



**KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN
HASTALARDA ACT’NİN POST-OPERATİF
DÖNEMDE TROMBOSİT DÜZEYİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

Selami KALIN

1188211156

**Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

Danışman: Prof. Dr. Özcan GÜR

2021 – TEKİRDAĞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN HASTALARDA
ACT'NİN POST-OPERATİF DÖNEMDE TROMBOSİT
DÜZEYİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Selami KALIN
1188211156

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Özcan GÜR

Tez No: 2021/104
2021 / TEKİRDAĞ

KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Perfüzyon Yüksek Lisans programı

Çerçevesinde Danışman: Prof. Dr. Özcan GÜR ile birlikte yürütülmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi

05/05/2021

İmza

Prof. Dr.

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr.

İmza

Doç. Dr.

Üye

Üye

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Perfüzyon Yüksek Lisans Programı öğrencisi Selami Kalın'ın "Kardiyopulmoner Bypass Uygulanan Hastalarda ACT'nin Post-Operatif Dönemde Trombosit Düzeyine Etkisinin Retrospektif Araştırılması" başlıklı tezi günü saat 'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr.

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan danışmanım hocam bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Özcan GÜR'e,

Tez çalışmam esnasındaki yardım ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Selami GÜRKAN'a,

Yüksek lisans eğitimine birlikte başladığım kıymetli sınıf arkadaşlarım Ümmügülsüm YILDIRIM'a Gülşen ÖZTÜRK'e ve Özge ORMANOĞLU'na,

Tez aşamamda her konuda yardımcı olan, daha önce beraber çalıştığım perfüzyonist arkadaşlarım Mustafa YARDIMCI ve Sedat GÜNDÖNER'e

Hayatımın her anında elini üzerimden hiç çekmeyen merhum babam Erol KALIN'a, annem Hatice KALIN'a ve abim Samet KALIN'a

Hayat arkadaşım, kıymetli eşim Seçkin ERMİŞ KALIN'a ve biricik kızım Yade KALIN'a sonsuz teşekkür ederim.

Selami KALIN

NİSAN 2021

ÖZET

Kalın S. Kardiyopulmoner Bypass Uygulanan Hastalarda ACT'nin Post-Operatif Dönemde Trombosit Düzeyine Etkisinin Retrospektif Araştırılması, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Perfüzyon Programı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2021.

Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass (KPB) esnasında, kanın ekstrakorporeal devrelerde pıhtılaşmadan dolaşabilmesi için antikoagülasyon yapılmalıdır. Gerekli antikogülasyonun sağlandığının tespiti için ise Activated clotting time (ACT) yani aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ölçümü yapılır. Yaptığımız bu retrospektif çalışmada KPB süresince ölçülmüş ACT değerlerinin, postoperatif dönemdeki Trombosit(PLT) sayılarına etkisi, preoperatif dönemdeki PLT sayıları ile karşılaştırılmıştır.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde 2019-2020 yılları arasında KPB ile açık kalp cerrahisi uygulanan 40 hasta yaş, cinsiyet, kilo, KPB süresi, ACT değerleri, ameliyat öncesi ve sonrasındaki PLT değerleri açısından incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ameliyat süresince ölçülmüş en yüksek ACT değerleri baz alınarak 480-700 arası ve 700 üzeri olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz için Bağımsız Örneklem T ve Ki-Kare testleri uygulandı.

Trombosit düzeyinin ACT'den bağımsız olarak azaldığını tespit ettik. Hem Grup I'de ($p=0,000$) hem de Grup II'de ($p=0,000$) postoperatif trombosit düzeyi preoperatif trombosit düzeyine oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş göstermiştir. Grupların kendi içindeki bu anlamlı düşüşe karşılık gruplar arasında herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Trombosit düzeyinin her iki gruptaki istatistiksel olarak anlamlı düşüşün sebebinin ACT düzeyi değil kardiyopulmoner bypassın ve ekstrakorporeal dolaşım devre elemanlarının etkisiyle oluştuğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner Bypass, Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı, Trombosit

ABSTRACT

Kahn S. Retrospective Investigation of the Effect of ACT on Platelet Level in the Post-Operative Period in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass, Namık Kemal University Health Sciences Institute, Department of Cardiovascular Surgery, Perfusion Program, Master Thesis, Tekirdağ, 2021.

During cardiopulmonary bypass (CPB) in open heart surgery, anticoagulation should be performed to allow blood to circulate in the extracorporeal circuits without coagulation. In order to determine that the necessary anticoagulation is achieved, Activated clotting time (ACT) is measured. In this retrospective study we conducted, the effect of ACT values measured during CPB on Platelet (PLT) numbers in the postoperative period was compared with the PLT numbers in the preoperative period.

40 patients who underwent open heart surgery with CPB between 2019-2020 in Tekirdağ Namık Kemal University Cardiovascular Surgery Clinic were examined in terms of age, gender, weight, CPB duration, ACT values, preoperative and postoperative PLT values. The patients included in the study were divided into two groups of 20 each, between 480-700 and over 700, based on the highest ACT values measured during the operation. Independent Sample T and Chi-Square tests were used for statistical analysis.

We found that the platelet level decreased independently of ACT. Postoperative platelet level decreased statistically significantly in both Group I ($p = 0.000$) and Group II ($p = 0.000$) compared to preoperative platelet level. Despite this significant decrease within the groups, no change was observed between the groups ($p > 0.05$). We think that the reason for the statistically significant decrease in the platelet level in both groups was not the ACT level but the effect of cardiopulmonary bypass and extracorporeal circulatory circuit elements.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass, Activated clotting time, Platelet

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| KABUL ve ONAY..... | IV |
| TEŞEKKÜR | V |
| ÖZET | VI |
| ABSTRACT | VII |
| İÇİNDEKİLER | VIII |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | X |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | XI |
| TABLolar DİZİNİ | XII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi..... | 2 |
| 2.2. Kardiyopulmoner Bypass Devresi ve Çalışma Prensibi | 3 |
| 2.3. Kalp-Akciğer Makinesi ve Elemanları..... | 4 |
| 2.3.1. Kardiyopulmoner Bypass Komponentleri..... | 4 |
| 2.3.2. Oksijenatörler..... | 5 |
| 2.3.2.1. Bubble oksijenatör..... | 5 |
| 2.3.2.2. Membran oksijenatör..... | 6 |
| 2.3.3. Venöz Rezervuar..... | 7 |
| 2.3.4. Isı Değiştirici..... | 8 |
| 2.3.5. Tubing Set..... | 8 |
| 2.3.6. Kanüller..... | 9 |
| 2.3.6.1. Venöz kanüller..... | 9 |
| 2.3.6.2. Arteriyel kanüller..... | 10 |
| 2.3.7. Arteriyel Filtre..... | 11 |

| | |
|--|----|
| 2.3.8. Kardiyotomi Rezervuarı ve Aspirasyon Sistemi..... | 11 |
| 2.3.9. Pompalar..... | 11 |
| 2.3.9.1. Roller pompalar..... | 11 |
| 2.3.9.2. Santrifugal pompa..... | 12 |
| 2.4. Prime Solüsyonu ve Hemodilüsyon..... | 13 |
| 2.5. Koagülasyon Sistemi..... | 14 |
| 2.6. Antikoagülasyon..... | 15 |
| 2.6.1 Heparin Nötralizasyonu..... | 15 |
| 2.6.2. Heparin Ribaundu..... | 16 |
| 2.7. Heparinin İndüklediği Trombositopeni (HIT)..... | 16 |
| 2.8. ACT..... | 17 |
| 2.9. KBP' nin Trombositler Üzerine Etkisi..... | 18 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 20 |
| 3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri..... | 20 |
| 3.2. Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri..... | 20 |
| 3.3. Çalışma Protokolü..... | 20 |
| 3.4. İstatistiksel Yöntem..... | 21 |
| 4. BULGULAR..... | 22 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 24 |
| KAYNAKLAR..... | 27 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|------|------------------------------------|
| % | : Yüzde |
| °C | : Celsius Sıcaklık |
| ACT | : Activated clotting time |
| ASD | : Atriyal Septal Defekt |
| dk | : Dakika |
| EKD | : Ekstrakorporeal Dolaşım |
| HCT | : Hematokrit |
| HIT | : Heparin İnduced Thrombocytopenia |
| KPB | : Kardiyo Pulmoner Bypass |
| mg | : Miligram |
| ml | : Mililitre |
| mmHg | : Milimetreciva |
| PLT | : Platelet |
| PVC | : Polivinilklorid |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|---|---------------------|
| Şekil 2.1. Kardiyopulmoner bypass prensibi..... | 4 |
| Şekil 2.2. Kalp-Akciğer Makinesi..... | 5 |
| Şekil 2.3. Bubble Oksijenatör..... | 6 |
| Şekil 2.4. Membran Oksijenatör..... | 7 |
| Şekil 2.5. Venöz Rezervuar..... | 7 |
| Şekil 2.6. Isı Değişirici..... | 8 |
| Şekil 2.7. Tubing Set..... | 9 |
| Şekil 2.8. Venöz Kanüller..... | 10 |
| Şekil 2.9. Arteriyel Kanüller..... | 10 |
| Şekil 2.10. Roller pompa..... | 12 |
| Şekil 2.11. Santrifugal pompa başı şeması..... | 13 |
| Şekil 2.12. Koagülasyon Kaskadı..... | 15 |
| Şekil 4.1. Diyagram..... | 23 |

TABLolar DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Tablo 4.1. Cinsiyet ile Grup Arasındaki İlişki..... | 22 |
| Tablo 4.2. Gruplara Göre Farklılaşma Durumu..... | 22 |
| Tablo 4.3. PLT değerlerinin Gruplara Göre Farklılaşma Durumu..... | 23 |



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB), açık kalp ameliyatlarında kalp ve akciğerin devre dışı bırakıldığı, gaz alışverişinin ve kan dolaşımının kalp-akciğer makinesi aracılığıyla gerçekleştirildiği işlemdir (Hessel ve diğ. 2003). Kalp-akciğer makinesinin geliştirilip, kullanılmaya başlanması ile önceden tedavisinin mümkün olmadığına inanılan kalp hastalıkları tedavi edilmeye başlanabilmektedir(Livesay ve diğ. 1992).

