

1715P2

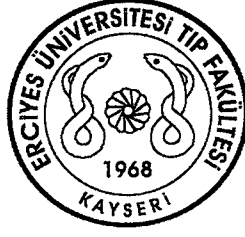
TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**KARDİYOPULMONER BYPASS ESNASINDA
KULLANILAN FARKLI PRİME SOLÜSYONLARININ
POSTOPERATİF TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE
KOAGÜLASYON ÜZERİNE İN VİTRO ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan BOZOĞLAN

KAYSERİ-2005



TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**KARDİYOPULMONER BYPASS ESNASINDA
KULLANILAN FARKLI PRİME SOLÜSYONLARININ
POSTOPERATİF TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE
KOAGÜLASYON ÜZERİNE İN VİTRO ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

171992

Dr. Orhan BOZOĞLAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cemal KAHRAMAN

KAYSERİ-2005

TEŞEKKÜR

Kalp damar cerrahisinde asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde çok büyük emekleri olan anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Cemal Kahraman'a, Prof. Dr. Ö. Naci Emiroğulları'na, Prof. Dr. Yiğit Akçalı'ya, Doç. Dr. Kutay Taşdemir'e, Doç. Dr. Tevfik Tezcaner'e, Doç. Dr. Hakan Ceyran'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm yoğunbakım, ameliyathane ve kalp damar cerrahi servisi çalışanlarına en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde her türlü desteği esirgemeyen aileme ve asistanlığım süresince hep yanımda olan eşime ve varlığı ile bana moral kaynağı olan kızıma sevgilerle...

İÇİNDEKİLER

sayfa no

TEŞEKKÜR.....	2
KISALTMALAR.....	4
TABLO LİSTESİ.....	5
GRAFİK LİSTESİ.....	6
ÖZET.....	7
ABSTRACT.....	9
GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
GENEL BİLGİLER.....	13
MATERYAL VE METOD.....	30
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	56
TEZ ONAY SAYFASI.....	63

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Converting enzim
ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı
ADP: Adenozin difosfat
ATP: Adenozin trifosfat
aPTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
BK: Beyazküre
BSA: Body survea area
CABG: Koroner arter bypass greftleme
CVP: Santral venöz basınç
HA: Human albümin
Hb: Hemoglobin
HES: Hidroksietilstarch
Htc: Hemotokrit
GMP: Granüler membran protein
INR: International Normalized Ratio
KPB: Kardiyopulmoner bypass
Kol/ADP: Kollajen/adenozin difosfat
Kol/epi: Kollajen/epinefrin
LAD: Sol inen arter
LİTA: Sol internal torasik arter
PAP: Pulmoner arter basıncı
PCWP: Pulmoner kapiller wedge basıncı
PAF: Trombin aktive edici faktör
PFA: Trombosit fonksiyon analizörü
PTZ: Protrombin zamanı
SVG: Safen ven grefti
TRAP: Trombin reseptör aktive edici faktör
TDP: Taze donmuş plazma
TxA₂: Tromboksan A₂
vWF: von Willebrand faktör

TABLO LİSTESİ

sayfa no

Tablo 1. Peroperatif verilerinin gruplara göre dağılımı.....	36
Tablo 2. Hb, Htc, beyazküre ve trombosit değerleri.....	37
Tablo 3. aPTT, PTZ, INR, ACT değerleri.....	38
Tablo 4. Kol/ADP ve Kol/epi değerleri.....	42
Tablo 5. Postoperatif drenaj miktarları.....	44
Tablo 6. Mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri.....	45
Tablo 7. Yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri.....	46

GRAFİK LİSTESİ

sayfa no

Grafik 1. Çalışmamızda kaydedilen trombosit değerleri.....	38
Grafik 2. Çalışmamızda kaydedilen aPTT değerleri.....	40
Grafik 3. Çalışmamızda kaydedilen PTZ değerleri.....	40
Grafik 4. Çalışmamızda kaydedilen INR değerleri.....	41
Grafik 5. Çalışmamızda kaydedilen ACT değerleri.....	41
Grafik 6. Çalışmamızda kaydedilen Kol/epinefrin değerleri.....	43
Grafik 7. Çalışmamızda kaydedilen Kol/ADP değerleri.....	43
Grafik 8. Yoğun bakımda kaydedilen drenaj miktarları.....	45
Grafik 9. Mekanik ventilatör ve yoğun bakımda kalış süreleri.....	46
Grafik 10. Yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri.....	47
Resim 1. PFA-100 trombosit fonksiyon analizörü.....	20
Resim 2. PFA-100 kartuşunun kesit görüntüsü.....	20
Şekil 1. Koagülasyon sistemi.....	14

ÖZET

Amaç: Kardiyopulmoner bypassın (KPB) en önemli komplikasyonlarından biri, intraoperatif ve postoperatif kanamadır. KPB normal hemostatik dengeyi değiştirebilir hastaları postoperatif kanamaya yatkın hale getirebilir. Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass ile opere edilen koroner arter hastaları, kalp kapak hastaları ve konjenital kalp hastalarında prime solüsyonuna ilave edilen human albümin, taze donmuş plazma ve diğer plazma genişleticilerinin postoperatif trombosit fonksiyonları ve koagülasyon üzerine in vitro etkileri araştırıldı.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya elektif kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi uygulanan ardışık 60 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar eşit sayıda (n=20) üç eşit gruba ayrıldılar. Her bir grup (n=20) 20 olgudan oluşmaktaydı. Grup I: Prime solüsyonuna %25'lik 100 ml Human albümin ilave edilen 20 olgu, Grup II: Prime solüsyonuna 2 ünite taze donmuş plazma ilave edilen 20 olgu, Grup III: Prime solüsyonuna TDP ve HA ilave edilmeyen 20 olgu (kontrol grubu). Çalışmaya alınan tüm hastalardan indüksiyon öncesi, KPB sırasında, KPB sonrasında ve postoperatif 1. gün Hb, Htc, beyazküre, trombosit sayısı, ACT, aPTT, PTZ, INR, trombosit agregasyon testleri çalışıldı. Hastaların postoperatif yoğun bakım takiplerinde ilk altı saat, altı ve onikinci saatler, onikinci ve yirmidördüncü

saatler arası mediasten ve toraks tüplerinden drene olan kan miktarları, yoğun bakımda hastaya verilen taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, human albümin, HES/Plasma gel miktarları, mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve yoğun bakımda kalma süreleri kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 2 ve grup 3’de postoperatif drenaj miktarları grup 1’e göre anlamlı derecede daha fazla bulundu($p<0,01$).

Her üç grup hastada da KPB esnasında trombosit fonksiyonlarında belirgin bozulma olmuştur. Ancak grup 1 ve grup 2’de trombosit fonksiyonlarında meydana gelen bozulma erken dönemde düzelirken grup3’de postoperatif 1. günün sonunda preoperatif değerlere ulaşamamıştır.

Grup 2 ile grup 3 arasında yoğun bakımda kullanılan eritrosit süspansiyonu açısından anlamlı fark vardı($p<0,01$). Grup 3’de postoperatif dönemde daha fazla kanama olmuş ve daha fazla eritrosit süspansiyonu kullanılmıştır.

Tüm gruplar arasında postoperatif yoğun bakımda mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu($p>0,05$). Bunun yanında yoğun bakımda kalma süreleri grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı derecede farklı bulundu($p<0,01$).

Sonuç: Kardiyopulmoner bypass esnasında prime solüsyonuna ilave edilen 2 ünite taze donmuş plazma postoperatif dönemde azalmış drenaja neden olmakta ve daha az kan ve kan ürünü kullanımını gerektirmektedir. Azalmış kanama nedeniyle hastalar daha erken dönemde yoğun bakımdan çıkmaktadırlar.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, TDP, HA, PFA-100.

ABSTRACT

Aim: Intraoperative and postoperative bleeding is a significant complication of cardiopulmonary bypass(CPB). CPB may change the haemostatic state and may predispose the patients to postoperative bleeding. In this study we investigated the in vitro effects of human albumin, fresh frozen plasma and other expanders, added to prime solution, on postoperative platelet functions and coagulation in the patients with coronary artery disease, that operated with CPB.

Materials and methods: The study includes 60 consequent patients, that underwent open cardiac surgery with CPB. The patients divided into three groups(n=20). Group I consisted of 20 cases that 100 cc % 25 human albumin added to prime solution, Group II consisted of 20 cases that two units of fresh frozen plasma added to the prime solution and Group III consisted 20 cases as control group in which neither HA nor FFP not added to prime solution. Hemoglobin and hematocrit levels, leukocyte, platelet counts, ACT, aPTT, PTZ, INR and platelet aggregation tests were studied in all patients at preinduction, during and after CPB, and postoperative first day. The amount of blood draining from mediasten and thorax tubes at first, sixth, twelfth and twenty-fourth hours, FFP, erythrocyte and platelet suspontions, HA, HES/plasma gels given to patients

in intensive care unit and the duration at mechanic ventilation and stay in intensive care were recorded.

Results: There is no statistically difference in demographic properties between groups. The amounts of postoperative draining was greater in group II and III than group I, and the difference was statistically significant($p<0,01$).

The trombocyt functions was impaired in three groups during CPB. This impairment was disappeared earlier in group I and II, but in group 3 was not reached to preoperative levels at end of postoperative first day.

The counts of erythrocyt suspentions used in intensive care was higher in group III, and the difference was statistically significant($p<0,01$). There was more bleeding in group III.

The durations of mechanic ventilation was not different statistically between groups($p>0,05$), but duration of stay in intensive care unit was longer in group III than group II and the difference was statistically significant($p<0,01$).

Conclusion: Two units of FFP added to prime solution during CPB was related with postoperatively lesser draining amounts and lesser blood and blood products transfusion. Due to lesser bleeding discharge of patients from the intensive care unit was earlier.

Key worlds: Cardiopulmonary bypass, FFP, HA, PFA-100.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypassın (KPB) en önemli komplikasyonlarından biri, intraoperatif ve postoperatif kanamadır. Trombosit fonksiyon bozukluğu, heparine rağmen koagülasyon aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu ve doku tipi plazminojen aktivatörünün kolaylaştırılmış salınımına bağlı hiperfibrinolizis gibi nedenlerle kanama eğilimi ortaya çıkmaktadır(1,2). Kanama nedeniyle reeksplorasyon, %3-14 oranında olup ortalama %6.2 olarak bildirilmektedir(3,4).

KPB normal hemostatik dengeyi değiştirebilir, hastaları postoperatif kanamaya yatkın hale getirebilir. Hipotermi ve hemodilüsyonun etkilerine ilaveten fibrinolitik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu da postoperatif kanamaya ve diğer potansiyel komplikasyonlara neden olur. Hemostatik sistem bir çok yoldan aktive edilebilir. En sık neden, bypass halkasının endotelial olmayan yabancı yüzey ile kanın teması sonucu faktör XII aktivasyonu ve intrinsek yolun aktivasyonudur. Fakat ekstrinsek yol cerrahi doku travmasından, doku faktörleri salınmasından, faktör VIIa oluşumundan aktive olabilir. Her yolun da son noktası trombin oluşumudur. Trombin hem fibrinojeni fibrine çevirir hem de trombositler, inflamatuvar hücreler ve endotel üzerine etki eder.

Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması nedeniyle görülen postoperatif kanamalar için yıllardır farmakolojik önlemler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

KPB sırasında yabancı yüzey ile temas nedeniyle oluşan trombosit fonksiyon kaybı üzerine prostasiklinin trombosit fonksiyonlarını koruyucu etkisi gösterilmiştir (5). Kardiyopulmoner bypass uygulanmış hastalarda aşırı kanama olsun veya olmasın bir çok çalışmada PFA-100 sistemi ile trombosit fonksiyon bozukluğu araştırılmıştır (6,7,8,9). KPB sonrası en önemli kanama nedeni heparindir. Heparine bağlı trombositopeni heparin alan olguların %2-5'inde görülür ve başka bir nedenin olmaması durumunda trombosit sayısında %40-50 oranında azalma saptanması olarak tanımlanır (10,11).

Kardiyopulmoner bypass sonrası kanama sebepleri;

En sık (%95-99)

- ✓ Eksik cerrahi hemostaz
- ✓ Edinsel geçici trombosit disfonksiyonu

Nadir (%1-5)

- ✓ İlaça bağlı trombosit disfonksiyonu (aspirin, heparin vs.)
- ✓ Trombositopeni (ilaça bağlı, antikorlar, sepsis, posttransfüzyon purpurası)
- ✓ Vitamin K bağımlı faktör eksikliği (warfarin kullanımı, karaciğer disfonksiyonu)
- ✓ Tüketim koagülopatisi (sepsis, kardiyojenik şok)

Diğer sebepler

- ✓ Primer fibrinolizis
- ✓ Heparin (yetersiz nötralizasyon, rebound)
- ✓ Protamin fazlalığı

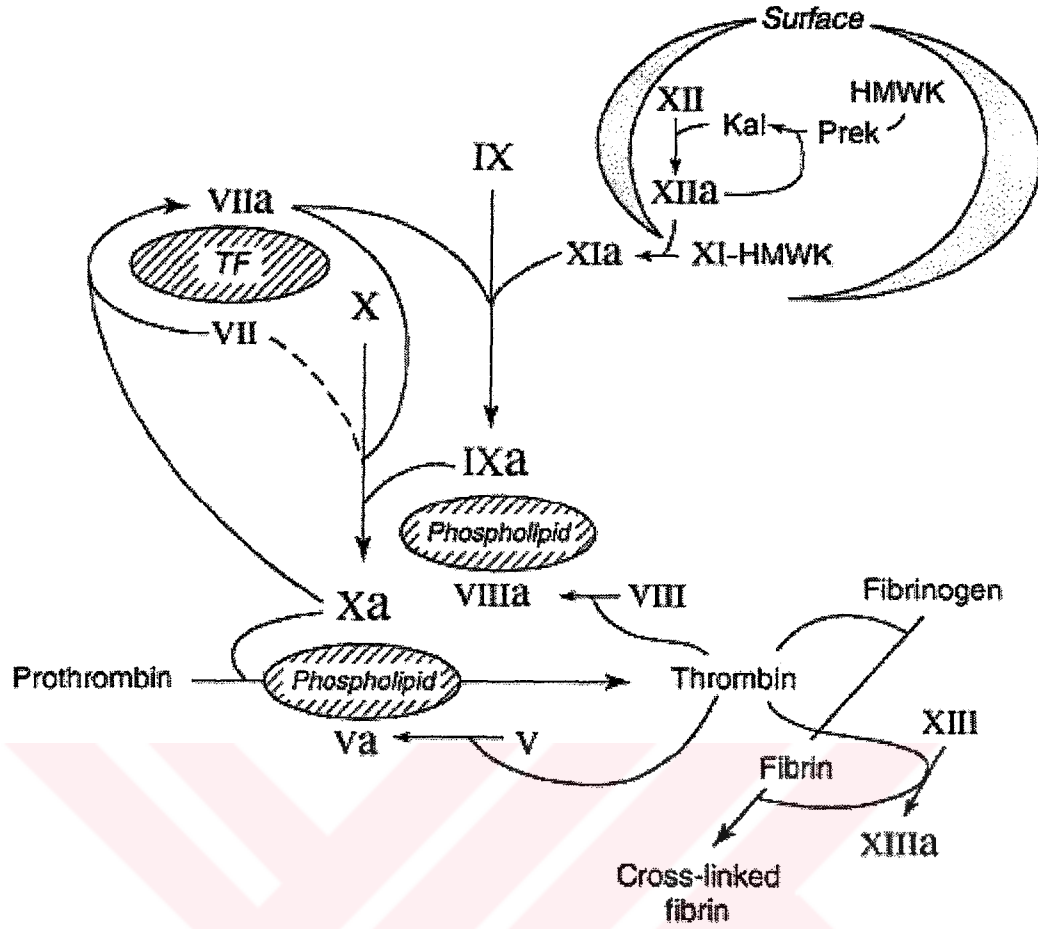
Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass ile opere edilen koroner arter hastaları, kalp kapak hastaları ve konjenital kalp hastalarında 'prime solüsyonuna' ilave edilen human albumin, taze donmuş plazma ve diğer plazma genişleticilerinin postoperatif trombosit fonksiyonları ve koagülasyon üzerine in vitro etkileri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Normal hemostaz

Damar endotelyumunda zedelenme olduğu zaman, aynı anda başlayan ve birlikte çalışan mekanizmalarla zedelenme bölgesinde pıhtı oluşmaya başlar. Pıhtı oluşumunda rol oynayan mekanizmalar şunlardır:

1. Vazokonstrüksiyon
2. Trombosit adezyonu ve agregasyonu
3. Fibrin oluşumu(12).



Şekil 1. Koagülasyon sistemi.

