



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ HASTALARINDA
KULLANILAN SABİT HEPARİN DOZU SONRASI
BAKILAN AKTİF PIHTILAŞMA SÜRESİNE (ACT)
MEVSİMSEL VE GÜNLÜK DİURNAL DEĞİŞİKLİĞİN
ETKİSİ**

**Dr. Ahmet KUYUCU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç Dr Mehmet KİRİŞÇİ**

KAHRAMANMARAŞ - 2024



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ HASTALARINDA
KULLANILAN SABİT HEPARİN DOZU SONRASI
BAKILAN AKTİF PIHTILAŞMA SÜRESİNE (ACT)
MEVSİMSEL VE GÜNLÜK DİURNAL DEĞİŞİKLİĞİN
ETKİSİ**

**Dr. Ahmet KUYUCU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç Dr Mehmet KİRİŞÇİ**

**Bu Araştırma kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ - 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde eğitimime katkı sunan, engin tecrübe ve bilgilerinden istifade ettiğim, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum kıymetli hocalarım; Doç.Dr. Mehmet Kirişçi'ye

Prof.Dr. Mehmet Acıpayam, Prof.. Dr. Erdiñ Erođlu, Doç. Dr. Aydemir Koçarslan, Doç.Dr. Orhan Bozođlan, Dr.Murat Arı'ya...

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık sürecinde desteklerini esirgemeyen, özverili ve fedakar asistan arkadaşlarım Recep Berat Çiçek, Murat Çanak, Ali Etkay Yıldırım, Mehmet Ayhan'a...

Uzun ve yorucu asistanlık sürecinde sevinçlerimi,hüzünlerimi paylaştığım,her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen, kıymetli servis,yoğun bakım,ameliyathane hemşirelerimize ve yardımsever personellerimize,

Tez çalışmamda emeği geçen arşiv bölümü çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmem için her zaman yanımda olan aileme,

En derin sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim...

Ayrıca, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine Katkılarından Dolayı Teşekkür Ederim.

ARALIK-2024

Dr.Ahmet Kuyucu

**AÇIK KALP CERRAHİSİ HASTALARINDA KULLANILAN SABİT HEPARİN
DOZU SONRASI BAKILAN AKTİF PIHTILAŞMA SÜRESİNE (ACT)
MEVSİMSEL GÜNLÜK DİURNAL DEĞİŞİKLİĞİN ETKİSİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet KUYUCU

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ARALIK-2024

ÖZET

Heparin, açık kalp cerrahisinde kullanılan ve perioperatif antikoagülasyonu sağlamak için tercih edilen bir antikoagülandır. Ekstrakorporeal dolaşımda, devre boyunca kan akışkanlığını korumak ve trombotik komplikasyonları önlemek için antikoagülasyon amaçlı heparin kullanılır. Yapılan çalışmalarda kanın trombojenitesinin mevsimsel değişimlerden etkilendiği, aneminin mevsimsel değişikliklerle ilişkisi belgelenmiştir. Biz de bu çalışmamızda mevsimsel ve diurnal değişikliğin açık kalp cerrahisinde kullanılan sabit heparin dozu sonrası bakılan Aktif Pıhtılaşma Süresine (ACT) mevsimsel ve günlük diurnal değişikliğin etkisini inceledik.

Çalışmanın amacı doğrultusunda 2015-2023 Yılları Arasında Açık Kalp Cerrahisi Geçiren 649 Hastanın Klinik Ve Demografik Özellikleri (Yaş, Cinsiyet, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon) Dikkate Alındı. Kcft(Karaciğer Fonksiyon Testi) Bozukluğu Olanlar, Bft(Böbrek Fonksiyon Testi) Bozukluğu Olanlar, Kronik İnflamatuvar Rahatsızlığı Olanlar, Bilinen Hematolojik Rahatsızlığı Olanlar, Acil Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalar Çalışmaya Alınmamıştır. Operasyon Öncesi Ve Sonrası Act Değerleri, Kullanılan Heparin Dozu Operasyonun Mevsimsel Ve Günlük Saat Dilimi Değerlendirilmiştir. Açık Kalp Cerrahisinde Kullanılan Sabit Heparin Dozu Sonrası Bakılan APS'Ye Demografik Veriler İle Birlikte Mevsimsel Ve Günlük Diurnal Değişikliğin Etkisi incelendi. İstatiksel olarak Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney u testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS versiyon 22 ve R.3.3.2 programlarından yararlanılmıştır. Çalışmamızın sonucunda merkezimizde yapılan kardiopulmuner

baypas operasyonunda elde edilen bilgiler çerçevesinde mevsimsel değişikliklerin heparin nötrilizasyonu üzerinde sadece sonbahar aylarında nötralize olmayan hasta sayısı diğer mevsimlere göre daha yüksek bulunduğu diğer mevsimler ve günlük değişiklerin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Bu çalışmaların daha güçlü sonuçlara ulaşılabilmesi için tek merkezli veri toplamak yerine çok merkezli araştırmalarla desteklenmeli ve araştırmaların daha kapsamlı şekilde yürütölmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : Açık kalp ameliyatı, Heparin, Protamin

Sayfa Adedi : 60

Danışman : Doç Dr Mehmet KİRİŞÇİ

**EFFECT OF SEASONAL DAILY DIURNAL CHANGE ON ACTIVE
COAGULATION TIME (ACT) AS LOOKED AFTER A FIXED HEPARIN DOSE
IN OPEN HEART SURGERY PATIENTS**

(Specialization Thesis)

Ahmet KUYUCU, MD

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

DECEMBER-2024

ABSTRACT

Heparin is a preferred anticoagulant used in open heart surgery to provide perioperative anticoagulation. In extracorporeal circulation, heparin is used for anticoagulation to maintain blood fluidity throughout the circuit and prevent thrombotic complications. Studies have documented that the thrombogenicity of blood is affected by seasonal changes and the relationship between anaemia and seasonal changes. In this study, we analysed the effect of seasonal and diurnal changes on the Active Clotting Time (ACT) after fixed heparin dose used in open heart surgery. the purpose of the study, Clinical and Demographic Characteristics (Age, Gender, Diabetes Mellitus, Hypertension) of 649 Patients Who Underwent Open Heart Surgery Between 2015-2023 were Taken into Consideration. Patients with Kcft (Liver Function Test) Disorders, Bft (Kidney Function Test) Disorders, Chronic Inflammatory Disorders, Known Haematological Disorders, Patients undergoing Emergency Cardiac Surgery were not included in the study. Preoperative and Postoperative Act Values, Heparin Dose Used Seasonal and Daily Time Zone of the Operation were evaluated. The effect of seasonal and daily diurnal changes on APS after fixed heparin dose used in open heart surgery was analysed together with demographic data. Statistically, Mann Whitney u test was applied for two independent group comparisons in variables that did not conform to normal distribution. IBM SPSS version 22 and R.3.3.2 programmes were used for statistical evaluation. As a result of our study, within the framework of the information obtained in the cardiopulmonary bypass operation performed in our centre, it was observed that seasonal changes had no effect on heparin neutralisation only in autumn months when

the number of non-neutralised patients was higher compared to other seasons and other seasons and daily changes had no effect. In order to reach stronger results, these studies should be supported by multi-centre researches instead of single-centre data collection and researches should be conducted more comprehensively.

Key Words : Open heart surgery, Heparin, Protamine

Page Number : 60

Advisor : Assoc. Prof. Dr Mehmet KİRİŞÇİ



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Akciğer Makinesi.....	3
2.2. Kalp Akciğer Makinesi Bileşenleri	4
2.2.1. Pompalar.....	4
2.2.1.1. Roller pompalar	5
2.2.1.2. Santrifugal pompalar	6
2.2.2. Extrakorporeal dolaşım tübaj sistemleri.....	7
2.2.3. Kan filtreleri	7
2.2.3.1. Derinlik filtreleri.....	7
2.2.3.2. İnce gözenek filtreleri.....	8
2.2.4. Venöz rezervuar	8
2.2.5. Kanüller	9
2.2.5.1. Arteriyel kanül.....	9
2.2.5.2. Venöz kanül	9
2.2.6. Ana kalp-akciğer makinesi parçaları	10
2.3. Oksijenötörler Ve Gaz Değişim Fonksiyonları.....	11
2.4. Ekstrakorporal Dolasım.....	13
2.4.1. Ekstrakorporal dolaşımın tarihsel gelişimi.....	13

2.5. Hemostatik Mekanizma.....	16
2.6. Heparin Tarihçesi.....	23
2.6.1. Heparinin kimyasal yapısı	24
2.6.2. Heparinin elde edilişı.....	24
2.6.3. Heparinin fiziksel özellikleri	25
2.6.4. Heparinin antitromboembolik etki mekanizması	25
2.7. KPB ve Koagölasyon	26
2.7.1. Protamin	27
2.8. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Araştırmanın Modeli.....	29
3.2. Araştırmanın Çalışma Grubu Ve Tasarımı.....	29
3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi.....	30
3.4. Verilerin Analizi ve Yorumlanması.....	30
3.5. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	30
3.6. Araştırmanın Etik Yönü.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Verilerin İncelenmesi ve Karşılaştırılması.....	32
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR	42
8. TABLOLAR DİZİNİ	48
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	: Atrial Fibrilasyon
ACT	: Activated Clotting Time
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
AKT	: Allojenik Kan Transfüzyonu
ANH	: Akut Normovolemik Hemodilüsyon
AT	: Antitrombin
APZ	: Aktive Pıhtılaşma Zamanı
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EKD	: Ekstrakorporeal dolaşım
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
HTC	: Hematokrit
HB	: Hemaglobin
KABG	: Koroner Arter Bypass Greft
KO	: Kardiak Output
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
MECC	: Minimal Ekstrakorporeal Dolaşım Sistemi
OKT	: Otolog Kan Transfüzyonu
PKT	: Preoperatif Kan Toplanması
PT	: Prothrombin Time (Protrombin Zamanı)
PTP	: Post Transfüzyon Purpura
SAB	: Sistolik Arter Basıncı

TDP	: Taze Donmuş Plazma
TK	: Tam Kan
TS	: Trombosit Süspansiyonu
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
YBÜ	: Yoğun bakım Ünitesi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tıp ve teknoloji alanındaki ilerlemelerle birlikte özellikle cerrahi operasyonların güvenliği ve kalitesi arttırmıştır. Kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde en çok kullanılan yöntem açık kalp cerrahisidir. Bu cerrahi girişimler sırasında, hastaların kardiyak ve pulmoner fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen ve hemodinamik stabiliteyi sağlayan ekstrakorporeal membran oksijenatör olarak da bilinen Kalp-Akciğer Makinası kullanılmaktadır. Kalp-Akciğer Makinesi uygulanan tüm hastalarda, klinik olarak semptomatik olmasa bile, hücresel ve moleküler seviyede çeşitli morbidite formları gözlemlenmektedir. Bu morbidite, inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve hücresel hasar gibi mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır ve uzun dönem postoperatif sonuçları etkileyebilmektedir (1,2).

Açık kalp cerrahisinde antikoagülasyon oldukça kritiktir. Heparinin keşfi ve klinik uygulamaya girmesi, kardiyopulmoner bypass teknolojisini mümkün kılarak modern kalp cerrahisinin başlamasına olanak tanımıştır (1). Bu, yabancı yüzeyle teması edeni kanda pıhtı oluşumunu önlemiştir. Heparin, etkilerinin dikkatle izlenmesi gerekeni biri antikoagülandır ve cerrahi işlemi tamamlandığında bu antikoagülan etkinin nötralize edilmesi gereklidir. Heparin dozajının ve antikoagülan etkinliğinin bireyler arasında büyük farklılıkları göstermesi yaygın bir sorundur. Heparinin birçok koagülasyon faktörü, plazma proteinleri ve trombositlerle etkileşimi, kardiyopulmoner bypass ve sıcaklık değişikliklerinin bu sistemler üzerindeki etkileri nedeniyle henüz tamı olarak anlaşılmayan yönler bulunmaktadır. Heparinin vücuttan eliminasyonu düzenli biri süreç değildir. Uzun yılları boyunca, heparinin antikoagülan etkilerini belirlemek için Aktive Koagülasyon Zamanı (ACT) ve tamı kanı pıhtılaşma zamanı kullanılmıştır, ancak bu yöntemler her zamanı güvenilir sonuçlar vermemiştir. Son yıllarda, kanı heparin düzeylerinin ölçülmesi, bu düzeylerin bypass süresince korunması ve heparin nötralizasyonunda, heparin ve protamin dozlarının titrasyonu klinik pratiğe dahil edilmiştir (3).

Ameliyathanede aktif pıhtılaşma süresi (ACT) kullanılarak heparinin antikoagülan etkisi rutin olarak izlenir. ACT birkaç dekad boyunca kullanımından elde edilen veriler ve güvenlik profili nedeniyle bypassta antikoagülasyonun değerlendirilmesi amaçlı bakılmaktadır. Hemostatik sistemin çoğu bileşeni, 24 saatin diğer zamanlarına kıyasla aktivite süresinin başlangıcında vazokonstriksiyona, kan

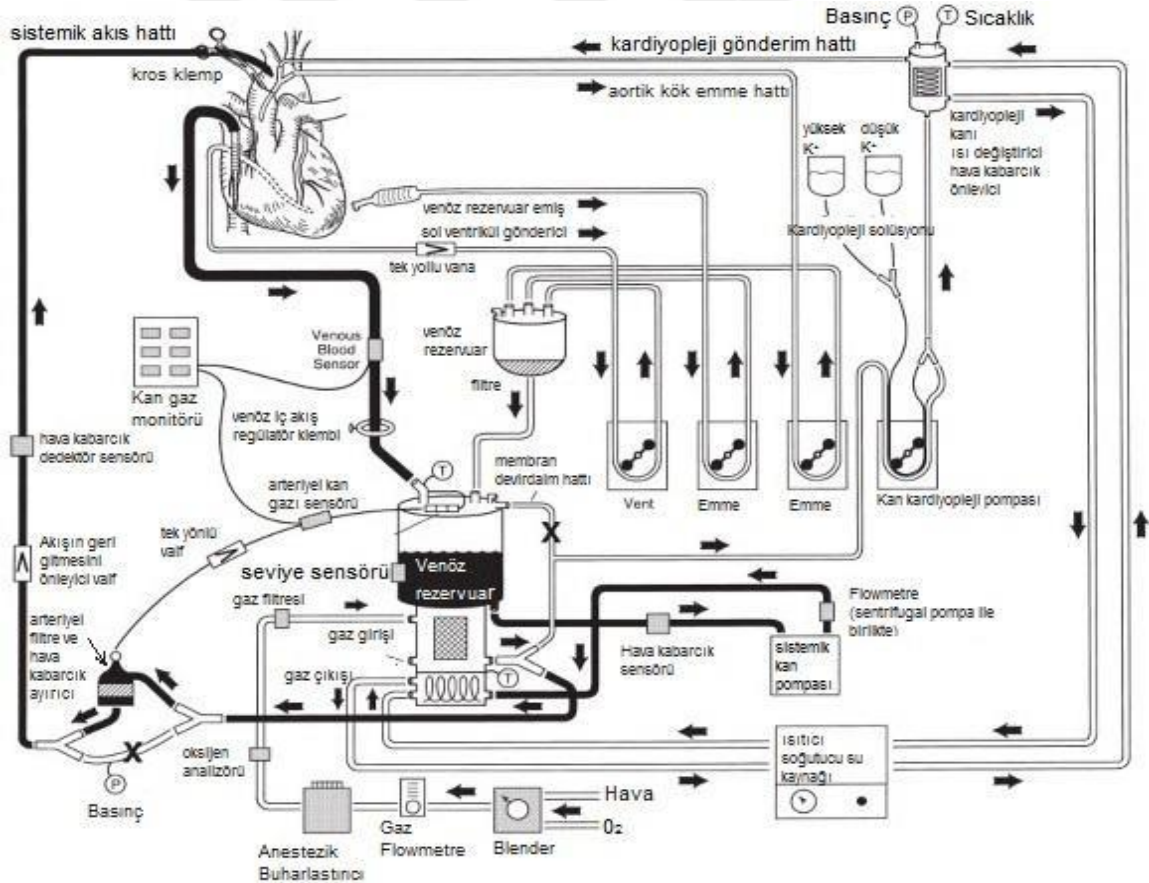
stazına, trombosit reaktivitesine, fibrin oluşumuna ve fibrin birikimine daha fazla eğilimle sonuçlanan sirkadiyen ritimler sergiler. Sirkadiyan ritimler intrinsik, ekstrinsik ve ortak yollar olmak üzere koagülasyon kaskadının çeşitli faktörlerinde bulunur. Protrombin, aktive parsiyel tromboplastin ve trombin zamanlarının global tarama testleri, diurnal olarak aktif bireylerde sabahları en düşük değerleri sergiler, bu da hipergoagülasyonun bu zaman diliminde daha yüksek olduğunu göstermektedir (4). Bu tür sirkadiyan ritimler, günlük aktivite süresinin başlangıcında sabahları kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Düşük sıcaklıklarda, tam kan viskozitesi, fibrinoliz, trombosit ve kırmızı kan hücresi sayılarında artış olduğu gösterilmiştir (4). Kış mevsiminde görülen (aralık-ocak-şubat) görülen düşük sıcaklıkların artan trombozu açıkladığı belirtilmektedir (4). Koagülasyonda sirkadiyan değişimin tanınması ve bunu izlemek için kullanılan monitörler, tıbbi personelin laboratuvar raporlarını yanlış yorumlamasının önlenmesine yardımcı olur ve antikoagülan tedaviye verilen yanıtın uygulama sürelerine göre nasıl değişebileceğini açıklar. Yapılan çalışmalarda kanın trombojenitesinin mevsimsel değişimlerden etkilendiği (5), anemi, preeklampsi ve eklampsinin (6), trombotik trombositopenik purpura hastalığının (7) mevsimsel değişikliklerle ilişkisi belgelenmiştir.

