç solüsyonuna kolloid eklenmesinin nedeni kolloid ozmotik basıncı sağlayarak doku dışına sıvı kaçışını ve sıvı retansiyonunu azaltmaktır (6). HES (130/ 0,4) solüsyonu, intravasküler hacim genişletici ve erişkinlerde kardiyopulmoner bypass başlangıç solüsyonu olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (7,8). Ancak HES solüsyonunun intravasküler hacim genişletici olarak kullanılması, özellikle kardiyak hastalarda koagülasyon anormalliklerine yol açabilmektedir (9-11). HES solüsyonları içindeki büyük moleküllerin vwf ve faktör 8 ile etkileşime girmesi sonucu hemostatik sistemde bozulmalara yol açtığı ve fibrin formasyonu ve platelet fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir (12). HES (130/ 4,0) solüsyonunun çocuklarda KPB başlangıç solüsyonu olarak kullanılmasıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışma, açık kalp cerrahisi planlanan siyanotik çocuk hastalarda kardiyopulmoner bypassta (KBP) başlangıç solüsyonu olarak kullanılan HES (130/ 0,4) solüsyonunun koagülasyon parametrelerine etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Konjenital kalp hastalıkları bin doğumdan sekizinde görülür. Doğumda en sık görülen lezyon ventriküler septal defekt (VSD) tir, bunu azalan sıklıkla büyük arterlerin transpozisyonu, Fallot tetralojisi, aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp sendromu, patent duktus arteriyozus (PDA), endokardiyal yastık defektleri ve dektrokardi izler. Etkilenen yenidoğanların çoğunluğu normal gebelikte uygun gelişim göstermiş terme ulaşan bebeklerdir.

Konjenital kalp hastalıkları fizyolojileri temel alınarak üç grupta incelenebilir.

1) Darlık: Aort Darlığı, Pulmoner Darlık, Aort Koarktasyonu vb.

2) Şant: a)Sağdan sola şant: Fallot tetralojisi, Büyük arter transpozisyonu vb.

b)Soldan sağa şant: PDA, VSD, ASD, AV Kanal vb.

3) Mixed: Trunkus Arteriyozus, Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş, Hipoplastik Sol Kalp Sendromu vb.

Her bir kategori üç patofizyolojik durumun en az birine uyar; ventriküler hacmin aşırı yükü, ventriküler basıncın aşırı yükü veya hipoksemi. Bu patofizyolojik durumlar miyokard yetmezliği ile veya pulmoner vasküler hastalıklarla sonuçlanabilir (13-15).

Özellikle siyanotik hastalarda kronik hipokseminin uzun dönem kompanzasyonunda organ perfüzyonunda major bir redistribüsyon gelişir. Kalp, beyin ve böbreklere olan akım artarken splanknik dolaşım, deri, kas ve kemiklere akım azalır. En belirgin komplikasyonlar ise palyasyon uygulanan ya da defektleri tamir edilmemiş hastalarda somatik büyüme hızının azalması, artmış metabolik hız ve hemoglobin konsantrasyonundaki artıştır. Konjenital kalp hastalık cerrahisinde amaç, 1) dolaşımın fizyolojik hale getirilmesi, 2) akımdaki obstrüksiyonların rahatlatılması, 3) ventriküler hacim ve fonksiyonun korunması, 4) beklenen yaşam süresinin normalize edilmesi ve 5) yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Bu amaçları sağlamaya yönelik cerrahi prosedürler son derece çeşitli ve komplekstir. Cerrahinin

yapılacağı zamanı medikal gereklilik, fizyolojik ve teknik uygunluk, ve optimal sonuç belirler (16,17).

## **2.2.KARDİYOPULMONER BYPASS**

### **2.2.1.Tarihçe ve genel bakış**

Dr. John Gibbon, 6 Mayıs 1953 te ilk defa olarak mitral stenozlu genç kadın hastayı kardiyopulmoner bypass kullanarak tedavi etmiştir. Bu başarı, Dr. Gibbon ve arkadaşlarının 15 yıl kadar ekstrakorporeal dolaşım ve solunum desteği sağlayacak bir aparat üzerindeki çalışmaları sonucunda sağlanmıştır.

KPB ve kardiyak cerrahinin tarihçesine göz atıldığında bu "hayat kurtarıcı" teknolojinin üç aşamada ortaya çıkarıldığı görülmektedir. 1950'li yıllarda kardiyak cerrahlar KPB pompasını ilk olarak konjenital kalp hastalığı olan hastalara adapte etmişlerdir. İkinci aşamada kalp kapak hastalıklarının onarılması amacıyla KPB kullanılmaya başlanmıştır. 1960 yılında Starr ve Edwards prostetik kapakları başarıyla tanımlamışlardır. Daha sonraki yıllarda özellikle ileri yaştaki hasta popülasyonunun artmasıyla KPB eşliğinde myokard revaskülarizasyonu operasyonlarının sayısı artmış ve bu sayede KPB da gelişmeler hızlanmıştır (18,19).

KPB sırasındaki primer hedef, sistemik perfüzyonu ve oksijenizasyonu sağlamaktır. KPB devresi dört ana fonksiyonu yerine getirmek amacıyla düzenlenmiştir. Bunlar; oksijenizasyon, karbondioksit eliminasyonu, kan dolaşımı, sistemik soğutma-ısıtma ve kansız bir cerrahi saha sağlamak amacıyla kanı kalpten uzaklaştırmaktır. KPB devresi bileşenleri oksijenatör, venöz rezervuar, ısı değiştirici, venöz ve arteriyel kanüllerden oluşur (20-22). Tipik olarak, venöz kan yer çekiminin etkisiyle sağ kalpten rezervuara drene olur. Bu rezervuar, bütün kanın, ek sıvıların ve ilaçların karışımını içerir. Kan, venöz rezervuardan oksijenatöre ve sıcaklık değişimini sağlayan bir üniteye pompalanır. KPB devresinin ek bileşenleri, kardiyotomi aspiratörü, kardiyopleji devresi, kan-gazı monitörleri, hava kabarcıklarını tespit eden bir detektör, basınç monitörleri ve kan örneği almak için portlardır (21,22).

### **2.2.2. Kardiyopulmoner bypassın organlar üzerine etkileri**

KPB, son yıllardaki gelişmelere rağmen özellikle infant ve çocuklarda ciddi hemodilüsyon ve akut inflamatuvar yanıtı neden olan nonfizyolojik bir durumdur (5). KPB dolaşımı kontrol eden normal refleksleri ve kemoreseptörleri etkileyerek koagülasyonu başlatır, kan hücrelerini aktive eder, hücre sinyal proteinlerinin, vazoaaktif ve sitotoksik moleküllerin dolaşıma girmesine ve çok miktarda mikroemboli oluşmasına neden olur (23,24). Venöz basınç artar, plazma onkotik basıncı azalır, akım nonpulsatildir ve vücut sıcaklığı uç derecelere kadar düşürülebilir (23).

Rejyonel perfüzyonun bozulması, mikroemboliler, artmış interstisyel sıvı, sitotoksik maddeler nedeniyle fizyolojik kontrolü bozulan doku ve organlarda geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre hasarları ortaya çıkar ve bunların sonucunda multipl organ disfonksiyonu gelişebilir (23-25).

#### **2.2.2.1. SSS üzerine etkiler**

Beyin bütün vücut aktivitesini kontrol ettiği için, küçük hasarlar bile fark edilir fonksiyonel kayıpların gelişmesine neden olabilir. Bölgesel hipoperfüzyon, ödem, mikroemboli ve dolaşımdaki sitotoksinlerin neden olduğu kognitif fonksiyon kayıpları, davranış değişimleri, hastanın hayat kalitesini değiştirebilen/ değiştirmeyen psikolojik değişiklikler oluşabilir. Bu değişiklikler radyolojik bulgu vermeyen enfarkt alanları sonucu meydana gelebilir (23-30).

KPB sırasında uygulanan sistemik hipotermimin iskemik olaylara karşı koruyucu olabildiği ve serebral oksijen ihtiyacını azaltarak enfarkt alanını sınırlayabildiği düşünülmektedir (29-31).

Ortalama arteriyel basınçlar 50-150 mmHg arasında olduğunda serebral otonöregülasyon ile sabit bir kan akımı ve oksijen sunumu sağlanabilir (29,32). Hipotermik KPB sırasında serebral otonöregülasyonun alt limiti 20-30 mmHg dır. Bu konuda yapılan çalışmalar KPB sırasında gelişen hipotansiyon ve postoperatif

nörolojik bozulma arasında ilişkiye dikkat çekmektedirler. Çalışmaların sonuçları serebral otonöregülasyon ile ilgili bilgilerimizle birleştirildiğinde 50 mmHg'nın KPB sırasında serebral perfüzyonun korunması açısından güvenli sınır olduğu kabul edilmektedir (33).

#### **2.2.2.2. Kardiyak etkiler**

KPB sırasında kalp, diğer organ ve dokularda olduğu gibi, mikroembolilere, proteaz ve kimyasal sitotoksinlere, aktive nötrofil ve monositlere ve KPB öncesi veya sonrasında bölgesel hipoperfüzyona maruz kalır (23, 32, 33).

Persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz myokard perfüzyonu, ventrikülün aşırı gerilmesi veya kollapsı, koroner emboli, katekolaminler, aortik kros klemp ve reperfüzyon sonucu myokard hasarı gelişebilir (34).

Postoperatif kardiyak disfonksiyonunun, kardiyopulmoner bypassa, iskemi-reperfüzyon hasarına, direkt cerrahi travmaya, tedavi edilmeye çalışılan kardiyak hastalığa mı yoksa preload veya afterload'un myokardın kasılma fonksiyonuna uyumsuzluğuna mı bağlı olduğunu ayırt etmek zordur (35).

Diğer bir ifadeyle, myokard fonksiyonlarını iyileştirmek amacıyla yapılan cerrahi sırasında myokardiyal hasar ortaya çıkabilmektedir (36).

#### **2.2.2.3. Renal etkiler**

KPB sırasında renal kan akımında ve vasküler dirençte %30 oranında azalma olur (37). KPB sonrasında ise; hipotermi, nonpulsatil perfüzyon ve düşük ortalama arteriyel basınçlarına bağlı olarak anjiotensin, renin, katekolamin ve antidiüretik hormon düzeylerinde artış oluşur. Dolaşımdaki bu hormonlar renal vazokonstriksiyonu artırır ve bu nedenle renal kan akımı azalır. Pediatrik kardiyak cerrahi sonrası akut renal yetmezlik insidansı %8 civarındadır. Glomerüler filtrasyon hızı, kreatinin klirensi ve medüller konsantrasyon yeteneği özellikle yenidoğanlarda

KPB sonrası belirgin olarak azalır. KPB sonrasında daha büyük çocuklara kıyasla yenidoğanlarda belirgin bir sıvı retansiyonu gelişir (38,39).

KPB sırasında meydana gelen hemodilüsyonun ise glomerüller ve tübüler disfonksiyon üzerinde olumlu etkileri vardır. Hemodilüsyon, renal kan akımını, su ve kreatin klirensini, glomerüler filtrasyonu ve idrar çıkışını artırır, renal kortekste kan akımının korunmasını sağlar (38,40).

#### **2.2.2.4. Pulmoner etkiler**

KPB sonrasında pulmoner disfonksiyon sık görülmesine rağmen patogenezi tam olarak anlayamamıştır. Genel anlamda akciğer hasarı, lökosit ve kompleman aktivasyonuna bağlı inflamasyon cevabı gelişmesi ile ya da sürfaktan kaybına bağlı mekanik hasar ve buna bağlı atelettazi gelişmesi ve akciğer hacimlerinin azalması nedeniyle gelişir (24). Hemodilüsyon, dolaşımdaki plazma proteinlerini azaltır ve bu nedenle intravasküler onkotik basınç azalır. İntravasküler sıvı damar dışına çıkma eğiliminde olur (41). Hipotermik KPB, kompleman aktivasyonu ve lökosit degranülasyonuna neden olur. Lökositler ve kompleman aktivasyonu kapiller-alveolar membran hasarı ve mikrovasküler disfonksiyon pulmoner vasküler direncinin artmasına neden olur (42).

Artmış interstisyel akciğer sıvısı ve sekresyonu, değişmiş sürfaktan yapısı nedeniyle, operasyonun sonunda pulmoner kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır ve solunum işi artar. Bütün bu değişiklikler bölgesel atelettaziyi, enfeksiyona eğilimi artırır. Fizyolojik arteryel-venöz şantların artması sonucu sistemik PaO<sub>2</sub> azalır (23,43).

Hastaya ait faktörler ve kardiyak cerrahinin kendine özel etkileri KPB ile birleştiğinde operasyon sonu erken dönemde akciğer hasarına neden olabilmektedir. Kronik sigara içiciliği ve amfizem, kas güçsüzlüğü, pnömoni, preoperatif pulmoner ödem ve altta yatan respiratuar hastalıklar postoperatif pulmoner disfonksiyon oluşmasına katkıda bulunan faktörlerdir (23).

### **2.2.2.5. Endokrin sistem üzerine etkiler**

KPB, plazmada belirgin vazoaktif moleküller ve stres hormonlarının ölçümüyle de gösterilebileceği gibi hastada ciddi bir stres cevabı yaratır. Hipotermi, hemodilüsyon ve nonpulsatil akıma bağlı olarak insulin, prostaglandin, renin salınımları belirgin olarak artar ve yaygın katekolamin deşarjı görülür. Plazmada artmış katekolamin düzeylerinin bir başka nedeni ise KPB sırasında katekolaminlerin primer klirensinin gerçekleştiği organlar olan kalp ve akciğerlerin devre dışı kalmasıdır (44,45).

