

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP DAMAR CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI



**ERİŞKİN AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI
HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ
OLASILIĞI YÜKSEK OLMAYAN HASTALARDA
DİĞER TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ**

DR. ERCAN KELEŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2014

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP DAMAR CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI
HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ
OLASILIĞI YÜKSEK OLMAYAN HASTALARDA
DİĞER TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ**

DR. ERCAN KELEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. HÜDAİ ÇATALYÜREK

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR.....	VI
GRAFİKLER.....	VII
ŞEKİLLER.....	VIII
RESİMLER	VIII
KISALTMALAR.....	IX
TEŞEKKÜR.....	X
1. ÖZET	1
2. SUMMARY.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Hematopoez.....	6
4.1.1. Çok Yönlü Kök Hücreleri.....	6
4.1.2. Tek Yönlü Kök Hücreleri.....	6
4.1.3. Trombopoez.....	7
4.2. Hemostatik Mekanizma	10
4.2.1. Koagülasyon Sınırlaması ve Anti Koagülan Yol.....	16
4.3. Antitrombositer(Antiagregan) İlaçlar	17
4.4. Trombositopeni.....	19

4.4.1. Trombositopeni Belirtileri	19
4.4.2. Psödotrombositopeni	19
4.4.3. Trombositopeni Nedenleri	19
4.4.4. Diabetes Mellitus Hastalarında Trombositlerde Oluşan Değişiklikler	21
4.4.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopeni ve Epidemiyoloji ..	21
4.4.6. Heparin İlişkili Trombositopeni(HİT).....	24
4.4.6.1. HİT Gelişiminde Risk Faktörleri.....	25
4.4.6.2. Tanı	25
4.4.6.3. Tedavi	27
4.4.6.4. Özel Hasta Grupları	29
4.5. Kalp Cerrahisi Tarihçesi	30
4.6. Kardiyopulmoner Bypass(KPB).....	31
4.6.1. KPB ve Koagülasyon	38
4.6.2. Heparin	39
4.6.3. Protamin	39
4.6.4. KPB ile İlgili Hemostatik Bozuklukların Patofizyolojisi.....	41
4.6.5. KPB ve Hemodilüsyon.....	42
4.6.6. KPB ve Hipotermi.....	43
4.6.7. KPB ve Pulsatil-Non Pulsatil Akım.....	45

4.7. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama	48
4.8. İntraortik Balon Pompası(İABP) Kullanılması.....	48
5. GEREÇ VE YÖNTEM	51
5.1. Veri Kayıt Formu Örneği	52
5.2. Araştırmaya Dahil Olma/Dışlanma Kriterleri.....	53
5.3. İstatistiksel Değerlendirme	53
6. BULGULAR.....	54
7. TARTIŞMA.....	68
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
9. KAYNAKLAR	74

TABLolar

Tablo 1: Koagülasyon Faktörleri ve İşlevleri.....	11
Tablo 2: Koagülasyon Faktörleri ve İşlevleri.....	11
Tablo 3: Yoğun Bakım Hastalarında Sık Görülen Trombositopeniler.....	22
Tablo 4: İmmun ve İmmun Olmayan HİT'in Ayrımı.....	24
Tablo 5: HİT Gelişiminde Risk Faktörleri	25
Tablo 6: 4T Skorlama Sistemi.....	26
Tablo 7: Yüksek Olasılıklı veya Kanıtlanmış HİT'li Hastalarda Kullanılan Heparin Dışı Antikoagülanlar(HDA) ve Özellikleri.....	28
Tablo 8: Heparinin Yan Etkileri.....	40
Tablo 9: Protaminin Yan Etkileri	40
Tablo 10: Hipotermimin Fayda ve Zararları.....	45
Tablo 11: Non Pulsatil, Pulsatil Akım Özellikleri	47
Tablo 12: Olguların Tanımlayıcı Özellikleri	54
Tablo 13: Tüm Hastaların Yaş Dağılımı ve Trombositopeni İlişkisi.....	55
Tablo 14: Tüm Hastalarda Cinsiyet ve Trombositopeni İlişkisi.....	56
Tablo 15: Tüm Hastalarda Ameliyat Tipi ve Trombositopeni İlişkisi	57
Tablo 16: Kapak Ameliyatı Olan Hastaların Kapak Tipi ve Trombositopeni İlişkisi	58
Tablo 17: Tüm Hastalarda ASA Kullanımı ve Trombositopeni İlişkisi.....	59
Tablo 18: Tüm Hastalarda Klopidoğrel Kullanımı ve Trombositopeni İlişkisi.....	60
Tablo 19: Tüm Hastalarda ASA ve Klopidoğrel Kullanımı ve Trombositopeni İlişkisi.....	60

Tablo 20: HT ve Trombositopeni İlişkisi	61
Tablo 21: HL ve Trombositopeni İlişkisi	61
Tablo 22: DM ve Trombositopeni İlişkisi	61
Tablo 23: Hipertansif, Hiperlipidemik ve Diyabetik Hastalarda Trombositopeni.....	61
Tablo 24: Tüm Hastalarda Kullanılan Oksijenaratörler ve Trombositopeni İlişkisi.	62
Tablo 25: Tüm Hastalarda Non Pulsatil, Pulsatil+Non Pulsatil ve Trombositopeni İlişkisi	65
Tablo 26: Tüm Hastalarda Hipotermi ve Trombositopeni İlişkisi	65
Tablo 27: Tüm Hastalarda 4T Klinik Skorlamasına Göre Trombositopeni İlişkisi..	66
Tablo 28: Trombositopenik Hastalarda İABP ve Trombositopeni İlişkisi	67
Tablo 29: Trombositopenik Hastalarda Trombositopeni ve Revizyon İlişkisi.....	67
Tablo 30: Trombositopenik Hastalarda Trombositopeni ve Mortalite İlişkisi	67

GRAFİKLER

Grafik 1: Trombositopenik Hastalarda Yaş Dağılımı.....	55
Grafik 2: Trombositopenik Hastalarda Cinsiyet Dağılımı.....	56
Grafik 3: Trombositopenik Hastalarda Ameliyat Dağılımı	57
Grafik 4: Trombositopenik Hastalarda Kapak Tipi Dağılımı	58
Grafik 5: Trombositopenik Hastalarda ASA ve Klopidoğrel Kullanımı.....	59
Grafik 6: Trombositopenik Hastalarda DM, HT ve HL Dağılımı.....	60
Grafik 7: Trombositopenik Hastalarda Kullanılan Oksijenaratör Dağılımı	62
Grafik 8: Trombositopenik Hastalarda Pompa Süresi Dağılımı	63
Grafik 9: Trombositopenik Hastalarda Kros Klemp Süresi Dağılımı	64
Grafik 10: Trombositopenik Hastalarda Non Pulsatil-Pulsatil Akım Dağılımı.....	64

SEKİLLER

Şekil 1:	Hematopoez Basamakları	9
Şekil 2:	Trombosit Adezyon ve Agregasyonu	12
Şekil 3:	Fibrin Pıhtısı Oluşumu	13
Şekil 4:	Damar Hasarı Sonrası Hemostatik Mekanizma	14
Şekil 5:	Pıhtılaşma Mekanizmasını Başlatan Ekstrensek Yol	15
Şekil 6:	Pıhtılaşma Mekanizmasını Başlatan İntrensek Yol	16
Şekil 7:	Fibrinolitik Yolun Ana Bileşenleri	16
Şekil 8:	Direkt ve İndirekt Antitrombositler İlaçların Etki Yerleri	18
Şekil 9:	Heparin İlişkili Trombositopeni(HİT) Tanı Algoritması	27
Şekil 10:	Kalp Akciğer Makinesi Şematik	33

RESİMLER

Resim 1:	Periferik Yayımda Megakaryosit	8
Resim 2:	Periferik Yayımda Trombositler	8
Resim 3:	Kalp Akciğer Makinesi	34
Resim 4:	İntraaortik Balon Pompası(İABP)	49

KISALTMALAR

ACT	:	Activated Clotting Time
ADP	:	Adenozin Difosfat
AKK	:	Aortik Kros Klemp
aPC	:	Aktive Protein C
aPTT	:	Activated Partial Thromboplastin Time
ASA	:	Asetilsalisilik Asit
ASD	:	Atrial Septal Defekt
AT	:	Antitrombin
AVR	:	Aort Kapak(Valv) Replasmanı
Ca	:	Kalsiyum
CFU-LM	:	Colony Forming Unit Lenfoid Myeloid
CFU-s	:	Myeloid Kök Hücresi
CLP	:	Common Lymphoid Progenitor
CMP	:	Common Myeloid Progenitor
CMV	:	Cytomegalovirüs
COX	:	Siklooksijenaz
CO₂	:	Karbondioksit
DİK	:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	:	Diabetes Mellitus
DMAH	:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ECMO	:	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon
EDTA	:	Etilen Diamin Tetra Asidik Asit
EİA	:	Enzim İmmun Assay
F	:	Faktör
FVIIa	:	Aktive Faktör 7
GİS	:	Gastrointestinal Sistem
GMP	:	Granulocyte/Macrophage Progenitor
GP	:	Glikoprotein
h	:	Saat
HDA	:	Heparin Dışı Antikoagülanlar

HIV	:	Human İmmunodeficiency Virus
HİT	:	Heparin İlişkili Trombositopeni
HL	:	Hiperlipidemi
HMW	:	Yüksek Molekül Ağırlıklı
HT	:	Hipertansiyon
HÜS	:	Hemolitik Üremik Sendrom
İABP	:	İntraaortik Balon Pompası
İTP	:	İmmun Trombositopenik Purpura
KABG	:	Koroner Arter Baypas Greft
KPB	:	Kardiyopulmoner Baypas
MAP	:	Mean Arteriyel Pressure
MVR	:	Mitral Kapak(Valv) Replasmanı
OAB	:	Ortalama Arteriyel Basınç
O2	:	Oksijen
PAB	:	Pulmoner Arter Basıncı
PAİ	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri
PCI	:	Perkütan Koroner Girişim
PF-4	:	Platalet Factor 4
PVR	:	Pulmoner Vasküler Direnç(Rezistans)
SH	:	Standart Heparin
SVR	:	Sistemik Vasküler Direnç(Rezistans)
TAR	:	Trombositopeni Radyus Yokluğu
TAT	:	Trombin Antitrombin Kompleksi
TF	:	Doku(Tissue) Faktörü
TFPI	:	Tissue Factor Pathway İnhibitör
tPA	:	Tissue Plasminogen Activator
TTP	:	Trombotik Trombositopenik Purpura
TxA2	:	Tromboksan A2
VSD	:	Ventriküler Septal Defekt
vWF	:	Von Willebrand Faktör
α2-A	:	Alfa 2 Antiplazmin

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve kişilikleriyle bana yol gösteren ve katkıda bulunan Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarımız; başta tez danışmanım Prof. Dr. H. Hüdai Çatalyürek başta olmak üzere Prof. Dr. Öztekin Oto, Prof.Dr. Ş.Baran Uğurlu, Prof. Dr. Erdem Silistreli, Prof.Dr. A.Cenk Erdal, Prof. Dr. Nejat Sarıoşmanoğlu, Prof. Dr. Özalp Karabay ve Prof. Dr. S. Kıvanç Metin'e, bir süre çalışma fırsatı bulduğum Prof.Dr. Eyüp Hazan'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı hocalarımızdan Prof. Dr. Fikret Maltepe ve Prof. Dr. Hasan Hepağuşlar'a,

Tezimin istatistiklerinin yapılmasında ve yorumlanmasında bıkmadan usanmadan yardımcı olan Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Şu anda uzman doktor olan ve bana emeği geçen kıdemlilerime,

Ailelerimizden çok birbirimizi gördüğümüz, yemeğimizi ve uykumuzu paylaştığımız, iyi ve kötü günleri birlikte geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, yoğun bakım ve servisimizin hemşire ve personeline,

Poliklinik, anabilimdalı ve ameliyathane sekreterlerimize,

Desteklerini hiç eksik etmeyen ve benim şu andaki konumuma gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşime,

Asistanlık hayatım boyunca ona ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen; sonsuz sevgi ve desteğini benden hiç esirgemeyen, kıymetlim, eşim Yıldız'a,

ve adını saymadığım emeği olan herkese teşekkür ederim.

1. ÖZET

ERİŞKİN AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ OLASILIĞI YÜKSEK OLMAYAN HASTALARDA DİĞER TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ

Ercan Keleş, Dokuz Eylül Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Amaç

Erken dönem trombositopeniye yol açan heparin dışı nedenleri saptayarak dağılımının belirlenmesi ve bu nedenler arasındaki değiştirilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırmaktır. Bu şekilde trombositopeniye bağlı oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem

2009 Ocak-2014 Ocak yılları arasında açık kalp cerrahisi yapılan ve kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesinde postoperatif olarak takip ve tedavisi yapılan 891 hasta retrospektif olarak incelendi. Koroner arter bypass greft(KABG), kapak replasmanları, septal defekt onarımı yapılan erişkin hastalar seçildi. Trombosit sayısı 150,000/mm³ altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edildi. Bu hastalar içerisinde heparine bağlı trombositopeni(HİT) olasılığı 4T klinik skorlama sistemine göre yüksek olan hasta grubu çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyalarındaki ve probel bilgi sistemindeki verilerle; trombositopeni saptanan 529 olguda ise etiyolojik nedenler araştırıldı. Olası nedenler arasında cerrahi tip dışında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT), hiperlipidemi(HL), aspirin(ASA), klopidogrel kullanımı, pompanın süresi, pulsatil-non pulsatil olması, kros klemp süresi, hipotermi derecesi, hemodilüsyon, kullanılan oksijenatör tipi ve intraoperatif veya postoperatif ilk saatlerde intraaortik balon kullanımı olarak belirlendi. Klinik olarak heparine bağlı trombositopeni olasılığı yüksek hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, koroner arter bypass greft, kalp kapak cerrahisi ve septal defekt onarımı dışında kalan açık kalp cerrahisi ameliyatları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar(hemodiyaliz alan hastalar), preoperatif varolan trombositopeni veya tromboz varlığı, trombositopeniye yol açan hematolojik

hastalıklar(aplastik anemi vb.), off-pump koroner bypass(alışan kalpte) yapılanlar, herhangi bir nedenle trombosit transfüzyonu alan hastalar, postoperative ekstrakorporeal membran oksijenasyonu(ECMO) ile yoğun bakım izlemine alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Trombositopenik hastalarda da 24 saatlik toplam drenaj miktarı,eritrosit transfüzyon sayısı, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Olası etiyolojik faktörler SPSS 15.0 programı kullanılarak analiz edildi ve p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular ve Sonuç

Yapılan değerlendirmede ileri yaşta olanlarda, pompa ve kross klemp süresi uzun olanlarda, vucut ısısının düşmesiyle, hemodilüsyonun artmasıyla trombositopeni görülme sıklığının arttığı görüldü. Trombositopeni, mortaliteyi ve yoğun bakımda kalış süresini etkilemedi.

Anahtar Kelimeler

Trombositopeni, açık kalp cerrahisi, erişkin hasta, heparin dışı nedenler

2. SUMMARY

After Open Heart Surgery in Adults with Other Causes of Thrombocytopenia Without a High Probability of Heparin-Induced Thrombocytopenia

Ercan Keleş Dokuz Eylül University, Department Of Cardiovascular Surgery

Background

In this study, it is aimed to find non-heparin causes leading to thrombocytopenia after open heart surgery and to eliminate causes of these modifiable risk factors. Besides it is investigated to prevent complications due to thrombocytopenia. Platelet count values under 150,000/mm³ was accepted as thrombocytopenia.

Materials and Methods

2009-2014 years between January with open heart surgery and cardiovascular surgery intensive care unit postoperatively followed and treated 891 patients were retrospectively analyzed. Coronary artery bypass graft(CABG), valve replacements, septal defect repair in adult patients were selected. These patients depends on the probability of heparin-induced thrombocytopenia, within 4T clinical scoring system, high patient group were excluded from the study. Patient files and information system with data determined by the etiologic causes are investigated in 529 patients with thrombocytopenia. Possible causes other than surgical reasons age, gender, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, the use of aspirin and clopidogrel, the pump and cross-clamp time, non-pulsatile to be pulsatile, the degree of hypothermia, hemodilution, used oxygenate type and perioperative or postoperative first hours of intra-aortic balloon as the use of was determined. In the study, patients with a high probability of heparin-induced thrombocytopenia, coronary artery bypass grafting, heart valve surgery and septal defect closure except open-heart surgery, patients younger than 18 years old, chronic renal failure patients(undergoing hemodialysis patients), preoperative existing thrombocytopenia or thrombosis, the presence of thrombocytopenia caused by haematological diseases(aplastic anemia, etc.), off-pump coronary artery bypass(beating heart), in patients with platelet

transfusion those made for any reason, receiving postoperative extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) in intensive care unit patients were excluded. Thrombocytopenic patients in 24-hour total amount of drainage and erythrocyte transfusion count and intensive care length of stay and mortality rates were evaluated.

Results and Conclusions

In this study, older age, long pumps and cross clamp time, with a decrease in body temperature and with the increase in hemodilution was found to increase the incidence of thrombocytopenia. Thrombocytopenia did not affect mortality rates and the length of stay in intensive care.

Keywords

Thrombocytopenia, open heart surgery, adult patient, non- heparin

3. GİRİŞ

Yoğun bakım hastalarında, trombositopeni çok sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Öyle ki daha önce cerrahi ve dahiliye yoğun bakım hastaları üzerinde yapılmış olan çalışmalarda trombositopeni insidansı %35 - %44 arasında bulunmuştur[1].

Trombositopeni, trombosit sayısının 150000/mm³ 'den düşük olmasıdır. Trombosit yapımının azalması, trombosit yıkımının artması ve trombosit dağılımının değişmesi sonucu meydana gelmektedir. Kalıtsal ve edinsel hastalıkların her ikisi de trombositopeniye katkıda bulunur ancak yaş ilerledikçe edinsel nedenler daha yaygındır. Trombositopeni 3'e ayrılır: 1.Hafif: 80000-150000/mm³, 2.Orta: 50000- 80000/mm³, 3.Ciddi: 50000/mm³ 'ün altında. Ciddi trombositopeni de intraserebral ve intraabdominal gibi hayatı tehdit eden kanamalar olabilir. Bu yüzden trombositopeni nedenini hemen tespit edip tedavi etmek hayat kurtarıcı olabilir. Genel olarak trombosit sayısı 100000/mm³ ve üzerinde ise hastada majör cerrahide bile kanama olması beklenmez. 50-100000/mm³ arası değerlerde ağır travmalarda kanama normalden daha uzun süre sürebilir. 20-50000/mm³ arası değerlerde hafif travmalarda bile kanama olabilir. 20000/mm³ 'den daha küçük değerlerde kendiliğinden kanama olabilir ve özellikle 10000/mm³ altındaki değerlerde ciddi kanama riski vardır[2]. Trombositopeninin altında yatan nedeni belirlemek hasta yönetimini ve tedavi rejimlerini belirlemek açısından hayati önem taşır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hematopoez

Kan hücrelerinin yapımına hematopoez denir. Periferik kan hücrelerinin ömürleri sınırlıdır ve bir süre sonra yıkılırlar. Örneğin trombositlerin ömrü yaklaşık 10 gün, granüositlerin 6 saat, eritrositlerin ise yaklaşık 120 gündür. Bu yıkımın karşılanması ve kan hücrelerinin periferik kandaki sayılarının dar sınırlarda tutulabilmesi için devamlı bir yapım gereklidir. Hematopoez kemik iliğinde yerleşmiş hücrelerce yapılır. Kemik iliğinde morfolojik olarak tanınabilen genç hücreler ve bunlardan sayıca çok az olan ve bu nedenle morfolojileri tam olarak bilinmeyen kök hücreler mevcuttur. Hematopoez'den sorumlu olanlar kök hücrelerdir. Kök hücrelerin çoğalma, kendini yenileme, farklılaşma ve olgunlaşma yetenekleri vardır. Bir kök hücresi çoğalır ve farklılaşarak diğer bir kök hücresini meydana getirir(Şekil 1). Bu kök hücresi yine çoğalarak ve daha sınırlı bir diziye farklılaşarak daha fazla sayıda ve daha olgun hücrelerin oluşmasını sağlar. Sonuçta farklılaşmanın son ürünü olan kanın şekilli elemanları meydana gelir[3].

4.1.1. Çok Yönlü Kök Hücreleri

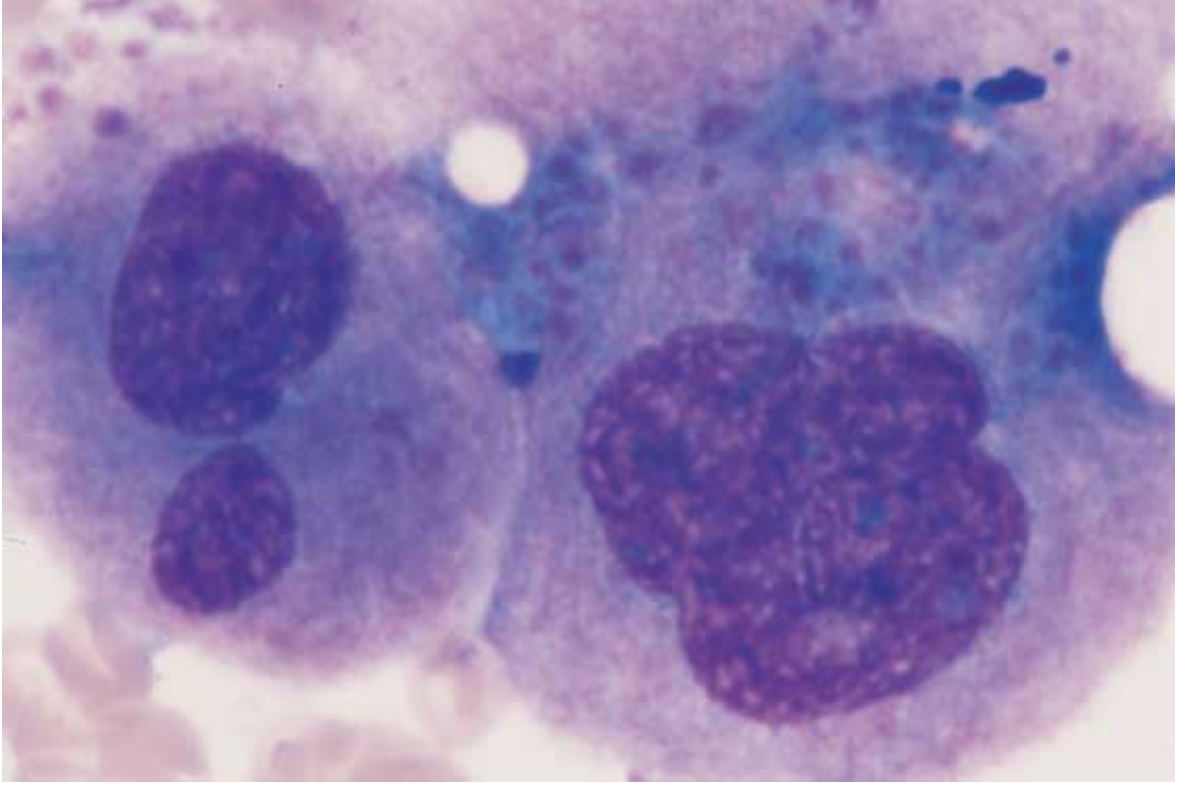
En ilkel olanı Pluripotent kök hücresi olup, hem myeloid hem lenfoid serileri oluşturabilir(Colony Forming Unit Lenfoid Myeloid, CFU-LM). Myeloid Kök Hücresi(CFU-s) de yine birçok yönlü kök hücresi olup, megakaryositik, eritrositik ve granulositik farklılaşma gösterir[3].

4.1.2. Tek Yönlü Kök Hücreleri

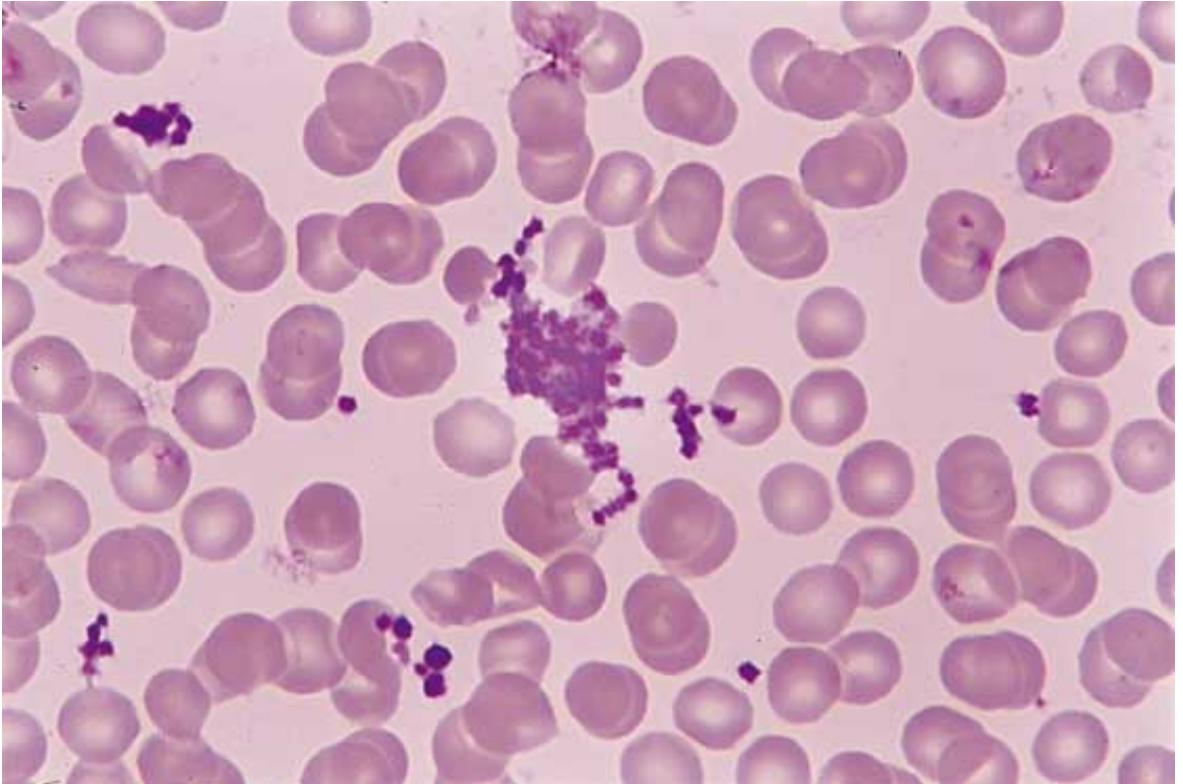
Çok yönlü kök hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşurlar. Belli bir veya iki hücreye farklılaşabilirler. Morfolojik olarak tanınmamakla beraber lenfosit benzerler. Tek yönlü hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasıyla morfolojik olarak tanınabilen en genç hücreler oluşur (myeloblast, monoblast, lenfoblast vs.)[3].