Pıhtı oluşumunu başlatan olaylar, damar zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonla başlar. Endoteldeki zedelenme sonucu açığa çıkan subendotelyal doku, hem trombositlerin yapışması için zemin görevi görür, hem de faktör VII'ye bağlanarak pıhtılaşmayı başlatacak olan doku faktörünün ve trombosit adezyonu için esansiyel bir kofaktör olan von Willebrand faktörün (FVIII: vWF) kaynağıdır. Endotel hücre yüzeyinde granüler membran protein 140 (GMP-140) adlı aktivasyon antijeni bulunur. GMP-140 ve endotelyumdaki P-selektin primer olarak zedelenme bölgesinde monosit ve granülositlerin tutunmasını sağlarlar. Trombosit subendotelyuma yapışmasını takiben trombosit kümeleşmesi (agregasyonu) başlar. Agregasyonu aktive eden, subendotelyal dokulardaki kollajendir. Agregasyon sırasında trombositlerden adenosin difosfat (ADP), prostaglandin G_2 (PGG_2) ve tromboksan A_2 (TxA_2) gibi maddeler, agregasyonun daha da artarak devamını sağlarlar(12).

Öte yandan eş zamanlı olarak başlayan pıhtılaşma faktörlerin aktivasyonu ile oluşan trombin de bir yandan trombosit agregasyonuna katkıda bulunurken, bir yandan da fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Daha sonra F XIII aracılığıyla fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşur. Böylece sağlam ve stabil bir pıhtı oluşmuş olur(12).

Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde olması, pıhtılaşma sisteminin ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engeller. Endotelden salınan prostaglandin I₂ ve nitrikoksit trombosit aktivasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur(12).

Endotel yüzeyinde bulunan bir protein olan trombomodulin trombinle birleştiğinde, kuvvetli bir pıhtılaşma inhibitörü olan protein C'nin aktivasyonunda rol oynar. Damar içi fibrinolizin en önemli aktivatörü olan doku plazminojen aktivatörü de endotelde yapılır. Yine endotel yüzeyinde bulunan antitrombin III aktive pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunda önemli rol oynar(12).

Trombositler ve fonksiyonları

Trombositler 2-4 µm çapında ve boyu eninden uzun olan bir diski andırır. Kanda normalde mikrolitrede 150.000-400.000 kadar trombosit bulunur, 9-10 gün süreyle dolaşımda kalırlar. Çekirdekleri yoktur, kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilir. Koagülasyon mekanizmasında rol alan spesifik granüller içerir(12).

Trombositlerde 3 tip sekretuar granüller bulunur.

- ✓ *Lizozimler*: Asit hidrolazlar bulunur.
- ✓ *Yoğun cisimler (elektron-yoğun granüller)*: Adenozin trifosfat (ATP), ADP, kalsiyum, serotonin içerirler.
- ✓ *α-granüller*: Trombositlere özgü proteinler bulunur. Bunlar heparini nötralize eden faktör IV, β-tromboglobülin, fibrinojen, trombosit faktör III, FVIII: vWF, trombospondin, fibronektin ve çeşitli büyüme faktörleridir(12).

Hemostaz sırasında trombositler;

1. Hücre içi granüllerden TxA₂ ve serotonin gibi potent vazokonstrüktör maddeler salgılayarak,
2. Damarda zedelenme olan yerde kümeleşip tıkaç oluşturarak,
3. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu için yüzey oluşturarak görev yaparlar.

Akım hızının yüksek olduğu yerlerde trombositlerin subendotelial hücre dışı matrikse yapışabilmesi için vWF'e ihtiyaç vardır. Trombositlerin yüzeyinde adezyon için glikoprotein Ib (GPIb) ve agregasyon için glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/GPIIIa) reseptörleri bulunur. GPIIb/GPIIIa aynı zamanda bir fibrinojen reseptörü gibi davranır(12).

Trombositopeni

Açık kalp cerrahisi, trombositlerin aktive olmasına, sayısının ve fonksiyonunun azalmasına ve buna bağlı olarak postoperatif kanama zamanının uzamasına neden olur. Trombositopeninin derinliği ve disfonksiyonu her hastada ve perfüzyon sistemlerinde farklılık gösterse de postoperatif kanamanın major nedenlerinden biridir(13,14). KPB esnasında trombositopeni; kanın dilüsyonuna, trombositlerin nontrombojenik yüzeylere yapışmasına, agregasyonuna bağlı olarak gelişir. Ayrıca aktive olan plazmin trombosit yüzey reseptörü olan adheziv glikoprotein Ib reseptörünün destrüksiyonuna ve IIb/IIIa reseptörlerinin zarar görmesine neden olur(15). Böylece trombin ve plazmin, koagülasyon faktörleri ve trombositlerin tüketilmesine neden olur. Buna ek olarak KPB süresince kompleman aktivasyonu, hipotermi, trombosit aktive edici faktör (PAF), serotonin, epinefrin trombositlerin aktive olmasına, miktarlarının azalmasına ve disfonksiyonuna sebep olurlar(16,17). KPB sonunda trombosit miktarı genelde 100.000 mm^3 'ün üzerinde olup preoperatif değerin %30-50 arasında azalır.

Koagülasyon sistemi

Labaratuvar incelemesi açısından bakıldığında, sistem intrinsik ve ekstrinsik yol olmak üzere ikiye ayrılır. Ekstrinsik yol için PTZ ölçümü, intrinsik yol için aPTT ölçümü sıklıkla kullanılır.

Normal pıhtılaşma mekanizması klasik olarak üç evrede ele alınır. Birinci evrede plazma, trombosit ve doku sıvıları tromboplastin'i oluşturur. İkinci evrede tromboplastin ve kalsiyum iyonunun etkisiyle protombin trombine çevrilir. Üçüncü evrede de trombinin etkisiyle fibrinojenden fibrin tıkaçı oluşur.

Trombosit fonksiyon testleri

Trombosit disfonksiyonunun teşhisi primer olarak hikaye ve fiziksel bulgulara dayanır. Bununla birlikte hemostazla ilgili bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan labaratuvar testleri trombosit veya plazma pıhtılaşma fazı anormalliklerini ortaya çıkarır(12).

Trombosit sayısı

Normal trombosit sayısı 150.000-400.000/ μ l'dir. Trombosit sayısı 50.000 μ l'in üzerinde ise nadiren anormal kanama olur. Trombosit sayısı 20.000 üzerinde ise spontan kanama nadirdir. Bununla birlikte trombosit fonksiyonu anormal ise uzamış veya spontan kanama daha fazladır. Trombositlerde sayısal işlevsel yetersizlik olduğunda kanama zamanı, turnike testi, pıhtı büzüşmesi, cam yüzeyine adezyon(Salzman testi) ve trombosit agregasyon testleri patolojik sonuçlar verir(12,18).

Kanama zamanı

Kanama zamanı, insizyonun uzunluğu, derinliği, yönü, pozisyonu, venöz basınç ve vazodilatasyon derecesi gibi çok sayıda değişkene bağlıdır. Kanama zamanı on dakikadan daha kısa ise anormal klinik kanama nadirdir(16,17). Kanama zamanı, hasta başında çalışılabilir ve trombosit tıkaç formasyonunun hassas bir göstergesidir. Bununla birlikte non-spesifiktir ve defektif damar duvarları, düşük fibrinojen veya F VIII ve şiddetli anemi sebebiyle değişkenlik gösterebilir(12,18).

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

Tek veya çok sayıdaki pıhtılaşma kusurlarının ortaya çıkarılabilmesi için son derece elverişli bir tarama yöntemidir. Normal değeri 25-40 saniyedir. İntrinsik sistem aktivitesini (faktör I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, Fittzgerald ve Flatcher faktörleri) ölçer. Aynı zamanda heparin tedavisini izlemekte de kullanılır(12,18).

Protrombin zamanı (PTZ)

Plazmaya küçük miktarda tromboplastin ekstresi ilave edildiği zaman pıhtılaşmanın meydana gelmesi için geçen zamanın saniye olarak ifadesidir. Normal değeri 12-20 saniyedir. PTZ karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi çeşitli edinsel durumlarda görülen pıhtılaşma bozukluklarının ortaya çıkarılmasında değerli bir tarama testidir. Ekstrinsik sistem aktivitesini (faktör I, II, V, VII ve X) ölçer. Kumarin grubu antikoagülanlarla yapılan tedavinin izlenmesinde de yararlıdır(12,18).

İnternational Normalized Ratio (INR)

Warfarin tedavisini izlemek için PT zamanı INR şeklinde rapor edilmektedir. INR warfarine spesifik tromboplastinin hassaslığına bağlı olarak international sensitivity index olarak isimlendirilir. Normal değeri 1'dir. Trombojenik mekanik kalp kapaklarında, derin ven trombozlu hastalarda bu değer 2-3.5 gibi oranlardadır(12,18).

Trombosit agregasyonu testleri

Trombosit agregasyonunun değişik yönlerini değerlendiren farklı metotlar kullanılmıştır.

Flow sitometre

Tek başına hücrelerin büyüklük, granülarite, hücre membranı üzerinde reseptörlerin ifade edilmesi ve intrasellüler elektrolit konsantrasyonları hakkında hücre özelliklerinin değerlendirilmesine izin veren sensitif bir tekniktir. Akım sitometri anstimüle trombositleri ve trombosit agonistleri ile indüklenen ex vivo trombosit aktivitesini araştırmakta kullanılabilir(12,18).

Bifazik cevaplı trombosit agregasyon testleri

Agrometre ile ölçüm ve spektrofotometrik olarak emilimde azalma ile karakterizedir.

Primer agregasyon agonistle stimülasyonun direkt sonucudur. Oysa sekonder agregasyon esas olarak trombositlerden salınan TxA₂ 'ye cevaptır(18).

Standart bir zamandan sonra agregasyon trasesinin maksimal yüksekliği, trombosit agregasyonunun standardize miktarını indüklemek için gereken agonistin eşik konsantrasyonu ve agregasyon testinin eğimi trombosit fonksiyonunun ölçütleridir(18).

Yaygın olarak kullanılan preagregatör maddelere ADP, trombin, epinefrin, kollajen, trombosit aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit (AA), aspirin dahildir. ADP ve epinefrin zayıf agregatör agonistleri iken, trombin ve trombin reseptör aktive edici peptit (TRAP), güçlü agonistlerdir(18).

Salınma reaksiyonu testleri

Spesifik alfa granül trombosit faktör IV (heparin nötralizan faktör) ve beta tromboglobülin (prostasiklin inhibitörü) içerir. Bunlar plazmada ölçülebilir ve in

vivo trombosit aktivasyonu ve salınmasının göstergeleridir. Adenin nükleotidler ve C₁₄ serotonin (alfa granül içerikleri) sadece in vitro ölçülebilir(18).

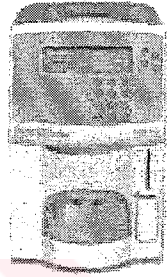
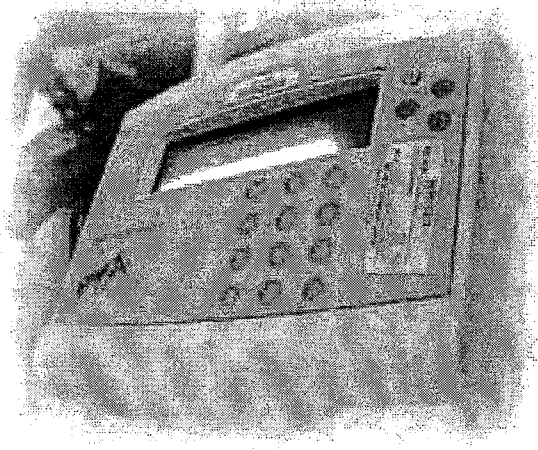
Trombosit fonksiyonun viskoelastik ölçümü

Tromboelastografi ve Sonoclot analizi tam kan ya da pıhtı oluşumu esnasındaki rekalsifiye plazmanın viskoelastik özelliklerini ölçer. Tromboelastogramın maksimum amplitüdü kan pıhtısının mutlak gücünün bir ölçüsüdür ve kısmen trombosit sayısı ve fonksiyonuna bağlıdır. Sonoclot trasesinin zirve empedansı da trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu viskoelastik ölçütler sıklıkla rutin koagülasyon testleri ile koreledir(12,18).

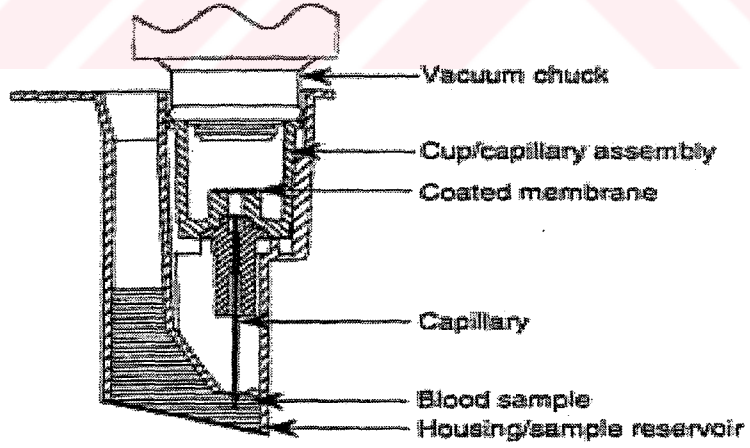
Trombosit fonksiyon Analizörü (PFA-100)

Trombosit disfonksiyonunu tespit etmek için Kratzer ve Born tarafından PFA-100 adı verilen yeni bir in vitro sistem geliştirilmiştir. Bu sistem antikoagüle tam kanda trombosit fonksiyonunun niceliksel bir ölçüsünü elde etmeyi sağlar. Test %3.8 veya %3.2 Na-sitrat içeren tam kan numuneleriyle çalışır. Sistem, mikro işlemci ile kontrol edilen bir enstrüman ve biyolojik olarak aktif bir membran içeren tek kullanımlık bir test kartuşundan ibarettir. Enstrüman, bir kapiller tüp ve membranda yapılan kesiyle oluşan mikroskopik bir açıklık aracılığıyla, numune rezervinden sabit vakum altında, kan örneğini aspire eder. Membran kollajen, epinefrin veya ADP ile kaplıdır. Bu biyokimyasal stimulusların varlığında ve standardize akım şartları altında oluşturulan yüksek sınır oranlarında, trombosit tutunması, aktivasyonu ve agregasyonu ile açıklıkta, yavaş bir şekilde stabil bir trombosit tıkaçı oluşturur. Açıklığın tam olarak aktivasyonu sağlamak için gereken zaman “kapanma zamanı” olarak ifade edilmektedir(19,20).

PFA-100 enstrümanı testin başlangıcından trombosit oklüzyonuna kadar geçen süreyi belirler ve bu zaman intervalini kapanma zamanı olarak belirtir. Kapanma zamanı analize edilmiş tam kan örneği içinde trombosit fonksiyonunun bir indikatörüdür. PFA-100 sistemi içindeki pıhtı formasyonu düşük trombosit sayısı ve aktivitesinden etkilenir. Yine etkileyen faktörler yetersiz plazma vWF ve yetersiz hemotokrit düzeyidir(19,21).



Resim 1. PFA-100 trombosit fonksiyon analizörü (Dade Bering Marburg, Germany)



Resim 2. PFA-100 kartuşunun kesit görüntüsü

PFA-100'ün özellikleri

Kullanım amacı sitratlı insan tam kanında trombosit disfonksiyonunu belirlemektir. PFA-100 sistemi trombosit adezyon ve agregasyonunu invitro şartlarda vasküler yaralanmayı taklit ederek gösteren bir sistemdir(19,20).