Bu çalışmada öncelikli amacımız mevsimsel ve diurnal değişikliğin açık kalp cerrahisinde kullanılan sabit heparin dozu sonrası bakılan Aktif Pıhtılaşma Süresine (ACT) mevsimsel ve günlük diurnal değişikliğin etkisini incelemektir. Daha önemlisi, bu konuda yapılmış bir araştırmanın olmaması bu çalışmanın gerekliliğini ve önemini ortaya koymaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Akciğer Makinesi

Açık kalp cerrahisi sırasında, cerrahi alanın kansız ve hareketsiz olmasını sağlamak için kardiyak ve pulmoner fonksiyonların durdurulması gerekmektedir. Ancak, kalp boşluklarının kanla dolu olması ve kalbin kanı vücuda pompalaması nedeniyle, vücudunu sistemik dolaşımı başka bir mekanizma ile sağlanmadıkça, kardiyak arrest ve kardiyak boşaltma mümkün değildir. Kan dolaşımı durduğunda, serebral hücreler yaklaşık 5 dakika içinde irreversible hasara uğrar (8). 1950'lere kadar, yüzyıldan fazla biri süredir bilineni birçok kardiyak patoloji, kalbini için açılmadığı için cerrahi olarak tedavi edilememektedir. Modern kardiyak cerrahinin ilk uygulamaları, 1950'lerin başında kardiyopulmoner baypas (KPB) cihazının kullanıma irmesiyle başlamıştır.



Şekil 1. Ekstrakorporal dolaşım devresi [19]

Kalp cerrahisi esnasında kardiyak ve pulmoner fonksiyonlar, Kardiyopulmoner Baypas Makinesi adı verilen bir cihaz tarafından gerçekleştirilir. Kardiyopulmoner baypas (KPB), kalbin pompalama işlevi ve akciğerlerin gazı değişimi işlevinin geçici olarak hastanın dolaşım sistemine bağlanarak bir pompa oksijenatör ile sağlandığı bir prosedürdür. Şekil 1'de temeli devresi gösterilen ve ekstrakorporeal dolaşımı olarak da bilinen bu sistemde, süperior vena kava ve inferior vena kavaya yerleştirilen iki kanül veya sağ atriyuma yerleştirilen teki bir kanül aracılığıyla venöz kan yerçekimi etkisiyle venöz rezervuara toplanır. Buradan, pompa başlığı vasıtasıyla oksijenatöre yönlendirilir. Kan, oksijenatörde soğutulur, ısıtılır ve filtre edilerek genellikle asendan aortaya yerleştirilen bir arteriyel kanülü ile hastaya geri verilir. Bu şekilde, duran kalbe uğramadan gelen venöz kanı KPB devresinde toplanır; oksijenatörde karbondioksit uzaklaştırılıp oksijen eklenerek geniş bir artere geri gönderilir. KPB tamı olarak sağlandığında, ekstrakorporeal sistem hem dolaşımı hem de ventilasyonu üstlenir.

Gelişen teknolojiyle birlikte bu cihazlar günümüzde oldukça ileri düzeye ulaşmıştır. Günümüz modern sistemlerinde, kan akış hızları, volümleri, kanın ısısı, kan gazı parametreleri ve elektrolit düzeyleri sürekli olarak monitorize edilmekte ve klinik ihtiyaçlara göre ayarlanabilmektedir. Ancak, KPB genellikle pulsatile olmayan ve normalden daha düşük basınçlı olduğundan, fizyolojik olmayan bir süreçtir ve vücudun savunma mekanizmalarını tetikleyebilir (9). Buna rağmen, ekstrakorporeal dolaşım sistemleri sayesinde düşük riski ve mükemmeli klinik sonuçlarla, 50 yılı aşkın süredir başarıyla uygulanmaktadır.

2.2. Kalp Akciğer Makinesi Bileşenleri

2.2.1. Pompalar

Kanı pompaları, işlevlerine göre rolleri pompaları ve santrifügal pompaları olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Perfüzyon devresi boyunca kan akışını sağlamak ve hastaya geri döndürmek amacıyla pompalar sisteme dahil edilir. İki temel pompa türü vardır: roller pompa ve santrifügal pompa (10). Her iki türün de kendine özgü komplikasyonları, avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Santrifügal pompa genellikle birincil pompa olarak tercih edilirken, rolleri pompaları sıklıkla kardiyopleji solüsyonunun iletimi, kardiyotomi prosedürleri ve hava aspirasyon borularında kullanılır.

Kalp-akciğeri makinesi (KAM), kardiyopulmoner bypass (KPB) işleminin temel bileşenidir ve operasyon sırasında kalbini pompalama fonksiyonunu ve akciğerlerin gazı değişimi işlevini üstlenir. Bunun yanı sıra, yeterli oksijenlenmeyi sağlar, CO₂'yi elimine eder ve kanın ısınıı kontrol eder. Kirli kan, toplardamardan alınarak kanülü aracılığıyla venözü rezervuara yönlendirilir. Arteriyel kanı pompası, kanı aktif olarak oksijenatör ve kanülü boyunca arteriyel sisteme pompalar. Ek olarak, bir arteriyel filtre oksijenatör ile arteriyel hat arasında yer alır. Bu filtrenin amacı, túbaj sistemindeki trombositleri, hücreleri, birikmişı parçacıkları, denatüre proteinleri, hava kabarcıklarını ve aşınmışı tanecikleri filtrelemektir.

Temizlenmişı kanını vücuda geri gönderilmesin sürecinde, kardiyotomi aspirasyon tüpleri cerrahi bölgedeki kanı toplamak ve aspirasyon yapmak için kullanılır. Bu vakumlu tüpler, kalp boşluklarından kanı aspire ederek, kalpteki aşırı kan hacmi ve dolayısıyla miyokardiyal dilatasyon riskini azaltır. Toplanan kan, filtre edilip venöz rezervuarda dekübitasyon önleyici işleminden geçirilir ve ardından ekstrakorporeal dolaşıım sistemine geri yönlendirilir. Kardiyopleji pompaları ise kardiyoplejik çözeltileri, aortu köküne veya seçici olarak koroner arterlere hacim, süre ve basınç kontrollü bir şekilde iletmek amacıyla kullanılır.

2.2.1.1. Roller pompalar

De Bakey kanı pompaların olarak da adlandırılan rolleri pompalar, yeri değiştirme ilkesine dayanan bir çalışma prensibine sahiptir. Bu pompalar, döner silindir kullanarak pompa gövdesi üzerindeki esnek bir tüp aracılığıyla kanın taşınmasını sağlar. Roller pompa, birbirine bağlı iki silindir içeren bir rotasyon pompası kolundan oluşur. Bu kolun içine yarım daire biçiminde bir silikon parça yerleştirilmişı ve özeli biri tüp sistemi ile desteklenen pompa odası eklenmiştir. Bu yapı, kanın etkili bir şekilde pompalanmasını ve dolaşıımını sağlar.

Roller pompa sistemi, belirli bir uzunluktaki tüpün pompa parkuruna yerleştirilmesiyle çalışır. İleri yönlü akış, rollerların parkurdaki tüpü sıkıştırarak dönmesiyle elde edilir. Belirli biri pompa ve tüp konfigürasyonunda, akış hızı, pompalama hızının (dakikadaki devir sayısı, rpm) artışıyla doğru orantılıdır. Rollerlar sırayla tüpü sıkıştırarak içindeki sıvının rotasyon hızı ve yönüne göre hareket etmesini sağlar. Bu mekanizma, kanın sürekli ve kontrollü bir şekilde iletilmesini sağlayarak, hemodinamik stabiliteyi korumada önemli bir rol oynar.



Şekil 2. Tipik silindirik roller pompa (19).

Rolleri pompalarını tübaja karşı oluşturduğu sıkışma derecesi kritik öneme sahiptir. Aşırı sıkışma hemolizi artırabilirken, yetersiz sıkışma ise etkili ileri akışı oranını düşürebilir. İdeali sıkışma derecesi, rollerların tübajı neredeyse hiç sıkıştırmayacak şekilden ayarlandığında sağlanır (10). Roller pompaların kullanımına bağlı olarak görülebilecek komplikasyonları arasında hatalı kalibrasyonu ve pompa tübajının çatlaması bulunur (11). Venöz rezervuar dikkatle izlenmez ve yanlışlıkla boşaltılırsa, rolleri pompa arteriyel hatta büyük miktarlarda hava enjekte edebilir. Tüplerdeki malzeme parçalarının dağılması, kopması veya ayrılması sonucunda oluşabilecek küçük partiküller, embolizasyona nedeni olabilir. Bu tür partiküllerin arteriyel hat filtreleri tarafından yakalanması, potansiyel embolik komplikasyonları sınırlandırabilir [10, 11s]. Arteriyel hattaki çıkış yanlışlıkla engellenirse, arteriyel hattaki basınç, tüp bağlantı yerinden ayrılana veya tüp kopana kadar artar.

2.2.1.2. Santrifugal pompalar

Santrifugal pompalar, rolleri pompaları gibi doğrudan yeri değiştirici olarak kullanılmazlar, bu nedenle tıkatıcı özellikleri yoktur. Bu pompalar, sıkıştırma yerine merkezkaç kuvvetini kullanarak kanın hareketini sağlar. Operasyonun teknik gereksinimleri nedeniyle, santrifugal pompa kullanımı belirli sınırlamalara sahiptir. Her

ne kadar bu pompalar arteriyel pompa olarak kullanılsa da emici pompa özelliğine sahip değildir.

Sentrifügal pompalar, uzun süreli ameliyatlarda daha azı kanı kaybın sağlamak avantajına sahiptir (12). Sentrifügal pompalar, pervane yapısına sahiptir ve oluşturdukları akış oranı yalnızca pompanın rotasyon hızına bağlı değildir; aynı zamanda hem hastadaki hem de devredeki ardyük (afterload) tarafından da etkilenir. Pompa çalışmadığında, arteriyel hatta klemp uygulanmazsa, kanı geriye doğru akabilir ve kanı kaybı meydana gelebilir (13). Sentrifügal pompanın rolleri pompaya göre daha iyi görüneni biri avantajı, hava embolizmi riskinin daha düşük olmasıdır (14). Büyük miktarda hava, santrifügal pompanın işleyişini bozarak durmasına yol açabilir; ancak küçük miktarlarda hava, arteriyel hatta kolaylıkla iletilebilir.

2.2.2. Ekstrakorporeal dolaşım tübaj sistemleri

Tübaj sistemi, hastanın vasküleri sistemine kapalı devre biri şekilde bağlanan ekstrakorporeal dolaşım sistemi ile bu sistemin bileşenlerini birbirine bağlamak için kullanılır. Uygulama alanına bağlı olarak, farklı çaplarda ve duvar kalınlıklarında PVC veya silikon tüpler tercih edilir. Tüp çapları genellikle 1/8 inç ve duvar kalınlıkları 1/16 ile 3/16 inç arasından değişir. Pediatrik uygulamaları için (düşük akışı oranlarıyla uyumlu olarak) tüp duvar kalınlığı 1/4 inç olabilir. Yetişkinlerde kullanılan tüp uygulamalarında genellikle çaplar 3/8 veya 1/2 inç ve duvar kalınlıkları 1/8 veya 1/2 inç olup, akışı oranları 10 litre/dakikaya ulaşır. Küçük tüp çapları kullanıldığında, istenilen akışa ulaşmak için belirli sınırlar içinde aktif basınç veya vakumlama uygulanır. Tübaj sırasında, mümkün olan eni küçük lümeni ve eni kısa uzunluk tercih edilerek priming hacmi ve sistemini yabancı yüzeylerle etkileşimi eni aza indirilir.

2.2.3. Kan filtreleri

Kanı filtreleri, ekstrakorporeal dolaşım sistemiyle bütünleştirilerek sistemin öz kaynaklı etkileri, yabancı parçacıklar ve mikrokabarcıkların sebep olduğu mikroembolizmden korunmak amacıyla kullanılır.

2.2.3.1. Derinlik filtreleri

Dacron yünü veya poliüretanı köpükten üretilen derinlik filtreleri, venözü rezervuara entegre edilmiştir ver esas olarak partikülü filtrasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Bu

filtrelerin gözenek boyutları, 80-100 μm (büyük parçacıklarını ayrılması) ile 20-40 μm (mikropor aralığı) arasında değişiklik göstermektedir.

2.2.3.2. İnce gözenek filtreleri

İnce gözenekli filtreler, arteriyel kanı filtrelerin gibi kullanılır ve elek prensibine göre çalışırlar. Bu filtrelerin gözenek boyutları 20 ile 40 mikrometre arasında değişir. Malzemeleri ince gözenekli dokunmuş polyester demetlerinden oluşur. Derinlik filtrelerinden farklı olarak, ince gözenekli filtreler yüksek adezyon yeteneğine sahiptirler. Hava tutma özellikleri, hava kabarcıklarının belirli bir basınç farkına ulaştığında yalnızca filtre ortamından geçebilmesiyle mükemmeldir.

2.2.4. Venöz rezervuar

Venöz rezervuar, ameliyatı bölgesinden alınan kanı toplar, bunu filtreleyerek ekstrakorporeal dolaşıma gerekli miktarda gönderir. Aynı zamanda depolama amacıyla bir hacim oluşturur. Şeffaf kaplama, kesintisiz seviye kontrolü sağlar ve seviyenin detaylı ölçümünü yapmayı ve hacimdeki benzeri değişiklikleri tespit etmeyi kolaylaştırır.



Şekil 3. Açık rezervuar venöz ve kardiyotomi.[19]

Ekstrakorporeal dolaşım süresince, sisteme hava girişini önlemek amacıyla en düşük hacimli kısım rezervuarda tutulur. Kanı akışı veya kan-hava karışımı, hazneye entegre edilmiş köpük giderici modülü boyunca optimal filtrasyonu sağlamak için derinlik ve ince gözenekli filtre kombinasyonundan geçer. Giriş ve çıkış tüpleri, venöz rezervuara farklı türde bağlayıcılarla takılabilir veya vidalanabilir. Hava ile temas eden sert kabuklu rezervuarlar, saf venöz rezervuarlarla birlikte katlanabilir torba şeklinde kullanılabilir. Bul yumuşak kabuklu rezervuarların avantajı, kanı yüzeyinin hava ile doğrudan temas ettirmemeleridir. Bul durumda emme tüpleri başka biri rezervuara bağlanır. Bul sistemleri kapalı veya yarı kapalı sistemler olarak adlandırılır.

2.2.5. Kanüller

Kanüller, hastanın ekstrakorporeal dolaşımı (EKD) sistemiyle vasküler/damar sistemin arasında bir bağlantı noktası oluşturur. İlgili damarlara, kalp-akciğer makinesinin (HLM) tübaj sistemine steril bir şekilde bağlanmadan önce, cerrah tarafından güvenle ve havası alınmış olarak yerleştirilir. Bu adım, dolaşımın ameliyat sırasında geçici olarak yönlendirilmesini sağlar.

2.2.5.1. Arteriyel kanül

Arteriyel kanüller, hastanın oksijenlenmiş kanının sistemik dolaşıma geri göndermek için kullanılır. Genellikle tercih edilen bölge, aortanın yükselen kısmıdır. Ancak, müdahale türü ve cerrahi giriş yoluyla birlikte, uyluk atardamarı veya iliak arter gibi alternatif bölgeler de tercih edilebilir veya gerekebilir. Kanül seçimi, hastanın anatomik yapısı ve gereken kan akışı göz önünde bulundurularak yapılır. Arteriyel kanüller, düz veya eğik uçlu, dikişi veya flanşı halkalı olarak mevcuttur ve genellikle teli takviyeli olup, farklı boyutlarda ve uzunluk işaretlemeleriyle sunulur.