Kalp akciğer makinesinin temel gereksinimlerinden birisi antikoagülasyondur. Heparin, tıp öğrencisi Jay McLean tarafından 1915 yılında bulunmuştur. 1920 yılında yapılan hayvan deneyleri ile heparinin etkili bir antikoagülan olduğu doğrulanmıştır(Demirkılıç ve diğ. 2015).

Kardiyopulmoner bypass (KPB) işlemine başlamadan önce hastaya uygun dozda heparin yapılır. Gerekli antikoagülasyonun sağlandığını öğrenmek için ise Activated clotting time (ACT) yani etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı ölçümü yapılır. ACT'nin değer aralığı çeşitli çalışmalarda birbirine yakın sonuçlar çıkmakla birlikte 70-120 saniye normal kabul edilmektedir. Kanın kalp-akciğer makinesinde pıhtılaşmadan dolaşabilmesi için, ölçülmüş ACT değerinin 480 saniye ve üzerinde olması beklenir(Demirkılıç ve diğ. 2015).

KPB işlemi sonlandırılıp kalp-akciğer makinesi devre dışı kaldıktan sonra, heparinin antikoagülan etkisi genellikle protamin ile nötralize edilir. Yapılacak olan protamin dozu ise, yapılan heparin dozuna göre hesaplanır.

Yaptığımız bu retrospektif çalışmada KPB süresince ölçülmüş ACT değerlerinin, postoperatif dönemdeki Trombosit(PLT) sayılarına etkisinin, preoperatif dönemdeki PLT sayıları ile karşılaştırılıp anlamlı bir sonuç elde edilip edilemeyeceği kontrol edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi

Modern kalp cerrahisi ekstrakorporeal dolaşımın kullanılabilmesi ile başlamıştır. Ekstrakorporeal dolaşımın kullanılmaya başlanmasını iki önemli buluş hayata geçirmiştir. Birincisi 1915 yılında bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından heparinin bulunması, ikincisi ise 1929 yılında ilk kalp kateterizasyonunun yapılmasıdır(Gravlee ve diğ. 2008). Chargaff ve Olson 1937’de, heparinin nötralizasyonunda günümüzde halen kullanmakta olduğumuz protamini bulmuşlardır(Örer ve Oto 1999).

Kalp-akciğer makinesi ile ilgili klinik uygulamalar 20. Yüzyılda gerçeklemiş olsa da aslında çalışmalar 19. Yüzyılda başlamıştır. Vonfrey ve Gruber 1885’te yaptıkları silindir düzeneği ile gaz alışverişinin gerçekleştiğine dair tariflerde bulunmuşlardır.1895 ‘de Jacobi kesip dışarı çıkarılmış ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinden kanı dolaştırarak oksijenlendirmeyi denemiştir. 1926 yılında Rus bilim adamları hayvan akciğeri ve iki pompa kullanarak bir makine geliştirmişler ve bu makineyi organ perfüzyonunda kullanmışlardır. 5 Nisan 1935 ‘te Alexis Carrel ve Charles Lindbergh bir kedinin troid bezini 18 gün boyunca perfüze edebilmişlerdir(Taylor ve diğ. 1978).

John Gibbon kalp-akciğer makinesinin gelişimi açısından çok önemli işler yapmıştır. 1931 yılında pulmoner embolisi olan bir hastayı tedavi etmek için yapılan araştırmalar sonucunda ilk düşünce ortaya çıkmıştır. Kanın büyük bir toplardamardan alınıp bir rezervuarda oksijenlendirilip sonra kalp gibi pompalanabilmesi fikri kalp-akciğer makinesinin temeli olarak düşünülmüştür. 1937’ de Gibbon ilk defa yapay bir kalp ve akciğer ile yaşamın devam ettirilebileceğini yayınlamıştır. Clarence Dennis 1951’de Atrial septal defekt (ASD) tanısı konmuş 6 yaşlarında bir çocuğu ameliyat etmek için kalp-akciğer makinesini ilk defa kullanmıştır. Ancak ameliyat başarısız oldu ve hasta kan kaybı ile birlikte cerrahi olarak yapılan hatalar nedeniyle kaybedildi(Demirkılıç ve diğ. 2015).

Forrest Dodrill mekanik kalp pompasını 1952’de sol bypass için kullanmış ve mitral kapak cerrahisi uygulamıştır. Aynı dönemde Dodrill makineyi 16 -17 yaşlarında pulmoner stenozu olan bir çocukta kullanmış ve başarılı bir operasyon gerçekleştirmiştir. John Gibbon

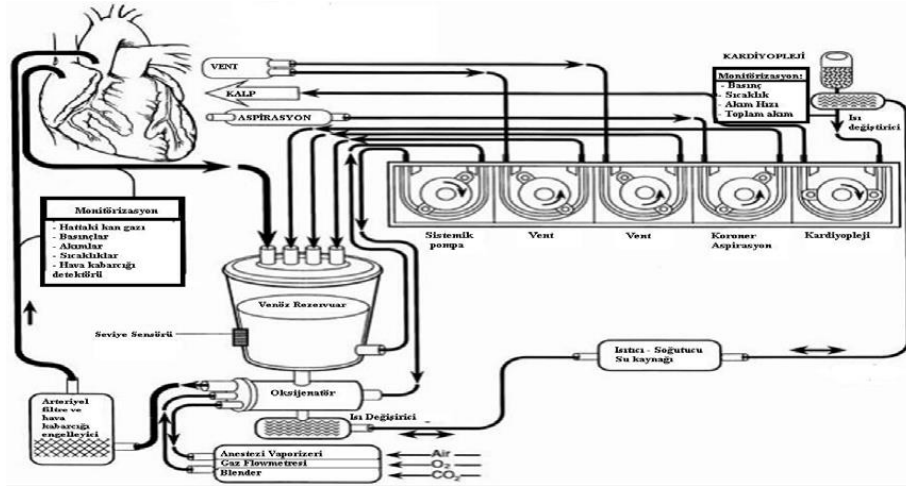
2. Dünya savaşı nedeniyle çalışmalarına ara vermiştir. Gibbon'un arkadaşı olan Thomas Watson IBM adında büyük bir şirketin başkanıydı, bu sayede Gibbon'un önceden tasarladığı kalp-akciğer makinesini IBM'nin mühendisleri ile revize etmişlerdir.

Gibbon-IBM makinesini ilk olarak 15 yaşında ASD tanılı bir çocuğun ameliyatında kullanmış fakat hasta kaybedilmiştir. Bundan sonraki hastası 18 yaşında yine ASD tanılı bir genç kızdır ve operasyon başarı ile gerçekleştirilmiş, ASD kapatılmıştır. İlerleyen dönemde gerçekleştirilen dört ameliyatın başarısız olması nedeniyle Gibbon çalışmalarına ara verme kararı almıştır. 1955 yılında Dewall ve Walton Lillehei bubble oksijenatörü geliştirmişler ve kros-sirkülasyon sistemine ekleyip kullanmaya başlamışlardır. Yine aynı yıl içerisinde Mayo Clinic'te JW Kirklin Gibbon'un kalp-akciğer makinesini geliştirerek klinikte kullanıp başarılı sonuçlar elde etmiştir. Aynı dönemde De-Bakey de açık kalp cerrahisi ile ilgilenmeye başlamıştır(Günaydın ve Yılmaz 2008).

Ülkemiz 1950 yıllarında yapılan perikardiyektomi ve kapalı mitral komissurotomi ile kalp cerrahisinde gelişim göstermiştir. M. Tekdoğan 1960'da 20 yaşında bir hastanın ASD'sini başarılı bir operasyonla tamir etmiştir. Siyami Ersek ve ekip arkadaşları 1963 ve 1964 yılları arasında 27 adet açık kalp ameliyatı yapmışlardır. Daha sonra sırasıyla Hacettepe, Haydarpaşa, GATA, Ege Üniversitesi, Ankara Üniversitesi ve birçok merkezde açık kalp cerrahisi yapılmaya başlanmıştır(Demirkılıç ve diğ. 2015).

2.2. Kardiyopulmoner Bypass Devresi ve Çalışma Prensibi

KPB sistemi, dolaşımdaki venöz kanın yer çekimi veya vakum sistemi bağlantısı yardımıyla, sağ atriyum, vena cavalara ya da periferik venlerin kanülasyonu yapılarak bir hat ile birleştirilip rezervuara alınması ile başlar. Rezervuara dolan deoksijenize kanın santrifugal bir pompa başlığı ya da roller bir pompa ile basınç oluşturularak oksijenatöre iletilir ve burada gaz değişimi gerçekleştikten sonra hastanın aortuna ya da periferik büyük arterlerine konulan bir kanül yardımıyla gönderilerek arteriyel sisteme geri döner. Bu sırada perfüzata ısıtma veya soğutma işlemi sistemdeki ısı değiştirici ile yapılabilir.