PFA-100 sistemi şu temel özellikleri taşımaktadır;

1. Kullanım kolaylığı
2. Numune hazırlığının olmaması
3. Kullanıcının etkileşimini minimal gerektiren dizayn
4. Hızlı sonuç verme
5. Doğruluk
6. Kantitatiflik
7. Kişisel bilgisayar bazlı verilerin yönetim yazılımının isteğe bağlı olması(19,20)

Kollajen/Epinefrin (kol/epi) test kartuşu primer kartuştur. Bu kartuş intrinsek trombosit defektlerine bağlı oluşan trombosit disfonksiyonunu belirlemede kullanılır. Aynı zamanda vonWillebrand hastalığı ve trombosit inhibe edici ajanlara bağlı olan trombosit disfonksiyonunu da belirtir. Normal değeri 85-165 saniyedir(19,21).

Kollajen/ADP (kol/ADP) test kartuşu kollajen/epinefrin test kartuşunun kullanımı sonucu anormal bir sonuç olup olmadığını belirlemede kullanılır. Normal değeri 70-120 saniyedir(19,21).

Kol/epi değerleri aspirin kullananlarda, von Willebrand hastalığı olanlarda ve Glanzmans trombositopenisinde artmış bulunurken, kol/ADP değerleri aspirin kullananlarda artmazken, vonWillebrand hastalığında ve Glanzmans trombositopenisinde de kol/ADP değerleri artmış olarak bulunur(19,20).

PFA-100 kartuşları ve özellikleri

PFA kol/epi test kartuşu: Bir test kartuşu 10 mikrogram epinefrin bitartrate ve 2 mikrogram tip I kollajenle kaplanmış bir membran içermektedir. Bu kartuşlar 2-8 C°'de saklanır, kullanmadan önce oda sıcaklığında en az 15 dakika bekletilir ve açılan kartuşlar iki saat içerisinde kullanılır. Trigger solüsyon bu kartuşlarla birlikte kullanılan 11 ml izotonik salin içeren bir solüsyondur(21,22).

Kardiyopulmoner bypassın hasar etkileri

Güvenli KPB, perfüzyondan sonra yapısal ya da işlevsel hasarın olmamasıyla kendini belli eder. KPB'ye bağlı hasar etkilerinden biride kanama diatezidir. KPB sırasında kan üzerinde ki nonbiyolojik etkiler endotelial olmayan yüzeylerde temasta olmak, shear stresine maruz kalmak, kabarcık, fibrin partikülleri ve trombosit agregatları gibi anormal maddelerle temas etmektedir. Diğer bir etkide temas yüzeyi arttıkça nonendotelial yüzeye temas eden kan miktarındaki hasarın artmasıdır. En hassas yüzey, büyük bir kan miktarının gaz değişimine verildiği oksijenlenme yüzeyidir. Membran oksijenatörlerde yüzey genellikle membrandır. Diğer bir temas yüzeyi ısı değiştiricinin biyolojik olmayan yüzeyleridir. Kanın rezervuarlardaki, tüpler ve kanüllerdeki yüzeyi daha küçüktür ve daha az kritik olarak kabul edilir(23).

KPB normal hemostatik dengeyi değiştirebilir hastaları postoperatif kanamaya yatkın hale getirebilir. Hipotermi ve hemodilüsyonun etkilerine ilaveten fibrinolitik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu da postoperatif kanamaya ve diğer potansiyel komplikasyonlara neden olur. Hemostatik sistem bir çok yoldan aktive edilebilir. En sık neden, bypass halkasının endotelial olmayan yabancı yüzey ile kanın teması sonucu faktör XII aktivasyonu ve intrinsek yolun aktivasyonudur. Fakat ekstrinsek yol cerrahi doku travmasından, doku faktörleri salınmasından faktör VIIa oluşumundan aktive olabilir. Her yolunda son noktası trombin oluşumudur. Trombin hem fibrinojeni fibrine çevirir hem de trombositler, inflamatuvar hücreler ve endotel üzerine etki eder(23).

Biyolojik olmayan yüzeylerin plateletler üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak etkileri vardır. Trombosit sayısında, yapışma ve agregat özelliklerinde eş zamanlı azalma meydana gelir. Membran oksijenatörlerde platelet trombüsü Edmund ve arkadaşlarınca gösterilmiştir . Birçok çalışmada KPB'dan sonra dolaşımdaki trombosit sayısında azalma saptanmıştır. Diğer bir çalışmada trombosit fonksiyonlarında azalma bildirilmiş böylece ADP'ye trombosit agregasyonunda da bir azalma olmuştur(28).

KPB sonrası cerrahi olmayan kanama heparin, trombosit, fibrinolizis ile ilişkilidir. Koagülasyon faktör eksikliği sık görülmeyen bir nedendir. KPB esnasında dilüsyon ve tüketim nedeniyle hafif bir şekilde seviyesi düşen faktör V genellikle önemli bir kanama problemine neden olmaz. Yaygın damar içi pıhtılaşma KPB sonrası nadir rastlanan bir durumdur. KPB sonrası bir çok kanamanın önemli

nedeni heparindir. Kardiyopulmoner bypass nedeniyle ortaya çıkan operasyon sonrası kanama diyatezinde en önemli faktör, normal işlev gösteren trombosit sayısındaki aşırı derecede azalmadır(24).

Trombosit hasarı ve tüketimi teorik olarak nonbiyolojik trombosit uyarıcı özelliklerin azaltılmasıyla ya da KPB sırasında trombositlerin reversible olarak nonfonksiyonel hale gelmesiyle sağlanabilir. Membran oksijenatör yüzeylerinin albuminle kaplanması bir ölçüye kadar azaltılabileceği gösterilmiştir. Prostoglandin infüzyonlarının KPB sırasında yapılması trombositlerin reversible olarak nonfonksiyonel olması sağlanmıştır.

KPB’da koagülasyon sisteminin monitörizasyonu

KPB sağlanması için kanın koagülasyonu tam olarak önlenmelidir. Bunu sağlayan en önemli ajan heparindir(24).

Heparinin etkileri

Heparin, antitrombin III’e irreversible bir şekilde bağlanır, oluşan heparin-antitrombin III kompleksi, trombini inaktive eder. Bir katalizör gibi hareket eden heparin, antitrombin III’ün antikoagülan etkisini yaklaşık olarak 1000 kat artırır. Fonksiyonel olarak antikoagülasyon ölçen yada dolaşımdaki heparin miktarını belirleyen testler ile heparinin etkisi değerlendirilir(24).

Koagülasyon aktivitesi pıhtılaşma zamanı ile değerlendirilir, ancak bu yöntem kalp cerrahisi uygulamaları için pratik değildir. Bir takım aktivatörlerin ilave edilmesi ile elde edilen aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT), heparin etkilerinin peroperatif monitörizasyonunda kullanılan en yaygın yöntemdir. Normal bir insanda ACT değeri 80-120 saniyedir. KPB’a geçilmeden önce gerekli minimal antikoagülasyon için ACT 400 saniyenin üzerinde olması istenir. Elde edilen ilk ACT değerine göre, heparin doz-cevap eğrisi kullanılarak gerekli heparin dozu hesaplanır. ACT ile takipte dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar mevcuttur. KPB esnasında hemodilüsyon ve hipotermi ACT değerinde sapmaya neden olabilir. Trombosit sayısının 30.000’in altında olduğu durumlarda, preoperatif dönemde aspirin kullananlarda ACT değeri yüksek olabilir. Daha önceden heparin tedavisi uygulananlarda, yaşlılık ve trombositoz gibi antitrombin III seviyesinin azaldığı durumlarda ve doğumsal ya da edinsel antitrombin III eksikliğinde heparin rezistansından söz edilir. Hesaplanan heparin dozu verildiği halde ACT’nin yükselmediği bu hastalarda, ilave doz heparinle ya da TDP uygulaması ile antitrombin III seviyesi yükseltilecek heparine cevap alınmaya çalışılır. Ayrıca uzun

süre heparin tedavisi alan hastalarda gelişen antikorlar, trombositleri aglütine ederek tromboz veya trombositopeniye neden olabilir(25).

Heparinin nötralizasyonu

Heparinle sağlanan antikoagülan etki protamin ile nötralize edilir. Protamin, heparine bağlanarak onu inaktive eder, oluşan protamin-heparin kompleksi retiküloendoteliyal sistem tarafından uzaklaştırılır. Heparini nötralize etmek için çeşitli doz şemaları vardır, heparinin her 100 ünitesi için 1-1.3 mg protamin verilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte heparinin yarı ömrü ve heparine karşı duyarlılık, hastalar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle sabit bir protokol uygulaması yerine, heparin etkisinin monitörizasyonu gerekir. ACT ile doz cevap eğrisi kullanılarak gerekli protamin miktarı hesap edilebilir(26).

Protaminle nötralizasyondan sonra tekrar heparin seviyesi yükseliyorsa heparin rebound'undan bahsedilir. Olası mekanizmalar; heparinin endotel, konnektif doku gibi depolardan tekrar dolaşıma salınması, protaminin hızla dağılımı ve temizlenmesi sonucu protaminle bağlanmayan heparin varlığı, protaminden daha kısa etki süresine sahip endojen heparin antagonistlerinin neden olduğu serbest heparin artışıdır. Bu durumda rezidüel heparin konsantrasyonunun ölçülmesi, protamin dozunun belirlenmesinde faydalı olmaktadır(27).

KPB normal hemostatik dengeyi değiştirebilir, hastaları postoperatif kanamaya yatkın hale getirebilir. Hipotermi ve hemodilüsyonun etkilerine ilaveten fibrinolitik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu da postoperatif kanamaya ve diğer potansiyel komplikasyonlara neden olur. Hemostatik sistem bir çok yoldan aktive edilebilir. En sık neden, bypass halkasının endotelyal olmayan yabacı yüzey ile kanın teması sonucu faktör XII aktivasyonu ve intrinsek yolun aktivasyonudur. Fakat ekstrinsek yol; cerrahi doku travmasından, doku faktörlerinin salınmasından, faktör VIIa oluşumundan aktive olabilir. Her yolunda son noktası trombin oluşumudur. Trombin hem fibrinojeni fibrine çevirir hem de trombositler, inflamatuvar hücreler ve endotel üzerine etki eder(24). KPB'a kötü yanıt farmakolojik müdahalelerle daha komplike hale gelebilir. Bu durum KPB'dan sonra heparinin antikoagülasyon etkisini nötralize etmek için kullanılan protamin ile çok belirgindir. KPB sonra protaminin etkisi sistemik hipotansiyon ve ilerleyen periferik vazodilatasyon ile düşük sol atriyum basıncıdır. Nadiren akut sağ kalp yetmezliğine neden olabilecek yoğun pulmoner vazokonstriksiyon görülebilir. Protamin-heparin kompleksi de doğrudan miyokardı deprese edici etkiye sahiptir.

Postoperatif kanama nedenleri

Postoperatif dönemde önemli morbitite ve mortaliteye neden olabilen kanama nedenleri:

- ✓ Preoperatif nedenler; preoperatif koagülasyon faktör eksiklikleri post operatif kanamanın nadir sebeplerindendir. Cerrahiden bir hafta öncesine kadar oral antiagregan (aspirin gibi) alımı kanama zamanı uzamasıyla birlikte postoperatif kanama artışına neden olabilir.
- ✓ Mekanik, anatomik veya cerrahi nedenler; postoperatif dönemde ilk 1 saat içinde aşırı miktarda kanamanın varlığında (>500 ml/ilk 1 saat) cerrahi bir odakta kanama düşünülmelidir. Bu cerrahi odaklar genellikle vasküler anastomozlar, greftlerin yan dalları, kanülasyon yerleri, aortatomiler veya kardiyotomiler, sol ventrikül anevrizma rezeksiyon hattı, internal torasik arterin distalde transekte edildiği yer, plevral ve perikardiyal yumuşak yağ dokusudur.
- ✓ Kanama diyatezleri; KPB uygulanmış bir hastada cerrahi olmayan kanama heparin, trombositler ve fibrinolizis olmak üzere üç nedenden kaynaklanmaktadır. Eğer ameliyat öncesi normal değerlerde ise koagülasyon faktör eksiklikleri ameliyat sonrası nadiren kanamaya neden olurlar. Plazma koagülasyon eksikliğine bağlı kanamalar en çok konjenital veya akkiz koagülasyon protein eksiklikleri, üremi, ağır kaşeksi, ağır siyanozlu infant veya çocuklarda, polisitemi durumlarında görülür(28, 29).

Heparine bağlı olarak kanama meydana gelebilir. Bunlar antitrombin III eksikliği, heparin rezistansı, heparin reboundu ve heparine bağlı trombositopenidir. Heparine bağlı trombositopeni %2-5 oranında meydana gelebilir ve temel mekanizma heparine karşı vücutta IgG antikorlarının gelişmesidir. Normal şartlarda heparin trombosit faktör 4'e (PF4) bağlanırken IgG varlığında heparin-IgG kompleksi PF4 ve trombosit yüzeyinde bulunan Fc reseptörüne bağlanır. Bu kompleks trombositlerin aktive olmasıyla birlikte agregasyonuna ve trombosit miktarının %40-50 oranında azalmasına neden olur. Heparine maruz kalmanın devam etmesi trombosit miktarının 50000 mm^3 altına inmesine neden olur.

Heparine bağı trombositopeninin tedavisinde heparinin kesilmesi ve kanama varlığında trombosit süspansiyonu verilmesi esasına dayanır. Kanama yokluğunda ise ortalama 5 günde trombosit miktarı normal değerlerine ulaşır(30,31).

Kardiyopulmoner bypass sonrası pediatrik hastalarda kanama

Pediyatrik kardiyak cerrahide KPB sonrası kanama önemli problem olmaya devam etmektedir. KPB sonrası devam eden ve çok miktarda kan ürünleri transfüzyonu gerektiren kan kaybı, hemodinamik bozulmaya yol açtığı gibi değişik vericilerden kan kullanımı gerektireceği için de morbitite artışına neden olur. KPB ile opere edilen çocuklarda postoperatif kanama erişkinlere göre daha fazla görülür. Çocuklar inflamasyon benzeri yanıt oluşturan, endotelize olmayan vücut dışı dolaşıma daha yüksek oranda maruz kalırlar. KPB'a bu enflamatuvar yanıt hastanın yaşı ile ters orantılıdır, hasta yaşı ne kadar küçükse inflamatuvar yanıt o kadar fazladır. Kompleman ve trombosit aktivasyonu kandaki diğer protein sistemlerinin aktivasyonuna yol açarak hemostazın bozulması ve kanama eğiliminin artmasına neden olur(32). Pediyatrik hastalarda yapılan operasyon tipleri genellikle daha geniş rekonstrüksiyon ve sütür hatları içerdiği için cerrahi kanama riski erişkinlerden daha fazladır. Yenidoğanlarda koagülasyon sisteminin gelişiminin tamamlanmamış olması hemostazın bozulmasına katkıda bulunur. Pediyatrik hastalarda zaten düşük olan prokoagülan ve faktör seviyeleri KPB'ın neden olduğu dilüsyon ile dahada azalmakta bu da kanama eğiliminin artmasına neden olmaktadır(33, 34). Siyanotik çocuklarda KPB öncesi ve sonrası kanama eğiliminin arttığı gösterilmiştir. Siyanotik tespit edilen pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması ve/veya trombosit agregasyonunun bozulması şeklinde ortaya çıkan, subklinik seviyede kronik kompanse olmuş dissemine intravasküler koagülasyona uyan laboratuvar anormallikleridir(35).

KPB, başlanmadan önce mutlaka antikoagülasyon gerektiren, belirgin bir trombojenik uyarıdır. Heparin genellikle hastanın kilosuna göre ampirik olarak yapılır ve etkisi ACT monitörizasyonu ile takip edilir. Heparinin etkisi birincil olarak antitrombin III'e bağlanmasına bağlı olduğundan, prokoagülanlar ve inhibitörlerin kantitatif değerlerinde yaşa bağlı farklılıklar olduğu için, heparin dozu ve etkisinde çeşitlilik olmaktadır. Yaşamın ilk haftasında heparine yüksek duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Üç yaşa kadar duyarlılık giderek azalmakta ve erişkin değerlere ulaşmaktadır. Yenidoğanlarda özellikle protrombin ve antitrombin III gibi prokoagülan ve inhibitörlerinin kantitatif değerlerinde farklılık olduğu

gösterilmiştir. Hastaya heparin verilirken, özellikle TDP eklendiyse pompa prime solüsyonunun miktarı ve içeriğide dikkate alınmalıdır. 300 IU/kg heparin dozuna ilave olarak prime solüsyonunun her ml'si için 1-3 IU ilave doz heparin verilmesi ve ACT'nin 400 saniyenin üzerinde olması gerekmektedir(36).

