



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP-FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KARDİYOPULMONER BYPASSIN TROMBOSİT
AGREGASYONU VE FİBRİNOLİZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa TOK

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK**

BURSA-2019

**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum
“Kardiyopulmoner bypassın trombosit agregasyonu ve fibrinolizis üzerine etkisi”
adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde
bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin
kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Dr. Mustafa TOK

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tıp-Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Dr. Mustafa TOK tarafından hazırlanan “Kardiyopulmoner bypassın trombosit agregasyonu ve fibrinolizis üzerine etkisi” konulu doktora tezi 03/07/2019 günü, 11.00 -13:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK	
Üye	Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL	
Üye	Prof. Dr. Naciye İŞBİL	
Üye	Prof. Dr. Güldal SÜYEN	
Üye	Prof. Dr. Yasemin AYDIN	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Dr. Mustafa TOK

Anabilim Dalı: Tıp-Fizyoloji

Tez Konusu: Kardiyopulmoner bypassın trombosit agregasyonu ve fibrinolizis üzerine etkisi

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK

İmza:

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Kalp Cerrahisi	4
2.2.1. Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass	5
2.2.2. Kalp-Akciğer Makinesi Parçaları	6
2.2.3. Koroner Bypass Ameliyatı	7
2.2.4. Pompalı Koroner Bypass Ameliyatında Cerrahi Teknik	8
2.2.5. Pompasız Koroner Bypass Ameliyatında Cerrahi Teknik	11
2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Hemostaz	13
2.3.1. Fibrinolitik Sistem	15
2.3.1.1. Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)	17
2.3.1.2. Üriner Tip Plazminojen Aktivatörü, Ürokinaz (u-PA)	18
2.3.2. Fibrinolitik Sistemin İnhibisyonu	19
2.3.2.1. PAI-1	19
2.3.2.2. PAI-2	20
2.3.2.3. Trombinle Aktive Olabilen Fibrinoliz İnhibitörü (TAFI)	20
2.3.3. Fibrinojen ve Fibrinin Plazmin Yıkımı	21
2.3.4. Fibrinojen Yıkımı	21
2.3.5. Fibrin Yıkımı	22
2.4. Trombositler	24
2.4.1. Trombosit Adezyonu, Agregasyonu ve Aktivasyonu	25
2.4.2. Trombositlerin Epinefrin ve ADP ile Uyarılması	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Cerrahi Yöntem	31
3.2. Kan Örneklerinin Alınması	32
3.3. Rutin Biyokimyasal Analizler	32
3.4. Fibrinoliz Testleri	32
3.5. Trombosit Agregasyonu	33
3.5.1. Trombosit Agregasyon Deneyleri	33
3.6. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) Bulguları	36
4.2. Üriner Plazminojen Aktivatörü (u-PA) Bulguları	37
4.3. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) Bulguları	39
4.4. t-PA/PAI-1	41
4.5. D-dimer Bulguları	42
4.6. ADP ile uyarılan trombositlerin agregasyon EAA bulguları	44
4.7. Epinefrin ile uyarılan trombositlerin agregasyon EAA bulguları	46
4.8. Trombosit Sayısı Bulguları	47
4.9. Hemoglobin Bulguları	49
4.10. Hemotokrit Bulguları	50
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
6. KAYNAKLAR	63
7. KISALTMALAR	69
8. TEŞEKKÜR	71
9. ÖZGEÇMİŞ	72

TÜRKÇE ÖZET

Koroner bypass ameliyatları yaygın olarak yapılan ve konvansiyonel yöntemde pompa kullanılan bir ameliyattır. Pompa kullanılan bypass ameliyatlarında cerrahi sahanın kansız olması ve hastanın stabil bir durumda olması anastomozu yapan cerrah için bir konfor sağlamasına rağmen, pompa ile hemostatik sistem yaygın olarak aktive olmaktadır. Böylece cerrahi işlem ile birlikte trombositler, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistemde değişiklikler meydana gelmektedir. Pompanın olumsuz etkilerine maruz kalmamak için koroner bypass ameliyatları çalışan kalpte de belirli endikasyonlarda yapılmaktadır. Bu durum, zaman içerisinde pompalı ve pompasız tekniğin koagülasyon ve fibrinolitik sistem yönünden karşılaştırılmasına ve pompanın olumsuz yan etkilerinin nasıl ortadan kaldırılabileceği yönündeki çalışmalara konu olmuştur. Bu olumsuz etkilerin ortadan kaldırılması için bir yandan pompa teknolojisi ve pompa hatlarında iyileştirmeler yapılmakta, bir yandan da ameliyat sonrası kullanılacak medikal tedavide yeni protokoller oluşturulmaya çalışılmaktadır.

Çalışmamız prospektif olarak planlandı. Koroner bypass yapılacak hastalardan, pompasız hasta grubunda 11 hasta, pompalı hasta grubunda 11 hasta olmak üzere toplam 22 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalardan ameliyat öncesi (AÖ), ameliyat sonrası (AS) 1. saat, 1. gün ve 4. gün kan örnekleri alındı. Alınan örneklerde t-PA, u-PA, PAI-1, d-dimer, Hb, Htc değerleri, ADP ve epinefrin ile trombosit agregasyonu çalışıldı.

Sonuç olarak pompa kullanılan ameliyatlarda kanın pompa hattı ile teması fibrin oluşumuna yol açmaktadır. Bulgularımıza göre ameliyat sonrası 1. saatte d-dimer seviyesi yükselmekte ve ardından t-PA'da belirgin bir artış görülmektedir. Pompasız ameliyatta ise, t-PA ve d-dimerde pompalıya göre daha az olacak şekilde artış görülmektedir. AS 4. günde t-PA ve PAI-1 AÖ seviyelerine dönmektedir. Pompalı koroner bypass ameliyatlarında özellikle fibrinolitik sistemin daha fazla aktive olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, t-PA, PAI-1, d-dimer, trombosit.

İNGİLİZCE ÖZET

Effect of Cardiopulmonary Bypass on Aggregation of Thrombocytes and Fibrinolysis

Coronary artery bypass grafting is a common procedure in which conventional pumps are used. Bypass surgery using a pump provides bloodless surgical field and patient is in a stable condition. It allows a comfort for the surgeon who performs the anastomosis but with pump the hemostatic system is widely activated. Thus, platelets, coagulation system and fibrinolytic system changes occur with this surgical procedure. In order to avoid the negative effects of the pump, coronary bypass operations are performed in certain indications in the beating heart. This has been the subject of several studies, on the comparison of the pumped and off-pumped technique, in terms of coagulation and fibrinolytic system over time and how to eliminate the negative side effects of the pump.

