

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE DÜŞÜK VE YÜKSEK ACT
GRUPLARININ POSTOPERATİF DRENAJ VE KAN
TRANSFÜZYONU ACISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. BERKE ÖZKAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF.DR. ÖZTEKİN OTO

İzmir 2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve katkıda bulunan hocalarıma; başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Öztekin Oto olmak üzere Sayın Prof. Dr. Hüdai Çatalyürek, Sayın Prof. Dr. Baran Uğurlu, Sayın Prof. Dr. O. Nejat Sariosmanoğlu, Sayın Prof. Dr. Özalp Karabay, Sayın Prof. Dr.E.Erdem Silistreli, Sayın Prof. Dr. A. Cenk Erdal ve Prof. Dr. S. Kıvanç Metin'e,

Emek, destek ve hoşgörleriyle bana katkısı olan poliklinikte, serviste, ameliyathanede ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren canım anneme ve canım babama,

Sevgilerini ve desteklerini hiç eksik etmeyen sevgili annem ve babam Saniye Özserim ve Salim Özserime,

Sevgili bacanağım Hasan Hayri Gültekin ve sevgili eşi Özden Gültekin'e

Can yoldaşım, nefesim, Barkın'ımın annesi Gökçen Özkan'a

Teşekkürü borç bilir, saygı ve sevgilerimi sunarım

Berke ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ.....	II
GRAFİK DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER	7
3.GEREÇ VEYÖNTEM	17
3.1.İstatistiksel Analiz	17
3.2.Hasta Bilgileri	18
4.BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA	29
6.KAYNAKLAR.....	34

TABLO DİZİNİ

Tablo1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayıları

Tablo2.Çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo 3. Çalışmadaki hastaların peroperatif en yüksek ACT değerine göre gruplandırılmaları

Tablo4. Uygulanan cerrahi operasyonların cerrahi gruplar halinde dağılımı

Tablo5. Peroperatif en yüksek ACT değerine göre hasta yaşlarının dağılımı

Tablo 6. Gruplar arasında hasta ağırlıkları dağılımı

Tablo 7. Hastaların vücut yüzey alanı dağılımı

Tablo 8. Hastaların kardiyopulmoner bypass süreleri

Tablo 9. Hastaların aortik kros klemp süreleri

Tablo 10. Hastaların postoperatif ilk gün drenajları

Tablo 11. Hastaların postoperatif birinci gün eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Tablo 12. Hastaların eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Tablo 13. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Grupların yaşlarının karşılaştırılması

Grafik 2. Gruplar arasında ağırlık dağılımı

Grafik 3. Hastaların vücut yüzey alanı dağılımı

Grafik 4. Hastaların kardiyopulmoner bypass süreleri

Grafik 5. Hastaların aortik kros klemp süreleri

Grafik 6. Hastaların postoperatif birinci gün drenajları

Grafik 7. Hastaların eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Grafik 8. Hastaların birinci gün eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Grafik 9. Hastaların postoperatif yoğun bakım kalış süreleri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı

Şekil 2. Heparinin kimyasal yapısı

KISALTMALAR

ACT: Aktif pıhtılaşma zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASD: Atrial septal defekt

AT: Antitrombin

CC: mililitre

Da: Dalton

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

ECMO: Extrakorporeal membran oksijenizasyonu

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

FI: Faktör 1

FII: Faktör 2

FIII: Faktör 3

FIV: Faktör 4

FIX: Faktör 9

FV: Faktör 5

FVI: Faktör 6

FVII: Faktör 7

FVIII: Faktör 8

FX: Faktör 10

FXI: Faktör 11

FXII: Faktör 12

HIT: Heparin ilişkili trombositopeni

Htc: Hematokrit

KABG: Koroner arter bypass greft

Kg: Kilogram

KPB: Kardiyopulmoner bypass

L: Litre

Mg: Miligram

mmHg: Milimetre civa

IU: Enternasyonal ünite

PaO2: Deniz seviyesinde parsiyel oksijen basıncı

pH: Hidrojenin Gücü

PT: Protrombin zamanı

Rpm: Dakikadaki devir sayısı

TF: Doku faktörü

t-PA: Doku plasminojen aktivatörü

VSD: Ventriküler septal defekt

ÖZET

Açık Kalp Cerrahisinde Düşük ve Yüksek ACT gruplarının Postoperatif Drenaj ve Kan Transfüzyonu Açısından Karşılaştırılması

Berke Özkan, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

Amaç: Kan damar dışına çıktığında ya da vücut dışı yüzeylerle temas ettiğinde koagülasyon kaskadı başlamakta ve pıhtılaşmaktadır (1,4,13,14,16). 1916 'da heparin molekülünün bulunması kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniğinin uygulanmasında vazgeçilmez bir rol oynamış ve ilk KPB' dan beri kullanılagelmiştir. Günümüzde KPB' da heparinin antikoagülasyon etkinliğini değerlendirmek için alternatif yöntemlerden biri olan ve kısa sürede sonuç veren bir laboratuvar testi olan Activated Clotting Time (ACT) testi kullanılmaktadır (28,29,30,31,32). KPB süresince gereğinden fazla antikoagüle edilmiş bir hasta kanamaya yatkın olacağından cerrahi dışı kanamalar ile mortal ya da morbid sonuçlar oluşabileceği gibi bunun aksi durumda hastalarda hemostaz nedeniyle tromboembolik olaylar gelişebilmekte ve yine mortal ya da morbid sonuçlar doğabilmektedir (48). Açık kalp cerrahisinde kan korunması için kanıta dayalı kılavuzlar bulunmasına rağmen KPB 'da antikoagülasyonun klinik yönetimi standart değildir (47). Bu açıdan KPB' da ideal ACT değeri açısından evrensel bir fikir birliği yoktur. Pek çok merkezde KPB' da 400 - 480 saniyelik ACT üzerine çıkılması KPB için hedef olarak belirlenmektedir (41,42). Uzun yıllardır KPB ile açık kalp cerrahisi uygulanan pek çok merkezde, ampirik belirlenmiş ve evrensel kabul görmüş olan 300IU/kg dozunda heparin KPB'a geçilmeden önce uygulanmakta olup bu doz bazen peroperatif yüksek ACT değerlerine yol açabilmektedir (48). Her ne kadar KPB sonunda dolaşımdaki heparin protamin ile antagonize edilse de peroperatif yüksek ACT ile izlenen hastalarda bu durum postoperatif dönemde fazla drenaja ve kan transfüzyon ihtiyacına yol açabilmekte ve uzamış yoğun bakım süresine neden olabilmektedir. Amacımız KPB 'da 400-650 saniye aralığında tutulan ACT ile takip edilmiş hastaların 650 saniye ve üzerindeki ACT ile takip edilenlere göre postoperatif birinci gün drenajlarını, postoperatif kan transfüzyon ihtiyaçlarını ve yoğun bakım kalış sürelerini retrospektif kesitsel olarak karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi geçirmiş ve kardiyopulmoner bypass' a alınmış olan 18 yaş üzeri 192 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastane bilgi işletim sistemi taranmış, perfüzyonist arşivleri ve sözkonusu hastalara dair yoğun bakım

izlemleri taranarak hastaların kilosu, vücut yüzey alanı, geçirdiği operasyon, kardiyopulmoner bypass süresi, kros klemp süresi, cinsiyeti, yaşı, kardiyopulmoner bypass da en yüksek ACT değeri, verilen heparin dozu, verilen kan miktarı, postoperatif birinci gün drenaj miktarı ve postoperatif dönemde yoğun bakım kalış süreleri kayıt altına alınmıştır. Bu çalışmada, açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass uygulanan 18 yaş üzeri hastalarda, peroperatif 30 dakikada bir ACT kontrolü yapılarak sık heparin monitörizasyonu sağlanmıştır. Hastaların kardiyopulmoner bypass öncesi antikoagülasyonuna 200IU/kg dozunda heparin yapılarak başlanmıştır. KPB için 400 saniyelik ACT değeri elde edilemediğinde 50IU/kg ek doz heparin yapılmış ve peroperatif ölçülen en yüksek ACT değeri 650 saniyenin altında olan hastalar grup 1 olarak belirlenmiştir. Kardiyopulmoner bypass öncesinde 300IU/kg dozunda heparinize edilmiş ve peroperatif ölçülen en yüksek ACT 650 saniyenin üzerinde seyreden hastalar ise grup 2 olarak belirlenmiştir. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların postoperatif birinci gündeki drenajları, bu hastaların postoperatif kan transfüzyon ihtiyaçları ve yoğun bakım yatış süreleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Gruplar yaş açısından ($p=0,126$), ağırlık açısından ($p=0,526$), vücut yüzey alanı açısından ($p=0,762$), kardiyopulmoner bypass süresi açısından ($p=0,415$), aortik kros klemp süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,387$).

Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif birinci gün drenaj açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$), peroperatif ACT<650 saniye olan gruptaki hastaların postoperatif birinci gün drenajları diğer gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az saptanmıştır.

Yine hastaların postoperatif dönemde aldığı eritrosit süspansiyon sayıları karşılaştırıldığında, grup I (peroperatif en yüksek ACT<650 saniye olan)'deki hastaların aldığı kan miktarı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde diğer gruptan daha az bulunmuştur. ($p=0.000$).

İki grup arasında postoperatif yoğun bakım kalış süreleri karşılaştırıldığında ise yine peroperatif grup I' deki hastaların daha az postoperatif yoğun bakım yatış süreleri olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır ($p=0.015$).

Sonuç: Çalışmamızda KPB 'da hastaların peroperatif ACT değerlerinin 400 ile 650 saniye arasında tutulmasının postoperatif birinci gün drenaja, postoperatif kan transfüzyon ihtiyacına ve de yoğun bakım kalış sürelerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

Comparison of Short and Prolonged ACT Groups During Cardiopulmonary Bypass About Postoperative Drainage and Blood Transfusion

Berke Özkan, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

Objective: Coagulation cascade starts with any exangnation or any contact of blood with an extracorporeal surface (1,4,13,14,16). Since invention of heparin molecule in 1916, it has been an essential application for cardiopulmonary bypass (CPB). Nowadays during CPB we have been using Activated Clotting Time (ACT) test because it results quicker than other laboratory tests to evaluate anticoagulation of heparin (28,29,30,31,32). During CPB, high anticoagulation levels would result with unexpected high rate non-surgical bleeding. However lower anticoagulation doses would end up with high rate of tromboembolic events. Both situations can be related with high mortality or morbidity (48). There has been guidelines about blood conservation in cardiac surgery but clinical management of anticoagulation during CPB is not standartized (47). In this respect, so far there has not been an ideal universal ACT value. Most clinics sets ACT target as above 400 - 480 seconds during CPB (41,42). Over the years most clinics apply 300 IU/kg dose heparin regimen which has been empirically advanced and universally accepted for CPB to reach target ACT values, but this regimen sometimes can lead to higher ACT values (48). This situation may cause to more postoperative bleeding, more postoperative blood transfusion and prolonged intensive care staying, although heparin is antagonized with protamine at the end of CPB. In this study we would like to compare retrospectively patients under went open heart surgery whom ACT's during CPB were 400-650 seconds with the patients whom ACT's were 650 seconds and higher during CPB.

Materials and Method: In this study 192 patients under went CPB over age 18 between October 2014 and May 2014 retrospectively evaluated. Hospital operating system and archives were browsed, perfusion notes and intensive care unit notes were scanned, patient weight, operation made, body surface area, CPB time, aortic cross clamp time, gender, age, maximum ACT time during CPB, heparin dose managed, blood transfusion amount, postoperative first day dranige and intensive care duration has recorded. In this study, patients over age 18 under went CPB evaluated. Patients whom anticoagulation had started with 200 IU/kg heparin dose regimen with ACT range between 400 and 650 seconds during

CPB represented as group I. 50 IU/kg additional heparin dose had been applied when ACT during CPB recorded below 400 seconds. Patients whom anticoagulation had started with 300 IU/kg heparin dose regimen with ACT range 650 seconds and higher during CPB represented as group II. Those two groups compared for postoperative first day drainage, postoperative blood transfusion amount and intensive care unit staying.

Findings: No significant difference were found between two groups regarding ages ($p=0,126$), weights ($p=0,526$), body surface areas ($p=0,762$), CPB durations ($p=0,415$), aortic cross clamp times ($p=0,387$) are compared. There are statistical revealance between two groups for postoperative first day drainage ($p=0,000$), postoperative blood transfusion amount ($p=0,000$) and intensive care duration ($p=0,0015$) which favor for the group whom ACT range during CPB is 400-650 seconds.