Yenidoğanlarda protamin ihtiyacının daha fazla olduğu ve yaşla birlikte azaldığı görülür. Yenidoğanlarda KPB sonrası kandaki heparin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Heparinin karaciğerdeki yıkımının gecikmesine, organ gelişiminin tam olmaması ve hipotermik sirkulatuvar arrest uygulamasına bağlı olarak heparinin metabolizmasının ve karaciğerden atılımının azalması sebep olmaktadır(37).

Erişkin hastalarla kıyaslandığında pediatrik açık kalp ameliyatlarından sonra hemostaz anormalliklerine bağlı olarak daha fazla kan kaybı olur. Doğumla birlikte ilk 6 aylık dönemde FII, V, VII, X, XI, XII ve XIII'ün kan seviyeleri normalin altındadır. Bu yeterli organ perfüzyonunun olmamasına bağlı olarak karaciğer matürasyonundaki gecikmeye bağlanmaktadır. Protrombin zamanı genellikle normal seviyede, aPTT ise normalden uzun olup üç ay sonra normal seviyeye ulaşır. KPB sonrası genel olarak kanama olsun veya olmasın pediatrik hastalarda standart koagülasyon testlerinde PTZ ve aPTT'de uzama, hipofibrinojenemi ve kanama zamanında uzama gözlenir. En sık neden ise trombosit disfonksiyonudur(38).

Erişkin hastaların aksine, pediatrik hastalarda KPB esnasında koagülasyon faktörlerinde dilüsyona bağlı azalma daha fazla olmaktadır.Çocuktaki kan volümü az olduğundan dolayı KPB esnasında kullanılan prime volüm koagülasyon faktörlerinde %50, trombosit miktarında %70 oranında azalmaya neden olur. Ayrıca siyanotik kalp hastalarında arteriyel oksijen satürasyonu ile paralel trombositopeni, hipoksi ve polisitemiyle ters orantılı olarak trombosit agregasyonunda bozulma görülmektedir(39).

KPB sonrası kanama tedavisi

Açık kalp cerrahisi sonrası aşırı mediastinal drenaj (300-400 ml/saat) veya klinik tamponat varlığında acil cerrahi reeksplorasyon gerekir. Eğer mediastinal drenaj orta derecede devam ediyorsa pıhtılaşma testlerinin hızlı bir şekilde gözden geçirilip düzeltilmesi gerekir(40).

Reeksplorasyonda kanamayı açıklayacak cerrahi bir odak bulunmaması durumunda perikardiyal pıhtıların temizlenmesine bağlı olarak fibrinolizisin azalmasıyla mediastinal kanama miktarı da azalmaktadır(40).

Postoperatif kanama ile KPB süresi ve hipoterminin derecesi arasında bir korelasyon olduğu için KPB süresini uzatacak gereksiz işlemlerden kaçınmanın yanı sıra KPB esnasında hastanın yeterince ısıtılması gerekir. Kanamanın pıhtılaşma bozukluğuna bağlı olduğu düşünülüyorsa, kan ve kan ürünleri veya farmakolojik ajanlarla bu bozukluğun düzeltilmesi gerekir(41).

Human albumin (insan albumini)

İnsan vücudunda bulunan diğer plazma proteinlerinden farklı olarak plazma proteinlerinin yaklaşık olarak %50'ni oluşturan albuminin bir çok fizyolojik rolü bulunmaktadır. Ana fonksiyonları içerisinde kolloid osmotik basıncının sağlanması, yağ asitleri, toksinler, ilaçlar ve bilirubinin transportu sayılabilir(42).

Endikasyonları:

1. Kardiyopulmoner bypass öncesinde ve sonrasında
2. ARDS ve pulmoner ödem varlığında diüretiklerle birlikte
3. Malnütrisyon, yanık, major cerrahi, infeksiyon(septik şok) pankreatit, çeşitli inflamatuvar durumlar ve renal fazla atılıma bağlı hipoproteinemi durumlarında
4. Major yanıkların tedavisinde
5. Yeterince hidrate olan hastalarda hipovolemi varlığında

Albuminin klinikte kullanımı:

Hipovolemik şok; Albumin, kan hacminin regülasyonunda önemli bir role sahip olmasından dolayı sıvı resüstasyonunda önemlidir. İntravasküler hacmin restorasyonu ve kardiyak output ile kolloid osmotik basıncın idamesini sağlar(42, 43).

Kardiyopulmoner bypass; Açık kalp cerrahisi esnasında eksojen albumin, pompa prime solüsyonundaki kanın kristalloidler ile peroperatif dönemde dilüsyonunun sağlanması, intravasküler hacmin genişletilmesi, kardiyoplejik solüsyonların osmolaritesinin artırılması amacıyla kullanılır(44,45).

İnsan albuminin İV uygulamalarına karşı yan etkiler ve allerjik reaksiyonlar nadiren görülür. Bulantı, ateş, titreme veya ürtiker gibi şikayetler ilacın dozunda azalma veya ilacın kesilmesi ile ortadan kalkar. Renal yetmezlik, yüksek hacimde hipotonik albumin verilmesi veya aşırı miktarda albumin verilmesi yan etki

görülme riskini artırabilir. Albumin, albumine aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ileri derecede anemisi ve kalp yetmezliği olanlarda kontrendikedir. Eğer yüksek doz albumin kullanılacak hastalarda birlikte ACE inhibitörü kullanılıyorsa albumin kullanmadan 24 saat önce kesilmelidir. ACE inhibitörleri bradikinin yıkımını azalttığı için albumine karşı bradikinin ile ortaya çıkartılan alerjik reaksiyon riskini artırmaktadırlar. ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda albumin kullanıldığında flushing ve hipotansiyon görülebilir(46,47).

Albümin işlenmiş ve kaynak plazmadan hazırlanır. İşlenmiş plazma verici tam kanından elde edilir. Albümin insan plazması kaynaklı olmasına rağmen viral hastalık taşıyıcılığı göstermez. Albümin üretilmeden önce plazma vericileri HIV ve hepatit gibi infeksiyöz hastalıklar açısından taranırlar. Ek olarak vericilerden diğer bulaşıcı hastalık geçirip geçirmediklerine dair anamnez alınır. İşlem esnasında plazmalar 60 C⁰'de 10 saat boyunca pastörize edilir. Böylece daha ileri virus eliminasyonu sağlanır. Albüminin eliminasyon yarı ömrü 17 ile 19 gün olup her gün Albüminin %4'lük kısmı yıkılır. Sağlıklı bireylerde renal eliminasyon nisbeten önemsizdir(48,49,50).

Taze donmuş plazma (TDP)

Taze donmuş plazma bir ünite insan kanının sıvı kısmını santrifuje edilmiş, ayrıştırılmış -18 C⁰'de veya daha soğukta 6 saatte dondurulmuş halidir. Plazma ve plazma ürünlerinin kullanımı yaklaşık çeyrek asırdır devam etmektedir, son on yıldır ise daha sık kullanılmaktadır(51).

TDP koagülasyon, fibrinolizis ve kompleman sistemi ile ilgili labil ve stabil komponentleri içermektedir. 1 ünite yaklaşık 250 ml'dir. Kullanım sırasında mutlaka ABO uyumuna dikkat edilmelidir. Rh faktör uygunluğu gerekli değildir. TDP'da canlı lökosit olmadığı için CMV enfeksiyonu riski taşır. İhtiva ettiği proteinler onkotik basıncı ve immunitiyi ayarlar. Ayrıca dolaşımdaki konsantrasyonlara benzer dozda yağ, karbonhidrat ve mineralleride içerir(51).

Taze donmuş plazma endikasyonları; koagülasyon protein eksikliği, karaciğer hastalığı gibi multiple koagülasyon defektleri, TTP'li hastalar, infantlarda protein kaybettiren enteropatiler, immun yetmezlik sendromları ve KPB esnasında prime solüsyonuna kolloid volüme genişletici olarak kullanılabilir.

TDP'nın viral enfeksiyon potansiyeli tam kan ve eritrosit süspansiyonuna benzerdir. Multiple transfüzyon sonrası ikterik hepatit insidansı %3-10 arasındadır(51).

MATERYAL VE METOD

Hastalar ve Hasta grupları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Nisan 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında elektif kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi uygulanan ve çalışma dışı kalma kriteri bulunmayan ardışık 60 hasta çalışmaya alındı.

Çalışma dışı kalma kriterleri;

1. Acil cerrahi uygulananlar
2. Reoperasyonlar
3. 75 yaş ve üzerinde olanlar
4. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olanlar
5. Sol ventrikül anevrizması bulunanlar
6. Kararsız anjina pectoris hikayesi olanlar
7. Ek kalp içi veya kalp dışı işlem uygulama gereksinimi olanlar
8. Hematolojik hastalığı olanlar
9. Periferik arter hastalığı veya kronik tıkalıcı akciğer hastalığı bulunanlar

Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek izinleri alındı.

Çalışmaya alınan hastalar preoperatif verileri arasında eşdüzenlilik sağlanacak şekilde eşit sayıda (n=20) üç eşit gruba ayrıldılar. Her bir grup (n=20) yirmi olgudan oluşmaktaydı.

Grup I: Prime solüsyonuna %25'lik 100 cc Human Albümin ilave edilen 20 olgu

Grup II: Prime solüsyonuna 2 ünite taze donmuş plazma ilave edilen 20 olgu

Grup III: Prime solüsyonuna TDP ve HA ilave edilmeyen 20 olgu (kontrol grubu)

Operasyon sabahı tüm hastalar intramusküler puşe edilen 0.5 mg/kg midazolam ile sedatize edildikten sonra ameliyathaneye alındı. Kalp-akciğer makinesi ayrı bir odada hazırlandı ve anestezi ekibi perfüzyon sistemi ameliyathaneye aktarılanaya kadar hastanın hangi grupta olduğuna dair bilgilendirilmedi. Sol radial arterden konan kateterle invaziv arter basıncı monitörize edildikten sonra 0.2 mg/kg midazolam, 0.1 mg/kg panküronyum ve 10 mikrogram/kg/saat fentanil ile anestezi indüksiyonu sağlandı, bu aşamada intravenöz sıvı replasmanı ile hipotansiyon gelişiminin önüne geçildi. İndüksiyonu takiben 5 mikrogram/kg/ saat fentanil infüzyonu ve gerekli oldukça 0.05 mg/kg panküranyum ile anestezinin devamı sağlandı. İndüksiyon ve idamede inhalasyon anestezikleri kullanılmadı.

Anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra sağ internal juguler ven veya sağ subklavian venden konan bir kateter içinden optik oksijen saturasyon okuyuculu termodilüsyon swan-ganz kateteri (Abbott Opticath Flow-Directed Thermodilution Fiberoptic Pulmonary Artery Catheter, Model P7110, abbott laboratories, North Chicago, IL, ABD), uygun ebatta foley üriner kateteri, rektal ve orofaringeal ısı problemleri yerleştirildi; pulmoner arter basıncı (PAP), merkezi venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), idrar çıkartımı ve vücut ısısı monitörize edildi.

Anestezi indüksiyonu ve kateterlerin yerleştirilmesinin ardından mediyan sternotomi ile cerrahiye başlandı ve 3.5 mg/kg heparin ile antikoagülasyon sağlandı. CABG uygulanan hastalarda sol internal torasik arter grefti (LİTA) pedikülü ile çıkarıldı, aynı anda büyük safen ven grefti (SVG) hazırlandı. Aktive pıhtılaşma

zamanı (ACT) bazal değerinin 4 katı veya üzerine (> 400 sn) ıktığında KPB için kanlasyona başlandı. CABG cerrahisi uygulanan tüm hastalarda çıkan aortada arteriyel ve sağ atriyum apendajından çift aşamalı venöz kanülasyon, mitral kapak replasmanı ve konjenital rekonstrüksiyon cerrahisi uygulanacak olan hastalara bikaval kanülasyon uygulandı. Aort köküne vent ve kardiyopleji amaçlı kanül konuldu. KPB'a geçilmeden önce LİTA ve SVG'leri anostomoz için hazırlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda roller pompa (Jostra Heart Lung Machine HL 20, Jostra AB, Lund, İsveç), membran oksijenatör (Dideco D708 simplex III, Dideco S.P.A.Mirandola, İtalya) ve standart tubing set (kuruma özel retim, Bıçakçılar A.ř., İstanbul, Türkiye) ile KPB sistemi hazırlandı. Kullanılan arteriyel ve venöz kanüllerin tip ve çapları, kardiyopleji sistemi, prime sıvısının miktar ve bileşenleri her hastada aynıydı. Perfüzyon debisi tüm hastalarda 2.4 L/dk/ m^2 olarak ayarlandı; rezervuar seviyesindeki düşüşler kan veya kolloid sıvı eklenmesi ile kontrol altına alındı, debi azaltılmadı. Perfüzyon basıncı anestezi derinliği ile ayarlandı, hipertansif olgularda anestezik ajanlarla kontrol edilemeyen yüksek perfüzyon basıncı rezervuara verilen nitrogliserin ile düşürüldü.

Perfzyona başlandıktan sonra kalp ve koroner arterler eksplere edilerek bypass planlanan arterler üzerinde anostomoz alanları belirlendi. ıkan aortaya kross klemp konularak aort kökünden 1000 ml soğuk kristaloid kardiyopleji (Plegisol, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, ABD) verilerek kalp diyastolde durduruldu. Pediyatrik yaş grubundaki hastalara başlangıç 30 ml/kg soğuk kristaloid idamede 15 ml/kg kan kardiyoplejisi verildi. Bütün olgularda miyokard korunması orta dereceli sistemik hipotermi($30-32 \text{ C}^{\circ}$), hemodilüsyon (ısınma öncesi hematokriti %24-28), kar haline getirilmiş izotonik salin buzuyla yüzeyel kalp soğutması ve her 20 dakikada bir verilen potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi idamesi ile sağlandı. Soğuk kan kardiyoplejisi pompadan alınan bir ünite otolog oksijenize kan içerisine 100 ml kristaloid kardiyopleji (Plegisol) ve 10 mEq potasyum konarak hazırlandı ve soğutularak antegrad yolla verildi, retrograd kardiyopleji verilmedi.

Aortik kross klemp altında distal anostomozlar yapıldı. CABG uygulanan hastalara LİTA sol inen koroner artere (LAD) anostomoz edildi. CABG uygulanan hastalarda LİTA anostomozunun sonuna doğru, kapak replasmanı yapılan hastalarda sol atriyotomi veya aortatomi insizyonu kapatılırken pediyatrik yaş grubundaki hastalarda ise sağ atriyotomi insizyonu kapatılırken hasta pompadan

santral yolla ısıtılmaya başlandı ve orofaringeal vücut ısısı 37.5 C°'nin üzerine çıkana dek devam edildi. CABG uygulanan hastalarda LİTA anostomozu tamamlandıktan sonra, kapak replasmanı uygulanan ve konjenital grubdaki hastalarda ise atri-yotomi insizyonu kapatıldıktan sonra 100 ml kristaloid kardiyopleji(Plegisol) eklenmiş potasyum ilave edilmemiş sıcak kan aort kökünden antegrad olarak verilerek aortik kross klemp kaldırıldı. Mitral kapak replasmanı yapılan hastalarda sol atri-yotomi, aort kapak replasmanı yapılanlarda aortatomi ve konjenital kalp hastalarında ise sağ atri-yotomi insizyonu kullanıldı. Gerekli olan olgularda 20 J, pediatrik yaş grubunda 10 J ile defibrilasyon uygulanarak kalp normal sinüs ritminde çalıştırıldı. CABG uygulanan hastalarda çıkan aortanın ön duvarına konan side klemp yardımıyla çalışan kalpte proksimal SVG anostomozları yapıldı ve greftler içindeki hava alınarak side klemp kaldırıldı.