Our study was planned as prospectively. A total of 22 patients (11 patients in the pumped patient group and 11 patients in the off-pumped patient group) were included in the study. Blood samples were taken from the patients preoperatively, postoperatively first hour, 1st day and 4th day. On the blood samples, t-PA, u-PA, PAI-1, d-dimer, Hb, Htc values were studied and also platelet aggregation with ADP and epinephrine were studied.

As a result, during the operation with the pump, blood contact with the pump line leads to fibrin formation. According to our results, d-dimer level increased at 1 hour after surgery and after that a significant increase was observed in t-PA. In the surgery without pump, the increase in the number of t-PA and d-dimer is less than with the the pump. On postoperative 4th day, t-PA and PAI-1 levels return to the preoperative levels. It was determined that especially the fibrinolytic system is more activated in the coronary bypass operations with pump.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, t-PA, PAI-1, d-dimer, thrombocyte.

1. GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) (kalp akciğer makinası) 1950 yılından günümüze kadar kullanılmakta olup açık kalp cerrahisinin esasını oluşturmaktadır. Geçen süre içinde teknolojik olarak çok büyük değişiklikler geçirmiş olmasına rağmen halen insan fizyolojisi üzerinde büyük etkiler oluşturmakta ve her yönüyle araştırılmaya devam edilmektedir. KPB'nin insan fizyolojisi üzerine etkisi immünolojik, hematolojik, nörolojik, renal ve endokrinolojik etkileri şeklinde değişik başlıklarda incelenmektedir. Açık kalp ameliyatında (AKA) KPB'nin amacı homeostazisi sağlamaktır. Bu nedenle kanın vücut dışı dolaşımı ile sistemik perfüzyon sağlanır, kan oksijenlendirilir, ortaya çıkan karbondioksit elimine edilir, kan ısı ayarlanır. Bu sistemde KPB'nin bileşenleri olan pompa, oksijenatör, rezervuar, kanüller ve bağlantı tüp setleri kullanılmaktadır. Bu bileşenlerden geçen kan endotel olmayan yüzeyle temas halindedir ve mekanik travmaya maruz kalmaktadır.

Açık kalp ameliyatları içerisinde, koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatı, ya da kısa adı ile koroner bypass operasyonu en çok yapılan ameliyattır (Melly ve ark., 2018). Koroner bypass ameliyatının diğer gruplara göre bir farkı vardır. KABG ameliyatında anastomoz yapılan damarın ve bypass için kullanılan damar greftlerinin ortalama çapları 1,5-2 mm dir. Bu nedenle erken greft tıkanması önemli komplikasyonlar arasındadır. Bunu önlemek için erken dönemde antiagregan ve/veya antikoagulan kullanmak gereklidir. AKA sonrası erken dönem komplikasyonlar arasında ameliyat sonrası kanama da vardır. Bu nedenle ameliyat sırasında ve sonrasında antikoagulan ve/veya antiagregan kullanımı erken dönemde dikkatlice takip edilmesi gereken bir husustur. Bu durumda kanama ve tromboz arasında dikkatli bir denge kurulmasına ihtiyaç vardır.

Pompasız koroner bypass ameliyatı, pompalı (kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan) koroner bypass ameliyatına alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Pompasız koroner arter bypass ameliyatlarında iyi sonuçlar alınabilir ancak, avantajları hala

tartışma konusudur (Sabik ve ark., 2002; Parolari ve ark., 2003). Pompalı koroner bypass ameliyatının neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar, pompasız koroner bypass ameliyatlarında daha az görülmektedir (Plicner ve ark, 2016). Bu reaksiyonlar esas olarak ameliyattan sonraki erken saatlerde ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda koroner bypass ameliyatından sonra hemostatik, trombotik ve inflamatuvar sistemlerin belirgin bir aktivasyonunun birkaç hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir (Moor ve ark., 1994; Mannucci ve ark., 1995; Parolari ve ark., 2003; Li ve ark., 2003). Pompalı koroner bypass ameliyatının, ameliyat sonrası ortaya çıkan postoperatif inflamatuvar ve prokoagülan olayların ana nedeninin pompa olup olmadığı halen açıklığa kavuşmamıştır. Son zamanlarda, KPB'ye ek olarak cerrahi travmanın inflamatuvar, koagülasyon ve fibrinolitik yolların aktivasyonuna neden olabileceği varsayılmaktadır (Biglioli ve ark., 2003).

Kardiyopulmoner bypass devrelerinin biyouyumluluğunu artırma çabalarına rağmen koagülasyon, inflamatuvar ve fibrinolitik yollar aktive olmaktadır. Bu konu halen endişe edilen bir durumdur. Bu nedenle, çalışmamızda pompalı ve pompasız koroner bypass uygulanan hastalarda prokoagülan aktivitede önemli rolü olan trombositlerin uyarılma düzeylerinin ve fibrinolitik sistemin aktivite durumunun, araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Fizyologlar izole organ perfüzyonu konusunda özellikle 19. yüzyılın sonlarında araştırmalarını yoğunlaştırmışlar, bunun için de kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir mekanizmaya ihtiyaç duymuşlardır. 1885 yılında Gruber ve Von Frey bir kan pompası tarif etmişlerdir. Tarif ettikleri bu pompada bir silindir içine ince bir film yerleştirmişler ve kanın bu silindir üzerinden akmasının sağlayarak gaz değişimini sağlamışlardır. 1895 yılında Jacobi, bir hayvanın akciğerini çıkarmış ve içerisinden kan geçirerek oksijenlendirmeyi denemiştir. Daha sonra 1926 yılında Rusya'da Terebinsky ve Brukhonenko da hayvan akciğeri ile entegre ettikleri iki pompa kullanarak bir makine yapmışlar ve yaptıkları makine ile hayvanın kanını oksijenlendirmişlerdir (Boettcher ve ark.,2003). Ancak tüm bu çabalar sonucunda tamamı mekanik olan bir pompa yapılamamıştır. Bunun esas nedeni ise mekanik bir pompada, kanın vücut dışında pıhtı oluşmadan dolaşımı için, antikoagulasyonu sağlayacak bir maddenin henüz bulunamamış olmasıdır. 1915 yılında tıp fakültesinde öğrenci olan Jay McLean tarafından, heparin bulunana kadar kanın pıhtılaşmasını önlemenin tek yolu, kanın defibrine olana kadar çalkalanmasıydı. Bu yapılmadığı zaman kan pıhtılaşıyor ve vücut dışı dolaşım mümkün olmuyordu. Heparinin bulunması ile, vücut dışı dolaşım konusunda çalışmalar hız kazandı (Handin, 2016)

Ekstrakorporeal dolaşım konusunda yapılan birçok çalışmanın sonucunda, John Gibbon 20 yıllık bir uğraş sonucunda, 1953 yılında yapay kalp-akciğer makinesini geliştirdi. Gibbon, yaptığı pompayı ilk defa atriyal septal defekti kapatma operasyonunda kullandı. Bu bugünkü anlamda pompanın kullanıldığı ilk başarılı ameliyat oldu (Hessel, 2014 ve Stoney, 2009).