Özellikle yenidoğanlarda perioperatif dönemde en sık karşılaşılan sorun hipoglisemidir. Azalmış hepatik glikoneogenez glikojen depolarının azlığı ile birleştiğinde yenidoğanı hipoglisemi gelişimi açısından artmış riskle karşı karşıya bırakmaktadır. Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda, azalmış sistemik perfüzyon hepatik biyosentezin bozulmasına ve glikoz üretiminde azalmaya yol açabilmektedir. KPB sırasında hipogliseminin etkileri hipotermi, CO<sub>2</sub> düzeyindeki değişimler ve serebrovasküler yanıtları değiştirebilecek diğer komplikasyonlarla birleştiğinde artmış şekilde ortaya çıkabilir. Özellikle derin hipotermi hipoglisemiyle birleştiğinde serebral otoregülasyon bozulabilir. Her ne kadar iskemi sırasında hipergliseminin yıkımı artırıcı etkileri olduğu konusunda yaygın bir görüş birliği varsa da bu konuda nörolojik tablonun kötüleşmesi ve hiperglisemi arasındaki direkt ilişkiyle ilgili çok az kanıt vardır (17,46).

### **2.2.2.6. Karaciğer üzerine etkiler**

Her ne kadar KPB sırasında mikroembolilere, sitotoksinlere ve bölgesel malperfüzyona maruz kalsa da karaciğer, fonksiyonel rezervi ve onarıcı mekanizmaları sayesinde oluşan hasarı belirgin sonuçlar ortaya çıkmadan atlatır. Çoğunlukla karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme ve hastaların %10-20 sinde orta derecede sarılık görülür. KPB sonrasında iki günden uzun süren sarılık karaciğer yetmezliğinin erken belirtisi olabilir ve bu durum artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir (44).

### 2.2.3. Yetişkin ve pediatrik kardiyopulmoner bypass arasındaki farklar

Kardiyopulmoner bypassın yenidoğanlar, infantlar ve çocuklar üzerindeki fizyolojik etkisi yetişkinlerden belirgin olarak farklıdır. Küçük yaştaki hastalarda yapılan düzeltmenin karmaşıklığı nedeniyle cerrahi sırasında bypass tekniklerinde belirgin değişikliklere ihtiyaç duyulur. Yenidoğan, infant ve çocuklarda kardiyopulmoner bypass yaklaşımındaki güncel uygulamalar sıcaklık, hemodilüsyon, sistemik perfüzyon basıncı ve akım düzeylerindeki uç değişiklikleri içermektedir (17). Bypass tekniklerinin bu kadar yaygın olarak kullanılıyor olmasına rağmen major organ sistemleri üzerine fizyolojik etkileri yeni yeni anlaşılmaya başlanmaktadır.

KPB sırasında pediatrik hastalar, yetişkinlerde uygulanmayan sıcaklık, hemodilüsyon (dolaşımdaki kan hacminin üç-beş katı), düşük perfüzyon basınçları (20-30 mmHg) ve pompa akım hızlarında geniş bir varyasyon ile karşı karşıya kalırlar. Bu parametreler normal fizyolojiden farklıdır ve normal organ fonksiyonlarının KPB sırasında ve sonrasında korunmasını etkiler. Bu değişikliklere ek olarak glukoz metabolizması, kanül yerleştirilmesi, aortapulmoner kollaterallerin varlığı ve hasta yaşı KPB sırasında organ fonksiyonlarını etkileyen faktörlerdendir. Her ne kadar yüzeysel olarak benzer olsalar da çocuklardaki KPB devreleri erişkinlerden belirgin olarak farklıdır. Bütün bu nedenlerle de çocuklarda KPB a fizyolojik cevap belirgin olarak farklıdır (17).

#### 2.2.3.1. Sıcaklık

Kardiyak cerrahi sırasında organ fonksiyonlarının korunması amacıyla hipotermi uygulanır. Bu amaçla çocuklarda kardiyopulmoner bypassa 3 metod uygulanır: Orta derecede hipotermi (25-32° C), derin hipotermi (<18° C) ve derin hipotermik sirkülatuar arrest (DHSA) (17).

Orta derecede hipotermi en çok yaşça büyük çocuklar ve adolesanlarda uygulanır, yenidoğan ve kompleks kardiyak tamir yapılacak infantlarda ise derin hipotermi (18° C altında) uygulaması daha çok tercih edilir. Sistemik hipotermi, total

vücut oksijen tüketimini azaltır. Vücut sıcaklığındaki her 1° C lik azalma, total-vücut ve beyin oksijen tüketimini %6-7 oranında azaltır (22).

### **2.2.3.2. Hemodilüsyon**

KPB başladığında, hastanın eritrosit kütlesi başlangıç solüsyonuyla seyredildiği için, kandan fakir başlangıç solüsyonu normovolemik hemodilüsyona neden olur. Sistemik hipotermi ve hemodilüsyon beraber olduğunda yüksek periferik vasküler dirence bağlı yüksek hat basıncı oluşmadan mikrovasküler akım sağlanabilir (22).

Hemodilüsyon eritrosit kütlesinin azalmasına bağlı olarak viskositeyi de azaltır. Hipotermide ise kan vizkositesi belirgin olarak artarken akım azalır. Küçük damarların oklüzyonu ve doku perfüzyonunda bozulma gelişebilir (22).

KPB sırasında düşük sıcaklıklarda, hematokrit seviyesinin %15 kadar düşürülmesiyle akım hızları ve perfüzyon basıncı sağlanmak koşuluyla yeterli oksijen taşınması sağlanabilmektedir. Sistemik hipotermi ile kombine edildiğinde, %20-25 arasındaki hematokrit seviyelerinde, çocuklarda ve erişkinlerde total-vücut oksijen sunumu bozulmaz (22).

Hemodilüsyon yapılmasının bir başka amacı ise transfüzyon ilişkili komplikasyon ve hastalıkların önlenmesidir. Bu amaçla çeşitli kan içermeyen başlangıç solüsyonları kullanılmaktadır. Kolloid olmayan başlangıç solüsyonlarının kullanılmasıyla kolloid ozmotik basınç %25-50 oranında azalır ve bu durum özellikle pediatrik hastalarda daha fazla etki gösterir. Düşük onkotik basınçlar beyin de dahil olmak üzere bütün dokularda yaygın ödem oluşumuyla ilişkilendirilmektedir (45).

### **2.2.3.3. Başlangıç Hacmi**

KPB de kullanılan ekstrakorporeal perfüzyon hatlarını doldurmak ve sistemden havayı atabilmek için belli miktarda sıvı gerekmektedir. Bu amaçla dengeli elektrolit solüsyonları (pH sı ve iyon dağılımı plazmaya benzer), nişasta

içeren solüsyonlar, eritrosit süspansiyonları gibi solüsyonlar başlangıç solüsyonu olarak kullanılabilir (36).

Başlangıç solüsyonunun hacmi oksijenatörün, venöz rezervuarın ve hatların boyutlarına göre değişir. Küçük hacimler genellikle infant ve çocuklarda kullanılır. Çocuklarda başlangıç solüsyonunun miktarı aşağıdaki formülle hesaplanır (22):

$$(\text{Kan volümü} \times \text{Vücut ağırlığı}) \times \left[ \frac{\text{Hastanın Hct}}{\text{İstenilen Hct}} - 1 \right]$$

80-85 ml/kg <10 kg ağırlık için, 75-80 ml/kg 10-20 kg arası için ve 70-75 ml/kg >20 kg ağırlık olarak kabul edilmektedir.

Ağır anemi dışında başlangıç solüsyonları genellikle kandan fakirdir. Daha önceki hematik başlangıç solüsyonları, kanın splankik yatakta göllenmesi ile şok tipi bir sendromla karakterize “homolog kan sendromuna” neden olmuştur. Bunun nedeni muhtemelen verici ile alıcı ve çok sayıdaki verici üniteleri arasındaki uygunsuz reaksiyonlar ile ilişkilidir (22).

Basit başlangıç solüsyonları, kristalloid veya kristalloid-kolloid kombinasyonlarıdır. Kristalloid başlangıç solüsyonu genellikle laktatlı ringer solüsyonları olup kristalloid-kolloid başlangıç solüsyonu ya da %5-25 albumin ya da %6 lık hidroksietilnişasta eklenmiş laktatlı ringer solüsyonlarıdır (22).

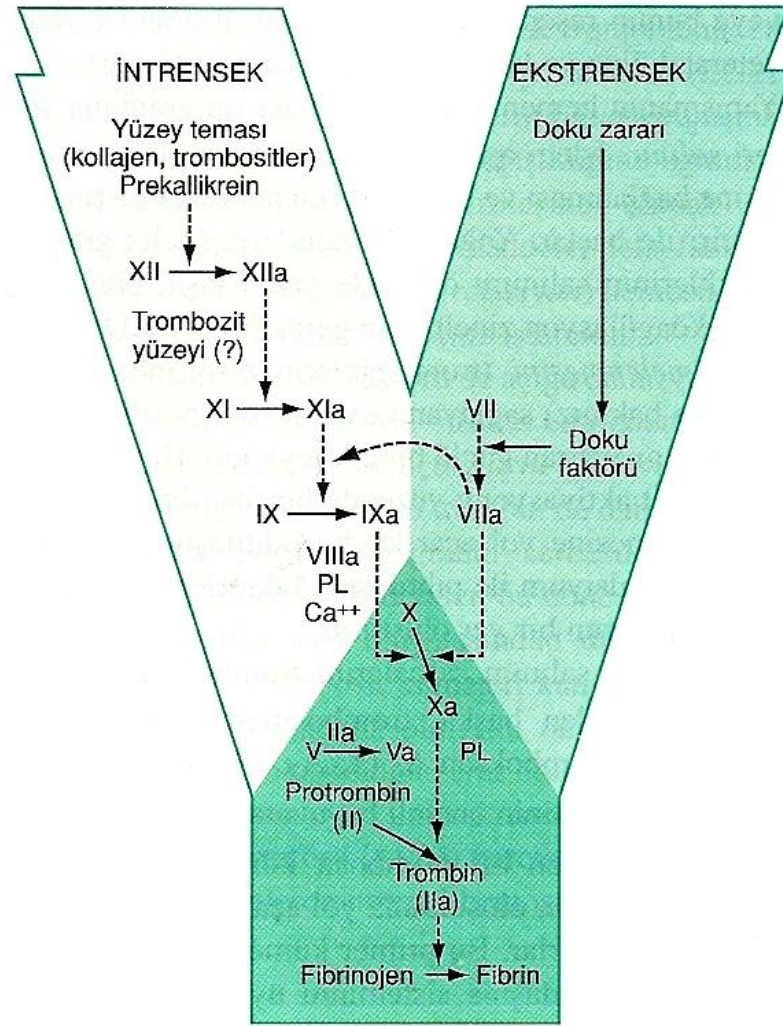
Kristalloid başlangıç solüsyonu alanların erken postoperatif dönemde kilo alımı ve pulmoner şant fraksiyonu, kristalloid-kolloid başlangıç solüsyonu alanlara göre daha fazladır (47). Başlangıç solüsyonu olarak hidroksietilnişasta kullanımının klinikte ihmal edilebilir protrombin zamanı uzaması ve trombosit sayısında azalma yaptığı gösterilmiştir (48). Albumin eklenen başlangıç solüsyonlarının idrar hacmini azalttığı ve KPB daki serbest su klirensinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (22). Ancak, pediatrik hasta grubunda başlangıç solüsyonlarının içeriğinin organ ve sistemler üzerindeki etkisi konusunda çok az bilgi bulunmaktadır (49).

Pediyatrik KPB sırasında başlangıç solüsyonları çok büyük önem kazanmaktadır, çünkü çocuklarda başlangıç hacmi/ kan hacmi orantısız şekilde yüksektir. Yetişkinlerde, başlangıç hacmi hastanın kan hacminin %25-33 ü kadar olurken, yenidoğan ve infantlarda başlangıç hacmi hastanın kan hacminin %200 ünü geçebilir. Bu nedenle fizyolojik olarak dengeli bir başlangıç solüsyonu sağlamak ve hacmi mümkün olduğu kadar sınırlamaya dikkat etmek gerekir. Pediyatrik başlangıç hacimleri çoğunlukla, değişken düzeylerde elektrolit, kalsiyum, glukoz ve laktat düzeylerine sahip solüsyonlarla sağlanmaktadır. Başlangıç solüsyonu büyük ölçüde banka kanı ile sağlanıyorsa elektrolit, glikoz ve laktat düzeyleri yüksek olacaktır. Başlangıç solüsyonlarının diğer bileşenleri genellikle mannitol, bir tampon solüsyonu (sodyum bikarbonat veya trishydroxymethylaminomethane (THAM)) ve steroidlerdir (17).

Infantlarda KPB sırasında ileri derecede dilüe olmuş prokoagülanların seviyesini yükseltmek amacıyla pompaya taze donmuş plazma veya tam kan eklenmesi söz konusu olabilmektedir (17).

### **2.3. HEMOSTAZ**

Hemostaz, mekanizması üç bölüme ayrılmış bir fonksiyondur; 1. kan damarının bütünlüğü, 2. trombositler 3. koagülasyon mekanizması. Kanamanın durması için bu üç alanın normal fonksiyonu gereklidir (50). Kan damarı travmatize olduktan sonra travmanın etkisi ile damar duvarı kasılarak kan kaybını azaltmaya çalışır. Bu vazospazmda ağrı ile başlayan sinirsel reflekslerin yanında lokal miyojenik spazm ve tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) gibi lokal humoral faktörlerin salınımı da rol oynar. Vasküler yataktaki küçük delikler bu şekilde kapatılır. Trombositlerin bir araya gelmesi ile trombosit tıkaçı oluşur. Daha büyük delikler ise, trombosit tıkaçına diğer koagülasyon faktörlerinin katılması ile pıhtı oluşumu ile kapatılır. Dolaşımda bilinen 13 tane koagülasyon faktörü ve koagülasyona yardımcı olan diğer faktörler vardır. Bu şekilde doku tamir edildikten sonra oluşan pıhtı eritilir (fibrinolizis). Bu fonksiyonların hepsi ise hemostaz mekanizmalarını oluşturur (50).