4.1.3. Trombopoez

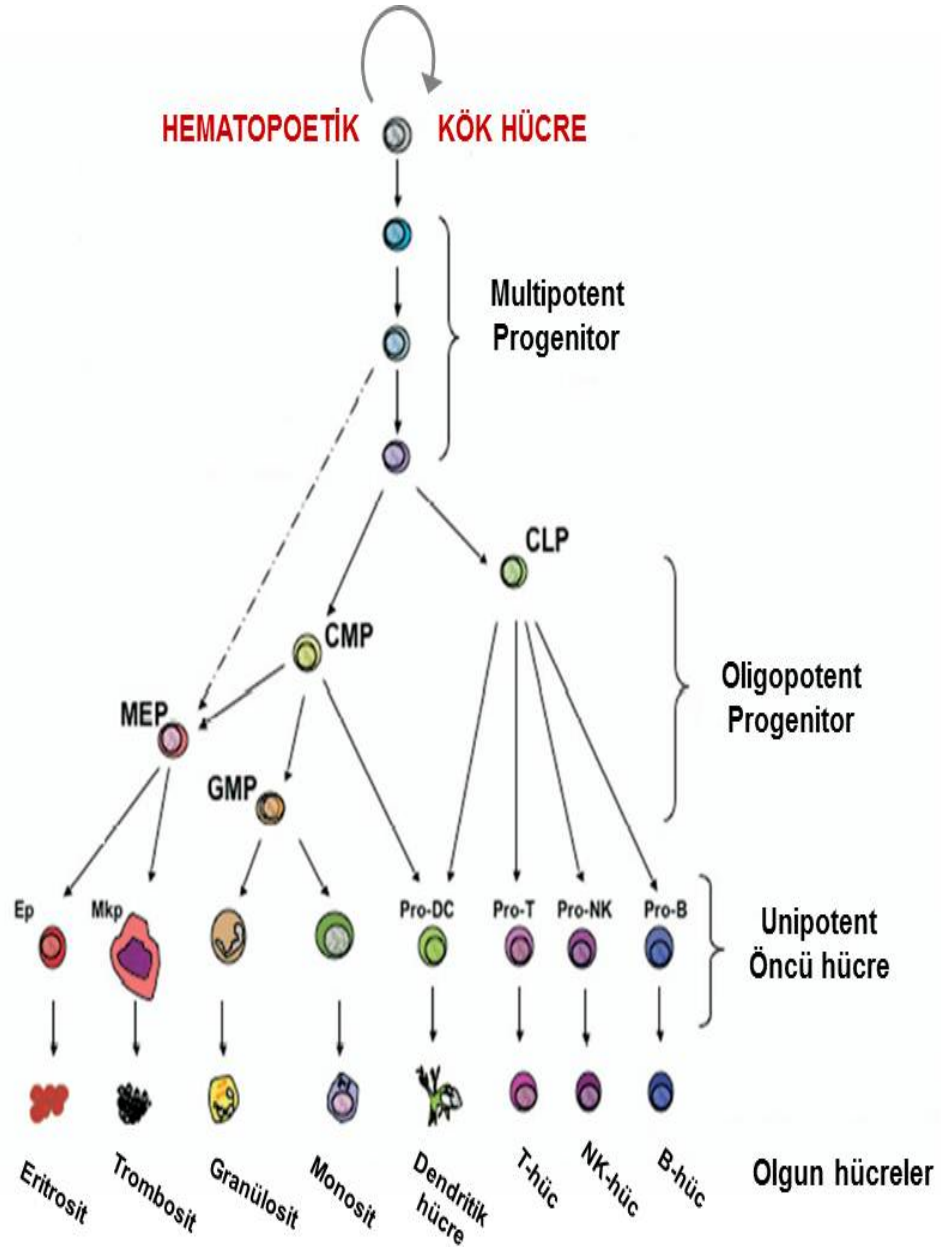
Trombositler, ilk kez 1860'da Zimmerman, sonra da 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmıştır. Kanın pıhtılaşmasındaki rolleri ise 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından belirtilmiştir[4,5]. Unipotansiyel megakaryositik kök hücreden itibaren kemik iliğinde önce megakaryoblast ve sırasıyla juvenil megakaryosit ve granüler megakaryosit oluşur. Granüler megakaryositlerden ayrılan stoplazmalar kan dolaşımına geçerken parçaları ayrılarak trombositleri verirler. Megakaryositler çok büyük hücreler olup; 35-160 mikrometre çapındadırlar. Çekirdek düzensiz loblaşmalar gösterir, nükleolus yoktur. Stoplazma geniş olup azürofil granüller içerir(Resim 1). Megakaryositler kemik iliği sinuzoidlerine yakın yerleşimli olup; stoplazmalarında protrombosit denen uzun çıkıntılar oluşur. Bu oluşumlar sinuzoid membranı geçer ve venöz sinuzoidlere ulaşır. Daha sonra kopar, parçalanır ve trombositleri oluşturur. Her bir megakaryosit stoplazmasından 2000-4000 trombosit oluşur. Trombositler yuvarlak şekilli, çekirdeksiz, ortalama 2- 4 mikrometre çapında hücreler olup; yaşlanan trombositler dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Ömürleri 10 gün kadardır. Bir megakaryoblasttan trombosit oluşumu için gereken süre yine 10 gündür. Trombositlerin içinde genellikle orta kısmında azürofil granüller bulunur(granülomer) ve stoplazmasının kenar kısmı açık mavi görünür(hyalomer)(Resim 2). Bu granüller içinde pıhtılaşma faktörleri, Adenozin difosfat(ADP), Adenozin trifosfat(ATP), katekolaminler, serotonin ve kalsiyum(Ca) bulunur. Çevre kanında sayıları 150-400.000/uL arasında değişir. Bütün trombositlerin yaklaşık % 30 kadarı dalakta bulunur[5,6].



Resim 1: Periferik yaymada Megakaryosit[7]



Resim 2: Periferik yaymada Trombositler[7]



Şekil 1: Hematopoez Basamakları[8]

MEP: Megakaryocyte Erythroid progenitor

CMP: Common Myeloid Progenitor

GMP: Granulocyte/Macrophage Progenitor

CLP: Common Lymphoid Progenitor

4.2. Hemostatik Mekanizma

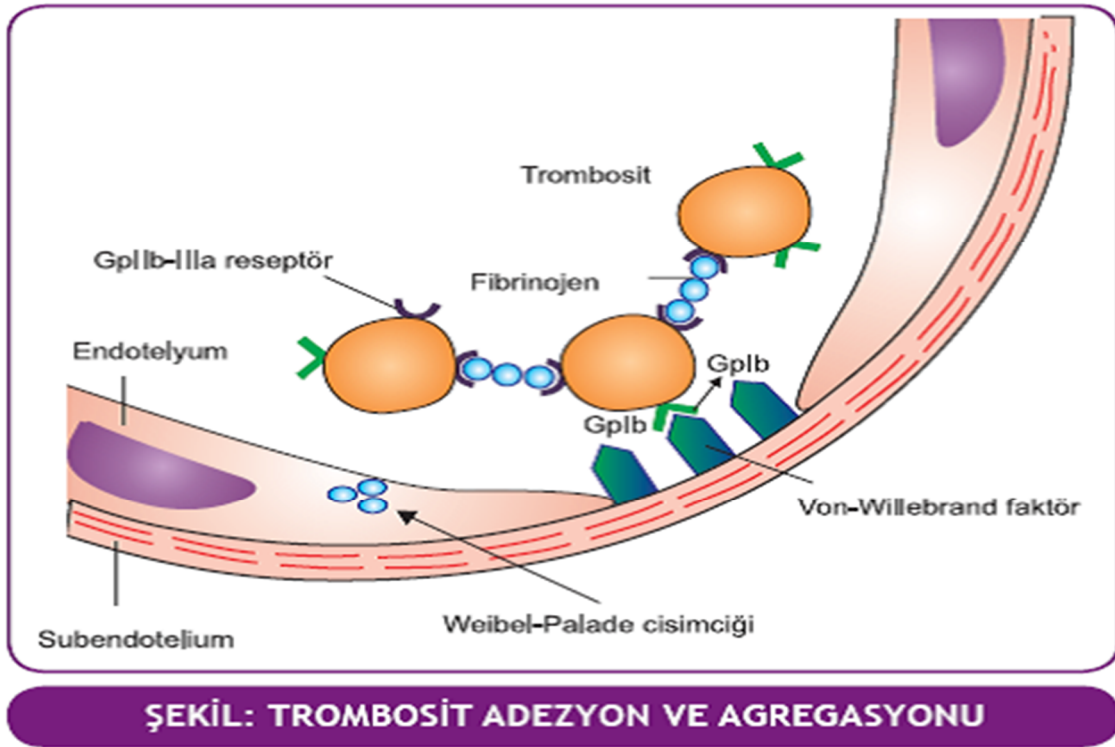
Hemostazın en basit tanımı, kanamanın durdurulması şeklinde yapılabilir. Kan damarlarındaki olası bir yaralanma, koagülasyon sisteminde bir takım reaksiyonların oluşumuna ve sonuçta kan pıhtısı gelişimine neden olur. Böylelikle, yara yeri onarılır ancak damar duvarının devamlılığını sağlamak amacıyla da daha önceden oluşan pıhtı fibrinolitik mekanizma tarafından çözülmeye başlar[9]. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand faktör, doku faktörü[tissue factor(TF)], pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem, antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluşturur[10,11]. Hemostaz ile koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmakta ise de koagülasyonun hemostazın sadece bir fazı olduğu unutulmamalıdır. Herhangi bir anda damarın zedelenmesiyle oluşan kanamada hemostazın sağlanabilmesi amacıyla bu sistemler sırasıyla; vasküler sistem, trombositler, koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistemin(tamir süreci) devreye girmesi ile sağlanacaktır[12]. Damar duvar yaralanmasından kısa bir süre sonra kanamayı durdurmak amacıyla o bölgede vazokonstriksiyon oluşur. Bu süreç içerisinde trombositler, von Willebrand faktörü(vWF) aracılığı ile damar duvarındaki bulunan subendotel tabakasındaki tip-IV kollajene yapışarak bir köprü oluştururlar ki bu olaya trombosit adezyonu adı verilir[11]. Adezyonda trombositlerin Glikoprotein 1b(GPIb) adını verdiğimiz reseptörleri primer olarak görev alır. Vasküler sistemin antikoagülan ve prokoagülan özelliği olduğu bilinmektedir. Endotel; prostasiklin(trombosit adezyon ve agregasyonuna engel olarak), trombomodulin [Trombin Trombomodulin ile birleşerek Protein C'nin aktivasyonu ve aktive Protein C; FV(faktör 5) ve FVIII(faktör 8)'in inaktivasyonuna neden olarak] ve Doku Plasminojen Aktivatörü(tissue plasminogen activator t-PA) sentez ederek antikoagülan özelliğe sahip iken, diğer taraftan VonWillebrand factor(vWF) sentezi ile trombosit adezyonunu arttırdığı gibi, doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna ve plazminojen aktivatör inhibitör PAI-1 sentezi ile fibrinoliz inhibisyonuna neden olabilecektir[12](Tablo 1-2).

Tablo 1 - Koagülasyon Faktörleri ve İşlevleri	
Adı	Fonksiyonu
I (fibrinojen)	Pıhtıyı oluşturur (fibrin)
II (protrombin)	Edimsel formu (IIa) ve I, V, VII, VIII, XI, XIII, Protein C ve trombositleri aktive eder
Doku faktörü (TF)	VIIa'nın kofaktörüdür (önceleri faktör III olarak adlandırılırdı)
Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (önceleri Faktör IV olarak adlandırılırdı)
V (proakselerin, labil faktör)	Faktör X'un kofaktörüdür ve protrombinaz kompleksini oluşturur
VI	Atanmamıştır (önceleri Va olarak adlandırılırdı)
VII (prokonvertin, stabil faktör)	Faktör IX ve X'u aktive eder
VIII (Antihemofilik faktör-A)	Faktör IX'un kofaktörüdür ve tenaz kompleksini oluşturur
IX (Antihemofilik faktör-B)	Christmas faktörü, Faktör X'u aktive eder, Faktör VIII'le tenaz kompleksini oluşturur
X (Stuart-Prover faktörü)	Faktör II'yi aktive eder ve Faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur
XI (Plazma tromboplastin öncülü)	Faktör IX'u aktive eder
XII (Hageman faktörü)	Faktör XI, VII ve prekalikrein'i aktive eder
XIII (fibrini stabilize eden faktör)	Fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürür
von Willebrand Faktör	Faktör VIII'e ve subendoteldeki kollajene bağlanır, trombositlerin adhezyonunu sağlar
Prekallikrein (Fletcher faktörü)	Faktör XII ve prekalikrein'i aktive eder, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni böler
Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (YMAK) (Fitzgerald faktörü)	Faktör XII, XI ve prekalikrein'in karşılıklı aktivasyonunu destekler

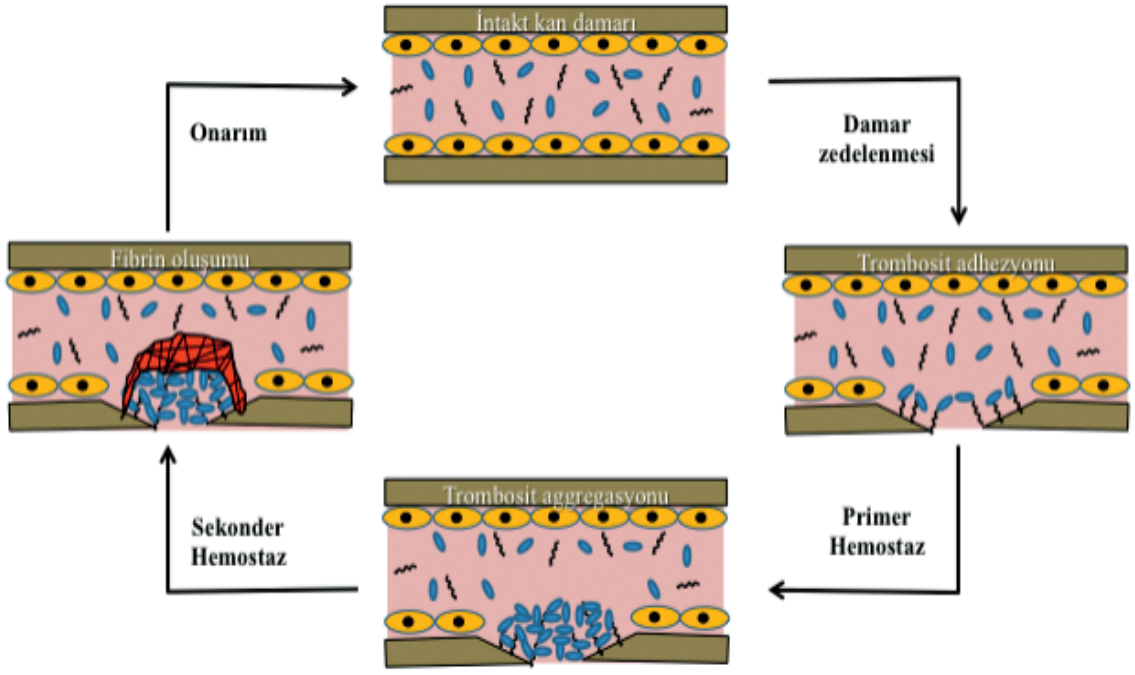
Tablo 2 - Koagülasyon Faktörleri ve İşlevleri	
Adı	Fonksiyonu
Fibronektin	Hücre ahezyonuna aracılık eder
Antitrombin III (Antitrombin)	IIa, Xa ve bazı diğer proteazları inhibe eder
Heparin kofaktör II (minör antitrombin)	IIa'yı inhibe eder, heparin ve dermatan sülfatın kofaktörüdür
Protein C	Va ve VIIIa'yı inaktive eder
Protein S	Aktive protein C (APC)'nin kofaktörüdür
Protein Z	Trombinin fosfolipidlere bağlanmasında aracılık eder, ZPI aracılığı ile faktör X'nun parçalanmasını uyarır
Protein Z-ilişkili proteaz inhibitörü (ZPI)	Protein Z ile birlikte Faktör X'nun parçalanmasına yardımcı olur, kendi başına Faktör XI'i parçalar
Plazminojen	tPA ve ürokinaz aracılığı ile plazmine dönüşerek fibrini ve diğer bazı proteinleri parçalar
Alfa 2-antiplazmin	Plazmini nötralize eder
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	Plazminojeni aktive eder
Ürokinaz	Plazminojeni aktive eder
Plazminojen aktivatör-1 (PAI-1)	Endotelial PAI olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Plazminojen aktivatör-2 (PAI-2)	Plasental PAI olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Kanser prokoagulanı	Patolojik Faktör X ve II aktivatörü olup kanserli hastalarda tromboza neden olabilir

Endotel hücreleri tarafından salınan bazı maddeler, daha sonra trombositlerin küme oluşturmaya neden olur ve bu olayda trombosit agregasyonu olarak bilinir[11]. Agregasyon sırasında trombositlerin GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevi üstlenir. Trombositlerde fosfolipaz aktivasyonu araziidonik asit üzerinden Tromboxane A2 sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır[12]. Tüm bu öncül olaylar sonucunda, hasarlanan damar duvarında trombosit tıkaçı oluşmasına birincil hemostaz adı verilmektedir. Bu olayın gerçekleşmesinde yukarıda da tartışıldığı üzere; damar duvarı, endotel hücreleri, vWF ve trombositler rol oynar. Ancak şunu da unutmamak gerekir ki, birincil hemostazla oluşan trombosit tıkaçı genelde zayıf bir tıkaç olarak bilinir(Şekil 2).

Olay sürecinde gerek damar duvarına çekilen monositlerden ve gereksede yaralanan endotel hücrelerin yüzeyinden doku faktörü(TF, Faktör III, Trombokinaz, CD 142 salınır[14,15]. Dolaşımdaki faktör VII kolaylıkla bu bölgeye gelir ve daha sonra doku faktörü tarafından bağlanarak aktive edilir(FVIIa). Doku faktörü tarafından bağlanarak aktive olan faktör VII'nin(FVIIa) enzimatik aktivitesi faktör VII'ye karşı birkaç bin kez daha fazladır. FVIIa'da görülen bu patlama, koagülasyon kaskadındaki birtakım enzimatik reaksiyonların gerçekleşmesine ve sonuçta da fibrin oluşumuna neden olur[16](Şekil 3-4).

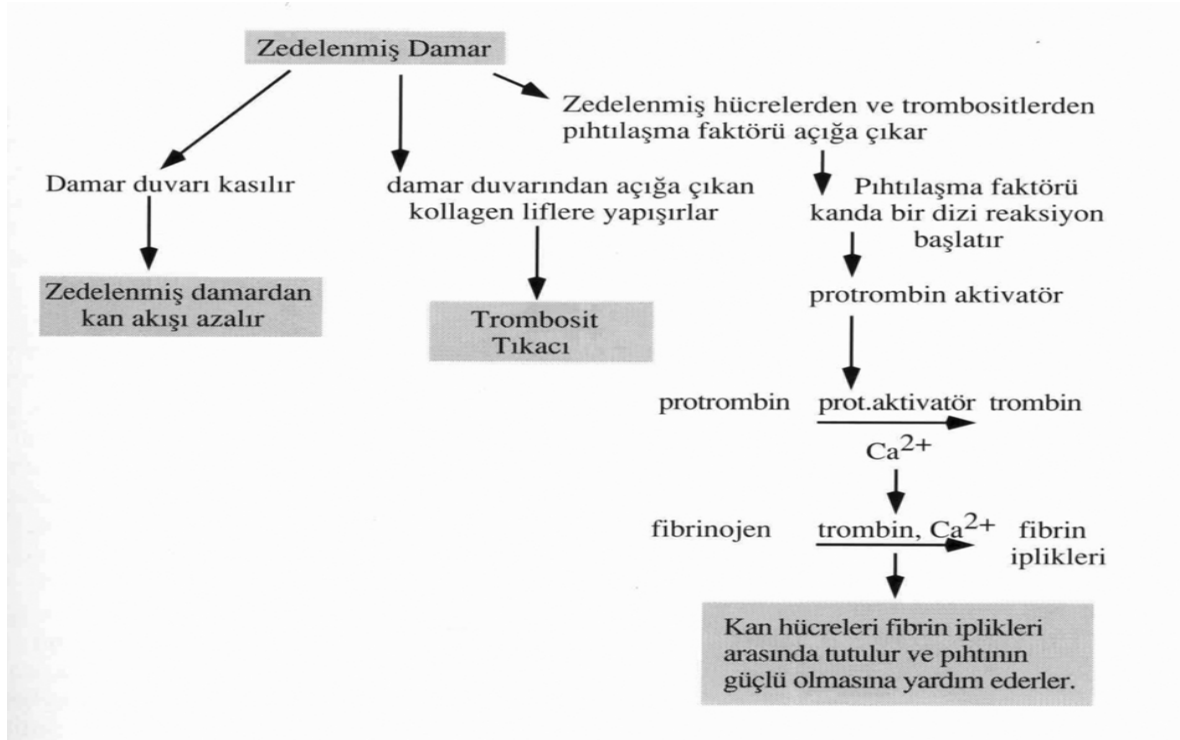


Şekil 2



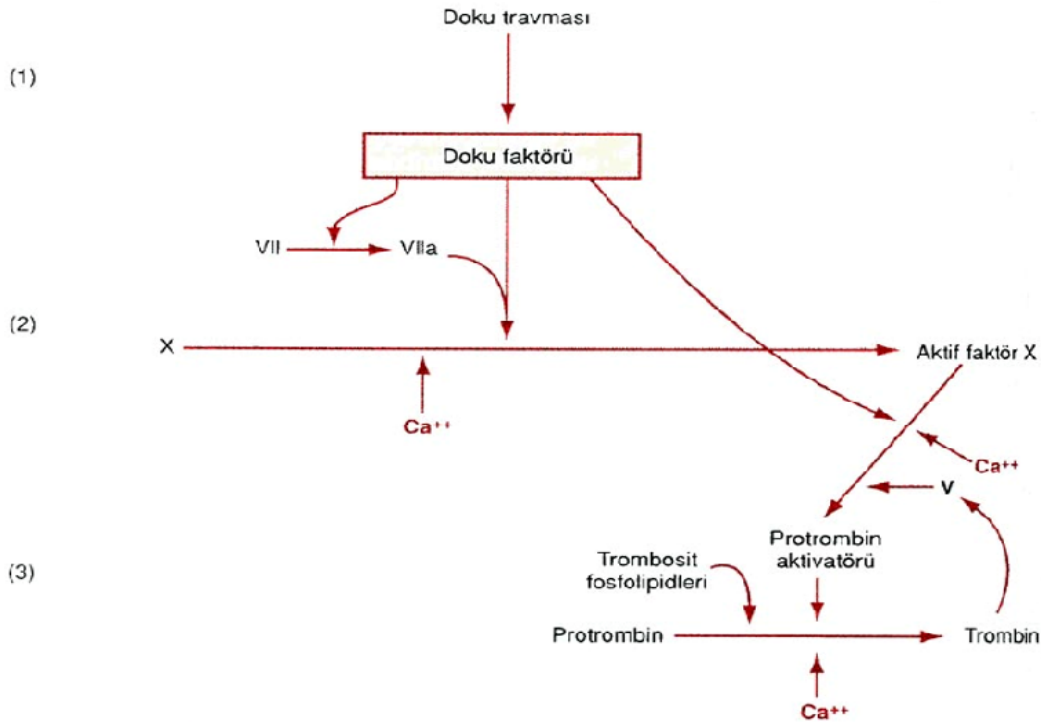
Şekil Fibrin pıhtısı oluşumu.

Şekil 3



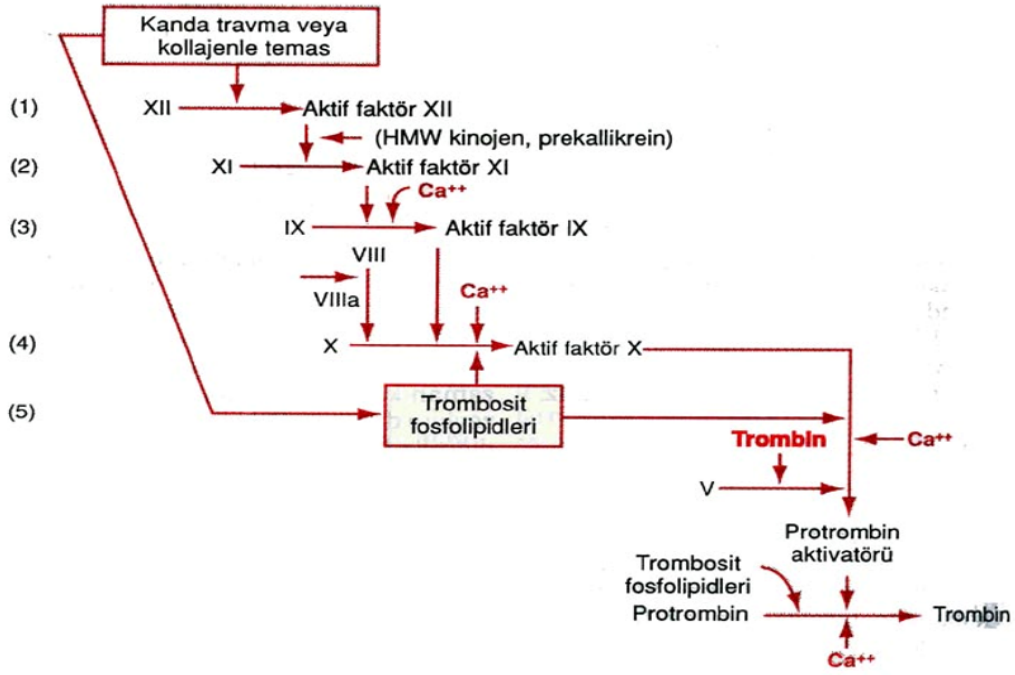
Şekil 4: Damar Hasarı Sonrası Hemostatik Mekanizma

Koagülasyon kaskadının hemen her basamağında birbirine benzer reaksiyonlar oluşur. Başlangıçta bir enzim, bazı kofaktörler tarafından katalize edilerek, inaktif bir enzimi(zimojen) aktive eder ve yeni bir enzim oluşturur. Yeni oluşan bu enzim daha sonra kendisinin kofaktörüne bağlanarak diğer bir zimojeni aktive eder. Enzimlerin bu şekilde birbirlerini yukarıdan aşağıya doğru aktive etmeleri olayına koagülasyon kaskadı adı verilmektedir[17](Şekil 5-6). Son oluşan enzim trombin olarak bilinir ve bu da fibrinojen molekülünden dört fibrinopeptidi(ikişer tane fibrinopeptid A ve B) ayırarak fibrin monomerlerinin ortaya çıkmasına neden olur ve bunun sonucunda jel şeklinde solubl fibrin'i oluşur[18]. Yeni oluşan soluble fibrin, fazla dayanıklı olmadığından kolayca çözünebilir. Faktör XIII(fibrini stabilize edici faktör); fibrin monomerlerini, fibrin polimerlerine çevirerek pıhtıyı stabil hale getirir ve buna da insoluble fibrin adı verilir[19,20]. İşte bu süreçteki pıhtı oluşumuna da ikincil hemostaz adı verilmektedir. Bu olayın gerçekleşmesinde; plazma koagülasyon faktörlerine, fosfolipid yüzeye(trombositler) ve kalsiyuma gereksinim vardır. Fibrin pıhtısı, daha önce yaralanan damar duvarında oluşan zayıf trombosit tıkaçı(birincil hemostaz) üzerinde adeta bir harç etkisi göstererek onu sıvar ve güçlendirir ve aynı zamanda, fibroblastların zedelenen damar duvarını tamir etmeleri için de bir iskele oluşturur.



Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstresek yol

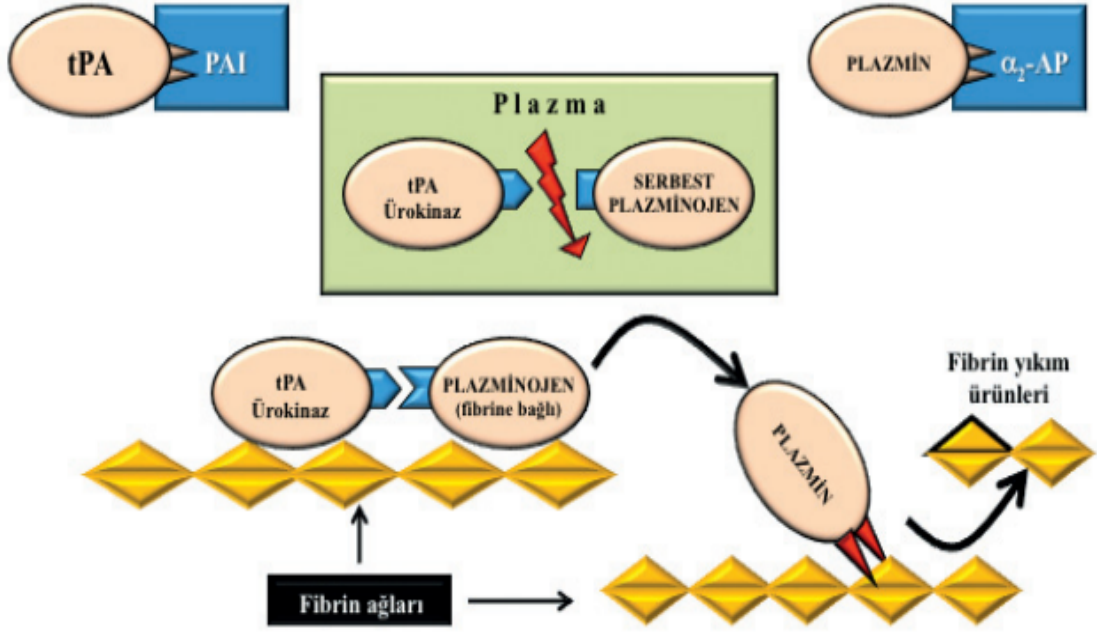
Şekil 5



Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan intrinsek yol

Şekil 6

Oluşan fibrin, daha sonra bir grup enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalanır ki buna da fibrinoliz adı verilir. Fibrinoliz, daha fazla pıhtı oluşumunu önlediği gibi hemostaz için gerekli olmayan pıhtıları da ortadan kaldırır. İnaktif bir enzim olan plazminojen, fibrin oluşur oluşmaz onu bağlar. Endotel hücreleri üzerinde oluşan bu fibrin, yine endotel hücreleri tarafından doku plazminojen aktivatörü(tPA)'nın salınımına neden olarak adeta kendi parçalanmasını tetikler[21]. Daha sonra, tPA fibrine bağlanarak plazminojeni edimsel şekli olan plazmin'e dönüştürür. Plazmin, fibrin molekülünde çapraz bağlı d-dimerler ortaya çıkana kadar onu devamlı bir şekilde küçük parçalara bölmeye devam eder. D-dimerler, fibrinolizin olduğunu gösteren en duyarlı ve en özgün ürünlerdir[22]. Fibrine bağlı olmayan plazminojen, tPA tarafından aktive edilemez ve bu nedenle de, tPA'nın fibrine özgün olduğu düşünülmektedir. tPA'nın bu etkisi, aktive olmuş trombosit ve endotelden salınan plazminojen aktivatör inhibitörleri(PAI) tarafından inhibe edilir[23,24]. Fibrin yüzeyinden ayrılan plazmin ise daha sonra alfa-2 antiplazmin(α 2-AP) tarafından nötralize edilmektedir[25]. tPA'nın rakipsiz kaldığı veya α 2-AP eksikliği durumlarında fibrinolitik mekanizma sürekli olarak aktif kalacağından, henüz damar duvarı onarılmadan erken fibrin parçalanması oluşur ve bu durum da hemostaz'ın bozulmasına neden olur[26](Şekil 7).



Şekil Fibrinolitik yolun ana bileşenleri.