Gibbon' un yaptığı yapay kalp akciğer makinasını Mayo Clinic geliştirmiş ve bunun sonucunda, John W. Kirklin 1955 yılında, açık kalp ameliyatı programını başlatarak başarılı ameliyatlara başlamıştır. Böylece açık kalp ameliyatları rutin kullanılan bir tedavi olmaya başlamıştır. Türkiye'de 10 Aralık 1960 tarihinde

Mehmet Tekdoğan tarafından Hacettepe Üniversitesi'nde kalp akciğer makinesi kullanılarak ilk açık kalp ameliyatı yapılmıştır. Mehmet Tekdoğan açık kalp ameliyatı ile atrial septal defekti kapatmıştır. Bu ilk başarılı ameliyattan 2 yıl sonra Hacettepe Üniversitesinde Aydın Aytaç, seri halindeki açık kalp ameliyatı programını başlatmıştır (Aytaç, 1991). Bugün dünyada yılda 1 milyondan fazla sayıda açık kalp ameliyatı yapılmaktadır (Melly ve ark., 2018).

2.2. Kalp Cerrahisi

Modern kalp cerrahisinin geçmişi diğer cerrahiler kadar eski değildir. Teorik olarak kalbin tedavi ve hatta ameliyat edilmesi gereken bir organ olarak görülmesi çok eskiye dayansa da, bunun gerçekleşmesi yakın tarihe kadar mümkün olmamıştır. Böylece kalp en korkulan ve en son cerrahi uygulanan organ olmuştur. Bunun ana sebebi, kalbin anestezi altında hareket eden tek organ olması ve kapalı bir dolaşım ağında, yüksek basınçlı kan akışının olmasıdır. Bu sebeplerle, kalp cerrahisinin başlaması 20. yüzyılın başlarında olabilmıştır. Tarihte ilk başarılı kalp ameliyatı Dr. Ludwig Rehn'in gerçekleştirdiği ameliyat olarak yazılmaktadır. 1896 yılında Dr. Rehn kesici bir alet ile oluşan kalp yaralanmasına, sol torakotomi ile müdahale etmiş, sağ ventrikülde oluşan kesiyi sütürle onarmıştır. Böylece kalp yaralarının cerrahi olarak başarılı tedavi edilebileceği kanıtlanmış ve kalp cerrahisindeki gelişimin önu açılmıştır (Solak, 1995).

Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisi ise, ilk olarak Alexis Carrel tarafından, hayvanlar üzerinde denenerek başlamıştır. Alexis Carrel 1902-1939 yılları arasında özellikle anastomoz teknikleri ve damar greftleri üzerine çalışmalar yapmıştır. Çalışmaları ile Alexis Carrel 1912 de Nobel ödülü almıştır. Carrel ilk koroner arter bypass operasyonunu köpeklere uygulamış, bu ameliyatta sirkumfleks arter ile inen aort arasına otojen karotis arter ile bypass yapmıştır. İlk defa bu ameliyat sonrasında hareketli bir organda anastomozun yapılmasının teknik zorluğundan bahsetmiş, kalp durdurulabilse bunun daha kolay olabileceğini öne sürmüş, bu sırada beynin kanlanması gerekliliğinden ve bunun için de bir kalp akciğer pompasına ihtiyaç olduğundan bahsetmiştir (Carrel, 1910). 1946 yılında Arthur Vineberg (1947) ise koroner anastomoz yerine, internal mammarian arteri direkt miyokard içine gömme tekniğini uygulamış ve tarif etmiştir. 1962 yılında

Cleveland Clinic’de Mason Sones (1958) tarafından selektif koroner anjiyografi ilk defa yapılmıştır. Anjiyografinin bulunmasından sonra çalışmalar anastomoz ile revaskularizasyon üzerine yoğunlaşmıştır. 1964 yılında W. Dudley Johnson, 42 yaşındaki bir hastada koroner endarterektomi sonrası zorunluluk nedeni ile safen ven ile koroner bypass yapmıştır. Bu ameliyat ilk başarılı koroner bypass ameliyatı sayılmaktadır. 1968 yılına gelindiğinde Rene Favaloro (1968), Cleveland Clinic’den safen ven ile yapılan ilk koroner bypass serisini yayınlamıştır. Bugün kullandığımız teknikle yapılan koroner arter cerrahisinin resmi başlangıcı olarak W. Dudley Johnson’ın yaptığı operasyon ve 1969 yılında yayınladığı 5 yıllık seri kabul edilmektedir (Johnson ve ark. 1969).

Aytaç A (1959) Amerika Birleşik Devletleri’nde kalp-akciğer makinesi kullanarak kalp ameliyatını başarıyla yapmış ilk Türk doktrudur. Ülkemizde ilk koroner bypass cerrahisi yine Aydın Aytaç tarafından 1974’te başarıyla yapılmış ardından birçok merkezde yapılmaya başlanarak yaygınlaşmıştır (Aytaç, 1991).