Şekil 2.1. Kardiyopulmoner bypass çalışma prensibi

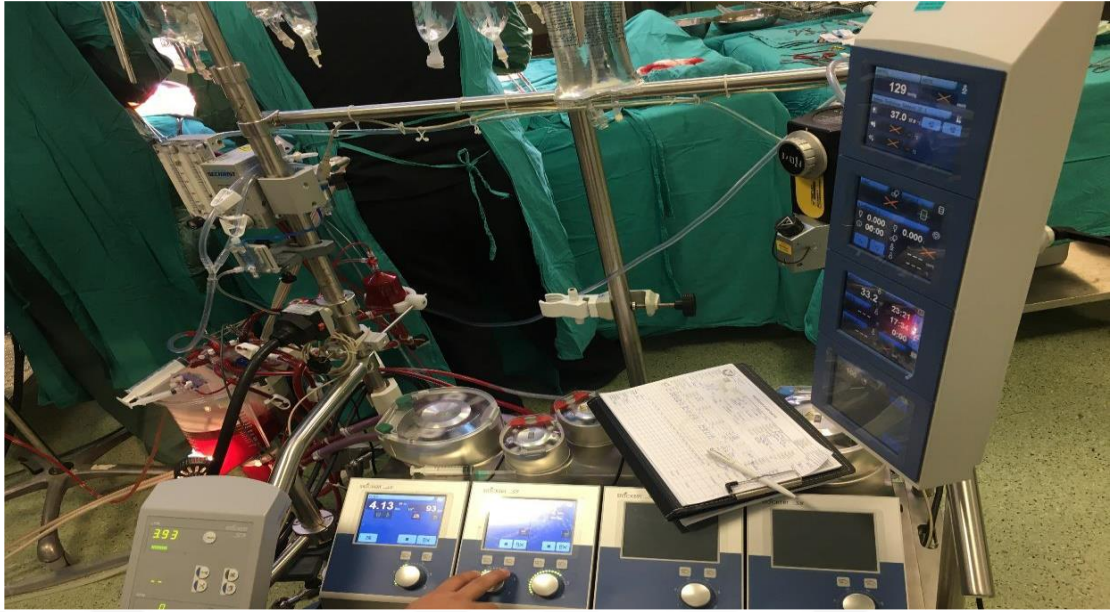
2.3. Kalp-Akciğer Makinesi ve Elemanları

Kalp-akciğer makinesi temel olarak, KPB uygulamasında kalp ve akciğerin görevini yerine getiren bir pompa ve oksijenatörden oluşan sistemdir. Kalp akciğer makinesinde pompa görevi gören roller, santrifugal pompa sistemleri, aspirasyon sistemleri ve kardiyopleji sistemleri bulunmaktadır. Ayrıca bu makinenin üzerine seviye sensörü, hava kabarcığı sensörü, arter hattının basıncını ölçen basınç sensörü, oksijen mikseri, akım miktarını ölçen bir sensör monte edilebilmektedir.

2.3.1. Kardiyopulmoner Bypass Komponentleri

- Oksijenatör
- Venöz rezervuar
- Pompa (kalp akciğer makinesi)
- Tubing set
- Arteriyel kanül
- Venöz kanül ya da kanüller
- Isı değiştirici
- Gaz değişim mikseri

Bu malzemeler sentetik, polikarbon, teflon, polivinilklorid, polietilen, paslanmaz çelik, silikon ve poliüretan gibi toksik ve allerjik olmayan maddelerden üretilmektedir ve insan dokularına uyumlu olup immünojenik ya da mutajenik değildirler (Günaydın ve Yılmaz 2008).



Şekil 2.2. Kalp-akciğer makinesi

2.3.2. Oksijenatörler

Oksijenatörler ekstrakorporeal dolaşım sırasında hastanın akciğerlerinin görevlerini üstlenen aygıtlar olarak tanımlanırlar. Ancak adlarının gösterdiği gibi yalnız oksijen transportu değil, karbondioksit, anestetik ajanlar ve başka gazların da dolaşımdan alınması ve verilmesini sağlarlar(High ve diğ. 2000). Ekstrakorporeal dolaşım parçaları içinde kanın temas ettiği en geniş yabancı yüzeyi oluşturmaktadır bu nedenle de kan elemanlarının en büyük hasara uğradığı bölümdür.

Gaz alışverişi aslında tüm oksijenatörlerde bubble oksijenatörlerdeki gibi kan-gaz temas yüzeyi arasında direkt olarak oluşur. Membran oksijenatörlerin hollowfiber, mikroporöz polipropilen ve diğer tiplerinde de bu direkt temas vardır, ancak bu tip oksijenatörlerde kan elemanları hasarı daha azdır. Yalnızca Kolobow ve ark. Tarafından geliştirilen silikon rubberdan imal edilen gerçek membran oksijenatörde bu direkt temas yoktur. Bu özellik sayesinde 24 saate kadar güvenilir olarak bu oksijenatör kullanılabilir(Kouchoukos ve diğ. 2003).

2.3.2.1. Bubble oksijenatör

Bubble oksijenatörlerde oksijen direkt sistemden gelen venöz kanla karşılaşır ve kan içerisinde binlerce küçük binlerce küçük oksijen kabarcığı oluşur. Gaz değişimi her bir bubble etrafında oluşan ince film tabakasında olur. Karbondioksit bubble içine diffüze olur oksijen ise plazmaya geçer.

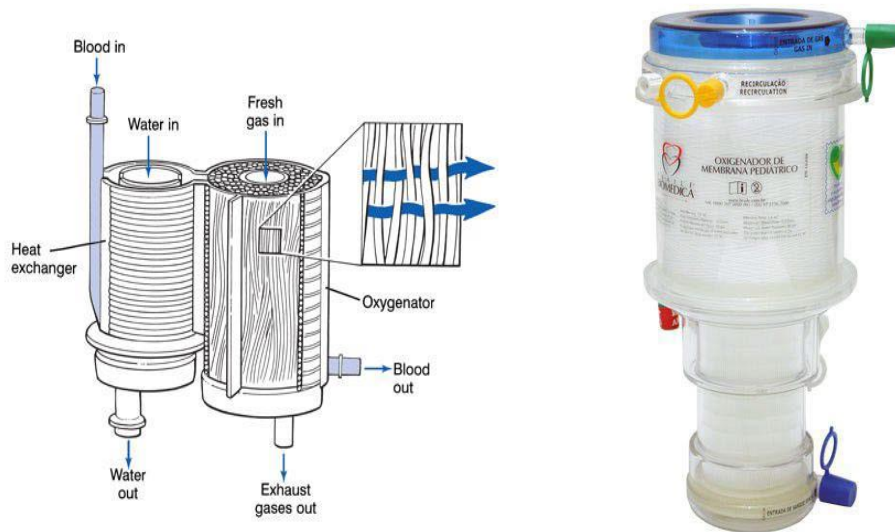


Şekil 2.3. Bubble Oksijenatör

2.3.2.2. Membran oksijenatör

Membran oksijenatörlerde kan ile gaz direkt temas etmez, gaz alışverişi ince bir membran sayesinde olur.

Membran oksijenatörler kan elemanlarına daha az zarar verip, daha az partikül ve hava embolisine neden olduklarından dolayı daha uzun süre kullanılabilirler ve daha güvenilirlerdir. Yapıları nedeniyle akıma karşı direnç oluşturdukları için, pompanın itici gücünden yararlanmak üzere membran oksijenatörler kalp akciğer makinesinde pompadan sonra gelecek şekilde yerleştirilmelidirler. Bubble oksijenatörlerde ise böyle bir direnç olmadığı için pompadan önce yerleştirilirler(Esato ve Eiseman 1975).



Şekil 2.4. Membran Oksijenatör

2.3.3. Venöz Rezervuar

Venöz rezervuar sistemden gelen deoksijenize kanın toplandığı yumuşak polivinil veya sert plastik malzemeden yapılmış bir depodur(Stephanson ve diğ. 2003). Rezervuarda yer çekimi ya da vakum yardımıyla venöz kan toplanır. Rezervuara eklenmiş bir manifold aracılığıyla ilaçlar uygulanabilir. Sıvı ve kan ürünleri eklenebilir. Ameliyat sahasından vucüt sıvıları aspire edilip burda toplanabilir. Rezervuarda bulunan venöz dönüş ve arteriyel çıkışta ısı monitorizasyonu yapılabilir.



Şekil 2.5. Venöz Rezervuar

2.3.4. Isı Değiştirici

KPB' da ısı değiştirici vücut ısısının kontrolünü sağlamak için kullanılır. Hastanın vücut ısısı rektal ya da nazofaringeal olarak sürekli kontrol edilir. Hastadan rezervuara dönen kanın ısısı veya oksijenatörden çıkan kanın ısısı da monitorize edilir. Isı değiştirici içerisinde dolaşan suyun sıcaklığı 1°C ile 42°C arasında değişir. Kanın 40°C üzerinde ısıtılması kanın şekilli elemanlarına zarar vereceğinden dolayı hasta ısıtırken suyun sıcaklığı 40 °C altında tutulmalıdır(Gravlee ve diğ. 1993).



Şekil 2.6. Isı Değiştirici

2.3.5. Tubing Set

KPB' de hasta ile kalp-akciğer makinesinin birbirine bağlanması için kullanılır. Tüp setin büyük bir bölümü PVC (polivinilklorid)' den oluşmakla birlikte pompanın roller kısımlarına gelecek malzeme silikondan yapılabilmektedir. Tüp set hastanın vücut yüzey alanına göre seçilmelidir ve hatlar mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Hasta ile pompa arasındaki hat mesafesinin uzun olması hemodilüsyon miktarını artıracığı için pompa ile hasta arası mesafe de kısa tutulmalıdır.

Heparin ile kaplanmış perfüzyon devreleri, uygulanacak heparin miktarını azaltıp, pompa sisteminin biyolojik uyumluluğunu artıracığı için tercih edilmelidir.

Tüp set içerisinde arteriyel hat ve venöz hat, resirkülasyon hattı, basınç, gaz değişimi ve quick prime bağlantısı, vent ve aspiratör hatları bulunur.



Şekil 2.7. Tubing Set

2.3.6. Kanüller

Büyük ven ya da arterlere konulmak suretiyle hasta ve pompa arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Kanüllerin uç kısımları kanülasyon esnasında vasküler girişi kolaylaştırmak ve aynı zamanda cihaz boyunca basınçlardaki düşmeleri azaltmak için maksimum kalibrasyonları sağlayacak şekilde dizayn edilmişlerdir. Kanüllerin birçoğunda bükülmesini önlemek için yapılarında güçlendirici tel kullanılmıştır.

Kanül boyutu hastanın vücut yüzey alanına uygun olacak şekilde seçilmelidir.

2.3.6.1. Venöz kanüller

Hastanın vücudundaki venöz kanın EKD'ye drene olması için kullanılırlar. Aort kapak ameliyatları, sol ventrikül çıkış yolu ameliyatları ve koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastalarda tek bir kanül ile sağ atriyum kanülasyonu yapılır. Sağ atriyum veya sağ ventrikül içinde çalışılacaksa süperior ve inferior vena kava kanülasyonu yapılır yani çift kanül kullanılır. Reoperasyonlar, robotik cerrahi ve minimal invaziv girişimlerde femoral venöz kanülasyon uygulanabilir.