**Şekil 2.1. Koagülasyon Kaskadı**

Vücut dışı dolaşımında heparinize kanın sürekli devrelerle ve kardiyak cerrahi sırasında yara dokusundaki nonendotelyal hücrelerle temas halinde olması hem ekstrinsik hem de intrinsik koagülasyon yollarını içine alan şiddetli trombotik bir uyarıya neden olmaktadır. Vücut dışı dolaşım sırasında heparin parsiyel olarak trombinin inhibe etmekte ancak trombin formasyonunu bloke etmemektedir. Bütün vücut dışı dolaşım uygulamalarında, yüksek doz heparin uygulandığında bile trombin üretilir ve sirkülasyona karışır (50).

KPB fibrinolizi aktive ederek trombosit ve koagülasyon faktörlerini bozulmasına yol açar. Ayrıca KPB sırasında uygulanan hipotermi de hemostaz

üzerine ters etkilidir. KPB sırasında hemostazı bozan nedenler aşağıdaki gibi sıralanabilir (50):

### **2.3.1. Trombosit fonksiyon bozukluğu ve Trombositopeni**

KPB, hem trombosit sayısını hem de trombosit fonksiyonlarını negatif yönde etkilemektedir. KPB başladığında hemodilüsyona bağlı olarak trombosit sayısı preoperatif düzeylerin % 50 sine iner ancak genellikle 100.000 civarında kalır (1).

KPB sırasında trombositopeni, hemodilüsyon ve hipotermiye bağlı trombositlerin splanknik sekestrasyonu sonucu gelişir. Ayrıca kardiyotomi aspiratörü, filtreler ve bubble oksijenatörlere bağlı kan-gaz ve kan-doku yüzeyi teması ise trombositlerin yıkımına neden olur. KPB aynı zamanda trombosit glikoprotein reseptör Ib ve IIb / IIIa'yı tüketir. Fibrinolitik sistem aktivasyonu da trombosit disfonksiyonuna katkıda bulunur (50). Bu durumda trombosit sayısından çok dikkat edilmesi gereken nokta trombosit fonksiyon kaybıdır. KPB a başlandıktan sonraki dakikalar içinde kanama zamanı belirgin olarak uzar ve adenozin difosfat veya kollajenle trombosit agregasyonu belirgin olarak bozulur (1).

KPB sırasında oksijenatörlerde kanın sentetik yüzeylerle teması da trombosit yıkımına neden olur ve trombosit sayısı azalır. Ayrıca kardiyotomi aspiratörleri ve arteryel filtreler ilave yüzey oluşturarak trombositlerin aktivasyonuna ve trombositlerin yıkımına yol açar (50).

Hipotermi ise hemostazı 5 yolla etkiler: 1- Splanknik dolaşımda trombosit sekestrasyonu olur. 2- Geçici trombosit disfonksiyonu oluşur; trombositlerin biçimi değişir, yapışkanlığı artar, ADP ile oluşan agregasyonu inhibe olur, tromboksan ve prostasiklin sentezi azalır. 3- Heparin benzeri inhibitör olan, protamin ile nötralize edilemeyen Faktör Xa daha aktif olur. 4- Koagülasyon faktörlerini aktive eden enzimatik bölünmeyi yavaşlatır (her 1 °C de % 7 azalır). 5- Fibrinolizisi artırır. Vasküler endotelde hipoterminin oluşturduğu hasar tromboplastin salınımına yol açar. Bu da fibrin formasyonunu teşvik ederek fibrinolizisi aktive eder. Disfonksiyon

hipoterminin derecesi ile ilişkilidir. In-vitro olarak 33 °C altında trombosit agregasyonu bozulur (50).

### **2.3.2. Koagülasyon faktörlerinin azalması**

KPB a başlandıktan kısa bir süre sonra, koagülasyon faktörleri (II, V, VII, IX ve XIII) ün plazma konsantrasyonlarında belirgin azalma ortaya çıkar (1). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte sadece faktör V düzeyleri hemostaz için yeterli olduğu düşünülen seviyenin üzerinde kalır. Genellikle bütün koagülasyon faktörleri (fibrinojen hariç) KPB sonrasındaki 12 saat içinde normal düzeylerine dönerler (1).

### **2.3.3. Fibrinolizis**

KPB fibrinolitik yolu aktive eder. Bu aktivasyon heparinin dozu ve kan konsantrasyonu ile ilişkili değildir. Protrombinin fibrinopeptid fragmanlarına dönüşümü ve trombin-antitrombin kompleksi (TAT) trombin aktivasyonunun devam etmesine neden olur. Trombin aktivasyonu ise fibrinolitik aktivite ile sonuçlanır. KPB sırasında plazminojen aktivatör konsantrasyonu artar. Plazminojen aktivasyonu sadece fibrin formasyonunun olduğu yerde, vücut dışında oluşur ve sistemik fibrinolizis veya tüketim koagülopatisi oluşmaz (50). Ancak kardiyojenik şok, sepsis veya crush sendromu durumlarında tüketim koagülopatisinin ortaya çıkabildiği ve bu durumun trombositopeni ve hipofibrinojenemi ile ortaya çıktığı unutulmamalıdır (1).

### **2.3.4. Perfüzyon Devresindeki Reaksiyonlar**

Vücut dışı dolaşım sırasındaki tüm uygulamalar ve kanın nonendotelial hücre yüzeyi ile teması trombin oluşumuna yol açar. Ayrıca KPB sırasında trombin antitrombin kompleksi (TAT) progresif olarak artar. Trombin trombinaz üretimini artırır. Sitokinler ve trombomodulin /protein C antikoagülan yolu inhibe eder ve tip I plasminojen aktivatör inhibitörlerinin üretimini stimüle eder. Özellikle KPB süresinin uzadığı kompleks kardiyak cerrahide kanın yüzeye temas süresi daha uzundur. Trombin oluşumu kullanılan antikoagülanın tipine ve miktarına, kan-biyomateryal etkileşim yüzeyine, yüzey ile temas süresine, perfüzyon devresi

içindeki türbülansa, durgunluğa ya da kavitasyona göre değişiklik gösterir. Isı ve biyomateryal yüzeyin trombozistans olması ise daha az etkilenir. Heparin ise trombin formasyonunu direkt olarak inhibe etmez (50) .

### **2.3.5. Antikoagülasyon ve Kardiyopulmoner Bypass**

KPB, 5 plazma protein sistemini ve kan hücrelerini aktive eder.

Sistemler:

1. Kontakt sistem → Kallikrein
2. İntrensek koagülasyon yolu
3. Extrensek koagülasyon yolu
4. Kompleman sistemi
5. Fibrinolitik sistem

Hücreler:

1. Trombosit; tromboksan A2 salgılanır
2. Nötrofil; aktive olan nötrofiller akciğerde birikir, kapiller geçirgenlik artar ve hücreler arası ödem gelişir.
3. Monosit; sitokinleri salar (IL-1, 2, 4, 6, 8).
4. Endotel hücreleri; NO, PGI<sub>2</sub>, endotelin, PAF ve t-PA salgılar, kanama oluşur.
5. Lenfositler; sayıları azalır, T hücrelerinin fonksiyonlarını bozar ve enfeksiyon gelişir.

Vücut dışı dolaşım ve KPB' in antikoagülasyon sağlanmadan yapılması mümkün değildir. KPB'taki tüm uygulamalar, geniş prokoagülan yüzey ve kanın nonendotelial hücre yüzeyi ile teması dolaşımdaki doğal antikoagülanları (antitrombin, protein C, S ve plazmin gibi) etkileyerek devre içinde trombus ve trombin oluşumuna neden olur. Trombin vücut dışı dolaşımda yüksek akım ve küçük yüzey alanlarında oluşabilirken, trombusun görünür hale gelmesi için diğer

prokoagülanların da (cerrahi sahadan gelen kan) varlığı gerekmektedir. KPB sırasında trombin-antitrombin kompleksi de progresif olarak artar. Ayrıca sitokinler, IL-1 beta ve TNF-alfa (prokoagülanlar) trombomodulin yolunu inhibe eder ve tip I plazminojeni aktive eden inhibitörlerin üretimini stimüle eder (50).

KPB ve vWF ün konsantrasyonu ve multimerik kompozisyonu arasında tam olarak anlaşılammış kompleks bir ilişki bulunmaktadır. KPB sırasında hemodilüsyondan bağımsız olarak düşüş gösterir. KPB sonrasında ise vWF ün total plazma konsantrasyonları artış gösterir (1). KPB, belirgin bir şekilde trombojenik bir uyarıya neden olur. KPB a başlanmadan, kardiyotomi aspiratörü kullanılmadan, kanülasyon yapılmadan ve KPB'a geçilmeden antikoagülasyonun yeterli olması esastır. Yetersiz antikoagülasyonun en dramatik sonucu kanülasyon sırasında kanüllerde ve KPB başladığında oksijenatörlerde belirgin trombus oluşumudur. Diğer bir sonucu ise KPB sona erdiğinde belirginleşen disemine intravasküler koagülasyon (DIC) olmasıdır (50).

Heparin uygulanması ampirik olarak hasta kilosu esas alınarak uygulanır ve aktive pıhtılaşma zamanı ile takip edilir. Heparin etkisini antitrombin III üzerinden gösterdiği ve prokoagülan ve inhibitör düzeyleri yaşla değişim gösterdiği için heparin dozajı değişiklik gösterebilmektedir. 1 hafta – 3 yaş arasında yüksek heparin direnci görülebilmektedir. 3 yaş civarında erişkin düzeylere ulaşıldığı varsayılmaktadır. Heparin protamin ile nötralize edilir. Ancak fazla miktarda protamin de postoperatif kanama nedeni olabilir. Yenidoğanlarda protamin ihtiyacının fazla olduğu bu durumun yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir. Heparinin hepatic klirensi, organların immatüritesine bağlı olarak gecikebilir (51).

Pediyatrik kardiyak cerrahide KPB sonrası kanama belirgin bir problem olmaktadır. Özellikle pediyatrik hastalarda hemostazın sağlanması zor olmaktadır (51).

KPB pompasına giren yenidoğanlar, infantlar ve çocuklarda yaşça daha büyük hastalara göre daha yüksek postoperatif kanama riski bulunmaktadır. Bu durum birçok faktörden kaynaklanmaktadır. Bunlardan ilki, nonendotelize

ekstrakorporeal dolaşım ile karşılaşmanın yüksek olması ve bu nedenle yüksek bir inflamasyon cevabının gelişmesidir. Bu inflamasyon yanıtı hasta yaşıyla ters orantılıdır. Hasta yaşı küçüldükçe inflamasyon yanıtı artar. Kompleman ve trombosit aktivasyonu kandaki diğer protein sistemlerinin aktivasyonuna bağlıdır ve bu durum pediatrik kardiyak cerrahide hemostatik aktivasyonun bozulmasının ve kanamaya eğilimin yüksek olmasının en büyük nedenidir. İkinci olarak, yenidoğan ve infantlarda yapılan operasyonlar daha fazla rekonstrüksiyon içeren ve daha çok sütür hattı bulunan karmaşık prosedürlerdir. Erişkin kardiyak hastalara göre cerrahi kanama daha çok görülür. Aynı zamanda operasyonlar erişkinlere göre daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilir. Düşük sıcaklıklar da hemostazda defektlere neden olabilir. Üçüncü olarak, yenidoğanlarda koagülasyon sistemi daha tam olarak gelişmemiştir. Prokoagülan düzeyleri yenidoğan ve infantlarda daha düşüktür. En son olarak, siyanotik kalp hastalığı olan hastalarda KPB öncesi ve sonrasında kanamaya eğilimin artmış olduğu gösterilmiştir (51).

Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğan ve infantlarda dolaşımdaki prokoagülan ve inhibitörlerin düzeyi düşüktür. KPB'nin dilüsyonel ve trombojenik etkileri KPB sonrası hemostatik anormalliklerin oluşmasına neden olur. Lökosit ve trombositler gibi şekilli kan elemanları aktive olabilir ve prokoagülanlar KPB etkisiyle dilüe olabilir. KPB sırasında sıcaklık ne kadar düşük olursa hemostatik aktivasyon düzeyi o kadar yüksek olur (17,52).

## **2.4.KOLLOİDLER**

Kolloidler, doğal ve sentetik kolloid solüsyonları olarak üzere iki grupta incelenmektedir:

### **2.4.1. Doğal kolloid solüsyonları**

#### **2.4.1.1. İnsan Serum Albumini**

Albumin, doğal olarak bulunan bir plazma proteindir ve birçok merkezde sıklıkla kullanılmaktadır (53). Albumin, insan plazmasından elde edilir. “Güvenli” bir solüsyon olarak değerlendirilmektedir ve sıvı replasman tedavisinde hastaların en çok yarar gördükleri solüsyon olarak kabul edilmektedir (altın standart) ( 54,55).

Albuminin molekül ağırlığı 66,000-69,000 dalton arasında değişmektedir. %5 albumin izo-onkotik iken, %20-25 lik solüsyonları hiper-onkotiktir (56). Albumin etkisini intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmanlara hareketiyle gösterir. Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda kapiller permeabilite değişiklikleri olduğu için albuminin etkisi tam olarak kestirilemez (57).

#### **2.4.1.2. Taze Donmuş Plazma**

Taze donmuş plazma (TDP), donörden alındıktan sonra 6 saat içinde dondurulur ve çözülür çözülmez verilmelidir. TDP, normal düzeyde pıhtılaşma faktörleri, albümin, gamaglobulin, 400-800 mg fibrinojen, 100- 300 Ü faktör 8 içerir. ABO ve 45 yaş altı kadınlarda Rh uyumu aranır. TDP, volüm tedavisinden çok faktör yetmezliğine bağlı kanama diatezi, aşırı dozda varfarin kullanımı durumunda, immün sistem ve karaciğer hasarına bağlı koagülasyon defektleri ve yoğun kan transfüzyon sonrasında kullanılmaktadır (58).