Result: In this study, patients during CPB with ACT range between 400 and 650 seconds favors for less postoperative first day drainage, postoperative blood transfusion and intensive care unit staying.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) kalp cerrahisi sırasında kalp ve akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen, kanın oksijenizasyonunu sağlayan ve dolaşım için gerekli debiyi sağlayan bir tekniktir. Bu tekniğin uygulanışı dolaşımdaki kanın fizyolojik dolaşım dışına aktarılması, yapay hatlardan geçişini ve tekrar dolaşıma katılmasını gerektirmektedir. Kan vücut dışında ya da vücut dışı yüzeylerle temas ettiğinde koagülasyon kaskadı başlamakta ve kan pıhtılaşmaktadır (1,4,13,14,16). 1916 'da heparin molekülünün bulunması bu tekniğin uygulanmasında vazgeçilmez bir rol oynamış ve ilk KPB' dan beri kullanılagelmiştir. Bunun için kardiyopulmoner bypassta hastalar heparinize edilmektedir ve kardiyopulmoner bypass sonlandırıldığı ve antikoagülasyona ihtiyaç kalmadığı durumda ise dolaşımdaki heparin, protamin ile antagonize edilmektedir (43). Kardiyopulmoner bypassta antikoagülasyonu değerlendirmek için çeşitli analiz yöntemleri ve laboratuvar gereçleri geliştirilmiş olup bunu ne derecede başarıldığını göstermeyi hedeflemektedir. Geleneksel olarak heparini monitorize etmekte kullanılan bir laboratuvar testi olarak aPTT açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypassta yeterli antikoagülasyona erişildiğinin test edilmesinde kısa sürede sonuç vermediği için kullanılamamaktadır. Bunun yerine, alternatif yöntemlerden biri olan ve çok daha kısa sürede sonuç veren bir başka laboratuvar testi; Activated Clotting Time (ACT) testi kullanılmaktadır (28,29,30,31,32). Heparinize kanın cam bir tüpte Kaolin (Alüminyum Sitrat) gibi bir aktivatör yüzey ile teması sağlanarak kaç saniyede pıhtılaştığı gözlemine dayanan ve farklı aktivatörler ile de uygulanabilen bir test olan ACT günümüzde açık kalp cerrahisinde hastaların heparin ile antikoagülasyonu hakkında kantitatif bilgi sunmaktadır (25). KPB süresince gereğinden fazla antikoagüle edilmiş bir hasta kanamaya yatkın olacağından cerrahi dışı kanamalar ile mortal ya da morbid sonuçlar oluşabileceği gibi aksine KPB süresince yeterli antikoagülasyon elde edilemeyen hastalarda hemostaz nedeniyle tromboembolik olaylar gelişebilmekte ve yine mortal ya da morbid sonuçlar doğabilmektedir (48). Kan korunması için kanıta dayalı kılavuzlar bulunmasına rağmen KPB 'da antikoagülasyon klinik yönetimi standart değildir (47). Klinik uygulamada heparin duyarsızlığından antitrombin III eksikliğine ya da heparin bağlayan proteinler ve heparin formülasyonunun kendisi gibi nedenlerle antikoagülasyon ve heparin yanıtı karmaşık hale gelebilmektedir (24). Bu açıdan KPB' da niceliksel olarak heparin ile antikoagülasyon miktarı yani KPB'da ideal ACT değeri açısından evrensel bir fikir birliği yoktur. Çoğu merkezde 400 - 480 saniyelik ACT üzerine çıkılması KPB için hedef olarak belirlenmektedir ve açık kalp cerrahisi uygulanmaktadır (41,42). Uzun yıllardır KPB ile açık kalp cerrahisi

uygulanan çoğu merkezde, ampirik gözlemler ile belirlenmiş ve evrensel kabul görmüş olan 300IU/kg dozunda heparin KPB'a geçilmeden önce uygulanmakta olup bu doz bazen peroperatif yüksek ACT değerlerine yol açabilmektedir (48). Her ne kadar KPB sonunda dolaşımdaki heparin protamin ile antagonize edilse de peroperatif yüksek ACT ile izlenen hastalarda bu durum postoperatif dönemde fazla drenaja ve kan transfüzyon ihtiyacına yol açabilmekte ve uzamış yoğun bakım süresine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada, açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass uygulanan 18 yaş üzeri hastalarda, peroperatif 30 dakikada bir ACT kontrolü yapılarak sık heparin monitörizasyonu sağlanmıştır. Hastaların kardiyopulmoner bypass öncesi antikoagülasyonuna 200IU/kg dozunda heparin yapılarak başlanmıştır. KPB için 400 saniyelik ACT değeri elde edilemediğinde 50IU/kg ek doz heparin yapılmış ve peroperatif ölçülen en yüksek ACT değeri 650 saniyenin altında olan hastalar grup 1 olarak belirlenmiştir. Kardiyopulmoner bypass öncesinde 300IU/kg dozunda heparinize edilmiş ve peroperatif ölçülen en yüksek ACT 650 saniyenin üzerinde seyreden hastalar ise grup 2 olarak belirlenmiştir. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların postoperatif birinci gündeki drenajları, bu hastaların postoperatif kan transfüzyon ihtiyaçları ve yoğun bakım yatış süreleri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

John Gibbon, 1930'ların sonlarında başarılı KPB ve klinik uygulamaları ile tarihin sayfalarına geçmiş ama çalışmaları II. Dünya Savaşı ile kesintiye uğramıştır. KPB ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ile ilgili çalışmalar o yıllardan sonra da devam ederek 1953'de ilk başarılı atrial septal defekt (ASD) onarımını total kardiyopulmoner bypass desteği ile bir hastaya yapmıştır (1). Takip eden 1954 yılında Lillehei, belirli kalp anomalilerini düzeltmek amacıyla gönüllü erişkinleri kardiyopulmoner bypass makinesi olarak kullandığı ve kros dolaşım olarak adlandırdığı tekniğini açıklamıştır (2). 1950'lerin ortalarına gelindiğinde ise Mayo Clinic'de, KPB ve oksijenatör pompa sistemleri üzerine Kirklin ve ekibi çalışmalar yapmış ve KPB ile ilk başarılı ventriküler septal defekt onarımı gerçekleşmiştir (3,4). Kardiyopulmoner bypass makinesinin rutin kullanıma girmesinin ardından da devam eden çalışmalar ve gelişmeler sonrasında 1975 yılında ECMO neredeyse son halini Bartlett tarafından ciddi solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda kullanımıyla almıştır (5). ECMO ve KPB daki bu gelişmeler kuşkusuz, erken yıllarda heparinin keşfi ve klinik uygulamaları olmasa günümüze ulaşamazdı. Eski ilaçlardan biri olan heparin doğal bir glikozaminoglikandır ve kanın pıhtılaşmasını engellemektedir. Heparinin keşfi 1916 yılına kadar, Jay Mclean John Hopkins'de protrombin ve antitrombin üzerine yaptığı klinik çalışmalara uzanmaktadır. Takip eden 1917' de McLean ve Howell laboratuvar çalışmalarında köpek karaciğer hücrelerinden izole edilmiş ve yağda çözünen bir molekülün antikoagülan etkileri olduğunu fark etmiş ve karaciğerden izole edilen bu molekülü tahmin edilebileceği üzere hepar-in olarak adlandırmışlardır. 1924'e gelindiğinde heparinin suda çözünebilen formu Mayo Clinic'de izole edilmişti fakat gene de tam olarak etkisi anlaşılamamıştı. Heparinin laboratuarlardan çıkıp preparat olarak tasarlanması 1950'lere kadar sürmüştür (6). Heparinin klinik uygulamalara geçmesiyle ECMO ve KPB alanındaki klinik gelişmeler başlamıştır (6).

Günümüzde ekstrakorporeal dolaşım sağlayan perfüzyon sistemleri temel olarak; hastadan venöz bir kanülle KPB sağlayacak olan makineye uzanan bir hattan, bir venöz rezervuardan, bir oksijenatörden, bir ısı değiştiriciden, dolaşıma debi sağlayacak bir pompadan, KPB makinesinden hastaya uzanan bir arteriyel hat ve bir arteriyel kanülden oluşmaktadır. Arteriyel ve venöz kanülasyon yeri hastaya ve yapılacak cerrahi prosedüre göre belirlenmektedir ve değişiklik göstermektedir. Günümüzde genellikle kanla temas halindeki

yüzeyleri heparin kaplı hatlar kullanılmaktadır ve bunların re-operasyon, postoperatif kan ihtiyacı ve yoğun bakım kalış sürelerine dair olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir (6). Genel olarak KPB'da venöz rezervuar 3-5 L kapasiteli hazneden oluşmaktadır ve sistemlerde oksijenatör ile birlikte tasarlanmaktadır (7,8). Kullanılmakta olan iki tip oksijenatörden bahsetmek mümkündür, bunlar membran ve bubble oksijenatörlerdir ve prensipte derişim farkından faydalanarak gaz değişimi sağlamak üzere tasarlanmışlardır (9). Isı değiştiriciler kardiyopulmoner bypass sırasında vücut ısısının kontrolü için önemlidir. Ekstrakorporeal dolaşımdaki kan ısı değiştirici tarafından istenilen dereceye kadar soğutulabilmekte ya da ısıtılabilir, ayrıca hasta sıcaklığı operasyon masası ile hasta arasındaki bir ısı değiştirici bariyer tarafından da yönetilebilmektedir. Vücut ısı metabolizmayı kontrol eder ve KPB da manipüle edilir. Nazofarinks, rektum ve mesane ısı sürekli monitorize edilebilmektedir (10,11).

KPB' da arteriyel dolaşımı ekstrakorporeal dolaşım ile sağlanan hastalarda kan, vücut dışı non-endotelial yüzeyler ile temas ettiğinden, bazıları daha yavaş olmak üzere; akut humoral ve sellüler inflamatuvar yanıt oluşmaktadır ve kan bu yüzeylerde pıhtılaşmaktadır (12,13). Total KPB' da sistemik kan akımı, sistemik venöz basınç, arteriyel oksijen ve karbondioksit, hematokrit, kan nitrojen seviyeleri, perfüsat ve vücut sıcaklığı gibi bazı fizyolojik değişkenler hastadan bağımsız, yani otonom regülasyonlardan bağımsız olarak çoğu zaman bir perfüzyonistin kontrolünde yönetilebilir. Bunların yanı sıra; sistemik vasküler rezistans, total oksijen ihtiyacı, laktik asit, pH, rejyonel ve organ akımı ve organ fonksiyonu gibi bazı değişkenler de KPB' da hastanın fizyolojisine bağımlıdır ve perfüzyonist tarafından yönetilemez. KPB' da bir diğer kontrol edilemeyen fizyolojik hadisenin başında inflamatuvar yanıt süreci ve hemostaz gelir ki kanın vücut dışı yüzeylerden geçişi sırasında başlaması kaçınılmazdır (13).

KPB' da oksijenatörden arteriyel kan akışı hastaya pompa basıncı ile sağlanmaktadır. En sık kullanılan, göreceli olarak non-pulsatil akım sağlayan, basit ve maliyet etkin olan arteriyel pompa tipi "roller pump" dır ve ilk kez DeBakey tarafından kan transfüzyonu için kullanılmıştır. Klinik kullanımda, roller pompaların verimli çalışabilmesi için hatlar tam oklüzyona yakın ayarlanmaktadır ve bu kan elemanlarının maruz kaldığı travmayı, trombosit tüketimini, hemoliz ve inflamatuvar yanıt sürecini arttırmaktadır, nasıl ki non-oklüzif ayarlandıklarında etkin olarak çalışmaları mümkün olamamaktadır (14). Bir diğer pompa çeşidi ise "Controlled vortex" (Sentrifugal) pompadır, prensipte farklı çalışan bu pompada

roller pompanın aksine devir dakika (RPM), sentrifugal pompanın akımını hesaplamak için kullanılamamaktadır, bunun yerine arteriyel ve venöz sensörler kapalı sistemde akış hesaplamaktadır ve bu pompada debi venöz hattaki basınç ile sağlanmaktadır. Herhangi bir nedenle hatlarda oluşan tam oklüzyon sistemin çalışmasını tamamen engellemektedir. Kan elemanlarının maruz kaldığı travma, hemoliz ve inflamatuvar yanıt süreçleri ki bunun postperfüzyon sendromu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir, roller pompa ile sentrifugal pompa kıyaslandığında iki pompa tipinde de sonuçların benzer olarak değerlendirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda sentrifugal pompanın bu açılardan daha avantajlı olabileceğinden bahsedilmektedir (14). İki sistem de hava kabarcıklarını venöz hatlardan arteriyel sisteme karıştırabilmektedir, sentrifugal pompada kabarcıklar mikro-kabarcıklara parçalanıp aktarılırken, roller pompada daha büyük miktarda hava kabarcıkları sisteme karışabilmektedir (15). KPB' da oksijenatöre venöz giriş hasta ile pompa arasındaki negatif basınç gradiyenti sayesinde gerçekleşmektedir. Bunun sağlanabilmesi için venöz rezervardan kontrollü vakum yapılması, yerçekimi yardımıyla pompa ve hasta arasında sifon sistemi ile negatif basınç yaratılması ya da sentrifugal pompa yardımı ile venöz hatta negatif basınç yaratılması söz konusu olabilir. Venöz giriş için negatif basınç yaratmakta ideal yöntem olarak sürekli basınç monitorizasyonu ve venöz rezervara kontrollü vakum yapılması ve hasta ile KPB makinesi arasındaki seviye farkı korunması gibi teknikler kullanılmaktadır (16).

Oksijenatör; gaz değişiminin yapıldığı bölmedir ve pompanın en önemli kısımlarındandır. Arteriyel kandaki gazların değişimi dışında ayrıca bu değişimin yaşandığı büyük bir yüzey alanına sahip olmasından kanın yabancı yüzey temasının da en fazla olduğu KPB kısmıdır. Günümüzde kullanılan çoğu oksijenatör kandaki parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) düzeyini 250 mmHg düzeyine kolayca getirebilmektedir (16,19,20). Daha yüksek bir PaO₂ teorik olarak gereksiz kabul edilir ve kabarcık oluşumu açısından riskli olduğundan bahsedilmiştir (16). Klinik olarak 85 mmHg altındaki PaO₂ düzeyinin ise gereken arteriyel oksijen miktarını karşılamaktan uzak kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca PaO₂ vücut sıcaklığı ile de ilişkilidir (17). KPB için oksijenatör sistemine hazırlık aşamasındayken eklenen ve hasta tamamen KPB'a geçene kadar çalışmasını sağlayan volüme "priming solüsyonu" adı verilmektedir ve normal pH' ya yakın olarak, plazma iyon konsantrasyonlarına benzer derişimde olacak şekilde hazırlanır. Erişkinler için yaklaşık iki litre priming solüsyonu hazırlanır. Genellikle dengeli tuz solüsyonları konur ve çoğu merkezde dezavantajları olduğuna dair bilgiler olmasından solüsyon hazırlığında genellikle glukoz ve laklat kullanılmamaktadır (18,19).