Şekil 7

4.2.1. Koagülasyonun Sınırlandırılması ve Antikoagülan Yol

Koagülasyonu aktive eden her yol aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulmakta bu şekilde hemostatik mekanizmanın sadece hasar bölgesinde aktive olması ve tamir süreci tamamlanır tamamlanmaz zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması mümkün hale gelmektedir[12]. Inhibitör mekanizmalarından önemli biri TF ve FVIIa aracılığı ile başlayan koagülasyonun aktivasyonunun Tissue Faktör Pathway Inhibitor(TFPI) aracılığı ile inhibe edilmesidir. TFPI geni yok edilen genetik modifiye farelerde koagülasyon mekanizmasının anormal aktive olduğu ve tüketim koagülopatisi ile öldükleri gösterilmiştir[12]. TFPI primer olarak endotelde sentez edilir. Immunhistokimyasal analizler megakaryositlerde varlığını ortaya koymuştur. Akciğer ve kalbin TFPI açısından zengin olduğu monositlerin ve makrofajların az miktarda da olsa TFPI içerdiği saptanmıştır[12]. TFPI'nın %80-85 oranında endotel hücre yüzeyinde, %10 plazmada lipoproteinlerle sirküle ettiği ve küçük miktarlarda serbest dolaştığı, %3 oranında trombositlerde bulunduğu bilinmektedir. İntravenöz yolla verilen heparinin TFPI düzeyini iki-dört kat arttırmaktadır. TFPI yegane fizyolojik TF: FVIIa kompleksi inhibitörüdür. Üç adet Kunitz tipi inhibitör parçadan oluşur. Bir parçası ile TF: FVIIa

ile diğerk aktif parçası da FXa ile birleşir. TFPI TF: FVIIa kompleksinin enzimatik yapısını bloke ettiği gibi TF: FVIIa kompleksini monositler üzerinde parçalar. Koagülasyonu sınırlayan ve karaciğerde sentez edilen bir diğerk protein Antitrombin III(ATIII)'tür. ATIII öncelikle serbest dolaşan enzimleri inhibe eder. Bu sayede koagülasyon proçesinin vasküler hasarın olduğu yerle sınırlı kalması sağlanır. ATII efektif serin proteaz inhibitörüdür. Heparin benzeri moleküllerle aktivitesi belirgin artar. ATII; faktör XIa, IXa, Xa, IIa'yı öncelikle inaktive eder[12].

FX'ayı inhibe eden bir diğerk protein olan vit K bağımlı Protein Z ve protein Z bağımlı inhibitör kompleksi olup negatif yüklü fosfolipitlere FXa'yı inhibe etmek üzere bağlanır. Protein C antikoagülan sistemi ise K vitamini bağımlı protein olup FVIIIa ve Va'yı inaktive eder. Trombin'in endotelde bulunan trombomodulin ile birleşmesi ile aktive olmakta ve aktive Protein C(aPC) FVII ve FV'i inhibe ederek koagülasyon sistemini inaktive edebilmektedir. Protein C'nin aktivasyonunda trombositlerin aktivasyonu arttırıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Vitamin K bağımlı kofaktör protein olan Protein S, aPC nin antikoagülan etkisini arttırmaktadır. İnsan plazmasında protein S'in %30'u serbest dolaşırken geri kalanı kompleman reglatuvar protein olan C4b-binding proteine bağılı bulunmaktadır[12].

4.3. Antitrombositler(Antiagregan) İlaçlar

Kısaca etki mekanizmalarına bakacak olursak(Şekil 8);

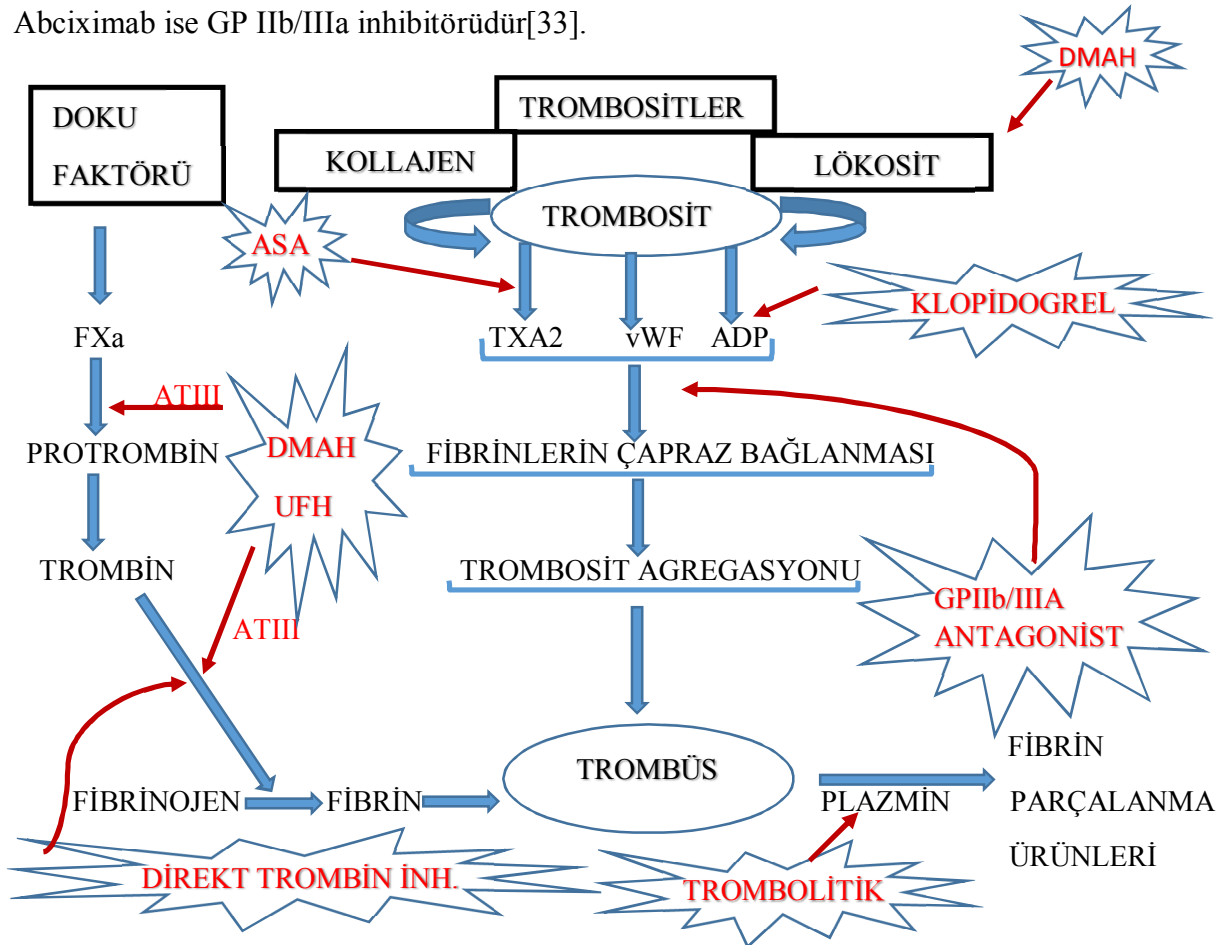
Aspirin, siklooksijenaz-1(COX-1)'I geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Böylece (Trombaksan 2)TxA2 sentezi büyük ölçüde azalır. Trombosit fonksiyonlarını trombositlerin yaşam süresince baskılar. Analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri sindirim sistemi üzerine olan etkileridir. Kılavuzlar düşük doz aspirini aterotrombotik olayların hem primer ve hemde sekonder profilaksisinde önermektedir[27]. Aspirin kullanmasına rağmen hastaların bir kısmında iskemik olaylar görülmektedir ve bu durum aspirine cevapsızlık ya da aspirin direnci olarak tarif edilmektedir. Çalışmalar diabetik hastalarda aspirin direncinin diabetik olmayanlara göre daha fazla olduğunu ve diabette görülen trombosit fonksiyon bozukluğunun bu artıştan sorumlu olduğunu göstermiştir[28,29]. Akut veya geçirilmiş miyokard infarktüsü, iskemik inme, kararsız veya stabil anjina pektoris, periferik arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon hastalarında aspirinin ciddi vasküler olay riskini %25 azalttığı bildirilmiştir[30]. Klopidoğrel, ADP reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.

Tiklodipin ve Klopidoğrel tienopiridin türevidir ilaçlardır. Damar çeperindeki zedelenme sonucu aktive olan trombositlerden salınan ADP'nin diğer trombositlerin yüzeyinde bulunan ADP reseptörlerini uyararak onları aktive etmesini engeller. Bu ilaçlar ADP reseptörlerini irreversibl olarak bloke ederler. Ön ilaç olduklarından etkileri vücutta oluşan metabolitlerine bağlıdır ve in vitro testlerde etkileri yoktur[31]. Tiklopidin kadar trombositopeni ve lökopeni yapmaması nedeni ile ona üstünlük gösterir. İntrakranyal ve GİS(gastrointestinal sistem) kanamaları, bulantı, kusma, diyare, karında rahatsızlık hissi; bazen de kabızlık, baş ağrısı ve baş dönmesi, sersemlik ve parestezi yapabilir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler riskleri azaltmada efektif bir ajan olduğu ve güvenlik profilinin üstün olduğu söylenebilir[32]. Tekrarlayan olayları önlemek için koroner arter stenti olan hastaların tedavilerinde aspirin tedavisine ek olarak klopidoğrel verilmelidir[27].

Dipridamol, adenozinin trombosit içine girmesini engeller.

Silostazol, fosfodiesteraz 3'ün inhibitörüdür.

Abciximab ise GP IIb/IIIa inhibitörüdür[33].



Şekil 8: Direkt ve İndirekt Antitrombositler İlaçların Etki Yerleri

4.4. Trombositopeni

4.4.1. Trombositopeni Belirtileri

Trombositopeni kendini mukokutanöz kanamalarla gösterir. Peteşi, kutanöz purpura, ekimoz, dişeti kanaması, epistaksis, menoraji, gastrointestinal kanamalar ve hematüri başlıca belirtilerdir. Derin visseral kanamalar, hemartrozlar ve derin kas içi kanamalar trombositopenide nadir olarak görülür; bu tür kanamalar daha çok koagülasyon defektleri ile ilişkilidirler.

4.4.2. Pseudotrombositopeni

Trombositopeniye yönelik araştırma veya tedaviye başlamadan önce yalancı trombositopeninin mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir. Pseudotrombositopeni nedenlerine trombosit kümeleşmesi, nötrofiller etrafında trombosit satellitizmi, herediter dev trombosit sendromları ve pıhtılaşmış ya da beklemiş kan örneğinde trombosit sayılması gösterilebilir. Bunların arasında en sık olanı trombosit kümeleşmesidir. Etilendiamintetraasidikasit(EDTA) ile antikoagüle edilmiş kan örneklerinde trombosit kümeleşmesine yol açan antikörlerin toplumdaki sıklığı yaklaşık olarak 1/1000 dir. Trombosit kümeleri tam kan sayım cihazları tarafından okunmadığı için trombosit sayıları yanlış olarak düşük bulunur. Aynı kan örneği ile yapılan periferik yaymada dev trombosit kümeleri görülür. Kümeleşme tamamen in vitro gerçekleşen bir olaydır. Kanama riski artmamış olup klinik olarak anlamı yoktur[34].

4.4.3. Trombositopeni nedenleri

Trombositopeni dört şekilde oluşabilir: Bozulmuş trombosit yapımı, artmış trombosit kullanımı veya yıkımı, trombositlerin dalakta sekestrasyonu ve masif kan transfüzyonu sonrası dilüsyonel trombositopeni. Trombositopeni nedenleri kalıtsal trombositopenik sendromlar, konjenital sebepler, edinsel immünolojik nedenler ve edinsel immünolojik olmayan nedenler olarak dört grupta sınıflandırılabilir[35]. Genel olarak trombositopeni nedenleri şunlardır;

a. Pseudotrombositopeni(Yalancı trombositopeni: Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması)

b. Trombosit Yapımının Bozulması

- Konjenital Nedenler

- ✓ Trombositopeni- Radyus yokluğu(TAR) sendromu
- ✓ Wiskott-Aldrich sendromu
- ✓ May Hegglin anomalisi
- ✓ Bernard-Soulier sendromu
- ✓ Gri trombosit sendromu
- ✓ Fechtner sendromu
- ✓ Sebastian sendromu
- ✓ Tip IIb-von Willebrand hastalığı

- Edinsel Nedenler:

- ✓ Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
- ✓ Miyelodisplastik sendrom,
- ✓ Aplastik anemi,
- ✓ Kemoterapi,
- ✓ Radyoterapi,
- ✓ İnfeksiyon hastalıkları[Human İmmunodeficiency Virus(HIV), parvovirüs, CMV(Cytomegalovirüs), tüberküloz, bruselloz ve diğerleri],
- ✓ B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri,
- ✓ Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

c) Trombosit Yıkımının Artması

- İmmun Yıkıma Bağlı Trombositopeni:

- ✓ Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni(İTP), sekonder(gebelik, infeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
- ✓ Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura
- ✓ İlaça bağlı trombositopeni(Heparin, Kinin, kinidin, altın rifampin, trimetoprim sulfometaksazol)

- İmmün Olmayan Trombosit Yıkımı:

- ✓ Trombotik mikroanjyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura(TTP), hemolitik üremik sendrom(HÜS), gebelikle ilişkili trombotik mikroanjyopati
- ✓ Dev hemanjyomlarda trombosit yıkımı(Kasabach-Merritt fenomeni)
- ✓ Tüketim koagülopatisi(dissemine intravasküler koagülasyon)
- ✓ Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
- ✓ Hemo fagositozis

d) Trombositlerin Anormal Dağılımı

- ✓ Hipersplenizm
- ✓ Hipotermi
- ✓ Masif kan transfüzyonu(24 saatte 20 ünite ve üzeri kan transfüzyonu sonrası dilüsyonel trombositopeni)

4.4.4. Diabetes Mellitus Hastalarında Trombositler

DM hastalarında trombosit fonksiyon bozukluğu; trombosit aktivitesinde artışa yol açan endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve metabolik bozuklukları içeren birçok mekanizma ile ilişkilidir[36]. Diabetik hastalarda trombositler daha hassastır. Uyarılara daha fazla yanıt vermekte ve böylece daha hızlı tükenmeye neden olmaktadır. Böylece diyabetik hastalarda normal popülasyona göre trombopoez daha fazla olmaktadır[37]. Diabetik hastalarda kronik hipergliseminin platelet aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir[38]. Ayrıca hiperglisemi,

trombosit membran proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonunuda sağlayarak, membranlarındaki protein yapı ve şekil değişikliklerine de neden olmaktadır[36].

4.4.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopeni

Yoğun bakım ünitelerinde trombositopeni çok sık karşılaşılan bir problemdir(Tablo 3). Yapılmış olan çeşitli çalışmalarda Yoğun bakım ünitelerinde trombositopeni, %35 ile %45 arasında saptanmıştır[39]. Vanderschueren ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan ve Strauss R. ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yayınlanan çalışmalarda bu oran %35-%44 arasında sunulmuştur[40,41]. Chakraverty ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanmış olan başka bir çalışmada Yoğun bakım hastalarında trombositopeni oranı %20-40 arasında belirtilmiştir[42,43]. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde bu oran %35 ile %41 arasında saptanmıştır[1].

Tablo 3:

Yoğun Bakım Hastalarında Sık Görülen Trombositopeniler[47]
Sepsis(en sık)
DİK(ağır enfeksiyolar, neoplastik hastalıklar...)
Masif kan kaybı
Heparine bağlı trombositopeni
Heparin dışı ilaçlara bağlı trombositopeni(antibiyotikler, kemoterapi...)
TTP-HUS sendromu
Kardiyopulmoner bypass

Yine Chakraverty ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada trombosit sayısı 100.000/uL altında olan hastaların oranı %20 ile %40 arasında değişiyorken, ciddi trombositopenisi olanlar(<50.000/uL)'ın oranı %5 ile 20 arasında değişmektedir[42]. Stephan F. ve arkadaşları ile Hanes SD. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda trombosit düzeyi 100.000/uL'nin altında kalanların oranı %20 ile %25 arasında; trombosit düzeyi 50.000/uL nin altında kalanların oranı ise %12 ile %15 arasında bulunmuştur[43,44]. Bir çalışmada 24 saatte 20 ve üzeri kan transfüzyonu yapılan hastaların %75'inde trombosit sayıları 50.000/uL değerinin altına düşmüşken, 20 üniteden daha az kan transfüzyonu yapılan hiçbir hastada

trombosit değeri 50.000/uL'nin altında ölçülmemiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında trombositopenisi olan hastaların prevalansı %20 ile %30 arasında değişmektedir. Yoğun Bakım Ünitesi takibinde trombositopeni gelişenlerin oranı da aşağı yukarı bu kadardır[39]. 50.000/uL'nin altında trombosit değerleri olan hastaların kanama riski, bu değer üstünde trombosit sayısı olanlara göre dört veya beş kat daha fazla bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde genel olarak intraserebral kanama riski %0,3 ile %0,5 arasında iken; böyle bir kanama geçiren hastaların %88'nin trombosit değerleri 100.000/uL'nin altındadır[1]. Yoğun bakım ünitesinde trombositopeni ve mortalite ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirildiğinde trombositopenik olmayan yoğun bakım hastalarının mortalitesi %16 ile %20 arasında değişiyorken bu oran trombositopenisi olanlarda %31 ile %46 arasında değişmekteydi[40,45]. Çeşitli çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde trombositopeninin mortaliteyi 1,9 ile 4,2 kat arasında arttırdığı iddia edilmiştir. Başlangıç değerine göre trombosit sayısında %50 den fazla düşüşün olmasının yine mortaliteyi dört ile altı kat arasında arttırdığı iddia edilmiştir[40,46]. Steven Vanderschueren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; altı ay boyunca yoğun bakım ünitesinde 136'sı trombositopenik(<150.000/uL) 329 hasta izlenmiş olup bu hastaların genel mortalitesi %19,5 iken, trombositopenisi olmayan hastaların mortalitesi % 9,3 ve trombositopenisi olan hastaların mortalitesi %33 olarak saptanmış. Yoğun bakıma kabul sırasında trombositopenik olan 89 hastanın mortalitesi %34, yoğun Bakım takibinde trombositopeni gelişen 47 hastanın ise mortalitesi %31,9 olarak bulunmuş[40].

Yine aynı çalışmada trombositopeni nedenleri şöyle sıralanmıştır: %47,8 Sepsis, %14 dissemine intravasküler koagülasyon(DİK), %8,8 primer hematolojik hastalıklar, %18,4 hipersplenizm, %6,6 sitotoksik ajanlar, %8,8 İlaç ilişkili, %7,4 massif transfüzyon ilişkili, %6,6 diğer nedenler, %14 Sebebi bilinmeyen,%25,7 birden çok neden.

Hematolojik malignitelerin dışlandığı başka bir çalışmada ise Yoğun Bakım hastalarında trombositopeni nedenleri şöyle sıralanmıştır: Sepsis %52, DİK %25, ilaç ilişkili %10, massif transfüzyon %8, heparin ilişkili %1, ITP %1, TTP(Trombotik Trombositopenik Purpura)/HUS %1.

4.4.6. Heparin İlişkili Trombositopeni(HİT)

HİT, heparinin tetiklediği bir immün yanıt sonucu, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur. HİT kliniko-patolojik bir sendrom olup trombositopeni ve/veya trombozun oluşumunda heparine bağımlı, trombositleri aktive eden IgG antikorların varlığı ile tanısı doğrulanır. Heparine bağlı immün olmayan trombositopenilerden ayrımının yapılması gereklidir(Tablo 4). Heparin ilişkili trombositopeni(HİT) özellikle terapötik dozda ve domuz kaynaklı heparin kullananlarda(%5-15), profilaktik dozda ve sığır kaynaklı heparin kullanımından daha sık görülür. Genellikle ağır trombositopeniye eşlik eden tromboz vakaların % 0,4'ünde görülür. HİT tedaviye başladıktan sonra genellikle 3-15 gün(ortanca 10 gün) arasında görülür. Ancak özellikle son 3 ay içerisinde heparin kullananlarda bu süre birkaç saat kadar kısa olabilir. Heparin tedavisi kesildikten sonra trombositopeninin düzelmesi 4-5 gün sürmektedir. Trombositopeni immünolojik kaynaklı bir hastalıktır. Heparin molekülleri(4000 MW'den daha büyük) olan PF-4(platalet factor)'e bağlanır ve HİT'ye yol açan antikorların bağlandığı kompleks oluşur. Trombositlerin aktivasyonu sonucu oluşan trombin sonuçta trombozise yol açar.

Tablo 4: İmmun ve İmmun Olmayan HİT'in Ayrımı[48-50]

Değişkenler	İmmun HİT(Tip II)	İmmun olmayan HİT(Tip I)
Sıklık	%2-3	%10-30
Trombosit Sayısındaki Düşüş	Orta veya ağır	Hafif
Heparin Başlanmasından Sonra Geçen Süre	>5 gün (son 100 gün içinde heparin kullanılmışsa daha kısa olabilir)	<5 gün
HİT Antikorları	Yüksek	Yok
Tromboz Riski	Var	Düşük
Tedavi	Heparin tedavisinin kesilmesi, alternatif antikoagülan verilmesi	Gözlem

4.4.6.1. HİT Gelişiminde Risk Faktörleri

Heparinin yapısı, kullanıldığı klinik durumlar ve hasta gruplarına bağlı olarak HİT gelişme riski tahmin edilerek gerekli takip ve tedaviler düzenlenir(Tablo 5).

Tablo 5: HİT Gelişiminde Risk Faktörleri[48-50]

Tahmini riskin >%1 olduğu hasta grubu <ul style="list-style-type: none">• Profilaktik doz SH(>4gün) kullanan postoperatif hastalar
Tahmini riskin %0,1-%1 olduğu hasta grubu <ul style="list-style-type: none">• Profilaktik veya terapötik doz SH(>4gün) kullanan medikal/ jinekolojik hastalar• Cerrahi sonrası DMAH(>4gün) kullanan hastalar• Cerrahi sonrası SH ile damar yolu yıkanan(>4gün) hastalar
Tahmini riskin <%0,1 olduğu hasta grubu örnekleri <ul style="list-style-type: none">• DMAH(>4gün) kullanan medikal/jinekolojik hastalar*• Sadece heparin ile damar yolu yıkanan medikal/jinekolojik hastalar• 4 günden kısa süre SH veya DMAH kullanan bütün hastalar• Terapötik doz SH(>4gün) kullanan postoperatif hastalar

SH: Standart Heparin

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

#Risk en belirgin olarak kardiyak cerrahi sonrası postoperatif dönemde gösterilmiştir.

* Bir çalışmada, DMAH alan medikal hastalarda HİT sıklığının %0,1-1 arasında olabileceği ileri sürülmüştür, fakat bu çalışma istatistiksel sınırlar dışındadır ve çalışmanın sonuçları doğrulanmamıştır.

4.4.6.2. Tanı

Son iki hafta içinde heparin almış veya halen almakta olan hastalarda, tedavinin 5-14. günlerinde başlangıç değerine göre trombosit sayısının % 50'den fazla düşmesi ve/veya tromboz olması durumunda HİT tanısı için araştırma yapılmalıdır(Şekil 9). Genellikle klinik olmakla birlikte ya trombosit aktivasyonunun gösterilmesi veya PF-4'e karsi oluşan

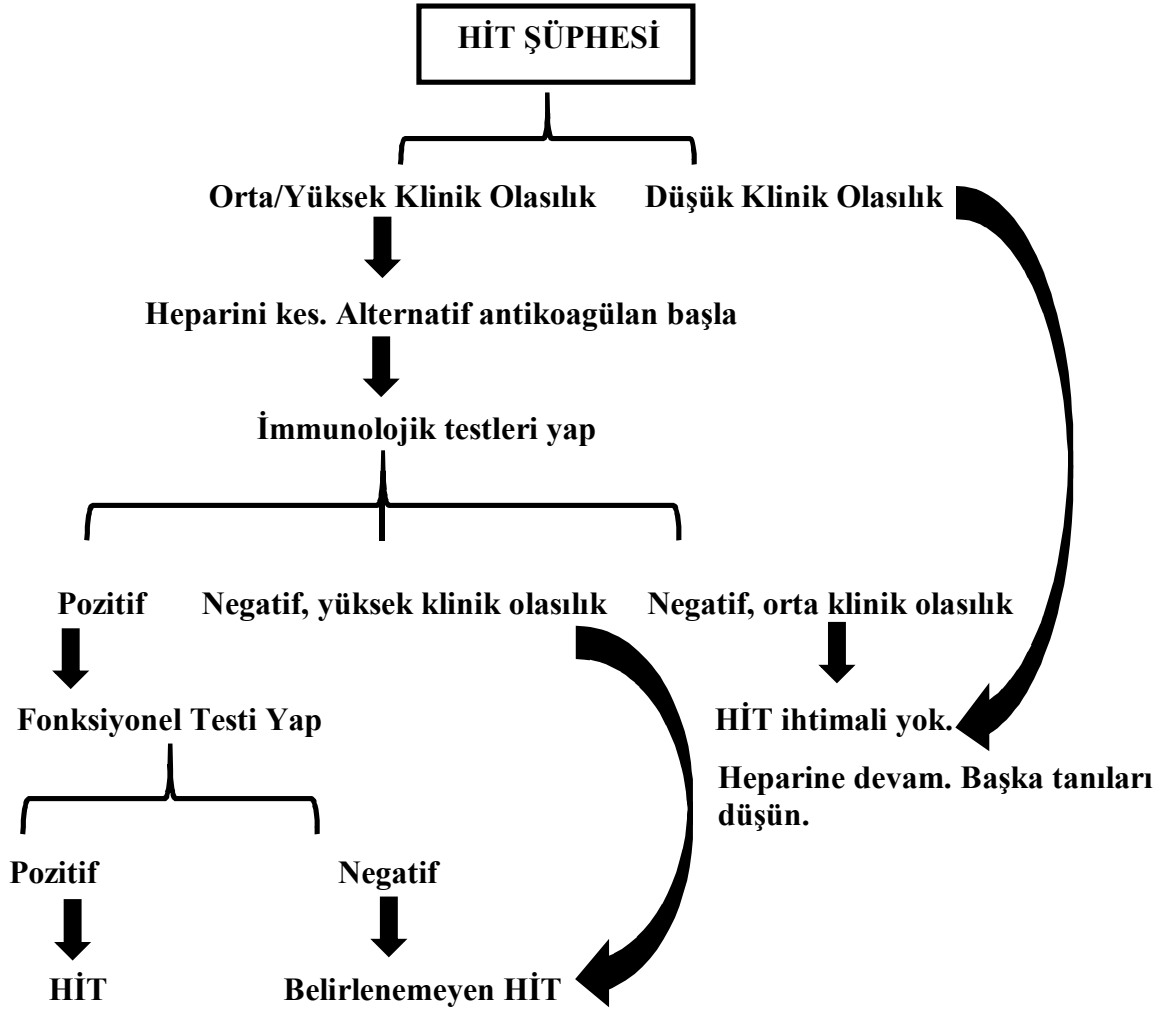
antikorların saptanması ile tanının doğrulanması gerekir. Klinik olasılık değerlendirme için 4T olasılık değerlendirme skorlaması yapılmalıdır(Tablo 6).

Tablo 6: 4 T Skorlama[48-50]

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50 düşüş veya en düşük değer 20-100x10 /l arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değer 10-19x10 /l arasında	Trombosit sayısında <%30'den düşüş veya en düşük değer <10x10 /l
Trombosit Sayısında Düşüş Zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saat içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde(yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya Diğer Olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye Yol Açabilecek Diğer Sebepler	Yok	Olası	Var

4 T skorunun değerlendirilmesi

- **Skor 0 - 3:** HİT olasılığı düşük(<%5)
- **Skor 4 - 5:** HİT olasılığı orta(%10-30)
- **Skor 6 - 8:** HİT olasılığı yüksek(%20-80)



Şekil 9: HİT Tanı Algoritması[48-50]

4.4.6.3. Tedavi

Hastalığın önlenmesinde heparin tedavisinin süresinin kısaltılması önemlidir. Uzun süreli antikoagülasyon gereken hastalarda heparin tedavisine erken oral antikoagülan eklenmesi ile heparin süresinin azaltılması önerilmektedir. Trombosit sayısının günlük izlenmesi hastaların trombozdan önce saptanmasında önemlidir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin(veya heparinoidlerin) HİT'ye daha az yol açtığı da görülmüştür. Warfarin tedavisi trombotik atağı uyurabileceğinden dolayı trombosit sayısı 100.000/uL L üzerine çıkana kadar beklenmelidir. Halen HİT onaylanmış üç antikoagülan(lepirudin, argatroban ve danaparoid) tromboza yol

açmaksızın kullanılmaktadır. Trombosit sayısı normale dönüncye kadar alternatif antikoagulan ajanlarla tedaviye devam edilmelidir[51].

Heparine Bağlı Trombositopenin Tedavisi[51]:

1. Heparin tedavisi sırasında günlük trombosit takibi yapılmalıdır.
2. Akut trombositopeninin diğer sebepleri dışlanmalıdır(diğer ilaçlar, sepsis, DİK, yalancı trombositopeni).
3. Trombotik komplikasyonlar değerlendirilmelidir.
4. Trombosit transfüzyonları yapılmamalıdır(tromboz riskini artırmaktadır).
5. Trombosit sayısı 100.000/uL altında ise heparin kesilmelidir.
6. Trombosit sayısı normale dönüncye kadar alternatif antikoagulanlar verilebilir(Tablo 7) (Eğer uzun süreli antikoagülasyon gerekiyor ise oral antikoagulan kullanılmalıdır).
7. Trombozu bulunan HİT'li hastalarda antikoagülasyon süresi en az 3-6 ay olmalıdır.

Tablo 7: Yüksek Olasılıklı veya Kanıtlanmış HİT'li Hastalarda Kullanılan HDA'lar ve Özellikleri (Argatroban, Lepirudin, Bivalirudin ve Danaparoid Türkiye'de mevcut değildir. Fondaparinux mevcut olup HİT'li hastalarda endikasyon dışı onay gerekmektedir)[48-50].