Şekil 2.8 : Venöz Kanüller

2.3.6.2. Arteriyel kanüller

Arteriyel kanül çoğunlukla asendan aortaya yerleştirilir. Ancak gerekli durumlarda arteriyel sistemdeki büyük arterlerden herhangi birine de yerleştirilebilir. Aksiller arter, femoral arter veya arkus ya da desendan aorta da tercih edilebilir. Aortik diseksiyonlar, minimal invaziv kalp cerrahisi, reoparasyon gibi durumlarda periferik arterlerin peruktan kanülasyonu yapılabilir.

Arter kanülü hastanın vücut yüzey alanına ve hedeflenen akıma göre seçilir. Arteriyel kanüllerin uç kısımlarındaki dar kısım genelde perfüzyon sistemindeki en dar kısımdır. Bu da yüksek basınç farklılıklarına, jet akımına, türbülansa ve kavitasyona neden olur(Açık 2014).



Şekil 2.9. Arteriyel Kanüller

2.3.7. Arteriyel Filtre

Arteriyel filtre oksijenatörden sonra ya da oksijenatör içinde entegre olarak kullanılmaktadır. Filtre sistemleri gaz mikroembolileri ile birlikte yağ, fibrin gibi partiküllü mikroembolileri, yüksek dirence sebep olmadan yakalamak için kullanılır. Filtre ile yakalanan hava kabarcığı vent edilerek sistemden çıkartılır. KPB süresinin uzadığı vakalarda bu filtreler gaz filtrasyon yeteneklerini zamanlakaybeder ve kan elemanlarına zarar vermeye başlarlar. Pompa süresinin daha fazla uzaması durumunda bu filtrelerin tıkanabileceği düşünülerek tüp set üzerinde bu filtreleri bypass edecek bir hat bulundurulmalıdır(Melrose 1986).

2.3.8. Kardiyotomi Rezervuarı ve Aspirasyon Sistemi

Kardiyotomi rezervuarı cerrahi alandan aspirasyon sistemiyle aspire edilen kanın perfüzata direkt olarak karışmadan önce toplandığı ve filtre edildiği bölümdür. Hemoliz, partikül ve hava gaz embolilerinin, yağ partiküllerinin, hücre kümelerinin, trombosit hasarı, trombin oluşumunun ve fibrinolizisin majör nedeni kardiyotomi aspiratörü ve rezervuarıdır(Mitchell ve diğ. 1997).

Cerrahi sahadan kan ile birlikte aspire edilen hava kanın aktivasyonuna ve yıkımına katkıda bulunur. Yüksek aspirasyon volümü ve havanın karışması özellikle trombositleri ve eritrositleri parçalar(Boonstra ve diğ. 1985).

2.3.9. Pompalar

KPB sırasında venöz rezervuarda toplanan kanı belirli bir akım hızı ve basınçla oksijenatöre yollayan ve oksijenatörden de arteriyel sisteme ulaşmasını sağlayan pompalardır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan iki tip pompa vardır. Bunlar roller ve santrifugal pompalardır.

2.3.9.1. Roller pompalar

Roller pompalar içlerine yerleştirilen silikon ya da PVC tüplerin silindirik roller tarafından sıkıştırılmasıyla kanı ileriye doğru iterek çalışır. Roller pompalar pulsatil ya da non-pulsatil olarak kullanılabilir. Pompanın debisi rollerin dönüş hızı ve içine yerleştirilen tüp setin çapı ile oluşur.

Roller pompalarda önemli bir kavram oklüzyon miktarıdır. Bası derecesini tarif eden oklüzyon, silindirlerin tüpe baskısı artırılarak veya azaltılarak ayarlanabilir. Oklüzyon önemlidir çünkü aşırı kompresyon hemoliz ve hatların aşınmasına neden olur iken bunun aksine az oklüzyon da hemolizi ağırlaştırabilir, daha da önemlisi ileri akımı azaltır. Roller pompanın sağladığı akım KPB sırasında değişkenlik gösterebilir ve bypass boyunca oklüzyondaki değişme gerçek akımı belirlemede zorluk yaratır(Gravlee ve diğ. 2000). Roller pompalar dirence bağımsız çalıştılarından dolayı arteriyel hatta herhangi bir bükülme ya da aşırı basınç oluşumunda tüpler yırtılabilir.



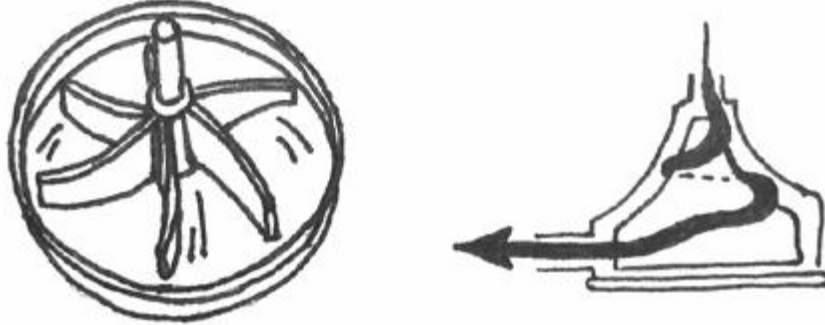
Şekil 2.10. Roller pompa

2.3.9.2. Santrifugal pompa

Santrifugal pompalar pervane görünümünde olup, merkezkaç kuvvet esası ile çalışarak hızla dönerek kana hareket verirler.

Elektromanyetik alanda dönen bir koniden oluşan merkezkaç kuvvet, inlet tüp yoluyla hastadan gelen kanı sirküler olarak döndürüp kanı odacığın dışına doğru hareketlendirir ve bu bölümde yer alan outlet tüpten hastaya nonpulsatil bir akım şeklinde gönderir.(AKSOYEK ve diğ.2004)

Santrifugal pompalar basınç duyarlı olarak çalışırlar. Kan akımı ile direnç arası uyumludur ve emniyet oluşturur. Dirençteki anormal artış durumlarında tehlike oluşturmaz ve bu yönüyle de roller pompadan üstündür.



Şekil 2.11. Santrifugal pompa başı şeması

2.4. Prime Solüsyonu ve Hemodilüsyon

KBP' ye başlamadan önce oksijenatör, arteriyel filtre, bütün venöz ve arteriyel hattın heparin eklenmiş bir başlangıç solüsyonu ile dolu hale getirilmesi gerekmektedir. Hatlar kendi içerisinde döndürülerek sistemde emboliye neden olabilecek hava kabarcığı kalmaması sağlanmalıdır.

Açık kalp cerrahisinde KPB'nin kullanılmaya başladığı ilk yıllarda dolaşım hatlarının başlangıç solüsyonu olarak kullanılan taze heparinize edilmiş kan, viral enfeksiyonlar, koagülasyon bozuklukları, organ perfüzyon hasarlarına, nörolojik sorunlara yol açmışlardır(Demirkılıç ve diğ. 2008).

Günümüzde priming solüsyonları hazırlanırken genelde kristalloid ve kolloid mayiler birlikte kullanılmaktadır.

Prime Solüsyonu

1. İsolayt S
2. Mannitol %20 (2.5ml/kg)
3. Heparin (5000 U)
4. Gelofusine(500ml)
5. Sefazolin Sodyum 1gr

6. Sodyum bikarbonat (5 amp)
7. Metilprednizolon 250mg
8. HCT(hematokrit) < 32 ise 1U ES (eritrosit süspansiyonu)

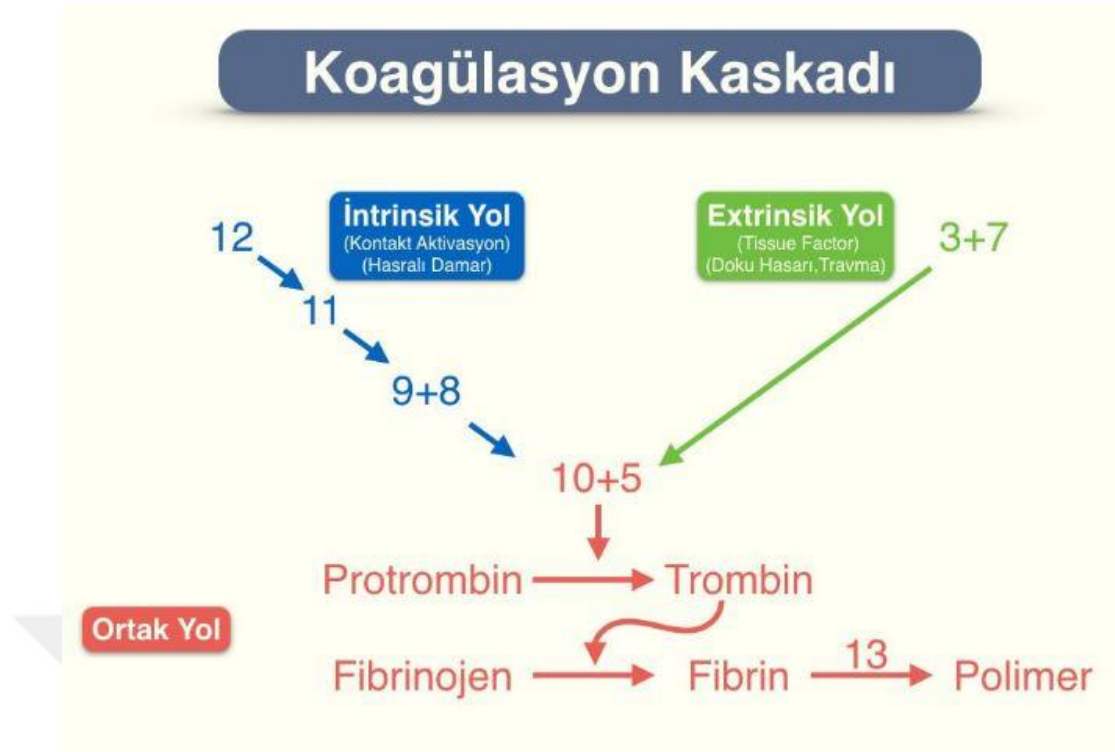
Bu solüsyona hastanın HCT değerine göre eritrosit süspansiyonu eklenebilir.

Priming solüsyonunun sistemin havasını çıkarabilecek en az miktarda olması, hemodilüsyonu azaltacağı için bu konuda hassas davranılmalıdır. Priming solüsyonu yetişkin bir hasta için ortalama 1150-1300 ml civarındadır.