2.2.1. Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass

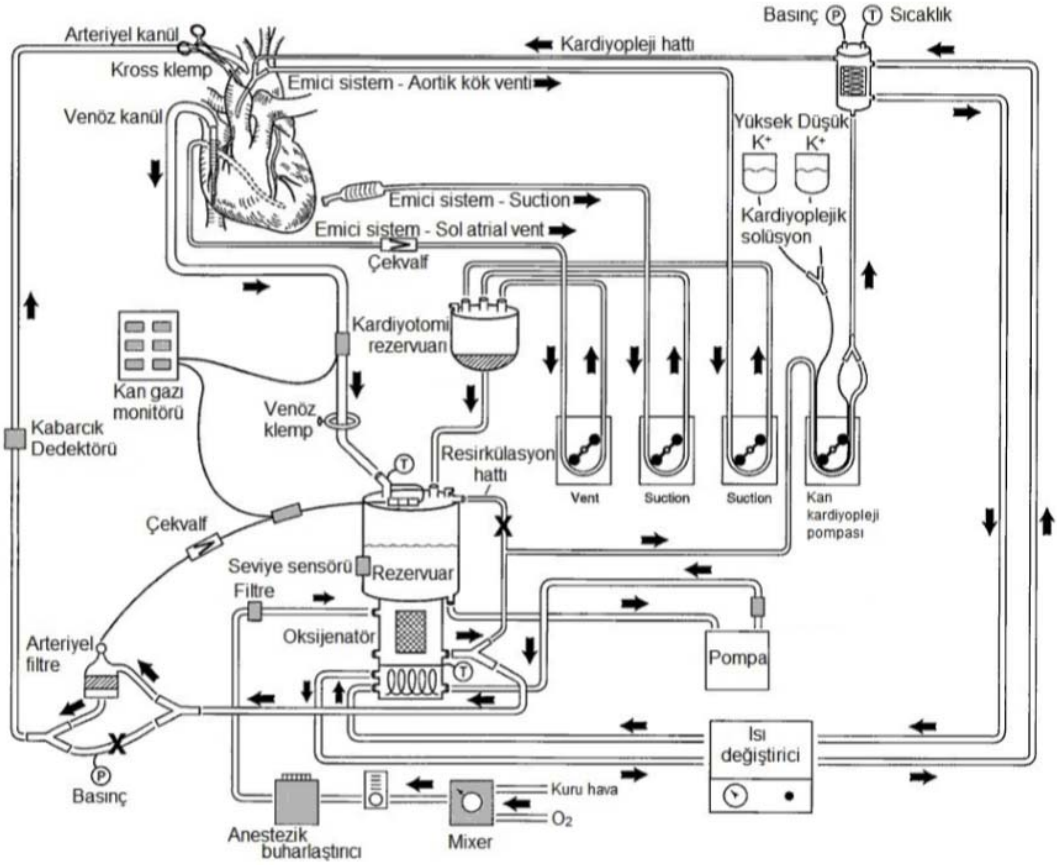
Kalp ameliyatlarının diğer cerrahi branşlardan başlıca farkı anestezi altında hareket eden tek organ üzerinde cerrahi yapılmasıdır. Aynı zamanda içerisinde kan dolaşımı olan kapalı bir sirkülasyonda ameliyat sahası içerisinde. Bu durumda cerrahinin başarı ile uygulanabilmesi için cerrahi sahanın öncelikle hareketsiz ve kandan arındırılmış olması gerekmektedir. Bunun için kullanılan kalp-akciğer makinesi, geçici olarak kalbin pompa görevini ve akciğerlerin de oksijen-karbondioksit gaz alışveriş fonksiyonunu yerine getirir. Bu işlem kardiyopulmoner bypass diğer bir deyişle vücut dışı dolaşım (ekstrakorporeal dolaşım) olarak adlandırılır. Hastanın venöz kanı sağ atriuma konan bir kanül ile makineye yönlendirilir. Makineye entegre oksijenatörde, kan oksijenlendirilirken kandaki karbondioksit uzaklaştırılır. Oksijenlendirilmiş olan kan pompadan hastaya asendan aortaya kese ağzı dikişle konulan bir kanül yardımıyla geri döner.

2.2.2. Kalp-Akciğer Makinesi Parçaları

Kalp-akciğer makinesini oluşturan ana yapılar şunlardır (Şekil 1):

- 1- Venöz kanüller: Kalp ve bağlantılı büyük toplardamarlardan kanı toplar ve pompaya iletir.
- 2- Arteriyel kanül: Filtre edilen ve oksijenatörde oksijenlenen kanı hastanın arteriyel sistemine iletir.
- 3- Vent: Kalp boşluklarındaki kanı boşaltarak, kalbin doluş basıncını azaltmayı sağlayan diğer bir sistemdir.
- 4- Suction: Cerrahi sahada biriken kanın aspire edilerek bu kanın yeniden dolaşıma kazandırılmasını sağlayan sistemdir.
- 5- Rezervuar: Venöz sistemden kanüller yolu ile gelen kan ile suctionlar ve başka emici sistemlerden gelen kanın toplandığı haznedir.
- 6- Oksijenatör: Yapay akciğer olarak, membran yardımı ile kanın oksijen, karbondioksit gaz alışverişini sağlayan sistemdir.
- 7- Pompa: Kalbin pompalama işlevini üstlenen çoklu döner başlık sistemidir.
- 8- Isı değiştirici makine: Kanın soğutulup ısıtılmasını sağlayan su dolu kazana sahip ısıtıcı soğutucudur.
- 9- Tüp set: Kanın dolaşım yolu olan hatlardır.
- 10- Arteriyel filtre: Sisteme karışma olasılığı olan parçacıkların kalbe dönüşünü engelleyen filtredir.
- 11- Monitör sistemi: Basınçların, akışların ve tüm sistemin görüntülediği monitördür.

Kalp-akciğer makinası bileşenleri, genellikle paslanmaz çelik ve titanyumdan yapılmıştır. Kan ile temasta olan kısımlar ise genellikle silikon, polietilen, polikarbonat, teflon, polivinil klorür, poliüretandan yapılmıştır ve tek kullanımlıktır. Kan ile temasta olduğu için toksisitesi, immünitesi ve mutajenitesi az olan, uyumlu maddelerden oluşur. Aynı zamanda bu sistemde, kanın yabancı yüzey teması esnasında meydana gelebilecek staz, türbülans ve kimyasal etkiler minimuma indirilmeye çalışılmıştır.



Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass devresi şeması (Edmunds and Cohn, 2003)

2.2.3. Koroner Bypass Ameliyatı

Koroner bypass ameliyatının temel amacı, koroner arterde %50 ve üzeri stenoz ya da oklüzyon olması durumunda (ki bu koroner arterin beslediği alanda iskemiyeye sebep olur) stenozun/oklüzyonun distaline, kan akımını bir greft yardımı ile göndermek ve böylece beslenmesi yetersiz olan myokarda gerekli kanın gitmesini sağlamaktır. Klinik olarak ise KABG'nın esas amacı hastalarda semptomları yok etmek, myokard enfarktüsü ve buna bağlı ölümü engellemek, yaşam kalitesini arttırmak, iskemiyeye bağlı semptomları gidermek ve konjestif kalp yetmezliğinden korumaktır (Fihn ve ark., 2014).

KABG ameliyatında oklüzyonun/stenozun distaline kanın gitmesi için bazı arter ve ven greftleri bypass grefti olarak kullanılır.