Kanama kontrolünü takiben bir adet mediasten dreni, plevrası açılan olgularda toraks dreni ve iki adet geçici epikardial pace-maker teli konuldu. Uygun koşullarda perfüzyon debisi düşülerek hasta KPB'dan ayrıldı; bu aşamada hipotansiyona, kalbin distansiyonuna, venöz basınçlarda (CVP, PAP, PCWP) anormal yükselmeye ve miks venöz kan oksijen saturasyonunun %60'ın altına düşmesine izin verilmedi, gerekli hallerde sıvı replasmanı uygulandı ve inotropik ajan desteği başlandı. KPB'dan ayrılan hastanın hemodinamisinin stabil seyrettiğinden emin olunduktan sonra verilen 1 mg heparin için 1.2 mg protamin ile heparin nötralizasyonu sağlandı ve dekanülasyon uygulandı. Kontrol ACT değerine göre gerek duyulduğunda ek doz protamin verildi. Median sternotomi tekniğine uygun şekilde kapatılarak hasta entübe halde yoğun bakım ünitesine alındı ve ventilatöre bağlandı. Oksijenatör rezervuarında kalan kan torbalanarak ihtiyaç duyulduğunda hastaya geri trasfüze edildi.

Kaydedilen veriler ve ölçümler

Her hasta için önceden hazırlanmış bir anket formu dolduruldu. Preoperatif kaydı yapılan veriler; hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut yüzey alanı, ameliyat tarihi, yapılan ameliyat, yapılan total heparin ve protamin dozu, distal anostomoz sayısı, kardiyopulmoner bypass ve kross klemp süresi, ejeksiyon fraksiyonu, prime solüsyonuna ilave edilen taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu ve human albümin miktarı.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan indüksiyon öncesi, KPB sırasında, KPB sonrasında ve postoperatif 1. gün Hb, Htc, beyazküre, trombosit sayısı, ACT, aPTT,

PTZ, INR, platelet agregasyon testleri için periferik venden kan örnekleri alındı. Hb, Htc, beyazküre, trombosit sayısı için vakumlu EDTA'lı tüpe 1.8 ml, aPTT, PTZ, INR için %3.2'lik Na-Sitrat içeren vakumlu tüpe 1.8 ml, trombosit agregasyon testleri için %3.2'lik Na-Sitrat içeren vakumlu tüpe 3.6 ml kan örnekleri alındı.

Hastaların postoperatif yoğun bakım takiplerinde ilk altı saat, altı ve onikinci saatler, onikinci ve yirmidördüncü saatler ve total mediasten ve toraks tüplerinden drene olan kan miktarları, yoğun bakımda hastaya verilen taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, human albumin, HES/Plasma gel miktarları, mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve yoğun bakımda kalma süreleri kaydedildi.

Tablo ve grafiklerde gösterilen ölçüm fazları faz 1 indüksiyon öncesi, faz 2 KPB sırasında, faz 3 KPB sonrası, faz 4 postoperatif 1. günü ifade etmek üzere eşleştirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada tüm istatistiksel hesaplamalar bilgisayar ortamında kayıtlı verilerin aktarıldığı paket program (SPSS for Windows Version 11.5.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) aracılığıyla gerçekleştirildi. Elde edilen sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normal dağılıma uygunluk testine göre normal dağılım göstermektedir, bu nedenle sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ANOVA, post hoc ikili karşılaştırmalarında ise varyasyonların homojen olduğu değişkenler için scheffe testi, varyasyonların homojen olmadığı değişkenler için ise Tamhane testi kullanıldı. Gruplar arasında niteliksel değişkenler yönünden karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmalarla, niteliksel değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi, p değeri 0.05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, vücut yüzey alanı, kross klemp süresi, KPB süresi, heparin ve protamin dozu, ejeksiyon fraksiyonu, plevranın açılması, postoperatif yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünlerinin gruplar arasındaki dağılımı tablo 1’de gösterilmiştir. Gruplar arasında demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Grup 1(human albumin)’de toplam 20 hasta 14 erkek altı kadın, ortalama yaş $53,92\pm21,29$ idi. Ortalama KPB ve kross klemp süreleri sırasıyla $103,15\pm37,84$, $68,73\pm29,14$. 14 hastaya CABG uygulandı, ortalama distal bypass sayısı $3.3\pm0,7$. Ejeksiyon fraksiyonu $61,60\pm11,83$, median sternotomi sonrası ve cerrahi işlem sırasında 16 hastanın plevrası açıldı, dört hastada ise plevra açılmadı. Postoperatif yoğunbakımda $1,80\pm0,81$ Ü eritrosit süspansiyonu(ES), $4,75\pm2,39$ Ü taze donmuş plazma(TDP) kullanıldı.

Grup 2 (taze donmuş plazma)’de toplam 20 hasta 11 erkek dokuz kadın,ortalama yaş $41,95\pm24,49$ idi. Ortalama KPB ve kros klemp süreleri sırasıyla $113,66\pm45,88$, $74,53\pm37,56$. Dokuz hastaya CABG uygulandı, ortalama distal bypass sayısı $3,7\pm0,7$. Ejeksiyon fraksiyonu $59,26\pm9,16$, median sternotomi sonrası ve cerrahi işlem sırasında 10 hastanın plevrası açıldı, 10 hasta da ise plevra

açılmadı. Postoperatif dönemde yoğun bakımda $1,25 \pm 0,83$ Ü ES, $3,50 \pm 1,67$ Ü taze donmuş plazma kullanıldı.

Grup 3 (kontrol)'de toplam 20 hasta 12 erkek sekiz kadın, ortalama yaş $53,47 \pm 20,28$ idi. Ortalama KPB ve kross klemp süresi sırasıyla $138,42 \pm 50,26$, $90,28 \pm 25,60$. 14 hastaya CABG uygulandı, ortalama distal bypass sayısı $3,7 \pm 0,9$. Ejeksiyon fraksiyonu $54,35 \pm 10,47$, median sternotomi sonrası ve cerrahi işlem sırasında 17 hastanın plevrası açıldı üç hastanın ise açılmadı. Postoperatif dönemde yoğun bakımda $2,28 \pm 0,91$ Ü ES, $3,80 \pm 0,78$ Ü TDP kullanıldı.

Tablo 1. Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verilerinin gruplara göre dağılımı.

	<i>Grup 1</i> (n=20)	<i>Grup 2</i> (n=20)	<i>Grup 3</i> (n=20)	<i>p</i>
Ortalama yaş(yıl)	53,92±21,29	41,95±24,49	53,47±20,28	0,161
Cinsiyet	20	20	20	
erkek(n)	14	11	12	
kadın(n)	6	9	8	
BSA	1,70±0,39,38	1,60±0,41	1,61±0,45	0,676
kilo(kg)	67,74±21,65	62,86±24,94	70,28±11,34	0,694
boy(cm)	1,61±0,21	1,55±0,13	1,63±0,09	0,693
KPB süresi(dk))	103,15±37,84	113,66±45,88	138,42±50,26	0,070
Kross klemp süresi(dk)	68,73±29,14	74,53±37,56	90,28±25,60	0,466
Heparin dozu(ü)	19493,33±10079,23	23203,33±6978	24792,85±3963	0,612
Protamin dozu(ü)	24005,00±7729,41	32000,00±8462,10	34500,00±5210,93	0,562
Plevra(açık/kapalı)	16/4	10/10	17/3	
EF(%)	61,60±11,83	59,26±9,16	54,35±10,47	0,175
YB'da kullanılan				
ES(ü)	1,80±0,81	1,25±0,83	2,28±0,91	0,004*
TDP(ü)	4,75±2,39	3,50±1,67	3,80±0,78	0,070
HA(ü)	0,00±0,00	0,66±0,25	0,14±0,36	0,564
HES(ü)	0,00±0,00	0,00±0,00	0,07±0,26	0,692

BSA:vücutyüzey alanı, KPB:kardiyopulmoner bypass, EF:ejeksiyon fraksiyonu

YB:yoğun bakım, ES:eritrosit süspansiyonu, TDP:taze donmuş plazma, HA:human albumin,

HES:hidroksietilstarch.

*Yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri arasında grup 1 ve grup 3 arasında eritrosit süspansiyonu kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p < 0,01$).

Grup 1, grup 2, grup 3 arasında tüm ölçüm fazlarında Hb, Htc, trombosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p>0,05$)(Tablo2).

Tablo 2. Çalışmamızda kaydedilen Hb, Htc, beyazküre ve trombosit değerleri

		<i>Grup 1</i> (n=20)	<i>Grup 2</i> (n=20)	<i>Grup 3</i> (n=20)	<i>p</i>
Hb	faz1	13,12±1,83	12,88±1,75	13,99±1,83	0,182
	faz2	8,09±0,91	7,90±0,64	7,90±0,70	0,476
	faz3	11,92±1,22	11,76±1,14	11,35±1,34	0,985
	faz4	11,54±1,13	11,65±1,38	11,97±0,80	0,650
Htc	faz1	39,10±5,54	38,28±3,88	41,23±6,02	0,164
	faz2	23,43±2,54	23,57±2,21	23,09±2,11	0,505
	faz3	34,53±3,26	33,31±2,91	32,94±3,29	0,984
	faz4	34,29±3,03	34,68±4,20	34,82±2,60	0,499
BK	faz1	6981,33±2411,62	10603,33±4039,91	8962,85±3401,99	0,002*
	faz2	10525,66±21097,21	7209,33±4147,58	6727,85±3338,40	0,515
	faz3	12484,00±5148,79	12808,00±4825,64	11787,85±3069,61	0,510
	faz4	11153,33±3684,19	13400,66±3631,17	13740,71±3048,34	0,103
Trb	faz1	235266,67±62521,38	279133,33±86939,11	240785,71±73551,84	0,175
	faz2	111333,33±25750,63	116866,67±50264,82	116000,00±31189,24	0,844
	faz3	133266,67±34763,41	134733,33±54205,25	127428,57±39769,94	0,853
	faz4	120000,00±25991,75	136000,00±59505,34	119071,43±36686,74	0,327

Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.

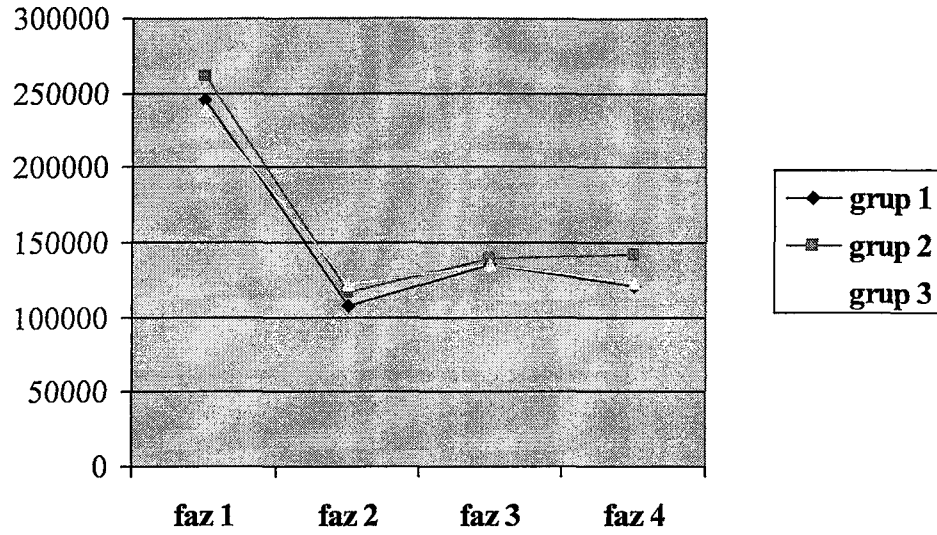
Hb(gr/dl):hemogloblin, Htc(%):hemotokrit, BK:beyazküre, Trb:trombosit

*Faz 1’de ölçülen beyazküre sayısı post hoc Tamhane testine göre grup 1 ile grup 2 arasında birbirinden farklı ($p<0,01$), diğer ikili karşılaştırmalarda ve fazlarda anlamlı fark bulunamadı.

Grup içi karşılaştırmada hemogloblin ve hemotokrit değerleri açısından grup1’de faz1-2, faz1-3, faz1-4, faz2-3, faz2-4 arasında, grup2’de faz1-2, faz1-3 faz2-3, faz2-4 arasında, grup3’de faz1-2, faz1-3, faz1-4, faz2-3, faz2-4 arasında anlamlı fark vardı($p<0,01$).

Grup içi karşılaştırmada beyazküre değerleri açısından grup1’de faz1-2, faz1-4 arasında, grup2’de faz1-2, faz2-3 arasında, grup3’de faz1-3, faz1-4, faz2-3, faz2-4 arasında anlamlı fark vardı($p<0,01$).

Grup içi karşılaştırmalarda trombosit değerleri açısından grup1’de faz1-2, faz1-3, faz1-4, faz2-3 arasında, grup2’de faz1-2, faz1-3, faz1-4 arasında, grup3’de faz1-2, faz1-3, faz1-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$).



Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.
Grafik 1. Çalışmamızda kaydedilen trombosit değerleri

Tablo 3. Çalışmamızda kaydedilen aPTT, PTZ, INR, ACT değerleri

		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	p
aPTT(sn)	faz 1	28,57±4,34	31,93±5,57	29,98±3,50	0,224
	faz 2	150,00±0,00	150,00±0,00	150,00±0,00	-
	faz 3	32,36±6,34	31,36±4,11	33,81±3,04	0,497
	faz 4	31,92±3,68	29,78±4,60	31,67±4,10	0,374
PTZ(sn)	faz 1	12,58±0,79	12,64±1,02	12,35±1,41	0,299
	faz 2	21,00±4,36	17,60±3,83	18,52±4,24	0,022*
	faz 3	13,54±0,90	13,46±1,22	13,97±0,93	0,713
	faz 4	12,73±1,31	13,23±1,24	13,73±0,86	0,282
INR	faz 1	1,04±0,12	1,17±0,13	1,17±0,15	0,95
	faz 2	2,26±0,32	1,78±0,43	1,86±0,61	0,037*
	faz 3	1,23±0,10	1,28±0,254	1,24±0,11	0,569
	faz 4	1,19±0,16	1,26±0,14	1,26±0,97	0,294
ACT(sn)	faz 1	109,00±17,54	116,46±13,23	119,28±17,15	0,154
	faz 2	547,46±143,36	534,00±114,62	542,07±104,2	0,961
	faz 3	560,13±98,55	523,86±67,81	554,71±84,42	0,351
	faz 4	110,33±6,88	107,20±6,60	112,00±12,10	0,223
	faz 5	99,60±5,3	100,26±7,07	104,21±4,62	0,022*

aPTT:aktif edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, PTZ:protrombin zamanı, INR: İnternational Normalized Ratio, ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı

Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.

Gruplar arasında tüm ölçüm fazlarında aPTT değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı($p>0,05$).

*Faz 2'de PTZ ve INR değeri, faz 5'de ACT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,05$). PTZ değeri faz 2 ölçümünde grup 1 ile grup 3 arasında post hoc scheffe testine göre birbirinden farklı ($p<0,05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunamadı. INR değeri faz 2 ölçümünde grup 1 ile grup 2 arasında post hoc scheffe testine göre birbirinden farklı($p=0,05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark yoktu.

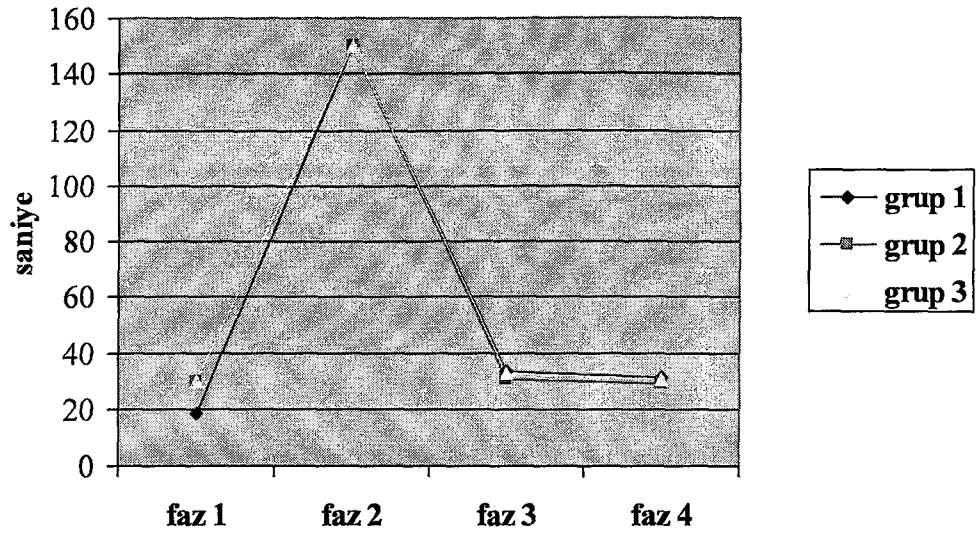
*Faz 5'de ölçülen ACT değeri grup 1 ile grup 3 arasında post hoc scheffe testine göre birbirinden farklı($p<0,05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark yoktu.