<i>Değişkenler</i>	Argatroban	Lepirudin	Bivalirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Yapı	Sentetik, L-arginin derivesi	Hirudin'in rekombinant formu	Sentetik peptit	Glikozaminoglikanların karışımı	Sentetik pentasakkarid
Aktivite	Direkt trombin inhibitörü	Antitrombin	Antitrombin	Anti-faktör Xa	Antifaktör Xa
Atılım	Hepatobilier	Böbrek	Enzimatik (%80), böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarılanma ömrü	40-50 dakika	80 dakika	25 dakika	18-24 saat	17-20 saat
Takip	aPTT, ACT	aPTT,ACT, ECT	aPTT,ACT, ECT	Anti faktör Xa düzeyi	Anti faktör Xa düzeyi
HİT'eki dozu	Başlangıç dozu 2µg/kg/dk IV	0,2-04 mg/kg IV bolus (sadece uzuv veya hayati tehdit varsa), maksimal başlangıç infüzyon hızı 0,1 mg/kg/saat	Başlangıç infüzyon hızı 0.15-0.20 mg/kg/saat IV	Bolus: 2,250 unite IV, infüzyon, 400 unite/saat ,4 saat, sonra 300 unite/saat, 4 saat, sonra 200 unite/saat IV, ardından anti-Xa düzeyi ile ayarlanır.	HİT tedavisinde kullanılması gereken dozlar bilinmemektedir.
Doz ayarlaması	Karaciğer yetmezliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği, vücut ağırlığı	Böbrek yetersizliği

4.4.6.4. Özel Hasta Grupları

Öncesinde HİT geçirmiş, kardiyak ve vasküler cerrahi uygulanacak hastalar:

□ HİT öyküsü olan ve HİT antikoru negatif bulunan hastalarda kardiyak cerrahide gerekli ise SH kullanılabilir.

□ HİT geçirmiş ve HİT antikoru PF4 bağımlı enzim immunoassay'ler(EİA) ile pozitif fakat yıkanmış trombosit aktivasyon testleri negatif bulunan hastalarda kardiyak ve vasküler cerrahi sırasında SH kullanılabilir[Eğer preoperatif ve post-operatif antikoagülasyon gerekir ise HDA(heparin dışı antikoagülanlar) tercih edilmelidir].

Kardiyak cerrahi uygulanacak akut veya subakut HİT'li hastalarda tedavi:

□ Akut HİT'li hastalarda(trombositopenik, HİT antikoru pozitif) kardiyak cerrahi yapılacak ise; eğer beklenebiliyor ise HİT düzeline ve antikoru negatifleşene veya zayıf pozitif olana kadar beklenmelidir.

□ Kardiyopulmoner by-pass süresince intraoperatif antikoagülasyon için veya 'off-pump' kardiyak cerrahi süresince bivaluridin kullanılabilir.

□ Kardiyopulmoner by-pass süresince intraoperatif antikoagülasyon için lepirudin de kullanılabilir.

□ Subakut HİT'li(trombosit sayısı normalleşmiş ancak HİT antikor pozitifliği devam eden) hastalarda eğer mümkünse HİT antikoru negatifleşene(yıkanmış trombositlerde aktivasyon testi ile) kadar beklendikten sonra heparin kullanılması, HDA kullanımına tercih edilmelidir.

□ Eğer cerrahi geciktirilemiyor ise HDA kullanımı, SH kullanımına tercih edilmelidir.

Perkutan koroner girişimler:

□ Güçlü şüpheli veya doğrulanmış akut HİT'li kardiyak kateterizasyon veya perkutan koroner girişim(PCI) gerektiren hastalarda heparin ve DMAH yerine HDA'lardan bivaluridin, argatroban, lepirudin veya danaparoid kullanılmalıdır.

□ Öncesinde HİT tanısı konulan antikor negatif kardiyak kateterizasyon veya PCI gerektiren hastalara heparin ve DMAH yerine HDA'lardan bivaluridin, argatroban, lepirudin veya danaparoid kullanılmalıdır.

HİT saptanmış hemodiyaliz hastalarında tedavi:

□ HİT saptanmış hemodiyaliz hastalarında danaparoid(antiXa 0,5-0,8 U/ml) ve lepiridun(aPTT 2,0-2,5) kullanılabilir.

4.5. Kalp Cerrahisinin Tarihçesi

Kalp cerrahisi günümüze kadar hızlı bir gelişim ve değişim göstermiştir. Rönesansın başlamasıyla geçmişteki bilgilerin irdelenmesi ve yeniliklere açık olunması ile kalbin fonksiyonları üzerine gelişimler kaydedilmiştir. Romalı klinisyen Aulus Cornelius Celsus, ölümcül olabilecek hemorajik şokun kliniğini tanımlamıştır[52]. Leonardo da Vinci kalbin anatomik diseksiyonlar ile resimlerini çizmiş ve bu sayede kalbin anatomisi daha da anlaşılır bir hale gelmiştir. Onaltıncı yüzyılın başlarında Andreas Vesalius ve Nicolas Copernicus da bu alanda katkı sağlamışlardır. Galen'den sonra William Harvey 1628'de yayınlanan "Exercetatio Anatomica de Motu Cordis Etsanguinis in Animalibus" isimli kitabında hayvanlarda kalp atımı ile ilişkili evreleri ve agoni aşamasında kalpte olan değişiklikleri belirtmiştir[53]. Otörlerce kalp cerrahisi 1897'de Ludwig Rehn'in bir erkek hastanın bıçaklanma sonrası miyokardına yaptığı cerrahi işlem ile başlamıştır[54]. Ludwig Rehn aynı zamanda perikardit hastalığının tedavisinde perikardın soyulması kavramını da geliştiren ilk cerrah olmuştur. Kalp cerrahisinin gelişim basamaklarından biri de 1915 yılında tıp öğrencisi Jay McLean tarafından heparinin bulunmasıdır[55]. Diğer bir önemli aşama da 1939 yılında Chargoff ve Olson tarafından heparin'in antidotu olan protaminin ilk kez klinikte kullanılmasıdır[56]. Kalp akciğer makinesi olarak adlandırılan pompa cihazının ve kardiyopulmoner bypass'ın kalp cerrahisinde kullanılması bir dönüm noktası olmuştur. 1953 yılında Dr. Gibbon tarafından ilk kez kalp akciğer makinesini başarı ile kullanılmıştır. Ancak süregelen yıllarda bu cihaz ile yapılan bypass işleminin sonuçlarının başarısız olması neticesinde açık kalp cerrahisi terk edilmiştir. Aynı yıllarda Dr. Lillehei ve ark. kros sirkülasyonu ile açık kalp cerrahisi ameliyatlarına başlamışlardır. 1954 yılında Dr. Lillehei tarafından Minesotta Üniversitesinde Fallot Tetralojili hastada kros sirkülasyon ile ventriküler septal defekt onarımını gerçekleştirilmiştir. 1955 yılında

Dr. J.Kirklin Mayo klinikte Gibbon tipi cihazla açık kalp ameliyatlarına tekrar başlamıştır. Kalp akciğer makinesinin kalp operasyonlarda kullanılması ile kalp cerrahisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir; 1950 yılında Bigelow, kardiyak cerrahide hipotermi ile 20 dereceye kadar soğuyarak köpekte 15 dakikalık periyot boyunca total dolaşım arresti sağlamıştır. 1952 yılında Lewis ve Taufic klinikte ilk defa hipotermi uygulamasını atrial septal defektin(ASD) kapatılması için kullanmışlardır. Beck, 1923 yılından itibaren miyokardiyal kan akımını arttırmak için çeşitli maddeler kullanarak perikardiyal yapışıklıklar oluşturmuştur[56]. Beck aynı zamanda 1946 yılında ilk olarak klinik fibrilasyonu meydana getirmeyi başarmıştır[56]. 1955 yılında Melrose ve ark. potasyum içeriği yüksek olan kardiyopleji solüsyonu kullanarak ilk deneysel kardiyak arresti gerçekleştirmişlerdir. Yine 1955 yılı içinde aortaya kros klemp koyarak aort kökünden kardiyopleji vererek kardiyak arresti sağlamışlardır. 1957 yılında Gott ve ark. retrograd kardiyopleji olarak adlandırılan teknik kardiyoplejiyi koroner sinüsten vererek kardiyak arresti gerçekleştirmişlerdir. Takip eden yıllarda kardiyopleji solüsyonları ile verilmiş yolları üzerine çok sayıda araştırma yapılarak bu solüsyonlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Longmire ve ark. 1958 yılında koroner arter hastalığının tedavisinde koroner arterlere endarterektomi yapmışlardır. Ancak başarısız sonuçlar nedeni ile ilerleyen yıllarda bu yöntemi terk etmişlerdir. 1958 yılında yine Longmire ve asistanı Jack Common ilk kez subklavian arterin dalı olan sol internal mammarian arteri koroner artere anastomoz etmişlerdir[57]. Bu arterin koroner bypass cerrahisinde greft olarak kullanılmasını takiben 1961 yılında Goetz çalışan kalpte bu sefer sağ internal mammarian arteri sağ koroner artere anastomoz etmiştir. İlerleyen yıllarda Kolessov kardiyopulmoner bypass olmaksızın left anterior descendind arter-sol internal mammarian arter anastomozu yapmıştır. Rene Favalaro Cleveland'daki bir merkezde safen veni, tıkanan koroner arteri bypass etmek için kullanılmış ve bu 1968 yılında Longmire tarafından yayınlanmıştır. Carpentier 1973 yılında radial arteri, koroner arter bypass operasyonlarında greft olarak kullanmıştır. 1984 'de koroner bypass cerrahisinde ilk defa Akins kardiyoplejik ajan kullanmadan, hipotermik fibrilasyon tekniğini kullanmıştır[58]. İlerleyen yıllarda koroner arter cerrahisinde greft olarak çeşitli arterler kullanılmaya başlanmıştır.

4.6 Kardiyopulmoner Bypass

İlk kalp akciğer makinesi çalışmaları 19. Yüzyılda başlamakla beraber kalp ameliyatı için kullanılması 1953 yılında Dr.John Gibbon adlı Amerikalı bir cerrah tarafından

gerçekleştirilmiştir. İlk düşünce, 1931’de masif pulmoner embolili bir hastanın başında ortaya çıkmıştır. Kanın toplardamardan alınıp oksijenlenebileceği bir cihazda toplanması ve daha sonra bir pompa vasıtasıyla tekrar atardamardan dolaşıma katılması fikri kalp-akciğer makinesinin temeli olarak düşünülmüştür. Gibbon’un çalışmaları bunu takip eden 20 sene boyunca Massachusetts General Hospital’da devam etmiştir. Gibbon 1937’de ilk kez yaşamın suni bir kalp ve akciğer ile devam ettirilebildiğini bildirmiştir. 1955 yılında DeWall ve Lillhei tarafından kros-sirkülasyon sistemine “bubble” oksijenatörün eklenmesiyle JW Kirklin Mayo Clinic’te açık kalp programını başlatmışlardır[59].

Kalp –akciğer makinesinin temel elemanları(Şekil 10-Resim 3);

1. Arteriyal ve Venöz Lines (Hatlar)

2. Rezervuar(Hazne)(venöz kanın depolandığı yer)

3. Pompa

a) Roller pompa-dönerek hattı sıkıştırma yoluyla pompalayan pompa tipi

b) Centrifugal pompa-içinde paletler yoluyla döndüğünde merkezkaç kuvvetiyle kanı pompalayabilen pompa tipi

c) Diafram tipi(ventriküler) pompa- kanı bulunduğu oda içinde diaframı ileri geri hareket ettirerek pompalayabilen pompa tipi

Bu pompa tiplerinin içinde en ucuz ve yaygın kullanılanı roller pompadır.

4. Oksijenatör [kana oksijen(O₂) girişi ve kandan karbondioksit(CO₂) çıkışını sağlayan fiberlerden oluşur]

5. Mixer(Karıştırıcı)

6. Heat Exchanger(Isı Değiştiricisi) genellikle oksijenatörün dışındadır; ısıtılmış ya da soğutulmuş suyu oksijenatörün etrafında dolaştırarak kanın ısınmasını/soğumasını sağlar.

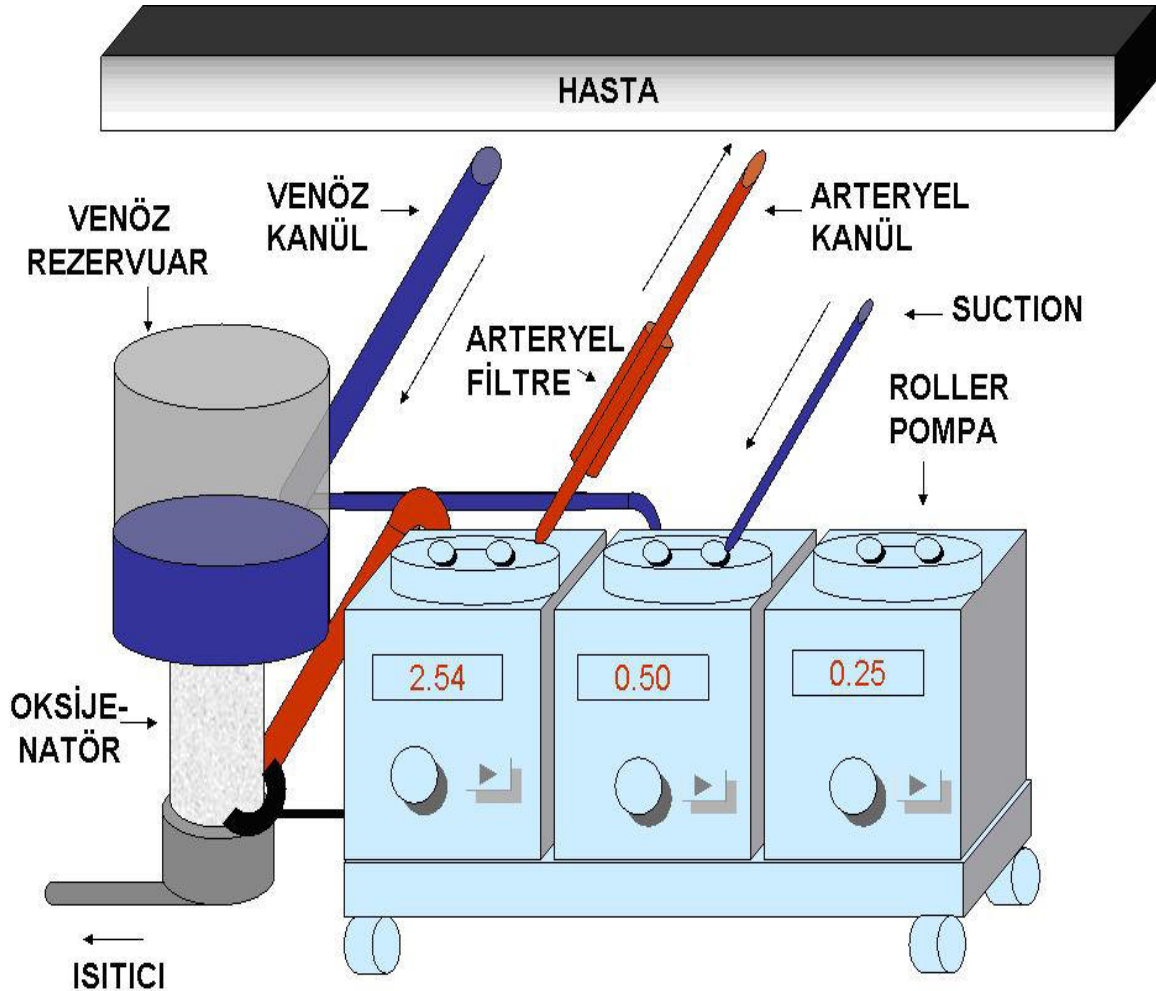
7. Suction Lines: Ameliyat esnasında etrafa kanayan kanın veya kalp,damarlar içinde toplanan kanın emilerek rezervuara gönderilmesini sağlarlar. Pompa düzeneğine bağlı oldukları için “suction” ya da “aspiration” yoluyla oluşturdukları negatif basınçla kanı emer ve hazne içine pompalarlar. İşlemi gerçekleştiren aparata “sucker” denir.

a) Koroner Suction: Etrafta boşluklara toplanan kanı hazneye almak için kullanılır. Ameliyat masasında kullanılan koroner aspiratöre “koroner sucker” denir.

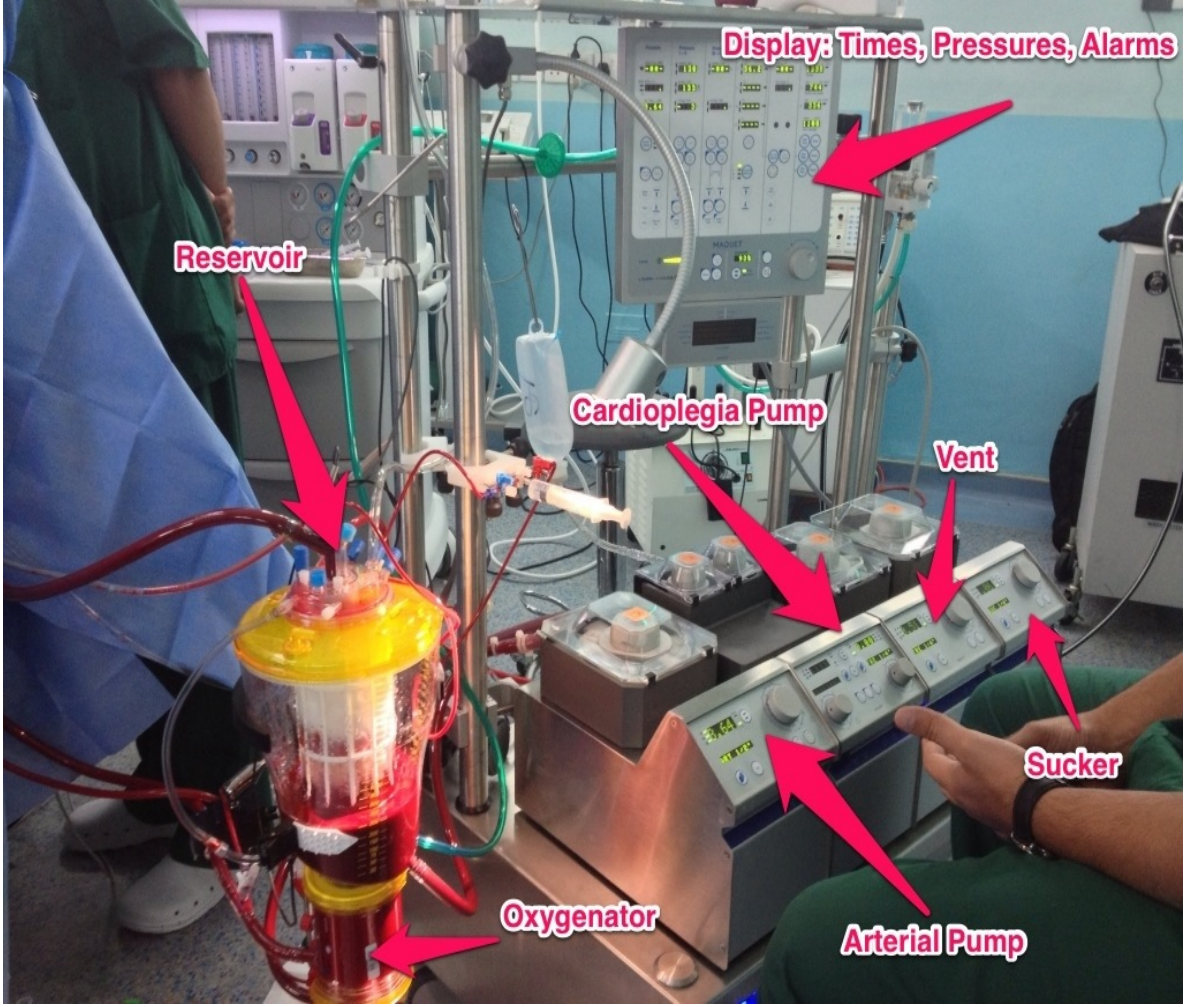
b) Asandan Aorta, Sol atrium, Pulmoner arter, Koroner sinüs gibi, kan gelişi olan boşluklarda gelen kan nedeniyle cerrahi görüşü düzeltmek amacıyla kullanılır. Bu işleme “VENTING”(içini boşaltmak) denir. İşlemi yapan kateter ucuna “venting kateter” veya kısaca “vent” denir.

8. Kardiyopleji pompası veya pompaları. Kalbe işlem esnasında kan pompalamak için kullanılan pompalardır.

9. Ultrafiltratörler



Şekil 10: Kalp Akciğer Makinesi Şematik



Resim 3: Kalp Akciğer Makinesi

1. Arteryal ve Venöz Hatlar

Arteryal hat, iç çapı 3/8 olan ve arterial filtreyi arter kanüle bağlayan yapıdır. Venöz hat, iç çapı 1/2 olan ve venöz kanülleri venöz rezervuara aktaran hattır. Venöz kanüller ekstrakorporeal dolaşıma veya pompa oksijenatör sistemine hastadan yerçekimi yolu ile kanın drenajını sağlarlar. Kardiyak cerrahi işlem ve cerrahın tercihinine göre bir veya daha fazla kanül kullanılır. Venöz kanülün boyutları hastanın boyutları ve tahmin edilen akım hızına göre belirlenir.

2. Venöz Rezervuar

Birçok ekstrakorporeal perfüzyon sisteminde, sistemik venöz kanın yerçekimi etkisi ile pasif olarak biriktiği haznedir. Bu nedenle venöz rezervuar sistemik büyük venlerin bulunduğu düzlemden 25-30 inç daha aşağıda olmalıdır.

3. Pompa

Roller, sentrifugal ve ventriküler pompa adı altında 3 tip pompa kullanılmaktadır. İlk ikisi en sık kullanılan pompalardır. Ventriküler pompa ise sıklıkla asist device'larda tercih edilmektedir.

Pompalar devamlı akım sağlayan(non-pulsatil) veya kesintili akımlı(pulsatil)şekillerde olabilmektedirler[60,61,62].

a) Roller Pompalar

De Bakey tarafından geliştirilen ve açık kalp cerrahisinde en sık kullanılan pompa türüdür. Güvenli, kullanımı kolay ve maliyeti düşüktür. Genellikle birbirine 180 derecelik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayarak dönmesi ve böylece tüp içindeki kana ivme kazandırması ile hareket eder. Akım hızı tüplerin çapına, bası uygulanan yolun uzunluğuna ve pompa dönüş hızına bağlı olarak değişir.

b) Sentrifugal Pompalar

Kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkez kaç gücü ile pompa boyunca pulsatil olmayan bir akım sağlayarak ilerler. Roller pompadan farklı olarak nonokluzivdir. Afterload 'a bağlı olarak akımı sağlarlar ve hatlardaki ani bükülmelere bağlı direnç artışı karşısında akım azalarak pompa hatlarında meydana gelebilecek ayrılma veya patlamalar engellenir. Pompa durduğunda akım arteriyel hattan pompaya doğru geri döner. Bu durum kanülasyon sütürlerinden hatta hava girmesine neden olabilir. Bu yüzden pompa durduğunda arteriyel hat klempelenmelidir. Bu sorunun önüne geçmek için check valve sistemleri geliştirilmiştir. Yine roller pompalardan farklı olarak inflow oklüzyonunda negatif basınç ve buna bağlı olarak kavitasyon ile mikro hava embolileri meydana gelmez. Roller pompalara olan üstünlüklerinden biri de masif hava embolisi riskinin daha düşük olmasıdır. Pompanın mikrohava embolilerinin girdabın merkezinde toplayarak emboli riskinin azaltması bir diğer avantajıdır.

c) Ventriküler Pompalar

Daha güçlü olmalarına rağmen hantal ve maliyeti yüksek cihazlardır ve rutin kardiyopulmoner bypass(KPB)'ta geniş kullanım alanı bulamamışlardır. Sıklıkla pulsatil asist device'larda tercih edilirler. Klemp gerektirmezler, kalp atımına olanak sağlarlar, akciğer dolaşımının devamlılığını sağlarlar ve yüksek hacimde prime gerektirmediklerinden ötürü

önemli hemodilüsyona yol açmazlar. Kontak yüzeylerinin az olmasından ötürü inflamatuvar yanıt aktivasyonun daha az olduğu düşünülmektedir.

4. Oksijenatör

Oksijenatör, oksijen ile karbondioksitin değişiminin yapıldığı yerdir. İdeal bir oksijenatörde aranan özellikler; Karbondioksit(CO₂) eliminasyonu, respiratuvar asidoz veya alkoloza meydan vermeyecek şekilde normal sınırlar içinde bulunmalıdır, prime volümü fazla olmamalıdır, oksijenatörün tüm parçaları çok düz bir yüzeye sahip olmalı ki, kanın oksijenle teması hareketi, kan elementlerini tahrip etmeyecek şekilde hafif gerçekleşmelidir, Az parçalı, basit, montajı kolay, kolay temizlenebilir, minimal hemolizle çalışabilir, sterilizasyonu kolay ve ucuz olmalıdır.

“Bubble” ve membran olmak üzere iki tip oksijenatör vardır. “Bubble” oksijenatörlerde, oksijen sistemik venöz kanın içine direkt olarak verilir. Bu yöntem ile kanda binlerce küçük oksijen kabarcığı oluşur. Gaz değişikliği, oluşan bu her bir kabarcığın etrafındaki ince film tabaka vasıtası ile sağlanır. Membran oksijenatörler de ise gaz kan ile direkt temasa girmez. Silikon kauçuk membranlar veya polipropilen micropor membran ile kan ve gaz komponentleri birbirinden ayrılır. Oksijen difüzyonu kana yüksek konsantrasyon farkı(yaklaşık 640 mmHg) ile olur. Hem membran hem de “bubble” oksijenatörler kan elemanlarının aktive olmasına ve mikroemboli gelişmesine neden olurlar. Bununla beraber membran oksijenatörler kan ile temas ettiğinde kısa sürede plazma proteinleri ile kaplanır. Bu kan proteinlerinin aktivasyonunu azaltır. Membran oksijenatörlerde kan hasarının çoğu proteinle kaplanmadan önceki ilk birkaç dakika içinde oluşur. “Bubble” oksijenatörlerde ise kan travması devamlıdır. Her yeni hava kabarcığı kan elemanları ile reaksiyona giren yeni bir yabancı yüzey olarak algılanır. Dolayısıyla kan proteinlerinin aktivasyonu devam eder. “Bubble” oksijenatörler çok verimli gaz değiştiricilerdir; bununla beraber, microporlu polipropilen membranların geliştirilmesi ile membran oksijenatörler aynı verimi sağlarlar ve perfüzyon süresinin uzun olduğu durumlarda kan üzerine daha az travmaya neden olurlar.

5. Mixer(Karıştırıcı)

Kana verilecek hava/O₂ oranını istenen şekilde ayarlayarak oksijenatöre gönderen cihazdır.

6. Isı Değiştiriciler

KPB esnasında beyin başta olmak üzere çeşitli organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için uygulanan sistemik hipoterminin sağlanması amacı ile ısı değiştirici sistemlere ihtiyaç vardır. Isı değiştiriciler kan sıcaklığının artması ile gazların kanda erirliğinin azalmasından ötürü genellikle gaz değişimi ünitesinin proksimalinde yer alırlar. Gaz mikroembolilerinin önemli nedeni soğuk venöz kanın 10 dereceden daha yüksek bir farkla ısıtılmasıdır. 42 derecenin üstündeki su sıcaklığı da kan proteinlerinin denatürasyonu ile sonuçlanır[63].

7. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı

Venting KPB sırasında miyokardın gerilip iskemiye maruz kalmaması için sol kalbin drene edilmesi amacıyla yapılır. Aynı zamanda dolaşan kanla kalbin ısınması ve elektriksel aktivitenin başlaması da engellenmiş olur. Cerrahi sahanın kandan temizlenmesi özellikle kollateral akımı artmiş konjenital olgularda sağladığı diğer bir yarardır. Sol kalpten havanın tahliyesi de bu yolla sağlanır. Venting asendan aort, sol atrium, pulmoner arter veya doğrudan ventriküle yerleştirilen bir kanül ile yapılabilir.

KPB devresinde bulunan iyi bir kan koruma kaynağıdır. Yeterli çekimi sağlamak için döner başlıklı pompa kullanılır. Toplanan kan filtreli bir kardiyotomi rezervuarının ardından venöz rezervuara ya da direkt filtre içeren bir venöz rezervuara gider. Sıklıkla KPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. KPB esnasında kanın travmatize olmasının en büyük sorumlusu olarak görülür. Kanın perikard yüzeyi ile teması, trombosit ve lökosit agregasyonunda rol oynamakla beraber, travmatize olmasının esas nedeni, hava ve kanın eş zamanlı olarak aspirasyonudur. Kardiyotomi aspiratörü, KPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. Kardiyotomi veya venöz rezervuara pıhtı gitmemesi için, kullanımı öncesinde yeterli heparinizasyon sağlanmış olmalıdır.

8. Kardiyopleji Sistemi

Miyokardın korunması için aortik root yoluyla antegrat veya koroner sinus yoluyla retrograt olarak potasyumdan zengin kan veya kristaloid solüsyonlar ile kalbin durdurulması ve miyokardın perfüzyonu gerekmektedir. Asendan aort açılacaksa özel kateterler vasıtası ile koroner ostiumlardan direkt olarak da kardiyopleji verilebilir.

9. Ultrafiltratörler

KPB devresindeki fazla sıvıyı uzaklaştırmak ve hemokonsantrasyonu sağlamak amacıyla kullanılır.