Başlıca arter greftleri:

En çok kullanılanlar; sol internal mammarian arter (LIMA), sağ internal mammarian arter (RIMA), radial arter, inferior epigastrik arter, sağ gastroepiploik arter.

Başlıca ven greftleri:

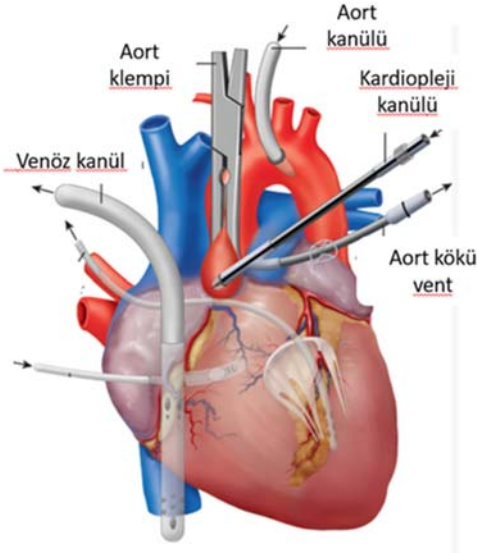
Vena safena magna, vena safena parva, sefalik ven ve bazilik ven.

Sıklıkla kullanılan LAD'ye LIMA, diğer koroner arterlere ise vena safena magna greftinin bypasslanmasıdır.

2.2.4. Pompalı Koroner Bypass Ameliyatında Cerrahi Teknik

KABG ameliyatında hedef, koroner arterlere damar greftlerini sütüre etmek olsa da, bunu yapabilmek için bir dizi işlem ile hareketsiz ve kansız saha sağlanmaya çalışılır. Öncelikle genel anestezi altında santral ven kateteri ve radial artere konulan invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu altında, median sternotomi yapılır. Sol plevra açılır, left internal mammarian arter grefti hazırlanırken eş zamanlı sağ alt ekstremiteden vena safena magna hazırlanır. Perikard vertikal olarak açılır. Heparin santral ven yolu ile 3 mg/kg (300-400 ünite/kg) verilir. Mutlaka kanülasyon öncesi heparinin etkinliğini göstermek için aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) bakılır. ACT, heparine aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanından (aPTT) daha duyarlıdır. Normalde ACT, bazal düzey olan 90-110 saniyedir. Kanülasyon ve KP'B'ye başlanmadan önce ise ACT'nin en az 400-450 saniyenin üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. İlk dozdan sonra 40-60 dakikada bir ACT bakılır. Eğer ACT düşük bulunursa heparin 1 mg/kg dozda tekrar edilir. 4/0 prolene ile kese ağzı dikişler kullanılarak aortaya arter kanülü, sağ atrium apendiksine ise vena kava inferior ve süperiordan gelecek venöz kanı pompaya iletecek venöz kanül koyulur. Aortaya konulan kese ağzı dikişler, asendan aortaya brakiosefalik arter ayırımından biraz aşağıya ve emniyet için 2 adet koyulur. Önce aort kanüle edilir ki oluşabilecek hipotansiyon ya da başka komplikasyon durumunda destek sağlanabilsin. Venöz kanülasyonda ise sağ atrial apendikse konulan dikiş içerisinden bir kesi yapılır ve kanül buradan inferior vena kavaya doğru ilerletilir. Aortaya kardiyopleji kanülü 4/0 prolene sütürlü koyulur (Şekil 2). Transvers sinüse ve vena kava inferiorun etrafına askı görevi görecektir rulo şeklinde gaz spançlar yerleştirilir. Daha sonra kardiyopulmoner bypassa başlanılır. Teorik olarak az ya da çok tüm hastalarda açık

kalp ameliyatı esnasında miyokardiyal hasar oluşabilir. Bu hasar ameliyat sonrası erken dönemdeki morbidite ve mortalitenin nedenlerinden birisidir. Aort klempini ile ortaya çıkan iskemi, kardiyopleji, hipotermi ve kalbi koruma teknikleriyle minimuma indirilmeye çalışılır.



Şekil 2. Kardiyopulmoner bypass için kanüller yerleştirilmiş ve aortaya klemp konulmuş kalp (Miller, 2010)

Total KPB sırasında, sistemik kan akımı cerrahın ve perfüzyonistin uyum içinde çalışması ile sağlanır. Total KPB'ye geçince ventilasyon durdurulur. KABG ameliyatı, normal vücut ve kanın sıcaklığı olan 36,5 °C 'de normotermik olarak yapılabildiği gibi hafif hipotermide 32 °C'de de yapılır ve bu tercih edilir. Normotermik ameliyatta da sistemik hipotermi uygulamadan vücut ısısı kendi kendine soğuyarak pasif soğuma gerçekleşir. Bu şekilde vücut sıcaklığı 36,5 °C kalmaz 33-34 °C ye kadar düşer. Normotermik ameliyatta oksijen ihtiyacı 85-120 ml/dk/m²'dir ve bunun için 2,1-2,3 l/dk/m²'lik pompa akımı yeterli olur. Hipotermik perfüzyonlarda oksijen ihtiyacı düşüktür ve bunu sağlayacak akım da nispeten düşüktür. Hafif hipotermide (35-32 °C) 2 l/dk/m²' yeterlidir (Hayashida ve ark.,1994; Carpenter ve ark.,1999).

Pompada dönen kan ısı 32 °C 'ye düşerken kalp üzerine konan buzlu ringer laktat ile topikal hipotermi uygulanır. Kan ısı 32 °C 'ye düşünce aort kanülü ve kardiyopleji kanülü arasına aort klemp (kros klemp-x klemp) konulur ve asendan aortadan kardiyopleji verilir. Kardiyopleji aort kapak ve aort klemp arasına verildiğinden buradan koroner ostiumlar yolu ile koroner arterlere gider.

Kardiyopleji olarak çeşitli merkezlerin hazırladığı ve merkez ya da cerrah adıyla kullanılan formüller vardır. Bunlar temelde kristaloid kardiyopleji solüsyonları ve kan ile hazırlanan kan kardiyoplejilerdir. Günümüzde daha çok kan kardiyoplejisi kullanılmaktadır (Athanasuleas ve ark., 2001; Baron ve ark., 2003). Kan kardiyoplejisinin avantajı diyastolik arresti sağlamanın yanısıra, hücrelere oksijen ve yüksek enerjili fosfatlar da sağlaması ve tamponlama yapmasıdır. Kan kardiyoplejisi aynı zamanda kristaloid kardiyoplejiye göre daha az hemodilüsyona neden olur. Kan kardiyoplejisi içerdiği antioksidanlar sebebiyle iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede daha etkindir (Buckberg, 2001; Buckberg, 2002).