## **2.4.2. Non-Protein (Sentetik) Kolloidler**

### **2.4.2.1. Dekstranlar**

Dekstranlar yüksek moleküler ağırlıklı lineer polisakkarit molekülleridir. İki ayrı preparatı bulunmaktadır; %6 dekstran 70 (ortalama moleküler ağırlık 70 kD) ve %10 dekstran 40. Dekstranların kullanımı sonucunda ciddi anafilaktik reaksiyonlar, koagülasyon anormallikleri, kan kros-karşılaştırmasında bozulma görülmesi sonucunda birçok merkezde kullanılmasına son verilmiştir (53).

### **2.4.2.2. Jelatinler**

Gelatinlerin iki ayrı modifikasyonu bulunmaktadır: modifiye sıvı jelatin ve üre-eklentili jelatin. Bu iki preparat arasındaki major fark elektrolit konsantrasyonlarının farklı olmasıdır. Volüm etkisi göz önüne alındığında jelatinler en az etkili kolloidlerdir (53).

## **2.5. HİDROKSİETİLNIŞASTA (HES)**

HES çok dallı bir nişasta bileşiği ve amilopektin derivativesidir. Farklı fizik ve kimyasal özelliklere sahip hidroksietilnişasta (HES) preparatları bulunmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda amilopektin alfa-amilazlarca hızla hidrolize edilerek renal yoldan atılır. Metabolik yıkımı yavaşlatmak amacıyla amilopektinin anhidroglikoz rezidüleri hidroksietil gruplarıyla değiştirilmiştir. Hidroksietilgrupları anhidroglikoz rezidülerine C2 ve C6 pozisyonlarından bağlanır. HES solüsyonları bazı özelliklerine göre sınıflandırılır. Bu özellikler:

- ✓ konsantrasyonları (%3-6-10)
- ✓ ortalama moleküler ağırlıkları
- ✓ molar substitüsyonları (örneğin Voluven® -üçüncü jenerasyon orta moleküler ağırlıklı HES solüsyonu - molar substitüsyon oranı 0,4 - her on glikoz ünitesine karşılık dört hidroksietil grubu vardır)
- ✓ substitüsyon oranı

- ✓ C2-C6 oranları: alfa-amilaz aktivitesini glikoz molekülü üzerindeki hidroksietil gruplarının pozisyonu belirlemektedir. C2:C6 hidroksietilasyon oranı HES in farmakokinetik oranı ile ilgili önemli bir faktördür. Büyük olasılıkla HES solüsyonlarının yan etkilerinden sorumludur. (ör. Dokuda birikim, kanama komplikasyonları)

HES solüsyonları sodyum ve kloridli solüsyonlar içinde çözünür. (154 mmol/L). Değişik HES solüsyonlarını ayırt etmek; bu solüsyonların plazma volüm genişletme kapasiteleri, kan reolojisi ve koagülasyon sistemi üzerine etkileri, fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak kliniğe etkilerini bilmek açısından önemlidir. HES infüzyonundan sonra öncelikle hızlı bir amilaz bağımlı yıkım gerçekleşir ve infüzyondan 24 saat sonra solüsyonun %50 si renal yoldan ekskrete edilmiş olur. Verilen dozun küçük bir bölümü interstisyel aralığa çıkar ve daha sonra redistribüsyon ve eliminasyon oluşur (53, 59).

Kardiyak cerrahide kullanılan solüsyonların metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. HES solüsyonları alfa-amilaz ile intravasküler kompartmanda yavaş metabolize edilmektedir. Daha küçük moleküller glomerüler filtrasyon ile hızla elimine edilir. HES solüsyonu tipine bağlı olarak değişen oranlarda, retiküloendotelial sistem tarafından alınır (mononükleer fagositik sistem). Son eliminasyon çok yavaştır ve bu durumun uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı HES solüsyonları tekrarlayan dozlarla ilişkili belirgin doku birikimiyle karakterizedir. HES (130/ 0,4) fizikokimyasal özellikleriyle bu anlamda diğer HES solüsyonlarından ayrılır ve dokularda daha az birikim gösterir (53).

Volüm tedavisi için kullanılan albumin de dahil olmak üzere bütün solüsyonların anafilaktik reaksiyonları başlatma potansiyelleri bulunmaktadır. Ancak HES preparatlarıyla hayatı tehdit edecek kadar ciddi anafilaktik reaksiyonların görülme sıklığı çok azdır (60).

### **2.5.1. HES Solüsyonunun Hemostaz Üzerine Etkileri**

İlk jenerasyon HES solüsyonlarının hemostazı bozduğu yönünde birçok yayın vardır. Hetastarch ın faktör VIII in koagülan aktivitesini bozarak vWF antijeni ve faktör VIII ilişkili ristosetin kofaktör düzeyini azaltarak Tip I von Willebrand sendromunu indüklediği rapor edilmiştir (61).

HES, koagülasyon kaskadını direkt faktör 8 inhibisyonu ile veya indirekt olarak hemodilüsyon yoluyla etkiler. Klinik çalışmalarda HES solüsyonlarının protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pıhtılaşma zamanı ve kanama zamanını operasyonun ilk saatinde kontrol gruplarına oranla arttırdığı ancak daha sonra değerlerin normale döndüğü gösterilmiştir (62,63).

Modern düşük-orta ağırlıkta HES solüsyonlarının hemodilüsyon dışında koagülasyon üzerine negatif etkileri olmadığını Gallandat-Huet ve arkadaşları, koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastalarda HES (130/ 0,4) ile HES (200/ 0,5) i karşılaştırdıkları çift-kör, çok merkezli çalışmalarında göstermiştir (64). Birçok klinik çalışmada diğer solüsyonlarla kıyaslandığında HES in cerrahi sonrası kanamayı belirgin olarak artırmadığı gösterilmiştir (62,63).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun HEK 08/194-50 sayılı etik kurul izni ve ebeveynlerden yazılı onam alındıktan sonra, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı işbirliği ile düzenlenmiştir.

#### 3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA

KPB kullanılarak tüm düzeltme operasyonu planlanan yaşı >6 ay olan, 20 siyanotik hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar; aynı anestezi ve kardiyak cerrahi ekip tarafından opere edildi.

Preoperatif kanama bozukluğu olan, önceden açık kalp cerrahisi geçirmiş olan, fibrinolitik ajan kullanan, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ya da revizyona alınan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara sevofluran anestezisi ile indüksiyon yapılarak intravenöz yol sağlandıktan sonra 0,1 mg/kg veküroniyüm bromid ve 2-3 mcg/kg fentanyl verilerek trakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi sevofluran %1,5-2 ve O<sub>2</sub>-hava %50-50 ile idame ettirildi. Her hastaya KBP öncesi 3 mg/kg heparin bolus yapıldı ve ACT değeri 400 sn üzerinde tutulacak şekilde heparin dozu ayarlandı.

Hastalar her grupta 10 hasta olacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrıldı.

**Grup I-Kontrol grubu.** KPB ta başlangıç solüsyonu olarak ringer laktat solüsyonu kullanıldı.

**Grup II-HES grubu.** Çalışma grubundaki hastalarda başlangıç solüsyonunda ringer laktat yerine HES (130/ 0,4) solüsyonu kullanıldı.

KPB ta başlangıç solüsyonunun hazırlanması:

KPB ta başlangıç solüsyonu hazırlanırken ilave edilecek HES veya Ringer Laktat solüsyonunun miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$(\text{Kan volümü} \times \text{Vücut ağırlığı}) \times \left[ \frac{\text{Hastanın Hct}}{\text{İstenilen Hct}} - 1 \right]$$

Kan volümü, 0-10 kg ağırlığındaki çocuk için 85 mL/kg, 10-20 kg ağırlığındaki çocuk için 80 mL/kg, 20-30 kg ağırlığındaki çocuk için 75 mL/kg, 30-40 kg ağırlığındaki çocuk için 70 mL/kg, 40-50 kg ağırlığındaki çocuk için 65 mL/kg olarak hesaplandı.

KPB devresi modifiye kaplama sistemi ve fiber membranöz oksijenatör içeren kapalı bir sistemdi. Nonpulsatil KPB akımı 2,4 ml/m<sup>2</sup> ve ortalama perfüzyon basıncı 40-60 mmHg da tutulacak şekilde sağlandı. KPB sırasında orta derecede hipotermi (28-32° C) uygulandı. Hematokrit seviyesi %20 üzerinde tutuldu. Aortik kros klemp konulduktan sonra 15-20 ml/kg soğuk kardiyopleji ve beraberinde soğuk topikal salin ile kardiyak arrest oluşturuldu. Ameliyat sonunda hastanın vücudu 37° C ye kadar ısıtıldı. KPB den ayrıldıktan sonra heparin aktivitesi 1-1,3 katı protamin ile nötralize edildi. Hastalar, operasyon bittikten sonra Kalp-Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesine alındı.

Hastaların hemoglobin değerleri >10 g/dl olacak şekilde eritrosit transfüzyonu, nötralizasyon sonrası devam eden kanama mevcut ise 20 ml/kg taze donmuş plazma infüzyonu yapıldı.

Operasyon sonrası Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde 0,1 mg/kg midazolam ile sedatize edildi. Vücut ısısı 36,5 C den yüksek, inotrop ilaç miktarı artırılmadan vücut oksijen üretimindeki artışı karşılayabilecek derecede stabil bir hemodinamisi olan, göğüs tüpü drenajı < 2 ml/kg/st olan ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg dan fazla olan hastaların kardiyak patolojisi ile uyumlu kan gazı değerleri sağlandığında ekstübe edildiler. Yoğun bakımdan ayrılma için hastaların stabil

hemodinamisi olması ve saatlik idrar çıkışının  $>0,5$  ml,  $SpO_2$  değerlerinin kardiyak patolojileri ile uyumlu olması gerekiyordu.

### 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ

İzlenen parametreler;

I. Demografik ve Klinik Veriler (yaş, cinsiyet, ağırlık, KPB süresi, aort klemp süresi, operasyon süresi, anestezi süresi, ekstübasyon ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi)

II. Koagülasyon Parametreleri

✓ INR } T1, T4, T5, T6 zamanlarında  
✓ aPTT }

✓ Hb } Tüm ölçüm zamanlarında bakıldı.  
✓ Trombosit sayısı }  
✓ Htc }

✓ ACT değerleri T1, T2, T3, T4 zamanlarında bakıldı.

- Uygulanan heparin ve protamin dozları kaydedildi.

III. Verilen Mayi Miktarı, Eritrosit ve Taze Donmuş Plazma Miktarı

IV. İnotropik ve Diüretik Ajan Gereksinimi

V. Drenaj Miktarı ve İdrar Çıkışı

VI. Karaciğer Fonksiyon Testleri (ALT, AST, GGT, ALP)

T1, T5, T6 zamanlarında bakıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verinin istatistiksel analizi, SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler T-testi ile, normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### I- Demografik ve Klinik Veriler

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; Grup I de yer alan hastaların yaş ortalamaları  $23,2\pm 15,14$ , ağırlık ortalamaları  $9,97\pm 3,12$  kg, cinsiyet dağılımları (E/K) (3/7), Grup II de yer alan hastaların yaş ortalamaları  $20,70\pm 11,24$ , ağırlık ortalamaları  $9,97\pm 3,12$  kg, cinsiyet dağılımları (E/K) (3/7) şeklinde olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.1).

İki grup arasında yaş, ağırlık, cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik verileri (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (ay)</b>	23,2±15,14	20,70±11,24	0,820
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	3/7	3/7	0,50
<b>Ağırlık (kg)</b>	9,97±3,12	9,07±2,13	0,705
<b>Aort klemp süresi (dk)</b>	73,2±21,56	60,60±24,57	0,240
<b>KPB süresi (dk)</b>	97,80±28,18	84,4±34,89	0,140
<b>Anestezi süresi (dk)</b>	298,0±60,97	293,50±70,27	0,820
<b>Ekstübasyon süresi (st)</b>	18,0±6,01	18,45±9,37	0,850
<b>YBÜ de kalış süresi (gün)</b>	3,45±1,36	3,50±1,54	0,970

Klinik veriler incelendiğinde ise, Grup II de yer alan hastaların aort klemp süresi  $60,60\pm 24,57$  dk, KPB süresi  $84,4\pm 34,89$  dk, anestezi süresi  $293,50\pm 70,27$  dk, ekstübasyon süresi  $18,45\pm 9,37$  st, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi  $3,50\pm 1,54$  gündür. Grup I de yer alan hastaların aort klemp süresi  $73,2\pm 21,56$  dk, KPB süresi

97,80±28,18 dk, anestezi süresi 298,0±60,97 dk, entübasyon süresi 18,0±6,01 saat iken, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 3,45±1,36 gündür (Tablo 4.1).

Grup I ve Grup II arasında aort klemp süresi, KPB süresi, anestezi süresi, entübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur .

## II-Koagülasyon Parametreleri

### ACT değerleri, Heparin ve Protamin Miktarları

Grup I ve II arasında emniyetli ACT düzeylerine ulaşmak için gereken heparin miktarı ve nötralizasyon için gereken protamin miktarı arasında istatistiksel anlamda fark yoktur (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2: Hastalara verilen heparin (IU)-protamin(mg) miktarı (Ort±SS).**

	Grup I	Grup II	p değeri
<b>Heparin (IU)</b>	3560±1579,16	2860±905,78	0,570
<b>Protamin (mg)</b>	48,6±18,28	39,8±11,73	0,307

Grup I de indüksiyonda ACT değerleri 134,70±15,79 sn, heparin verildikten sonra 485,60±108,79 sn, KPB ın 10.dk sında 583,60±100,91 sn ve protamin ile nötralizasyon sonrasında 149,30±25,27 sındır (Tablo 4.3).