Sağlıklı insanlarda 37°C de %40 oranındaki hematokritin, mitokondriyal düzeyde oksijen transportuna yeterli olduğu teorik olarak düşünülmektedir ve bu düzey mitokondriyal PaO₂ seviyelerini 0,05 ile 1.0 mmHg düzeylerinde tutmaya yettiği düşünülmektedir ve bu sayede intrasellüler PaO₂ 5mmHg olduğu ölçülmektedir. Hematokrit yükselmesi PaO₂' nı olumlu etkilemekle birlikte kan viskozitesindeki artışla mikro-sirküler dolaşım olumsuz etkileneceğinden oksijenizasyon bozulacaktır, bu nedenle; KPB'de oksijenizasyon ile hematokrit doğrudan ilişkilidir. KPB' da, perfüzyon düşük viskozitede olduğu için ve kan elemanları travmaya maruz kaldığı için, fizyolojik değerin altında bir hematokrit değeri elde edilmek istenir ki bundan mikro-sirkülasyon da olumlu etkilenmektedir (KPB'da genellikle istenen Htc: 25). Hasta ve makine karışımı volümde hemodilüsyona bağlı olarak hemoglobin ve albümin düzeyleri etkilenebilmektedir ve ayrıca replasmanı gerekebilmektedir (20).

KPB' da cerrahi sahadan kaynaklanan kan kayıpları ile interstisyel alandaki volüm artışı, üriner kayıplar ile birleştğinde makine hasta volümünde büyük miktarda kayıplar meydana gelebilmektedir. Bu yüzden genellikle perfüzyonistler tarafından volüm replasmanı güvenli aralıklarla yapılmaktadır (21,22).

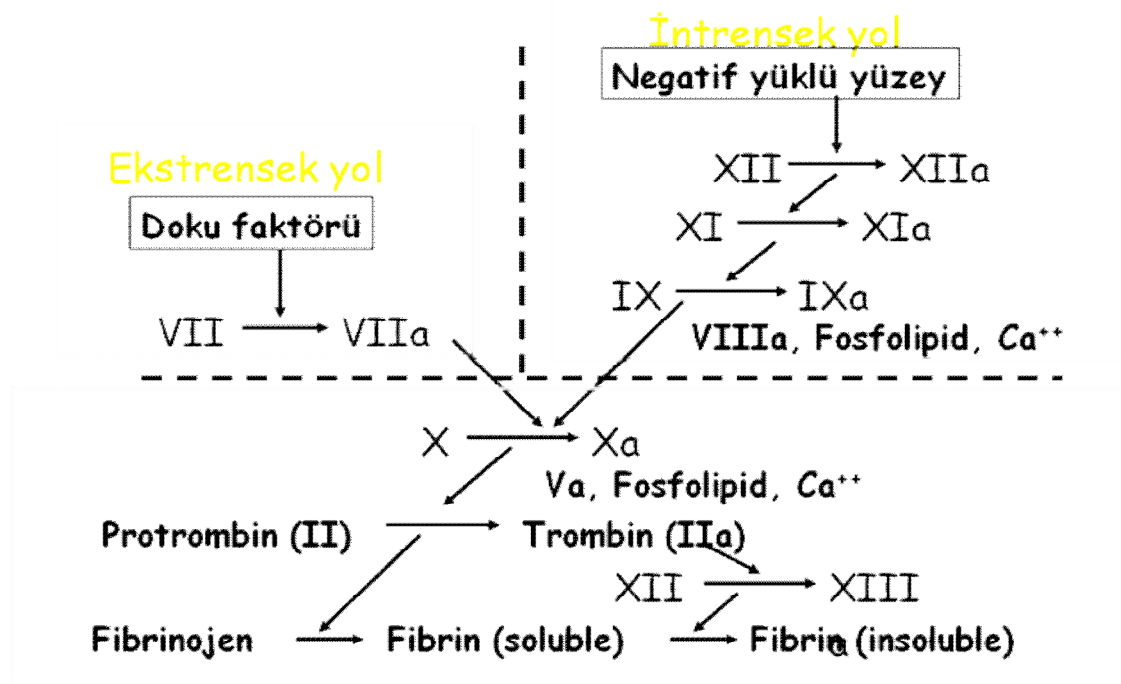
KPB' da, vücut sıcaklığı 28 °C veya daha yüksek olduğu durumlarda, 4 yaşından küçük çocuklar için 2.5 L/dk/m⁻² lik akım genellikle tercih edilmekte ve 2.0 m² veya daha fazla vücut yüzey alanına sahip erişkinler için 2,2 L/dk/ m⁻² 'lık bir akım genellikle tercih edilmektedir. Ilımlı hipotermide KPB' de akım güvenli bir şekilde 1.7 L/dk/m⁻² ye kadar indirgenebilmektedir. 18 °C ve 20 °C gibi derin hipotermik durumlarda ise yeni doğan bebek ya da erişkinlerde 1 L/dk/m² 'lik akım yeterli olabilmektedir (23).

Hemostaz kanamanın kontrol altına alınması olarak adlandırılır. Hemostatik süreçte ilk görev alan trombositlerdir ve subendotelyal alanda çökerek tıkaç oluştururlar. Trombositler bu alanda lokal olarak plazma koagülasyon faktörlerini aktive eden bir fibrin ağı oluşumunu tetikler ve bu da yine trombosit topaklanma ve çökme sürecini güçlendirici nitelikte rol oynamaktadır. Koagülasyon, bir seri zimojen oluşumunu içeren reaksiyonlardan oluşmaktadır. Her bir basamakta öncü bir protein ya da zimojen, aktif bir proteaza dönüşmektedir. Her basamakta komponentler önceki basamaktan bir zimojen, aktif bir proteaz, non-enzimatik bir protein kofaktörü, kalsiyum ve in vitro fosfolipid tabakadan oluşmuş bir yüzey ya da in vivo trombositleri içermektedir, en son oluşturulan proteaz trombindir. Koagülasyon in vivo ekstremsel yolla başlatılır. Plazmadaki düşük derişimdeki

Faktör 7a (FVIIa) vasküler yaralanma sonrasında subendoteliyal dokuya bağlanır. Doku faktörü (TF), Faktör 10 (FX)' un Faktör 7a (FVIIa), fosfolipidler ve kalsiyum tarafından aktivasyonunu 30.000 kat hızlandırır. Faktör 7a (FVIIa), doku faktörü yoksa Faktör 9 (FIX)'u direkt olarak aktive edebilmektedir (24).

Pıhtılaşma ayrıca in vitro olarak ; Faktör 12, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen ile kaolin, cam ya da başka bir yüzey temas ettiğinde başlamaktadır ve sonrasında Faktör 11 'in Faktör 11a 'ya aktivasyonu Faktör 9'un Faktör 9a'ya aktivasyonu şeklinde devam etmektedir. Faktör 9a; Faktör 8a, fosfolipidler ve kalsiyum tarafından hızlandırılmış bir reaksiyon ile Faktör 10 'u aktive etmektedir. Faktör 10 'un, Faktör 9a tarafından aktive edilişi mekanizma olarak protrombin aktivasyonuna benzemektedir ve in vivo olarak trombositler tarafından da indüklenebilmektedir. Faktör 12 aktivasyonu pıhtılaşma için gerekli olmamakla birlikte Faktör 12, prekallikrein ya da yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği olan hastalar uzamış aPTT 'ye rağmen kanama sorunu yaşamamaktadır (24).

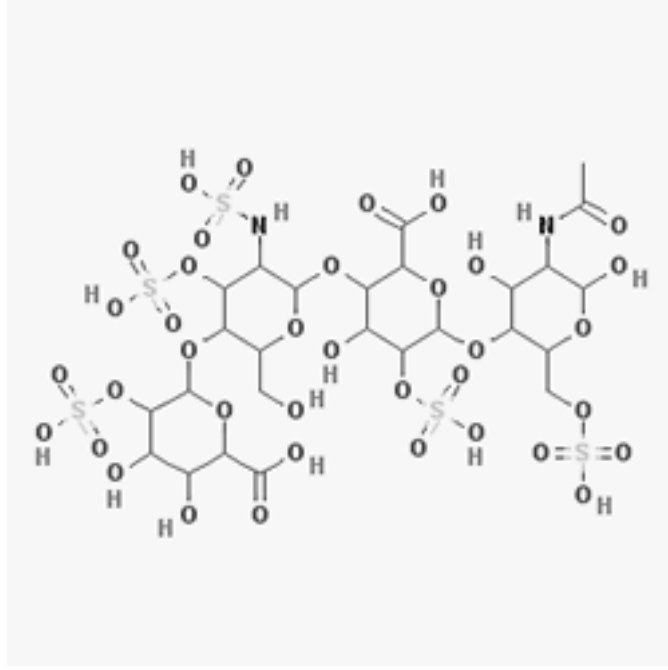
Bir yandan hemostaz sağlanırken bir yandan da fibrinolitik sistem, intravasküler pıhtıları yok etmektedir; plasmin fibrin sindiren bir enzim olarak görev yapmaktadır. Plasminojen, plasminin inaktif öncü molekülüdür. Plasmin rölatif olarak bir non spesifik proteazdır ve fibrin ile beraber diğer plazma proteinlerini de eritmektedir ve bunların içinde bazı koagülasyon faktörleri de bulunmaktadır. Fibrinolitik sistem istenmeyen fibrin ve trombüsleri yok etmek için çalışırken aynı zamanda yaradaki fibrin de hemostazı sağlamak için çalışmaktadır. Doku Plasminojen Aktivatörü (t-PA) endotel hücrelerinden, vasküler oklüzyon sonrası staz da dahil olmak üzere bir takım hücresel sinyal serisi sonunda salınır. Total dolaşıma katıldığında; plasminojen aktivatör inhibitor-1 ve plasminojen aktivatör inhibitor-2 tarafından inhibe edilerek genel bir etki engellenmiş olur. Fakat dışarıdan verilen trombolitik tedavi amaçlı Plasminojen aktivatörleri bu kontrol mekanizmasını yenerek sistemik etki yaratmaktadır (24).



Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı

Cam bir tüpe koyulduğunda kan 4 - 8 dakika içinde pıhtılaşmaktadır. Pıhtılaşma kalsiyumun bağlanmasını sağlayan sitrat ya da EDTA eklendiğinde engellenmektedir. Rekalsifiye plazma 2-4 dakikada pıhtılaşmaktadır. Pıhtılaşma rekalsifikasyondan sonra negatif yüklü fosfolipidler ya da kaolin (alüminyum silikat) eklenmesiyle 26-33 saniyeye kadar düşmektedir, bu zaman aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) olarak adlandırılmaktadır. Rekalsifiye plazma "tromboplastin" (doku faktörü ve fosfolipid karışımı) eklenmesiyle 12-14 saniyede pıhtılaşacaktır ve bu zaman da protrombin zamanı (PT) olarak adlandırılmaktadır (24).

Heparin mast hücrelerinden salınan bir glikozaminoglikandır. Heparin çeşitli konumlarında sülfat kökleri içeren idorinük asit ve D-glukozaminden oluşmuş bir polisakkarittir. Molekül ağırlığı ortalama olarak verilmektedir (3000-30.000 Da; ortalama 15.000 Da) Canlı dokulardan elde edildiğinde, sentez aşamasında standardizasyon problemleri yaşanmaktadır. Bu glikozaminoglikan, sonrasında mast hücrelerinde bir seri biyokimyasal modifikasyondan geçerek oligosakkarit grupları halini alır ve 5000 den 30.000 dalton ağırlığındaki fragmanlarına parçalanır. Heparin kimyasal olarak $C_{26}H_{42}N_2O_{37}S_5$ şeklinde temsil edilen bir moleküldür (24).



Şekil 2. Heparinin kimyasal yapısı

Heparan sülfat da heparin gibi aynı disakkarit öncüsünden sentezlenmektedir fakat daha az modifikasyondan geçen bir polimerdir ve daha yüksek glukronik asit daha düşük sülfat grupları oranlarına sahiptir. Vasküler endotel hücrelerin yüzeyindeki heparan sülfat dolaşımdaki antitrombin ile etkileşerek doğal bir antitrombotik mekanizma yaratmaktadır. Kanser hastalarında tümör lizisinden kaynaklanabilen dolaşımdaki heparan sülfat yükünün kanamaya yatkınlık nedeni olabileceği düşünülmektedir (24).

Heparin genellikle domuz bağırsağı mukozasından ya da sığır akciğerinden elde edilmektedir. Bazı diğer glikozaminoglikanları da içerebilen preparatlar, heterojinitelerine rağmen biyolojik işlevsellikleri açısından benzerlik göstermektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (1000-10.000 dalton) ise standart heparinin jel filtrasyon kromatografisi ile elde edilmektedir ve farmakokinetik özellikleri heparinden farklıdır ve KPB' da kullanılmamaktadır (24).

Heparin antitrombin proteazlarının inhibisyonunu hızlandırarak antikogülasyonu sağlamaktadır. Antitrombin karaciğerden sentezlenmektedir ve dolaşımda intrinsek ve ortak yolda aktive olan trombinin Faktör 10a'yı ve Faktör 9a'yı inhibe etmektedir. Heparin, trombin-antitrombin reaksiyonunu en az 1000 kat hızlandırmaktadır. Heparin konsantrasyonu plazmada arttıkça trombin, Faktör 10a ve Faktör 9a antitrombin tarafından inhibe

edilmektedir ve bu hem aPTT hem de trombin zamanında uzamaya neden olmaktadır (PT daha az etkilenmektedir). Yani heparin antikoagülan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombin (AT)'e gereksinim duyar. Heparindeki pentasakkarit zinciri yoluyla molekül AT ile bağlanır. Böylece hem standart heparin hem de DMAH antitrombin yoluyla Faktör 10a'yı inaktive eder. Faktör 10a inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir (24).