Kardiopleji verilme işlemi bitince aynı kanülden verilen kardiyopleji ve kalpten gelen kan emilir ve böylece koroner arterlerde kansız temiz bir görüntü sağlanır. Koroner bypass yapılacak koroner arter, inspeksiyonla ve elle muayene edilir. Koroner lezyonun distalinde plaksız bir alan bulunarak koroner bistürisi ile koroner arter çapının 1,5-2 katından daha küçük olmayacak şekilde arteriotomi yapılır. Greft ağzı ise buna uygun kesilir ve 7/0 prolene suture ile 30° açı ile devamlı dikişle uç yan anastomoz edilir. Sıra ile anastomozlar yapılır, en son LAD-LIMA anastomozu yapılır.

Yapılacak distal anastomozlar biterken hasta hipotermi ile ameliyat oluyorsa ısıtılmaya başlanır. Distal anastomozlar bitince aort x-klemp kaldırılır. Kan böylece koroner damarlara dolar ve kalp genellikle spontan olarak çalışır. Eğer kalp ventriküler fibrilasyonla çalışırsa internal defibrilatörle 10-20 joule ile defibrile edilir. Daha sonra çalışan kalpte proksimal anastomozlar aortaya sıra ile anastomoz edilirler. Proksimal anastomozlar yapılırken safen ven grefti boyu hesaplanır. Kısa olmamalı ancak kıvrılma yapacak kadar uzun da olmamalıdır. Aortaya parsiyel klemp konulur, kardiyopleji kanülü çıkartılır, çıkarılan yere 11 numara bistüri ile 2 mm'lik bir kesi yapılır. Buraya punch ile 4-4,5 mm'lik dairesel bir delik açılır ve 6/0 prolene suture ile devamlı suture tekniği ile uç yan anastomoz yapılır. Hava çıkartılarak

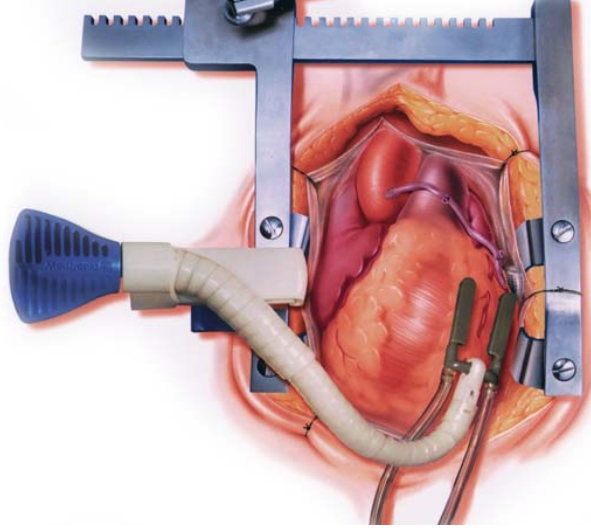
parsiyel klemp kaldırılır. Anastomozlardan kanama olup olmadığı kontrol edilir. Akciğerler tekrar ventile edilmeye başlanır. Hasta ve kan ısısı 36,5 °C olunca yavaş yavaş pompanın akımı düşürülerek pompadaki kan dolaşıma yüklenir. Böylece pompadan çıkılarak dolaşım görevi tamamen kalp tarafından üstlenilir. Böylece KPB sona erer. Önce venöz kanül çıkartılıp kese ağzı dikişi sıkılıp bağlanır. Pompada kalan kan mümkün olduğunca aort kanülünden dolaşım sistemine yüklenir ve sonra aort kanülü çıkartılıp kese ağzı dikişleri sıkılıp bağlanır. Protamin yapılarak ACT normale döndürülür. Kanama kontrolü yapılarak greft akımları elle ya da şüphe varsa transit time flowmetre ile ölçülür. Sol toraksa ve mediastene birer adet 32-36 F dren konulup sualtı drenajına bağlanır. Sternum ve cerrahi katmanlar sütüre edilerek kapatılır. Bacakta safen ven insizyonu da kanama kontrolünü takiben anatomik planda kapatılır.

2.2.5. Pompasız Koroner Bypass Ameliyatında Cerrahi Teknik

Hazırlık aşamasını takiben median sternotomi yapıp sol plevra açılır. LIMA ve vena safena magna bypass grefti olarak hazırlanır. Perikard vertikal olarak açılır, perikard açıldıktan sonra hafif bir manipülasyonla sağ koroner arterin proksimal ve orta segmentine LAD' nin hemen hemen tamamına ve 1. Diagonal artere kolaylıkla ulaşılabilir. Bunun için özel bir alete gerek yoktur. Kalbin altına konulacak gazlı bez ya da benzeri bir destek ile kolaylıkla pozisyon sağlanır. Diğer koroner damarlar ve bölgeleri cerrahi sahaya almak için perikardın soluna ve posterioruna derin askı sütürleri konulması gerekebilir. Böylece kalbin rotasyonu sağlanır ve kalbin apeksi yukarı bakacak şekilde kalp (ektopia kordis) pozisyon alır. Bu şekilde yine zorluk yaşandığı takdirde ameliyat masası trendelenburga alınır, hafifçe sağ rotasyon yaptırılır bu şekilde kalbin arka duvarında bulunan sol sirkumfleks arter ve obtus marjinal dallarına ulaşılır ve sağ koroner arterin distal segmentleri bypass yapılmaya uygun cerrahi görüş sahasına getirilmiş olur.

Anastomoz yapılacak koroner arter bölgesinin hareketsiz hale getirilmesi amacı ile ilk zamanlarda koroner damarı içine alan askı sütürleri kullanılıyordu. Ancak günümüzde stabilizatör adı verilen ve göğüs ekartörüne takılan cihazlar ile bypass yapılacak koroner arter segmenti hareketsiz hale getirilir. Bu amaçla

kullanılan stabilizatörler bası uygulayarak ya da vakum yaparak bu bölgeyi stabilize ederler (Şekil 3).