Grup II de indüksiyonda ACT değerleri 129,90±10,85 sn, heparin verildikten sonra 612,00±240,08 sn, KPB ın 10.dk sında 544,20±115,61 sn, protamin ile nötralizasyon sonrasında ise 133,6±12,53 sn dir.

ACT değerleri incelendiğinde, her iki grupta da T1 dönemi ile karşılaştırıldığında T2-3 dönemlerinde anlamlı artış bulunmuştur (p<,05) (Tablo 4.3).

ACT değerleri açısından Grup I ve Grup II arasında T1-2-3-4 zamanlarında istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.3. Gruplara göre hastaların ACT değerleri (sn) (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>T1</b>	134,70±15,79	129,90±10,85	0,677
<b>T2</b>	485,60±108,79*	612,00±240,08*	0,082
<b>T3</b>	583,60±100,91*	544,20±115,61*	0,597
<b>T4</b>	149,30±25,27	133,6±12,53	0,257

\*: p<0,05; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

(T1:Anestezi induksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

#### **b- Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri**

Grup I de T1 de hemoglobin değeri 12,86±1,64 g/dl, T2 de 10,63 ± 2,06 g/dl, T3 de 8,89 ±1,4 g/dl, T4 de 12,1±1,55 g/dl, T5 de 11,87±1,07 g/dl, T6 da 11,18±1,15 g/dl dir (Tablo 4.4.) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.4. Hastaların hemoglobin değerleri (g/dl) (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>T1</b>	12,86±1,64	12,44±1,89	0,520
<b>T2</b>	10,63±2,06*	10,02±2,51*	0,496
<b>T3</b>	8,89±1,4*	8,35±1,79*	0,821
<b>T4</b>	12,1±1,55	10,61±2,144*	0,257
<b>T5</b>	11,87±1,07	11,27±1,25	0,821
<b>T6</b>	11,18±1,15	11,15±1,14	0,597

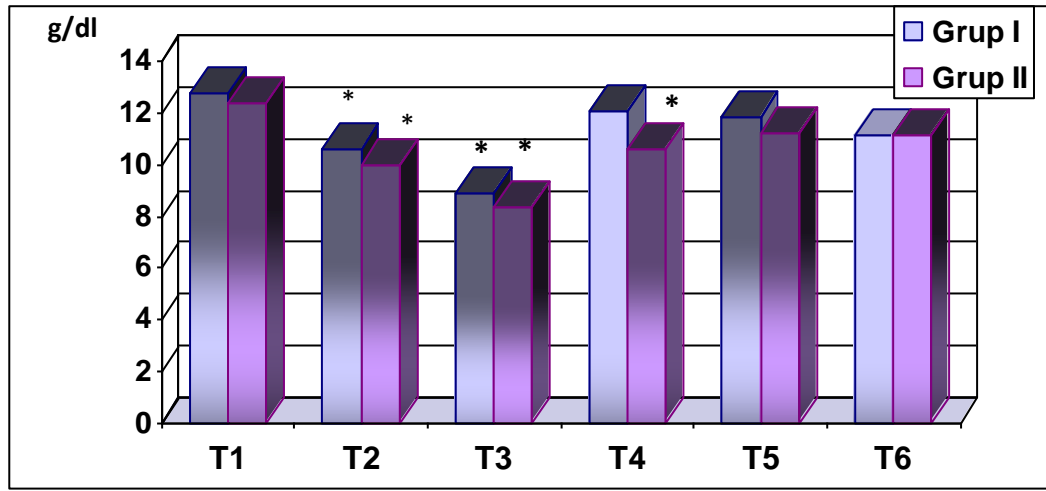
\* p<0,05; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

(T1:Anestezi induksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

Grup II de T1 de hemoglobin değeri  $12,44 \pm 1,89$  g/dl, T2 de  $10,02 \pm 2,51$  g/dl, T3 de  $8,35 \pm 1,79$  g/dl, T4 de  $10,61 \pm 2,144$  g/dl, T5 de  $11,27 \pm 1,25$  g/dl, T6 da  $11,15 \pm 1,14$  g/dl dir.

Hemoglobin değerleri grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında, Grup I de T2-3 de anlamlı düşüş görülürken ( $p < 0,05$ ), Grup II de T2-3-4 te anlamlı düşüş görülmektedir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1).

Gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel anlamda fark yoktur.



**Şekil 4.1. Hastaların hemoglobin değerleri (g/dl)**

(T1:Anestezi induksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

Grup I de T1 de hematokrit değeri  $38,27 \pm 5,49$ , T2 de  $31,42 \pm 6,49$ , T3 de  $26,17 \pm 4,32$ , T4 de  $35,34 \pm 3,83$ , T5 de  $34,35 \pm 2,89$ , T6 da  $32,38 \pm 3,27$  dir. Grup II de T1 de hematokrit değeri  $38,15 \pm 6,73$ , T2 de  $30,54 \pm 8,47$ , T3 de  $24,98 \pm 5,20$ , T4 de  $31,48 \pm 5,90$ , T5 de  $33,35 \pm 3,77$ , T6 da  $32,77 \pm 3,06$  dir (Tablo 4.5).

Grup I de hematokrit değerleri grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında, T2-3-6 da anlamlı düşüş görülürken, Grup II de hematokrit değerleri T1 ile karşılaştırıldığında T2-3-4-5-6 da anlamlı düşüş görülmektedir.

Gruplar arasında hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5. Hastaların hematokrit değerleri (%) (Ort $\pm$ SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>T1</b>	38,27 $\pm$ 5,49	38,15 $\pm$ 6,73	0,880
<b>T2</b>	31,42 $\pm$ 6,49*	30,54 $\pm$ 8,47*	0,545
<b>T3</b>	26,17 $\pm$ 4,32*	24,98 $\pm$ 5,20*	0,821
<b>T4</b>	35,34 $\pm$ 3,83	31,48 $\pm$ 5,90*	0,257
<b>T5</b>	34,3 $\pm$ 2,89	33,35 $\pm$ 3,77*	0,880
<b>T6</b>	32,38 $\pm$ 3,27*	32,77 $\pm$ 3,06*	0,545

\*  $p<0,05$ ; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

(T1:Anestezi indüksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

### **c-Trombosit Sayısı**

Grup I de T1 de trombosit sayısı 274,40  $\pm$  76,4 ( $\times 10^3$ ), T2 de 180,90  $\pm$  157,66 ( $\times 10^3$ ), T3 de 78,7  $\pm$  56,45 ( $\times 10^3$ ), T4 de 97,50  $\pm$  32,92 ( $\times 10^3$ ), T5 de 139,30  $\pm$  50,51 ( $\times 10^3$ ), T6 da 152,10  $\pm$  71,41 ( $\times 10^3$ )dir (Tablo 4.6).

Grup II de T1 de trombosit sayısı 250,0  $\pm$  74,32 ( $\times 10^3$ ), T2 de 175,1  $\pm$ 104,41 ( $\times 10^3$ ), T3 de 73,80  $\pm$ 30,70 ( $\times 10^3$ ), T4 de 90,50  $\pm$  50,67 ( $\times 10^3$ ), T5 de 151,70  $\pm$  63,26 ( $\times 10^3$ ), T6 da 156,40  $\pm$  76,55 ( $\times 10^3$ ) dir.

Trombosit sayısı grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da tüm ölçüm zamanlarında anlamlı düşüş görülmektedir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.6).

Gruplar arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel anlamda fark yoktur. ( $p>0,05$ )

**Tablo 4.6. Hastaların trombosit değerleri (  $\times 10^3$ ) (Ort $\pm$ SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>T1</b>	274,40 $\pm$ 76,4	250,0 $\pm$ 74,32	0,427
<b>T2</b>	180,90 $\pm$ 157,66*	175,1 $\pm$ 104,41*	0,496
<b>T3</b>	78,7 $\pm$ 56,45*	73,80 $\pm$ 30,70*	0,545
<b>T4</b>	97,50 $\pm$ 32,92*	90,50 $\pm$ 50,67*	0,650
<b>T5</b>	139,30 $\pm$ 50,51*	151,70 $\pm$ 63,26*	0,597
<b>T6</b>	152,10 $\pm$ 71,41*	156,40 $\pm$ 76,55*	0,821

\*  $p<0,05$ ; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

(T1:Anestezi indüksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

#### **d- INR ve aPTT değerleri**

Grup I de INR değerleri T1 de 1,18  $\pm$  0,07, T4 de 2,1  $\pm$  0,55, T5 de 1,75  $\pm$  0,36, T6 da 1,54  $\pm$  0,51 iken Grup II de INR değerleri T1 de 1,27  $\pm$  0,10, T4 de 2,17  $\pm$  0,6, T5 de 1,62  $\pm$  0,14, T6 da 1,45  $\pm$  0,28 dir (Tablo 4.7) (Şekil 4.2).

INR değerleri, Grup I de grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında T4-5-6 da anlamlı artış gösterirken, Grup II de grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında T4-5 da anlamlı artış göstermektedir ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.2).

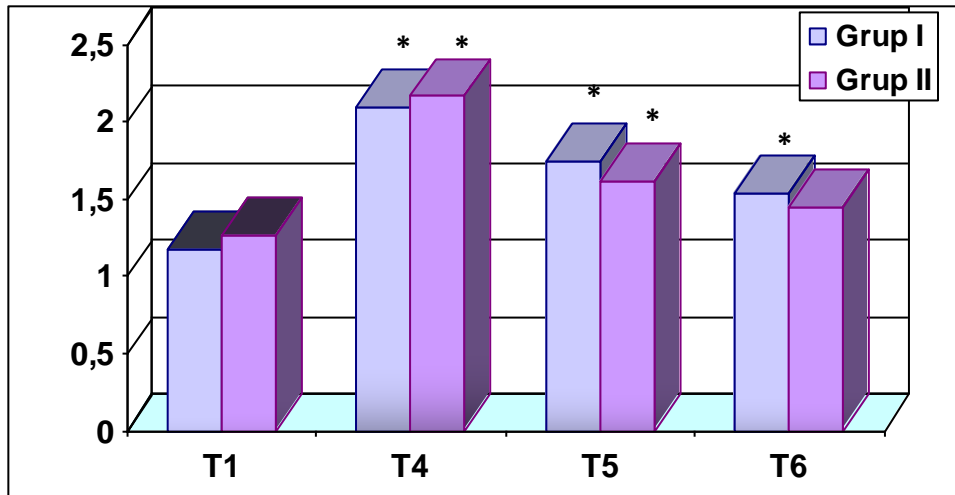
Grup I ve II arasında, INR değeri açısından istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.7. Hastaların INR değerleri (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>T1</b>	1,18 ± 0,07	1,27 ± 0,10	0,45
<b>T4</b>	2,1 ± 0,55*	2,17 ± 0,6*	0,65
<b>T5</b>	1,75 ± 0,36*	1,62 ± 0,14*	0,174
<b>T6</b>	1,54 ± 0,51*	1,45 ± 0,28	0,597

\* p<0,05; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

(T1:Anestezi induksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)



\* p<0,05; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

**Şekil 4.2. Hastaların INR değerleri**

(T1:Anestezi induksiyonu sonrası, T2:Heparinizasyon sonrası, T3:KPB başladıktan 10 dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

Grup I de aPTT değerleri T1 de  $32,97 \pm 7,83$ , T4 de  $42,58 \pm 9,17$ , T5 de  $39,45 \pm 10,41$ , T6 da  $33,34 \pm 7,66$  iken grup II de aPTT değerleri T1 de  $32,32 \pm 3,64$ , T4 de  $53,46 \pm 18,47$ , T5 de  $40,85 \pm 18,71$ , T6 da  $33,03 \pm 3,9$  dir (Tablo 4.8).

aPTT, Grup I de grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında T4-5 de anlamlı artış göstermektedir. Grup II de grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında T4-5 de başlangıç değerlerine göre anlamlı artış bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ).

aPTT değerleri açısından Grup I ve II arasında istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.8. Hastaların aPTT değerleri (sn) (Ort $\pm$ SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>T1</b>	$32,97 \pm 7,83$	$32,32 \pm 3,64$	0,82
<b>T4</b>	$42,58 \pm 9,17^*$	$53,46 \pm 18,47^*$	0,151
<b>T5</b>	$39,45 \pm 10,41^*$	$40,85 \pm 18,71^*$	0,496
<b>T6</b>	$33,34 \pm 7,66$	$33,03 \pm 3,9$	0,880

\*  $p < 0,05$ ; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

(T1:Anestezi indüksiyonu sonrası, T2: Heparinizasyon sonrası, T3: KPB başladıktan 10dk sonra, T4:Protamin sonrası, T5:Operasyondan 24 saat sonra,T6:Operasyondan 48 saat sonra)

### **III-Verilen mayi, Eritrosit Süspansiyonu ve Taze Donmuş Plazma Miktarı**

Grup I de operasyon sonunda verilen mayi  $298,0 \pm 119,05$  ml iken, Grup II de  $250,00 \pm 81,64$  ml olmuştur. Grup I de postoperatif 24.saatte verilen mayi  $599,50 \pm 250,60$  ml iken, Grup II de  $565,30 \pm 175,34$  ml olmuştur (Tablo 4.9).

24-48. saatler arasında Grup I de verilen mayi  $607,50 \pm 224,66$  ml iken, Grup II de  $553,40 \pm 204,35$  ml olmuştur.