KPB dahil heparinin klinik kullanımı venöz trombozdan pulmoner emboliye kadar uzanmaktadır. Oral antikoagülasyona rağmen tekrarlayan tromboemboli hastalarında uzun dönem heparin tedavisi uygulanabilmektedir. Ayrıca heparin anstabil anginada, akut miyokart enfarktüsünde, koroner anjioplasti sonrasında da kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin klinik faydalarının başında; daha öngörülebilir bir farmakokinetik profilinin olması ve monitorizasyon gerektirmemesi gelir. Heparin gastrointestinal mukozadan emilemediğinden intravenöz yolla verilmektedir ve etkisi verildikten hemen sonra başlamaktadır. Heparinin yarı ömrü verilen doza bağlıdır. 100, 400, 800 IU/kg dozunda intravenöz yolla verilen heparinin yarı ömrü sırasıyla 1, 2.5, 5 saat olarak tanımlanmaktadır. Dolaşımdaki heparinin büyük bir kısmı retiküloendotelial sistem tarafından az bir kısmı ise böbrekler tarafından ıtrah edilmektedir. Tam doz heparinizasyon, devamlı intravenöz infüzyon yoluyla sağlanır ve aPTT ile izlenir. aPTT düzeyinin ise 1.8 ile 2.5 kata kadar uzaması teröpatik olarak istenir. KPB gibi yüksek doz heparinizasyonun kullanıldığı ve çabuk sonuç alınması gereken işlemlerde ise heparin monitorizasyonu aPTT ile yapılamamaktadır zira aPTT verilen dozu ölçmek için yeterli aralık dışında kalmaktadır. Bunun yerine bir başka koagülasyon testi olan activated clotting time (ACT) kullanılmaktadır (25). KPB'ye geçilmeden önce yeterli antikoagülasyonu sağlamak için hastaya intravenöz yolla pek çok klinikte 300IU/kg uygulanmaktadır (26).

Antitrombin III eksikliği önemli bir istisnadır ve heparin direnci söz konusudur, genellikle kullanılan dozun 3 ya da 4 katı heparin dozu yeterli antikoagülasyonu elde etmek için bu durumda uygulanabilmektedir (35). Antitrombin III eksikliğinin en sık sebebi ise hastanın daha önce doz bağımlı şekilde heparin titrasyonuna maruz kalma durumudur. Eğer güvenli ACT elde edilemiyorsa bu antitrombin III takviyesi düşünülmelidir. (Taze donmuş

plazma ya da antitrombin III konsantrasi replasmanı) Bahsi geçen şekilde heparin kullanımına rağmen bazen KPB sırasında pıhtılaşma kaskadı tamamen nötralize edilemez, faktör XII faktör XI prekallikrein aktive olur yüksek molekül ağırlıklı kininojen plazmadan temizlenir ve KPB sırasında ya da sonrasında fibrin oluşumuna bağlı olarak embolizasyon meydana gelebilir. Çoğu hastada bu subklinik koagülasyon, koagülasyon faktörleri yeterli konsantrasyona ulaşamadığından oluşmamaktadır.

Anfraksiyone heparin ile antikoagüle edilmiş hastaların %1 ile %5 inin heparine karşı antikor ürettikleri bunun da HIT (heparin ilişkili trombositopeni)'e neden olabileceği düşünülmektedir (36,37). HIT' den şüphelenildiği durumlarda heparin kesilmeli ve alternatif antikoagülasyon yöntemleri düşünülmelidir. Bu açıdan hürudinin bir sentetik formu olan bivalirudin heparin yerine kullanılan bir antikoagülan alternatifi olarak değerlendirilmektedir (37,38). Ancak bunların KPB' da kullanım yeri yoktur ve KPB' ın kendisi eğer preoperatif uzun süreli heparin kullanılmamışsa HIT oluşumuna nadiren neden olur (24).

Plazma heparin konsantrasyonu direkt ölçülebilmektedir ve ölçümler ACT düzeyleri ile oldukça yakın korelasyon göstermektedir (27). ACT ilk kez Hattersley tarafından 1966 yılında tanımlanmış ve o yıllarda KPB 'daki hastaların heparin ile antikoagülasyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır (28). Yine o yıllarda antikoagülasyon monitorizasyonunun değerlendirilmesinde hatlarda pıhtı olmaması gibi ampirik gözlemlere dayanılarak 300 saniyelik ACT, KPB için güvenli olarak değerlendirilmiştir (29, 30). ACT'nin tanımlandığı dönemde aktivatör olarak ilk selit kullanılmış faktörXII aracılı intrinsek yolla koagülasyonun başlatıldığı düşünülmüş sonrasında ise günümüzde de kullanılan ve yaygınlaşan kaolin aktivatör olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aslen 37 °C 'de 60 saniye beklenerek ve her 5 saniyede yavaşça çevrilen bir cam tüpte oluşması beklenen pıhtı esasına dayanan ACT testi günümüzde aynı prensiple çalışan otomatik elektronik sistemler ile uygulanmaktadır (31). Negatif yüklü aktivatör içeren cam tüpe taze tam kan eklenmesi ile elde edilen sonuçlarda pıhtılaşma süresini aktivatörün doğrudan etkilediği görülmüştür. Kaolin eklenmiş tüpte taze tam kan 90-150 saniye aralığında pıhtılaşabilmektedir, selit eklenmiş tüpte ise bu aralık 110-170 saniye olarak ölçülmektedir. Günümüzde geliştirilen ACT ölçüm sistemlerinde genellikle antikoagüle edilmeyen bir hastanın ACT 'si 107+-13 saniye olarak değerlendirilmektedir. ACT ; trombosit sayısı ve fonksiyonu, lupus antikoagulanı, faktör eksiklikleri, hipotermi, hemodilüsyon, aprotinin kullanımı gibi bazı değişkenlerden etkilenebilmektedir (32, 33).

Günümüzde MAX-ACT, plazma ACT ve Xa-ACT gibi modifiye ACT sistemleri de mevcuttur (34).

Yapılan çalışmalarda heparin dozunun arttırılması KPB de subklinik koagülasyonu engellemediği düşündürmektedir, ACT düzeyini 300-350 saniyede tutmak operasyon sonrasında daha az kanamaya neden olması ve daha az heparin gerektirdiğinden geleneksel olarak ACT 'yi 480 saniyede tutmaktan daha faydalı olduğunu destekleyen deneysel çalışmalar vardır (40). 2008 yılında yapılan bir araştırma Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada genelindeki kliniklerde çoğunlukla KPB' de ACT hedefinin 400 ile 480 saniye olduğunu göstermiştir (41). KPB 'da heparin ile yeterli antikoagülasyona erişilememesi peroperatif tromboembolik olaylarla son bulabileceği gibi KPB' da uygulanan yüksek dozda sistemik heparinizasyon aslında bu gereksinimi azaltmak için geliştirilmiş kanla temas eden yüzeyleri heparin kaplı hatların kullanımına rağmen intrakranial kanama, gastrointestinal ya da üriner sistem kanamaları gibi cerrahi dışı kanamalara ya da postoperatif fazla drenaja neden olabilmekte ve postoperatif kan transfüzyon ihtiyacını arttırabilmektedir (40,41,42). KPB da antikoagülasyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem ACT olmakla birlikte yine KPB da evrensel bir ideal ACT değeri bulunmamaktadır (41, 42, 47). KPB 'da pıhtılaşmayı engellemek için kullanılan ampirik 300 IU / kg dozunda heparin evrensel doz olarak kabul görmüştür (48). Heparin kaplı olmayan bir çok hat üreticisi tarafından 480 saniye üzeri ACT, KPB' da hedef ACT olarak gösterilmektedir, fakat KPB' da hedef ACT değerlerine ulaşmak için yıllardır uygulanan 300IU/kg dozunda sistemik heparinizasyonun postoperatif drenajı ve kan transfüzyon ihtiyacını arttırdığına dair çalışmalar vardır (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25/12/2014 tarih ve 2014/38-31 protokol, 1800-GOA karar numaralı izin ve onayı ile gerçekleştirilmişti.

Ekim 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi geçirmiş ve kardiyopulmoner bypass' a alınmış olan 18 yaş üzeri 192 hasta çalışmaya alınmıştı. Hastane bilgi işletim sistemi taranmış, perfüzyonist arşivleri ve bahsi geçen hastalara dair yoğun bakım izlemleri taranarak hastaların kilosu, vücut yüzey alanı, geçirdiği operasyon, kardiyopulmoner bypass süresi, kros klemp süresi, cinsiyeti, yaşı, kardiyopulmoner bypass da en yüksek ACT değeri, verilen heparin dozu, verilen kan miktarı, postoperatif birinci gün drenaj miktarı ve postoperatif dönemde yoğun bakım kalış süreleri kayıt altına alınmıştı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Belirtilen tarihler arasındaki 192 hasta retrospektif kesitsel olarak incelendi ve peroperatif en yüksek ACT değerlerine göre iki gruba ayrıldı. KPB' da en yüksek peroperatif ACT 650 saniyenin altında olan hastalar grup 1 olarak, KPB' da en yüksek peroperatif ACT 650 ve 650 saniyenin üzerinde olan hastalar grup 2 olarak ayrıldı. Bu gruplar arasında; postoperatif birinci günlük drenajları, yoğun bakım kalış süreleri, postoperatif birinci gün verilen eritrosit süspansiyonu miktarı olarak kan transfüzyon miktarları karşılaştırıldı. Araştırmada elde edilen veriler, istatistik programında oluşturulan veri tabanına girildi. Verinin istatistiksel analizleri aynı programı ile yapıldı. Araştırmada sürekli değişkenlerin alt gruplarına ait ortalama, standart sapması, medyan, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı ve test edildi. Sürekli değişkenlerin tümünde Normal dağılım koşullarının sağlanmadığı kararı verildi ve Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olmayan yöntemler tercih edildi. Bağımsız grupların karşılaştırmaları Mann Whitney U testi yapıldı. Sınıflanmış değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalar Ki-kare test yöntemleri ile yapıldı.. Tüm testler %95 güven düzeyinde çift kuyruklu olarak yapıldı, alfa hata payı 0,05 olarak belirlenip, p değeri 0,05 değerinden küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.2. Hasta Bilgileri

Hastalar

		Sayı	Yüzde	Toplam Yüzde
Çalışmaya Dahil Edilen	Evet	192	100	100
	Hayır	0	0	100
	Toplam	192	100	
Total		192	100,0	

Tablo1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayıları

Verileri toplanan ve incelenen 192 hastanın istatistiksel olarak %100'ü yani toplam 192 hasta çalışmaya dahil edildi ve istatistiksel analiz toplamın %100 üzerinden yapıldı.

Cinsiyet

		Sayı	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Cinsiyet	Erkek	110	57,3	57,3	57,3
	Kadın	82	42,7	42,7	100
	Total	192	100,0	100,0	100

Tablo2. Çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımı

192 hastanın 110'u erkek 82'si kadındı, istatistiksel olarak %57,3'ü erkek %42,7'si kadın idi.

Peroperatif en yüksek ACT değerine göre hastalar

		Sayı	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
	Grup I (ACT400-650)	85	44,3	44,3	44,3
	Grup II (ACT>=650)	107	55,7	55,7	100,0
	Toplam	192	100,0	100,0	

Tablo 3. Çalışmadaki hastaların peroperatif en yüksek ACT değerine göre gruplandırılmaları

Belirlenen tarihler arasındaki toplam 192 hasta incelendiğinde KPB sırasında 85 hastanın yani hastaların %44,3'ünün peroperatif elde edilen en yüksek ACT değeri 650 saniyenin altında olup bu hastalar grup I olarak adlandırılmış, diğer 107 hastanın yani hastaların %55,7'sinin peroperatif elde edilen en yüksek ACT değeri 650 saniye ve üzerinde olmuştur ve bu hastalar da grup II olarak adlandırılmıştır.

Cerrahi Gruplar

		Sayı	Yüzde	Grup I	Grup II
Uygulanan Cerrahi	KABG	92	47,9	42	50
	İzole Kapak	42	21,8	19	23
	Kompleks Kapak (AVR+MVR, AVR+MVR+TVR, AVR+MVR+TP, MVR+TVR, MVR+TP)	23	11,9	10	13
	KABG+Kapak	11	5,7	5	6
	Aort Kök Cerr.	10	5,2	4	6
	Diğer	14	7,5	6	8
	Toplam	192	100,0	85	107

Tablo4. Uygulanan cerrahi operasyonların cerrahi gruplar halinde dağılımı

Belirlenen tarihler arasında hastalar uygulanan cerrahi operasyon açısından incelendiğinde toplam 192 hastadan %47,9'u yani 92 hasta koroner arter bypass greft (KABG) geçirmiş ve bu hastaların da %45,6' sı grup I' de %54,5' ü grup II' de, toplam 192 hastadan %21,8'i yani 42 hasta izole kapak operasyonu geçirmiş olup bunların %45,2' si grup I' de %54,8' i grup II' de, toplam 192 hastanın %11,9'u yani 23 hasta kompleks kapak operasyonu geçirmiş olup bunların %43,4' ü grup I' de %56,6' sı grup II' de, yine toplam 192 hastanın %5,7'i yani 11 hastaya koroner arter bypass ve kapak replasmanı uygulanmış ve bunların %45,4'ü grup I' de %54,6' sı grup II' dedir. Toplam 192 hastanın %5,2'sini oluşturan 10 hasta ise aort kök cerrahisi geçirmiş hastalardan oluşmaktadır ve bunların da %40'ı grup I' de %60' ı ise grup II' deki hastalardan oluşmaktadır. Toplam 192 hastanın %7,5'ini oluşturan 14 hasta ise ASD onarımı ve atrial kitle çıkarılması cerrahisi uygulanmış ve bu hastaların %42,8'i grup I' de ve %56,2' si grup II' deki hastalardan oluşmakta olup tabloda diğer olarak belirtilmiştir.