Şekil 3. Koroner stabilizatör (www.medtronic.com)

Hastaya anastomoza başlamadan önce 100 IU/kg heparin sistemik olarak yapılır. ACT nin 250 saniyenin üzerine çıkması hedeflenir. Bypass yapılacak koroner arterin anastomoz yapılacak bölgesi stabilizatörün ayakları arasında alınarak sabitlenir. Kalsiyum antagonistleri, adenozin, beta bloker gibi kısa etkili farmakolojik ajanlarla bradikardi ya da geçici blok sağlanır. Arteriotomi yapıldıktan sonra kanlı alanda temiz görüş sahasını sağlamak amacı ile arteriotominin proksimalinde koroner damarın çevresinden bir askı dikişi geçirilip sıkıştırılır veya etrafındaki dokuyu da içine alacak şekilde mikrovasküler klemp kullanılarak, arterin proksimalinden gelen akım kesilir. Distalden gelen geri akımın cerrahi alana getirdiği kan ise, yüksek akımlı oksijen, karbondioksit karışımı ile üfleme tekniği sayesinde anastomoz alanından uzaklaştırılmaya çalışılır. Anastomoz tekniği pompalı bypass ile aynı şekilde yapılır, mikrovasküler klemp kaldırılır ve stabilizatör bir sonraki koroner artere yerleştirilmek üzere kaldırılır. Proksimal anastomoz yine pompalı bypassta yapıldığı gibi parsiyel klemp tekniği ile yapılır. Buradaki fark her distal anastomoz sonrası proksimal anastomoz yapılır sonra bir sonraki distal anastomoza geçilir. Böylece aortaya bir defa değil bypass sayısına bağlı olarak birden çok kez parsiyel klemp konulur. Anastomozlar bittikten sonra greft açıklığı kontrol edilir, ACT yüksek ise protamin ile nötralize edilir. Kanama kontrolünü takiben katlar anatomik planda kapatılır.

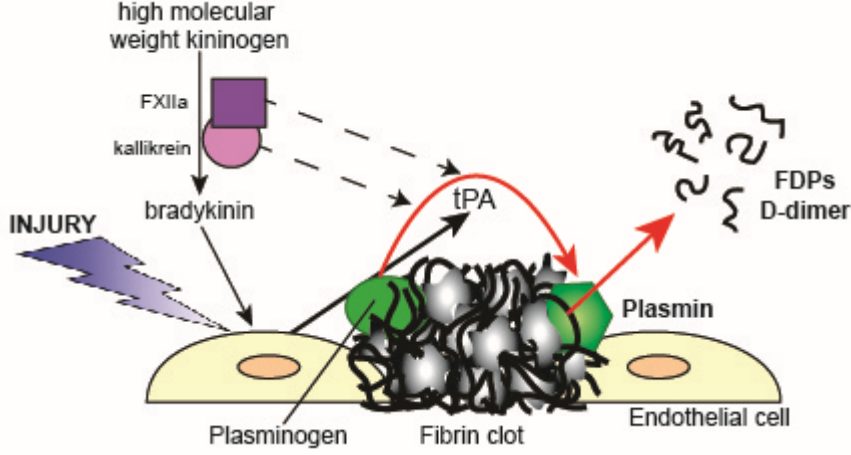
2.3. Kardiopulmoner Bypass ve Hemostaz

Doğal olarak vücudumuz bir taraftan kanamayı önlemek için hemostaz mekanizmasını çalıştırırken, diğer taraftan da tromboz oluşumunu inhibe eden doğal inhibitör sistemine sahiptir.

Hemostaz herhangi bir şekilde damar zedelenmesi olduğunda meydana gelen kanamayı sınırlamak için organizmanın geliştirdiği bir reaksiyonlar zinciridir. Bu reaksiyonlar: Primer hemostaz: Damar spazmı ve takiben trombositlerin tıkaç oluşturması. Sekonder hemostaz: Koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla fibrin pıhtısının oluşumu. Tersiyer hemostaz: Oluşan pıhtının dayanıklı hale gelmesi ve nihayetinde fibrinolitik sistem aracılığı ile eritilmesidir. Bazı koşullarda zedelenme olmadan da hemostatik sistem aktive olabilmektedir.

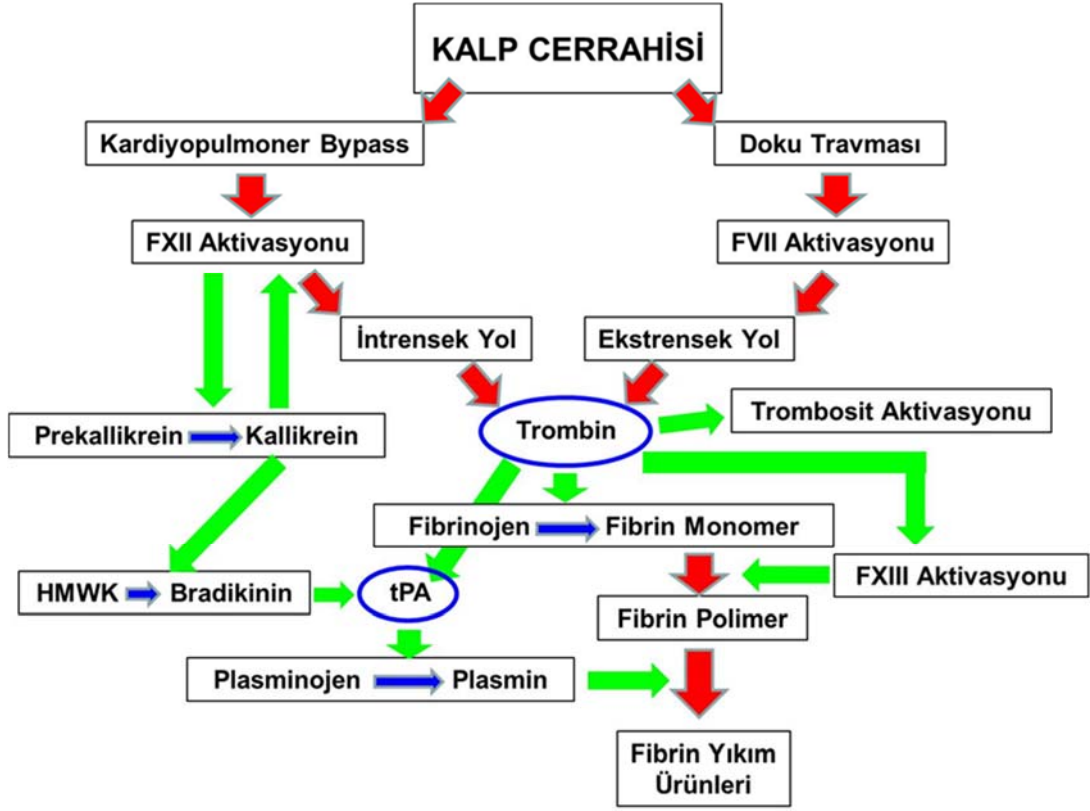
Normalde vasküler sistemde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler endotel hücresi fonksiyonları ve damar yüzeyinin pürüzsüz olmasıdır. Damar endotelinde birçok antitrombotik veya antikoagülan etki gösteren maddeler üretilmekte veya metabolize edilmektedir. Bu antitrombotik maddeler endotel üzerinde negatif yüklü bir yüzey oluştururlar. Fizyolojik koşullarda kanın pıhtılaşması önlenir. Herhangi bir şekilde endotel zedelenmesi olduğunda, endotel altında bulunan kollajen doku ile kanın temas etmesi kontak sistemin aktive olmasına neden olur. Kontakt sistem plazmada birlikte dolaşan faktör XII, faktör XI, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (High Molecular Weight Kininogen-HMWK) ve prekallikrein ile ilgilidir. Kininler vasküler tonus ve doku onarımı ile ilgili olan farklı bir protein kümesidir. Bu grubun en iyi bilinen ve çalışılan üyesi kardiyak iskemi ve hipertansiyonu azaltıcı etkisi olduğu da bilinen bradikininidir. Normalde endotel hücre yüzeyinde düşük seviyede kallikrein aktivitesi vardır ve bradikininin de içinde olduğu kininleri üretir. Kininler yüksek molekül ağırlıklı ya da düşük molekül ağırlıklı kininojenler olarak sentez edilir ve bu hali ile inaktiftir. KPB başlayınca kontakt sistemin aktivasyonunda dramatik bir artış olur. Faktör XII endotel altı dokuda bulunan kollajen ile veya cam, lastik, polietilen gibi anyonik yüzey ile temasa geçince otomatik olarak aktive olur ve FXIIa ortaya çıkar. FXIIa'nın plazminojeni plazmine dönüştürdüğü de gösterilmiştir. Kininler kininazlar tarafından parçalanırlar. Kininazlar plazmada, ayrıca yüksek miktarlarda böbrek ve akciğerlerde bulunurlar. Artan bradikinin düzeyi doku