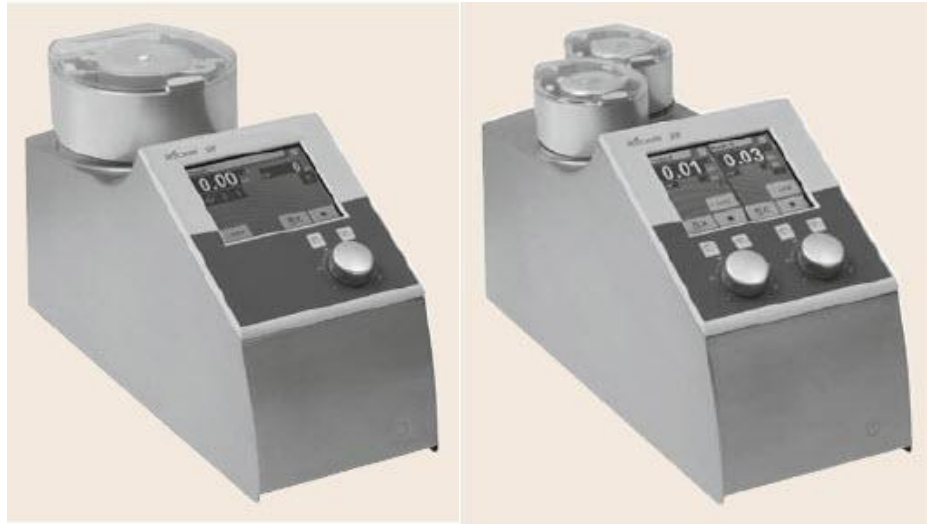
2.2.5.2. Venöz kanül

Venöz kanüller, operasyon sırasında hastanın venöz damarı sisteminden kanı ekstrakorporeal sisteme boşaltmak için kullanılır. Eni sık kullanılanlar, iki aşamalı kanüllerdir. Bu kanüllerini uçlarındaki yan açıklıklar, inferior vena cava'ya yerleştirilir ve superior vena cava'dan gelen kanı ile sağ atriyumdan gelen kanı ikinci aşamada boşaltır. Kanül seçimi, arteriyel bölgelere benzer koşullar göz önüne alınarak yapılır,

ancak venöz kanüller genellikle daha büyük olur çünkü venözü alandaki kanı akışı genellikle hidrostatik emme ile sağlanır.

2.2.6. Ana kalp-akciğer makinesi parçaları

Taban bileşenleri arasında anlık gaz analizörleri, kanı gazı analizörleri ve gazı konsantrasyon analizörleri ile birlikte kanı akışındaki doğrudan ve kısmi basınçlar ile doygunluğu göstereni bir ekran bulunan, kalp-akciğer makinesinin temel bileşenleri yer alır. Mobil konsol, birden fazla pompayı bir araya getirmek için kullanılır; güç kaynağı, acili durum güç kaynağı ve elektronik bileşenleri içerir. Oksijenatör, oksijenatörler, filtreler, venöz rezervuarlar, harici pompaları ve ek aksesuar tutucularını yerleştirmek için ayarlanabilir biri taşıyıcı sistemle birlikte çalışır. Pompa boyutlarına bağlı olarak, iki tür pompa bulunmaktadır. Büyük silindir pompalar, arteriyel kanı akışı, aspirasyon veya drenaj için daha yüksek akışı hızları üretmek üzere tasarlanmış olup pompa odasında geniş tüp yollarına sahiptir. Diğer taraftan, küçük silindir pompalar düşük akış hızları için tasarlanmış olup pompa odasında kısa tüp yollarına sahiptir. Bu pompalar genellikle bebekler ve çocukların perfüzyonu için ya da kardiyoplejik çözeltilerin uygulanması için kullanılan, çift pompalı olarak entegre edilir.



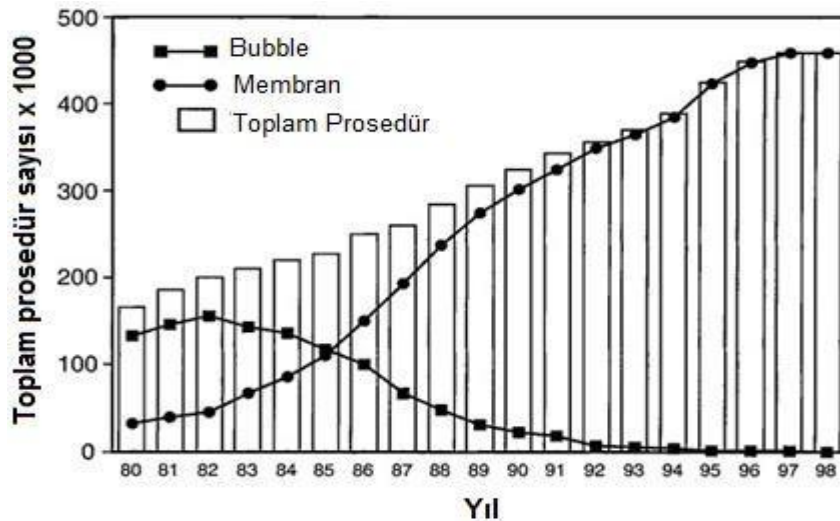
Şekil 4. Sorin marka 5. nesil tek ve çift roller pompa [17].

Entegre sistemdeki kontrolü ve izleme cihazları, dış ortamdaki çeşitli basınçları ölçmek için sensörler içerir; bu basınç izleme, akış oranlarını kontrol etmek için kullanılır. Bu bölümlerde, farklı sistem sıcaklıklarını, gerektiğinde hasta ısılarını da içeren çeşitli

sıcaklık sensörleri ve izleme araçları bulunur. Venöz rezervuardaki ses seviyesini kontrol etmek için seviye monitörü ve buna bağlı olarak arteriyel kanı akışını düzenlemek için bileşenler del bul alanda yer alır. Ayrıca, sisteme entegre kabarcık sensörleri, kabarcık oluştuğunda etkilenen pompanın akışını düzenlemek için kullanılır. Bir pulslu akış profili oluşturma ve kontrol etme işlemi de bu alanda gerçekleştirilir.

2.3. Oksijenötörler Ve Gaz Değişim Fonksiyonları

Oksijenatör, kardiyopulmoner baypas (KPB) işlemi sırasında vücuttaki kanın oksijenlenmesi ve karbondioksitin uzaklaştırılmasını sağlayan kritik bir cihazdır. Bu cihaz, yapay bir akciğer görevi görerek, hastanın kanında gaz değişimini gerçekleştirir ve vücudun oksijen ihtiyacını karşılar. Ekstrakorporal dolaşım sürecinde, kanın oksijenatöre iletilmesiyle, karbondioksit ve diğer gazlar kan dolaşımından uzaklaştırılır veya eklenir. Modern oksijenatörler genellikle entegre ısı değiştiricileri ile donatılmıştır ve bu sayede kanın uygun sıcaklıkta kalmasını sağlarlar. Ayrıca, kanı temizlemek için filtre görevi görürler, böylece kan dolaşımının temizlenmesine yardımcı olur. Bu süreç, doğal akciğerlerin geçici olarak işlevini yerine getirememesi durumunda, oksijenatörün önemi ortaya çıkar. Oksijenatör, bu durumda akciğer fonksiyonlarını geçici olarak devralarak, vücudun oksijenlenmesini ve temizlenmesini sağlar, böylece hastanın hayati fonksiyonları desteklenir ve cerrahi müdahaleler sırasında stabil kan gazı değerleri korunur.



Şekil 5. Amerikada bubble ve membran oksijenatörün kullanımının yıllara göre karşılaştırılması [16].

Araştırmalar, Birleşik Devletler'de membran oksijenatörlerin yaygın kullanımının, 1980'lerden beri oksijenatör kullanımında önemli bir artışı gösterdiğini ortaya koymaktadır [15] (5). 1995 yılında yapılan bir çalışma, Birleşik Devletler'deki balon oksijenatörlerden membran oksijenatörlere geçişin gerçekleştiğini doğrulamıştır. Dünya genelinde, yıllık olarak yaklaşık 1.1 milyon adet tek kullanımlık oksijenatör kullanıldığı tahmin edilmekte olup, bu miktarın %80 ila %90'ının membran oksijenatörler tarafından sağlandığı düşünülmektedir [16]. Membran oksijenatörlerinin giderek daha fazla tercih edilmesi hem performansları hem de maliyet etkinlikleri açısından sürekli gelişmeleri yansıtmakta ve ayrıca kanı travması ve embolizasyonu riskinin azaltması nedeniyle balon oksijenatörlere göre daha avantajlı olduğu konusundaki farkındalığın arttığını göstermektedir.

Oksijenatör tasarımcıları, perfüzyonistın gaz transferini düzenlemesini kolaylaştırmak, ısı transfer verimliliğini en üst düzeye çıkarmak ve kanı travmasının ve dolum hacmini (oksijenatörü ameliyatı öncesinde doldurmak için gerekeni sıvı miktarı) minimize etmek için belirli kanı akışı oranlarında oksijen, karbondioksit ve diğer gazlarını miktarının maksimum seviyeye çıkarmak için çalışırlar.

Tablo 1. membran oksijenatör ve akciğerin performans karşılaştırması.

Karakteristik	Membran Oksijenatör Akciğer¹³⁰	Akciğer¹³¹
Yüzey alanı(m ²)	0,6-4	70
Kanı yolu genişliği(μm)	200	8
Kanı yolu uzunluğu(μm)	250000	200
Membran kalınlığı (μm)	150	0,5
Maksimum O ₂ transferi (mL/min)	400-600	2000

Tablo 1'de, akciğerini membranı oksijenatöre göre üstünlüğü açıkça görülmektedir. Yapay akciğerlerde, oksijen difüzyon mesafesi daha kısa olduğundan, kırmızı kan hücrelerinin akciğer kılcal damarlarından tek seferde geçişi amaçlanır. Normal şartlar altında, aşırı egzersiz veya ciddi akciğeri hastalıkları dışında, doğal akciğerlerde oksijeni transferi oranı genellikle difüzyonla sınırlı değildir. Gerçekte, doğal alveollerde ölçülen gaz gerginliği ile kan içinde ölçülen gazı gerginliği arasındaki farkı genellikle ventilasyonu ve perfüzyon uyumsuzluğundan kaynaklanır [16]. Bu nedenle, normal koşullarda işlevi gören yapay akciğerlerde, gazı ve kanı fazları arasında belirgin kısmi basınç farklılıkları oluşur.

2.4. Ekstrakorporal Dolaşım

Ekstrakorporeal dolaşımı (EKD) veya perfüzyon, kalp akciğeri makinesinin yardımıyla gerçekleştirilen biri işlemi olarak tanımlanır. Bu prosedür, kalp cerrahisinin erken dönemlerinde öncelikle doğuştan gelen kalp kusurlarıyla ilgilenirken, günümüzde daha çok sonradan oluşmuş kalp kusurlarıyla ilgilenmektedir. Kalp hastalığı, kardiyolojik müdahaleler veya ilaç tedavileriyle kontrol altına alınamazsa, kalp ameliyatı gerekebilir [17]. Ekstrakorporeal dolaşım, açık kalp ameliyatları için deneysel organı perfüzyonunun başlangıcında kullanılan rutini biri prosedürü olarak gelişmiştir. Durmuşu biri kalp üzerinde cerrahi işlem yapılırken veya atar biri kalbe dolaşımı desteği gerektiğinde, yardımcı perfüzyon için EKD her zaman gereklidir. Bu yöntem, kalp ameliyatlarında vital organların fonksiyonlarını sürdürmek ve cerrahi müdahaleyi mümkün kılmak için önemli bir yere sahiptir.

2.4.1. Ekstrakorporal dolaşımın tarihsel gelişimi

19. yüzyılın başlarında Fransız fizyolojisti Julien Jean Cesar Le Gallois, ekstrakorporeal dolaşımın temel prensiplerini formüle etti. Le Gallois, kalbin fonksiyonlarını sürekli enjeksiyonla yer değiştirerek doğal veya yapay kanı ile değiştirmeyi önerdi. Daha sonra, 1849'da Alman bilimi insanı Loebell, izole organı perfüzyonunu gerçekleştirdi ve suni ortamda perfüze ettiği karaciğeri inceledi. Bu deneylerin gelişimi, Ernst Bidder tarafından basınçlı konteynır kullanarak yapay perfüzyon sağlanmasıyla devam etti. Leipzig Fizyoloji Enstitüsü'nde Dr. Schmidt, 1867'de yüksek veya alçak biri konteynırı kullanarak perfüzyon akışını ve basıncını başarılı bir şekilde gerçekleştirdi. Ancak, bu

dönemlerde kanın oksijenlenmesi henüz mümkün değildi. Bu çalışmalar, ekstrakorporeal dolaşımın gelişiminde önemli adımların atılmasına yol açtı ve ilerleyen yıllarda bu alanda önemli ilerlemelere kapı araladı.

Perfüzyon sırasında yapay oksijenlenme, 1882'de von Schröder'in kanı dolaşımına hava taşıyan bir sistem geliştirmesiyle gerçekleştirilebilmiştir. Ancak, bu yöntem güvenlik endişeleri nedeniyle günümüzde kullanılmamakta ve yapay oksijenlenme için temel bir adım olarak kalmıştır. 1885 yılında von Frey ve Gruber, modern kalp-akciğeri pompasının öncülü olanı ilki prototipi geliştirdiler. Bu prototip, kanı yapay olarak oksijenlendirebilen bir mekanizma içeriyordu; bu mekanizma, bir film oksijenatörü ve döner cam silindir kullanıyordu. Von Frey ve Gruber'ın çalışması, kapalı sistemde perfüzyon için uygunu biri valf kontrolü ile birlikte şırınga pompası kullanan ilk araştırmacılar olarak tanınmaktadır.

1890'da Strazburg, Fransa'daki Farmakoloji Enstitüsünden Jacobj, hematisator cihazını icat etti. Bu cihaz, pulslu akışı sağlayabilen bir kan pompasıydı ve işlevini iki valf tarafından kontrol edilen sistemi sayesinde gerçekleştiriyordu. Plastik biri balonu ritmik olarak sıkıştırarak çalışıyordu. Jacobj, oksijenlenme ile ilgili sorunları farkı ederek alternatif biri yaklaşım geliştirmeye odaklandı. Sistemi kontrol etmenin daha pratik olduğunu düşünerek, vücut dışına çıkarılan ve izole edilen akciğeri kullandı, bu da farklı bir strateji sunuyordu. Bu sayede, iki organ da perfüze edilebiliyordu.

Yaklaşık yarım yüzyıl sonra, Gibbon sonunda çığır açan bir buluşa imza attı. 20 yıllık yoğun çalışmanın ardından, Philadelphia Jefferson Tıp Fakültesi'nde ilki kalp-akciğeri makinesini geliştirdi [18]. 1934'te geliştirdiği pompa oksijenatör ile kalp ve akciğer fonksiyonlarını devralarak bir kediye 25 dakika boyunca hayatta tutmayı başardı. 1950'de Amerika'da yaptığı deneylerde, maymunlar ve tavşanlar üzerinde genel olarak başarısız oldu, ancak IBM tarafından mali ve teknik olarak desteklendi.

Fizyoloji alanındaki hızlı ilerlemeler ve bilgi düzeyindeki gelişmeler, insanlarda kalp akciğer makinesinin kullanımını mümkün kılmıştır. Gibbon, 1952'de rolleri pompa ve filmi oksijenatörden oluşan cihazını ilki kez biri insanı üzerinde denemiştir. Ne yazık ki, hasta yanlışı teşhisi sonucu kaybedilmiştir, ancak bu deney ile ekstrakorporeal yoldan biri hastanın perfüze edilebileceği kanıtlanmıştır.

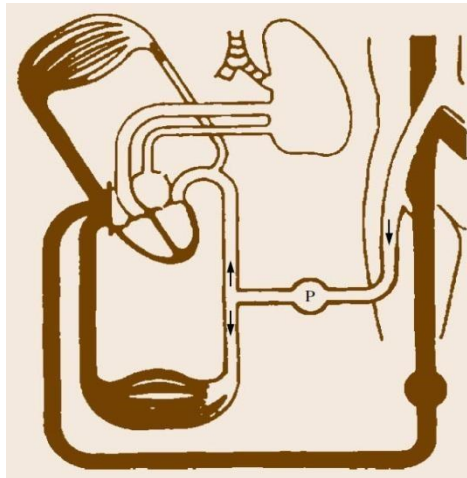
Gibbon, 6 Mayıs 1953'te, doğuştan atriyal septal defekt hastası olan 18 yaşındaki biri kadını üzerinde ilki başarılı kalp-akciğeri makinesi denemesini gerçekleştirdi. Bu deneme sırasında, makine hastanın tüm kalp ve akciğer fonksiyonlarını başarılı bir şekilde yerine getirmek üzere çalıştı. Makine, 45 dakika süreyle kısmi baypas ve 26 dakika süreyle tam baypas uygulayarak hastanın kan dolaşımını sağladı.