Grup içi karşılaştırmalarda aPTT değeri açısından grup1'de faz1-2, faz1-3, faz2-3, faz2-3, faz2-4 arasında, grup2'de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında, grup3'de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$).

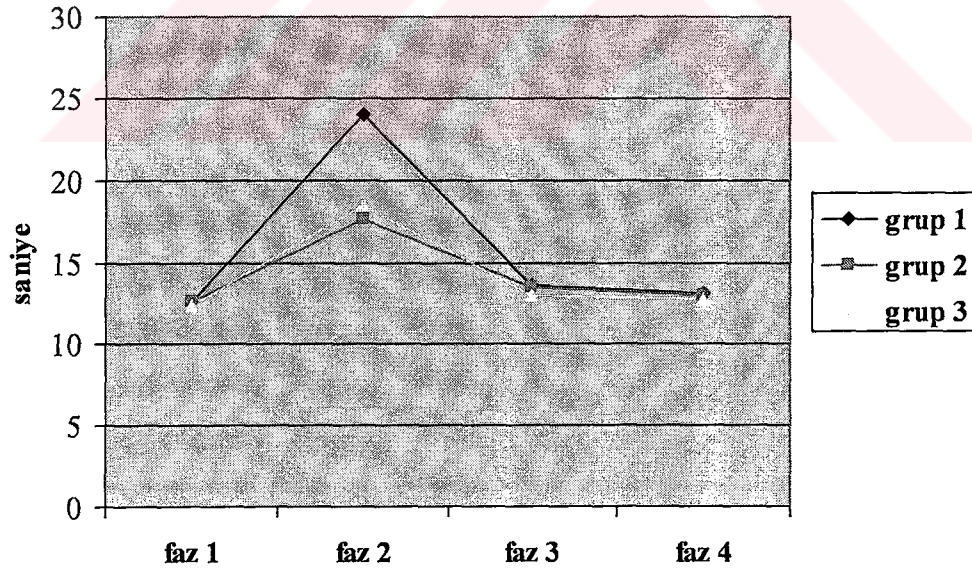
Grup içi karşılaştırmalarda PTZ değeri açısından grup1'de faz1-2, faz1-3, faz1-4, faz2-3, faz2-4 arasında, grup2'de faz1-2, faz1-3, faz2-3, faz2-4 arasında, grup3'de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında anlamlı fark vardı($p<0,01$).

INR değeri açısından grup içi karşılaştırmada grup1'de faz1-2, faz1-3, faz1-4, faz2-3, faz2-4 arasında, grup2'de faz1-2, faz1-3, faz2-3, faz2-4 arasında, grup3'de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında anlamlı fark vardı($p<0,01$).

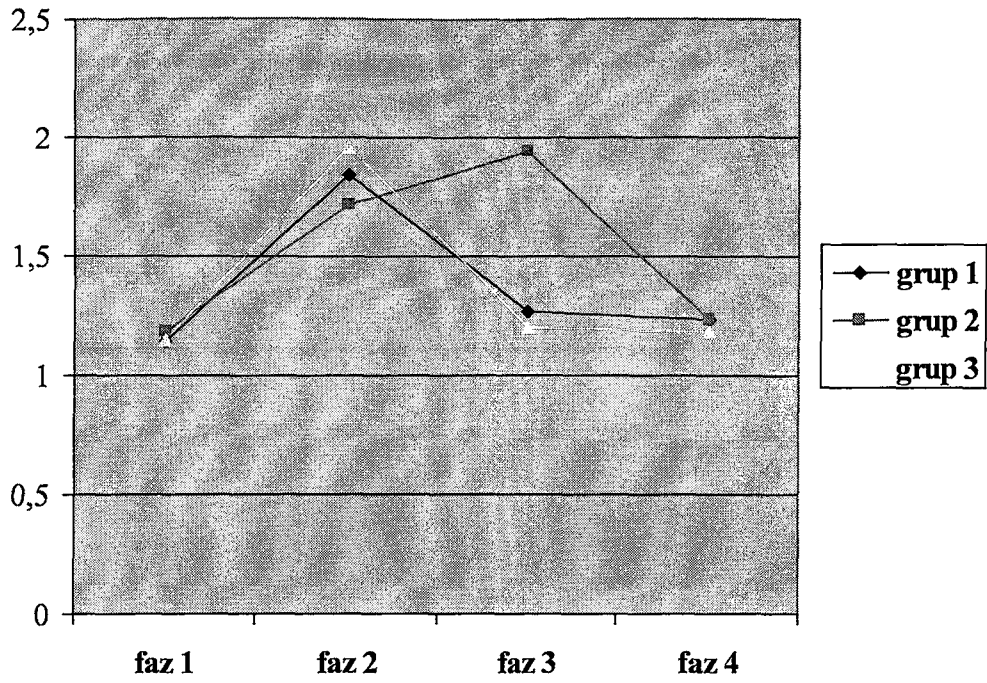
ACT değeri açısından grup içi karşılaştırmada grup1'de faz1-2, faz1-4, faz2-3, faz2-4, faz3-4 arasında, grup2'de faz1-2, faz1-4, faz2-3, faz2-4, faz3-4 arasında, grup3'de faz1-2, faz1-4, faz2-3, faz2-4, faz3-4 arasında anlamlı fark vardı($p<0,01$).



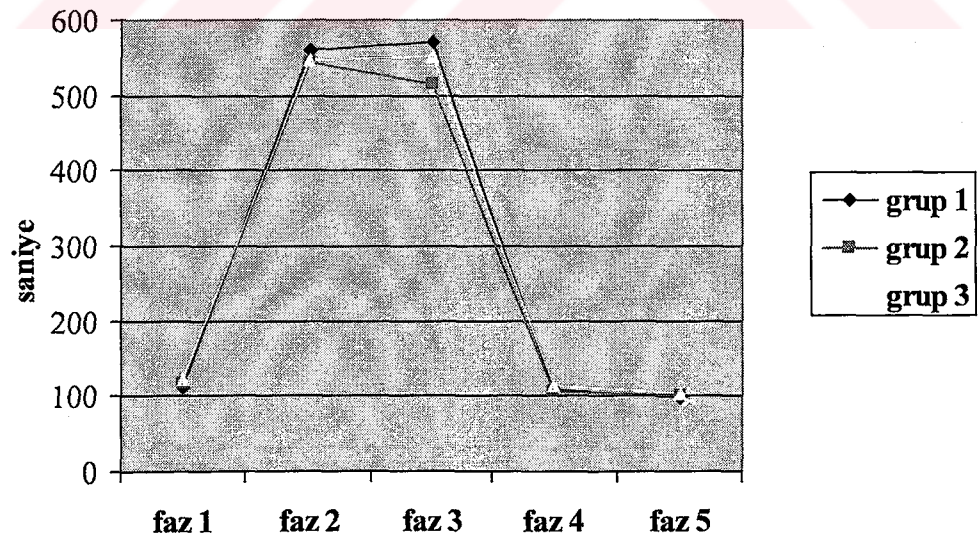
Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.
Grafik 2. Çalışmamızda kaydedilen aPTT değerleri



Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.
Grafik 3. Çalışmamızda kaydedilen PTZ değerleri.



Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.
Grafik 4. Çalışmamızda kaydedilen INR değerleri



Faz1:indüksiyon öncesi, faz2,3:KPB sırasında, faz4:KPB sonrası, faz5:postop 1.gün.
Grafik 5. Çalışmamızda kaydedilen ACT değerleri

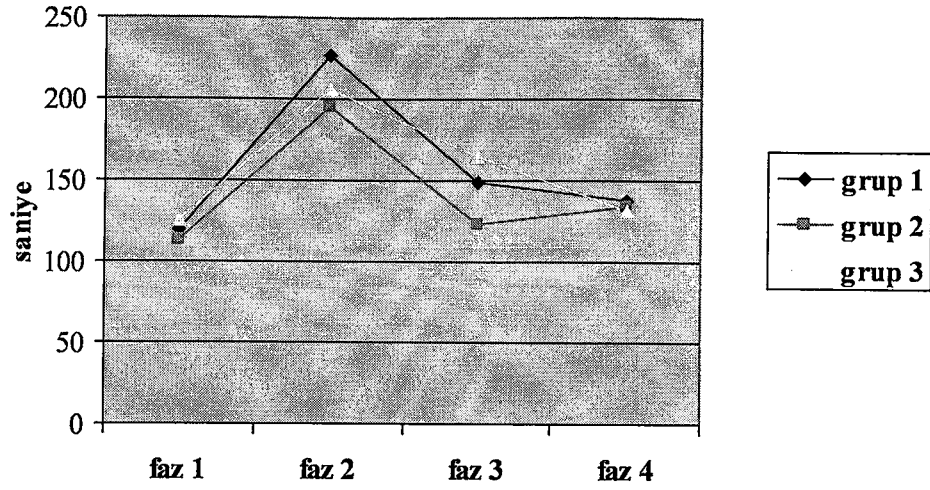
Tablo 4. Çalışmamızda kaydedilen Kol/ADP ve Kol/epi değerleri

		<i>Grup 1</i> (n=20)	<i>Grup 2</i> (n=20)	<i>Grup 3</i> (n=20)	<i>p</i>
Kol/ADP (sn)	faz 1	88,06±19,41	89,80±14,63	98,50±23,97	0,143
	faz 2	191,26±51,06	158,26±49,39	158,07±36,45	0,042*
	faz 3	119,86±52,55	106,40±24,65	124,85±28,60	0,332
	faz 4	97,86±32,78	100,06±23,09	120,42±35,88	0,106
Kol/epi (sn)	faz 1	116,53±56,05	111,86±21,26	121,28±35,85	0,704
	faz 2	213,80±554,03	201,13±57,07	190,07±57,15	0,425
	faz 3	153,06±60,98	130,73±50,13	164,35±52,04	0,088
	faz 4	135,33±70,14	134,0±42,05	143,88±55,91	0,836

Faz 1:indüksiyon öncesi, **faz 2:**KPB sırasında, **faz 3:**KPB sonrası, **faz 4:**postoperatif 1.gün.

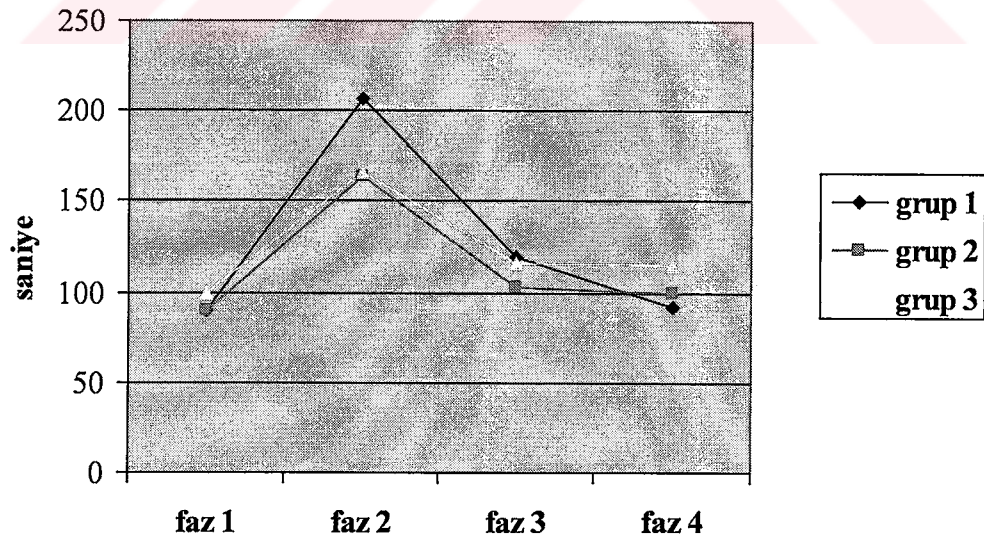
Kol/ADP değeri gruplar arasında faz 2 ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,05$), diğer ölçüm fazlarında kol/ADP değerleri ile tüm ölçüm fazlarında kol/epi değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Grup içi karşılaştırmalarda Kol/epi değerleri için grup1’de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında, grup2’de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında, grup3’de faz1-2, faz1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$). Kol/ADP değeri için grup1’de faz1-2, faz1-3, faz2-3, faz2-4 arasında grup2’de faz1-2, faz2-3, faz2-4 arasında, grup3’de sadece faz1-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$).



Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün

Grafik 6. Çalışmamızda kaydedilen Kol/epinefrin değerleri



Faz 1:indüksiyon öncesi, faz 2:KPB sırasında, faz 3:KPB sonrası, faz 4:postoperatif 1.gün.

Grafik 7. Çalışmamızda kaydedilen Kol/ADP değerleri

Tablo 5. Çalışmamızda kaydedilen postoperatif drenaj miktarları

	<i>Grup 1</i> (n=20)	<i>Grup 2</i> (n=20)	<i>Grup 3</i> (n=20)	<i>p</i>
İlk 6h(ml)	259,00±108,12	162,00±71,85	382,14±212,94	0,000*
6-12.h(ml)	199,33±81,52	141,33±73,76	310,50±219,23	0,005*
12-24.h(ml)	109,33±146,37	84,50±59,93	244,28±200,33	0,001*
Toplam(ml)	573,00±271,63	392,33±159,92	942,07±499,20	0,000*

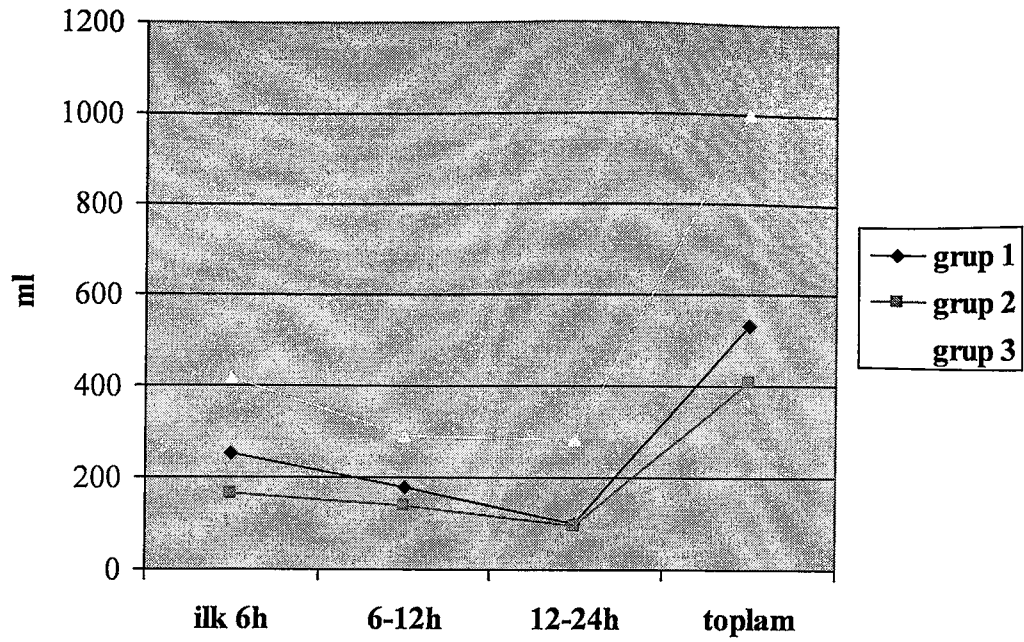
Postoperatif drenaj miktarı gruplar arasında tüm ölçüm fazlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$).

İlk 6 saat boyunca kaydedilen drenaj miktarı grup 2 ile grup 3 arasında post hoc Tamhane testine göre birbirinden farklı($p<0,01$), diğer ikili karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı.

Postoperatif 6-12. saatlerde kaydedilen drenaj miktarı post hoc Tamhane testine göre hem grup 1 ile grup 2 arasında hemde grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,05$), grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı bir fark yoktu.

Postoperatif 12-24. saatlerde kaydedilen drenaj miktarı post hoc Tamhane testine göre hem grup 1 ile grup 2 arasında hemde grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark vardı($p<0,05$). Grup 1 ile grup 3 arasında ise anlamlı fark yoktu.

Postoperatif total drenaj miktarı her üç grup arasında da anlamlı fark vardı. Post hoc Tamhane testine göre grup 1 ile grup 3 arasında, grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$).