4.6.1. KPB ve Koagülasyon

KPB tam olarak uygulandığı zaman oluşan ekstrakorporeal dolaşım, hem yapay perfüzyon hem de yapay ventilasyon sağlar. Ancak ne yazık ki bu teknik fizyolojik değildir.

Ekstrakorporeal dolaşımında kanın geniş bir prokoagülan yüzey oluşturan nonendotelial KPB devreleri ile teması inflamatuvar yanıtı tetikler ve hemostatik sistem aktive olur. Vasküler biyoloji ve hemostaz mekanizmasındaki yeni görüşlere göre hemostatik aktivasyonun temel öğeleri cerrahi sahadan kaynaklanan doku tromboplastini, oluşan inflamatuvar uyarı nedeniyle endotel hücrelerinin aktivasyonu ve doku faktörü taşıyan lökositlerdir. İntrensek yolağın aktivasyonu FXII'nin KPB devrelerine teması ile başlamaktadır. Doku faktörü üzerinden trombin oluşumunun KPB'a bağlı hemostatik bozuklukların oluşmasında primer role sahip olduğu kabul edilmektedir. Ektrensek ve intrinsek hemostatik yolların aktivasyonuna ek olarak KPB, hemodilüsyon, hipotermi ve devrelere direkt temas neticesinde trombositleri de etkiler. Bypass devreleri trombositler üzerindeki pekçok adezyon ve agregasyonu sağlayan glikoproteinleri(reseptörler) adsorbe eder ve trombositlerin aktive olarak granüllerindeki fibrinojen, trombin, kollajen gibi proteinleri ortama salmalarına sebep olur. Tüm bu mekanizmalar sonucunda mikrovasküler trombüsler meydana gelmektedir. KPB sırasında fibrinolitik aktivite de artar. FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı(HMW) kininojenin kontakt aktivasyonu endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörü salınımını uyararak fibrinolizisi aktive eder. Endotel hücreleride inflamatuvar yanıttan etkilenirler, bypass sırasında hipoksi ve inflamatuvar mediyatörlere maruz kaldıklarında protrombotik özelliği baskın hale geçer. Trombosit adezyonunun artması, lökosit adezyon molekülleri ve doku faktörü ekspresyonunun artması yönünde protrombotik bir aktivasyon gösterirler. Tüm bu mekanizmalar geri dönüşlü ya da geri dönüşsüz hücre hasarı meydana getirebilir. Organ hasarını minimize edebilmek için hastalara yüksek doz heparin ile antikoagülasyon uygulanır. Heparinin antikoagülan etkisi ACT(Activated Clotting Time) ile takip edilir. Hedeflenen 12 ACT değeri 450-480 saniye olmalıdır. Vücut dışı dolaşımın ve KPB'ın antikoagülasyon

sağlanmadan yapılması mümkün değildir. Cerrahi sonrasında heparinin etkileri protamin ile nötralize edilmeye çalışılır. Protamin, yüksek oranda heparine bağlanarak heparini inaktive eder. Heparin-protamin kompleksleri retikulo-endotelial sistem ile uzaklaştırılır. Protamin verilirken, akut sistemik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, miyokardiyal depresyon, pulmoner hipertansiyon yapabileceği akılda tutulmalıdır[64].

4.6.2. Heparin

Sığırların akciğerlerinden ve domuzların ince bağırsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilen, lineer zincir yapısında kompleks bir sülfatlanmış polisakkarit ve özel bir terimle glikozaminoglikandır. Mast hücreleri ve bazofil lökositlerin içindeki salgı granüllerinde bir proteine kovalent bağlanmış olarak bulunur. Mast hücrelerinin salgıladığı heparin, ilaç olarak kullanılabildiği gibi daha büyük moleküldür. Molekülünde sülfat gruplarının yoğun olarak bulunması nedeniyle, heparin güçlü bir anyonik maddedir ve vücutta oluşan en asidik madde olarak nitelendirilebilir. Bu özelliğinden dolayı heparin katyonik nitelikteki ilaçlarla veya protein ve diğer doğal maddelerle kolayca birleşip kompleks yapabilir. Heparinin etkisi, inaktif durumda bulunan ve karaciğer K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bir alfa-2 globulin olan anti-trombin III(AT III) ü aktif duruma getirmesine dayanır. AT III'e '*heparin kofaktörü*' adı da verilir. Plazma da 18-30 mg/dL konsantrasyonunda bulunur ve yarılanma ömrü 24-36 saattir. AT III moleküllerinin enzimatik aktif merkezinde reaktif serin rezidüsü bulunan, aktive edilmiş bütün enzimatik pıhtılaşma faktörlerini(Trombin, Faktör XIIa, XIa, Xa, IXa ve kalikrein gibi) inhibe eder; FVIIa'yı pek etkilemez. Heparinin antikoagülan etkisine en fazla katkıda bulunan, trombin ve Faktör Xa' nın inhibisyonudur[65]. Kardiyopulmoner bypass(KPB) ile yapılan kalp operasyonlarında sistemik heparinizasyon anahtar rolü oynamaktadır. Bu tür ameliyatlarda, kanın kardiyopulmoner bypass hatları gibi yabancı yüzeylere teması ile aktive olan koagülasyon kaskadının yüksek doz heparin ile inhibe edilerek gerçekleşmektedir[66]. Bu inhibisyonun KPB süresince devam etmesi istenirken cerrahi bitiminde de etkinin tamamen ortadan kalkması gerekmektedir. Antikoagülasyonun yeterliliği pek çok merkezde olduğu gibi bizim hastanemizde de aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) ile takip edilmektedir[67]. Ancak son yıllarda hasta başı koagülasyon monitörlerinin (Hepcon, Tromboelastograph, v.b.) kullanıma girmesi ile antikoagülasyonun yönetiminde yeni teknikler kullanılmaya başlanmıştır[68]. Bu şekilde perioperatif kanamanın ve kan ürünü kullanımının daha az olduğu öne sürülmektedir(Tablo 8)[69]. KPB'nin sebep olduğu trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, artmış fibrinoliz ve koagülasyon faktörlerinin

tüketimi postoperatif mikrovasküler kanamanın başlıca nedenleri olup hem postoperatif transfüzyon miktarı ve transfüzyona bağlı komplikasyonları, hem de mortalite oranlarını artırır. Kalp cerrahisinde kan ürünü kullanımını azaltmaya yönelik yöntemler üzerinde pek çok çalışma yapılmakta ve kılavuzlar yayınlanmaktadır[70].

Tablo 8: Heparinin Yan Etkileri(71)

1.Kanama
2.Allerjik reaksiyon
3.Trombositopeni
4.Proteine bağlanma
5.Kardiyovasküler değişiklikler[Ortalama Arter Basıncını(OAB), Pulmoner Arter Basıncını(PAB) ve Pulmoner Vasküler Rezistansı(PVR) azaltır]
6.AT III konsantrasyonunda azalma
7.Hücre morfolojisinde değişiklik

4.6.3. Protamin

Protamin, balık spermasından elde edilen ve argininden zengin olduğu için bazik reaksiyon gösteren ufak moleküllü bir proteindir. Asidik bir madde olan heparinle kompleks teşkil ederek onu inaktif duruma getirir(kimyasal antagonizma).

Heparin antidotu olarak kullanılacak dozu, heparin enjeksiyon suretiyle verilmiş ve üstünden 15 dakikadan az süre geçmiş ise enjekte edilen heparinin her bir 80-100 ünitesi için 1 mg hesabı ile saptanır. Eğer heparin enjeksiyonu kesildikten sonra 30 dk geçmiş ise heparinin bir kısmı çabuk atılmış olduğundan, hesaplanan protamin sülfat dozunun yarısı gereklidir. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre heparinin etki süresinden kısa olduğu için ikinci bir enjeksiyon gerekebilir. Heparinin etkisini ancak kısmen ortadan kaldırır[73]. Protein sülfatın en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Allerjik reaksiyona neden olabilir[72, 74](Tablo 9).

Tablo 9: Protaminin Yan Etkileri

1 Periferik kardiyovasküler değişiklikler(PAB, PVR artar. Sistemik Vasküler Rezistans(SVR), venöz dönüş azalır, hipotansiyon oluşur)
2 Anafilaktoid reaksiyonlar
3 Nonkardiyojenik pulmoner ödem
4 Pulmoner vazokonstrüksiyon

4.6.4. KPB İlişkili Hemostatik Bozuklukların Patofizyolojisi

1. Hemodilüsyon

- a. KPB prime(kristalloid / kolloid)
- b. Kardiyopleji
- c. “Cell-salvage” sistemin aşırı kullanımı(trombosit/ koagülasyon faktör kaybı)

2. Aktivasyon

- a. Temas aktivasyonu: Faktör XIIa, kallikrein
- b. Doku faktörü aktivasyonu: Cerrahi
- c. Fibrinolizis aktivasyonu: Endotel hücrelerden ve perikardiyal boşluktan artmış t-PA
- d. İntrensek aktivasyon: Heparin ya da protamin ilişkili

3. Tüketim

- a. Trombin ilişkili
- b. Plazmin ilişkili
- c. İnflamasyon ilişkili; kompleman, elastaz, lökosit-trombosit kompleksleri
- d. Mekanik(Oksijenatör, kardiyotomi aspiratör, filtre, roller/sentrifugal pompa olarak sınıflandırılabilir.)

Kalp ameliyatlarında kanama patofizyolojisi oldukça komplekstir. Kardiyak cerrahi sonrası görülen artmış kanama, büyük oranda KPB prosedürü nedeniyle hemostatik sistemde oluşan bu değişikliklere bağlıdır. Kanın non-endotelyal yüzeylere teması ile inflamatuvar

yolakların ve intrinsek sistemin aktivasyonu, cerrahi travmaya sekonder olarak da ekstrinsek yolağın aktivasyonu görülmektedir. KPB sırasında trombositopeni, hemodilüsyon ve hipotermiye bağı trombositlerin splanknik sekestrasyonu sonucu gelişir[75]. Ayrıca kardiyotomi aspiratörü, filtreler ve bubble oksijenatörlere bağı kan-gaz ve kan-doku yüzeyi teması ise trombositlerin aktivasyonuna ve disfonksiyonuna neden olur[76]. Fibrinolitik sistem aktivasyonu da trombosit disfonksiyonuna katkıda bulunur. KPB fibrinolitik yolu aktive eder. Olası nedeni plazminojen aktivasyonu ve plazmin inhibitörlerinin inhibisyonudur. Protrombinin fibrinopeptid fragmanlarına dönüşümü ve trombin-antitrombin kompleksi(TAT) trombin aktivasyonunun devam etmesine neden olur. Trombin aktivasyonu ise fibrinolitik aktivite ile sonuçlanır. KPB sırasında plazminojen aktivatör konsantrasyonu artar[77].

4.6.5. KPB ve Hemodilüsyon

Hemodilüsyon üzerindeki ilk çalışmaları 1959'da Neptune ve Panicoya yapmıştır[78, 79, 80]. Hemodilüsyonun amacı, operasyon öncesi geceden itibaren sıvı almayan hastanın günlük sıvı ihtiyacının 1/3'ünü kansız solüsyon olarak oksijenatöre koyup pompaya girmek, operasyon sonunda da oksijenatörde bulunan bütün kanı hastaya geri vermektir. Pompada hipotermide beraberinde uygulandığı için anoksi tehlikesi içermez hatta viskoziteyi azalttığı için kapiller dolaşım daha iyi gerçekleşmiş olur[81]. Hemodilüsyonun genel olarak faydaları[82,83];

- Hepatit riski en aza indirilmiş olur,
- Viskozite azalarak kapiller dolaşım düzelir, buna bağı olarak da perfüzyon kolaylaşır,
- Kan uyuşmazlığı problemi olmaz,
- Hemoliz riski azalır,
- Ciddi asidozlar görülmez,
- Renal komplikasyonlar azalır.

Hemodilüsyonun bir diğeri yararı viskozitedeki azalmaya paralel olarak kan hücreleri ve proteinlere olan travmanın azalmasıdır. Hemodilüsyon ile renal kan akımında ve kreatinin klirensinde artış izlenir. Bu solüsyona bazen albumin, taze donmuş plazma ve dextran veya mannitol gibi kolloid solüsyonlar eklenebilir. Albümin hatlara yapışarak trombosit

harabiyetinin azalmasını sağlayabilir; ancak pahalı olması, enfeksiyon ve allerjik reaksiyon riski taşıdığından fazla tercih edilmez.

Günümüzde bizde dâhil olmak üzere hemodilüsyonun yararları pek çok yerde kabul edilip bazı değişiklikler yapılarak kullanılmaktadır[84].

4.6.6. KPB ve Hipotermi

Hipotermi, genel vücut hipotermisi, topikal hipotermi ve koroner perfüzyon ile sağlanan hipotermi olmak üzere üç farklı biçimde yapılabilir. Sistemik hipotermi sistemik oksijen tüketimini azaltır. Serebral hipotermide serebral oksijen tüketimini azaltır. Oksijen tüketimindeki azalmalar oksijen sunumundaki azalmaların tolare edilebilmesini sağlar.

Genel vücut hipotermisi - 1) eksternal ve 2) İnternal olarak sağlanmaktadır.

- Eksternal hipotermi – vücuda dışarıdan soğuk uygulanarak yapılır: ısıtıcı – soğutucu blanketler, buz torbaları, soğuk hava dolaştırılması.

-İnternal hipotermi vücut dışı hatlarına ısı değiştirici cihazlar eklenerek sağlanır. Amaç perfüze edilen kanın soğutulmasıdır.

Koroner perfüzyon hipotermisinde aortik kros klemp(AKK) uygulanmasından sonra aort kökünden verilen kardiyoplejik solüsyonlar ile hipotermi sağlanırken, topikal hipotermide direkt olarak kalbin etrafına slush buz ya da soğuk serum uygulaması ile yapılır. Drew ve Anderson, sadece tüm vücut hipotermisinin yeterli olmayacağını ve kalbinde ısısının düşürülmesi gerektiğini ilk fark eden cerrahlar olmuşlardır[85]. Ancak topikal hipotermi kullanılarak miyokardiyal ısının daha fazla düşürülmesi sonucunda, koroner arterlerde spazm, miyokard ödemi, kardiyak myositlerde protein denatürasyonu, sodyum-potasyum pompası bozukluğu gibi istenmeyen olaylar da meydana gelebilir. Yapılan çalışmalarda buzlu serum kullanılarak yapılan topikal hipotermimin daha fazla frenik sinir hasarı ve diyafram paralizisine neden olduğu saptanmıştır[86,87].

1-Hafif hipotermi; 32 – 35⁰C,

2-Orta dereceli hipotermi; 26 – 31⁰C Vücut ısısında 10⁰C'lik azalma O2 tüketimini %50 azaltır. Kardiyopulmoner bypass esnasında orta derecede hipotermimin avantajları vardır.

Oksijen tüketimi azalır, laktat üretimi ve metabolik asidoz olmadan akım miktarı azaltılabilir. 28°C'nin altında flow miktarı dakikada m² başına 1,6 litre olarak 2 saatten fazla güvenle kullanılır[88, 89, 90].

3-Derin hipotermi; 20 – 25⁰C,

4-Çok derin(ileri derecede) hipotermi; < 20⁰C'dır.

Nazofaringeal ısı 20°C nin altında ise bu derin hipotermidir. Derin hipotermi ve düşük akım miktarı(0.5 l/m²/dak.) veya sirkülatuar arrest sıklıkla aortik ark anevrizma ameliyatları, infandaki kompleks konjenital kalp lezyonlarının tamiri gibi beyin kan akımı kesildiğinde kullanılır. Şayet sirkülatuar arrest 20 dakikanın üzerinde devam edecekse perfüzyonla soğutmaya ilaveten baş çevresine buz paketleri konulabilir. Retrograd serebral perfüzyon (serebropleji) ve total vücut retrograd perfüzyonu torasik aorta operasyonlarında beyni koruyucu ilave tekniktir. Bu iki teknik de derin hipotermide kullanılır. Retrograd serebral perfüzyon superior vena kavadan yapılır ve 25 mmHg basınç altında soğuk kan perfüze edilir. Total vücut retrograd perfüzyonu ayrı kaval kateterle 30 mmHg basıncın altında 13-15°C'de 300-500 ml/dak akım miktarı ile yapılır[88-91]. Isı problemleri rektuma, mesaneye, özofagusa yerleştirilir. Nazofarenks probu ve timpanik problemler de beyin ısısını takip etmeye yarar. Normotermide 1,8-2,2l/dak/m² akım hızı kullanılırken, hipotermide pompa akım hızı azaltılır. Hafif hipotermide 60-70 mmHg, orta dereceli hipotermide 50 - 60 mmHg, derin hipotermide 40 - 50 mmHg, ileri hipotermide ise 30 - 40 mmHg MAP değerleri perfüzyon için yeterli olmaktadır.

Hipotermi hücrelerin metabolizma hızlarını yavaşlatarak enerji ihtiyaçlarını azaltır. Sonuçta hücrenin iskemiye karşı, ATP depolarını korumasında ve dolayısıyla hücre içi pH değerini korumasında destek görevi görür. Diğer bir deyişle hücrelerin hipoksiye karşı toleransını artırır. KPB'da her 10 °C'lik soğumada hücrelerin oksijen ihtiyacı % 50 oranında azalmaktadır[92]. Ayrıca hipotermi, normotermik ısılarda iskemi esnasında hücre içine kalsiyum girişine ve destrüktif enzimlerin aktivasyonuna neden olan hücrel uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını da azaltır[93]. Diğer taraftan bakıldığında hipotermimin kan vizkozitesini artırması, vasküler permeabilityyi artırması, mikrovasküler staz oluşturarak doku perfüzyonunu bozması, trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkisi, heparinin metabolizmasını etkilemesi, pompa çıkışı ısınmak için ek süreye ihtiyaç duyulması gibi olumsuz özellikleride vardır(Tablo 10).

Tablo 10: Hipoterminin Fayda ve Zararları

FAYDALARI	ZARARLARI
Başta kalp olmak üzere tüm vücudun metabolizmasını yavaşlatır.	Kan viskozitesinde artmaya ve akış hızında azalmaya neden olur.
Oksijen tüketimi azalır.	PCO ₂ nin düşmesine neden olur.
Serebral korumayı sağlar.	Alkaloz oluşturur.
Perfüzyon akım oranlarında azalma sağlayarak kan elemanlarının pompadan gördüğü zararlı etkileri azaltır.	Oksihemoglobin eğrisinde sola kaymaya neden olur ve hemoglobinin oksijene olan afinitisinde artışa neden olarak dokulara oksijen veriminini zorlaştırır.
Vital organların korunmasını sağlar.	CO ₂ nin çözünürlüğünü artırır.
Reperfüzyon hasarı riskini azaltır.	Hiperglisemi oluşturur.
ATP depolarının korunmasını sağlar	Pulmoner komplikasyon oranı artar.
Apoptozisi önler.	Hemoraji ve DİK riski artar.
Membran stabilizasyonunu sağlar.	

KPB sonlandırılmasından önce hasta ısıtılmalıdır. Sıcaklık ısınma fazında dakikada 0,2-0,5 °C arttırılabilir. Isıtma esnasında kazan ısısı 42°C'yi aşmamalıdır. Arter ile ven arasındaki ısı farkı erişkinlerde 12°C'yi, pediatrik hastalarda 8°C'yi aşarsa proteinler denatüre olur, eritrositlerin sıvı absorbe etmesi sonucu hemoliz artar ve mikroemboliler oluşabilir[94].

4.6.7. KPB ve Pulsatil-Non Pulsatil Akım

Kardiyopulmoner bypass makinesi, ana pompa ile pulsatil ya da non-pulsatil akım sağlamaktadır. Prensip olarak fizyolojik olan pulsatil akımın, non-pulsatil akıma üstün olduğu düşünülmektedir(Tablo 11). Ancak bu iki çeşit akımın birbirlerine karşı olan üstünlükleri hakkındaki tartışmalar uzun süreden beri devam etmektedir. Bu konuda yapılan çoğu araştırma, ayrı ayrı organ sistemlerine odaklanmış ve bunları inceleyerek bir sonuca varmayı amaçlamışlardır. 1952-2006 yılları arasındaki çalışmaları değerlendiren bir derlemede; pulsatil akımı savunanlar pulsatil akımın platelet ve eritrositlere daha az zarar verdiğini, daha düşük pulmoner vasküler rezistansa neden olduğunu, ödem oluşumunu azalttığını, tiroid hormonları, vazopressin, kortizol, katekolamin, renin gibi hormon düzeylerini azalttığını, beyin, kalp, karaciğer, pankreas, böbrek ve gastrointestinal sistemde kan akımını düzelttiğini, sistemik

inflatuar yanıt sendromunu azalttığını, akciğer işlevini düzelttiğini, postoperatif mortalite oranını azalttığını savunmaktadırlar. Nonpulsatil akımı destekleyenler ise, pulsatil ve nonpulsatil akım arasında anlamlı bir farkın olmadığını savunmaktadırlar[95]. Yapılan çalışmalarda pulsatil perfüzyon sayesinde artmış oksijen kullanımı, daha fizyolojik pH ve daha düşük laktat değerleri saptanmıştır[96]. Bu durum pulsatil perfüzyon ile mikrosirkülasyonun daha iyi olmasına bağlanmıştır. Yine birçok çalışmada non-pulsatil perfüzyon ile metabolik asidoz oluştuğu ve doku oksijen tüketiminin azaldığı gösterilmiştir[97].

Hornick ve Taylor tarafından yapılan çalışmalarda, KPB sırasında gelişen vazokonstrüksiyonun non-pulsatil dolaşımın bir sonucu olduğu söylenmiştir[98]. Vazokonstrüksiyon sonucunda ise organ perfüzyon bozuklukları ve KPB'dan ayrılma sırasında artyük(afterload) artışı meydana gelir. Taylor ve arkadaşları, non-pulsatil perfüzyon sırasında gelişen vazokonstrüksiyonun pulsatil perfüzyon ile daha az gözlendiğini göstermişlerdir[99]. Düşük kalp debisi sendromu ve visseral organ hasarı sebepleri arasında sistemik vazokonstrüksiyonun önemi büyüktür. Hemodinamik açıdan pulsatil ve non-pulsatil perfüzyonun etkileri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildiren az sayıdaki yayınlar dışında çoğu çalışmada ise pulsatil perfüzyon lehine sonuçlar alınmıştır[100,101].

Bazı çalışmalarda, pulsatil perfüzyon uygulanan grupta plazma serbest hemoglobin düzeylerinin belirgin olarak yüksek çıktığı ve hemolizin arttığı belirtilmektedir[102]. Diğer yandan pulsatil perfüzyonla hemolizin artmadığı, eritrosit ve trombositlerin azalmadığını belirten yayınlar daha çoktur[103-105].

Pulsatil perfüzyonun katekolamin, renin, anjiotensin II, ADH ve aldosteron düzeylerini daha az yükselttiği ve daha fizyolojik sınırlar içine tuttuğu saptanmıştır[103].

Non-pulsatil akımla birlikte pulmoner vasküler direnç artmaktadır.

**Tablo 11: PULSATİL VE NONPULSATİ AKIM MODELLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI[106-111]**

Nonpulsatil Akım

- Sistemik vasküler direnç indeksini arttırır.
- Çeşitli organlar arasında ve her organ içinde(iyi olarak dokümente edilmiş olan kortikomedüller perfüzyon renal parankime kayar) kan akımında farklılıklara sebep olur.
- Metabolik asidoz
- İnterstisyel sıvı artışı
- Lenfatik akımda azalma
- Ensefalik oksijenizasyonda azalma
- İstenmeyen nöroendokrin cevap
- Kapiller kollaps ve mikrosirkülatuar şant(belli kritik kapanma basıncında)

Pulsatil Akım

- Renin-anjiotensin sisteminin aşırı aktivasyonunu önleyerek vazokonstrüktör anjiotensin II'nin plazma konsantrasyonlarını düşürür(Pulsatil KPB periferel vasküler rezistans indeksinin artışını önler).
- Pulsatil pulmoner perfüzyon KPB sırasında inflamatuvar cevabı nonpulsatil perfüzyondan daha belirgin düşürür.
- Pulsatil pulmoner perfüzyon ile erken postoperatif dönemde pulmoner fonksiyonlar daha iyi korunur.
- Derin hipotermik sirkülatuar arrest uygulanan deneysel hayvan modelinde pulsatil akımın KPB sırasında ve sonrasında daha yüksek hemodinamik enerji sağladığı ve serebral ve renal kan akımını hızlandırdığı gösterilmiştir.
- Yüksek-riskli hastalarda pulsatil roller pompalar ile perfüzyon mikrosirkülasyon ve renal fonksiyonları iyileştirmektedir.
- Doku sıvı hareketi, lenf akım oranlarında ve metabolizma hızında artma

4.7. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama

Kalp ameliyatı olan hastaların yaklaşık %5'i postoperatif erken dönemde re-eksplorasyon gerektirmektedir. Aşırı kanama, tamponad, koroner greftlerin trombozu, kapak disfonksiyonu başlıca re-eksplorasyon gerektiren komplikasyonlardır. En sık kanama nedeniyle re-eksplorasyon yapılır[112]. Postoperatif erken dönem kanama revizyonları erken dönem re-eksplorasyon nedenlerinin %80'ini oluşturur[113].

Re-eksplorasyona giden birçok hastanın durumu stabil olmadığından ve acil müdahale gerektiğinden re-operasyonların yoğun bakımda yapılması önerilmiştir[112].

KPB pek çok mekanizmayla kanamaya eğilimi artırır, bunlar içerisinde trombosit fonksiyonlarının etkilenmesi önemli bir nedendir. Preoperatif dönemde çeşitli nedenlerle warfarin, asetilsalisilik asit, klopidogrel, tiklopidin ya da trombolitik ajanlarla tedavi edilmiş olgularda, %3,7-%7,2 arasındaki oranlarda opere edilmektedirler[114]. Koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanılan aspirin, trombosit fonksiyonlarını bir hafta süreyle bozmaktadır[115]. Desmopressin, trombosit fonksiyonlarını düzelterek kanama bozukluğu olan hastalarda(siroz, hemofili gibi) başarılı bir kardiyak cerrahi girişimi sağlayabilir. Özellikle aspirin kullanılan hastalarda desmopressinin postoperatif drenaj ve transfüzyonu azaltmak için kullanılması önerilmiştir[115]. Bunlardan başka postoperatif koagülasyon bozukluk nedenleri arasında uzamış aortik kros klemp ve kardiyopulmoner bypass süreleri, reoperatif işlemler ve kapak replasmanları gibi ek operasyonlar ile beraber uygulanan koroner bypass operasyonlar sayılabilir[116].

Operasyondan önce aspirin gibi trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçların kesilmesi, operasyon esnasında KPB süresinin uzatılmaması ve iyi bir hemostaz, operasyondan sonra hipotermi düzeltilmesi ve olası hipertansiyonun önlenmesi kanama riskini azaltarak kan veya kan ürünü gereksinimini azaltacaktır.

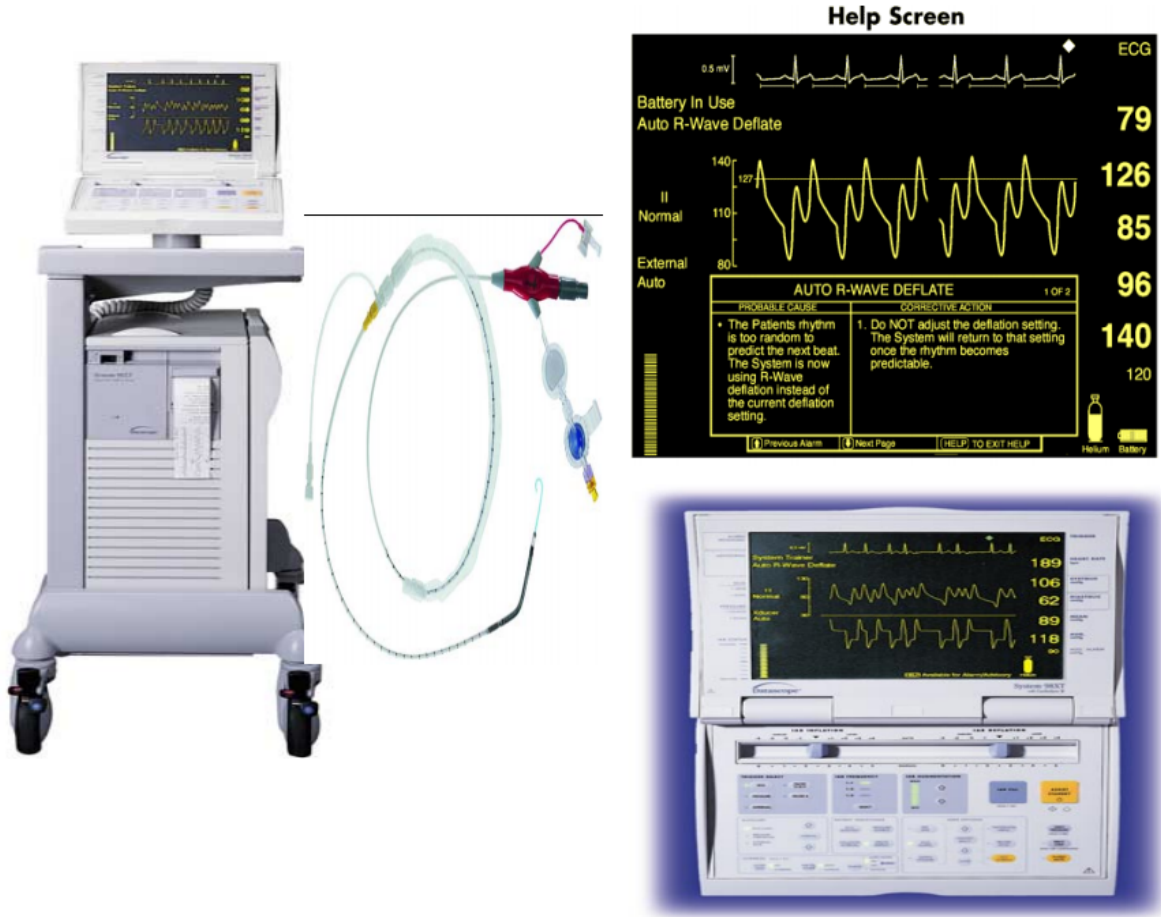
4.8. İntraaortik Balon Pompası Kullanılması

Düşük kalp debisi sendromunun tedavisinde günümüzde açık kalp cerrahisinin, kardiyoloji ve yoğun bakım ünitelerinin vazgeçilmez desteği olan intraaortik balon pompasının (İABP) geliştirilmesi ile ilgili ilk girişimler 1950'li yıllarda başlamıştır[117]. Hayvan deneylerinin belli bir başarıya ulaşmasından sonra, 1960'lı yılların ilk yarısında insanda ilk uygulamaları başlatılmış ancak ilk denemelerdeki olumsuz sonuçlara rağmen bu konudaki

araştırmalar devam ettirilerek ilk olumlu sonuçlar 60'lı yılların sonlarında elde edilmeye başlanmıştır[118]. Ülkemizde de açık kalp cerrahisinin gelişimine paralel olarak İABP kullanımını 1970'li yılların ikinci yarısından sonra başlamış ve son yirmi sene içinde hızla artmaya devam etmiştir[119, 120].