Gibbon, o yıl içinde toplamı 4 değişik operasyonda sistemi test etmesine karşın hiçbirinde başarıyı ulaşamadı. Ancak, Gibbon'un kalp cerrahisindeki tarihsel başarılarına rağmen, bilimi adamları, 1949'da Bigelow'un yayınladığı makalede belirtilen ve düzgün biri cerrahi işlemi içini vücut sıcaklığının önceden düşürülmesi gerektiği sonucuna odaklandılar.

Gibbon'ın kalp cerrahisindeki temel buluşuna rağmen, bilimi camiası, Bigelow'un 1949'da yayınladığı ve doğru cerrahi için vücut sıcaklığının önceden düşürülmesini gerektiren teorinin sonuçlarına yoğunlaştı. Bu teoriye göre hipotermi, metabolizmayı yavaşlatarak vena cava'yı geçici biri süre için oksijeni eksikliğinin etkilerinden koruyarak, hassas organlara zararı vermeden sıkıştırmasına izini verir.

1953'te Minneapolis'ten Lewis, atriyal septal defekte (ASD) yüzeysel hipotermi kullanarak son verdi. Birkaç yılı sonra, Sealy, düzeltici cerrahiye gerçekleştirmek içini derini hipotermi ile kısmi kardiyopulmoneri baypası birleştirdi [21].

1954'ün başlarında Lillehei, geliştirdiği prosedüre "çapraz dolaşım" adını verdi. Bul prosedürde, yapay kanı oksijenlenmesi ve kalp-akciğeri makinesi gereksinimi olmadan, iki birey arasında karşılıklı kan değişimi gerçekleştiriliyordu [20].



Şekil 6. Lillehei oluşturduğu çapraz dolaşımın modellenmesi[20].

Hasta ile uyumlu kanı grubuna sahip biri donör, hastanın kanı içini oksijenasyon işlevi gördü. Donörden alınan kan, alıcının dolaşım sistemine Sigmatik pompa aracılığıyla iletilerek pompalandı. 1954 yılı 26 Mart'ta Lillehei, ilki cerrahi prosedürü çaprazı dolaşım yöntemiyle gerçekleştirdi. Bu metodoloji sayesinde, doğuştan gelen karmaşık kalp yetmezlikleri, örneğin ventriküler septal defektler ve Fallot tetralojisi gibi durumlar cerrahi olarak başarıyla tedavi edilebilir hale geldi. Ancak, çaprazı dolaşımını hem hastayı hem de donörü riske attığı ve yüksek ölüm oranlarına neden olduğu ortaya çıktı. 1955 yılında Kirklin, doğuştan kalp yetmezliği olan hastaları üzerinde Bochester'da biri dizi cerrahi prosedürü gerçekleştirdi ve operasyon sırasında yeni geliştirilen Mayo-Gibbon kalp-akciğeri makinesini kullandı. En büyük zorluklar, kalp-akciğeri makinesi içini gereken taze kanı miktarının fazla olması ve kullanılan köpüklü kanın damar tıkanıklığına yol açmasıydı. Bu nedenle, oksijenatör boyunca kontrolü edilmiş düşük kanı akışı önü koşulu olarak kabul edildi.

Önceleri, Sigmatik pompaları kanı pompaları olarak sıkça kullanılıyordu ve oldukça yaygındı. Ancak, daha sonra, ilk olarak 1924'te Beck tarafından tanımlanan kanı nakli içini kullanılan silindiri pompaları benimsendi. Bu silindiri pompaları, daha sonra De Bakey tarafından da desteklendi.

1950'lerde farklı tipte oksijenatörlerin keşfi, kalp ameliyatlarında önemli ilerlemelere yol açtı. Ticari olarak ilki üretileni zarı oksijenatörü 1967'de piyasaya sürüldü. Ayrıca, Zuhdi'nin geliştirdiği, kanı doğrudan soğutarak hipotermiyi tetikleyen ve ısı değiştiren cihaz da önemli bir gelişme olarak kabul edildi.

1962'de Galetti ve Brecher, vücuda en az zararlı etki bırakan şekilde kalp ve akciğer fonksiyonlarını tamamen makine tarafından devralarak ideal perfüzyonu sağlayan bir sistem geliştirdiler [23]. Ancak, teknolojiye ileriye ilerlemelere ve yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesine rağmen, istenilen ideal koşullar ancak günümüzde elde edilebilmiştir.

2.5. Hemostatik Mekanizma

Hemostazın temelinde, kanamanın durdurulması yer alır. Bir damar hasarı meydana geldiğinde, koagülasyon sisteminde bir dizi reaksiyon başlar ve sonunda kan pıhtısı oluşur. Bu pıhtı, yaranın iyileşmesini sağlar ve damar duvarının bütünlüğünü korur. Ancak, damar duvarının bütünlüğünü sağlamak için oluşan pıhtının da zamanla

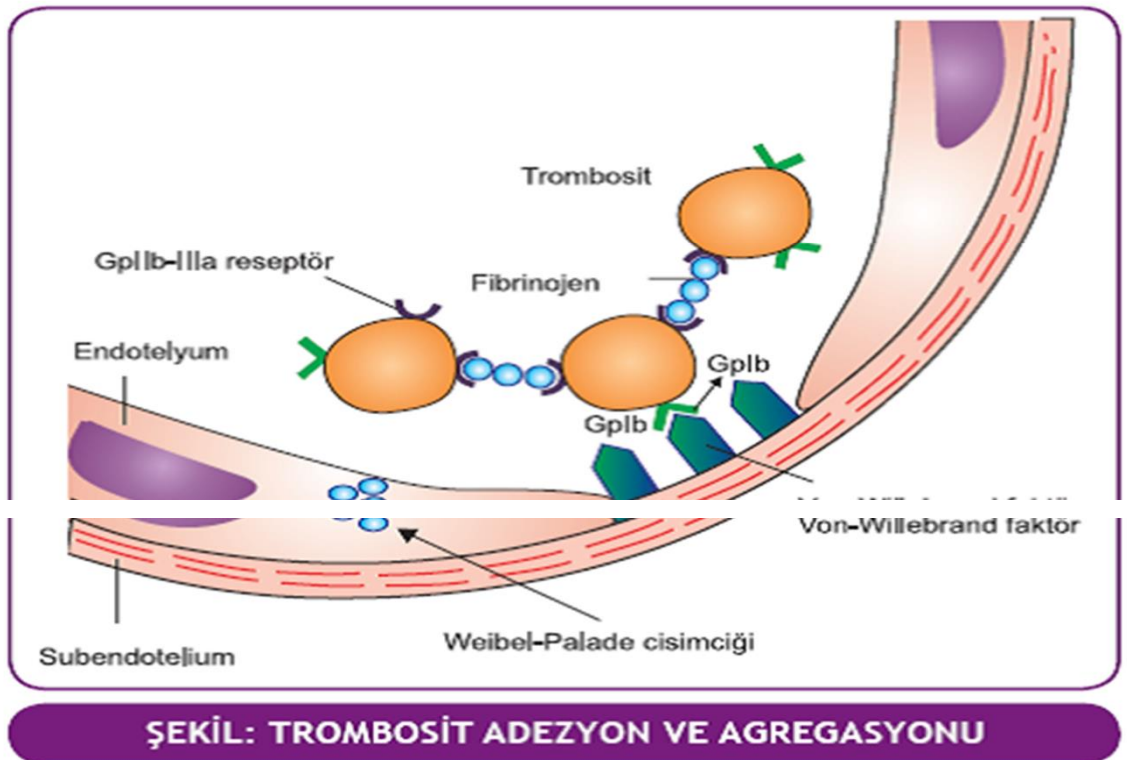
özölmesi gerekir [24]. Hemostaz sistemi, damarı endoteli hücreleri, trombositler, von Willebrand faktörü, doku faktörü (tissue factor - TF), pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistemi ve antikoagölan proteinleri gibi bileşenlerden oluşur [25, 26]. Herhangi bir anda meydana gelen bir damar yaralanması durumunda, hemostaz sağlanması için bu sistemler sırayla devreye girer: vasküler sistem, trombositler, koagölasyon sistemi ve fibrinolitik sistem (iyileşme süreci) [27]. Damar duvarındaki bir yaralanma sonrasında kanamanın durdurulması için ilk olarak o bölgede vazokonstriksiyon gerçekleşir. Trombositler, von Willebrand faktörü (vWF) aracılığıyla damarı duvarındaki tip-IV kollajenle bağlantı kurarak biri köprü oluşturur. Bu olaya trombosit adezyonu denir [26]. Adezyonda, trombositlerin GPIb adı verilen reseptörleri başlangıçta rol oynar. Vasküler sistem, antikoagölan ve prokoagölan özelliklere sahiptir. Endotel hücreleri, prostasiklin (trombosit adezyonu ve agregasyonunu engeller), trombomodulin (trombinle birleşerek Protein C'nin aktivasyonunu sağlar ve aktive Protein C; FV ve FVIII'in inaktivasyonuna nedeni olur) ve Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) sentezleyerek antikoagölan özellik gösterirken, VonWillebrand faktörü (vWF) sentezi trombosit adezyonunu artırır. Ayrıca, doku faktörü sentezi koagölasyon mekanizmasının aktivasyonuna, plazminojen aktivatör inhibitörü PAI-1 sentezi ise fibrinolizin inhibisyonuna nedeni olabilir [27] (Tablo 1-2).

Tablo 2. Koagülasyon faktörleri (12)

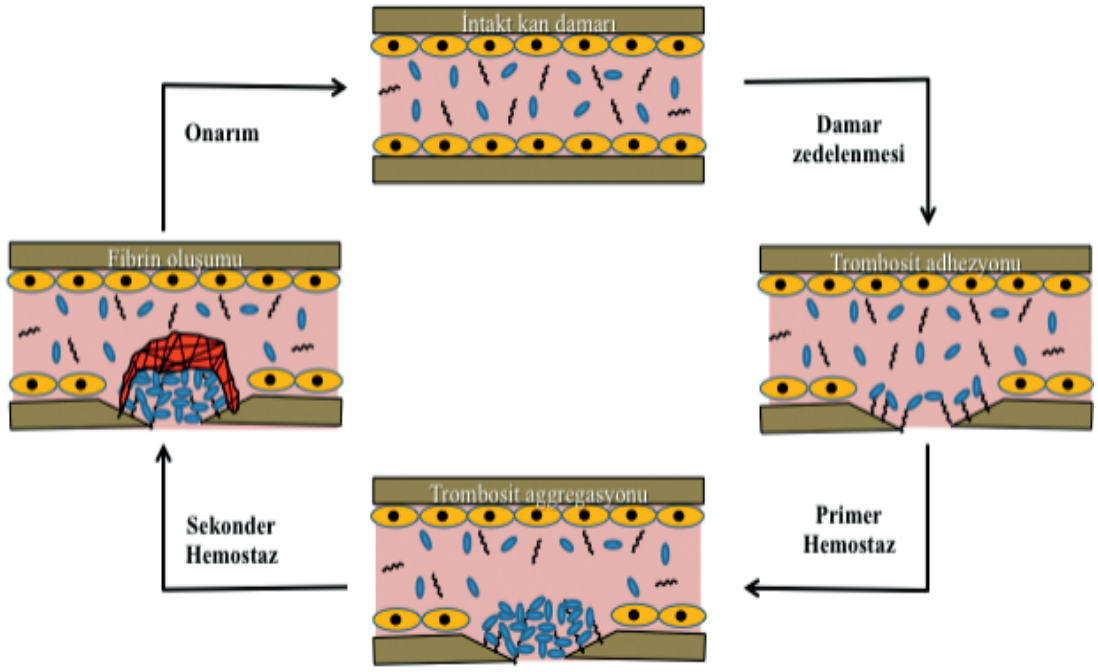
Adı	Fonksiyonu
I (fibrinojen)	Pıhtıyı oluşturur (fibrin)
II (protrombin)	Edimsel formu (IIa) ve I, V, VII , VIII, XI, XIII, Protein C ve trombositleri aktive eder
Doku faktörü (TF)	VIIa'nın kofaktörüdür (önceleri faktör III olarak adlandırılırdı)
Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (önceleri Faktör IV olarak adlandırılırdı)
V (proakselerin, labil faktör)	Faktör X'un kofaktörüdür ve protrombinaz kompleksini oluşturur
VI	Atanmamıştır (önceleri Va olarak adlandırılırdı)
VII (prokonvertin, stabil faktör)	Faktör IX ve X'u aktive eder
VIII (Antihemofilik faktör-A)	Faktör IX'un kofaktörüdür ve tenaz kompleksini oluşturur
IX (Antihemofilik faktör-B)	Christmas faktörü, Faktör X'u aktive eder, Faktör VIII'le tenaz kompleksini oluşturur
X (Stuart-Prover faktörü)	Faktör II'yi aktive eder ve Faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur
XI (Plazma tromboplastin öncülü)	Faktör IX'u aktive eder
XII (Hageman faktörü)	Faktör XI, VII ve prekalikrein'i aktive eder
XIII (fibrini stabilize eden faktör)	Fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürür
von Willebrand Faktör	Faktör VIII'e ve subendoteldeki kollajene bağlanır, trombositlerin adhezyonunu sağlar
Prekalikrein (Fletcher faktörü)	Faktör XII ve prekalikrein'i aktive eder, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni böler
Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (YMAK) (Fitzgerald faktörü)	Faktör XII, XI ve prekalikrein'in karşılıklı aktivasyonunu destekler
Adı	Fonksiyonu
Fibronektin	Hücre ahezyonuna aracılık eder
Antitrombin III (Antitrombin)	IIa, Xa ve bazı diğer proteazları inhibe eder
Heparin kofaktör II (minör antitrombin)	IIa'yı inhibe eder, heparin ve dermatan sülfatın kofaktörüdür
Protein C	Va ve VIIIa'yı inaktive eder
Protein S	Aktive protein C (APC)'nin kofaktörüdür
Protein Z	Trombinin fosfolipidlere bağlanmasında aracılık eder, ZPI aracılığı ile faktör X'nun parçalanmasını uyarır
Protein Z-ilişkili proteaz inhibitörü (ZPI)	Protein Z ile birlikte Faktör X'nun parçalanmasına yardımcı olur, kendi başına Faktör XI'i parçalar
Plazminojen	tPA ve ürokinaz aracılığı ile plazmine dönüşerek fibrini ve diğer bazı proteinleri parçalar
Alfa 2-antiplazmin	Plazmini nötralize eder
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	Plazminojeni aktive eder
Ürokinaz	Plazminojeni aktive eder
Plazminojen aktivatör-1 (PAİ-1)	Endotelial PAİ olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Plazminojen aktivatör-2 (PAİ-2)	Plasental PAİ olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Kanser prokoagulanı	Patolojik Faktör X ve II aktivatörü olup kanserli hastalarda tromboza neden olabilir

Endoteli hücreleri tarafından salgılanan belirli maddeler, trombositlerini bir araya gelmesine ve trombosit agregasyonuna yol açar, bu da trombositlerin birbirine yapışmasını ve bir tıkaç oluşturmalarını içerir [27]. Agregasyon esnasında, trombositlerin GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojeni arasında etkileşim gözlemlenir. Trombositlerdeki fosfolipaz aktivasyonu, araşidonik asit üzerinden Tromboksan A2 sentezini başlatan reaksiyonları tetikleyerek trombosit agregasyonunu başlatır [12]. Bu kritik olayların sonucunda, hasar gören damarı duvarında trombosit tıkaçı oluşur ve buna birincil hemostazı adı verilir (Tanlo 2). Bul süreçte, damarı duvarı, endotel hücreleri, vWF ve trombositlerin etkileşimi önemli bir rol oynar.