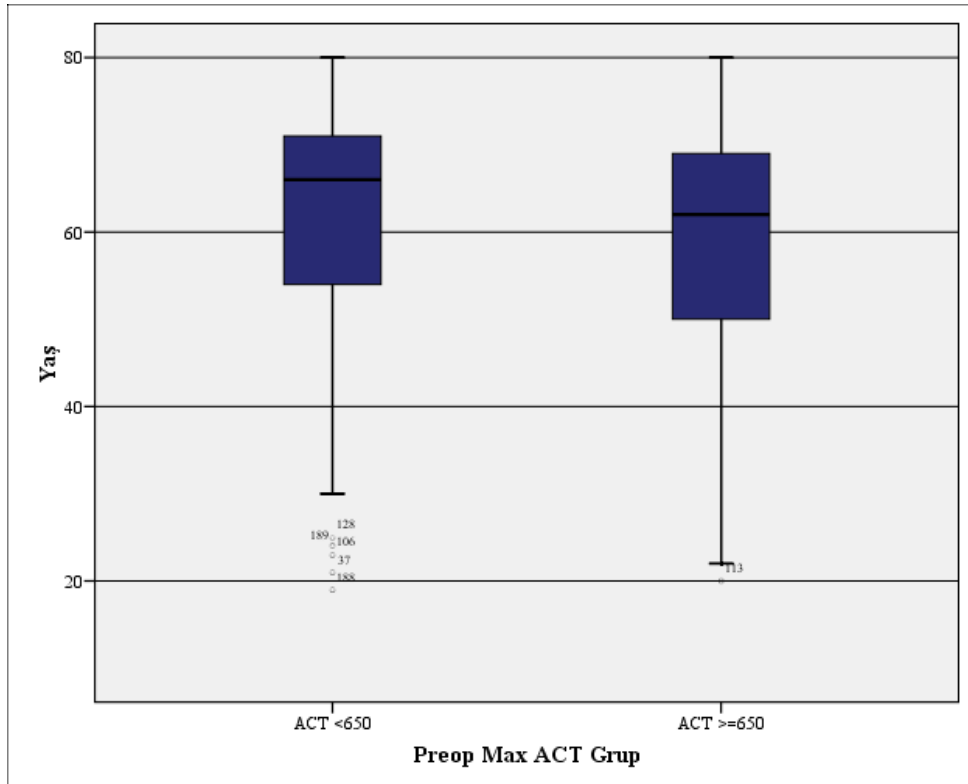
4. BULGULAR

Yaşların Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	Yaş	85	61	14	66	19	80	61
Grup II	Yaş	107	59	13	62	20	80	60

Tablo5. Peroperatif en yüksek ACT değerine göre hasta yaşlarının dağılımı

Gruplar arasında yaşlar karşılaştırıldığında grup I' deki (peroperatif en yüksek ACT<650 saniye) 85 hastanın ortalama yaşı 61 iken grup II' deki (peroperatif en yüksek ACT>=650 saniye) 107 hastanın ortalama yaşı 59 idi. Grup I' deki hastaların yaş aralığı 61 iken grup II' deki hastaların yaş aralığı 60 idi. Gruplar karşılaştırıldığında yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,126)



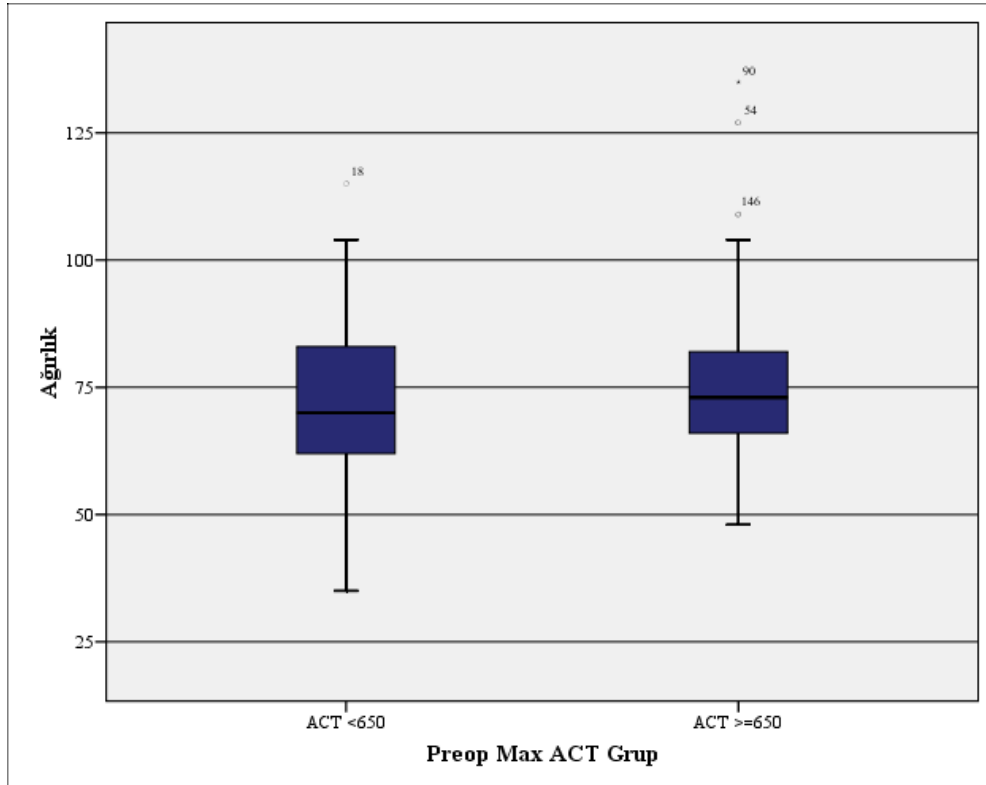
Grafik 1. Grupların yaşlarının karşılaştırılması

Ağırlıkların Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	Ağırlık	85	73	15	70	35	115	80
Grup II	Ağırlık	107	75	15	73	48	135	87

Tablo 6. Gruplar arasında hasta ağırlıkları dağılımı

Gruplar arasında ağırlıklar karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastanın ortalama ağırlığı 73 iken grup II' deki 107 hastanın ortalama ağırlığı 75 idi. grup I' deki hastaların ağırlık aralığı 80 iken grup II' deki hastaların ağırlık aralığı 87 idi. Gruplar karşılaştırıldığında ağırlıklar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,526$)



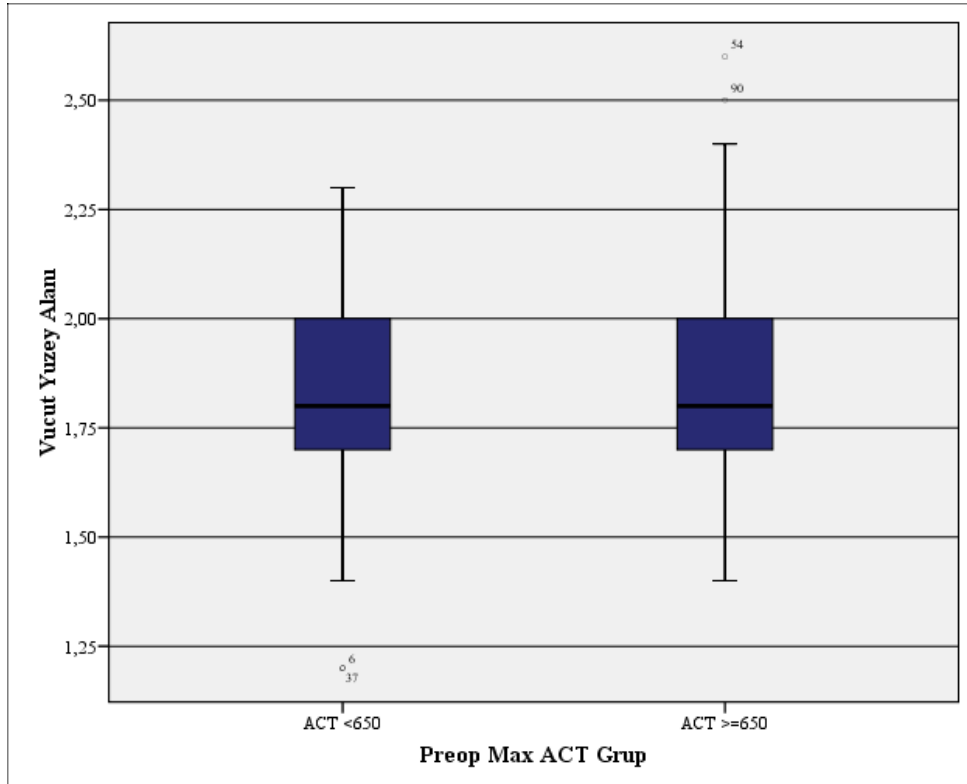
Grafik 2. Gruplar arasında ağırlık dağılımı

Vücut Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	VYA	85	1,82	0,21	1,80	1,20	2,30	1,10
Grup II	VYA	107	1,85	0,22	1,80	1,40	2,60	1,20

Tablo 7. Hastaların vücut yüzey alanı dağılımı

Gruplar arasında ağırlıklar karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastanın ortalama vücut yüzey alanı 1,82 iken grup II' deki 107 hastanın ortalama vücut yüzey alanı 1,85 idi. Grup I' deki hastaların vücut yüzey alanı aralığı 1,10 iken grup II' deki vücut yüzey alanı aralığı 1,20 idi. Gruplar karşılaştırıldığında vücut yüzey alanı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,762$)



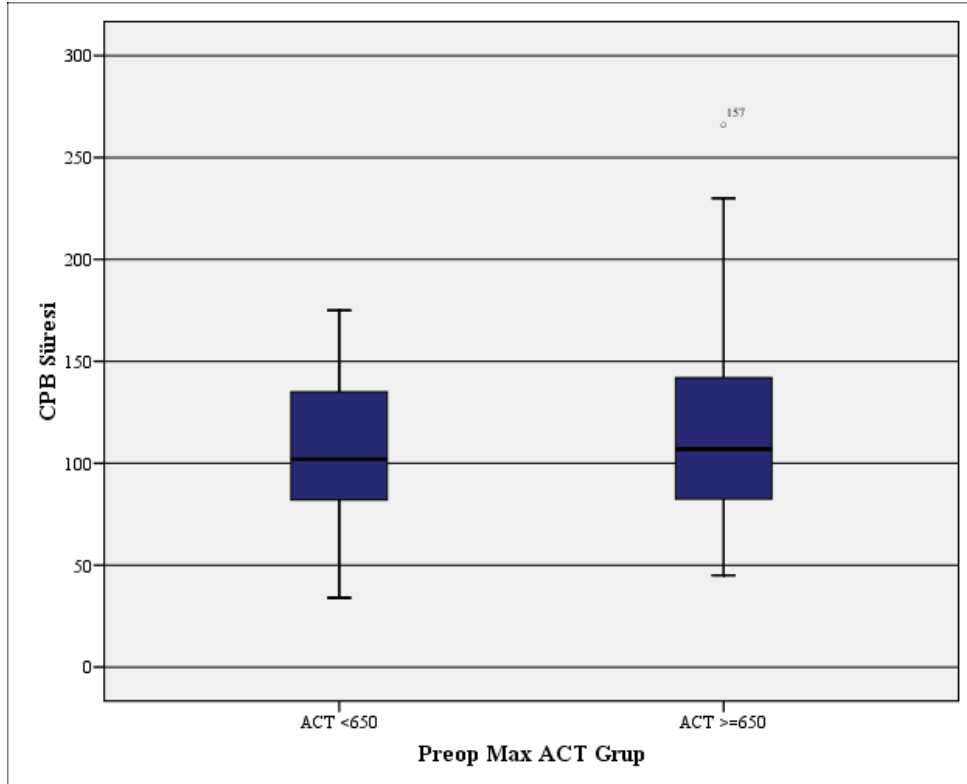
Grafik 3. Hastaların vücut yüzey alanı dağılımı

Kardiyopulmoner Bypass Sürelerinin Karşılaştırılması

Hasta Grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	KPB	85	108	33	102	34	175	141
Grup II	KPB	107	117	48	107	45	266	221

Tablo 8. Hastaların kardiyopulmoner bypass süreleri

Gruplar arasında ağırlıklar karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastanın ortalama kardiyopulmoner bypass süresi 108 dakika iken grup II' deki 107 hastanın ortalama kardiyopulmoner bypass süresi 117 dakika idi. Grup I' deki hastaların kardiyopulmoner bypass süresi aralığı 141 iken grup II' deki hastaların kardiyopulmoner bypass süresi aralığı 221 idi. Gruplar karşılaştırıldığında kardiyopulmoner bypass süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,415$)



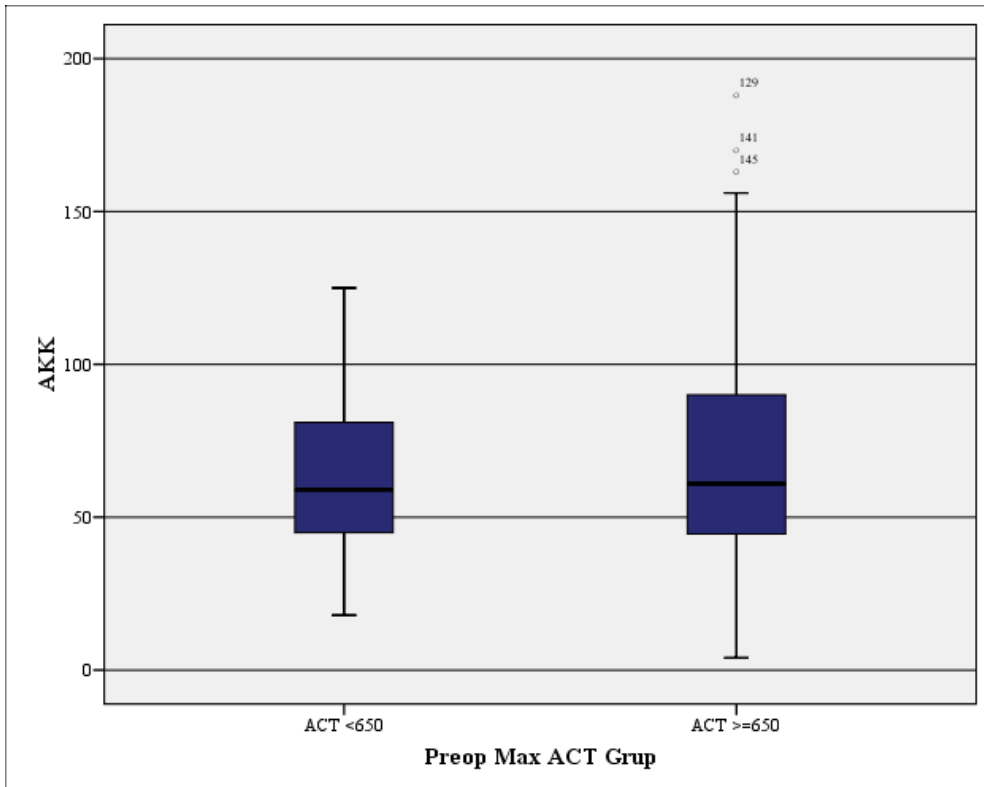
Grafik 4. Hastaların kardiyopulmoner bypass süreleri