2.5. Koagülasyon Sistemi

Koagülasyon kaskadının aktivasyonu, her biri bir dizi enzimden oluşan intrinsik veya ekstrinsik yollarla olabilir. İntrinsik yol, kanın hasarlı vasküler duvarda kollajen ile temas etmesi veya yapay bir yüzeye maruz kalması üzerine faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar ve aktive edilmiş faktör XI, IX, X ve trombin içeren bir kademeli fibrin oluşumu ile sona erer. Ekstrinsik yol, kanın, faktör VII'ye bağlanan ve onu aktive eden doku faktörü adı verilen bir proteini ifade eden nonvasküler doku hücrelerine maruz bırakılmasıyla başlatılır. Bu da faktör X'i aktive eder. Faktör Xa üretildikten sonra, kaskadın geri kalanı intrinsik yola benzer(Gravlee ve diğ. 2008).

Koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile, fibrinolitik sistem koaktive edilir, bu da oluşan fibrin pıhtı miktarını sınırlar ve pıhtı oluşumunu yaralanma bölgesinde lokalize eder. KPB, hem pıhtılaşma hem de fibrinoliz yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır. Süreç sadece fibrin oluşumuna ve trombosit aktivasyonuna yol açmakla kalmaz, aynı zamanda vasküler endotelyumun aktivasyonuna da yol açar. Trombin aracılı endotel hücre aktivasyonu, selektin ailesinin ekspresyonuna bağlı olarak lökosit yapışmasında artışa neden olur. Bunun yanı sıra, faktör VIIa-doku faktör kompleksi ve faktör Xa'nın, hücreleri proteaz ile aktive olan reseptörler aracılığıyla aktive ettiği ve bunun da, proteaz aktive reseptör-1'in trombin aktivasyonunun aracılık ettiklerine benzer hücrel reaksiyonlar ürettiği gösterilmiştir. KPB, yüksek faktör XIIa ve kallikrein seviyelerinin neden olduğu artmış fibrinolitik aktiviteye neden olur ve artan postoperatif kanama süresi, kan kaybı ve glikoprotein Ib ve IIb / IIIa reseptörlerinin yeniden dağılmasına bağlı trombosit adezyonu ve agregasyon yeteneklerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir(Gravlee ve diğ. 2008).



Şekil 2.12. Koagülasyon Kaskadı

2.6. Antikoagülasyon

KPB’de kanın ekstrakorporeal devrelerde pıhtılaşmadan dolaşması için sisteme bir antikoagülan ilaç verilmesi gereklidir. Bu ilaç günümüzde geçerliğini kanıtlamış olan heparindir. Heparin 3mg/kg (200-400 ünite/kg) olarak uygulanır. Heparin antitrombin 3’ü (AT- III) aktif hale getirir, AT- III trombinini inhibe eder ve pıhtılaşmayı önler. AT- III eksikliğinde heparin dozu artırılarak istenen ACT düzeyine ulaşılabilir. Heparin yarılanma ömrü uygulamadan sonra 60 – 90 dk’dır(21). KPB başladıktan sonra 20-30 dk. aralıklarla ACT ölçümü yapılır ve gerektiğinde sisteme heparin ilave edilir.

2.6.1 Heparin Nötralizasyonu

Heparin nötralize edilmez ise kanama artacak ve daha çok kan ürününe ihtiyaç duyulacaktır. Heparinin antikoagülan etkisini ortadan kaldırmak için protamin kullanılır. Heparinin nötralizasyonunda kullanılan protaminin dozu 100 U heparin için 1-1,3 mg olarak hesaplanır. Hasta ekstrakorporeal dolaşımdan ayrıldıktan sonra protamin yapılır.

Protamin uygulamasına bağlı olarak gelişebilecek istenmeyen reaksiyonlar vardır. En sık rastlanan yan etki hipotansiyondur bunun yanı sıra allerjik reaksiyonlar, kardiyonik

pulmoner ödem ve mortaliteye dahi sebep olabilecek pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yetmezliğidir(Gravlee ve diğ. 2008).

Protaminin pıhtılaşma mekanizması üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur. Yüksek dozlarda yapılan protamin, trombin inhibisyonu ile ACT⁴ nin uzamasına neden olur. Protaminin neden olduğu diğer bir durumda kompleman aktivasyonuna yol açıp trombositopeni yapabilmektedir(Gravlee ve diğ.1993).

2.6.2. Heparin Ribaundu

Heparin etkisinin ortadan kalktıktan sonra yeniden antikoagülasyon bir etkinin oluşmasına heparin ribaundu denir. Protaminin verildikten hemen sonra hızla dağılıp elimine olmasıyla, bağlanamamış heparinin etkisinin ortaya çıkması en önemli sebebidir(Kuitunen ve diğ. 1991).

2.7. Heparinin İndüklediği Trombositopeni (HIT)

Heparinin en önemli yan etkisi neden olduğu trombositopenidir. Sık karşılaşılan heparine bağlı non-immün trombositopeni (eskiden tip I HIT adı verilen) HIT'den ayrılmalıdır. Bu tip trombositopeni heparin verilmesinden sonraki ilk birkaç gün içinde ortaya çıkar, hafiftir, ilerleyici değildir ve kanama veya tromboza yol açmaz. Heparinin direkt olarak trombosit membranına bağlanmasının bu durumdan sorumlu mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (Shantsila ve diğ. 2009). Heparin tedavisinin başlanmasını takiben 5-14. günler arasında trombositopeni veya trombosit sayısında önemli derecede azalma ortaya çıkarsa HIT'den şüphelenilmelidir(John ve diğ. 2008).

HIT'in meydana geldiği klinik durum tromboz yerini büyük ölçüde belirler. Venöz trombozlar tipik olarak cerrahiden sonra, arteriyel trombozlar ise kardiovasküler girişim uygulanan hastalarda ortaya çıkar(John ve diğ. 2008). İntravenöz heparin uygulaması sonrası 30 dakika içinde kardiyojenik, solunumsal veya nörolojik semptomlar gelişen hastalarda trombosit sayısına derhal bakılmalıdır(Warkentin ve diğ. 2008).

HIT antikorlar HIT'in başlangıcından yaklaşık 100 gün sonra genellikle ortadan kalkar, bundan kısa süre sonra bile heparin ile yeniden karşılaşmanın HIT'in tekrarlamasına neden olması muhtemel değildir. Buna rağmen bu gibi hastalarda heparin kullanımından kaçınılması önerilir(Lubnenow ve diğ. 2004).

2.8. ACT

ACT testi tam kanın aktivatör olarak diatomaceous toprağı (celite) veya kaolin içeren tüpe ilave edilmesi ile yapılır. Tüp içerisindeki aktivatör, intrinsik pıhtılaşma mekanizmasında, pıhtılaşmanın temas bölümüne katkıda bulunmaktadır(Gravlee ve diğ. 1993). ACT elle ya da otomatik olarak Hemochron ve Hemotec gibi sistemleriyle ölçülebilir. ACT ölçümü yapan cihazlar test tüpünü içerisinde 37°C'ye kadar ısıtır ve hastadan alınmış kan eklendikten sonra pıhtılaşma zamanını saymaya başlar. ACT'nin değer aralığı çeşitli çalışmalarda birbirine yakın sonuçlar çıkmakla birlikte 70-120 saniye normal kabul edilmektedir.

Hemochron sisteminde tüp içerisinde aktivatör olarak koalin ya da celite ve küçük demir silindirler bulunur. Bu tüp içine 2 ml. tam kan ilave edilerek tüp cihaz içine yerleştirilmekte cihaz tüpe dönme hareketi uygulamaktadır. Pıhtı oluşmadan önce tüp içerisindeki silindirler yalnız tüpün dibinde dönme hareketi yaparken, pıhtı oluştuğunda demir silindirler magnetik detektörden uzaklaşmakta (demir silindirler tüpün dibinde oluşan pıhtının üstüne çıkmakta) ve böylece demir silindirlerin dönme hareketi bitmektedir. Demir silindirlerin dönme hareketinin bitmesi pıhtılaşmanın gerçekleştiğini ve pıhtılaşma zamanının oluştuğunun işaretidir(Demirkılıç ve diğ. 2008).

Hemotec ACT cihazı koalin içeren iki bölmeli kartuşun her bir bölümüne 0,4 ml. kan ilavesi yapılır. Kan eklendikten sonra kartuş içinde ucunda papatya şeklinde bir aparat bulunan piston yukarıya doğru kalkar ve daha sonra pasif olarak düşer. Pıhtı pistonun düşme hızını yavaşlatır ve foto-optik sistem bu düşme hızını tespit ederek pıhtılaşma zamanını ölçer. Hemotec sistem ACT kartuşları üç farklı tipte bulunmaktadır. Kartuşların heparine duyarlılıkları farklılıklar göstererek farklı doz cevap eğrilerinin oluşmasına neden olmaktadır(Günaydın ve Yılmaz 2008).

Hemotec ACT ile Hemochron ACT ölçümlerinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma olup, bu çalışmalarda yüksek doz heparinin varlığında (300 U/kg) her iki yönteminde klinik olarak uygulanabilir olduğunu, ancak pediatrik hastalarda ve hipotermi uygulanan vakalarda Hemochron ACT sonuçlarının istatistiksel olarak daha yüksek çıktığı bulunmuştur(Horkay ve diğ. 1992). Düşük heparin konsantrasyonu varlığında iki sistem arasındaki farklılık daha da belirgindir(Reich ve diğ. 1992). Hemochron ve Hemotec

sistemlerinin sonuçları arasındaki farklılıklara ek olarak hastaların heparin uygulamasına verdikleri cevaplarda çok büyük değişkenlikler göstermektedir(Mabry ve diğ. 1991). Bu değişkenliğin nedeni ise trombosit faktör 4 (PF-4) ve vitronectin gibi endojen heparin bağlayan protein konsantrasyonundaki farklılıklardır.