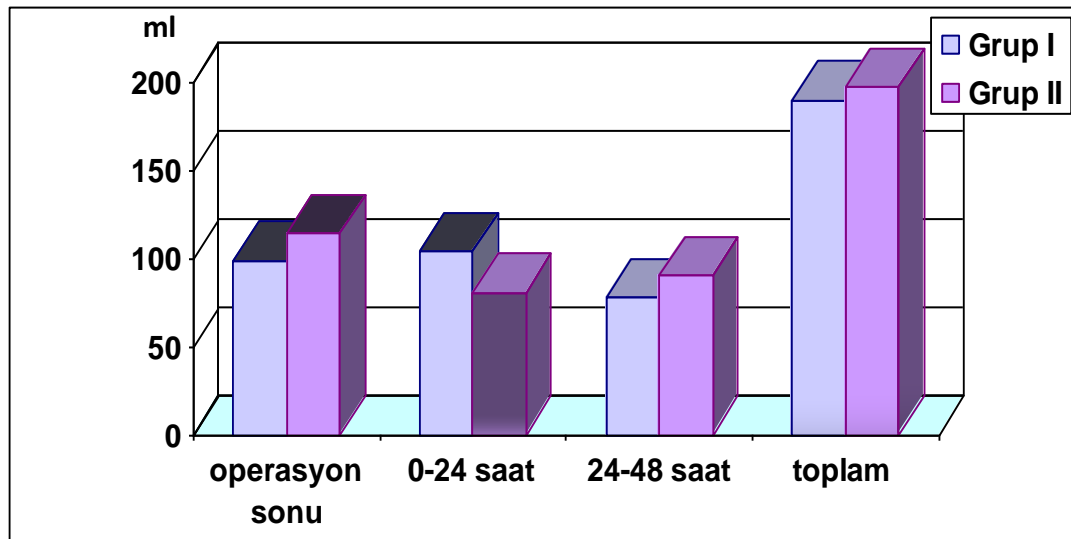
Grup I ve II arasında tüm zamanlarda verilen mayi ve toplam mayi miktarı arasında istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.9. Hastalara verilen mayi miktarları (ml) (Ort±SS).**

	Grup I	Grup II	p değeri
<b>Operasyon sonu</b>	298,0±119,05	250,00±81,64	0,207
<b>0-24 saat arası</b>	599,50±250,60	565,30±175,34	0,384
<b>24-48 saat arası</b>	607,50 ± 224,66	553,40±204,35	0,650
<b>Toplam mayi</b>	1505,00±478,88	1368,70±410,83	0,450

Grup I de operasyon sonunda verilen eritrosit süspansiyonu (ES) miktarı  $99,0 \pm 64,83$  ml, postoperatif 24.saatte  $104,0 \pm 36,4$  ml, 24-48. saatler arasında  $78,0 \pm 32,71$  ml dir. Grup II de ise operasyon sonunda verilen ES miktarı  $114,0 \pm 60,40$  ml, postoperatif 24.saatte  $80,71 \pm 44,01$  ml, 24-48. saatler arasında  $90,00 \pm 51,96$  ml dir (Tablo 4.10) (Şekil 4.3).

Her iki grup arasında toplam verilen eritrosit süspansiyonu miktarı açısından istatistiksel anlamda fark yoktur.



**Şekil 4.3. Hastalara verilen eritrosit süspansiyonu miktarı (ml).**

**Tablo 4.10.Hastalara verilen eritrosit süspansiyonu miktarı (ml) (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>Operasyon sonu</b>	99,0± 64,83	114,0± 60,40	0,539
<b>0-24 saat arası</b>	104,0±36,4	80,71±44,01	0,329
<b>24-48 saat arası</b>	78,0±32,71	90,00±51,96	0,881
<b>Toplam verilen ES</b>	190,0±111,65	197,50±58,93	0,404

Grup I de operasyon sonunda taze donmuş plazma (TDP) gereksinimi 122,0± 51,81 ml, postoperatif 24.saatte 95,0 ± 32,09 ml, postoperatif 48.saatte ise 83,33 ± 15,27 ml dir.

Grup II de operasyon sonunda TDP gereksinimi 134,5 ± 68,33 ml, postoperatif 24.saatte 90,0 ± 27,38 ml, postoperatif 48.saatte ise 150,0 ± 70,71 ml dir (Tablo 4.11).

Her iki grup arasında tüm zamanlarda toplam verilen taze donmuş plazma miktarı açısından istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.11. Hastalara verilen taze donmuş plazma miktarları (ml) (Ort±SS)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>Operasyon sonu</b>	122,0± 51,81	134,5 ± 68,33	0,846
<b>0-24 saat arası</b>	95,0 ± 32,09	90,0 ± 27,38	0,195
<b>24-48 saat arası</b>	83,33 ± 15,27	150,0 ± 70,71	0,20
<b>Toplam verilen TDP</b>	204,0±55,01	253,0±111,85	0,218

#### IV- İnotropik ve Diüretik Ajan Gereksinimi

Her iki grupta da operasyon sonunda inotrop ihtiyacı olan hasta sayısı eşittir (n=1). 24. ve 48. saatlerde Grup II de 2 (%20), grup I de 1 (%10) hastanın inotrop desteğe ihtiyacı olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.12)

Her iki grupta da inotropik destek amacıyla dopamin kullanılmıştır.

**Tablo 4.12. Gruplarda inotropik ajan gereksinimi olan hasta sayısı (n).**

	Grup I	Grup II	p değeri
<b>Operasyon sonu</b>	1	1	0,763
<b>0-24 saat arası</b>	1	2	0,50
<b>24-48 saat arası</b>	1	2	0,50

Grup I de operasyon sonunda 2, postoperatif 24.saatte 8, postoperatif 48.saatte ise 4 hastaya diüretik uygulanması gerekmiştir. Grup II de postoperatif 24.saatte 5, postopeatif 48.saatte 7 hastanın diüretik ihtiyacı olmuştur (Tablo 4.13).

Gruplar arasında diüretik ihtiyacı açısından istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.13. Gruplarda diüretik ilaç gereksinimi olan hasta sayısı (n).**

	Grup I	Grup II	p değeri
<b>Operasyon sonu</b>	2	0	0,47
<b>0-24 saat arası</b>	8	5	0,35
<b>24-48 saat arası</b>	4	7	0,37

### V- Drenaj Miktarı ve İdrar Çıkışı

Grup I de postoperatif 24.saatte göğüs tüpünden toplam drenaj miktarı  $178,0 \pm 60,33$  ml iken, Grup II de  $108,0 \pm 53,29$  ml dir. Postoperatif 48.saatte ise Grup I de toplam drenaj miktarı  $171,0 \pm 70,36$  ml iken, Grup II de  $106,5 \pm 47,96$  ml dir (Tablo 4.14).

Her iki grup arasında 24. ve 48. saatlerdeki ve toplam göğüs tüpü drenaj miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

**Tablo 4.14.Hastaların göğüs tüplerinden drenaj miktarları (ml) (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>0-24 saat arası</b>	$178,0 \pm 60,33$	$108,0 \pm 53,29$	0,595
<b>24-48 saat arası</b>	$171,0 \pm 70,36$	$106,5 \pm 47,96$	0,880
<b>Toplam drenaj</b>	$286,0 \pm 70,11$	$277,50 \pm 88,60$	0,791

Grup I de operasyon sonunda idrar çıkışı  $126,0 \pm 72,29$  ml iken, Grup II de  $71,50 \pm 36,28$  ml olmuştur. Grup I de postoperatif 24.saatte idrar çıkışı  $356,0 \pm 249,81$  ml iken, Grup II de  $254,10 \pm 116,32$  ml olmuştur.

**Tablo 4.15. Hastaların çıkardıkları idrar miktarları (ml) (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>Operasyon sonu</b>	$126,0 \pm 72,29$	$71,50 \pm 36,28$	0,05
<b>24 saat sonra</b>	$356,0 \pm 249,81$	$254,10 \pm 116,32$	0,850
<b>48 saat sonra</b>	$400,20 \pm 362,06$	$400,50 \pm 214,74$	0,05
<b>Toplam idrar</b>	$882,20 \pm 632,28$	$726,10 \pm 288,79$	0,650

Postoperatif 48.saatte Grup I de idrar çıkışı  $400,20 \pm 362,06$  ml iken, Grup II de  $400,50 \pm 214,74$  ml olmuştur (Tablo 4.15).

Grup I ve II arasında değerlendirilen tüm zamanlarda idrar çıkışı ve toplam idrar miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

## VI- Karaciğer Fonksiyon Testleri

### a) Alanin Aminotransferaz (ALT) Değerleri

Grup I de induksiyon sonrasında ALT değerleri  $15,68 \pm 7,18$  U/L, postoperatif 24.saatte  $55,67 \pm 81,64$  U/L, postoperatif 48.saatte ise  $90,66 \pm 145,28$  U/L dir.

**Tablo 4.16. Hastaların alanin aminotransferaz (ALT) değerleri (U/L) (Ort $\pm$ SS)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>İndüksiyon s.</b>	$15,68 \pm 7,18$	$14,68 \pm 6,62$	0,406
<b>24 saat sonra</b>	$55,67 \pm 81,64^*$	$26,22 \pm 12,10^*$	0,597
<b>48 saat sonra</b>	$90,66 \pm 145,28^*$	$58,1 \pm 100,52^*$	0,545

\*  $p < 0,05$ ; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

Grup II de induksiyon sonrasında ALT değerleri  $14,68 \pm 6,62$  U/L, postoperatif 24.saatte  $26,22 \pm 12,10$  U/L, postoperatif 48.saatte ise  $58,1 \pm 100,52$  U/L dir (Tablo 4.16).

Alanin aminotransferaz (ALT) değerleri her iki grupta da başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında postoperatif 24. ve 48.saatlerde anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

İki grup karşılaştırıldığında ölçüm zamanlarında anlamlı fark bulunmamıştır.

### b) Aspartat Aminotransferaz (AST) Değerleri

Grup I de indüksiyon sonrasında AST değerleri  $39,24 \pm 26,22$  U/L, postoperatif 24.saatte  $235,10 \pm 251,20$  U/L, postoperatif 48.saatte ise  $271,42 \pm 471,76$  U/L dir.

**Tablo 4.17. Hastaların aspartat aminotransferaz (AST) değerleri (U/L) (Ort±SS).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>İndüksiyon s.</b>	$39,24 \pm 26,22$	$32,44 \pm 7,89$	0,821
<b>24 saat sonra</b>	$235,10 \pm 251,20^*$	$143,83 \pm 77,72^*$	0,450
<b>48 saat sonra</b>	$271,42 \pm 471,76^*$	$116,81 \pm 154,26^*$	0,496

\*  $p < 0,05$ ; Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında

Grup II de indüksiyon sonrasında AST değerleri  $32,44 \pm 7,89$  U/L, postoperatif 24.saatte  $143,83 \pm 77,72$  U/L, postoperatif 48.saatte ise  $116,81 \pm 154,26$  U/L dir. AST değerleri her iki grupta da başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında postoperatif 24. ve 48.saatlerde anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.17).

İki grup karşılaştırıldığında ölçüm zamanlarında anlamlı fark bulunmamıştır.

### c) Gamaglutamil Transferaz (GGT) Değerleri

Grup I ve Grup II arasında ölçüm zamanlarındaki GGT değerleri arasında istatistiksel anlamda fark yoktur.

**Tablo 4.18. Hastaların gamaglutamiltransferaz(GGT) değerleri(U/L)(Ort± SS ).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>İndüksiyon s.</b>	9,49 ± 2,63	10,42 ± 3,15	0,705
<b>24 saat sonra</b>	12,22± 4,53	13,24 ± 4,54	0,762
<b>48 saat sonra</b>	12,08 ± 3,88	13,05 ± 6,45	0,705

**d) Alkalen Fosfataz (ALP) Değerleri**

Grup I de indüksiyon sonrasında alkalen fosfataz (ALP) değerleri 169,45 ± 52,36 U/L, postoperatif 24.saatte 99,92 ± 22,69 U/L, postoperatif 48.saatte ise 98,77 ± 22,78 U/L dir.

**Tablo 4.19. Hastaların alkalen fosfataz (ALP) değerleri (U/L)(Ort± SS ).**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p değeri</b>
<b>İndüksiyon s.</b>	169,45 ± 52,36	187,91 ± 55,84	0,364
<b>24 saat sonra</b>	99,92 ± 22,69*	94,62 ± 35,05*	0,131
<b>48 saat sonra</b>	98,77 ± 22,78*	95,30 ± 23,48*	0,199

Grup II de indüksiyon sonrasında ALP değerleri 187,91 ± 55,84 U/L, postoperatif 24.saatte 94,62 ± 35,05 U/L, postoperatif 48.saatte ise 95,30 ± 23,48 U/L dir (Tablo 4.19). Alkalen fosfataz (ALP) değerleri her iki grupta da başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında postoperatif 24. ve 48.saatlerde anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.19).

İki grup karşılaştırıldığında ölçüm zamanlarında anlamlı fark bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass kullanılarak gerçekleştirilen kardiyak cerrahilerde, birçok organ sistemi etkilenmektedir ve postoperatif kanama, hemostatik dengelerin bozulması sonucu sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur. KPB a bağlı postoperatif kanama, kompleman aktivasyonu, kinin, trombositler, fibrinolitik kaskad ve hemostazı modifiye eden birçok inflamatuvar sitokinlerle ilişkili kompleks anormalliklere bağlı gelişir (51).

Yenidoğan ve infatlarda uygulanan kardiyopulmoner bypassta ekstrakorporeal dolaşım devrelerinde yapılan yeniliklere ve başlangıç hacminin azaltılmasına rağmen KPB başladığında plazma proteinlerinin dilüsyonuna bağlı ciddi hemodilüsyon gelişir (65). Plazma kolloid basıncının azalması intravasküler alandan interstisyel alana sıvı şiftine neden olur. Bu durum total vücut sıvısının artmasıyla ve multipl organ yetmezlikleriyle sonuçlanabilir (66).