Aortik Kros Klemp Sürelerinin Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	AKKS	85	64	26	59	18	125	107
Grup II	AKKS	107	71	36	61	4	188	184

Tablo 9. Hastaların aortik kros klemp süreleri

Gruplar arasında ağırlıklar karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastanın ortalama aortik kros klemp süresi 64 dakika iken grup II' deki 107 hastanın ortalama aortik kros klemp süresi 71 dakika idi. Grup I' deki hastaların aortik kros klemp süresi aralığı 107 iken grup II' deki hastaların aortik kros klemp süresi aralığı 184 idi. Gruplar karşılaştırıldığında aortik kros klemp süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,387)



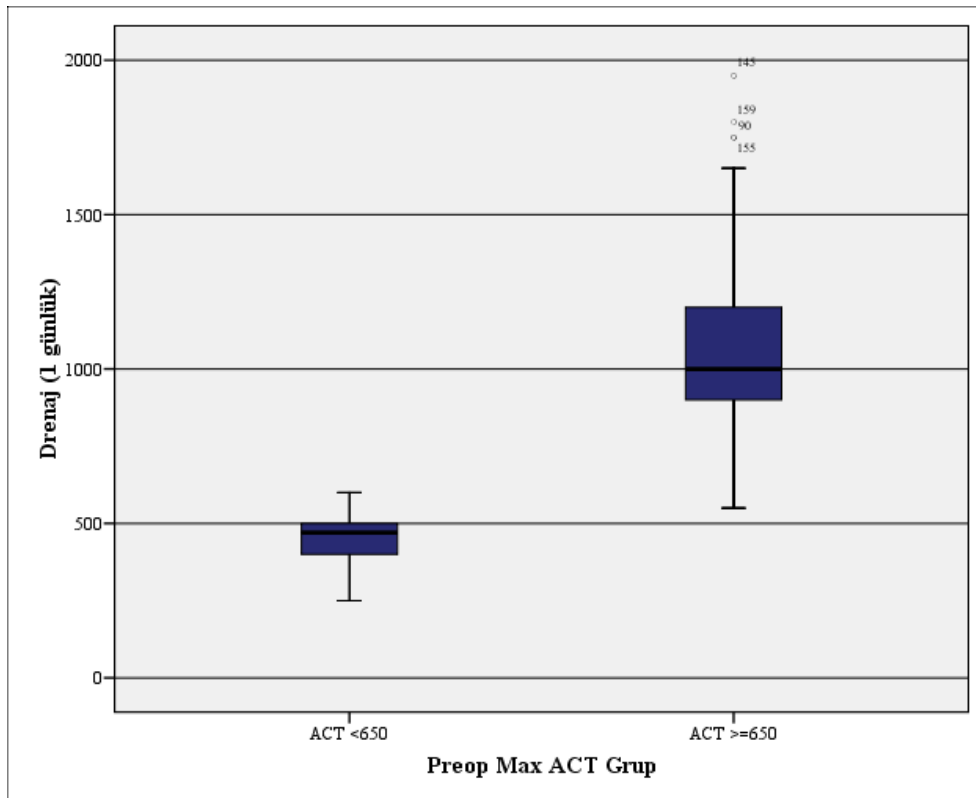
Grafik 5. Hastaların aortik kros klemp süreleri

Postoperatif Birinci Gün Drenajların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	Drenaj	85	456	76	470	250	600	350
Grup II	Drenaj	107	1074	268	1000	550	1950	1400

Tablo 10. Hastaların postoperatif ilk gün drenajları

Gruplar arasında postoperatif birinci gün drenajlar karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastanın ortalama postoperatif birinci gün drenajı 456 cc iken grup II' deki 107 hastanın ortalama postoperatif birinci gün drenajı 1074 cc idi. Grup I' deki hastaların ortalama postoperatif birinci gün drenaj aralığı 350 iken grup II' deki postoperatif birinci gün drenaj aralığı 1400 idi. Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif birinci gün drenaj açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,000$)



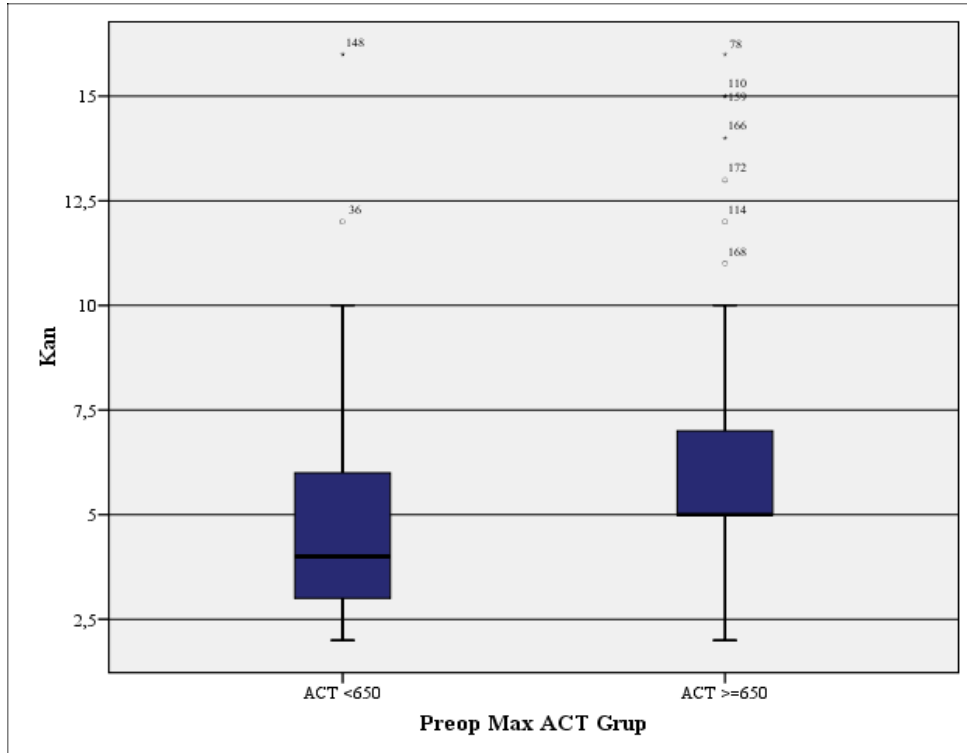
Grafik 6. Hastaların postoperatif birinci gün drenajları

Kan Transfüzyon Sayısının Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	Verilen ES	85	5	2	4	2	16	14
Grup II	Verilen ES	107	6	3	5	2	16	14

Tablo 11. Hastaların eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Gruplar arasında taburculuğa kadar postoperatif eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı karşılaştırıldığında peroperatif grup I' deki 85 hastaya ortalama 5 adet eritrosit süspansiyonu verilmiş iken grup II' deki 107 hastaya ortalama 6 adet eritrosit süspansiyonu verilmiş. Grup I' deki hastaların ortalama verilen eritrosit süspansiyonu sayısı aralığı 14 iken grup II' deki hastaların postoperatif verilen eritrosit süspansiyonu sayısı aralığı 14 saptanmış. Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif verilen eritrosit süspansiyonu sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,000$)



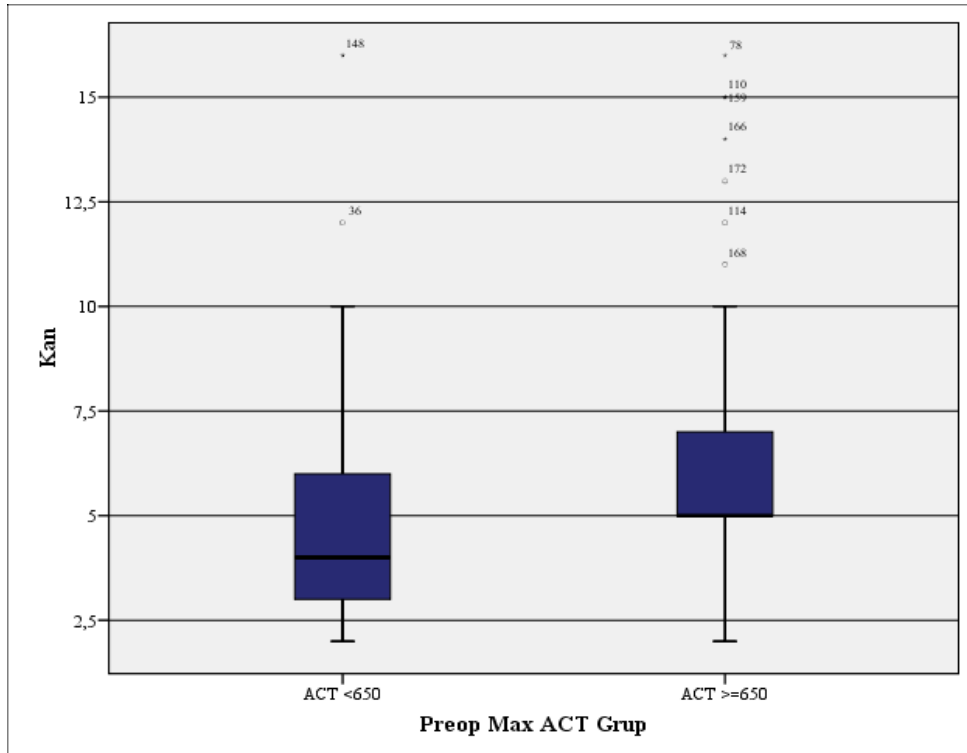
Grafik 7. Hastaların eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Postoperatif Birinci Gün Kan Transfüzyon Sayısının Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	Verilen ES	85	2	1	1	0	4	4
Grup II	Verilen ES	107	5	2	4	2	8	6

Tablo 11. Hastaların postoperatif birinci gün eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Gruplar arasında postoperatif birinci gün eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastaya ortalama 2 adet eritrosit süspansiyonu verilmiş iken grup II' deki 107 hastaya ortalama 5 adet eritrosit süspansiyonu verilmiş. Grup I' deki hastaların ortalama verilen eritrosit süspansiyonu sayısı aralığı 4 iken grup II' deki hastaların postoperatif verilen eritrosit süspansiyonu sayısı aralığı 6 saptanmış. Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif verilen eritrosit süspansiyonu sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,010$)



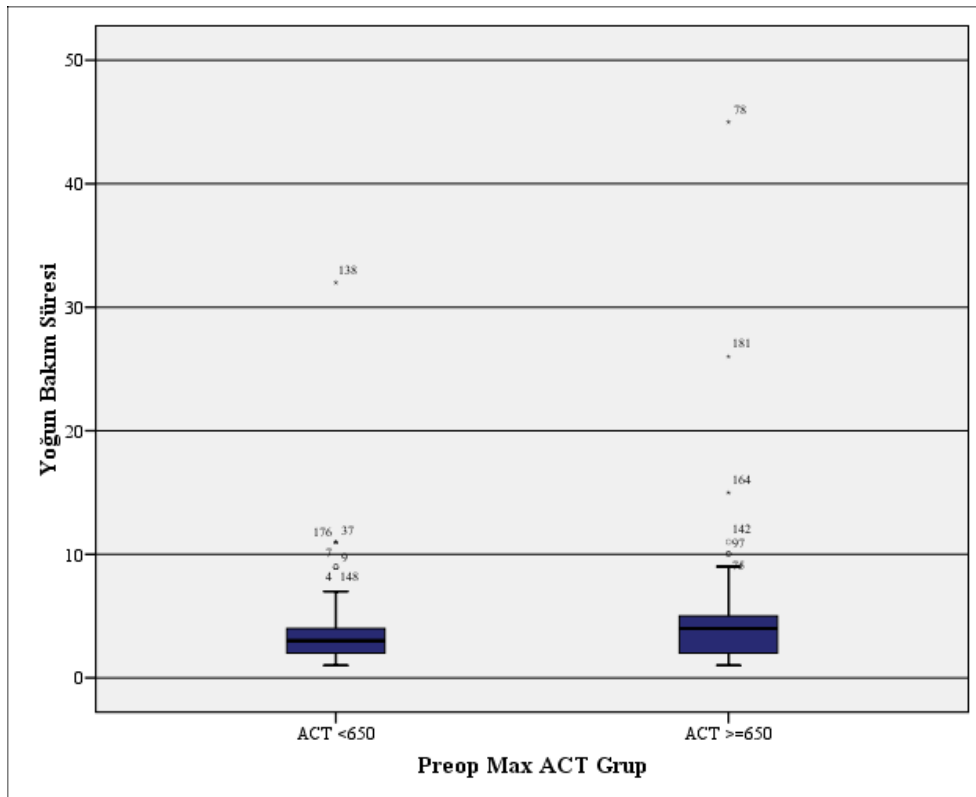
Grafik 8. Hastaların birinci gün eritrosit süspansiyonu olarak kan transfüzyon sayısı