KBP'de priming solüsyonunun hasta kanıyla birleşmesinin sağladığı hemodilüsyonun ACT'yi tek başına değiştiremeyeceği için sisteme heparin eklenmelidir. Sisteme heparin yapıldıktan bir kaç dakika sonra ACT ölçümü yapılır. Eksrtakorporeal dolaşımın başlatılması için ACT'nin en az 400-480 sn. üzerinde olması beklenir. ACT yani etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı ölçümü KP'B' de yapılan heparin ve protamin dozunun ayarlanabilmesi için elzemdir.

2.9. KBP' nin Trombositler Üzerine Etkisi

Kardiyopulmoner bypass, trombosit fonksiyonunda ve sayısında geçici bir eksiklik oluşturarak, postoperatif dönemde hemostazın bozulmasına neden olur. Normal plateletler, hasar görmüş bir endotel hücrelerine veya subendotelyal tabakaya yapışma yani adezyon özelliğine sahiptir. Adezyon, endotel yüzeyindeki von Willebrand faktör ile plateletlerdeki glikoprotein (GpIb) reseptörleri arasında köprü formasyonu ile oluşur. Fibrinojene bağlanabilen GpIIb/IIIa kompleksi gibi farklı proteinlere maruziyet sonrası plateletler değişikliğe uğrar. Fibrinojen, platelet adezyonu için önemli bir kofaktördür ve irreversibl(geri döndüremez) agregasyonun oluşması sırasında plateletlerin birbirine bağlanabilmesi için gereklidir. Protein kompleksi olan trombospondin tarafından agregat stabilize edilir. Ayrıca aynı anda vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonu yapan tromboksan A2 salınır(Ferraris ve diğ. 1998).

Kardiyopulmoner bypass esnasında çeşitli nedenlerden dolayı plateletlerde değişiklik meydana gelir.. Bunlar;hipotermi gibi fiziksel faktörler, yabancı yüzeyle temas, kullanılan ilaçlar ve salınan endojen kimyasallar olarak sıralanabilir. İlk olarak priming solüsyonunun neden olduğu hemodilüsyon ile bir miktar erken trombositopeni oluşturulur. Bununla birlikte, mekanik hasar, ekstrakorporeal devreye yapışma ve organlarda sekestrasyon, dolaşımdaki trombosit sayısındaki düşüşü açıklayabilir, bu da başlangıca göre %30 ila %50 olabilir(Weerasinhe ve Taylor 1998).

Trombositlerin KP'B'ye tepkisi karmaşık ve çok faktörlüdür; bypass sırasında hızlı trombosit tüketimi, bilinen agonistlere karşı azalmış reaktivite, plazmadaki α -granül

bileşiklerinin konsantrasyonunda bir artış ve kümelenen trombositlerden salınan stabil tromboksan A2 (tromboksan B) metabolitinde bir artış olarak sıralanabilir. KPB'nin bir sonucu olarak küresel görünüm ve psödopodların gelişimi dahil olmak üzere morfolojik değişiklikler de görülmüştür(Jung ve diğ. 1995).

Ekstrakorporeal dolaşımdan sonra kanama süresinin uzadığı gözlemi, doğrudan bypasssta geçen süre ile ilişkilendirilmiştir; ancak, bu gözlemlerin tam olarak mekanizması açıklanamamıştır(Harker ve diğ. 1990). GpIIb / IIIa kompleksinde eksik olan hastaların trombositlerinin yabancı bir yüzeye bağlanmadığı ve ekstrakorporeal sisteme yapışan proteinlerin öncelikle GpIIb reseptörünün parçalarından oluştuğu görülmüştür. Bu durum, GpIIb / IIIa kompleksinin ekstrakorporeal dolaşımdan etkilenen en olası glikoprotein olduğunu göstermektedir(Kondo ve diğ. 1993).

KPB sırasında aktive olan trombositler hem kendi aralarında hem de lökositlerle birleşir. P-selektin, PSGL-1'i bağlayarak lökosit konjugat oluşumuna katkıda bulunan aktive trombositler tarafından eksprese edilir. Aktive edilmiş trombositler, bu P-selektin / PSGL-1 adhezyon yolunu yapışık monositleri uyarmak için kullanır ve böylelikle proinflamatuvar sitokinler IL-1-, IL-8 ve MCP-1'in salgılanmasına yol açar(Neumann ve diğ. 1997, Weyrich ve diğ. 1996). P-selektin ayrıca monositler tarafından doku faktör ekspresyonunu ve fibrin salınımını indükleyerek trombüsün gelişimine katkıda bulunur(Celi ve diğ. 1994, Palabrica ve diğ. 1992).

Vasküler endotele yapışan aktive plateletlerin nötrofil adezyon ve transmigrasyonunda önemli bir rol oynadıklarına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Endotel hücreleri, CD40 olarak bilinen bir adezyon molekülünü ifade eder ve aktive edilmiş trombositler yüzeylerinde CD40L olarak bilinen tamamlayıcı bir bağlanma molekülünü (ligand) ifade eder. Bu transmembran ligand proteini yapısal olarak TNF-a ile ilişkilidir ve endotelyumun kemokinleri salgılamasını ve başka adezyon moleküllerini eksprese etmesini indükler. Endotelyuma bağlanan trombositlerin etkisiyle sekresyona uğrayan IL-8 ve MCP-1 nötrofiller ve monositler için kemotaktik moleküllerdir. Bu nedenle, endotele bağlı aktive trombositler nötrofil ve monositlerin kümelenmesini başlatabilir(Henn ve diğ. 1998).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında; kardiyopulmoner bypass uygulanmış 20'şer kişiden oluşan iki hasta grubu oluşturulmuş ve toplamda 40 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Verilerin elde edilmesinde hastanemizin veri tabanı sistemi kullanıldı.

3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Açık kalp cerrahisi ve KPB uygulanan erişkin hastalar,
- 18-55 yaş aralığında olan hastalar,
- Vücut ağırlığı 68-80 kg arasında olan hastalar,
- KPB süresi 60-90 dk. olan hastalar,
- Ameliyat süresince ölçülmüş ACT değerini en az 480 saniye olan hastalar,
- Elektif şartlarda operasyona alınan hastalar,

3.2. Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Bilinen bir kanama problemi olan hastalar,
- Acil operasyon geçirmiş hastalar,
- Reoperasyon geçirmiş hastalar,
- Kanseri öyküsü olan hastalar,
- Ameliyat sırasında kaybedilen hastalar,

Sonuçları etkilememesi açısından çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastalar ACT değeri 480-700 arası ve 700 üzeri olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı.

Bu çalışmaya medyan sternotomi yapılarak ile opere edilen, heparin 300 IU/kg yapılan ve ACT 480 üzeri olan hastalar dahil edildi. Kalp – akciğer makinesi Stockert S5(StockertGmbH, Freiburg, Almanya), yetişkin oksijenatör Sorin Inspire (Sorin Group Italia S.r.l.), erişkin tüp set (Bıçakçılar A.Ş, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır.

Prime solüsyonu olarak; isolyte (Eczacıbaşı-Baxter Hastane ürünleri San.Tic.A.Ş), voluven %6 (Fresenius Kabi İlaç San.), heparin (Nevparine, Mustafa Nevzat, İstanbul,

Türkiye), sodyum bikarbonat (% 8.4 molar, Osel, İstanbul, Türkiye), %20 mannitol (Mediflex ,Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye),Metil Prednizolon (Prednol, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye), Sefazolin sodyum (Cezol 1 gr, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

KPB' ye arteriyal ve venöz kanülasyon yapıldıktan sonra 2.4 L /dk / m² akım ile başlandı. Hastaların ortalama arter basınçları 50–70 mmHg olacak şekilde takip edildi. Kros klemp ve antegrad kardiyopleji sonrası hastaların vücut ısısı 30–36 °C olacak şekilde ayarlandı. Çalışmaya dahil edilmiş bütün hastalara aynı anestezi protokolü uygulandı.

Her iki grupta da kardiyopleji solüsyonu içeriği, veriliş tekniği ve akımı aynı şekilde ayarlandı ve uygulandı. Kan kardiyoplejisi, kristaloid kardiyopleji solüsyonu ile oksijenize kanın karışımı ile hazırlanmıştır. Her iki grupta da diastolik kardiyak arrest, 22,5-25 mEq/Lt potasyum içerikli 32-34°C 'deki kan kardiyoplejisinin, aort kökü basıncı 40- 50 mmHg olacak şekilde antegrad yoldan 10 cc/kg dozunda verilmesiyle sağlanmıştır. Daha sonra kardiyopleji solüsyonu antegrad olarak 10 cc/kg dozunda, potasyum içeriği 20 mEq/Lt olacak şekilde aralıklı olarak her 20 dakikada bir izotermik olarak uygulanmıştır.

Operasyon boyunca hastaların ACT değeri 20-30 dk. aralıklarla ölçülmüştür. İdrar, ortalama arter basıncı ve kan gazı parametreleri düzenli kayıt altına alındı. KPB sonlandırılınca protamin ile nötralize edilen hastalar dekanüle edildi. Entübe şekilde KVC yoğun bakım ünitesine transfer edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler arasındaki değişim eşleşmiş grup t-testi ile analiz edilmiştir. Gruplu değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Cinsiyet ile Grup Arasındaki İlişki

| Cinsiyet | Grup | | | | | | X ² /p |
|----------|------|--------|----|--------|--------|--------|----------------------------------|
| | 1 | | 2 | | Toplam | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Erkek | 14 | %70,0 | 13 | %65,0 | 27 | %67,5 | X ² =0,114 p=0,500 |
| Kadın | 6 | %30,0 | 7 | %35,0 | 13 | %32,5 | |
| Toplam | 20 | %100,0 | 20 | %100,0 | 40 | %100,0 | |

Cinsiyet ile grup arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=0,114$; $p=0,500>0,05$). Grubu 1 olanların 14' ünün (%70,0) erkek, 6' sının (%30,0) kadın; Grubu 2 olanların 13' ünün (%65,0) erkek, 7'si (%35,0) kadın olduğu görülmektedir.