İABP'nin esas kullanım yeri açık kalp cerrahisi yapılan merkezlerdir(Resim 4). Bu merkezlerde kullanım amacı üçe ayrılabilir: preoperatif dönemde düşük kalp debisini ve ciddi miyokardiyal iskemiye önlemek intraoperatif dönemde kalp akciğer makinesinden ayrılamayan hastalarda yardımcı destek sağlamak ve postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde düşük debiyi veya medikal tedaviye dirençli aritmileri önlemek[121-124].

INTRA-AORTİC BALLOON PUMP SYSTEM



RESİM 4

Kullanım sıklığının giderek artmasının altında yatan nedenlerin başında günümüzde açık kalp cerrahisi geçirecek hasta popülasyonunun giderek daha riskli hastalarda(sol ventrikül

disfonksiyonu, ileri yaş, aterosklerotik kalp hastalığı komplikasyonları, iskemik mitral yetmezliği, postinfarkt Ventriküler septal defekt(VSD), kardiyojenik şok, son dönem kalp hastalığının cerrahi tedavisi, kalp nakli Batista, kardiyomiyoplasti) oluşmaya başlamasıdır. Son iki dekatta görülen kalp cerrahisindeki gelişmeler ameliyat endikasyon sınırlarını genişletmiş, bu da riskli hastaların ameliyata alınabilmesine olanak sağlamıştır. Bu nedenle 80'li yıllarda açık kalp cerrahisinde İABP kullanım oranı %2-8'ler düzeyinde iken 90'lı yıllarda bu oran %10'un üzerine çıkmıştır[125, 126].

İABP etkisini hacim değişimiyle göstermektedir

- 1. Diyastolik perfüzyonu artırarak koroner kan akımı ve miyokard oksijenlenmesini artırır.
- 2. Afterload'u azaltarak ventrikül işini ve miyokard oksijen tüketimini azaltır(balon şiştiği zaman yer değiştiren kan, sistolde balon sönünce ventrikül ön yükünü azaltır). Bu etki atım hacmini artırır ve faydalı diyastolik etkilerle beraber kardiyak outputu %20 kadar artırır.
- 3. İABP pik sistolik duvar stresini ve sol ventrikül sistolik basıncını azaltır.

En sık rastlanılan komplikasyonlar mekanik olarak oluşan vasküler problemlerdir (tromboemboli, iskemi, hematoma, damar yırtılması, balon rüptürü)[127, 128]. İABP kullanılan ve izlemlerinde antikoagülan kullanılan, kalp cerrahisi geçirmiş hastaların, ameliyat sonrası cerrahi kanama ve yeniden operasyona alınma oranları, normal kalp cerrahisi hastalarına göre daha fazladır[129, 130]. Cerrahi drenajın artması kan ürünlerinin kullanımını arttırabilmektedir ki, bu da mortalite ve morbidite açısından, risk oluşturmaktadır[128]. Aynı zamanda bu hastalarda, trombositopeniye eğilim artmakta, İABP giriş yerinde meydana gelen kanama ve hematoma oluşması ile lokal enfeksiyondan, sepsise kadar götüren tablolar oluşmakta ve İABP'nin hedeflenen süreden daha kısa sürede sonlandırılması gerekebilmektedir[129-132]. İABP'nin, özellikle uzun süreli kullanılması durumunda, mekanik olarak trombositlerde yıkıma neden olacağı ve heparine bağlı trombositopeni ile birlikte, kanama komplikasyonlarının daha sık görüleceği açıkça ortadadır. Walls ve ark. , İABP ile birlikte heparin kullanılan 764 hastada yaptıkları çalışmada, hastaların % 4,5'de trombositopeni saptamışlar ve bunların yaklaşık % 94'de aşırı kanama gözlemlenmiştir[130]. Trombositopeni görülen hastaların % 17'i, kanama nedeniyle ikinci kez operasyona alınmıştır. Trombositopeni gelişen gruptaki hastaların, % 42'nin kaybedildiği aynı seride bildirilmektedir.

5. GEREK VE YÖNTEMLER

Hastanemiz kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde 01.01.2009-01.01.2014 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi sonrası takip ve tedavisi yapılan toplam 891 hasta geriye dönük olarak incelendi. Cerrahi tedavi sonrası tüm hastalarda ilk 12 saatte antikoagülan tedavi uygulandı. Ayrıca postoperatif dönemde tüm hastalar antibiyoterapi ile birlikte gerekli ek tedavileri (antihipertansif tedavi, antihiperlipidemi tedavisi, antikonvulsif tedavi, antidiyabetik tedavi, diüretik tedavisi, analjezik tedavisi) aldılar. Cerrahi tedavi sonrası ortalama 12. saatteki hemogram kontrolleri yapılan hastalarda ve takip eden bir gün sonraki ölçümlerde trombosit sayısı 150000/mm³'ün altında olması trombositopeni olarak kabul edildi. Koroner arter bypass greft (KABG), kapak replasmanları, septal defekt onarımı yapılan erişkin hastalar seçildi. Bu hastalar içerisinde heparine bağlı trombositopeni olasılığı 4T klinik skorlama sistemine göre yüksek olan hasta grubu çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyalarındaki ve probel bilgi sistemindeki verilerle; trombositopeni varlığı, trombositopeni saptanan olgularda ise postoperatif erken dönem etiyolojik nedenler araştırıldı. Olası nedenler arasında cerrahi tip dışında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aspirin ve/veya klopidoğrel kullanımı, pompanın süresi, pulsatil-non pulsatil olması, kros klemp süresi, hipotermi derecesi, hemodilüzyon, kullanılan oksijenatör tipi ve intraoperatif ve/veya postoperatif ilk saatlerde intraaortik balon kullanımı olarak belirlendi. Klinik olarak heparine bağlı trombositopeni olasılığı yüksek hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, koroner arter bypass greft, kalp kapak cerrahisi ve septal defekt onarımı dışında kalan açık kalp cerrahisi ameliyatları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (hemodiyaliz alan hastalar), preoperatif varolan trombositopeni veya tromboz varlığı, trombositopeniye yol açan hematolojik hastalıklar (aplastik anemi vb.), off-pump koroner bypass (çalışan kalpte) yapılanlar, herhangi bir nedenle trombosit transfüzyonu alan hastalar, postoperative ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile yoğun bakım izlemine alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Trombositopenik hastalarda da 24 saatlik toplam drenaj miktarı ve eritrosit transfüzyon sayısı ve yoğun bakımda kalış süresi, revizyon ve mortalite değerlendirildi.

5.1. Veri Kayıt Formu Örneği

(Veriler, hasta dosyaları, perfüzyonist veri arşivi ve probel veri sistemi kullanılarak doldurulmuştur)

Ad ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Yapılan Ameliyat(Koroner Arter Hastalığı, Kapak Replasmanı, Septal Defekt onarımı):

Kronik Hastalıklar Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Hiperlipidemi):

Preoperatif Kullandığı İlaçlar(Asetilsalisilik asit ve/veya Klopidoğrel):

Preoperatif Trombosit Sayısı:

Pompa İle İlgili Faktörler(Pompa Süresi, Kros Klemp Süresi, Pulsatil-Non Pulsatil

Olması, Hemodilüsyon, Hipotermi, Oksijenatör tipi)

İntraaortik Balon Kullanımı(Pre-İntraoperatif ve postoperatif 12 saat İçindeki):

Postoperatif Ortalama 12. Saatteki Trombosit Sayısı:

Trombositopeni Olan Hastaların Postop 24 Saatteki Drenaj Miktarı:

Trombositopeni Olan Hastaların Postop 24 Saatteki Eritrosit Transfüzyonu:

Trombositopeni Olan Hastaların Yoğun Bakımda Kalış Süresi:

Trombositopeni Olan Hastalarda Revizyon:

Trombositopeni Olan Hastalarda Mortalite:

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onam alındı(Karar no:2014/05-12)

5.2. Araştırmaya Dahil Olma/Dışlama kriterleri

Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. Klinik olarak heparine bağlı trombositopeni olasılığı düşük-orta olan hastalar(4T skora göre)
2. 18 yaş ve üstü hastalar
3. Koroner arter bypass greft(KABG) ve/veya kalp kapak cerrahisi[Aort kapak replasmanı(AVR)], Mitral kapak tepasmanı(MVR) ve/veya septal defekt onarımı(Atrial ve ventriküler septal defekt) geçirmiş olan hastalar

Araştırmanın dışlama kriterleri

1. Klinik olarak heparine bağlı trombositopeni olasılığı yüksek hastalar
2. 18 yaşından küçük hastalar
3. Koroner arter bypass greft, kalp kapak cerrahisi ve septal defekt onarımı dışında kalan açık kalp cerrahisi ameliyatları
4. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar(hemodiyaliz alan hastalar)
5. Preop varolan trombositopeni veya tromboz varlığı
6. Trombosit sayı ve fonksiyonlarını etkileyen hematolojik hastalıklar(aplastik anemi vb.)
7. Off-pump koroner bypass(çalışan kalpte) yapılanlar
8. Pre/intra/Postop herhangi bir nedenle trombosit transfüzyonu alan hastalar
9. Postop ECMO(Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon) ile yoğun bakım izlemine alınan hastalar

5.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 15.0 programına yüklenerek çözümlenmeler bu program üzerinden yapıldı. Veri yüzde dağılım, ortalama \pm standart sapma ile özetlendi. Sayımla belirtilen değişkenler Ki Kare ve Fisher Kesin Test ile karşılaştırıldı. Ölçümle belirtilen değişkenlerin önceki sonraki ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın önem testi (Paired Samples t test) kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun değişkenler t testi ile normal dağılım göstermeyen parametreler Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişkiyi varsa bu ilişkinin derecesini ölçmek için Pearson Korelasyon testi yapıldı. İstatistiksel $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR:

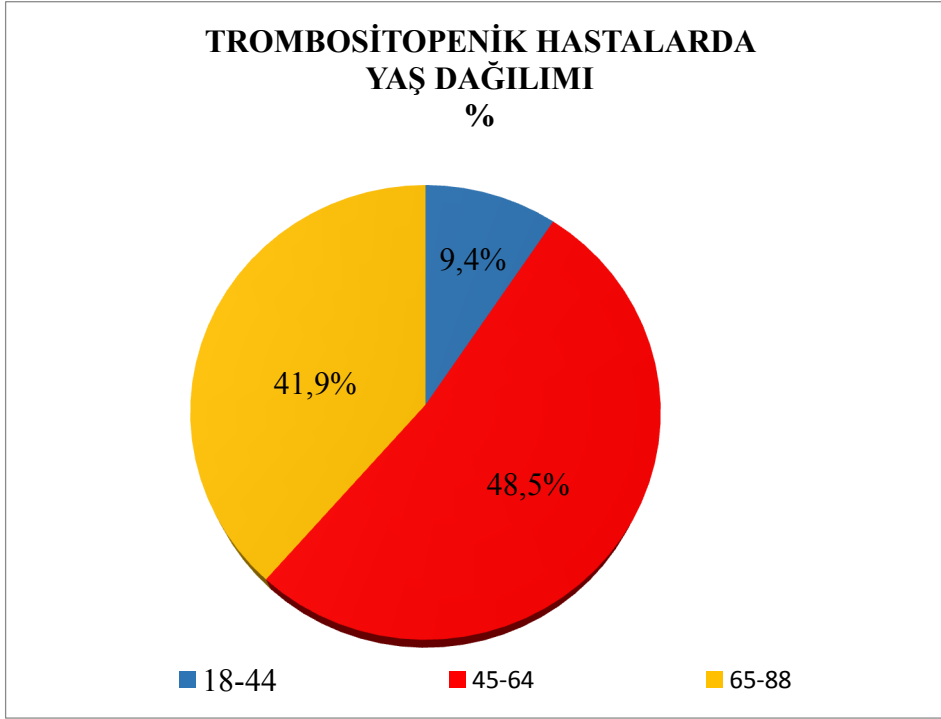
Yoğun bakıma alınan hastaların ortalama 12. saatteki trombosit değerlerine göre 891 hastanın 529'unda trombositopeni görüldü(%59,37). Trombositlerin preoperatif değerleri ile postoperatif değerleri karşılaştırıldığında postoperatif trombosit sayılarının düşmesi anlamlı olarak saptandı(p<0,05).

Tablo 12: Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

	N	En Az	En Çok	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	891	18	88	59,590	12,449
Pompa Süresi(dk)	891	32	244	95,950	30,190
Kros Klemp Süresi(dk)	891	12	188	57,520	22,496
Hipotermi Derecesi(⁰C)	891	20	36	31,560	1,383
En Düşük Hemodilüsyon(%)	891	0,400	63,150	40,006	8,240
Çıkış Hemodilüsyon(%)	891	0,000	56,520	32,368	8,849
Preoperatif PLT(mm³)	891	150	397	236,540	50,867
Postoperatif PLT(mm³)	891	26	346	144,610	46,470
Preopertaif Albumin(g/dl)	891	2,400	6,900	4,087	0,016
Postoperatif Albumin(g/dl)	891	1,600	4,800	3,375	0,014
Drenaj(cc)	529	65	3020	702,590	383,150
Eritrosit Süspansiyon Transfüzyonu (24h/Ünite)	529	0	10	2,080	1,583
Yoğun Bakım Kalış Süresi(Gün)	529	1	37	3,280	4,116

Trombositopeni görülen hastaların yaş dağılımı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yapıldı. Buna göre 18-44 yaş arasında 84(%9,4), 45-64 yaş arasında 464(%48,5), 65-88 yaş arasında ise 343(%41,9) hastada trombositopeni saptandı(Grafik 1). Yaş grupları arasında trombositopeni açısından anlamlı istatistiksel fark görülmedi($p>0,05$). 44 yaşından sonra trombositopeni görülme oranının yüksek olduğu saptandı(Tablo 13).

Grafik 1

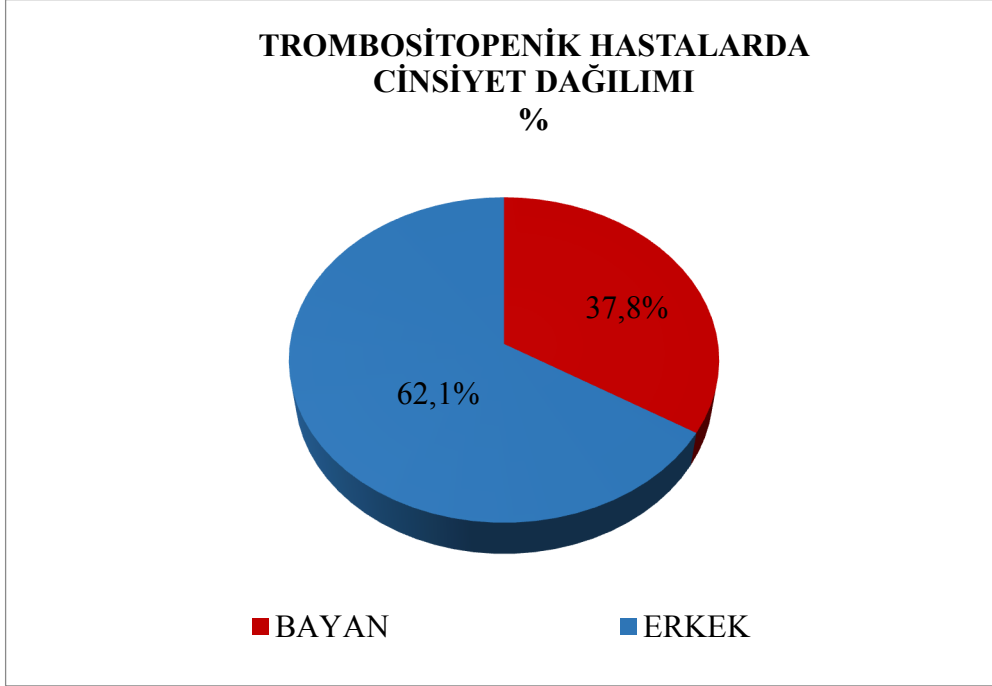


Tablo 13: Tüm Hastaların Yaş Dağılımı ve Trombositopeni İlişkisi

YAŞ GRUPLARI	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
18-44	34(%40,5)	50(%59,5)	84(%100)
45-64	207(%44,6)	257(%55,4)	464(%100)
65-88	121(%35,3)	222(%64,7)	343(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(59,4)	891(%100)

529 trombositopenili hastanın 200(%37,8)'ü kadın, 329(%62,1)'u erkek olduğu görüldü(Grafik 2). Tüm hastalar içerisinde kadınlarda trombositopeni prevalansı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$)(Tablo 14).

Grafik 2

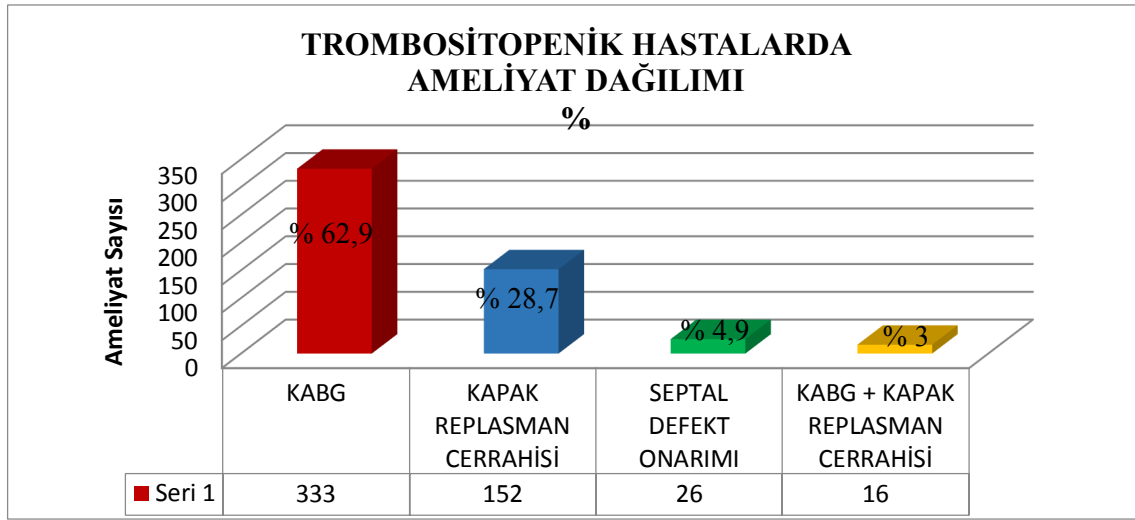


Tablo 14: Tüm Hastalarda Cinsiyet ve Trombositopeni İlişkisi

CİNSİYET	TROMBOSİTOPENİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
KADIN	101(%33,6)	200(%66,4)	301(%100)
ERKEK	261(%44,2)	329(%55,8)	590(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(59,4)	891(%100)

Trombositopenili olguların 333(%62,9)'ü koroner arter bypass greft(KABG), 152 (%28,7)'si mitral ve aort kapak replasman, 26(%4,9)'sı atrial ve ventriküler septal defekt onarım cerrahisi geçirdiği saptandı. KABG ve kapak replasmanın birliktede olduğu 16(%3) hasta görüldü(Grafik 3). KABG ve septal defekt onarımı, kapak replasmanı ve septal defektin birliktede olduğu birer hasta olduğu için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Ameliyat dağılımı değerlendirildiğinde kapak replasmanı yapılan hastalarda trombositopeni anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,001$)(Tablo 15).

Grafik 3



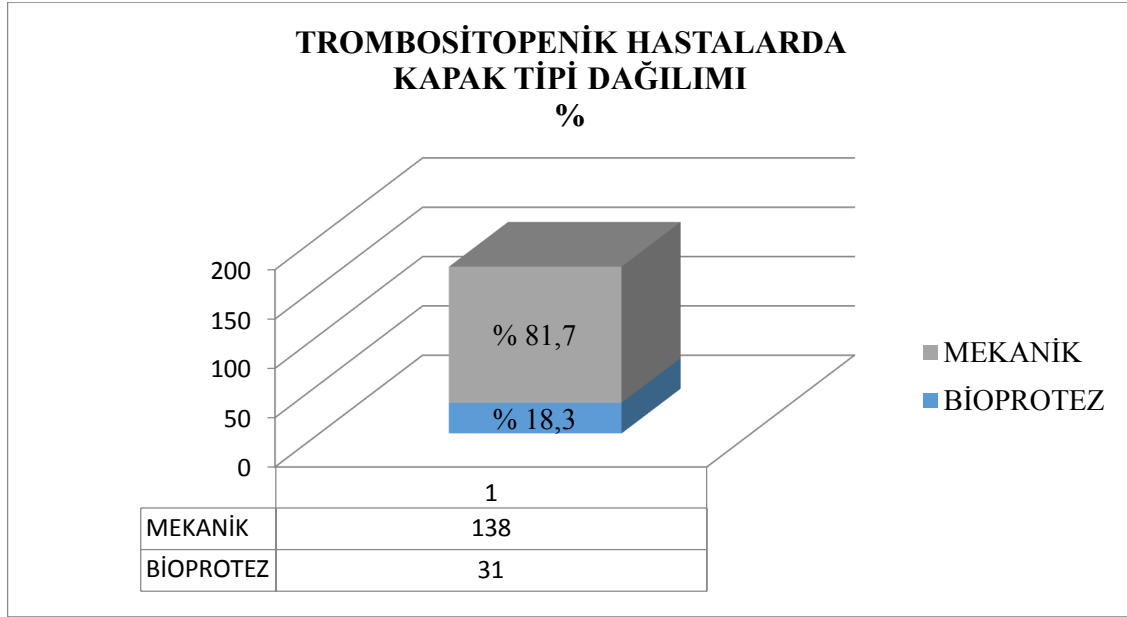
***Kapak replasmanı ve septal defekt onarımı, KABG ve septal defekt onarımı olan birer hasta dahil edilmemiştir.

Tablo 15: Tüm Hastalarda Ameliyat Tipi ve Trombositopeni İlişkisi

AMELİYAT	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
KABG	295(%47)	333(%53)	628(%100)
KAPAK REPLASMANI	42(%21,6)	152(%78,4)	194(%100)
SEPTAL DEFEKT ONARIMI	20(%23,8)	26(%76,2)	46(%100)
KABG VE KAPAK REPLASMANI	5(%23,8)	16(%76,2)	21(%100)
KABG VE SEPTAL DEFEKT ONARIMI	0	1(%100)	1(%100)
KAPAK REPLASMANI VE SEPTAL DEFEKT ONARIMI	0	1(%100)	1(%100)
TOPLAM	362(%40,7)	529(%59,3)	891(%100)

Kapak replasmanı yapılan hastalarda aort veya mitral kapak ayrımı yapılmaksızın yerleştirilen mekanik ve biyoprotez kapak tipleri karşılaştırıldı. Kapak replasmanı yapılan trombositopenili 169 hasta vardı. 31(%18,3) hastaya biyoprotez, 138(%81,7) hastaya da mekanik kapak yerleştirildi(Grafik 4). İstatiksel olarak mekanik ve biyoprotez kapak arasında trombositopeni açısından anlamlı bir fark bulunmadı($p=0,13$)(Tablo 16).

Grafik 4

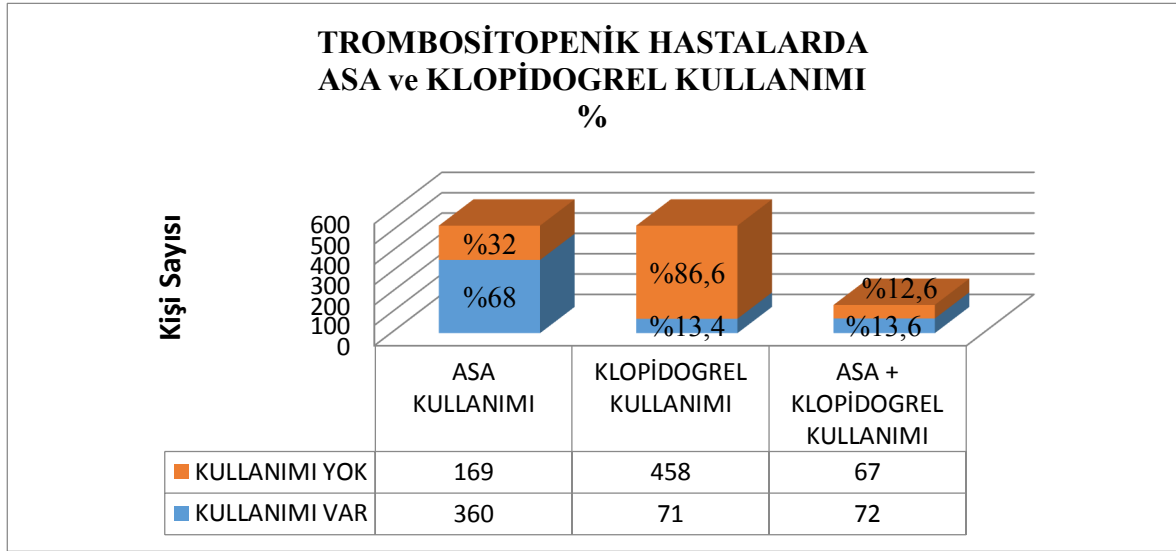


Tablo 16: Kapak Ameliyatı Olan Hastaların Kapak Tipi ve Trombositopeni İlişkisi

KAPAK TİPİ	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
BİYOPROTEZ	5(%13,8)	31(%86,2)	36(%100)
MEKANİK	42(%23,3)	138(%76,7)	180(%100)
TOPLAM	47(%21,8)	169(78,2)	216(%100)

Açık kalp cerrahisi yapılacak hastanın ameliyat öncesi kullanmış olduğu asetilsalisilik asit(ASA) ve/veya klopidogrel kullanımı değerlendirildi(Tablo 17-18-19). Trombositopenili hastaların 360(%68)'i ASA kullanıyorken 169(%32)'unun kullanmadığı görüldü(Grafik 5). Preoperatif ASA kullanılması trombositopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı(p=0,306). Klopidogrel kullanan trombositopenili hastaların ise 71(%13,4)'i ilaç kullanıyorken 458 (%86,6)'i kullanmıyordu. Aynı şekilde klopidogrel kullanıp kullanmamak trombositopeni açısından anlamlı saptanmadı(p=0,065). ASA ve klopidogrel kullanan hastalar ile ikisini de kullanmayan hastalar da karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı(p=0,105).