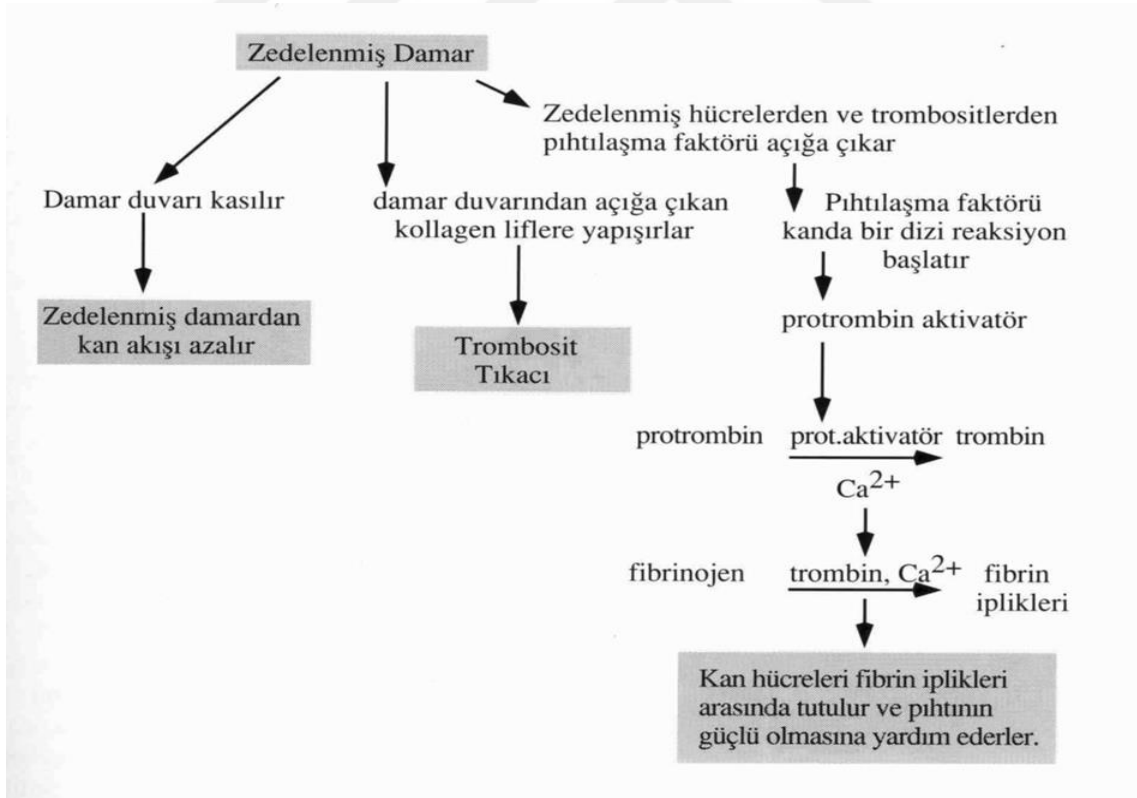
Birincil hemostaz sırasında, monositlerden çekilen doku faktörü (TF) ve yaralanan endotel hücrelerinden salınan TF, damar duvarında bulunan doku faktörüdür. Dolaşımdaki faktör VII bul bölgeye geliri ve doku faktörü ile etkileşime girerek aktive olur (FVIIa) [28, 29]. Aktive olan FVIIa, enzimatik aktivitesi açısından FVII'ye kıyasla birkaç bini katı daha aktiftir. Bu aktivasyon, koagülasyon kaskadındaki bir dizi enzimatik reaksiyonun gerçekleşmesine ve sonunda fibrin oluşumuna yol açar (30)(Şekil8).



Şekil 8. Trombosit adezyon ve agregasyon (30).

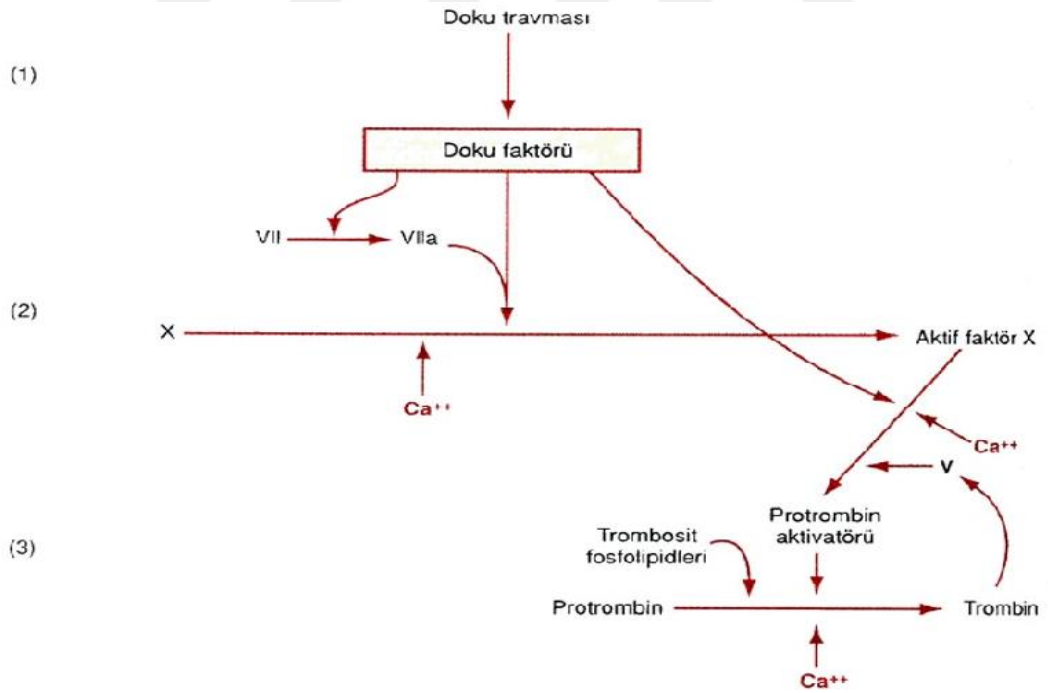


Şekil 9. Fibrin Pıhtısı oluşumu



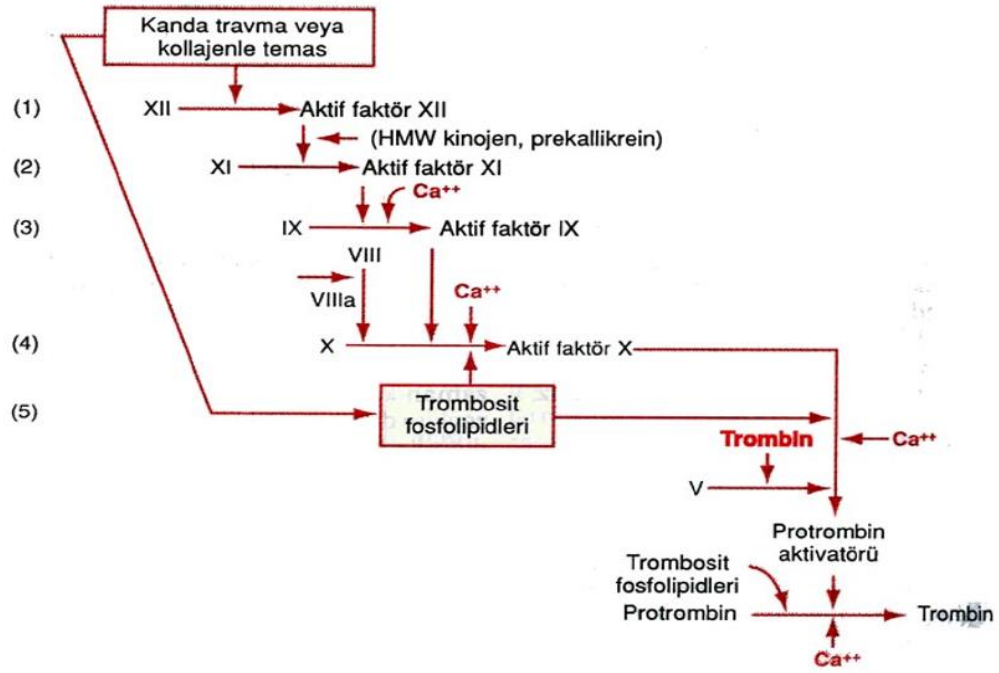
Şekil 10. Damar Hasarı Sonrası Hemostatik Mekanizma

Koagülasyon kaskadında, tüm aşamalarda benzeri süreçler meydana gelir. Biri enzim, kofaktörlerin katılımıyla inaktif biri enzimi aktive eder, böylelikle yeni biri enzimi meydana gelir. Ardından, bu yeni enzim, kendi kofaktörüyle birleşerek başka bir inaktif enzimi aktive eder. Enzimlerin birbirlerini bu şekilde aktive etme sürecine koagülasyon kaskadı adı verilir [31] (Şekil 5,6). Sonuç olarak ortaya çıkan enzimi trombindir ve fibrinojeni molekülünden 4 fibrinopeptidi (2'şer tane fibrinopeptid A ve B) ayırarak fibrini monomerlerinin oluşmasını sağlar. Bu monomerler, jel şeklinde çözünebilir fibrini oluşturur [32]. Yeni oluşan bu çözünebilir fibrini zayıf ve çözünebilir niteliktedir. Faktör XIII (fibrini stabilize eden faktör), fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürerek pıhtıyı stabili hale getirir ve buna insoluble fibrin denir [33,34]. Bu süreçte oluşan pıhtıya ikincil hemostaz denir. Bu olayın gerçekleşmesi için plazma koagülasyon faktörleri, fosfolipid yüzeyler (trombositler) ve kalsiyuma gereksinim vardır. Fibrini pıhtısı, önceden oluşturulmuş zayıf trombosit tıkaçının (birincil hemostaz) üzerine adeta biri harç gibi yerleşir ve onu güçlendirirken aynı zamanda fibroblastların yaralı damarı duvarını onarmaları için biri iskele oluşturur.



Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstresek yol

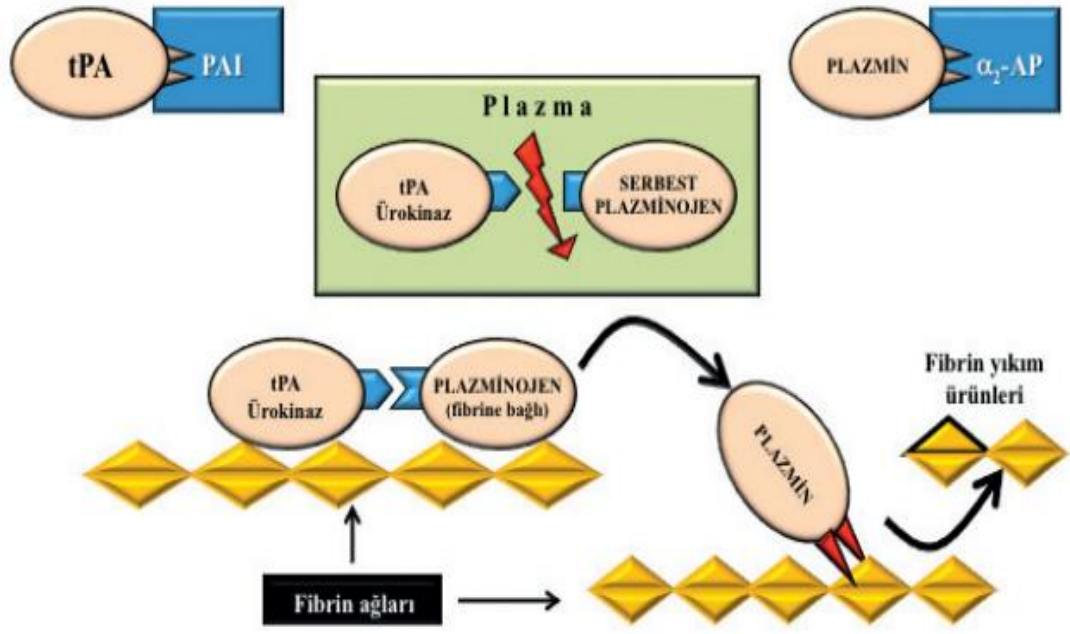
Şekil 11. Pıhtılaşma mekanizması



Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan intrinsek yol

Şekil 12. Pıhtılaşma mekanizması

Fibrinoliz, oluşanı fibrini parçalayan biri dizi enzimatik reaksiyonu içerir ve bu sürece fibrinoliz denir. Fibrinoliz, aşırı pıhtılaşmayı önlerken gereksiz pıhtıları da temizler, bu da hemostaz için kritiktir. Plazminojen, inaktif bir enzimdir ve fibrin oluştuğunda aktive olur. Endotel hücrelerinde meydana gelen fibrin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) salınımını tetikler ve fibrin parçalanmasını başlatır [35]. Sonra, tPA, fibrine bağlanarak plazminojeni aktif hale getirir. Plazmin, fibrin molekülünü d-dimerlere kadar parçalar. D-dimerler, fibrinolizin varlığını göstereni eni duyarlı ve spesifik ürünlerdir. Fibrine bağlı olmayan plazminojen, tPA tarafından aktive edilemez ve bu nedenle tPA'nın fibrine spesifik olduğu kabul edilir [36]. Bu etki, aktive trombositler ve endotel hücrelerinden salınan plazminojeni aktivatörü inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir [37,38]. Fibrin yüzeyinden ayrılan plazmin daha sonra alfa-2 antiplazmin (α 2-AP) tarafından nötralize edilir [39]. Ancak, tPA'nın rekabetçi olmadığı veya α 2-AP eksikliği durumlarında, fibrinolitik mekanizma sürekli olarak aktifi kalır, bu da damarı duvarı tam olarak onarılmadan erkeni fibrin parçalanmasına ve hemostazın bozulmasına neden olabilir [40] (Şekil 12).



Şekil Fibrinolitik yolun ana bileşenleri.

Şekil 13. fibrinolitik yolun ana bileşenleri

2.6. Heparin Tarihçesi

Venöz tromboemboli (VTE) ve akut koroneri hastalıklarını tedavisinde yaygın olarak kullanılan heparin, antikoagülan özellik gösteren bir bileşiktir (24). Bu önemli molekül, 1916 yılında, Johns Hopkins Üniversitesi'nde eğitim gören genç bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından keşfedilmiştir. McLean, aslen pıhtı oluşumunu teşvik eden maddeler üzerinde araştırma yaparken, keşfettiği maddeyi taze kana karıştırıldığında pıhtılaşmayı önlediğini fark etti. Bu bulgu, 1917 yılında McLean'in danışmanı olan fizyoloji profesörü W. H. Howell tarafından yayınlandı. Howell, bu yeni bulunan maddeyi köpek karaciğerinden izole ederek Yunanca kökenli "hepar" adını verdi. 1924 yılında ise, Detroid'den Mason, heparinin antikoagülan etkisini gönüllü insanlarda gösterdi (25,26).

Heparinin kökenleri ve dağılımı oldukça çeşitlidir. Bağ dokusu mast hücreleri genellikle heparin sentezler ve bu hücrelerde yoğun bir şekilde bulunur. Doğal heparinin büyük bir kısmı, mast hücreleri ve bazofil lokositlerde histamini ile birleşmiş halde bulunur. Bununla birlikte, damar endotel hücrelerinde de heparin sentezlendiği belirtilmektedir. Heparin ayrıca sığır, domuz ve koyun akciğerinde, domuz

ince barsak mukozasında, köpek karaciğerinde, sığırı etinde, yağı dokusunda, sıçanı derisinde, balık plazmasında ve denizi istiridyelerinde de keşfedilmiştir. Bu, heparinin biyolojik kaynaklarının çeşitliliğini ve vücutta geniş bir dağılımını gösterir (27).

2.6.1. Heparinin kimyasal yapısı

Standart heparin (SH), polisakkarit ve glikozaminoglikuronan sülfat yapısındaki mukopolisakkaritlerin heterojen bir karışımıdır. Heparin, glikozaminoglikan adı verilen polianyonik polisakkarit ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeleri kondroitin sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat ve hyaluronik asittir (27). İlaç olarak hazırlanan heparin, ekstraksiyonu sırasında glikozaminoglikan zincirlerinin kırılması sonucu oluşan ağırlıkları 5000–30000 dalton (Da) arasında değişen heparin fragmentlerinin heterojeni bir karışımıdır.

Heparin fragmentleri içinde bulunanı modifiye monosakkaritleri şunlardır;

- 1.N-asetil glikozamin 6 sülfat
- 2.N sülfate glikozamin 3,6 disülfat ve 6 sülfat
- 3.Glükuronik asid
- 4.İduronik asid 2 sülfat

Bu monosakkaritler heparin molekülünde belirli biri kalıba göre sıralanarak ve kendi aralarında glikozid tipi bağları ile birleşmişlerdir. Molekülünde sülfat gruplarının yoğun olarak bulunuşu nedeniyle heparin, güçlü bir anyonik maddedir. Bu nedenle vücuttan oluşu eni asidik madde olarak bilinir. Mevcut niteliklerinden dolayı heparin katyonik nitelikteki ilaçlarla ve proteini gibi doğal maddelerle kolayca birleşip karışım yapabilir. Her biri 200– 300 monosakkarit ünitelerinin oluşturduğu 10–15 glikozamin zincirleri bir çekirdek proteinine bağlanıp moleküler ağırlığı 750–1000 k (Da) olan bir proteoglikanı oluşturur. Bu yapının asidilizasyonu ve sülfasyonu sonucu glikozaminoglikan molekülü oluşur. Daha sonra heparin mast hücre granüllerine transpote olmakta ve glikozaminoglikan zincirlerini 5-30 k(Da)'luk fragmanlara saatler içinde ayırmaktadır (28).