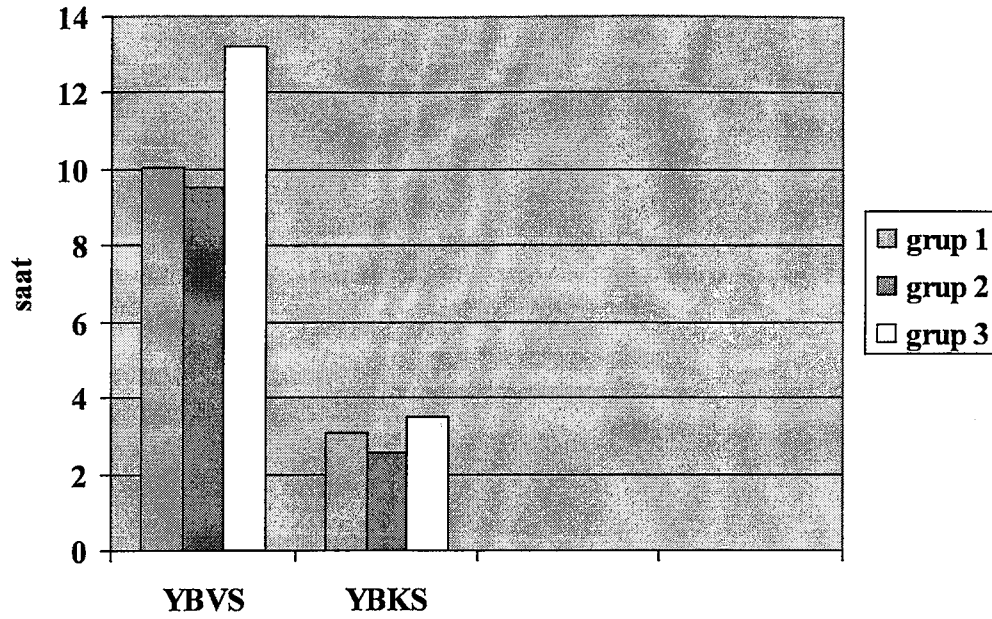
Grafik 8. Çalışmamızda yoğunbakımda kaydedilen drenaj miktarları

Tablo 6. Çalışmamızda kaydedilen postoperatif mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri.

	<i>Grup 1</i> (n=20)	<i>Grup 2</i> (n=20)	<i>Grup 3</i> (n=20)	<i>p</i>
Ventilasyon sür.(h)	9,86±6,12	8,83±4,34	12,21±5,53	0,104
YB kalış sür.(gün)	3,16±0,88	2,63±0,63	3,30±0,65	0,005*

Tüm gruplar arasında mekanik ventilasyonda kalma süresi açısından anlamlı fark yoktu($p>0,05$).

Postoperatif dönemde yoğun bakımda kalma süreleri açısından post hoc Tamhane testine göre grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,01$), grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı fark yoktu($p>0,05$).



YBVS:Yoğun bakımda ventilasyon süresi, YBKS:Yoğun bakımda kalış süresi

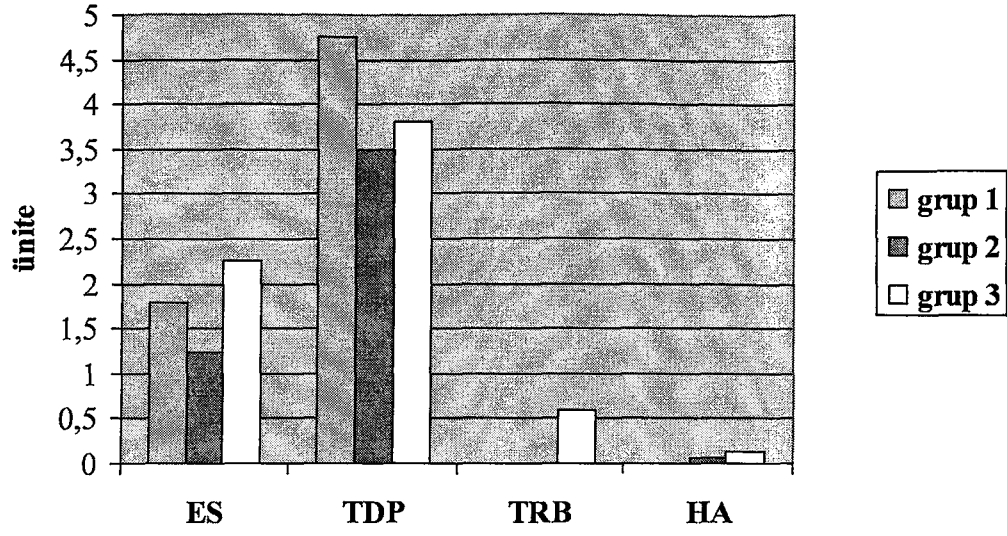
Grafik 9. Çalışmamızda yoğun bakımda kaydedilen mekanik ventilatör ve yoğun bakımda kalış süreleri.

Tablo 7. Çalışmamızda kaydedilen yoğunbakımda kullanılan kan ve kan ürünleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	p
Eritrosit süspansiyonu(ü)	1,86±0,81	1,25±0,83	2,25±0,91	0,004*
Taze donmuş plazma(ü)	4,70±2,39	3,50±1,67	3,80±1,73	0,070
Trombosit süspansiyonu(ü)	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,654
Human albumin(ü)	0,00±0,00	0,06±0,25	0,14±0,36	0,562
HES/ Plasma gel(ü)	0,00±0,00	0,00±0,00	0,02±0,15	0,841

Postoperatif dönemde yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri gruplar arasında eritrosit süspansiyonu kullanımı açısından anlamlı fark varken diğerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Grup 2 ile grup 3 arasında post hoc Tamhane testine göre birbirinden farklı($p<0,01$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunamadı.



ES:eritrosit süspansiyonu,TDP:taze donmuş plazma, TRB:trombosit süspansiyonu,
HA:human albumin

Grafik 10. Çalışmamızda kaydedilen yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri.

TARTIŞMA

Cerrahideki teknik ve ekstrakorporeal dolaşımdaki teknolojik düzelmelere rağmen aşırı perioperatif kanama kardiyopulmoner bypass sonrası bir problem olmaya devam etmektedir. Kardiyopulmoner bypassa giren hastalar sıklıkla kan ve kan ürünlerine ihtiyaç gösterirler. Bazen de kanamanın kontrolü için reeksplorasyona gerek duyulur. Postoperatif dönemde hayatı tehdit edici kanama nadiren olur.

Bizim çalışmamızda kanamaya bağlı olarak reoperasyon olmamıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalarda daha dikkatli bir cerrahi hemostaz yapılmış olması ve hastaların yaklaşık 2/3'nün prime solüsyonuna taze donmuş plazma ve human albumin ilave edilmiş olmasına bağlı olabilir.

Pediyatrik kardiyak cerrahide KPB sonrası kanama önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Williams ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kanama ve kan ürünlerinin kullanımındaki artışın, bir yaş altındaki çocuklarda KPB sırasında ısısının düşüklüğü ile orantılı olduğunu, bir yaş üstünde ise resternotomi, preoperatif konjestif kalp yetmezliği ve KPB süresinin uzamasına bağlı olduğunu göstermişlerdir(36).

KPB’da oluşan koagülasyon bozukluklarını en aza indirmede birtakım ilave yöntemler ve uygulamaların oldukça faydalı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların arasında; roller pompa yerine sentrifugal pompa kullanılarak fibrinolizisin azaltılması, heparin kaplı KPB sistemlerinin kullanımıyla kompleman aktivasyonu ve trombosit yıkımının azaltılması ile birlikte daha düşük dozda heparin kullanabilme, modifiye ultrafiltrasyonla dilüsyona bağlı koagülopatinin azaltılması gibi birkaç yöntem sayılabilir. Ayrıca hipotermik bypassın normotermik bypassa oranla endotelial hasarın ve trombosit agregasyonunun daha fazla olduğu ve trombosit agregasyonunun daha fazla bozulduğu gösterilmiştir(52, 53, 54).

Kanamaların çoğunda primer neden cerrahi hemostaz eksikliğidir. Bununla birlikte bazı hastalarda akut edinsel hemostatik defekt nedeniyle diffüz sistemik kanama olabilir. Bunun yanında KPB dışındaki bir çok cerrahi işlem sırasında trombositler, kullanılan ilaçlar hepatik ve renal disfonksiyon varlığı, farklı anestezi uygulamalarından etkilenir. Katekolaminlerin, kortikosteroidlerin ve diğer hormonların salınımına neden olan cerrahi stres ve doku prokoagülanlarının da trombosit fonksiyonlarını etkilediği bildirilmiştir(55).

Hemostazı bozan temel patofizyoloji, kardiyopulmoner bypassla oluşan kontrol edilemeyen değişikliklerdir. Bunlar cerrahi prosedüre, anestezi tipine, aldığı ilaçlara, transfüze edilen kan ürünlerine, hipotermiye, hemodilüsyon ve oksijenatör tipine bağlı olabilir. Sık bulunan anormallikler heparin ve protamin fazlalığı, heparin rebaundu, düşük trombosit sayısı, trombosit fonksiyon bozukluğu, düşük fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörleri eksikliği, primer fibrinolizis ve dissemine intravasküler koagülasyondur. Bunlar içinde en sık hemostaz anormalliğine yol açan sebep trombosit fonksiyonlarındaki bozulmadır(56).

Son yıllarda kalp operasyonlarında postoperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacında azalma gözlenmektedir. Bunun sebebi intraoperatif kan koruma sistemleri ile beraber fibrinoliz inhibitörlerinin kullanımıdır(57, 58).

Doku tipi plazminojen aktivatörünün kolaylaştırılmış salımına bağlı hiperfibrinolizis gibi hemostatik değişikliklerin farklılığı da rapor edilmiştir. KPB esnasında fibrinolitik aktivitenin artması t-PA’daki artışla ilgilidir. Bu durum fazla kanama eğilimine neden olmaktadır(59,60).

KPB esnasında ekstrakorporeal dolaşımı doldurmak için erişkin hastalarda yaklaşık olarak iki litre izotonik sıvı gerekmektedir. Sıklıkla plazma olarak kullanılan prime solüsyonu kristaloid içermektedir. Ancak saf kristaloid prime

solüsyonundan dolayı kolloid osmotik basınç ve sıvı basıncı negatiftir. Bundan dolayı kolloid osmotik basıncı korumak için kolloid prime solüsyonlarına ihtiyaç vardır. Doğal plazma kolloid insan albüminin yanında suni kolloidler bu amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır(61).

Suni kolloidlerin kullanılmasının önemli bir nedeni doğal insan albumine göre daha ucuz olmasıdır. Fakat insan albuminine göre suni kolloidlerin hemostaz üzerine negatif etkileri bulunmaktadır, özellikle prime solüsyonunda yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında bu etki daha belirgindir(61). Bizde çalışmamızda kanama üzerine olumsuz etkilerini bildiğimiz HES ve benzeri suni kolloidleri kullanmadık. HA ve TDP gruplarında kontrol grubuna göre postoperatif dönemde anlamlı düzeyde daha az drenaj olmuştur(tablo 6).

I Tigchelaar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, human albumin ve doğal olmayan plazma genişleticilerinin hemostaz üzerine olan etkilerini, bizimde çalışmamızda kullandığımız PFA-100 sistemi ile araştırmışlar kullandıkları doğal genişleticilerden biri albümine benzer diğerinin ise belirgin olarak hemostaz üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermişlerdir(61).

D. Lasne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CABG cerrahisi uygulanan 146 hastada major kanama nedeninin trombosit disfonksiyonu olduğunu PFA-100 sistemini kullanarak göstermişlerdir. Açık kalp cerrahisi boyunca kanama riski olacak hastalarda PFA-100 sisteminin kullanımı ile trombosit disfonksiyonunun taranması potansiyel olarak oldukça önem kazanmıştır(66).

Başka bir çalışmada PFA-100 sistemi kullanılarak aspirin kullanan hastalarda anormal von Willebrand faktör seviyesi, monoklonal antikor veya peptidler ile trombosit reseptör (glikoprotein Ib veya IIb/IIIa) inhibisyonu gösterilmiştir (62,63).

KPB'nin olumsuz etkilerinden en çok etkilenen kan hücrelerinin başında trombositler gelmektedir. Bizim çalışmamızda da KPB başında hızla düşen trombosit sayıları geri kalan tüm ölçüm fazlarında preoperatif değerlerinin çok altında kalmıştır. Trombosit sayısının KPB'dan bu şekilde etkilenmesi, trombosit fonksiyon kaybı, pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonel olarak ve/veya mikrovasküler trombozla tüketilmesi ve artmış fibrinolitik aktivite ile beraber postoperatif dönemde görülen koagülopati gelişiminde önemli bir faktördür.

Hemodilüsyon ve trombositopeniye bağlı olarak heparin nötralizasyonundan 15 dakika sonra anlamlı kapanma zamanı uzaması görülür. PFA-100 kapanma

süresi hemotokritteki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Trombositler üzerinde meydana gelen diğer bir değişiklik GPIIb'nin platelet yüzeyinden kaybolması veya IIb/IIIa kompleksinin kırılması PFA-100 ile ölçülen uzamış kapanma zamanının diğer bir nedenidir(64). Bizim çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi KPB esnasında artan kol/ADP ve kol/epi değerlerinden ani hemotokrit düşüşlerinin de katkısı bulunmaktadır.

Michelson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, hipotermik kardiyopulmoner bypass sonrası PFA-100 sistemi ile tespit edilen uzamış kapanma zamanının hipoterminin trombosit disfonksiyonuna neden olduğunu göstermektedir(65).

CABG uygulanan 74 hastada in vitro olarak intraoperatif hemotokrit değerinin preoperatif değerlere ulaşması otolog eritrosit süspansiyonu kullanılarak sağlanmış ancak uzamış olan kapanma zamanının düzeltilmesinde yetersiz kalmıştır. Buda göstermiştir ki heparin nötralizasyonu sonrası kardiyopulmoner bypassa bağlı trombosit disfonksiyonu artan PFA-100 değerine katkıda bulunmaktadır(66).

Michael ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada trombosit agregasyonu ile erken postoperatif drenaj ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişler, bunun kardiyopulmoner bypassdan önce ve sonra trombosit fonksiyonu kritik periyottaki aşırı kanama için önemli bir faktör olduğunu söylemektedirler. Kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda trombosit sayısında ve agregasyonunda azalma görülmektedir. Preoperatif trombosit agregasyonu ile preoperatif trombosit sayısı arasında güçlü bir korelasyon vardır. Trombosit sayısı ile drenaj arasında direkt bir ilişki gösterilememiş ancak trombosit agregasyonunda bu ilişki gösterilebilmiştir(67). Bizim çalışmamızda da Michael ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiş olup, tüm grublarda KPB başından itibaren trombosit sayısında ve fonksiyonlarında belirgin azalma olmuştur.

Kappa ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise KPB esnasında trombosit sayısında azalma görülmektedir. Trombosit sayısındaki bu azalma pompa ile trombosit yüzeyinin teması, buna bağlı trombositlerin parsiyel aktivasyonu sonucudur. Diğer muhtemel sebep ise KPB sırasında daha aktif ve daha büyük trombositlerin ortaya çıkmasıdır. KPB sırasında trombosit sayısındaki bu azalma neticesinde postoperatif ilk üç saatlik periyot da total drenaj hızında artma

görülmektedir (68). Bizim çalışmamızda plazma grubundaki postoperatif drenaj miktarları albümin ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Hallowell, Marelli, Sade ve arkadaşlarının yaptığı üç ayrı çalışmada albüminin açık kalp cerrahisindeki rolü değerlendirilmiş ve tüm çalışmalarda albümin ile kontrol grubu arasında sonuç açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. HES'in benzer etkilere sahip olması ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle açık kalp cerrahisinde albüminin yerine kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ancak KPB sonrası kanama risklerini değerlendiren başka bir çalışmada aşırı kanama için primer risk faktörü ileri yaş ve 5 ml/kg'ın üzerinde HES kullanımı olarak rapor edilmiştir. Kanama komplikasyonlarının tedavisinin maliyeti albümin dışında herhangi bir kolloidin kullanım maliyetinin üzerindedir. Bu çalışmalarda, maliyet düşünülerek albümin yerine HES kullanımının aslında perioperatif komplikasyonları artırmak suretiyle maliyeti daha da artırdığı sonucuna varılmıştır(44, 69, 70).