GRAFİK 5



Tablo 17: Tüm Hastalarda ASA Kullanımı ve Trombositopeni İlişkisi

ASA KULLANIMI	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
YOK	109(%39,2)	169(%60,8)	278(%100)
VAR	253(%41,3)	360(%58,7)	613(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

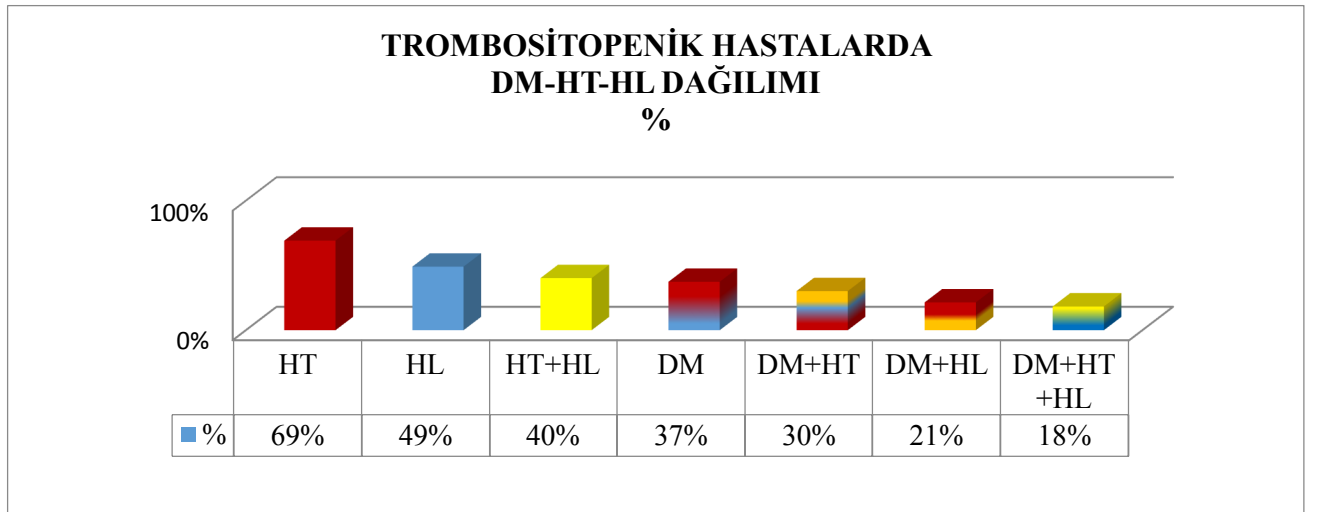
Tablo 18: Tüm Hastalarda Klopidoğrel Kullanımı ve Trombositopeni İlişkisi

KLOPIDOGREL KULLANIMI	TROMBOSİTOPENİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
YOK	297(%39,3)	458(%60,7)	755(%100)
VAR	65(%47,8)	71(%52,2)	136(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Tablo 19: Tüm Hastalarda ASA+Klopidoğrel Kullanımı ve Trombositopeni İlişkisi

ASA ve KLOPIDOGREL KULLANIMI	TROMBOSİTOPENİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
YOK	106(%38,8)	167(%61,2)	273(%100)
VAR	62(%47,3)	69(%52,7)	131(%100)
TOPLAM	168(%41,4)	236(%58,6)	404(%100)

İncelenen 891 hastanın 333'ü (%37,3) diabetik, 616(%69,1) hasta hipertansif, 437(%49) hasta hiperlipidemikti. Bu hasta grupları ile trombositopeni arasında anlamlı bir fark saptanmadı(Diabetik hastalar için p değeri=0,19, hipertansif hastalar için p değeri=0,06, hiperlipidemik hastalar için p değeri=0,25)(Tablo 20-21-22-23). Üç risk faktörünün bir arada olduğu hastalarla, bu risk faktörlerinden hiçbirinin bulunmadığı hastalar da karşılaştırıldı fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı(p=0,359).

Grafik 6

Tablo 20: HT ve Trombositopeni İlişkisi

HT	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOTOPENİ VAR	TOPLAM
YOK	101(%36,7)	174 (%63,3)	275(%100)
VAR	261(%42,4)	355(%57,6)	616(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Tablo 21: HLve Trombositopeni İlişkisi

HL	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
YOK	179(%39,4)	275(%60,6)	454(%100)
VAR	183(%41,9)	254(%58,1)	437(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Tablo 22: DM ve Trombositopeni İlişkisi

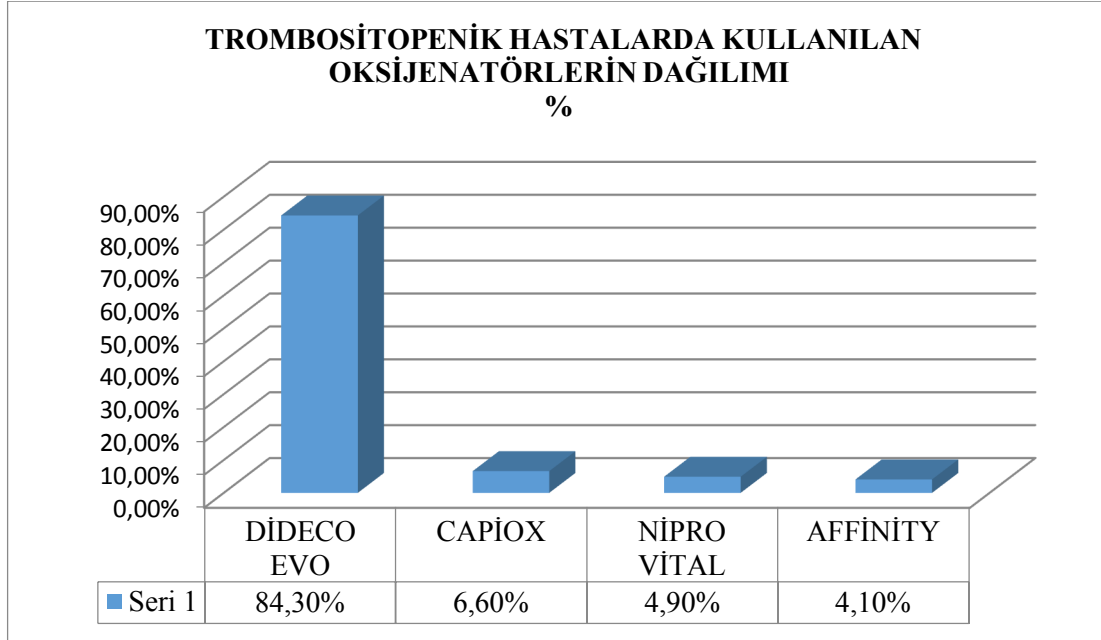
DM	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
YOK	220(%39,4)	338(%60,6)	558(%100)
VAR	142(%42,6)	191(%57,4)	333(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Tablo 23: Hipertansif, Hiperlipidemik ve Diyabetik Hastalarda Trombositopeni

HT+HL+DM	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
YOK	56(%35)	104(%65)	160(%100)
VAR	66(%40,5)	97(%59,5)	163(%100)
TOPLAM	122(%37,7)	201(%62,3)	323(%100)

Çalışmaya alınan hastaların tamamında membran oksijenatörler kullanıldığı, oksijenatör markası olarak Affinity, Caprox, Dideco Evo, Affinity, Nipro Vital tercih edildiği görüldü. Bu oksijenatörler ile trombositopeni arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak bir fark görülmedi ($p=0,5$)(Grafik 7-Tablo 24).

Grafik 7



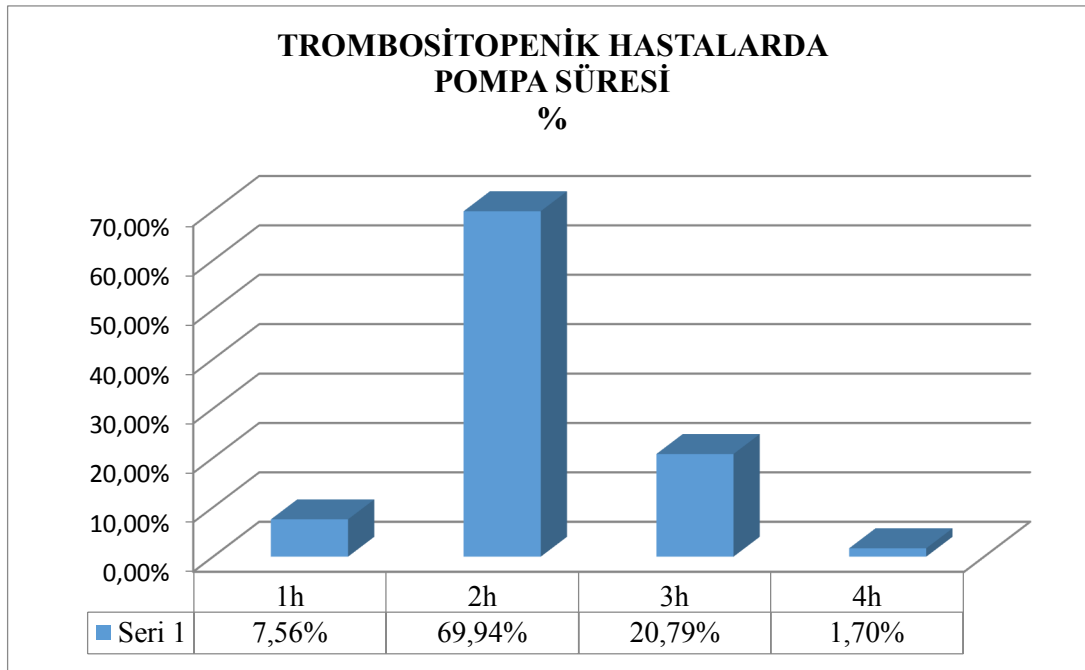
Tablo 24: Tüm Hastalarda Kullanılan Oksijenaratör Markaları ve Trombositopeni

İlişkisi

OKSİJENATÖR	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOTOPEN VAR	TOPLAM
AFFİNİTY	22(%50)	22(%50)	44(%100)
CAPIOX	27(%43,5)	35(%56,5)	62(%100)
DİDECO EVO	295(%39,8)	446(%60,2)	741(%100)
NİPRO VİTAL	18(%40,9)	26(%59,1)	44(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

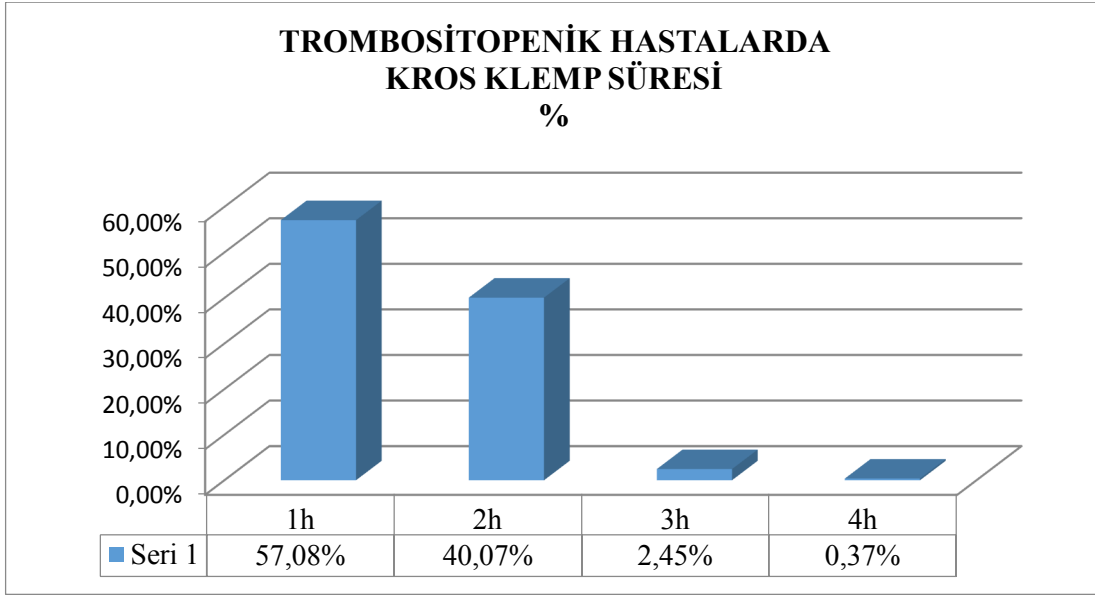
Pompa süreleri 4 saatlik(h) parçalara ayrıldığında trombositopenili hastaların 61-120dk'lık zaman diliminde daha fazla olduğu görüldü. 891 hastanın verilerine baktığımızda 1h'lik dilimde trombositopenili hastalar %45, 2h'lik dilimde %56, 3h'lik dilimde %78, 4h'lik dilimde %90 saptandı. Trombositopenisi olanlarda pompa süresinin daha uzun olduğu görüldü. Yapılan korelasyon analizlerinde ise trombositopenisi ile pompa süresinin uzunluğu arasında zayıf korelasyon görülmüştür($r = -0,155$ ve $p < 0,001$)(Grafik 8).

Grafik 8



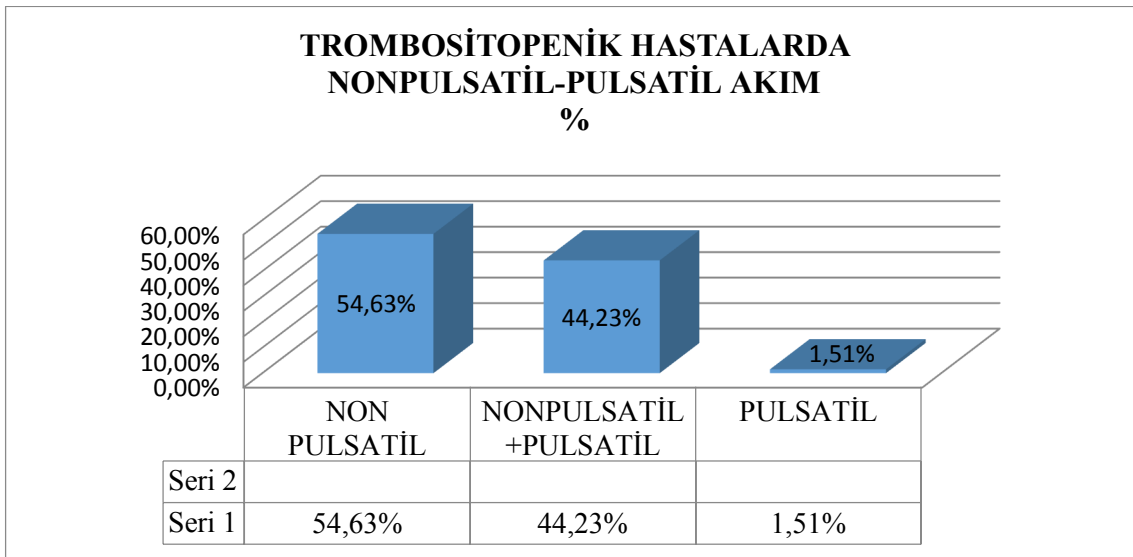
Kross klemp süreleri 4 saatlik parçalara ayrıldığında trombositopenili hastalar 0-60dk'lık zaman diliminde daha fazlaydı. 891 hastada ise 1h'lik dilimde trombositopenili olanlar %52, 2h'lik dilimde %70, 3h'lik dilimde %81, 4h'lik dilimde %100 olduğu görüldü. 4h'lik dilimde hasta sayısı(2 hasta) az olduğu için anlamlı kabul edilmedi. Genel olarak bakıldığında trombositopenisi olanlarda kross klemp süresinin uzun olduğu saptandı. Yapılan korelasyon analizlerinde ise trombositopeni ile kross klemp süresinin uzunluğu arasında zayıf korelasyon görüldü($r = -,217$ ve $p < 0,001$)(Grafik 9).

Grafik 9



Kardiyopulmoner bypass sırasında pompanın pulsatil ve nonpulsatil olarak çalışmasına göre hastalar sınıflandırıldı. Sadece pulsatil çalışan 8 hasta olduğu görüldü. Hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak nonpulsatil çalışan hastalar ile pulsatil+nonpulsatil çalışan hastaların trombositopeni ilişkisine bakıldı ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı($p=0,095$)(Grafik 10,Tablo 25).

Grafik 10



Tablo 25: Tüm Hastalarda Non Pulsatil, Pulsatil+Non Pulsatil ve Trombositopeni İlişkisi

AKIM	TROMBOSİTOPENİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
NONPULSATİL	182(%38,6)	289(%61,4)	471(%100)
NONPULSATİL+ PULSATİL	178(%43,2)	234(%56,8)	412(%100)
PULSATİL	2(%25)	6(%75)	8(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Kardiyopulmoner bypass sırasında vücut ısısı düşürülen hasta grubu içinde hafif (32-35°C), orta(26-31°C) ve derin hipotermide(20-26°C) olanlar vardı. Derin hipotermik olan bir adet hasta vardı. Bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. 128(%24,1) hasta hafif, 400(%75,6) hasta da orta dereceli hipotermikti. Hipotermi ile trombositopeni ilişkisine baktığımızda trombositopenik hastalarda vücut ısısının daha düşük olduğu(orta dereceli hipotermik) görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0,05)(Tablo 26). Korelasyon analizlerinde ise aralarında zayıf bir ilişki saptandı(r= 0,112 ve p=0,010).

Tablo 26: Tüm Hastalarda Hipotermi ve Trombositopeni İlişkisi

HİPOTERMİ	TROMBOSİTOPENİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
HAFİF HİPOTERMİ	313(%70,9)	128(%29,1)	441(%100)
ORTA DERECELİ HİPOTERMİ	49(%10,9)	400(%89,1)	449(%100)
DERİN HİPOTERMİ	0(%0)	1(%100)	1(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Hemodilüsyonun trombositopeniyle olan ilişkisini araştırırken hematokrit ve albümin düzeyleri ele alındı. Preoperatif hematokrit ile kardiyopulmoner bypass sırasındaki en düşük hematokrit düzeyi ve çıkış hematokriti temel alındı. İstatistiksel olarak pompadan çıkış hematokritinin düşük olması(hemodilüsyonun fazla olması) trombositopeni açısından anlamlı değildi($p=0,14$). Fakat kardiyopulmoner bypass sırasındaki bakılan düşük hematokrit düzeyi olan hastalarda trombositopeninin fazla olduğu görüldü. Yani pompa sırasındaki hemadilüsyonun fazla yapılması trombositopeni açısından istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,024$). Preoperatif ve postoperatif ortalama 12.saat albümin düzeylerine bakıldı ve bu iki parametrenin birbirine oranı alındı. Preoperatif albümin/postoperatif albümin oranı arttıkça yani fazla hemodilüsyon yapıldığında trombositopeninin istatistiksel olarak fazla olduğu görüldü($p<0,05, r= -0,264$).

4T klinik skorlama sistemine göre alınan düşük ve orta risk grubundaki 891 hasta trombositopeni açısından karşılaştırıldı. Düşük risk grubunda 311(%34,9) hasta, orta risk grubunda 580(%65,1) hasta olduğu görüldü. Orta risk grubunda düşük risk durumuna göre daha fazla trombositopeni saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,001$)(Tablo 27)

Tablo 27: Tüm Hastalarda 4T Klinik Skorlamasına Göre Trombositopeni İlişkisi

4T KLİNİK SKORLAMASI	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
DÜŞÜK	240(%77,2)	71(%22,8)	311(%100)
ORTA	122(%21)	458(%79)	580(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

İntraortik balon kullanımı(İAB) olan hastalar pre-intra veya postoperatif olarak incelendi. 39(%4,3) hastada intraortik balon kullanıldığı görüldü. 25(%2,8) hastada trombositopeni vardı. İstatiksel olarak intraortik balon ile trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,33)(Tablo 28).

Tablo 28: Trombositopenik Hastalarda İABP ve Trombositopeni İlişkisi

İABP KULLANIMI	TROMBOSİTOPENİ YOK	TROMBOSİTOPENİ VAR	TOPLAM
YOK	348(%40,8)	504(%59,2)	852(%100)
VAR	14(%35,9)	25(%64,1)	39(%100)
TOPLAM	362(%40,6)	529(%59,4)	891(%100)

Postoperatif yoğun bakıma alınıp trombositopeni gelişen 529 hastada 24h'lik drenaj miktarı, eritrosit transfüzyon sayısı, revizyon yapıp yapılmadığı, yoğun bakım kalış süresi ve mortalite bakıldı. İstatistiksel olarak hiçbir parametrede trombositopeni ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ve korelasyon görülmedi. Gastrointestinal sistem kanaması nedeni ile bir hasta mortal seyretti. Diğer ölüm nedenleri pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu ve kalp yetmezliği idi. İstatistiksel olarak desteklenmese de trombositopeni derinleştikçe mortalitenin arttığı görüldü(Tablo 29-30).

Tablo 29: Trombositopenik Hastalarda Trombositopeni ve Revizyon İlişkisi

REVİZYON	TROMBOSİTOPENİ
YOK	525(%99,25)
VAR	4(%0,75)
TOPLAM	529(%100)

Tablo 30: Trombositopenik Hastalarda Trombositopeni ve Mortalite İlişkisi

EXİTUS	TROMBOSİTOPENİ
YOK	515(%97,35)
VAR	14(%2,65)
TOPLAM	529(%100)

7. TARTIŞMA

Kardiyovasküler cerrahi hastaları mortalite ve morbidite açısından yüksek risk oranlarına sahip hasta grubudur. Bu nedenle yoğun bakımlarda postoperatif dönemdeki açık kalp cerrahisi geçirmiş hastaların yakın takipleri oldukça önem taşır. Bu takip esnasında yüksek risk grubunu belirleyen değişkenler arasında trombositopeni varlığı oldukça önemli bir yer tutar[40, 45, 133]. Medikal veya cerrahi yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirlemede basit ve doğruluğu yeterli kabul edilen bir gösterge olan trombositopeni; açık kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda sıklıkla saptanabilmektedir[40]. Trombositopeni trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ değerinin altında olduğu durumları tanımlar[45].

Yapılan bazı çalışmalarda yoğun bakım hastalarında trombositopeni sıklığı değişik oranlarda bildirilmiştir[40, 134]. Vanderschueren ve ark. tarafından 261 hastanın %46'sında ve Shalansky ve ark.'na ait bir çalışmada ise 182 hastanın %18.8'inde trombositopeni saptanmıştır[40,133]. Hastanemize ait bu çalışmada; açık kalp cerrahisi geçirmiş postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen 891 hastanın %59.37'sinde trombositopeni tespit edilmiştir.

Çalışmamızda trombositopeni kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmiştir. Ancak örneklememizin nispeten sınırlı olması nedeniyle cinsiyetin mortalite üzerine etkisi net olarak tespit edilememiştir. Yaş grupların da ise ileri yaş grubunda trombositopeni daha fazla görülmüştür.

Yüksek plazma lipidleri, ateroskleroz gelişiminde, trombogenez ve trombosit fonksiyonları üzerinde etkilidir. Hiperlipidemi, trombosit ile damar duvar ilişkisini arttırarak trombotik olayların gelişimine zemin hazırlar[135, 136]. Diabetlilerde de trombosit adezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar aterom plaklı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir[137, 138]. Bizim çalışmamızda DM, HT ve HL olan hastalarda trombositopeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tanrıverdi Ö. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen 167 hastanın %34'ünün(n=57; 38 erkek, 19 kadın hasta) diabetik olduğu görülmüş[139]. Bu diabetik hastalarda; grubun geri kalanına göre, anlamlı olarak daha derin trombositopeni

gelişmiştir ($r=0.108$, $p<0.05$). Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da trombositopeni gelişimi açısından hiperlipidemi ve hipertansiyon risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır[139]. Özellikle malign hipertansiyonun küçük arteriollerde oluşturduğu fibrinoid nekroz ile mikroanjiopatik hemoliz ve hafif derecede trombositopeniye sebep olduğu saptayan çalışmalar bulunmaktadır[140].

Yoğun bakımda yatan ve özellikle de postoperatif dönemdeki hastalarda önemli mortalite nedeni olan trombositopeni birçok etiyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kardiyovasküler cerrahi hastalarında, gerek koroner ve aort cerrahisi sonrası kullanılan, gerekse de kapak cerrahisinde kullanılması gerekli olan antikoagülanlar ve antitrombotik ajanlar bu nedenlerin başında gelmektedir. Ayrıca postoperatif hastalarda gelişebilen infeksiyonlar özellikle bakteriyemi olguları, kan transfüzyonu reaksiyonları, infeksiyon veya multiorgan disfonksiyonuna bağlı gelişebilen DİK, üremi ve diğer bazı ilaçların kullanılması da trombositopeni etiyolojisinde yer alabilmektedir.

Heparin, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir ilaç olup bu ilaca bağlı olarak gelişen yan etkilerden birisi de trombositopenidir. Heparin kullanan tüm hastalar göz önüne alındığında trombositopeni gelişme riski ve oranı kullanım şekli veya kullanılan dozdan bağımsız olarak değişiklik göstermektedir[141]. Heparine bağlı trombositopeni iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Tip 1; non-immunolojik tip, artmış tromboz riski ile ilişki göstermez ve reversibl özelliktedir. Oysaki tip 2; yani immun trombositopeni, fraksiyone olmamış heparin verilen hastaların %1-3'ünde ortaya çıkabilen ciddi bir tablodur[142-146]. Heparine bağlı Tip 2 trombositopeni trombotik komplikasyonlarla ilişkili olup trombosit sayısındaki azalma burada daha derindir[141]. Heparine bağlı trombositopeni tanısı oldukça zor konulması nedeniyle heparin uygulanan hastalarda mutlaka diğer trombositopeni nedenleri de gözden geçirilmelidir[144].

ASA ve klopidogrelden biri veya her ikisinin kullanımı açık kalp cerrahisi öncesi özellikle koroner arter hastalığı olanlarda sık gördüğümüz bir durumdur. Bazen bu ilaçlar ameliyattan kısa bir süre önce kesilebilmektedir. Bu ilaçların özellikle klopidogrelin nadir de olsa trombositopenik purpuraya veya izole trombositopeniye yol açtıkları bildirilmiştir[147, 148]. Bizim çalışmamızda ASA ve klopidogrel kullanımının trombosit sayısını azalttığına dair bir istatistiksel bir ilişki bulunamadı.

Vanderschueren ve ark. , kanama insidansını trombositopenisi olmayan hastalarda %4,1 olarak bildirirken, trombosit sayısı 101-149x10⁹/L olanlarda %21,4, trombosit sayısı <100.10⁹ / L olanlarda %52,6 olarak belirtmişlerdir. Aynı çalışmada,<150.10⁹ / L trombosit değeri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca başlangıçtaki trombosit sayısına göre %50 veya daha fazla düşüşler mortalitede anlamlı artış ile ilişkili bulunmuştur[40]. Crowther ve ark. non-kardiyak, trombosit sayısı <150.10⁹ / L olan hastalarda mortalitenin arttığını, mekanik ventilatöre bağlı kalma ve yoğun bakımda kalış sürelerinin uzadığını bildirmişlerdir[45]. Strauss ve ark. reanimasyon hastalarında <100.10⁹ / L trombosit sayısının mortaliteyi artırdığını belirtmişler ve trombositopenik olgularında mortaliteyi %31, trombositopenik olmayanlarda ise %16 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada belirgin trombositopeninin major kanama prevalansında ve transfüzyon gereksiniminde bağımsız bir risk faktörü olarak etki gösterdiği ve ayrıca trombosit sayısının normale çekildiği olgularda ise mortalite oranının azaldığını açıklamışlardır[149]. Bizim çalışmamızda trombositopeni derinleştikçe mortalitenin fazla olduğu görüldü. Kanama nedeni ile exitus olan bir hasta vardı. Diğer nedenlerin(pnömoni, kalp yetmezliği...) mortaliteye daha fazla yol açtığı görüldü. Kanama nedenli revizyona gidip exitus olan hasta görülmedi. Trombositopeni ile drenaj, revizyon ve yoğun bakım kalış süreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

KPB sırasında hangi ameliyatın yapıldığı da önemlidir. Birçok çalışmada kapak ameliyatlarında postoperatif trombosit düşüklüğünün daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Kapak ameliyatlarında her ne kadar seçme kriterleri farklı olsa da kapağın mekanik mi biyoprotez mi olması gerektiği trombositopeni açısından ikinci bir sorudur. Biyoprotez kapak ile mekanik kapağı karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Albert H. M. van Straten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AVR yapılan hastalar ile AVR ve KABG yapılan hastalar alınarak beş farklı biyoprotez ve mekanik kapak tipi gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. Sonucunda yerleştirilen biyoprotez kapak grubunda trombosit sayılarının bir miktar daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı olarak değerlendirilmiştir[150]. Biyoprotez yerleştirilen bazı hastalarda, herhangi bir klinik durumla ilişkili olmayan trombositopenilerin görüldüğü çalışmalar da vardır[151, 152]. Bizim çalışmamızda, KABG, kapak ameliyatları ve septak defekt onarımı yapılan hastalar alındı. Trombositopeniye neden olma açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Kapak ameliyatları biyoprotez ve mekanik kapak ayrımı yapılarak incelendi ve bunlar arasında da trombositopeni yapma açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Her ne kadar cerrahi girişimler sekonder trombositozun en sık sebebi olsalar da, kardiyak cerrahi sırasında kullanılan kardiyopulmoner bypass trombosit sayısında erken dönemde düşmeye yol açabilmektedir[153,154]. Postoperatif dönemde görülen trombositopeni kardiyopulmoner bypass hatlarındaki hemodilüsyon ve mekanik trombosit hasarı sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Pompa sürelerinin uzun olması da bununla ilişkili olmakla birlikte bizim çalışmamızda da trombositopeni görülen hastaların çoğunda pompa ve kross klemp sürelerinin uzun olduğu görüldü.

Prime solüsyonu olarak normal serum fizyolojik ve dekstrozun kullanılmasından itibaren hemodilüsyon, çoğu erişkinin açık kalp ameliyatlarında standart bir uygulama haline gelmiştir [155]. Bizim çalışmamızda kan gazında bakılan preoperatif hematokrit değerleri ve çıkış hematokritleri karşılaştırılan hastalarda trombositopeni açısından bir fark görülmezken, KPB sırasındaki en düşük hematokrit değerleri ele alındığında gösterdi ki hemodilüsyonun fazla yapıldığı hastalarda trombositopeni daha sıklıkla. Aynı şekilde preoperatif ve postoperatif albümin oranları da hemodilüsyonun artmasının trombositopeniyi arttırdığını destekliyordu.

Yapılan çalışmalar açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda yaklaşık olarak %33-80 değişik oranlarda nörolojik bozukluklar ortaya çıktığını gösteriyor[156, 157]. Bunu engelleme yöntemlerinden biri olan hipotermi açık kalp cerrahisinde oksijen ihtiyacını azaltmak için kullanılan sık bir yöntemdir[158]. Birçok çalışmada hipoterminin derinleştikçe trombosit agregasyonunun tetiklendiği ve karaciğerde sekestrasyonunun artarak trombosit sayısının azaldığı görülmüştür[158-160]. Bizim çalışmamızda da trombositopenik hastaların çoğunun vücut ısısının pompa sırasında daha düşük olduğu görüldü.