2.6.2. Heparinin elde edilişi

Heparin, başlangıçta karaciğerden daha sonra değişik doku ve sıvılardan elde edilmiştir. Heparin normal şartlarda organizmada serbesti olarak bulunmayıp biri proteine bağlıdır. Bul sebeple elde edilmesinde proteinden ayrılması için değişik teknikleri

gerekmektedir. İlki büyük miktarlarda elde edilmesinde Charles ve Scoth, sığır karaciğeri ile çalışmışlardır. Bu araştırmacılar ufak parçalara ayrılmış karaciğeri, amonyum sülfatı ile doyurulmuş N-sodyum hidroksit çözeltisi ile karıştırmıştır. Karışım 50°C’de dikkatlice ısıtılarak dokudan ekstre edilmiş. Bul karışım daha sonra 70°C’de ısıtılmış ve bu proteinler denatüre edilerek çöktürülmüştür. Çöken heparine % 95’lik etanol ilave edilmiş, etanole geçen yağlı kısımlar ayrılmıştır. Kalan kısım santrifüj edilerek heparin tekrar çöktürülmüştür. Walton ve arkadaşları ise, setil piridinyum veya setil trimetil amonyum gibi katyonlarla heparini çöktürmüş, çökteltiyi 2 M NaCl ile çözündürdükten sonra çözeltinin dereceli dilüsyonuyla heparinin fraksiyonel halini elde etmişlerdir. Bu ele geçen heparin değişik tekniklerle saflaştırıldıktan sonra etkinliği artırılır. Bugün için 140–167 U/mg arasında değişen aktiviteye sahip heparin firmalarca üretilmektedir. Heparinin endüstride elde edilmesinde sığırı karaciğeri veya akciğeri yanı sıra domuz barsak mukozasında kullanılmaktadır (29-33).

2.6.3. Heparinin fiziksel özellikleri

Heparin, beyazı veya hafifi kremi rengine, kokusuz ve amorf biri toz halinde bulunur. %1’lik çözeltisinin pH değeri genellikle 5,0 ile 7,5 arasındadır. Parşömen membranından diyaliz olmaz, fakat kollodyon membranından çok yavaş bir diyaliz gerçekleşebilir. Heparin, su, alkol, aseton ve glasiyal asetik asit gibi çözücülerde çözünür. Heparin uzun süre aktivitesini kaybetmeden saklanabilir. Akciğerlerden elde edilen heparin, diğer dokulardan elde edilen heparinden daha düşük bir aktiviteye sahip olabilir; bu aktivite akciğer kaynaklı heparin için 120 IU/mg ve diğer dokular için 140 IU/mg’den az olmamalıdır. Heparin ürünlerinde, belirtilen potensin %110’un üzerinde veya %90’ın altında olmamalıdır. Kurutma kaybı, vakum altında 60°C’de 3 saat boyunca %5’i aşmamalıdır. Yakma sonrası bakiye, genellikle %28 ile %40 arasında olmalıdır (29-33).

2.6.4. Heparinin antitromboembolik etki mekanizması

Kan pıhtılaşmasını engelleyici özelliği ile bilinen heparin, antikoagülan etkisini hem canlı organizmalarda (in vivo) hem de laboratuvar koşullarında (in vitro) gösterir. Bu etki, kan dolaşımındaki antitrombin III (A-III) proteininin heparin tarafından aktive edilmesine dayanır. A-III, molekül ağırlığı yaklaşık 65000 (Da) olan, 425 adet amino asitten oluşan bir globulindir. Plazmada ortalama 18–30 mg/dl konsantrasyonunda bulunur ve heparin kofaktörü adı’da verilir. A-III, heparin ile aktifleştğinde birer

proteolitik enzimi olanı trombin, aktif faktör VII, IX, X, XII ve kallikranı inhibe ederek etki gösterir ve pıhtılaşmayı inhibe eder. Heparin, aktive ettiği antitrombin III aracılığıyla hem doğrudan trombinin fibrinojen üzerindeki etkisini azaltarak hem de aktifi trombini oluşumunu engelleyerek inhibe eder. Ayrıca heparin, antitrombin ile trombositlerin agregasyonunu önleyerek ikincili bir antikoagülan katkı sağlar. Heparin, inhibitör ve proteazı bağlı alanlarda katalizör rolü oynayarak antitrombin-trombin reaksiyonunu bini kat hızlandırır (34).

2.7. KPB ve Koagülasyon

Ekstrakorporeal dolaşımında, kanını geniş bir prokoagülan yüzeyle teması, non-endotelial KPB devrelerin aracılığıyla inflamatuvar bir yanıtı tetikler ve hemostatik sistemi aktive eder. Vasküler biyoloji ve hemostazı sistemindeki yeni perspektiflere göre, hemostatik aktivasyonunu temel öğelerin cerrahi ortamından kaynaklanan doku tromboplastini, oluşan inflamatuvar uyarı sebebiyle endotel hücrelerinin aktivasyonu ve doku faktörü taşıyan lökositlerdir. FXII'nin KPB devrelerine temasıyla başlayan intrinsik yolak aktivasyonu, doku komplemanı sayesinde trombini meydana gelmesinin KPB'ye bağlı hemostatik bozukluklarda kilit rol oynadığı kabul edilir. Ekstrinsik ve intrinsik hemostatik yollarını aktivasyonuna eki olarak, KPB, hemodilüsyon, hipotermi ve devrelere doğrudan teması sonucunda trombositleri etkiler. Bypass devreleri, trombositleri üzerinde pek çok adezyon ve agregasyonu sağlayan glikoproteinleri (reseptörleri) adsorbe eder ve trombositlerini aktive olarak granüllerindeki fibrinojen, trombin, kollajen gibi proteinleri ortama salmalarına neden olur. Bu mekanizmaların sonucunda mikrovasküler trombüsleri oluşur. Ek olarak, KPB sırasında fibrinolitik aktivite de artar. FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) kininogenin teması aktivasyonu, endotel hücrelerinden doku plazminojeni aktivatörü salınımını artırarak fibrinolizi harekete geçirir. Endotel hücreleri, inflamatuvar uyarılarla etkilenir ve bypass sırasında hipoksi ve inflamatuvar mediyatörlere maruz kaldıklarında protrombotik özellikleri baskını hale gelir. Trombosit ve lökositlerini adezyon moleküllerinin artması ve doku faktörü ekspresyonunun yükselmesi protrombotik aktivasyonun göstergesidir. Bu mekanizmaların hepsi geri dönüşlü veya geri dönüşsüz hücre hasarına neden olabilir. Organ hasarını en aza indirmek için hastalara yüksek miktar heparin ile antikoagülasyon tedavisi uygulanır ve heparin etkisi ACT (Activated Clotting Time) ile izlenir. Cerrahi sonrası heparinin etkilerini nötralize

etmek için Protamin kullanılır. Protamin, yüksek miktarda heparine bağlanarak heparini etkisiz hale getirir. Heparin-protamin kompleksleri, retikülo-endotelyali sistemi tarafından uzaklaştırılır. Protamini uygulanırken, akut sistemik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, miyokardiyali depresyon, pulmoner hipertansiyonu gibi yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır [35].

2.7.1. Protamin

Protamin, balık spermasından elde edilen küçük moleküllü bir proteindir ve argininden zengini olduğu için bazik özellik gösterir. Heparin gibi asidik bir madde ile etkileşime girerek kimyasal antagonizma yoluyla kompleks oluşturur ve heparini etkisiz hale getirir.

Heparin antidotu olarak kullanılacak protamin sülfat dozu, heparin enjeksiyonundan sonraki süreye bağlı olarak ayarlanır. Eğer heparin enjeksiyonundan sonra 15 dakikadan az bir süre geçmişse, her bir 80-100 birim heparin için 1 mg protamin sülfat hesaplanarak belirlenir. Fakat heparin enjeksiyonundan sonra 30 dakikadan fazla bir süre geçmişse, heparinin bir kısmı hızla metabolize edilir ve bu durumda hesaplanan protamini sülfatı dozunun yarısı yeterli olabilir. Protaminin etkisi hemen başlar ve genellikle iki saati sürer. Ancak heparinin etki süresinden daha kısa olduğundan, ikinci biri protamin enjeksiyonu gerekebilir. Protamin, heparinin etkisini kısmen nötralize edebilir [37].

Protamin sülfatın eni sıkı görüleni yanı etkisi hipotansiyondur ve bazen allerjik reaksiyonlara nedeni olabilir (36, 38) (Tablo 3).

Tablo 3. Protaminin Yan Etkileri (37)

Protaminin Yan Etkileri
1 Periferik kardiyovasküler değişiklikleri (PAB, PVR artar. Sistemik Vasküler Rezistansı (SVR), venöz dönüş, azalır, hipotansiyon oluşur)
2 Anaflaktoid reaksiyonları
3 Nonkardiyojenik pulmoner ödemi
4 Pulmoner vazokonstriksiyon

2.8. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama

Kalp ameliyatın geçiren hastalarını yaklaşık %5'i, ameliyat sonrası erken dönemde tekrar ameliyat gerektirebilir. Aşırı kanama, tamponad, koroneri greftlerini trombozu ve kapak disfonksiyonu, başlıca tekrar ameliyat gerektireni komplikasyonlardır. Re-eksplorasyon genellikle kanama sebebiyle yapılır [39]. Ameliyat sonrası erken dönemde kanama revizyonları, re-eksplorasyon gerektiren nedenlerin %80'ini oluşturur [40]. Birçok hastanın durumu stabili olmadığı ve acili müdahale gerektiği için, tekrar ameliyatların yoğun bakımda yapılması önerilmiştir [39].

Kalp-pulmoner baypas, kanamaya yol açma eğilimini birçok mekanizma aracılığıyla artırır; bunları arasında trombosit fonksiyonlarının etkilenmesi önemli biri nedendir. Preoperatif dönemde, aspirin gibi trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlarla tedavi edilmiş hastalar, %3,7 ila %7,2 arasında oranlarda ameliyat edilmektedirler [41]. Koroneri arteri hastalığı olan hastalarda kullanılan aspirin, trombosit fonksiyonlarını biri hafta boyunca etkileyebilir [42]. Desmopressin, kanama bozukluğu olan hastalarda (siroz, hemofili gibi) trombosit fonksiyonlarını düzelterek başarılı biri kardiyak cerrahi girişimi sağlayabilir. Özellikle aspirin kullanan hastalarda, desmopressinin postoperatif drenajı ve transfüzyonu azaltmak için kullanılması önerilmiştir [42].

Operasyondan önce, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçların kesilmesi, operasyon sırasında kalp-pulmoner baypas süresinin uzatılmaması ve iyi biri hemostazı sağlanması, operasyondan sonra hipotermi düzeltilmesi ve olası hipertansiyonun önlenmesi kanama riskini azaltarak kanı veya kanı ürünü ihtiyacını azaltabilir [43].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırmada Açık kalp cerrahisinde kullanılan sabit heparin dozu sonrası bakılan Aktif Pıhtılaşma Süresine (ACT) demografik veriler ile birlikte mevsimsel ve günlük diurnal değişikliğin etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmanın kapsamı araştırma modeli, çalışma grubu, veri toplama araçları, uygulama yöntemleri, veri analizi ve yorumlama süreçlerini içerecektir.

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu çalışmanın modeli retrospektif olarak belirlenmiştir. Retrospektif model, genellikle belirli bir zaman aralığında önceden toplanmış olan verilerin analiz edildiği bir araştırma yöntemidir. Kohort çalışma ise, bir grup bireyin belirli bir süre boyunca izlenerek, belirli bir olayın meydana gelme sıklığı veya risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışma türüdür.

3.2. Araştırmanın Çalışma Grubu Ve Tasarımı

Bu çalışmada, 2015-2023 yılları arasında açık kalp cerrahisi geçiren 611 hastanın klinik ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon) incelenecektir. Günümüzde kalp cerrahisi sırasında yaygın olarak kullanılan temel antikoagülan olan Fraksiyone Olmayan Heparin (UFH), açık kalp cerrahisi sırasında ekstrakorporeal dolaşımı sağlamak amacıyla hastalara 400 Ü/kg dozunda enjekte edilmiştir. ACT ölçümleri, kardiyopulmoner baypas için heparin uygulanmadan önce, heparin uygulamasından 4 dakika sonra, kardiyopulmoner baypas sırasında en az her 30 dakikada bir ve protamin infüzyonunu takiben kardiyopulmoner baypas sonrasında gerçekleştirilmiştir. Operasyon öncesi ve sonrası ACT değerleri, kullanılan heparin dozu, operasyonun mevsimsel ve günlük zaman dilimleri değerlendirilecektir. Açık kalp cerrahisinde kullanılan sabit heparin dozunun ardından ölçülen Activated Clotting Time (ACT) değerleri, demografik veriler ile birlikte mevsimsel ve günlük diurnal değişikliklerin etkisi açısından araştırılacaktır.

3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmamızın evrenini, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde 2015-2023 yılları arasında açık kalp cerrahisi geçiren 649 hastanın klinik ve demografik verileri oluşturmaktadır. Bu veriler, hastaların yaş, cinsiyet, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi özelliklerini içermektedir.

3.4. Verilerin Analizi ve Yorumlanması

Verilerini analizi sırasında, niceli değişkenlerini normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılımı göstermeyen değişkenleri içini bağımsız iki grup arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Nitel değişkenlerin frekans dağılımlarındaki farklılıklar ise Ki-kare testi ile incelendi. Bağımsız değişkenlerini bağımlı değişkeni üzerindeki etkileri lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabulü edilmiştir. İstatistiksel parametreler ortalama, standart sapma, medyan (Q1-Q3), n (sayı) ve yüzde (%) cinsinden rapor edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyonu 22 ve R 3.3.2 yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı noktaları teki merkezli, retrospektif çalışma olmasıdır. Karaciğeri Fonksiyon Testi Bozukluğu Olanlar, Böbrek Fonksiyon Testi bozukluğu olanlar, kronik inflamatuvar rahatsızlığı olanlar, bilinen hematolojik rahatsızlığı olanlar, acil kalp cerrahisi geçiren hastalar çalışmada dışlanmıştır.

3.6. Araştırmanın Etik Yönu

2023 tarih oturum KSÜ Girişimsel olmayan araştırma değerlendirme Etik kurul onayı alındıktan sonra sayılı kararı ile Açık Kalp Cerrahisi Hastalarında Kullanılan Sabit Heparin Dozu Sonrası Bakılan Aktif Pıhtılaşma Süresine (ACT) Mevsimsel ve Günlük Diurnal Değişikliğin Etkisi tez konusunun [https://tez.yok.gov.tr/Ulusal Tez Merkezi/](https://tez.yok.gov.tr/Ulusal_Tez_Merkezi/)'nde hazırlanmakta olan tezler bölümüne girilerek eklenmesine karar verildi.



4. BULGULAR

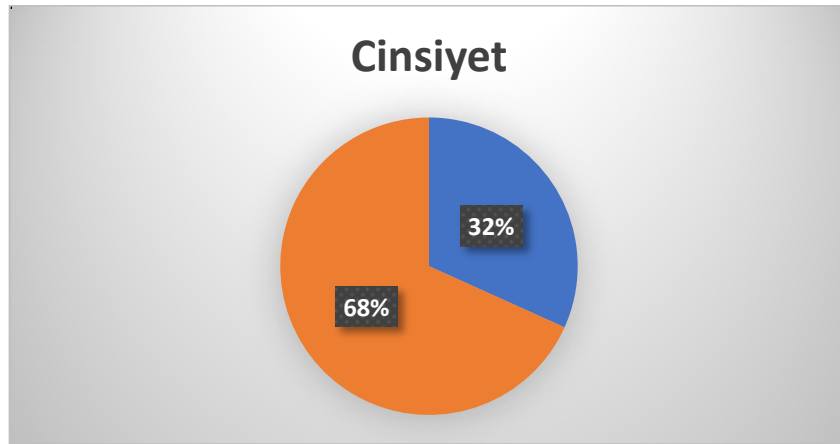
Bu bölümde belirlenen amaca uygun olarak elde edilen verilerin oluşturduğu bulgulara yönelik analiz ve yorumlamalara yer verilmiştir. Hastaların koroner arter hastalığı dışındaki farklı hastalıklarına hastane sisteminde bulunan dosyalarından bakılmış ve konuya ait istatistiksel veri ve bu verilerden elde edilen grafikler pasta grafiği veya sütun grafiği şeklinde sunulmuştur. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3’ de verilmektedir.