Kolloid ozmotik basıncını sağlayarak doku dışına sıvı kaçışını ve sıvı retansiyonunu azaltmak amacıyla, özellikle pediatrik hastalarda başlangıç solüsyonlarının onkotik basıncı yüksek solüsyonlardan (HES, albumin, jelatin vs.) seçilmesi gündeme gelmiştir. Bu solüsyonlar kapiller kaçıışı önleyerek üçüncü boşluklara sıvı kaybını ve KPB sırasında düşük onkotik basıncın neden olduğu doku ödemi azaltmaktadırlar (12). Haneda ve arkadaşları (67), pediatrik hastalarda başlangıç solüsyonlarına kolloid solüsyonlarının eklenmesi gerektiğini savunmuşlardır. Yaptıkları retrospektif çalışmada, kolloid hemodilüsyonun kristalloid hemodilüsyonla karşılaştırıldığında sıvı dengesini daha iyi sağladığını göstermişlerdir .

Başlangıç solüsyonlarının içeriği ve hacminin yenidoğan ve infantlarda belirgin etkileri olduğu gösterilse de başlangıç solüsyonlarının içeriği konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır ve bu nedenle başlangıç solüsyonlarının içeriği merkezden merkeze değişiklik göstermektedir (50,68,69). İnsan albumini ve HES, KPB sonrasında ortaya çıkan sıvı retansiyonunu azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Başlangıç solüsyonlarına albumin eklenmesinin KPB devrelerinde nontrombojenik

bir yüzey sağlaması açısından etkili olduğu ancak sentetik kolloidlerle karşılaştırıldığında maliyetinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Daha yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada, Aukerman ve arkadaşları (70), albumin eklenen başlangıç solüsyonları kullanılan çocuklarda pompa çıkışında ağırlık artışının daha az olduğunu göstermişlerdir. Laubenthal ve Messmer (71) yaptıkları çalışmada HES solüsyonlarının albuminden daha yüksek kolloid etkisi olduğunu göstermişlerdir. Başlangıç solüsyonlarında albumin kullanılması viral enfeksiyon riski taşıması ve anafloktoid reaksiyon oluşturarak kapiller geçirgenliği daha da artırması nedeniyle tercih edilmemektedir (53).

HES solüsyonları lökosit adezyonu ve kemotaksisini önleyerek vasküler permeabiliteyi azaltmakta ve KPB sırasında meydana gelen inflamatuvar olayların aktivasyonunu önleyebilmektedirler (72).

Bu nedenlerle sentetik kolloid solüsyonlarından hidroksietilnişasta (HES) solüsyonları başlangıç solüsyonlarında sıklıkla tercih edilmektedir. HES solüsyonlarının ise, hemodilüsyon etkisiyle hemostaz mekanizmalarını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. HES solüsyonları vWf ve faktör VIII ile etkileşerek fibrin formasyonunu ve trombosit fonksiyonlarını bozabilmektedirler ve oluşan trombüs daha az stabil ve lizise yatkın olmaktadır (12).

HES solüsyonlarının moleküler ağırlığının koagülasyon üzerine etkileri belirlediği düşünülmektedir. Çalışmalar düşük molekül ağırlıklı HES solüsyonlarının (120,000-300,000 dalton) yüksek molekül ağırlıklı (350,000-450,000 dalton) solüsyonlara göre koagülasyon üzerine daha az etkisi olduğunu göstermiştir (73,74). Gallandat-Huet ve arkadaşları (64) koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastalarda HES (130/ 0,4) ile HES (200/ 0,5)'i karşılaştırdıkları çift-kör, çok merkezli çalışmalarında, her iki HES solüsyonunu akut normovolemik hemodilüsyon, başlangıç solüsyonu ve intra ve postoperatif replasman sıvısı olarak kullanılmıştır. HES 130/ 0,4 ile tedavi edilen hastaların standart HES kullanılan hastalara göre vwf düzeyleri daha çok artmıştır. Kan kaybı, eritrosit süspansiyonu kullanımı HES (130/ 0,4) verilen hastalarda anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

Diğer bir çalışmada Haisch ve arkadaşları (75), jelatin ve yeni jenerasyon HES (130/ 0,4) solüsyonunu volüm replasman tedavisinde karşılaştırmıştır. İki grup arasında tromboelastogram, kanama verileri açısından fark bulunamamış ve HES preparatlarının kardiyak hastalarda güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Her ne kadar düşük molekül ağırlıklı HES (130/ 0,4) solüsyonu koagülasyon üzerindeki etkileri en aza indirmek için geliştirildiyse de çocuklar üzerindeki deneyim yeterli değildir. Bu nedenle HES solüsyonlarının özellikle kardiyak hastalarda koagülasyon üzerine yan etkileri olduğunu düşündüren yayınlar sonucunda HES i başlangıç solüsyonu olarak kullanmak konusunda soru işaretleri oluşmuştur (12).

Biz de çalışmamızda, açık kalp cerrahisi geçirecek siyanotik çocuk hastalarda başlangıç solüsyonu olarak HES (130/ 0,4) kullanılmasının koagülasyon parametrelerine etkilerini inceledik.

Konjenital kalp cerrahisi geçirecek çocuk hastalarda kanamaya yatkınlık yaratan belirgin durumlar söz konusudur. Yenidoğan döneminden 6 aya kadar olan dönemde faktör II, V, VII, X, XI, XII düzeyleri belirgin olarak düşüktür. Yaşı 6 aydan büyük çocuklarda faktör düzeylerindeki düşüklük nedeniyle çalışmamıza bu hasta grubunu dahil etmedik.

Kern ve arkadaşlarının (76) yaptığı bir çalışmada, kardiyak cerrahi geçirecek siyanotik hastaların %50 sinde aynı yaş grubundaki çocuk hastalara göre koagülasyon faktörlerinin belirgin olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.

Çocukların kan hacmiyle kıyaslandığında başlangıç hacminin çok fazla olması koagülasyon faktörlerinde ciddi dilüsyona neden olmaktadır. Aynı zamanda, kardiyak hastalığı olan çocukların, azalmış organ perfüzyonu nedeniyle gelişen hepatik immatürasyona bağlı olarak koagülasyon faktörleri azalmıştır (77).

Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanların uygulanan cerrahi düzeltme operasyonlarında, kompleks düzeltme teknikleri kullanılması nedeniyle KPB süresi uzundur. Bu operasyonlarda çok sayıda ekstrakardiyak sütür hattı bulunur ve siyanoza bağlı gelişen koagülopatiler nedeniyle bu hastalar, artmış

kanama ve transfüzyon gereksinimi gösterirler (78). Dore ve arkadaşları (79), 295 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda asiyanotiklere göre erken mortalite oranının ve postoperatif kanama komplikasyonunun daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Biz de >6 ay siyanotik kalp hastalığı olan ve tüm düzeltme ameliyatı planlanan hastaları çalışmamıza dahil ettik ve daha önce herhangi bir şekilde kardiyak cerrahi geçirmiş olan ve revizyona alınan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Deleon ve arkadaşlarının (80) 138 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada, siyanotik kalp hastalığı olan hastalar asiyanotik hastalarla kıyaslandığında re-operasyonda daha fazla kanama komplikasyonu görüldüğünü bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda, siyanotik hasta grubunda HES (130/ 0,4) in koagülasyon üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Kuitunen ve arkadaşlarının (12) yaptıkları bir çalışmada, koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonu geçiren 45 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başlangıç solüsyonu, bir grupta düşük molekül ağırlıklı HES solüsyonu, başka bir grupta yüksek molekül ağırlıklı HES solüsyonu ve son grupta da %4 albuminle hazırlanmıştır. 4 saat sonundaki göğüs tüpü drenajı yoluyla kan kaybı ve tromboelastogramda katı pıhtı formasyonu ve fibrin pıhtının sıklığı değerlendirilmiştir. Kuitunen ve arkadaşları HES solüsyonu kullanılarak hazırlanan KPB başlangıç solüsyonlarının hemostazı bozduğunu bildirmiştir ve bunun nedeninin labil pıhtı formasyonu olduğunu belirtmişlerdir.

Haisch ve arkadaşlarının (75) yaptıkları bir çalışmada 42 elektif kardiyak cerrahi planlanan erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak ilk gruba HES (130/ 4,2) solüsyonu ikinci gruba ise jelatin ağırlıklı volüm desteği uygulanmıştır. HES (130/ 4,2) solüsyonunun kardiyak cerrahide güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Tiryakioğlu ve arkadaşlarının (37) 140 elektif KABG operasyonu geçiren erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi,

ringer laktat ve HES (130/ 0,4) solüsyonları başlangıç solüsyonları olarak seçilmiştir ve bu solüsyonların hastalar üzerindeki klinik sonuçları değerlendirilmiştir (37). Bu çalışmada HES grubunda entübasyon süresi kontrol grubuna göre belirgin olarak kısa bulunurken bizim çalışmamızda entübasyon süreleri açısından anlamlı fark yoktu. Yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi gruplar arası fark bulunmamıştır. Tiryakioğlu ve arkadaşları, erişkin hastalarda başlangıç solüsyonu olarak HES (130/ 0,4) nin güvenle kullanılabilceğini belirtmiştir (37).

Söğüt ve arkadaşlarının (58) elektif KABG cerrahisi uygulanan 40 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada pompa başlangıç solüsyonunda bir grupta laktatlı ringer diğer grupta ise HES (130/ 0,4) kullanılmıştır. Koagülasyon parametrelerine ve renal fonksiyonlar üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da HES (130/ 0,4) in renal fonksiyonlar ve koagülasyon parametreleri (INR, aPTT, ACT) açısından olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (58).

Çalışmamızda hastaların koagülasyon parametreleri (INR, aPTT, ACT) değerlendirildi. Ringer laktat grubu ve HES (130/ 0,4) grubu arasında koagülasyon parametreleri açısından istatistiksel anlamda fark olmadığı görüldü. 24. ve 48.saatlerdeki göğüs tüpü drenajı açısından da iki grup arasında fark yoktu.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise Chong Sung ve arkadaşları (8), HES (130/ 0,4) kullanılarak yapılan intravasküler sıvı tedavisinin postoperatif kanama ve transfüzyon gereksinimlerine etkisini incelemişlerdir. Yaşı 6 aydan büyük, kardiyak cerrahi geçiren 42 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Protamin nötralizasyonunu takiben intravasküler sıvı tedavisi bir grupta HES (130/ 0,4) bir grupta ise TDP kullanılarak yapılmıştır. Her iki grupta da KPB sonrasında INR, aPTT, hematokrit ve trombosit değerlerinde bazale göre anlamlı düşüş saptanmıştır. Postoperatif kan kaybı ve eritrosit süspansiyonu ihtiyacına bakıldığında ise anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışma sonucunda bu hasta popülasyonunda HES (130/ 0,4) nin taze donmuş plazmaya güvenle alternatif olabilecek bir solüsyon olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da, iki grup arasında INR, aPTT, Htc ve Hb değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Hanart ve arkadaşlarının (81) yaptıkları diğer bir çalışmada ise konjenital kalp hastalığı bulunan 119 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Randomize edilerek iki gruba ayrılan hastalardan Grup I de peroperatif dönemde intravasküler sıvı tedavisi %4 albumin kullanılarak yapılmış Grup II de ise HES (130/ 0,4) kullanılmıştır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı HES grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında intraoperatif ve postoperatif kan kaybı miktarında fark bulunamamıştır. Albumin grubunda postoperatif kan ve kan ürünü ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle maliyet göz önünde tutulduğunda HES (130/ 0,4) nin albumine iyi bir alternatif olacağı belirtilmiştir.

Asiyanotik çocuklarda, başlangıç solüsyonu olarak ringer laktat ve HES(130/4,0) solüsyonlarının koagülasyon parametrelerine etkilerini incelediğimiz diğer bir çalışmada da toplam 24 asiyanotik, tüm düzeltme planlanan hastayı çalışmaya dahil ettik. Benzer şekilde koagülasyon parametreleri (INR, aPTT, Hb, Htc, Trombosit sayısı) değerlendirildi. Göğüs tüpü drenajı, kan ve kan ürünü gereksinimi kaydedildi. Bu çalışmada da, siyanotik çocuklarla benzer şekilde iki grup arasında fark görülmedi ve asiyanotik çocuklarda HES (130/ 0,4) in başlangıç solüsyonu olarak güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı (82).

Welbourn ve arkadaşları (83) yaptıkları bir çalışmada, KPB eşliğinde kardiyak cerrahi geçirecek 22 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Preoperatif-postoperatif, 1.gün ve postoperatif 2. haftada karaciğer enzim değişikliklerini incelemişlerdir. 1 saatten daha fazla KPB uygulanan hastalarda diğer hastalara göre enzim düzeyindeki artış anlamlı olarak yüksek olduğu ve çocuk hastalarda ise bu artışın erişkinlerden %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir. AST nin çoğu cerrahi işlemden sonra yükseldiği ancak özellikle kardiyak cerrahi sonrası artışın belirgin olduğunu belirtilmiştir.

Çalışmamızda her iki grupta da postoperatif 24. ve 48. saatlerde ALT ve AST değerlerinin anlamlı olarak arttığı, GGT değerlerinde ise değişiklik olmadığı

gözenmiştir. Bu artışların HES (130/ 0,4) ile ilişkili olmadığı, KPB a bağlı olabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada açık kalp cerrahisi planlanan siyanotik çocuk hastalarda kardiyopulmoner bypass sırasında başlangıç solüsyonu olarak kullanılan HES (130/0,4) solüsyonunun koagülasyon parametrelerine etkisi incelendi.

HES (130/0,4) solüsyonunun, ringer laktat solüsyonu ile karşılaştırıldığında koagülasyon parametrelerine, göğüs tüpü drenajı ve kan ve kan ürünü gereksinimi üzerine negatif etkisinin olmadığını gözledik.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanan siyanotik çocuklarda, KPİ başlangıç solüsyonu olarak HES (130/0,4) 'in güvenle tercih edilebilecek bir solüsyon olduğu kanısına varılmıştır.