Oksijenatörler membran ve bubble olmak üzere ikiye ayrılır. Birçok yazar, trombosit sayısının düşmesiyle ilgili olarak membran oksijenatörler ile bubble oksijenatörleri karşılaştırmıştır. Membran oksijenatörlerin trombosit sayısında daha az düşüş sağladığı görülmüştür[161-164]. Bizim çalışmamızda kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan bütün oksijenatörle membran oksijenatördü. Çalışmamızda markalarına göre trombositopeni yapma eğilimlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kardiyopulmoner bypass'ın pulsatil olması, non pulsatil olmasına göre daha fizyolojiktir. Pulsasyonun yarattığı enerji vasküler yatağın açıklığını sağlar ve hücre membranı çevresindeki doku sıvısının mekanik hareketi ile mikrodolaşımı geliştirir, hücreye difüzyonu artırır[165]. Pradeep Poswal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner arter bypass yapılacak olan

100 hasta alınmış ve pulsatil-non pulsatil olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Birçok değişkenle birlikte KPB sonrası trombosit sayılarına da bakılmıştır. Pulsatil KPB grubunda trombosit sayısı düşen hastaların daha fazla olduğu görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir[166]. Bizim çalışmamızda da non pulsatil-pulsatil ve non pulsatil KPB grupları vardı. Bu iki grup arasında trombositopeni açısından anlamlı bir fark yoktu. Pulsatil hasta sayımız az olduğu için tek başına değerlendirilmedi.

Yukarıda anlatılan sebepler dışında sepsis, intraaortik balon pompası uygulaması, transfüzyon sonrası gelişen purpura da trombositopeniye yol açabilen diğer nedenler arasında yer alır[167]. İABP, hayatı tehdit eden kalp yetmezliğinin tedavisinde, geçici ventriküler destek amaçlı, en hızlı ve en kolay kullanılabilen mekanik araçtır[126, 129, 131]. Başlıca etkisi, ventriküler önyükü azaltmak, diyastol sırasında koroner akımı arttırmak ve subendokardiyal kan akımını düzeltmektir[168]. Olumlu bu etkilerinin yanında, damarsal, enfeksiyöz ve hematolojik olarak sınıflandırılan yan etkileri, İABP kullanımını kısıtlayabilmektedir. İABP kullanımına bağlı yan etkiler içinde en sık görülenleri, % 8,7 ile % 29 arasında bildirilen damarsal komplikasyonlardır[129, 131, 169, 170]. İABP kateterinin poliüretan balonunun sentetik yüzeyine bağlı embolik olaylar, mekanik etki ile oluşan trombositopeniye bağlı kanama ve kateterin damar içinde tıkaçıcı etkisine bağlı iskemik olaylar, damarsal komplikasyonların başlıca nedenleridir[130, 171, 172]. Çalışmamızda İABP ile trombositopeni ilişkisine bakıldı ve intraaortik balon ile trombosit sayısının azalması arasında bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni erken dönem trombositopeni değerlerine bakılması olduğunu düşünmekteyiz. Daha uzun dönem çalışmalarda İABP kullanımının anlamlı olarak trombositopeniyi arttırdığı gösterilmiştir. Robert H Vonderheide ve arkadaşları koroner arter sendromu olan 58 intraaortik balon ile izlenen hasta ile 51 intraaortik balon kullanılmayan hasta grubunu karşılaştırdığında birbirini izleyen 6 günde İABP ile izlenen hastalarda trombosit değerlerinin diğer gruba göre daha fazla düştüğü gözlenmiştir. İABP çıkarıldığında da trombosit sayılarında artma görülmüştür[173].

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, tüm yoğun bakım hastalarında olduğu gibi kardiyovasküler cerrahi postoperatif hastalarında da trombositopeni önemli bir mortalite nedenidir. KPB sırasında ve sonrasında kullanılan heparinin oluşabilecek trombositopenilerin en önemli nedenlerinden biri olduğu asla yadsınmaz. Fakat heparin dışı trombositopeni nedenleri de her zaman akılda tutulmalıdır. Sadece heparine odaklanmak diğer nedenleri görmemizi engeller. Bu çalışmanın bir amacı da bunu görmenize yardımcı olmaktır.

Majör bir cerrahi girişim geçiren ve genellikle de postoperatif dönemde heparin tedavisi alacak bu hasta grubunda peroperatif kanama kontrolü titizlikle yapılmalı, postoperatif dönemde kan parametreleri dikkatlice takip edilmelidir. Bu sayede hastalarda trombositopeni veya tromboembolik olaylar azaltılabilir ve bu olaylar geliştiği takdirde de en etkin şekilde kontrol altına alınabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Marcel Levi, M. D. , Ph. D. , F.R.C.P. , and Ester C. Lowenberg, M. D. Thrombocytopenia in Critically Ill Patients, Seminars in trombosis and Hemostasis, volum34, number 5, 2008
2. Goldstein, K.H. ,Abramson, N.(1996) Efficient diagnosis of thrombocytopenia. Am Fam Physician, 53(3), 915-920
3. T. Atamer. İç Hastalıkları, s:593-596 2007
4. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology; 9.Baskı, 1993-Philedelphia-London.
5. Bizzozero J. Ueber einen neuen formbestandheil des blutes und dessen rolle bei der thrombose und der blutgerinnung. Arch Pathol Anat Physiol, 1882: 90, 261–332.
6. E. Kansu, B. Çamurdanoğlu, İç hastalıkları 2012, s: 1583-1590
7. www. hematolojیاتlası.com
8. Weissman I L ve Shizum J Blood 2008; 112(9): 3543-3552
9. Bajaj Spö Joist JH. New insights into how blood clots: implicatiion for use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. Semin Thromb Hemost. 1999;25:407
10. Venöz Tromboembolizm El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği; Hemostaz ve Tromboz Alt Komitesi, 2004.
11. Lind SE, Marks PW, Ewenstein BM. Hemostatic system. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP(eds). Blood: Principles and Practice of Hematology. Lippincott Williams&Wilkins 2003. p.959-981.
12. B. Ferhanoğlu, İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 • Kasım 2(0) 3; s. 9-16
13. Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb Haemost. 2011; Suppl 1:76-91

14. Wiiger MT, Prydz H. The changing faces of tissue factor biology. A personal tribute to the understanding of the “extrinsic coagulation activation”. *Thromb Haemost* 2011;98: 38-42.
15. Mackman N. Alternatively spliced tissue factor - one cut too many? *Thromb Haemost* 2007;97: 5-8.
16. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Throm Haemost* 1999;82:165-74.
17. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* 2005;115: 3355-62.
18. Lord ST. Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability (Review). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:494-9.
19. Muszbek L, Ariëns RA, Ichinose A. Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *J Thromb Haemost* 2011;5: 181-3.
20. Tsurupa G, Mahid A, Veklich Y, Weisel JW, Medved L. Structure, Stability, and Interaction of Fibrin α C-Domain Polymers. *Biochemistry*. 2011 Aug 24 (Epub ‘tan basım öncesi).
21. Gebbink MF. Tissue-type plasminogen activator-mediated plasminogen activation and contact activation, implications in and beyond haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2011; Suppl 1:174-8
22. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113: 2878-87
23. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb. Haemost* 2005;3:1879- 83.
24. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipido* 2007;18: 240-5.
25. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, et al. TAFIa, PAI-1 and alpha-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost* 2007;5: 8127.
26. Collen D. The plasminogen(fibrinolytic) system. *Thromb Haemost*, 1999;82:259- 70
27. American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus; *Diabetes Care* 2007; 30(suppl 1): 42-47

28. Türkoğlu S, Abacı A. Diyabetik hastalarda aspirin. Anadolu Kardiyol Derg. 2007; 7 (özel sayı): 5-8.
29. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation 2003; 107: 32-7
30. Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antitrombotic therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 2002;324:71-86
31. Kayaalp S.O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002, 586-99
32. Şahna E: Antitrombotik İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics,2009, 2-5, 67-85
33. Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases 2012 18.1; 1-5
34. W. F. Kern, PDQ Hematoloji; s. 195-219
35. Türk hematoloji derneği immun trombositopeni tanı ve tedavi klavuzu 2011
36. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. Diabetes Care 2003; 26: 2181–2188
37. Watala C. Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. Current Pharmaceutical Design 2005; 11: 2331–2365.
38. Davı G, Gresele P, Violi F et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. Circulation 1997; 96: 69–75.
39. A. Greinacher and K. Sallange, Thrombocytopeniae in Intensive Care Ünit patient, American Society of Hematology
40. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit Care Med. 2000

41. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D;Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopeniae in patients in medical intensive care unit; bleeding prevalence, transfusion requirements and outcome. *Crit. Care Med* 2002
42. Chakraverty, R., S. Davidson, K. Peggs, P. Stross, C. Garrard, and T. J. Littlewood. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br. J. Haematol.* 93:460–463. 1996
43. Stéphan, F., J. Hollande, O. Richard, A. Cheffi, M. Maier-Redelsperger, and A. Flahault. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 115:1363–1370. 1999
44. Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother* 1997;31:285–289
45. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care.* 2009
46. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30: 753–756
47. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 2006, 10(4): 1-9.
48. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians Chest. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S-380S.
49. Arepally GM, Ortel TL Clinical practice. Heparin induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355:809–817
50. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis.* Published online 15 February 2011. 4. Otis SA and Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: Current status and diagnostic challenges. *Am J Hematol* 2010; 85:700–706
51. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal tedavi rehberi 2011, Trombotik Trombositopenik purpura tanı ve tedavi rehberi

52. Glance A.B. The beginning. In: The evolution of cardiac surgery. Ed: Shumacker H.B.1992, Indiana University press. United States of America. pp:1-10.
53. Westaby S, Boshier C. Landmarks in cardiac surgery. Isis medical media Ltd.1997.1-49
54. Stephenson LW: History of Cardiac Surgery. In: Cardiac Surgery in the Adult. Eds: Louis Henry Edmunds. Mc- Graw Hill Companies 2nd ed. Baskı yeri 1997 p: 3
55. Illig K, Dewese J. Venous and lymphatic disease. Hadbook of venous disorders. Gloviczki P, Yao J.S.T (eds). Arnold headline group. Seven edition;2001:1-10
56. Örer A, Oto Ö: Dünden bugüne kalp cerrahisi. GKDC Dergisi 1999; 7: 153-160
57. Shumacker HB Jr. The Evolution of Cardiac Surgery. Indianapolis, Indiana University Pres,1992, p:141.
58. Rao V, Weisel RD. Intraoperatif Protection of Organs: Hypothermia, Cardioplegia and Cerebroplegia. In: Cardiac Surgery in the Adult. Eds; Louis Henry Edmunds. Mc-Graw Hill Companies 2nd. p:295-303;1997.
59. Groom RC, Stammers AH. Extracorporeal devices and related technologies. In Kaplan's Cardiac Anesthesia. Ed Kaplan JA. Sixth Edition. 2011:888-932 -10. Nussmeier NA, Hauser MC. Anesthesia for cardiac surgical procedures. In Miller's Anesthesia. ED Miller RD, Seventh Edition. 2010:1889-1899
60. Leschinsky BM Zimin NK: Centrifugal blood pump _a briefan alalysis: development of new designs. Perfusion 1991;6:115-21.
61. Besntein EF, Gleason LR: Factors influencing hemolysis with rollor pumps. Surgery 1967;61432-5.
62. Wright G: Hemodinamic analysis could resolve the pulsatile blood flow cotroversy[currentreview]. Ann Thorac surg 1994;58:1199-28
63. Tamtekin B.(2008) "Kardiyopulmoner Baypas Kullanarak Veya Çalışan Kalp Tekniği İle Yapılan Koroner Arter Baypas Operasyonları Sonrası Miyokard Hasarının Değerlendirilmesi "Uzmanlık Tezi, İstanbul

64. Hessel EA, Edmunds LH. Extracorporeal circulation, perfusion systems. In Cohn LH, Edmunds LH(Eds). Cardiac surgery in the adult. Second edition. Newyork, McGraw-Hill, 2003;317-37
65. Spiess BD, Horrow J, Kaplan J. Transfusion medicine and coagulation disorders. In Kaplan's Cardiac Anesthesia. Ed Kaplan JA. Sixth edition. 2010:959-970
66. Dunning J, Versteegh M, et al. Guideline on platelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardio Surg 34(2008) 73-92
67. Ganter MT, Monn A et al. Monitoring activated clotting time for combined heparin and aprotinin application: in vivo evaluation of a new aprotinin-insensitive test using Sonoclot. Eur J of Cardio Surg 30(2006) 278-284
68. Shore-Lesserson L. Evidence Based Coagulation Monitors: Heparin monitoring, tromboelastography, and platelet function. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2005;9;41
69. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomised evaluation in patients undergoing cardiac operation. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 1995;110(1):46-54
70. Ferraris VA, Ferraris SP, Sibu PS, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg. 2007;83(5 Suppl):27-86
71. Colman RW, Marder VJ, Salzman EW, Hirsh J. Overview in hemostasis In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Glowes AW, George SN (eds). Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and practice Philadelphia, Lipincott, Williams and Wilkins, 2001,3-17
72. Spiess BD, Horrow J, Kaplan J. Transfusion medicine and coagulation disorders. In Kaplan's Cardiac Anesthesia. Ed Kaplan JA. Sixth edition. 2010:970-982
73. George J.Despotis, Charles W.Houge. pathophysiology, prevention, and treatment of bleeding after cardiac surgery: a primer for cardiologists and an update for the cardiothoracic team. Am J Cardiol 1999;83:15B-30B.

74. Kanbak M, Kahraman S, Çelebioğlu B, Akpolat N, Ercan S, Erdem K: Prophylactic administration of histamine1 and/or histamine 2 receptor blockers in the prevention of heparin- and protamine- related haemodynamic effects. *Anaesth Intens Care* 1996;24:559-63.
75. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: Impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem.* 1997;43(9):1684-1696
76. Kanbak M. Vücut dışı dolaşımda koagülasyon ve hemostaz. *Anestezi Dergisi* 2005; 13(2):83-95
77. George J.Despotis, Micheal S. Avidan and Charles W.Hogue. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1821-183
78. İnal, M. ,Alatas, O. , Kural, T. , Sevin, B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J. Cardiovasc. Surg.(Torino)* 1194;35(2),147-150
79. Karlik SJ, Eichorn GL, and Crapper McLachlan DR. Molecular interaction of aluminum with DNA. *Neurotoxicology* 1980; 1:83-8.
80. Marsh K. , Forster D. , Waruiru C. , Mwangi I. , Winstanley M., Marsh V., Newton C., Winstanley P., Warn P., Peshu N., Pasvol G., Snow R.; Indicators of life-threatening malaria in African children. *N. Engl. J. Med.* 1995;332: 1399-404
81. Kerr DN, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, and Parkinson IS. Aluminium intoxication in renal disease. *CibaFound. Symp.* 1992; 169: 123-35
82. Mccord JM, Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-7.
83. Beckera K.(at all); Oxidative stress in malaria parasite-infected erythrocytes: host-parasite interactions *International Journal for Parasitology* 2004; 34: 163-89
84. Ali MA. Response of some biophysical properties of blood to changes in the perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass. *Physcol Meas* 2002; 23:11-22.
85. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. Duran E (Editör). *Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1091-106.*

- 86.** Nikas DJ, Ramadan FM, Elefteriades JA. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:28-31.
- 87.** Canbaz S, Turgut N, Halici U, Balci K, Ege T, Duran E. Electrophysiological evaluation of phrenic nerve injury during cardiac surgery a prospective, controlled, clinical study. *BMC Surg* 2004; 14:4:2
- 88.** Coselli, J. S. Crawford, E. S. , Beall, A. c. , Jr. , et al: Determination of brain temperatures for safe circulatory arrest during cardiovascular operation. *Ann. Thorac. Surg.*1998; 45:638, 50
- 89.** Fox, L. S. , Blackstone. E. H. . Kirklin. J. W. , et al: Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*1984; 87:658-9
- 90.** Mezrow CK, Midulla PS, Sadeghi AM, et al. Quantitative electroencephalography: a method to assess cerebral injury after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 925-34.
- 91.** Anesthesia. Edited by Ronald D.Miller. Fourth Edition. Churchill Livingstone, 1994; 25:12
- 92.** Sarıbülbül O. Kalp Akciğer Makinesi – Ekstrakorporeal Dolaşım. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1047-74
- 93.** Swain JA, McDonald TJ, Griffith PK, Balaban RS, Clark RE, Ceckler T. Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:76-84
- 94.** Sarıbülbül O. Kalp Akciğer Makinesi – Ekstrakorporeal Dolaşım. Duran E(Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1047-74.
- 95.** Ji B, Ündar A. An evaluation of the benefits of pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in pediatric and adult cardiac patients. *ASAIO J* 2006;52:357–361
- 96.** Mangano CM, Chow JL, Kanevsky M. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. Kaplan JA, ed. *Kaplan’s Cardiac Anesthesia* 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2006: p.897.

- 97.** Prior FGR, Moorcroft V, Gourlay T, et al. The therapeutic significance of pulse reverse osmosis. *Int J Artif Organs* 1996;19:487-492
- 98.** Hornick P, Taylor K. Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997 May;11(3):310-5.
- 99.** Frater RW, Wakayama S, Oka Y, Becker RM, Desai P, Oyama T, Blaufox MD. Pulsatile cardiopulmonary bypass: failure to influence hemodynamics or hormones. *Circulation.* 1980 Aug;62(2 Pt 2):I19-2
- 100.** Louagie YA, Gonzalez M, Collard E, et al. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1628-1638.
- 101.** Taylor KM, Bain WH, Morton JJ. The role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during open heart surgery. *Am Heart J* 1980; 100:935-937
- 102.** Goto M, Kudoh K, Minami S, Nukariya M, Sasaguri S, Watanabe M, Hosoda Y. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993;17(5):318-322
- 103.** Minami K, Körfer R, Vyska K, Kleesiek K, Knobi H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:82-91
- 104.** Watanabe T, Miura M, Orita H, Kobayasi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Pulsatile assistance for circulatory arrest, low-flow perfusion, and moderate-flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Aug;100(2):274-80.
- 105.** Waaben J, Andersen K, Husum B. Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass. Evaluation of a new pulsatile pump. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;19(2):149-53.
- 106.** Zamparelli R, Paulis S De, Martinelli L, Rossi M, Scapigliati A. Pulsatile normothermic cardiopulmonary bypass and plasma catecholamine levels. *Perfusion* 2000; 15: 217-23.
- 107.** Wright G. Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1199-204. 57

- 108.** Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, and Morton IJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1979;34:594-98.
- 109.** Siepe M, Goebel U, Mecklenburg A, Doenst T, Benk C, Stein P, Beyersdorf F, et al. Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 115-22.
- 110.** Ündar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, and Fraser CD. *Artif Organs* 2002;26:919-23.
- 111.** Koacakulak M, Aşkin G, Küçükaksu S, Tarcan O, Pişkin E. Pulsatile flow improves renal function in high-risk cardiac operations. *Blood Purif* 2005;23:263-67
- 112.** Fiser SM, Tribble CG, Kern JA, et al. Cardiac reoperation in the intensive care unit. *Ann Thorac Surg*;71:1888-1893,2001.
- 113.** Ateş M, Kayacıoğlu İ, Şaşkın H, ve ark. Açık kalp cerrahisi sonrası kanama nedeniyle yapılan revizyon ameliyatları (2 yıllık izlem) *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*;11:207-210,2003
- 114.** Dr.Ö.Oto,Dr.K.Metin.Postoperatif kanama ve hematolojik komplikasyonlar,Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Kalp Damar Cerrahisi Dergisi vol:3 sayı:27 syf:52,2007
- 115.** Çatalyürek H, Oto Ö, Açikel Ü ve ark. Desmopressin ve düşük doz aprotinin aspirin etkisi altında uygulanan koroner bypass cerrahisinde postoperatif drenaj üzerine etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*;7:75-78,1999.
- 116.** Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, Sines JC, Gregory P, Spotnitz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Dec;7(6):352-7
- 117.** Kantrowitz A, Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery* 1953;34:678-87
- 118.** Mouloupolous SD, Topaz W, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping(with carbon dioxide) in aorta: mechanical assistance to failing circulation. *Am Heart J* 1962;63:669-75

- 119.** Karagöz H, Taşdemir O, Babacan K, Zorlutuna Y, Yakut C, Beyazıt K. Açık kalp cerrahisi sonrasında intraaortik balon uygulaması Türk Kardiyoloji Der Arş 1988;16;21-3.
- 120.** Yıldırım T, Erentuğ V, Tekümit H ,ve ark. İABP kullanımında klinik sonuçlarımız. Sunulduğu yer V. Ulusal Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Kongresi, Belek, Antalya
- 121.** Dietl CA, Berkheimer MD, Woods EL, Gilbert CL, Pharr WF, Benoit CH. Efficacy and cost-effectiveness of preoperative İABP in patients with ejection fraction of 0.25 or less. Ann Thorac Surg 1996;62:401-9.
- 122.** Christenson JT, Simonet F, Badcl P, Schmuziger M. Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. Ann Thorac Surg 1999;68:934-9.
- 123.** Dağlar B, Kıralki K, Yakut N, Güler M, Berki T, Yakut C. Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen ventriküler septal defektin cerrahi tedavisi. GKDCD 1998;6:478-87.
- 124.** Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, et al. Mechanical circulatory support after orthotopic heart transplantation. Int J Artif Organs 1998;21:414-6
- 125.** Creswell LL, Rosenbloom M, Cox JL, et al. Intraaortic balloon counterpulsation: patterns of usage and outcome in cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg 1992;54:11-2
- 126.** V.Kumbasar SD, Semiz E, Sancaktar O, Yalçınkaya S, Değer N. Mechanical complications of intraaortic balloon counterpulsation. Int J Cardiol 1999;70:69-73.
- 127.** Göl MK, Bayazıt M, Emir M, Taşdemir O, Bayazıt K. Vascular complications related to percutaneous insertion of intraaortic balloon pumps. Ann Thorac Surg 1994;58: 1476-80.
- 128.** Boglioli LR, Taff ML. Death during percutaneous insertion of an intraaortic balloon pump. J Forensic Sci 1999;44:425-7.
- 129.** Meco M, Gramegna G, Yassini A et al. Mortality and morbidity from intra-aortic balloon pumps: Risk analysis. J Cardiovasc Surg 2002; 43: 17-23.
- 130.** Walls JT, Boley TM, Curtis JJ, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia in patients undergoing intra-aortic balloon pumping after open heart surgery. ASAIO J 1992;38: 574-576.

- 131.** Meharwal ZS, Trehan N: Vascular complications of intra-aortic balloon insertion in patients undergoing coronary revascularization: Analysis of 911 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 741-747
- 132.** Mackenzie DJ, Wagner WH, Kulber DA, Treiman RL, Cossman DV, Foran RF et al. Vascular complications of the intra-aortic balloon pump. *Am J Surg* 1992;164:517-21
- 133.** Shalansky SJ, Verma AK; Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy* 2006; 22: 803-13
- 134.** Yıldız Ü, Kandemir Ö, Kale A, Can B, Tokmakoğlu B, Tezcaner T, Zorlutuna Y. Fiziksel özelliklerin ameliyat sonrası kanama miktarları üzerine etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2006;14(1):29-33
- 135.** Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:567-571.
- 136.** Vinik A, Erbas T, Nolan R, et al. Trombosit dysfunction in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-1489
- 137.** Bloom, A. and Dreland, J:Diabet atlası 1982. 28, 144-148 1997.
- 138.** Hatemi H: Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri: Diabetes Mellitus(ed. H.Hatemi) Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp fakültesi yayınları 313-343 1988
- 139.** Özgür Tanriverdi, Özer Selimoğlu, Murat Uğurlucan, Murat Başaran, Elif Eroğlu, Temuçin Noyan Oğuş Kardiyovasküler Cerrahide Trombositopeni, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15(3) 191-197(2008)
- 140.** Prof. Dr. Yıldız Aydın.Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 • Kasım 2003; İmmun Olmayan Trombositopeniler s. 67-74
- 141.** Daneschvar HL, Daw H.. Heparin- induced thrombocytopenia(an overview). *Int J Clin Pract* 2007;61(1):130-7
- 142.** Tenberg MJ, Huisman A, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC, van Solinge WW. Drug- induced thrombocytopenia: a population study. *Drug So* 2006; 29: 713- 21.

- 143.** Gruel Y, Regina S, Poplard C. Heparin induced thrombocytopenia. *Rev prat* 2006; 56: 710-8.
- 144.** deMaistre E, Gruel Y, Lanse D. Diagnosis and management of heparin induced thrombocytopenia. *Anesthesist* 2006; 55: 1009-28.
- 145.** Bargues L, Foissaud V, Jault P, Samson T, Carsin H. Heparin induced thrombocytopenia: report of four cases severely burned patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25(11-12):1135-9.
- 146.** Gettings EM, Bush KA, Van Cott EM, Hurford WE. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin induced thrombocytopenia: an observational retrospective case control study. *Crit Care* 2006;10(6):R161
- 147.** Hu Y, Yuan M, Lu X. Thrombocytopenia induced by both aspirin and clopidogrel in the same patient *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Mar;51(3):228-31. doi: 10.5414/CP201808.
- 148.** Helft G, Elalamy I, Laudy C, Tran D, Beygui F, Le Feuvre C, Ounissi F, Monnet de Lorbeau B, Khellaf C, Metzger JP *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. [Clopidogrel and thrombopenia. A case report]. 2003 Jun;52(3):191-3
- 149.** Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1765-71
- 150.** van Straten AH, Hamad MA, Berreklouw E, ter Woorst JF, Martens EJ, Tan ME Thrombocytopenia after aortic valve replacement: comparison between mechanical and biological valves. *J Heart Valve Dis.* 2010 May;19(3):394-9.
- 151.** Reents W, Babin-Ebell J, Zacher M, Diegeler A. Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Sorin Freedom Solo prosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2011 May;20(3):313-8.
- 152.** Repossini A, Muneretto C, Martini G. Thrombocytopenia after Sorin Freedom Solo valve implant *Ann Thorac Surg.* 2011 Apr;91(4):1307.
- 153.** Greisshammer, M, Bangerter, M, Sauer, T, et al Etiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999;245,295-300

- 154.** Martin, JF, Daniel, TD, Towbridge, EA Acute and chronic changes in platelet volume and count after cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia in man. *Thromb Haemost* 1987;57,55-8.
- 155.** Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991;31:857-68
- 156.** W Pugsley, L Klinger, C Paschalis, T Treasure, M Harrison, S Newman The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *25 (7)*, 1393-139,1994
- 157.** Pugsley, W. et al. Microemboli and cerebral impairment during cardiac surgery. *Vasc Surg* 24, 34-43,1990
- 158.** Hall MW, Goodman PD, Alston SM, Solen KA Hypothermia induced platelet aggregation in heparinized flowing human blood: identification of a high responder subpopulation *Am J Hematol.* 2002 Jan;69(1):45-55.
- 159.** Oliver AE, Tablin F, Walker NJ, Crowe JH. The internal calcium concentration of human platelets increases during chilling. *Biochim Biophys Acta.* 1999 Jan 12;1416(1-2):349-60.
- 160.** Ereth MH, Nuttall GA, Oliver WC Jr, Santrach PJ, Price RD, Schaff HV Temperature and duration of cardiopulmonary bypass influence transfusion requirements. *J Clin Anesth.* 1998 Nov;10(7):588-92.
- 161.** de Leval M, Hill J, Mielke C, et al: Blood platelets and extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69:144, 1975
- 162.** Niguidula F, Romano A, Eldredge W, et al: Clinical experience with membrane oxygenators on infants and children: comparison with bubble oxygenator on 154 consecutive patients(abstract). *Am J Cardiol* 39:961, 1977
- 163.** Siderys H, Herod G, Halbrosk H, et al: A comparison of membrane and bubble oxygenators as used in cardiopulmonary bypass in patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69:708, 1975
- 164.** Subramanian VA, Berger RL: Comparative evaluation of a new disposable rotating membrane oxygenator with bubble oxygenator. *Ann Thorac Surg* 21:48, 1976

- 165.** Chiu IS, Chu SH, Hung CR. Pulsatile flow during routine cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1984; 25: 530- 536
- 166.** Pradeep Poswal, MD, Yatin Mehta, MD, DNB, FRCA, Rajeev Juneja MD, DA, Sangeeta Khanna, MD, Zile Singh Meharwal, MCh, Naresh Trehan, MD. Comparative Study of Pulsatile and Nonpulsatile Flow During Cardio-Pulmonary Bypass. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2004; 7: 44–50
- 167.** Matthai WH Jr. Thrombocytopenia in cardiovascular patients: diagnosis and management. *Chest*. 2005 Feb;127(2 Suppl):46S-52S.
- 168.** Maccioli GA, Lucas WJ, Norfleet EA. The intra-aortic balloon pump: a review. *J Cardiothorac Anesth* 1988;2:356-373.
- 169.** Arafa OE, Pedersen TH, Svennevig JL, Fosse MD, Gerian OR. Intraaortic balloon pump in open heart operations: 10-year follow-up with risk analysis. *Ann Thorac Surg* 1998;65:741-747.
- 170.** Barnett MG, Swartz MT, Peterson GJ et al. Vascular complications from intra-aortic balloons: risk analysis. *J Vasc Surg* 1994;19:81-89
- 171.** Ficek SJ, Stammers A, Deligonul U, Shurmur SW, Alonso A, Galbraith T. Hemostatic assesment of patients undergoing intraaortic balloon pump therapy. *J Extra Corpor Technol* 1997;29:78-82.
- 172.** Erentuğ V, Bozbuğa N, İzgi A ve ark. İntraaortik balon pompası desteğine bağlı vasküler travmalar. *Ulus Travma Derg* 2004;10(1):28-33
- 173.** Robert H Vonderheide, MD, DPhil Ravi Thadhani, MD, MPH David J Kuter, MD, DPhil Association of thrombocytopenia with the use of intra-aortic balloon pumps. Received: August 25, 1997; Received in revised form: April 3, 1998; Accepted: April 3, 1998