Tablo 4.2. Demografik ve operatif veriler

| Gruplar | 1 (n=20) | | 2 (n=20) | | t | sd | p |
|---------------|----------|------|----------|------|---------|----|--------------|
| | Ort | Ss | Ort | Ss | | | |
| Yaş | 46,7 | 6,4 | 45,6 | 8,8 | 0,449 | 38 | 0,656 |
| Kilo | 72,0 | 6,7 | 73, | 6,2 | -0,872 | 38 | 0,388 |
| Pre-op. PLT | 263,7 | 92,6 | 278,7 | 87,1 | -0,529 | 38 | 0,600 |
| Post-op. PLT | 239,5 | 83,5 | 253,3 | 81,1 | -0,528 | 38 | 0,601 |
| ACT | 558,7 | 64,1 | 804,4 | 65,3 | -12,001 | 38 | 0,000 |
| KPB süresi | 74,9 | 10,1 | 78,1 | 9,6 | -1,020 | 38 | 0,314 |
| Düşüş Oranı | 8,55 | 3,2 | 8,7 | 3,2 | -0,196 | 38 | 0,846 |
| Düşüş Miktarı | 24,1 | 11,8 | 25,4 | 9,5 | -0,381 | 38 | 0,705 |

Bağımsız Gruplar T-Testi

Gruplar arasında demografik ve operatif veriler açısından istatistiksel bir farklılık yoktur. Hastaların gruplara göre ACT değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($t_{(38)}=-12,001$; $p=0,000<0,05$). Grup 2' nin ACT değeri ($\bar{x}=804,4$), Grup 1' in ACT değerinden ($\bar{x}=558,7$) yüksek bulunmuştur.

Hastaların yaş, kilo, KPB süresi, düşüş oranı, düşüş miktarı değerleri grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

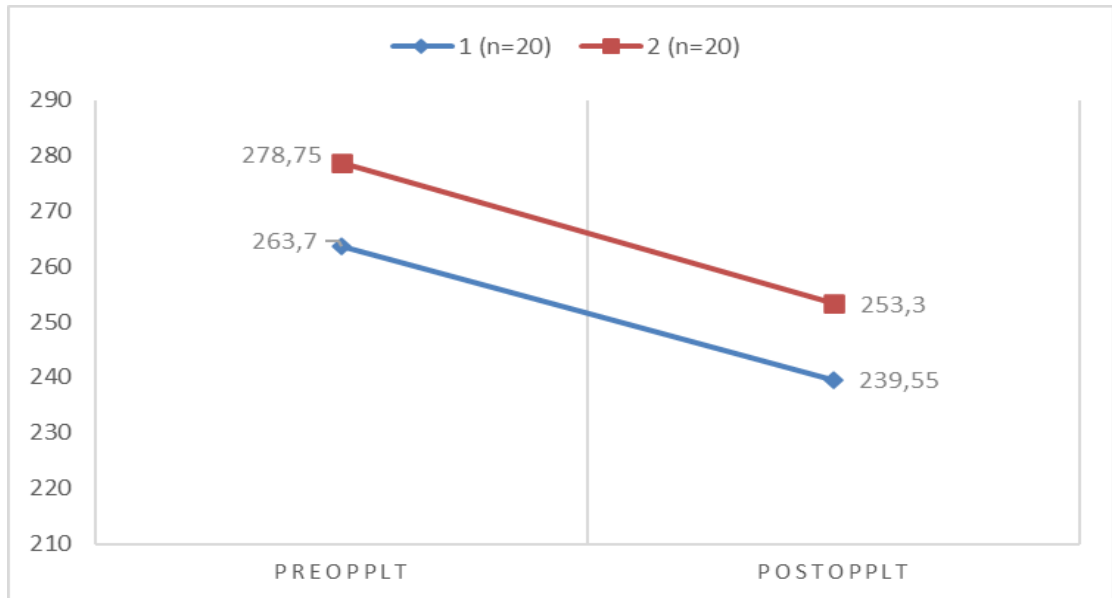
Tablo 4.3. PLT değerlerinin Gruplara Göre Farklılaşma Durumu

| Gruplar | 1 (n=20) | | 2 (n=20) | | t | p |
|--------------|----------|--------|----------|--------|--------|-------|
| | Ort | Ss | Ort | Ss | | |
| PRE-OP. PLT | 263,700 | 92,661 | 278,750 | 87,151 | -0,529 | 0,600 |
| POST-OP. PLT | 239,550 | 83,595 | 253,300 | 81,144 | -0,528 | 0,601 |
| t | 9,089 | | 11,904 | | | |
| p | 0,000 | | 0,000 | | | |

Hastaların preoperatif PLT, postoperatif PLT değerleri grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup 1 de preoperatif PLT değerine ($\bar{x}=263,700$) göre postoperatif PLT değerindeki ($\bar{x}=239,550$) düşüş anlamlı bulunmuştur($p=0,000<0,05$).

Grup 2 de preoperatif PLT değerine ($\bar{x}=278,750$) göre postoperatif PLT değerindeki ($\bar{x}=253,300$) düşüş anlamlı bulunmuştur($p=0,000<0,05$).



Şekil 4.1. Diyagram

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ekstrakorporeal dolaşım devrelerinin kardiyak cerrahisinde önemli bir yeri vardır. Yaygın olarak kullanılan bu devreler, yabancı yüzey temasından dolayı hemostatik dengeyi bozmaktadır. Kanın non-endotelial yüzey ile teması, oksijenatörün oluşturduğu shear stresi, prime solüsyonundan kaynaklanan hemodilüsyon, priming sırasında ve kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan farmakolojik ajanlar, kalp-akciğer makinasının oluşturduğu mekanik travma ve heparinizasyon, hem kanda, hem de doku ve organlarda bir kaos oluşturmaktadır. Kardiyopulmoner bypassın ve devre elemanlarının etkileri hakkında birçok çalışma yayınlanmıştır ve yayınlanmaya devam etmektedir.

Normal hemostazda endotel, protrombotik sistemle antikoagülanlar arasındaki ilişkiyi regüle eder. Kanın non-endotelial ekstrakorporeal devre yüzeyiyle teması sonucu protrombotik duruma yatkınlık ortaya çıkar (Ontaneda 2018). Kardiyopulmoner bypassa en sık kullanılan antikoagülan heparindir ve heparinin etkisi yeterli miktarda antitrombine bağlıdır. Verilen dozun yalnızca 1/3'ünün antitrombine bağlandığı ve oluşan kompleksin trombin aktivasyonunu, faktör X aktivasyonunu ve düşük oranlarda faktör IX, XI ve XII aktivasyonlarını inhibe ettiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Coughlin 2015, Eytan 2018).

Kanın, non-endotelial yüzeyle temasının önce trombin sonrasında fibrin oluşumuna devamında da plazminojen aktivasyonuna neden olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Kardiyopulmoner bypass başlangıcından beş dakika sonra trombin oluşumunun 20 kat arttığı bir trombin patlamasının yaşandığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, trombindeki bu artışın kanın non-endotelial yüzeyle teması sonucu hemostatik olmayan bir süreç olduğu şeklinde tartışmışlardır (TOK 2019).

Aktive edilmiş pıhtılaşma süresi (ACT), intrinsik yolağın aktivatörleri tarafından başlatılan pıhtı oluşumuna kadar geçen süre olarak tanımlanır ve heparin kullanan birçok prosedür sırasında antikoagülasyonu izlemek için kullanılır (Avandeno ve Ferguson 1994). Hipotermi, hemodilüsyon ve trombosit gibi birçok faktör ACT düzeyini etkileyebilmektedir (Kaplan 2008). ACT tespiti için çeşitli cihazlar kullanılabilir. Cihazlar ölçüm yöntemleri açısından farklılık gösterebilmektedir. Lee ve ark., yaptıkları çalışmada iki farklı

ACT cihazını karşılaştırmış genel olarak birbirleriyle korele olduklarını gözlemlemişlerdir (Lee 2017).

Yaptığımız çalışmada trombosit düzeyinin ACT'den bağımsız olarak azaldığını tespit ettik. Hem Grup I'de ($p=0,000$) hem de Grup II'de ($p=0,000$) postoperatif trombosit düzeyi preoperatif trombosit düzeyine oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş göstermiştir. Grupların kendi içindeki bu anlamlı düşüşe karşılık gruplar arasında herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Trombosit düzeyinin her iki gruptaki istatistiksel olarak anlamlı düşüşün sebebinin ACT düzeyi değil kardiyopulmoner bypassın ve ekstrakorporeal dolaşım devre elemanlarının etkisiyle oluştuğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz sonuçlar ve yaptığımız ve yaptığımız literatür taraması bu fikrimizi desteklemektedir.

Ranucci ve arkadaşlarının 2017 yılında kardiyopulmoner bypass geçirmiş 793 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, hastaları hemodilüsyon oranına göre üç gruba ayırmış ve trombosit düzeyi ve koagülasyon durumlarını incelemişlerdir. Hemodilüsyon arttıkça koagülasyon yeteneğinin zayıfladığını buna bağlı olarak postoperatif dönemde kanamanın arttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu bulguları hemodilüsyonun dolaylı etkilerinden kaynaklı olduğu şeklinde tartışmışlardır (Ranucci ve diğ. 2017).

Ekstrakorporeal membran oksijenatörü (ECMO) ve kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda trombositopeni ve heparin indüklü trombositopeni karşılaştırması yapan Arachchillage ve ark (2020), ECMO'da trombositopeninin daha sık oluştuğunu belirlemişlerdir. Kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak postoperatif 1. günde azalan trombosit düzeyi postop 5. günde preoperatif düzeylerine ulaşmıştır (Arachchillage ve diğ. 2020).

Ho ve arkadaşlarının 2019 yılında, 3010 hasta ile yaptıkları çalışmada kardiyak cerrahi hastalarında görülen yan etkiler ile trombosit disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Her iki grupta da birbirinden bağımsız olarak trombosit disfonksiyonu tespit eden araştırmacıları bu bulguları kardiyak cerrahi sırasında ortaya çıkan yaygın hemostatik aktivasyonun postoperatif süreçte önemli komplikasyonlara yol açabileceği şeklinde tartışmışlardır (Ho ve diğ. 2019).