Postoperatif Yoğun Bakım Kalış Sürelerinin Karşılaştırılması

Hasta grupları		Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart sapma	Ortanca değer	En düşük değer	En yüksek değer	Aralık
Grup I	YB süresi	85	4	4	3	1	32	31
Grup II	YB süresi	107	5	5	4	1	45	44

Tablo 12. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri

Gruplar arasında postoperatif yoğun bakım kalış süreleri karşılaştırıldığında grup I' deki 85 hastanın ortalama yoğun bakım kalış süresi 4 gün iken grup II' deki 107 hastanın ortalama yoğun bakım kalış süresi 5 gün saptanmış. Grup I' deki hastaların ortalama yoğun bakım kalış süresi aralığı 31 iken grup II' deki hastaların postoperatif yoğun bakım kalış süresi aralığı 44 saptanmış. Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif yoğun bakım kalış süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,015$)



Grafik 9. Hastaların postoperatif yoğun bakım kalış süreleri

5. TARTIŞMA

Günümüzde kalp hastalıklarının büyük bir kısmının cerrahi tedavisi kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. 19. yüzyıldan günümüze uzanan bu alandaki gelişmeler, kanın ekstrakorporeal sistemler sayesinde kalp ve akciğeri bypass ederek vücut ve endotel dışında biyolojik olmayan yüzeylerle temas etmesi ve bu hatlarla oksijenlendirildikten sonra yeniden vücuda ve fizyolojik dolaşıma katılması tekniğini mümkün kılmaktadır. Kan antikoagüle edilmediğinde fizyolojik dolaşımın dışına çıktığında pıhtılaşmaktadır. 1916 yılında heparinin keşfi ve geliştirilmesi sonrasında klinik uygulamaya girmesini takiben heparin ile kan antikoagüle edilebilmiş ve kardiyopulmoner bypass teknolojisini uygulanabilir hale gelmiş ve bu da modern kalp cerrahisinin uygulanabilmesini sağlamıştır (43). Başarılı bir KPB için pıhtılaşmanın önlenmesi esastır (44). Kardiyopulmoner bypass (KPB) için gerekli olan antikoagülasyon en sık heparin kullanılarak sağlanmaktadır, KPB sonlandırılırken dolaşımdaki heparin genellikle protamin ile antagonize edilmektedir. KPB 'da yeterli antikoagülasyon için heparinin etkisi, heparin-protamin doz kararı ACT takibi ile yapılabilmektedir (49, 51, 53, 54), ya da direkt olarak kanda heparin konsantrasyonu ölçümüne dayanan sistemlerde mevcuttur (51, 52). Kalp cerrahisinde KPB 'da koagülasyon monitorizasyonunun postoperatif kanamayı ve kan ihtiyacını minimize edebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (55). Heparini monitorize etmek için ACT 'nin rutin olarak KPB 'da kullanımı ve bu şekilde KPB sırasında antikoagülasyon yönetimi ile postoperatif daha az kanama ve kan ihtiyacı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (53, 56, 57). KPB' da heparinin etkisinin uygulandığı doza göre doğru orantılı değil eksponensiyel olduğu, yani uygulanan doz ikiye katlandığında etkisinin altıya katlandığı ve yarı ömrünün ise ikiye katlandığı bu nedenle ACT 'nin 300 ile 600 saniye arasında tutulmasının daha uygun olacağını düşündüren çalışmalar vardır (58, 59). Bununla birlikte total heparin dozu ya da KPB süresi KPB sonunda anti-Xa heparin konsantrasyonunu tayin edememektedir (60). Optimal bir ACT süresi için evrensel bir değer olmamakla birlikte, 400 - 480 saniyelik ACT, bu değerlerin altında koagülasyon kaskadının aktive olduğu düşünüldüğünden, kabul görmüş değerler olarak karşımıza çıkmaktadır (61, 62). Önceleri KPB 'da en az 300 saniyelik ACT benimsenmesi hatlarda ve oksijenatörde pıhtı görülmemesi esasına dayanmaktaydı, fakat günümüzde KPB 'da ACT 'nin 400 saniye üzerinde tutulması iki saatten uzun süre boyunca koagülasyon faktörlerinin minimal tüketimi ile sonuçlanabilmektedir (63). ACT temeline dayanan protokollerde de KPB süresi uzadıkça fibrin monomerlerinin artışı, trombin antitrombin komplekslerinin ve trombinin oluşumunun arttığına dair gözlemler mevcuttur

(64). Eski çalışmalarda da KPB süresinin mikrovasküler kanama ve kan kaybı için belirleyici olabileceğine dair bulgular vardır (65). Uzun KPB süresi olan hastaların daha düşük platelet sayısı ve tüketim dolayısıyla daha düşük koagülasyon faktör seviyeleri olduğu tespit edilmiştir (66). Dahası KPB 'da uzamış hipotermi ve hemodilüsyondan kaynaklanabilecek bundan ACT' nin antikoagülasyon için net fikir veremeyeceğine dair de çalışmalar mevcuttur ve 2 saatten uzun süren KPB için tüketim koagülopatisi gelişebildiğinden farklı değerler elde edileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (68, 69)

Bazı hayvan deneyi çalışmaları, ACT düzeyini 300-350 saniyede tutmanın operasyon sonrasında daha az kanamaya neden olmasından ve daha az heparin gerektirdiğinden geleneksel olarak ACT 'yi 480 saniyede tutmaktan daha faydalı olduğunu desteklemektedir (42). 2008 yılında yapılan bir araştırma Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada genelindeki kliniklerde çoğunlukla KPB' de ACT hedefinin 400 ile 480 saniye olduğunu göstermiştir (41). KPB 'da heparin ile yeterli antikoagülasyona erişilememesi peroperatif tromboembolik olaylarla son bulabileceği gibi KPB' da uygulanan yüksek dozda sistemik heparinizasyon aslında bu gereksinimi azaltmak için geliştirilmiş kanla temas eden yüzeyleri heparin kaplı hatların kullanımına rağmen intrakranial cerrahi dışı kanamalarla ya da postoperatif fazla drenaj ile son bulabilmekte ve postoperatif kan transfüzyon ihtiyacını arttırabilmektedir (41,42). KPB da antikoagülasyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem ACT olmakla birlikte yine KPB da evrensel bir ideal ACT değeri bulunmamaktadır (41,42). KPB 'da pıhtılaşmayı engellemek için kullanılan ampirik 300 IU / kg dozunda heparin evrensel doz olarak kabul görmüştür (62).

Bir çalışmada 300IU/kg dozunda sistemik heparinizasyonla henüz KPB başında hedef ACT' nin en az %10 aşıldığı ilerleyen dakikalarda ise en az %20 aşıldığı gösterilmiştir (40). KPB 'da yüksek dozda sistemik heparinizasyonun ise kan kaybını arttırdığı ve kan transfüzyon ihtiyacını arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (70).

ACT ve heparin doz-yanıt eğrisinin hesaplanması ve ölçümü heparin ve protamin dozlarının ayarlanması hastalar için antikoagülasyonun bireyselleştirilmesini sağlar. Çoğu klinikte heparin KPB'da yeterli antikoagülasyonu sağlamak için 300IU/kg dozunda verilir ve 3 ile 5 dakika sonunda ACT kontrolü yapılır. 400 saniyelik ACT elde edilemezse bunun üzerinde ACT elde etmek için gereken ek heparin dozu verilir ve sonrasında kanülyasyona geçilir. KPB' ye geçildikten sonra, ACT her 30 dakikada bir bakılır ve ek heparin normotermik KPB sırasında ACT 400 saniye üzerinde tutulmak için verilir. Hipotermik (<30

° C) KPB sırasında ise ACT, 480 saniyenin üzerinde tutulmak istenir. Heparin ek dozlarına uygun yanıt alınamazsa ACT daha sık ölçülmelidir (47).

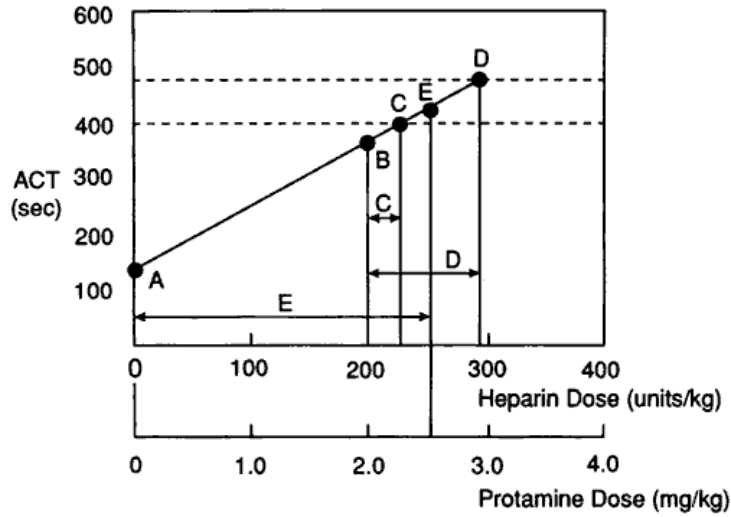
195 hasta ile yapılan randomize klinik çalışmada hastalar dört gruba ayrılarak sırasıyla; 100, 200, 250 ve 300 IU/kg dozunda heparin verilmiş, peroperatif yakın ACT takibi yapılmış hedef ACT 480 saniye belirlenmiş ve gereği halinde hastalara ek 50 IU/kg heparin yapılmış ve ACT 480 saniyenin üzerinde kalması sağlanmış olup hastaların postoperatif drenajları karşılaştırılmıştır. Postoperatif drenaj ile uygulanan peroperatif heparin dozu arasında doğru orantı bulunmuş yani daha düşük dozda heparin uygulanan hastalarda postoperatif drenaj daha az bulunmuştur (47).

Heparin direncinin araştırıldığı bir başka çalışmada; KABG operasyonlarında kardiyopulmoner bypass (KPB) için gerekli olan antikoagülasyonu sağlamak amacıyla verilen heparinin etkinliğinin ACT gibi kantitatif olarak gösterilebilmesi ve KPB için 400 saniyenin üzerindeki bir ACT değerinin, heparinin yeterli antikoagülan etki oluşturduğundan bahsedilmektedir (72). Başka bir çalışmada da kardiyopulmoner bypass için gerekli ACT düzeyinin 400 saniyenin üzeri olduğuna değinilmiştir (46).

Yine başka bir çalışmada, 300 IU/kg dozunda peroperatif heparinize edilen 100 hasta ile 145 IU/kg dozunda peroperatif heparinize edilen 68 hasta KPB' da hedef ACT 300 saniye olacak şekilde planlanmış, peroperatif yakın ACT takibi yapılmış ve hedef ACT altına düştüğünde hastalara ek doz heparin yapılmış ve peroperatif düşük doz heparin alan hastalarda daha az kan transfüzyon ihtiyacı doğduğu ve postoperatif daha az drenajları olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalarda herhangi bir tromboembolik olay gerçekleşmediği gösterilmiştir (46).

21 hasta ile yapılan bir başka randomize klinik çalışmada ise hastalar peroperatif 564 IU/kg ve 442 IU/kg heparin almak üzere iki gruba ayrılmış ve postoperatif 24 saatlik drenajları karşılaştırılmıştır. Yüksek doz heparin alan hastaların drenaj değeri 1,104cc olarak hesaplanmış iken düşük dozda heparinize edilen hastaların postoperatif 24 saatlik drenaj ortalamaları 699cc olarak hesaplanmıştır (35). Bu çalışmada elektif koroner by-pass operasyonu uygulanan hastalar iki gruba ayrılmışlardır: 1. gruba dahil edilen hastalarda 300 IU/kg heparin uygulanmış ve pompaya girilmeden önce ACT kontrolü yapılarak ACT' nin 400 saniye üzerinde olmadığı durumlarda ilave doz heparin yapılmıştır. Pompa süresince 30 dakikalık aralıklarla ACT kontrolü yapılmış ve gerektiğinde ilave doz heparinle ACT 400 saniye üzerine çıkarılmıştır. Bu gruptaki hastalarda pompa sonrası heparin nötralizasyonu

protaminle; heparinin 1.5 katı olacak dozda gerçekleştirilmiştir. 2. grup hastalarda pompa öncesi kan alınarak hastanın boyu, kilosu ve istenen ACT değerleri Hepcon HMS Medronic HemoTec cihazına girilerek hastanın doz cevap eğrisi çıkarılmış, ACT' yi 400 saniye üzerinde tutmak için gerekli minimal heparin dozu belirlenerek pompa süresince heparin düzeyi bu seviyede tutulmuştur. Pompa sonrası Hepcon HMS cihazıyla dolaşımda bulunan heparini nötralize edecek protamin düzeyi hesaplanarak uygulanmıştır (49).



Şekil 3. Heparin - protamin titrasyon cetveli

Bu çalışmada, açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass uygulanan 18 yaş üzeri hastalarda, peroperatif 30 dakikada bir ACT kontrolü yapılarak sık heparin monitörizasyonu sağlanmıştır. KPB öncesi, grup I' deki hastaların antikoagülasyonuna 200IU/kg dozunda heparin yapılarak başlanmış ve 400 saniyelik ACT değeri elde edilemediğinde 50IU/kg ek doz heparin yapılmıştır. Peroperatif ölçülen en yüksek ACT değeri 650 saniyenin altında olan hastalar bu gruba dahil edilmiştir. Grup II' ye ise peroperatif ölçülen en yüksek ACT 650 saniyenin üzerinde seyreden, KPB öncesinde 300IU/kg dozunda heparinize edilmiş olan ve KPB için 400 saniyelik ACT değeri elde edilemediğinde 50IU/kg ek doz heparin yapılmış olan hastalar alınmıştır. Bu iki grup arasında postoperatif birinci gündeki drenajlar, postoperatif birinci gün ve taburculupa kadar olan kan transfüzyon ihtiyaçlarını ve yoğun bakım yatış süreleri karşılaştırılmıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında yaş için ($p=0,126$), ağırlık için ($p=0,526$), vücut yüzey alanı için ($p=0,762$), kardiyopulmoner bypass süresi için ($p=0,415$) ve aortik kros klemp süresi için ($p=0,387$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif birinci gün drenaj açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$), grup I' deki hastaların postoperatif birinci gün drenajları diğer grup II' deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı

bir şekilde daha az saptanmıştır. Yine hastaların postoperatif dönemde aldığı eritrosit süspansiyon sayıları karşılaştırıldığında, grup I' deki hastaların aldığı kan miktarı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde grup II' den daha az bulunmuştur ($p=0.000$), hastaların postoperatif birinci gün aldığı kan transfüzyon miktarı da grup I' deki hastalarda grup II' deki hastalara göre daha az bulunmuştur ($p=0,010$). Postoperatif yoğun bakım kalış süreleri karşılaştırıldığında ise yine grup I' deki hastaların daha az postoperatif yoğun bakım yatış süreleri olduğu istatistiksel olarak ortaya konulmuştur ($p=0.015$).