Bu konuda daha geniş popülasyonda çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

- 1) Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76(9): 1680.
- 2) Bachmann F.,McKenna R., Whittaker B., Gilson JR., Weinberg M. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 298.
- 3) Clagett GP: Artificial devices in clinical practice, In: Coleman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia, PA, Lippincott, 1987,1348.
- 4) Moriau M., Masure R, Hurllet A., Debeys C.. Haemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation. *Vox Sang* 1977;32: 41.
- 5) Bulutçu F.S., Bayındır O., Polat B., Yalcin Y., Özbek U., Cakali E. Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? *Pediatric Anesthesia*. 2005;(15) 1: 41.
- 6) Ekim H. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanamaya Bağlı Revizyon Operasyonları. *Van Tıp Dergisi*. 2004;11(4):119.
- 7) Kasper SM., Meinert P., Kampe S., Görg C., Geisen C., Mehlhorn U., Diefenbach C. Large-dose Hydroxyethyl Starch 130/ 0,4 Does Not Increase Blood Loss and Transfusion Requirements in Coronary Artery Bypass Surgery Compared with Hydroxyethyl Starch 200/ 0,5 at Recommended Doses. *Anesthesiology* 2003; 99: 42.
- 8) Chong Sung K., Kum Suk P., Mi Ja Y., Kyoung OKK. Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/ 0,4) on postoperative bleeding and transfusion requirements in children undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50 (1):108.
- 9) Knutson JE., Deering JA., Hall FW., Nuttall GA., Schroeder DR., White RD., Mullany CJ. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2000; 90: 801.

- 10) Wilkes MM., Navickis RJ., Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethylstarch in cardiopulmonary bypass surgery: A meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 527.
- 11) Treib J., Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethylstarch. *Thromb Haemost* 1997; 78: 262.
- 12) Kuitunen AH., Hynynen MU., Vahtera E., Salmenpera MT. Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth. Analgesia*. 2004; 98 (2):291.
- 13) Brook M.M. Kardiyovasküler Sistem. In: Richard E.Behrman, Robert M. Kliegmen (eds). Çev. Ed: Tuzcu M. Nelson Essentials of Pediatrics. 3rd edition. W.B.Saunders Company. Philadelphia. 1998. 497-545.
- 14) Sumpelmann R., Kretz FJ., Gabler R., Luntzer R., Baroncini S., Osterkorn D. et.al. Hydroxyethyl starch 130/ 0,42/ 6:1 for perioperative plasma volume replacement in children: preliminary results of a European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). *Pediatric Anesthesia* 2008 ;18: 929.
- 15) Haneda K., Thomas R., Breazeale DG., Dillard DH. The significance of colloid osmotic pressure during induced hypothermia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* , 1987; 28: 614.
- 16) Marelli D., Paul A., Samson R., Edgell D., Angood P., Chiu RC. Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 98: 751.
- 17) Greeley WJ., Steven MJ.,Nicolson SC. In: Ronald D. Miller. Anesthesia for Pediatric Cardiac Surgery. 6th Edition. Elsevier. 2005. 2005-2041.
- 18) Mora-Mangano CT., Chow JL., Kanevsky M. In: Kaplan(ed). Cardiac Anesthesia. Cardiopulmonary Bypass and The Anesthesiologist. 4th edition. 2007. 893-894.
- 19) Gravlee GP., Davis RF., Kkurusz M., Utley JR. Cardiopulmonary Bypass. 2nd edition. The Birth of an idea and the development of Cardiopulmonary Bypass. 2000. Lippincott. Philadelphia 22-37.

- 20) Davis RB, Kauffman JN, Cobbs TL, Mick SL: Cardiopulmonary Bypass. New York, Springer-Verlag, 1995, 239-46.
- 21) Levy JH, Hug CC: Use of cardiopulmonary bypass in studies of the circulation. *Br J Anaesth* 1988; 60:35S.
- 22) DiNardo JA. Cardiopulmonary Bypass. In: James A. DiNardo (ed). *Cardiopulmonary Bypass in Anesthesia for Cardiac Surgery*. 2nd Edition, 2002, Appleton-Lange. 277-320.
- 23) Hammon JW Jr, Edmunds LH Jr. Extracorporeal Circulation: Organ Damage. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003:361-388.
- 24) Kolkka R, Hilberman M. Neurologic dysfunction following cardiac operation with low-flow, low-pressure cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 432.
- 25) Downing SW., Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236.
- 26) Patel RL., Turtle MR., Chambers DJ., James DN., Newman S., Venn GE. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1267.
- 27) Stone JG., Young WL., Smith CR., Solomon RA., Wald A., Ostapovich N. et.al. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology* 1995; 82: 344.
- 28) Brooker RF., Brown WR, Moody DM., Hammon JW., Reboussin DM., Deal DD. Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1651.
- 29) Murkin JM., Farrar JK., Tweed WA., McKenzi FN., Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the role of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg* 1987; 66: 665.

- 30) Slogoff S., Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1982; 61: 903.
- 31) Mora CT., Henson WB., Weintraub WS., Murkin JM., Martin TD, Craver JM. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurological and neurophysical outcomes in coronary revascularization patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:514, 1996.
- 32) Loop FD., Higgins TL., Panda R., Pearce G., Estafanous FG. Myocardial protection during cardiac operations: decreased morbidity and lower cost with blood cardioplegia and coronary sinus perfusion. *J Cardiovasc Surg* 1992; 104:608.
- 33) Menninger FJ 3rd., Rosenkranz ER., Utley JR., Dembitsky WP., Hargens AR., Peters RM. Interstitial hydrostatic pressure in patients undergoing CABG and valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 181.
- 34) Downing SW., Savage EB., Streicher JS., Bogen DK., Tyson GS., Edmunds LH. The stretched ventricle: myocardial creep and contractile dysfunction after acute nonischemic ventricular distention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 996.
- 35) Engelman RM., Flack JE., Deaton DW., Gregory CA., Pekow PS. What is the best perfusion temperature for coronary revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1622.
- 36) Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (eds): *Cardiac Surgery*, 2nd ed. New York Churchill Livingstone, 1993.
- 37) Tiryakioğlu O., Yıldız G., Vural H., Goncu T., Ozyaicioglu A., Yavuz S. Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial) *J Cardiothoracic Surgery* 2008, 3: 45.
- 38) Hilberman M., Myers BD., Carrie BJ., Derby G., Jamison RL., Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979; 77:880.

- 39) Chertow G., Lazarus JM., Christiansen CL., Cook EF., Hammermeister KE., Grover F., Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878.
- 40) Zanardo G., Michielon P., Paccagnell A., Rosi P., Calo M., Salandin V. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1489.
- 41) Tonz M., Mihaljevic T., vonSegesser LK., Fehr J., Schmid ER., Turina MI. Acute lung injury during cardiopulmonary bypas: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108:1551.
- 42) McGowan FX., Ikegami M., delNido PJ., Motoyama EK., Kurland G., Davis PJ. Cardiopulmonary bypass significantly impairs surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:968.
- 43) Oster JB. ve ark. Cardiopulmonary bypass and the lung, in Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 367.
- 44) Collins JD., Bassendine MF., Ferner R., Blesovsky A., Muray A., Pearson DT., James OF. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983; 1: 1119.
- 45) Hindman J., Lillehaug SL., Tinker JH.: In: Kaplan (ed). *Cardiac Anesthesia*. 3rd Edition. W.B. Saunders Company. 1993. *Cardiopulmonary Bypass and The Anesthesiologist*. 919-50.
- 46) Auer RN: Progres review: Hypoglycemic brain damage. *Stroke*, 1986; 17:699.
- 47) Sade RM., Stroud MR., Crawford FA Jr., Kratz JM., Dearing JP., Bartles DM. A prospective randomized study of hydroxyethylstarch, albumin, and lactated Ringer' solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 713.
- 48) Gadboys HL., Slonim R., Litwak RS. Homologous blood syndrome: Preliminay observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1962; 156:793.

- 49) Riegger L, Voepel-Lewis T., Kulik TJ., Malviya S., Tait AR., Mosca RS. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med* 2002; 30,12: 2649.
- 50) Kanbak M.: Vücut dışı dolaşımda koagülasyon ve hemostaz. *Anestezi Dergisi* 2005;(13),2: 83.
- 51) Boldt J., Haisch G., Kumle B., Brosch C., Lehmann A., Werling C. Does coagulation differ between elderly and younger patients undergoing cardiac surgery? *Int Care Med* 2002; 28;46-471.
- 52) Kirklin JK., Westaby S., Blackstone EH., Kirklin JW, Chenoweth DE., Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983;86: 845.
- 53) Boldt. Volume Therapy in Cardiac Surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2005: 8: 104.
- 54) Sedrakyan A., Gondek K., Paltiel D., Elefteriades JA. Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2003; 123: 1853.
- 55) Ratcliffe JM., Wyse RK., Hunter S., Alberti KG., Elliot MJ. The role of priming fluid in the metabolic response to cardiopulmonary bypass in children of less than 15 kg body weight undergoing open-heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;36: 65.
- 56) Allhoff T, Lenhart FP. Severe dextran-induced anaphylactic / anaphyactoid reaction inspite of haptent prophylaxis. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 301.
- 57) Royston D., Minty BD., Higenbottam TW., Wallwork J., Jones GJ. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 139.
- 58) Söğüt F. Vücut Dışı Dolaşımda Başlangıç Solüsyonu Olarak Kullanılan Ringer Solüsyonu ve %6 HES (130/ 0,4)'in Etkilerinin Karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi.) İstanbul, 2006.

- 59) Boldt J., Haisch G., Suttner S., Kumle B., Schellhaass A. In vivo changes of haemostasis with a new modified, balanced hydroxyethylstarch preparation (Hextend). *Br J Anaesth* 2002;89: 722.
- 60) Laxenaire M., Charpentier C., Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes; incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anest Reanimat* 1994; 13: 301.
- 61) Evans PA., Glenn JR., Heptinstall S., Madira W. Effects of gelatin-based resuscitation fluids on platelet aggregation. *Br J Anaesth* 1998; 81: 198.
- 62) Physicians desk reference, 50th ed. Montvale, NJ: Medical Economics, 1996:930.
- 63) Kirklin JK., Lell WA., Kouchoukos NT. Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1984;37(1):40.
- 64) Gallandat-Huet RC., Siemons AW., Baus D., van Rooyen-Butijn WT., Haagenaars JA., van Oeveren W., Bepperling F. A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1207.
- 65) Langeron O., Doelberg M., Ang ET., Bonnet F., Capdevila X., Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch HES (130/ 0,4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/ 0,5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855.
- 66) Osthaus WA., Sievers J., Breyman T., Suempelmann R. Bicarbonate buffered ultrafiltration leads to a physiologic priming solution in pediatric cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7: 969.
- 67) Haneda K., Sato S., Ishizawa E., Horiuchi T. The importance of colloid osmotic pressure during open-heart surgery in infants. *J Exp Med* 1985; 147: 65.
- 68) Eising GP., Niemeyer M., Günther T., Tassani P., Pfaunder M., Schadt H., Lange R. Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothoracic Surg* 2001;20: 282.

- 69) Russell JA., Navickis RJ., Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothoracic Vasc. Anest* 2004;18: 429.
- 70) Aukerman J., Voepel-Lewis T., Riegger LQ., Siewert M., Shayevitz JR., Mosca R. The relationship between extracorporeal circuit prime, albumin, and postoperative weight gain in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12: 408.
- 71) Laubenthal H., Messmer K: Pharmacology of dextrans. In *Plasma volume expansion* Edited by: Baron J. Paris: Arnette; 1992: 75-83.
- 72) Iriz E., Kolbakir F., Akar H., Adam B., Keceligil HT. Comparison of Hydroxyethyl Starch and Ringer Lactate as a Prime Solution Regarding S-100 $\beta$  Protein Levels and Informative Cognitive Tests in Cerebral Injury. *Ann Thorac Surg* 2005;79: 666.
- 73) Niemi TT, Kuitunen AH. Hydroxyethyl starch impairs in vitro coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1104.
- 74) Strauss RG., Penhell BJ., Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002;42: 27.
- 75) Haisch G., Boldt J., Krebs C., Suttner S., Lehmann A., Isgro F. Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/ 0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 316.
- 76) Kern FH., Morana NJ., Sears JJ., Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1992;54: 541.
- 77) Andrew M., Peas B., Milner R., Johnston M., Mitchell L., Tollefsen DM., Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987;70: 165.
- 78) Tempe D, Virmani S. Coagulation Abnormalities in Patients With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2002; (16), 6:752.

- 79) Dore A., Glanay DL, Stone S., Menashe VD., Somerville J. Cardiac surgery for grown-up congenital heart patients: Survey of 307 consecutive operations from 1991 to 1994. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 906.
- 80) DeLeon SY., LoCicero J., Ilbawi MN., Idriss FS. Repeat median sternotomy in pediatrics: Experience in 164 consecutive cases. *An Thorac Surg*, 1986; 41: 184.
- 81) Hanart C., Khalif M., DeVille A., Otte F., Dehert S., Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: Albumin versus hydroxyethylstarch 130/ 0,4. *Crit Care Med* 2009;( 37), 2: 696.
- 82) Gündoğdu H., Pamuk AG., Kantar B., Karagöz H., Çelebioğlu B., Kanbak M. Asiyanotik Çocuklarda Priming Solüsyonunda HES (130/ 0,4) Kullanılmasının Koagülasyon Üzerine Etkisi, *TARD Dergisi*, 2009, 7(Ek Sayı:1):10.
- 83) Welbourn N., Melrose DG, Moss PW. Changes in serum enzyme levels accompanying cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Clin. Pathol.* 1966;19: 220.