Hastaların preoperatif risk karakteristikleri, cinsiyet, HT, DM, önceki KABG öyküsü açısından Tablolarda karşılaştırıldı.

Araştırma kapsamında çalışma grupları oluşturuldu. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda 2015 ile 2023 tarihleri arasında açık kalp 649 operasyonu uygulanan heparin nötralizasyonuna göre grublara ayrıldılar.

4.1. Verilerin İncelenmesi ve Karşılaştırılması

Araştırma kapsamında grupları arasında erkek ve kadın dağılım incelendiğinde % 68,3 (n:443) erkek iken % 31,7 (n: 206) oranında kadındır. (tablo ..)



Şekil 14. Grupların Cinsiyet Sayıları

Tablo 4. Kadın Erkek Oranı

CİNSİYET	N	%
KADIN	206	31,7
ERKEK	443	68,3

Araştırma kapsamında cabg ve diğer operasyonel kalp girişimleri incelendiğinde %71 (n:460) cabg iken diğer açık kalp ameliyatları %12,19 (n:188) oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması n: 63,28 dir.

Tablo 5. Cabg ve Diğer Operasyonlar

		N	%
OPERASYON	CABG,n(%)	460	(71,0)
	Diğer,n(%)	188	(29,0)
YAŞ,Mean ±SD		63,28	±12,19

Araştırma kapsamında yer alan hastaların oluşturulan mevsimler göre nötralize olup olmadığı ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. Uygulamanın yapıldığı mevsimlere göre nötralize olan hasta sayısı ile nötralize olmayan hasta sayısı dağılımları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Sonbahar mevsiminde heparin/protamin verilme oranlarına göre nötralize olmayan hasta sayısı diğer mevsimlere göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6. Mevsimsel Değişiklikler Göre Nötralizasyon

		Nötralize		P
		Notralize oldu	Notralize Olmadı	
AYLAR	İlkbahar,n(%)	109(71,2)	44(28,8)	0.039*
	Yaz,n(%)	130(68,1)	61(31,9)	
	Sonbahar,n(%)	106(57,3)	79(42,7)	
	Kış,n(%)	80(66,7)	40(33,3)	

Mann Whitney U testi; a:0.05; Chi Square test; * gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Çalışma kapsamında kapsamında yer alan hastaların oluşturulan nötralize gruplar ile ameliyat saati arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir.Çalışma kapsamında öğle,12:00 olarak dikkate alınmıştır.Ameliyat saati ile heparin/protamin verilme

oranlarına göre nötralize olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p:0,97). Tablo

Tablo 7. Ameliyat Saati İle Nötralize Grupları Arasında İstatistiksel Analiz

		Nötralize		P
		Notralize oldu	Notralize Olmadı	
AMELİYA T SAATİ	Ogleden önce,(n(%))	253(65,5)	133(34,5)	0.970
	Ogleden Sonra,n(%)	172(65,4)	91(34,6)	

Mann Whitney U testi; a:0.05; Chi Square test; * gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Araştırma kapsamında yer alan hastaların oluşturulan nötralize gruplar ile DM arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. DM ile heparin/protamin verilme oranlarına göre nötralize olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p:0,403). Tablo

Tablo 8. DM ile Nötralize Grupları Arasında İstatistiksel Analiz

		Nötralize		P
		Notralize oldu	Notralize Olmadı	
DM	Yok,n(%)	266(66,7)	133(33,3)	0.403
	Var,n(%)	158(63,5)	91(36,5)	

Mann Whitney U testi; a:0.05; Chi Square test; * gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmada yer alan hastaların oluşturulan nötralize gruplar ile HT arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. HT ile heparin/protamin verilme oranlarına göre nötralize olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p:0,119). Tablo

Tablo 9. HT ile Nötralize Grupları Arasında İstatistiksel Analiz

		Nötralize		P
		Notralize oldu	Notralize Olmadı	
HT	Yok,n(%)	168(62,0)	103(38,0)	0.119
	Var,n(%)	256(67,9)	121(32,1)	

Mann Whitney U testi; a:0.05; Chi Square test; * gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Yukarıdaki tabloda tüm zamanlarda hastaların hematokrit miktarları, Wbc, Hgb, drenaj ortalaması ve karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre bu grupların tüm zamanlarda nötrilazyon seviyelerinin $P>0,05$ olduğundan karşılaştırma testi sonucu anlamlı çıkmamıştır.

Çalışma kapsamında heparin/protamin verilme oranlarına göre nötralize olan grup ile nötralize olmayan grup arasında verilen heparin-protamin farkı değerleri açısından farklılık saptanmıştır ($P<0.001$). Nötralize olmayan grupta protamin miktarı heparin miktarından yaklaşık 2500 birim daha fazla iken, nötralize olan grupta verilen heparin ve protamin miktarları yaklaşık olarak birbirine eşittir. PLT değerleri açısından nötralize olmayan grup ile nötralize olan grup arasında farklılık saptanmıştır. Heparin/protamin verilme oranlarına nötralize olan grupta PLT değerleri daha yüksek saptanmıştır ($P<0.001$).Platelet değeri düşük olanların nötralizasyonun daha fazla protamin verilerek nötralize edildiği çalışmamızda gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde başarının ana unsurları arasında uygun endikasyonda ve doğru yöntemle gerçekleşen ameliyatın yanında oluşabilecek komplikasyonları en düşük seviyede tutulmasıdır.

EKD, açık kalp ameliyatlarında vazgeçilmez bir unsur haline gelmiştir. Bu sırada bazı organ ve sistemlerde geçici fonksiyon kaybı olmaktadır. Bu durumlar geçici de olsa bazı istenmeyen etkileri beraberinde getirmektedir. Bu etkilerin önemli bir kısmını kanama-kan pıhtılaşma bozuklukları, kan hücreleri ve plazma proteinlerinde kanın yabancı yüzeylere temasıyla oluşan reaksiyonlar sıralayabiliriz (44).

Antikoagülasyon ve nötralizasyon açık kalp operasyonlarında önemli adımlardan biridir. Ameliyat sırasında Heparin kanın yabancı yüzeylere teması esnasında kanın pıhtılaşmasını engellerken antagonisti olan protamin ise ameliyat sona erdikten sonra bu etkiyi nötralize etmektedir.

Heparinin dozu ve oluşturduğu etki düzeyi ameliyatlara göre farklılık göstermekle birlikte oluşan problemlerde farklılık gösterebilmektedir.

Heparin infüzyonundan sonra etkisi ACT (aktive koagülasyon zamanı) ile düzeyine bakılmakta ek doz EKD süresince verilmektedir.

Nötralizasyon için protamin kullanılmakta ve protamin beraberinde bazı riskleride getirmektedir, açık kalp cerrahisinde en tehlikeli evresinin protamin uygulaması görülmektedir (45,46). Yüksek dozda verildiğinde, bir miktar serbest protamin kalır. Serbest kalan protamin de antikoagülan etki gösterir. Dolayısıyla son yıllarda yapılan çalışmalar protamin dozunu azaltmaya yöneliktir. (47)

Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte antikoagülasyon değerinin hesaplanması ACT yanı sıra hastanın boyu, kilosu, istenen ACT değeri cihaza yazılarak bu değere ulaşmak için gerekli plazma heparin düzeyi ve ne kadar heparin yapılması gerektiği cihazlar tarafından hesaplanmaktadır. Bu şekilde gereğinden fazla heparin yapılması önlenmektedir. Pompa sonrası kan alınarak heparin düzeyine göre protamin dozu hesaplanarak verilmektedir. Vertress ve arkadaşları, Hill ve arkadaşları bu şekilde uyguladıklarında çok farklılık olmadığını fakat nötralizasyon için uygulanan protamin dozunda belirgin azalma olduğunu tesbit etmişler (48,49,50) .

Açık kalp cerrahisinde yeterli bir antikoagülasyon sağlandığının bilinmesi ve güvenilir bir teknikle kontrolü bir çok merkez tarafından da benimsenmiş bir konudur (51). Bu sayede kullanılan ACT yöntemi kolaylığı, ameliyathane koşullarında uygulanabilmesi, eğitilmiş personele ihtiyaç göstermemesi gibi avantajları nedeniyle bir çok merkezde yaygın kullanım alanı bulunmuştur (53).

.Gravlee ve arkadaşlarının 21 hasta ile yaptığı randomize çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak 564 IU/kg ve 442 IU/kg heparin alanlar olarak incelenmiş ve postoperatif 24 saatlik drenajları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre operasyon esnasında düşük doz heparin uygulanan hastaların ilk 24 saatlik postoperatif drenaj miktarının, yüksek dozda heparin uygulanan hastaların ilk 24 saatteki postoperatif drenaj miktarından daha az olduğu saptanmıştır.(16)

Açık kalp ameliyatı sırasında ve postoperasyonda verilecek heparin ve protamin konusunda farklı görüşler vardır. Solovvay ve ark yaptığı araştırmada herhangi bir yolla heparin düzeyi yada etkisi belirlenemiyen vakalarda tahmin edilen dozdan daha fazla protamin verilmesinin daha doğru olacağını vurgularken, aşırı protaminin antikogulan etkisinin çok daha az olduğunu belirtmektedir. Ancak bir çok araştırmacı protaminin aşırı dozda verilmesini önermemektedir. Özellikle fazla protamin uygulaması antikoagülasyon, hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve anafilaksiye yol açabileceğinden gereği kadar verilmesinin önemini belirtmektedirler (52,54,55,56). Protamin titrasyonu yöntemini uygulamayan merkezler genellikle protamini, verdikleri toplam heparine göre oranlayarak belirlemektedirler. Bu oran 1 mg heparin için 1-1,5 mg protamin olarak değişmektedir (54,55).

En uygun ACT değeri hakkında henüz tam olarak görüş birliği kavuşulmamışken bu konuda yapılan çeşitli araştırmalar birbirleri ile tutarlı sonuçlar elde etmiştir. Lobato ve arkadaşlarının geçmiş yıllarda yaptığı bir çalışmada Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri' nin neredeyse tamamındaki kliniklerde EKD esnasında ACT değerinin genellikle 400-480 saniye aralığında hedeflendiğini gözlemlemişlerdir. (60)

Açık kalp ameliyatlarından sonra görülen kanamalar multi-faktöriyel bir olaydır. Bunların tamamını antikoagülasyon ve nötralizasyonun yetersizliğine bağlamak mümkün değildir (56).

Memelilerde sirkadiyen saat, uyku/uyanıklık ve açlık/beslenme döngüsünün çok ötesinde fiziksel parametreleri etkileyebilir. Kardiyovasküler parametreler, sıcaklık,

hormon salgılanması, metabolizma ve hafızanın tümü sirkadiyen varyasyon gösterir (57,58,59,60,).

Haus ve ark. trombosit sayısının öğleden sonra zirveye ulaştığını, en yüksek aktivitenin sabah saatlerinde olduğunu gözlemledi(61)

Adenozin difosfat (ADP) ve norepinefrin gibi agonistler tarafından indüklenen trombosit agregasyonu üzerine yapılan çalışmalarda, en yüksek trombosit yanıtı akşam geç saatlerde ve sabahın erken saatlerinde gözlenmiştir (61). Sabah trombosit adezyonu akşam değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur ve Haus ve ark. trombosit yapışmasının önemli bir sirkadiyen ritim sergilediğini ve sabah 8'de zirveye ulaştığını buldu.

Haus ve ark. hemostaz ile ilgili rutin testlerde sirkadiyen ritim gösterdi, yani aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve protrombin zamanı (PT). Her iki test de sabahları pıhtılaşma sürelerinin kısalacağını ve dolayısıyla şu anda kan hiper pıhtılaşabilirliği için olası bir eğilim olduğunu gösterdi. (61).

Andreotti ve ark. plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) aktivitesinde ve konsantrasyonunda sirkadiyen varyasyon bildirdi. Her iki parametrenin aktivitelerinin yüksek bir sirkadiyen değişkenlik genliğine sahip olduğunu gösterdiler. Ayrıca t-PA aktivite ritminin PAI-1 aktivite ritmine zıt olduğunu buldular. PAI-1 aktivitesi ve konsantrasyonu sabah saatlerinde en yüksekti, böylece sabahları t-PA aktivitesinin azaldığı, ancak konsantrasyonunun arttığı ve öğleden sonra zirveye ulaştığı fibrinolitik sistemin sirkadiyen ritmini belirledi. (62)

Fibrinolizin sabah saatlerinde en düşük olduğu ve gün içinde arttığı bulunmuştur. (62)

Hemostaz sisteminin yukarıda belirtilen parametrelerinin sirkadiyen ritminin ve bu etkiyi güçlendiren eşzamanlı çevresel uyarıların varlığının bir sonucu olduğu varsayılmaktadır. Kan viskozitesi, vazokonstriksiyon, kan basıncı, trombosit aktivitesi ve pıhtılaşma faktörlerindeki sabah artışı, fibrinolitik aktivitede eşzamanlı bir azalma ile fibrin birikimini ve trombüs oluşumu riskini artırır.(63)

En yüksek fibrinojen konsantrasyonları sabah 8'de, en düşük ise akşam 8'de gözlemlendi.(63)

Çalışmalarımız, başta fibrinojen, PAI-1 ve TAT kompleksleri olmak üzere test edilen bazı hemostaz parametrelerinin en yüksek sabah konsantrasyonları ve en yoğun trombosit agregasyonu ile kanıtlandığı gibi, sabah saatlerinde geçici hiper pıhtılaşmanın varlığını doğruladı. (63).

Lipitler ve bunların taşıyıcıları olan lipoproteinler, aterosklerozun patogenezinde katkıda bulunabilecek trombositlerle etkileşime girmektedirler(64). Kalıntı lipoprotein-kolesterol ve kalıntı lipoprotein-trigliseritlerin günlük diurnal değişimleri, trombosit açısından zengin plazmada araşidonik asit, serotonin, ADP ve kolajenin indüklediği agregasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(65)

Yapılan çalışmada kan:saat 07:30,12:00,17:00 ve 23:00 ertesi gün saat 04:00 ve 07:30 da antekubital venlerden 0,5 ml serum lipitlerinin belirlenmesi ve trombosit agregasyonunun araştırılması amaçlı antikoagülan içermeyen %3,8 trisodyum sitrat içeren 5 ml'lik tüplere toplandı.(65)

Çalışmanın sonucunda remnant lipoprotein-kolesterol konsantrasyonunun en yüksek olduğu zaman dilimi 17:00 da gösterilirken; remnant lipoprotein-trigliserit konsantrasyonunun en yüksek olduğu konsantrasyon saat 04:00 olarak gösterildi. Remnant lipoprotein kolesterol ve remnant lipoprotein trigliseritin günlük diurnal değişimi trombosit açısından zengin plazmada indüklenen trombosit agregasyonun sirkadiyen ritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(65)

Bu sonuçlar, remnant lipoprotein-kolesterol, toplam kolesterol ve trigliseritler gibi serum lipitlerindeki günlük diurnal değişimin, trombosit agregasyonundaki günlük diurnal değişimi etkileyebileceğini göstermektedir. hiperlipoproteinemik hastalarda trombotik komplikasyon riski yüksek olduğundan, trombosit agregasyonu ile günün çeşitli zamanlarındaki remnant lipoprotein düzeyleri arasındaki ilişki göz ardı edilmemelidir (65).

Plazma serotonin(5-HT) trombosit agregasyonunda da rol oynar. Plazmadan alınır ve trombosit granüllerinde depolanır. Trombosit agregasyonunun başlaması üzerine, 5-HT kana salınır ve trombosit membranındaki 5-HT_{2A} reseptörlerini aktive eder, bu da agregasyon sürecini artırır. 5-HT kendi başına zayıf bir aktivatördür, ancak doza bağlı olarak adenosin difosfat (ADP) ve özellikle tam kandaki trombin tarafından uyarılan trombosit aktivasyonunu artırır (66).

Dolaşımdaki serotoninin neredeyse tamamı, transmembran 5HTt proteini tarafından aracılık edilen etkili alım mekanizması aracılığıyla kan plazmasından alan trombositlerde taşınır ve depolanır (67).

Plazma serotonin (5-HT) yıl boyunca çok belirgin değişimler gösterir, yazın maksimum değerlere ve sonbaharda en düşük değerlere ulaştığı gösterilmiştir (68).

Başka bir çalışmada 5-HT alımının ilkbahar ve yaz mevsiminde sonbahar mevsimine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(70)

Yapılan bir çalışmada 5-HT nin sabah 8:00 da öğleden sonra 16:00 a göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69).