Çalışmamızda ACT ölçümünde Hemochron 801 cihazı ve kaolinli cam ACT tüpleri kullanılmıştır. Farklı ACT ölçüm yöntemleri mevcut olup farklı aktivatörler kullanıldığında yapılan ölçümler de farklılıklar içerebilmektedir, bu açıdan çalışmamızda farklı hastalar için aynı cihaz kullanılmış ve aynı aktivatörlü yani kaolinli ACT tüpleri kullanılmıştır. Yapılan bu retrospektif kesitsel çalışmada hastaların yaş, ağırlık, vücut yüzey alanı gibi demografik özellikleri arasında fark bulunamamıştır. KPB süresi inflamatuvar yanıt sürecini, kan elemanlarının maruz kaldığı travmayı arttırmakta, platelet sayısını olumsuz şekilde etkilemekte ve bu nedenle hastaların kanama profili üzerinde doğrudan etkiye neden olmakta ve hatta postperfüzyon sendromu gibi neden olduğu çeşitli sonuçlar ile yoğun bakım kalış sürelerini etkileyebilmektedir. Bu çalışmada yine iki grup arasında KPB süreleri ve aortik kros klemp süreleri açısından fark bulunmamaktadır. Uygulanan farklı cerrahi prosedürlere ve bundan dolayı uygulanan farklı KPB sıcaklıklarına rağmen çalışmamızda grup I' deki hastaların diğer gruba göre birinci gün drenajının daha az olduğu, kan transfüzyon ihtiyacının daha az olduğu ve yoğun bakım kalış sürelerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bunun nedenlerinden biri çalışmadaki hastaların çoğunun yani %69,7'sinin izole kapak ve sadece KABG operasyonu standart KPB protokolleri işletilerek uygulanmış olması ve çalışmada incelenen hastalar içinde derin hipotermik KPB' a sahip olan hasta olmaması ya da total kardiyopulmoner arrest uygulanan hasta olmaması olabilir. Çalışmamızda KPB 'da hastaların peroperatif ACT değerlerinin 400 ile 650 saniye arasında tutulmasının postoperatif birinci gün drenaja, postoperatif kan transfüzyon ihtiyacına ve de yoğun bakım kalış sürelerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Kanamayı etkileyen çok fazla parametre olması ve KPB 'da antikoagülasyonun mortal ve morbid sonuçlar ile ilişkili olabilmesi bu alanda yapılabilecek çalışmaları zorlaştırmakla birlikte yine bu konu yakın dönemde araştırmacıların ilgi odağı haline gelmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Ann Surg.* 132:531 1950
2. Jaillard S, Belli E, Rakza T, et al. Preoperative ECMO in transposition of the great arteries with persistent pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2005;79(6):2155-8.
3. Lewis FJ, Taufic M: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery.* 33:521953 13015312
4. Kirklin JW: Open-heart surgery at the Mayo Clinic. The 25th anniversary. *Mayo Clin Proc.* 55:339 1980 6990115
5. Imamura M, Dossey AM, Jaquiss RD. Reoperation and mechanical circulatory support after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: A twenty-year experience. *Ann Thorac Surg* 2011;92(1):167-73. The story of the discovery of heparin and warfarin Douglas Wardrop and David Keeling Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Oxford Radcliffe Hospitals, Oxford, UK *British Journal of Haematology* Volume 141, Issue 6
6. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes *ur J Cardiothorac Surg* (2007) 31(6): 1058-1069.doi: 10.1016/j.ejcts.2007.01.029
7. Banbury MK, White JA, Blackstone EH, Cosgrove DM 3rd: Vacuum-assisted venous return reduces blood usage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126:680-687 2003 14502139
8. Train JJA. Determination of protamine dose. *Anaesthesia.*2007;47(7);636.
9. Kazatchkine MD, Descamps Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A, et al.: Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 89:8881985 3158783
10. Shepard RB. Whole body oxygen consumption during hypoxic hypoxemia and cardiopulmonary bypass circulation. In *Proceedings of the Tenth International Symposium on Space Technology and Science, Tokyo, 1973, p. 1307.*
11. Brown IW Jr, Smith WW, Emmons WO: An efficient blood heat exchanger for use with extracorporeal circulation. *Surgery.*

12. Hall RI, Smith MS, Rocker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*.
13. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 63:277 1997
14. Coronary artery bypass surgery with heparin-coated perfusion circuits and low-dose heparinization John C. Mullen, MD; Michael J. Bentley, BSc (MLS); Elliot T. Gelfand, MD; Arvind Koshal, MB BS Dennis L. Modry, MD; Craig R. Guenther, MD; Wai S. Etches, MD; Linda J. Stang, MLT Steven R. Lopushinsky
15. Hornick P, Taylor K: Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 11:310 1997
16. Dunn J, Kirsh MM, Harness J, Carroll M, Straker J, Sloan H: Hemodynamic, metabolic, and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*
17. England MD, Cavarocchi NC, O' Brien JF, Solis E, Pluth JR, Orszulak TA, et al.: Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 74:III134 1986
18. Bove EL, West HL, Paskanik AM: Hypothermic cardiopulmonary bypass: a comparison between alpha and pH stat regulation in the dog. *J Surg Res*. 42:66 1987 3100868
19. McKnight CK, Elliott MJ, Pearson DT, Holden MP, Alberti KG: The effects of four different crystalloid bypass pump-priming fluids upon the metabolic response to cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 90:97 1985
20. Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu R: Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 98:751 1989
21. Cohn LH, Angell WW, Shumway NE: Body fluid shifts after cardiopulmonary bypass. I. Effects of congestive heart failure and hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 62:423 1971

22. Smith EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW: Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 94:225-1987
23. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, du Plessis AJ, et al.: The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants.
24. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eleventh Edition 2006 section 9-10, 1433-1489
25. Feindt P, Seyfert UT, Volkmer I, Straub U, Gams E: Celite and kaolin produce differing activated clotting times during cardiopulmonary bypass under aprotinin therapy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 42:218 1994
26. Frederiksen JW: Cardiopulmonary bypass in humans: bypassing unfractionated heparin. *Ann Thorac Surg.* 70:1434 2000
27. Wolk LA, Wilson RF, Burdick M, Selik N, Brown J, Starricco A, et al.: Changes in antithrombin, antiplasmin, and plasminogen during and after cardiopulmonary bypass. *Am Surg.* 51:309 1985 3873197
28. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *Jama.* 1966 May 2;196(5):436
29. Hattersley PG. Activated coagulation time as screening test. *Jama.* 1972 Oct 30;222(5):583-4
30. Hattersley PG. Progress report: the activated coagulation time of whole blood (ACT). *Am J Clin Pathol.* 1976 Nov;66(5):899-904.
31. Hattersley PG. A semiautomated instrument for the activated coagulation time (ACT). *Am J Clin Pathol.* 1980 Feb;73(2):293.
32. Reich DL, Zahl K, Perucho MH, Thys DM. An evaluation of two activated clotting time monitors during cardiac surgery. *J Clin Monit.* 1992;8(1):33-6.
33. Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB. Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesthesiology.* 1992;77(6):1080-4.
34. Leyvi G, Shore-Lesserson L, Harrington D, Vela-Cantos F, Hossain S. An investigation of a new activated clotting time "MAX-ACT" in patients undergoing extracorporeal circulation. *Anesth Analg.* 2001 Mar;92(3):578-83.

35. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, et al.: Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 99:518 1990
36. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC: Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J. Cardiovasc Surg.*
37. Levy JH, Winkler AM: Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 23:74-79 2010
38. Czosnowski QA, Finks SW, Rogers KC: Bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiovascular surgery. *Ann Pharmacother*
39. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL 2nd, Kirshner R, et al.: A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg.*
40. Cardoso PF, Yamazaki F, Keshavjee S, Schaeffers HF, Hsieh CM, Wang LS, et al.: A reevaluation of heparin requirements for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.*
41. Lobato RL, Despotis GJ, Levy JH, Shore-Lesserson LJ, Carlson MO, Bennett-Guerrero E: Anticoagulation management during cardiopulmonary bypass: a survey of 54 North American institutions. *J Thorac Cardiovasc Surg.*
42. *Anesthesia & Analgesia*: October 2010 - Volume 111 - Issue 4 - p 833–835 doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f08a80 Activated Clotting Times, Heparin Responses, and Antithrombin: Have We Been Wrong All These Years? Levy, Jerrold H. MD, FAHA; Sniecinski, Roman M. MD
43. McLean J. The discovery of Heparin. *Circulation* 1959; 19:75-8.
44. Toprak Hİ, But KA, Borazan H, Ersoy MÖ. Heparin direnci. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2003;10(2) 91-93.
45. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J: Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology* 1999; 91:1122–51.
46. Fromes Y, Daghighian K, Caumartin L, Fischer M, Rouquette I, Deleuze P, Bical OM : A comparison of low vs conventional-dose heparin for minimal

- cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass grafting surgery. *Anaesthesia* 2011; 66: 488–492.
47. Shuhaibar MN, Hargrove M, Millat MH, O'Donnell A, Aherne T: How much heparin do we really need to go on pump? A rethink of current practices: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004; 947–950.
48. Doty DB, Knot HW, Hoyt JJ, Koepke JA. Heparin dose for accurate anticoagulation in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1979;20: 597–604.
49. Çorapçıoğlu T: Açık kalp cerrahisinde antikoagülasyonun sağlanmasında heparin-protamin titrasyonunun önemi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1997;50:117-120.
50. Hunt BJ, Segal H, Yacoub M: Aprotinin and heparin monitoring during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 86:II410 1992
51. Vertrees RA, Engelman RM, Breyer RH, Johnson J, Auvil J, Rousou JA. Protamine-induced anticoagulation following coronary bypass. *Proc Am Acad Cardiovasc Perf* 1985;6:84-8.
52. Gravlee GP, Rogers AT, Dudas LM, et al. Heparin management protocol for cardiopulmonary bypass influences postoperative heparin rebound but not bleeding. *Anesthesiology* 1992;76:393-401.
53. Verska JJ. Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1977;24:170-3.
54. Guffin AV, Dunbar RW, Kaplan JA, Bland JW Jr. Successful use of a reduced dose of protamine after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1976;55:110-3.
55. Jobes DR, Shaffer GW, Aitken GL. Heparin/protamine dosing guided by in vitro testing reduces blood loss and transfusion in cardiac surgery. *Anesthesiology* 1992;77:A137.
56. Hill JD, Dontigny L, de Leval M, et al. A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 1974;17:129-34.
57. Babka R, Colby C, E1-Etr A, et al. Monitoring of intra-arterial heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery.
58. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: II. *J THORAC CARDIOVASC SURG* 1975;69:685-9.

59. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas S J, Lackner H. Spencer FC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass: the role of heparin pretreatment. J THORAC CARDIOVASC SURG 1983;85:346-53.
60. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti- Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. J THORAC CARDIOVASC SURG 1994;108: 1076-82.
61. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin CK: Cardiac Surgery.2012;fourth edition:volume 1; 105-106.
62. Aki BF, Vargas GM. Neal J, Robillard J, Kelly P. Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. J THORAC CARDIOVASC SURG 1980;79:97-102.
63. Young JA, Kisker CT, DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann Thorac Surg 1978;26:231-40.
64. Slaughter TF, Lebleu TH, Douglas JM, Leslie JB, Parker JK, Greenberg CS. Characterization of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers. Anesthesiology 1994;80:520-6.
65. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. J THORAC CARDIOVASC SURG 1992;104:94-107.
66. Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT. The effect of an intraoperative transfusion algorithm on physician transfusion behavior in cardiac surgery. Transfusion 1994;34:290-6.
66. Umlas J, Gauvin G, Taft R. Heparin monitoring and neutralization during cardiopulmonary bypass using a rapid plasma separator and a fluorometric assay. Ann Thorac Surg 1984;37: 301-3
67. Culliford AT. Gitel NS, Starr N, et al. Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin level during cardiopulmonary bypass Ann Surg 1981;1
68. Cohen EJ. Camerlengo LJ, Dearing JP. Activated clotting times and cardiopulmonary bypass: I the effect of hemodilution and hypothermia upon activated clotting time. J extracorporeal Tech 1980;12: 139-41.93"105-11.93"105-11.
69. Despotis GJ, Joist JH, Hogue Jr. CW, Alsoufiev A, Kater K, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, Rosenblum M, Lappas DG. The impact of heparin concentration

and activated clotting time monitoring on blood conservation: a prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(1):46–54.

70. Shore-Lesserson L, Gravlee GP: Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. GravleeGP Davis RF Kurusz M Utley JR *Cardiopulmonary bypass*. 2000 Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia
71. Kolobow T, Zapol WM, Sigman RL, Pierce J: Partial cardiopulmonary bypass lasting up to seven days in alert lambs with membrane lung blood oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 60:781 1970 5488068
72. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC: Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*.