Griffin ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada kardiyak cerrahi geçirmiş 2362 hastada trombosit düzeyi ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmamızla uyumlu olarak kardiyopulmoner bypassın trombosit düzeyini önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Trombosit düzeyindeki bu azalışın ekstrakorporeal devre elemanlarının neden olduğu trombosit aktivasyonu ve membran oksijenatörün neden olduğu shear stresinden kaynaklanan nedenlerle meydana geldiği şeklinde tartışmaktadırlar (Griffin ve diğ. 2020).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ışığında, trombosit düzeyindeki azalmanın ACT düzeyiyle ilişkili olmadığını; ekstrakorporeal devre elemanları, membran oksijenatörün oluşturduğu shear stresi, priming, heparinizasyon ve kanamaya bağlı olarak oluşan hemodilüsyon sebepleriyle oluştuğunu düşünmekteyiz.

Hasta sayısının azlığı, uygun hasta bulunmasında güçlük çekilmesi, bazı olgularda ACT ölçümlerinin her iki grubunda değer aralıklarında yer alması, intraoperatif dönemde ACT'nin yanı sıra aPTT'nin ve postoperatif dönemde bir diğer koagülasyon belirteci olan faktör 10 (FXa) düzeyinin bakılamaması, ek olarak trombosit fonksiyon testi olan tromboelektrogram (TEG) ölçümü yapılamaması çalışmamızın kısıtlayıcı unsurlarındandır.

Sonuç olarak, kardiyopulmoner bypassın neden olduğu trombosit sayısındaki değişiklik ile ilgili ileri çalışmalar yapılması gerektiğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

AÇIK, B. (2014) Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Homosistein, vitamin B12, Folik Asit Seviyelerinin Değişimi ve Birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, 52-59.

AKSOYEK, A. (2004) *Turkiye Klinikleri J Cardiovascular 70 Surgery* 2004, 5.

ARACHCHILLAGE, D.R.J., LAFFAN M., KHANNA S., et al. (2020) Frequency of thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation compared with cardiopulmonary bypass and the limited sensitivity of pretest probability score. *Crit Care Med* 2020;48, 371-379.

AVENDANO, A., FERGUSON, JJ.(1994) Comparison of Hemochron and HemoTec activated coagulation time target values during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23, 907–910.

BOONSTRA, PW., VAN Lmhoff, GW., EYSMAN, L., KROOSTRA, GJ., VAN DER HEIDE, JN., KARLICZEK, GF., WILDEVUUR, CR. (1985) Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiectomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* ; 89(6), 900-6.

BROOKER, RF., BROWN, WR., MOODY, DM., HAMMON, JW Jr., REBOUSSİON, DM., DEAL, DD., GHAZİ-BIRRY, HS., SPUMP, DA. (1998) Cardiectomy Suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*;65(6), 1651-55.

CELI, A., PELLEGRINI, G., LORENZET, R., et al. (1994) P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* ;91(19), 8767-8771.

COUGHLIN, M.A., BARTLETT, RH (2015) Anticoagulation for extracorporeal life support: direct thrombin inhibitors and heparin. *ASAIO Journal* 2015, 652-655.

DEMİR, M., DURAN, E., YIGITBASİ, O., VURAL, O., KURUM, T., YUKSEL, M., TURGUT B, WALENGA, JM., FAREED, J. (2007) Incidence of antiheparin-platelet factor 4 antibodies and heparin-induced thrombocytopenia in Turkish patients undergoing cardiac surgery. *Clin Appl Thromb. Hemost.* 13(3), 279-84.

DEMİRKILIÇ, U. GUNAYDIN, S., DOGANCI, S. (2015) Ekstrakorporeal Dolaşım, *Türkiye Klinikleri Yayın*, Ankara, 2-114.

ESATO, K., EISEMAN, B. (1975) *Experimental Evaluation Of The Gore-Tex Membrane Oxygenator. Journal of Thorac Cardiovasc Surg ; 69, 690-697.*

FERRARIS, VA., FERRARIS, SP., SINGH, A., et al. (1998) The platelet thrombin receptor and postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg ;65(2), 352-358.*

EYTAN, D., BITTERMAN, Y. ANNICH, G.M. (2018) VV extracorporeal life support for the Third Millennium: will we need anticoagulation? *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 5), 698-706.

GRAVLEE, GP., DAVIS, RF., UTLEY JR. (1993) Davies LK. *Hypothermia: physiology and clinical use. In Cardiopulmonary Bypass.* Williams & Wilkins, 140.

GRAVLEE, GP., DAVIS, RF., KURUSZ, M., UTLEY, JR. (2000) Tayama E, Raskin SA, Nosé Y. Blood pumps. In: *Cardiopulmonary bypass, Principles and practice.* 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Williams, 37-48.

GRAVLEE, GP., DAVIS, RF., STAMMERS, AH., UNGERLEIDER, RM. (2008) *Cardiopulmonary Bypass:Principles and Practice, 3rd Edition.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 8-16.

GRAVLEE, GP. (1993) Anticoagulation for cardiopulmonary bypass in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass.* Baltimore, *Williams & Wilkins*, 340.

GRIFFIN, B.R., BRONSERT, M., REECE T.B., et al. (2020) Thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2020;11, 50-7.

GÜNAYDIN, S., YILMAZ, S. (2008) *Ekstrakorporal devrelerin dizayn ve temel prensipleri enstrumantasyon.* Editör: Demirkılıç U. Ekstrakorporal dolaşım. Ankara Eflatun Yayınevi, 183-193.

HARKER, LA., MALPASS, TW., BRANSON, HE., et al. (1980) Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass, acquired transient platelet defect associated with alpha granule release. *Blood*;56, 824-834.

HENN, V., SLUPSKY, JR., GRAFE, M., et al. (1998) CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* ;391(6667), 591-594.

HESSEL, EA., EDMUNDS, LH. JR. (2003) Extracorporeal Circulation: Perfusion Systems in Cardiac Surgery in the Adult Edited by: Cohn LH,Edmunds LH Jr. *New York: McGraw-Hill*, 317-338.

HIGH, KM., BASHEIN, G., KURUSZ, M.(2000) Principles of oxygenator function:Gas Exchange, heat transfer, and operation. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. *Cardiopulmonary bypass. Principles and practice. 2nd ed.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 49-68.

HO, L.T.S., LENIHAN, M., MCVEY M.J., KARKOUTI K. (2019) The association between platelet dysfunction and adverse outcomes in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2019;74, 1130–1137.

HORKAY, F., MARTIN, P., RAJAH, M., WALKER, DR. (1992) Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* ;53, 822-826.

JOHN, G., KELTON and THEODERO E. (2008) Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*; 112, 2607-2616.

JUNG, G., ELKOUBY, A., et al. (1995) Modifications of platelet shape changes and ATP release during cardiopulmonary bypass. *Haemostasis*;25(4), 149-157.

KAPLAN, J.A.(2008) Essentials of cardiac anesthesia. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 267.

KOUCHOUKOS, NT., BLACKSTONE, EH., DOTY, DB., HANLEY, FL., KARP, RB. (2003) Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In:Kirklin/Barratt- Boyes.Cardiac Surgery. *Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications.* Philadelphia:Churchill Livingstone, 66-130.

KONDO, C., TANAKA, K., TAKAGI, K., et al. (1993) Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteins. *ASAIO J*;39(3), 550-553.

KUITUNEN, AH., SALMENPERI, MT., HEINONEN, J., et al. (1991) Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardio thorac Vase Anesth.* 5, 221-226.

LIVESAY, SA., LENNOX, SC. (1992) Historical aspects. In: Kay PH editor. *Techniques inextracorporeal circulation*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1-8.

LUBENOW, N., EICHLER, P., LIETZ, T., et al.(2004) Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004, 3072–3077

MABRY, CD., THOMPSON, BW., READ, RC., CAPPBELL, GS. (1991) Activated clotting time monitoring of intraoperative heparinization: Our experience and comparison of two techniques. *Surgery* ; 90, 889-895.

Melrose DG. (1986) A history of cardiopulmonary bypass In: Taylor KM.ed, *Cardiopulmonarybypas*. London:Chapmanand Hall ltd, 1-7.

MITCHELL, SJ., WILCOXX T., GORMAN, DF. (1997): *Bubble generation and venous air filtration by hard-shell venous reservoirs: a comparative study*. *Perfusion*;12(5), 325-33.

NEUMANN, FJ., MARX, N., GAWAZ, M., et al. (1997) Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation*;95(10), 2387-2394.

ONTANEDA, A., ANNICH, G.M. (2018) Novel surfaces in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Frontiers in Medicine* 2018;5, 321

ÖRER, A. & OTO, Ö. (1999) Dünden Bugüne Kalp Cerrahisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 7, 153-160.

PALABRÍCA, T., LOBB, R., FURIE, BC., et al. (1992) Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* ;359(6398), 848-851.

RANUCCI, M., BARYSHNIKOVA, E., CIOTTI, E., et al. (2017) Hemodilution on cardiopulmonary bypass: thromboelastography patterns and coagulationrelated outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017;31, 1588-1594.

REICH, DL., ZAHL, K., PERUCHO, MH., THYS, DM., (1992) An evaluation of two activated clotting time monitors during cardiac surgery. *J Clin Monit*; 8, 33-36.

SHANTSILA, E., GREGORY, Y. and BEND, H. (2009) Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Contemporary Clinical Approach to Diagnosis and Management. *Chest, Jun* ; 135, 1651 - 1664.

STEPHANSON, LW. COHN, LH., EDMUNDS, LH. (2003) History of cardiacsurgery. In: Cardiac surgery in the adults. 3 ed. NewYork : McRAW-HILL *Medical Publishing Division*, 3-31.

TAYLOR, KM., BAİN, WH., MAXTED, KJ., HUTTON, MM., MCNAB. WY. (1978) Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. *J.Thorac Cardiovascular Surg* 75, 569-73.

TOK, M. (2019) Kardiyopulmoner bypassın trombosit agregasyonu ve fibrinolizis üzerine etkisi. Doktora tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, Türkiye, 2019.

WARKENTIN, T., GREINACHER, A., KOSTER, A., et al.(2008) Treatment and prevention of heparin induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(suppl), 340-380.

WEERASINGHE, A., TAYLOR, KM. (1998) The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*;66(6), 2145-2152.

WEYRICH, AS., ELSTAD, MR., MCEVER, RP1, et al. (1996) Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest*; 97(6), 1525-1534.