Aspirinin trombosit agregasyonu üzerine önemli derecede inhibisyon yaptığı bilinmektedir, aspirinin bu inhibisyon etkisi çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. PFA-100 sistemi ile aspirin kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda, aspirinin epinefrinle indüklenen trombosit agregasyonunda belirgin bir inhibisyon etkisi söz konusu olurken ADP ile indüklenen agregasyon üzerine etkisiz olduğu, epinefrin ile oluşan etkinin irreversible olduğu rapor edilmiştir(71,72).

Daha önceki çalışmalarda flow sitometri, agrometre, spektrometre, tromboelastografi ve sonoclot analizleri kullanılarak değişik metotlarla ölçümler yapılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu metotların hassasiyeti PFA-100 cihazı kadar olmamakla birlikte, kullanıcıdan kaynaklanan hatalara da neden olabilmektedir. Bunun yanında PFA-100 cihazı in vitro şartlarda damar duvarındaki yaralanmayı en iyi taklit eden ve biyolojik olarak aktif bir membran içeren bir sistemdir. Diğer çalışmalarda trombosit agregasyonunu indüklemek için ADP, epinefrin ve kollajen dışında araşidonik asit, trombin, ristosetin gibi ajanlarda kullanılmıştır(72,73).

Bizde çalışmamızda aspirinin olumsuz etkisini ortadan kaldırmak için operasyondan yaklaşık bir hafta önce hastalara aspirin verilmedi. Trombosit disfonksiyonunu göstermek için ise trombosit agregasyon testi olan PFA-100 sistemini kullandık

Başka bir çalışmada PFA-100 sistemi kullanılarak aspirinin kapanma zamanı ve kanama üzerine etkileri araştırılmış, kapanma zamanını % 61 oranında uzattığı gösterilmiştir. Böylece PFA-100 sisteminin hassas bir ölçüm olduğu ve kapanma zamanındaki artışın, kanama zamanına göre daha anlamlı olduğu bildirilmiştir(70,71). Bizde çalışmamızda PFA-100 sisteminin kanama zamanına göre daha üstün olduğunu kabul ederek trombosit fonksiyon bozukluğunu göstermek için sadece PFA-100 sistemini kullandık.

Prime solüsyonlarında kullanılan suni kolloidlerin hemostaz üzerine olan etkileri araştırılırken çoğu çalışmada humsan albumin ile karşılaştırılmış olmalarına rağmen bizim çalışmamızda taze donmuş plazma grubunda albümine göre anlamlı derecede daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda her üç grupta da KPB'a girildikten ve tam doz heparin yapıldıktan sonra literatürle uyumlu olarak hem trombosit sayısında azalma hem de trombosit fonksiyonlarında belirgin bozulma olmaktadır. Birçok çalışmada da gösterildiği gibi biz bunu hemodilüsyona bağlı hemotokrit düşüklüğüne, yüksek doz heparine, hipotermiye ve KPB'ın hasar etkisine bağlı olduğu görüşündeyiz. Kol/epi değerleri human albumin ve taze donmuş plazma gruplarında(grup1 ve grup2) preoperatif değerlerine, KPB sonrası(heparin nötralizasyonundan sonra) ulaşılırken, kontrol grubunda(grup 3) bu değere ancak postoperatif 1 günde ulaşılmıştır. Kol/ADP değerleri grup 1 ve grup 2'de KPB'dan hemen sonra normal değerlerine ulaşırken kontrol grubunda postoperatif 1. günün sonunda hala normal değerlerine ulaşamamıştır.

SONUÇLAR

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda kardiyopulmoner bypass esnasında prime solüsyonuna ilave ettiğimiz human albumin ve taze donmuş plazmanın postoperatif dönemde koagülasyon ve trombosit fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmada;

Grup 1, grup 2, grup 3 arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, kardiyopulmoner bypass ve aortik kross klemp zamanı, distal anostomoz sayısı arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tüm gruplarda KPB başından itibaren trombosit sayısında ve fonksiyonlarında belirgin azalma olmuştur. Her üç grupta da preoperatif trombosit değerlerine erken dönemde ulaşamamıştır.

Her üç grup hastada da KPB esnasında trombosit fonksiyonlarında belirgin bozulma olmuştur. Ancak grup 1 ve grup 2’de trombosit fonksiyonlarında meydana gelen bozulma erken dönemde düzelirken grup 3’de postoperatif 1. günün sonunda preoperatif değerlere ulaşamamıştır.

Grup 2 ve grup 3’de postoperatif drenaj miktarları grup 1’e göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.

Grup 2 ile grup 3 arasında yoğun bakımda kullanılan eritrosit süspansiyonu açısından anlamlı fark vardı. Grup 3’de postoperatif dönemde daha fazla kanama olmuş ve daha fazla eritrosit süspansiyonu kullanılmıştır.

Tüm gruplar arasında postoperatif yoğun bakımda mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Bunun yanında yoğun bakımda kalma süreleri grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı derecede farklı bulundu.

Sonuç olarak kardiyopulmoner bypass esnasında prime solüsyonuna ilave edilen iki ünite taze donmuş plazma postoperatif dönemde azalmış drenaja neden olmakta ve daha az kan ve kan ürünü kullanımını gerektirmektedir. Taze donmuş plazma ve human albumin grubunda trombosit disfonksiyonu postoperatif erken dönemde düzelmiştir. Azalmış kanama nedeniyle hastalar daha erken dönemde yoğun bakımdan çıkmaktadırlar.



KAYNAKLAR

1. Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, et al. Early activation of hemostasis during cardiopulmonary by pass: Evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 68(3): 250-52.
2. F. Forestier, A. Coiffic, C. Mouton, D. Ekouevi, G. Chene and G. Janvier. Platelet function point-of-care test in post-bypass cardiac surgery: are they relevant? *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89(5): 715-21.
3. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA, Slicher SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective a-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-34.
4. Czer LSC. Mediastinal bleeding after cardiac surgery: etiologies, diagnostic considerations and blood conservation methods. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 760-65.
5. KJ Fish, FH Samquist, CV Stennis, et al: A prospective randomized study of the effect of prostacyclin on platelets and blood loss during

- coronary bypass operations. *J thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 436-39.
6. Herresos J, Berjano EJ, Mas P, Padros C, Sales-Nebot L, Vlaanderen W, Diaz P, Paramo JA, Rabago G, Merce S. Platelet dysfunction in cardiopulmonary bypass: an experimental comparative study between a centrifugal and a new pulsatile pump. *Int L Artif Organs* 2003; 26(12): 1086-94.
 7. Lanse D, Fiemeyer A, Chatellier G, Chammas c, Baron JF, Aiach M. A study of platelet function with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Tromb Haemost.* 2000; 84(5): 794-9.
 8. Slaughter TF, Sreeram G, Sharma AD, El-Moalem H, East CJ, Greenberg CS. Reversible shear-mediated platelet dysfunction during cardiac surgery as assessed by the platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001; 12(2): 85-93.
 9. Bell WR. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 600-04.
 10. Kelton JG, Sheridan D, Santos A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Laboratory studies. *Blood* 1988; 72: 925-28.
 11. Hillman RS, Aulth KH. Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management (II.Ed.) Newyork 1998; pp: 409-473.
 12. Edmunds LH Jr, Ellison N, Colman RW, et al. Platelet function during open heart surgery: Comparison of the membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 805-08.
 13. Zilla P, Groscuth P, et al. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379-82.
 14. Cramer EM, Lu H, Caen JP, Soria C, Berndt MC, Tenza D. Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and Ib-IIIa after plasmin stimulation. *Blood* 1991; 77: 694-99.
 15. Coughlin SR, Vu T-KH, Hung DT, Wheaton VI. Characterization of functional thrombin receptor. *J Clin Invest* 1992; 89: 351-55.
 16. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-11.

17. Eberhard FM, Philip CC, et al. Rational use of the PFA-100 System: A new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 2-5.
18. Kern WF. *PDQ Hematology* (II. Ed.) London 2002; pp: 392-399.
19. Sourav KK, Eric JH, Reynaldo S, Carmen G, Roy AO. Characterization of an in vitro platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996; 2: 241-45.
20. Sourav KK, Eric JH, Reynaldo S, Carmen G, Roy AO. Description of an in vitro platelet function analyzer PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 1995; 2: 21-24.
21. Eberhard FM, Philip CC, Robert, et al. PFA-100 System: A new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 1998; 2: 24-27.
22. Büyüksık Y, Karakus S, Goker H, et al. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coagul fibrinolysis* 2002; 13: 5-8.
23. David C. Sabiston Jr, Frank C. Spencer. *Surgery of the Chest* 1990; 2:153-55.
24. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T. *Kalp ve damar cerrahisi*. MN Medikal&Nobel 2004.
25. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436-440.
26. Horkay F, Huse WM, Brauer FS et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: II. The use of dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 26: 231.
27. Perkins HA. Effects of extracorporeal circulation on blood. *Transfusion*. 1966; 6: 357-59.
28. Edmunds LH Jr. Pulseless cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 80: 800.
29. Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH Jr. Organ blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974; 36: 86.
30. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass:

- Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. *Blood* 1980; 56: 284.
31. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994; 83: 3232.
 32. Rinder CS, Gaal D, Student LA, Smith BR. Platelet leukocyte activation and modulation of adhesion receptors in pediatric patients with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 1997; 77: 270-77.
 33. Chan AK, Leaker M, Burrows FA et al. Coagulation and fibrinolytic profile of pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. 1997; 77: 278-84.
 34. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 541-46.
 35. Goel M, Shome DK, Singh ZN et al. Haemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Indian Heart J* 2000; 52: 559-63.
 36. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusion multivariate analysis in children after open heart surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 57-66.
 37. Svenarud P, Ovrum E. Clinical effects of different protamine doses after cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002; 10: 119-23.
 38. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Levy JH. Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography. *Anesth Analg* 2000; 90: 1324-30.
 39. Guay J, Rivard GE. Mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1955-60.
 40. Hartstein G, Janssens M. Treatment of excessive mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1951-54.

41. Lisi G, Sani G, Maccherini M, Biagioli B, Toscano M. Platelet function and hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1442-43.
42. Tullis JL. Albumin, 1. Background and use. *JAMA* 1977; 237: 355-60.
43. Gonzalez ER, Kannewurf B. The clinical use of albumin . *US Pharmacist* 1998; 23: 15-26.
44. Hallowell P, Bland HHL, Dalton BC, Erdman A., Lappas DG, Laver MB, Et al. The effects of hemodilution with albumin or Ringer's lactate on water balance and blood use in open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 22-9.
45. Tollofsrud S, Svenneving JL, Breivik H, Kongsgaard U, Ozer M, Hysing E, et al. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringers acetate compared with dextran, polygeineor albumin. *Acta Anaesthesiol scand* 1995; 39: 671-7.
46. Fleck A, Smith G. Albumin in intensive care. *Br Intensive Care* 1998; 4: 93-95.
47. Copelin C. Practical points in the use of albumin for hypovolemia. *J PerianesthNurs* 1998; 13: 18-20.
48. Erstad B. Viral infectivity of albumin and plasma protein fraction. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 996-1001.
49. McClelland D. Safety of human albumin as a constituent of biologic therapeutic products. *Transfusion* 1998; 38: 690-9.
50. American Blood Resources Association. International quality plasma program certification. Program description. Version 1.0. Sept 20, 2000.
51. Blood Component Therapy. Terry Gernsheimer, MD 2004.
52. Steinbruecker BE, Steigerwald U, Keller F et al. Centrifugal and roller pumps. Are differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass? *Heart Vessels* 1995; 53: 46-53.
53. Bagge L, Browiec JW, Thelin S, Hultman J. Haemostasis at low heparin dosage during cardiopulmonary bypass with heparin coated circuit in pigs. *Scand Cardiovasc J* 1997; 31: 275-81.

54. Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, Tornabene MA. Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1787-89.
55. Lichtenfeld KM, Schiffer AC, Helrich M. Platelet aggregation during and after general anesthesia and surgery. *Anesth Analg* 1979; 58: 293-96.
56. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Lascenzo J, Ellis PA. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82:107-17.
57. Stibbe J, Kluft C, Brommer EJP, et al. Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open-heart surgery in man is caused by extrinsic plasminogen activator. *Eur L Clin Invest* 1984; 14: 375-82.
58. Gram J, Janetzko T, Jespersen J, et al. Enhanced effective fibrinolysis following the neutralization of heparin in open heart surgery increases the risk of postsurgical bleeding. *Thromb Haemostas* 1990; 63: 241-5.
59. Tanaka K, Morimoto T, Yada I, et al. Physiologic role of enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1987; 33: 505-9.
60. Lu H, Soria C, Commin PL, et al. Hemostasis in patients undergoing extracorporeal circulation: the effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 633-7.
61. I. Tigchelaar, R.C.G. Gallandat Huet, J.Korsten, P.W. Boonstra and W. Van Oeveren. Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass. *Semin Thromb Hemost* 1997; 4: 626-32.
62. Kundu SK, Heilman EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer PFA-100. *Semin Tromb Hemost* 1995; 21: 106-12.
63. Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Tromb Hemost* 1995; 21: 113-21.
64. Escolar G, Cases A, Vinas M, Pino M, Calls J, Cirera I, Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunction in uremic and cirrhotic

- patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Hematologica* 1999; 84: 614-9.
65. Michelson AD, Barnard MR, Khuri SF, Rohere MJ, MacGrogan H, Valeri CR. The effects of aspirin and hypothermia on platelet function in vivo. *Br J Haematol* 1999; 46: 228-34.
 66. D. Lasne, A. Fiemeyer, G. Chatellier, C. Chammas, J.F. Baron, M. Aiach. A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA-100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Tromb haemost* 2000; 84: 794-9.
 67. Michael J. Ray, BAppSc, Geoffrey A.T. Hawson, FRACP, Sarah J.E. Just, BAppSc, Geoffrey McLachlan, PhD and Mark O'Brien, FRACS. Relationship of platelet aggregation to bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 981-6.
 68. Kappa JR, Musial L, Fisher CA, Addonizio VP. Quantitation of platelet preservation with prostanooids during simulated bypass. *J Surg Res* 1987; 42: 10-13.
 69. Marelli D, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RCJ. Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 89: 713-22.
 70. Sade RM, Stroud MR, Crawford FA, Kratz JM, Dearling JP, Bartles DM. A prospective randomized study of HES, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 713-22.
 71. Hristos GS. Aspirin fails to inhibit platelet aggregation in sheep. *Thromb Res* 1993; 72: 175-82.
 72. Marshall PW, Williams AJ, Dixon RM, et al. A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the template method and closure time measured using the PFA-100, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 151-55.
 73. Michael RB, Stephanie JB. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: Implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221-27.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Orhan BOZOĞLAN'a ait 'KARDİYOPULMONER BYPASS
ESNASINDA KULLANILAN FARKLI PRİME SOLÜSYONLARININ
POSTOPERATİF TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE KOAGÜLASYON
ÜZERİNE İN VİTRO ETKİLERİ' adlı çalışma, jürimiz tarafından Kalp ve
Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan Prof.Dr.Cemal Kahraman.....İmza

Üye Prof.Dr.Yiğit Akçalı.....İmza

Üye Prof.Dr.Naci Emiroğulları.....İmza

Üye Doç.Dr.Kutay Taşdemir İmza

Üye Doç.Dr.Namık Kemal Eryol.....İmza

ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No.	Özü
19.10.2004	12	04/342	

arar

Fakültemiz Kalp- Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Orhan ozoğlan'ın "Kardiyopulmoner bypass esnasında kullanılan farklı prime solüsyonlarının ostoperatif trombosit fonksiyonları ve koagülasyon üzerine invitro etkileri" adlı araştırması ıcelenerek, çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve dekanlık makamına sunulmasına oy irliğıyle karar verildi.

19.10.2004
T.C. CIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU
Bahri YANCIAR
Fakülte Şefi

Prof. Dr. Tahir E. PATIROĞLU

Prof. Dr. Yalçın TEKOL

Prof. Dr. Yücel ARITAŞ

Prof. Dr. Ümit UKŞAL

Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

Prof. Dr. Kader KÖSE

Yard.Doç.Dr. Berrin GÖĞÜSTEN

Av. Z.Yasemin PAZAR