Yapılan çalışmalarda lipid metabolizmasının ve plazma serotonin düzeylerinin sirkadian ritm sergilediği ve diurnal değişimlerden etkilendiği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda tabloları inceleyecek olursak araştırma kapsamında yer alan hastaların oluşturulan mevsimlere göre nötralize olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi. Uygulamanın yapıldığı mevsimlere göre nötralize olan hasta sayısı ile nötralize olmayan hasta sayısı dağılımları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Sonbahar mevsiminde nötralize olmayan hasta sayısı diğer mevsimlere göre daha yüksek bulunmuştur.

Açık kalp cerrahisinde antikoagülasyonun kontrolü son derece önemlidir. Ekstrakorporeal dolaşım uygulanan hastalarda heparin-protamin nötralizasyonundaki düzensizlikler, trombositopeni, hiperfibrinoliz, kalsiyum eksikliği, hemodinamik etkiler ve hipotrombinemi gibi nedenlerle pıhtılaşma bozuklukları gelişebilir (71).

Nicholson ve ark yaptığı çalışmada da preoperatif dönemde çeşitli endikasyonlarla heparin kullanılan hastaların KPB esnasında ihtiyaç duyduğu heparin miktarının değişiklik göstermediği bildirilmiştir (72).

6. SONUÇ

Yapmış olduğumuz bu çalışmada; Açık kalp cerrahisi hastalarında kullanılan heparin dozu sonrası bakılan aktif pıhtılaşma süresine (ACT) mevsimsel ve günlük diurnal değişikliğin etkisini bulmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda merkezimizde yapılan kardiopulmuner baypas operasyonunda elde edilen bilgiler çerçevesinde mevsimsel değişikliklerin heparin nötrilizasyonu üzerinde sadece sonbahar aylarında nötralize olmayan hasta sayısı diğer mevsimlere göre daha yüksek bulunduğu diğer mevsimler ve günlük değişikliklerin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Bu çalışmaların daha güçlü sonuçlara ulaşılabilmesi için tek merkezli veri toplamak yerine çok merkezli araştırmalarla desteklenmeli ve araştırmaların daha kapsamlı şekilde yürütülmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hsu LC. Heparin-coating of bypass circuits. Principles of heparin-coating techniques. *Perfusion* 1991; 6: 209-219.
2. Kesteven, P.J.L. Haemostatic changes during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1990; 5 (suppl): 9-19.
3. McLean J. The discovery of Heparin. *Circulation* 1959; 19:75-8.
4. Hodoglugil U, Gunaydin B, Yardim S, Zengil H, Smolensky MH. Seasonal variation in the effect of a fixed dose of heparin on activated clotting time in patients prepared for open-heart surgery. *Chronobiol Int.* 2001 Sep;18(5):865
5. Narang S, Banerjee A, Satsangi DK, Geelani MA. Seasonal variation in thrombogenicity of blood: a word of caution. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009 Jan;17(1):25-8.
6. Hlimi T. Association of anemia, pre-eclampsia and eclampsia with seasonality: a realist systematic review. *Health Place.* Park YA, Poisson JL, McBee MT, Afenyi-Annan A. Seasonal association of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2012 Jul;52(7):1530-42015 Jan;31:180-92.
7. 7-) Park YA, Poisson JL, McBee MT, Afenyi-Annan A. Seasonal association of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2012 Jul;52(7):1530-4.
8. Bernstein EF, Gleason LR. Factors influencing hemolysis with roller pumps. *Surgery*;61: s. 432–442, 1967.
9. Tempe DK, Khanna SK. Accidental hyperperfusion during cardiopulmonary bypass:suggested safety features [Letter]. *Ann Thorac Surg* ; 65: s. 306, 1998.
10. Briceno JC, Runge TM. Tubing spallation in extracorporeal circuits. An in vitro study using an electronic particle counter. *Int J Artif Organs*; 15: s. 222–228, 1992.
11. Peek GJ, Thompson A, Killer HM et al. Spallation performance of extracorporeal oxygenation tubing. *Perfusion*; 15: s. 457–466, 2000.
12. Murphy, G. S., et al. . "Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach." *Anesth Analg* 108(5): s. 1394-1417, 2009.

13. Kolff J, McClurken JB, Alpern JB. Beware centrifugal pumps: not a one-way street, but a potentially dangerous "siphon" [Letter]. *Ann Thorac Surg*; 50: s. 512, 1990.
14. Najafi H, Javid H, Goldin MD et al. Aortic valve replacement without left heart decompression. *Ann Thorac Surg*; 21: s. 131–133, 1976.
15. Silvey G, Ammar T, Reich DL, et al. Cardiopulmonary bypass for adult patients: a survey of equipment and techniques. *J Cardiothorac Vasc Anesth* ;9: s. 420–424, 1995.
16. Glenn P. Gravlee, Richard F. Davis, Alfred H. Stammers and Ross M. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, Third Edition. s. 47-57, 2008.
17. Rüdiger Kramme, Klaus-Peter Hoffmann, Robert Steven Pozos, Springer *Handbook of Medical Technology*, s. 621-638, 2011
18. J.H. Gibbon Jr.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, *Minn. Med.* 36, s. 171–180, 1954.
19. Martinez, G. and J. Whitbread. "Cardiopulmonary bypass." *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* vol.13(10): 482-487, 2012.
20. W.C. Lillehei: Controlled cross circulation for direct vision intracardiac surgery correction of ventricular septal defects, atrio ventricularis communis, and tetralogy of Fallot, *Postgrad. Med.* 17, s. 388–396, 1955
21. F.J. Lewis: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. Experimental accomplishments and the report of one successful case, *Surgery* s. 3352, 1953
22. .W. Kirklin, J.W. Du Shane, R.T. Patrick: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* 30, s. 201–207, 1955
23. N. Zuhdi, J. Carey, J. Cutter, L. Rader, A. Greer: Intentional hemodilution, *AMA Arch. Surg.* 87, s. 554–559, 1963.
24. Frisbie, J. H.: Wound healing in acute spinal cord injury, effect of anticoagulation , *Arch. Phys. Med. Rehab.*, 67, 311-3, 1986.

- 25 36. Hirsh, J., Raschke, R.: Heparin and low molecular weight heparin, the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, Chest ., 126, 3, 188–203, Sep 2004.
- 26 Owen, C. A., Nichols, W. L., Bowie, E. J. W.: A history of blood coagulation, Mayo Foundation for Medical Education and Research., 245, 56, 2001.
- 27 Kjellen, L.: Biosynthesis of heparin, The med. J. of Australia.,144, 12, 1986.
- 28 Kayalp, S. O.: Rasyonel Tedavi Yonünden Tibbi Farmakoloji, Cilt II, 2. Baskı, Ulucan Matbaası., 1254, 1985.
- 29 Barzu, T., Van, Rijn. L. M. L. Rosenbaum, J., Tobelem, G.: Endothelial cell reactions with heparin, The Med. J. Of Australia.,144, 12, 1986.
- 30 Walton, P. L., Ricketts, C. R. Bangham, D. R.: Heterogeneity heparin, Brit. J. Haemat., 12, 310, 1966.
- 31 Rouslahti, E.: Propeoglicans in cell regulation, J. Cell. Biol., 264, 13369-72, 1989.
- 32 Kjellen, L., Lindhall, U.: Proteoglicans, structures and interactions. Annu. Rev. Biochem., 60, 443-75, 1991.
- 33 Howel, W. H., Foster, A. B., Huggard, A. J.: Advances in Carbohydrate Chemistry, Academic Press, New York., 10, 355, 1955.
- 34 Jarc, H., Marc, N.: Low molecular weight heparin, The Journal of the American Society of Hematology., 79, 1-17, 1992.
- 35 Hessel EA, Edmunds LH. Extracorporeal circulation, perfusion systems. In Cohn LH, Edmunds LH(Eds). Cardiac surgery in the adult. Second edition. Newyork, McGraw-Hill, 2003;317-37
- 36 Spiess BD, Horrow J, Kaplan J. Transfusion medicine and coagulation disorders. Inkaplan's Cardiac Anesthesia. Ed Kaplan JA. Sixth edition. 2010:970-982
- 37 George J.Despotis, Charles W.Houge. pathophysiology, prevention, and treatment of bleeding after cardiac surgery: a primer for cardiologists and an update for the cardiothoracic team. Am J Cardiol 1999;83:15B-30B.
- 38 Kanbak M, Kahraman S, Çelebioğlu B, Akpolat N, Ercan S, Erdem K: Prophylactic administration of histamine1 and/or histamine 2 receptor blockers in the prevention of heparin- and protamine- related haemodynamic effects. Anaesth Intens Care 1996;24:559-63.
- 39 Fiser SM, Tribble CG, Kern JA, et al. Cardiac reoperation in the intensive care unit. Ann Thorac Durg;71:1888-1893,2001.

- 40 Ateş M, Kayacıoğlu İ, Şaşkın H, ve ark. Açık kalp cerrahisi sonrası kanama nedeniyle yapılan revizyon ameliyatları (2 yıllık izlem) Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg;11:207- 210,2003
- 41 Dr.Ö.Oto,Dr.K.Metin.Postoperatif kanama ve hematolojik komplikasyonlar,Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Kalp Damar Cerrahisi Dergisi vol:3 sayı:27 syf:52,2007
- 42 Çatalyürek H, Oto Ö, Açıkkel Ü ve ark. Desmopressin ve düşük doz aprotinin aspirin etkisi altında uygulanan koroner bypass cerrahisinde postoperatif drenaj üzerine etkileri. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg;7:75-78,1999.
- 43 Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, Sines JC, Gregory P, Spotnitz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Dec;7(6):352-7
- 44 Dignan RJ,Katletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:892-898
- 45 Moorthy S, Pond W. Severe circulatory shock following protamine (anaphylactic reaction). Anesth Anest Analg 1980; 59:77-8.
- 46 Trubov N, Slonine D, Brovvn D, Vandehaar J, et al. The hemodynamic effect of rapid intravascular injection of protamine suiphate following cardiac surgery. J Extra-Corpor Tecnol 1978; 10:200,2.
- 47 Jobs DR. Safety issues in heparin and protamine administration for extracorporeal circulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:17-20
- 48 Ankara üniversitesi tıp fakültesi mecmuası, cilt 50, sayı 2, 1997. p 117-120
- 49 Vertres RA, Engelman RM, Breyer RH, Johnson J, Auvil J,Rousou JA. Protamine-induced anticoagulation following coronary bypass. Proceed Am Acad Cardiovasc Perfusion 1986; 7:94-7.
- 50 Hill AG, Groom RC, Marino JA, Munoz R, McGovven KJ, et al. More precise heparin and protamine management during cardiopulmonary bypass. Proceed Am Acad Cardiovasc Perfusion 1990; 11:12-6.

- 51 Bull BS, Huse VVM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: The use of a drug response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:685.
- 52 Gaos CM, Lochridge SK, Hanks E, Donavvay J, Lavvrence AE, et al. Heparin reversal using varied protamine to heparin ratios. *Proceed Am Acad Cardiovasc perfusion*.
- 53 Taşdelen A, Göncü A, Aşlamacı S ve Ark. Açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan heparinizasyon ve nötralizasyonun takibi binde aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ACT tayinlerinin rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 1986; 4:339.
- 54 Saleam A, Shenoq SS, Yawn DH, et al. Heparin monitoring during cardiopulmonary bypass. *Ann Clinical and Lab. Sci* 1984; 6:474.
- 55 10. Gundry SR, Dranogowski RA, Klein MD, et al. Postoperative bleeding in cardiovascular surgery. Does heparin rebound really exist? *American Surgeon* 1989; 55:162.
- 56 Soloway HB, Cornett BM, Donachoo JV, Cox SP. Differentiation of bleeding diathesis which occur following protamine correction of heparin anticoagulation. *Am J Clin Pathol* 1973; 60:188.
- 57 Green C.B., Takahashi J.S., Bass J.: The meter of metabolism. *Cell* 2008; 134: pp. 728-742.
- 58 Eckel Mahan K.L., Storm D.R.: Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO Rep.* 2009; 10: pp. 584-591.
- 59 Son G.H., Chung S., Choe H.K., Kim H.-D., Baik S.-M., Lee H., et. al.: Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008; 105: pp. 20970-20975.
- 60 Gachon F., Nagoshi E., Brown S.A., Ripperger J., Schibler U.: The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma* 2004; 113: pp. 103-112
- 61 E. Haus, E. M. Cusulos, L. Sackett-Lundeen, J. Swoyer, Klinik olarak sağlıklı kişilerde kan pıhtılaşma parametrelerinde sirkadiyen varyasyonlar, alfa-antitripsin antijeni ve trombosit agregasyonu ve retansiyonu, *Chronobiol. Uluslararası* 7 (1990): 203-216.

62. F. Andreotti, C. Kluft Circadian variation of fibrinolytic activity in blood
Chronobiol. Int., 8 (1991), pp. 336-351
63. Authorlinks open overlay
panelMarta Budkowska ^a, Anna Lebiecka ^b, Zuzanna Marcinowska ^c, Jarosław Wo
źniak ^d, Maria Jastrzębska ^a, Barbara Dołęgowska ^e The circadian rhythm of
selected parameters of the hemostasis system in healthy people
64. Aviram M, Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. Prog Cardiovasc
Dis 1987;30: 61-72.
65. Knöfler R, Urano T, Taminato T, Yoshimi T, Nakano T, Nakajima K, Takada Y,
Takada A. Daily variation of serum lipids in relation to the circadian rhythm of
platelet aggregation in healthy male persons. Clin Chim Acta. 1995 Aug
14;239(2):109-19. doi: 10.1016/0009-8981(95)06117-v. PMID: 8542649.
66. 12. Li N., Wallen NH., Ladjevardi M., Hjemdahl P. Serotoninin tam kanda
trombosit aktivasyonu üzerindeki etkileri. *Kan Koagül Fibrinolizi*. 1997; 8 :517–
523
67. Melita Balić ^{ve}, Tatjana Bordukalo Nikšić ^b, Gordana Mokrović ^b, Miroslav Banović
^c, Lipa Cicin-Sain ^b, Branimir Jernej İnsan trombositlerinde serotonin düzeyi ve
serotonin alımı: Belirgin fizyolojik etkiler altında değişken bir ilişki.
68. MJ Sarrias, F. Artigas, E. Martínez, E. Gelpi Plazma serotonin ve ilgili
parametrelerin mevsimsel değişimleri: Çevresel önlemlerle korelasyonu
69. Diurnal and Seasonal Variations in Human Platelet Serotonin in Man Anna Wirz-
Justice, M. Lichtsteiner, and H. Feer
70. Seasonal Serotonin Uptake Changes in Healthy Subjects Donatella Maralliti,
Maria Francesca Falcone, Paolo Castrogiovanni, And Giovanni B. Cassano*
71. Sarıbülbül O. Kalp akciğer makinası–ekstrakorporeal dolaşım. Duran E. (Ed).
Kalp ve damar cerrahisi’nde. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1047-74.
72. Nicholson S, Keeling DM, Sinclair ME, Evans RD. Heparin pretreatment does not
alter heparin requirements during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth
2001;87:844- 7.

8. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. membran oksijenaratör ve akciğerin performans karşılaştırması.....	12
Tablo 2. Koagülasyon faktörleri	18
Tablo 3. Protaminin Yan Etkileri	27
Tablo 4. Kadın Erkek Oranı	33
Tablo 5. Cabg ve Diğer Operasyonlar	33
Tablo 6. Mevsimsel Değişiklikler Göre Nötralizasyon	33
Tablo 7. Ameliyat Saatti İle Nötralize Grupları Arasında İstatiksel Analiz	34
Tablo 8. DM ile Nötralize Grupları Arasında İstatiksel Analiz.....	34
Tablo 9. HT ile Nötralize Grupları Arasında İstatiksel Analiz	34

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ekstrakorporal Dolaşım Devresi	3
Şekil 2. Tipik Silindirik Roller Pompa	6
Şekil 3. Açık Rezervuar Venöz ve Kardiyotomi.....	8
Şekil 4. Sorin Marka 5. Nesil Tek ve Çift Roller Pompa	10
Şekil 5. Amerikada Bubble ve Membran Oksijenatörün Kullanımının Yıllara Göre Karşılaştırılması	11
Şekil 6. Lillehei Oluşturduğu Çapraz Dolaşımın Modellenmesi.....	15
Şekil 8. Trombosit Adezyon ve Agregasyon	19
Şekil 9. Fibrin Pıhtısı Oluşumu	20
Şekil 10. Damar Hasarı Sonrası Hemostatik Mekanizma	20
Şekil 11. Pıhtılaşma Mekanizması.....	21
Şekil 12. Pıhtılaşma Mekanizması.....	22
Şekil 13. Fibrinolitik Yolun Ana Bileşenleri.....	23
Şekil 14. Grupların Cinsiyet Sayıları.....	32