plazminojen aktivator (tissue-type plasminogen activator-t-PA) sekresyonunu artırır. Bu da KPB sırasında fibrinolizin uyarılmasında rolü olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4. Endotel hasarı sonrası oluşan fibrin ve fibrinolitik sistem tarafından parçalanması (Elizabeth ve Jelena, 2016).

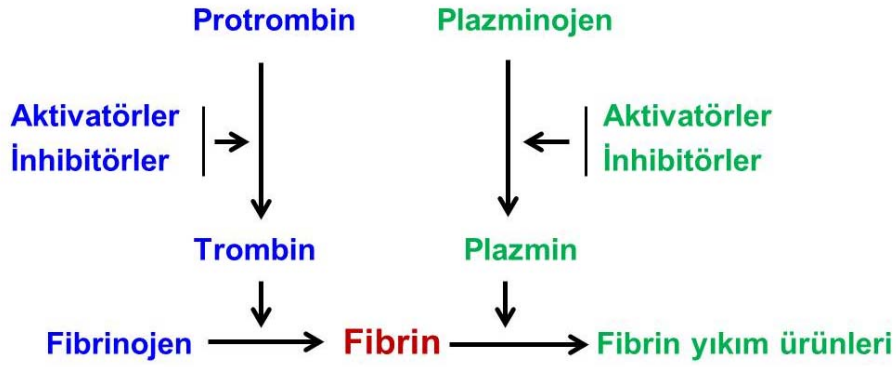
Hasarlı endotel hücreleri, ana plazminojen aktivatörü olan t-PA'yı yüzeylerinde eksprese eder ve plazmaya salgılar. FXII ayrıca subendotel matris proteinlerine maruz kaldığında aktive edilir ve HMWK ve prekallikrein içeren bir kompleks oluşturur. Bu otomatik aktivasyon kompleksi, prekallikreinden kallikrein ve HMWK'den bradikinin (güçlü bir vazoaaktif mediatör) verir (Şekil 4). Bradikinin, endotel hücrelerinden t-PA salınmasının güçlü bir indükleyicisidir ve ayrıca endotel hücrelerinden trombosit inhibitörleri, nitrik oksit ve prostasiklin salınımını uyarır. Hem FXIIa hem de kallikrein, doğrudan plazminojen aktivatörleridir, ancak t-PA'dan daha zayıftır.



Şekil 5. Kardiyopulmoner bypassın hemostaz üzerine etkileri (Dhir A., 2013)

2.3.1. Fibrinolitik Sistem

Organizmada pıhtılaşma sonucunda meydana gelen fibrinin, fizyolojik fonksiyonunu tamamladıktan sonra spesifik bir proteolitik enzim aracılığı ile tekrar çözünür şekle gelmesi olayına fibrinoliz denir (Ceasarman-Maus ve Hajjar, 2005). Bir damar yaralandığında koagülasyon mekanizması hızla aktive olur. Kan kaybı pıhtı oluşumu ile hızla durdurulur. Fibrinoliz ile pıhtı yavaş yavaş ortadan kaldırılırken normal damar yapısı ve kan akımı da tamir edilir. Böylece fibrinoliz işlemi kan pıhtılaşma mekanizmasının fizyolojik devamı sayılabilir. Bu iki mekanizma sürekli bir denge halinde bulunmaktadır. Eğer bu dinamik denge herhangi bir taraf lehine bozulursa, hiperkoagülasyona bağlı trombüs enfarktleri veya hiperfibrinolize bağlı aşırı kanamalar meydana gelir (Kolev Machovich, 2003; Esmon ve ark., 1999; Degen, 2001)



Şekil 6. Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemin temel basamakları

Bu iki sistemin aktif enzimleri, trombin ve plazmin kanda inaktif şekilleri olan protrombin ve plazminojen şeklinde bulunur. İhtiyaç olduğunda spesifik aktivatörler tarafından derhal oluşturulurlar ve vazifelerini yaptıktan sonra inhibitörleri tarafından inaktive edilirler. Aktivatör ve inhibitörlerin tam bir dengesi fibrinolitik sistem ve pıhtılaşmanın fizyolojik fonksiyonlarının temelidir.

İmmunolojik olarak farklı iki plazminojen aktivatörü (PA) saptanmıştır. Doku tipi plazminojen aktivatörü (tissue-type plasminogen activator) (t-PA) ve üriner tip plazminojen aktivatörü (urokinase-like plasminogen activator) (ürokinaz) (u-PA). Ayrıca terapötik amaçla kullanılan eksojen aktivatörler de bulunmaktadır. Bunlar; streptokinaz (SK), stafilokinaz (SFK), anisoylated Acyl-plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC), rekombinant t-PA (rt-PA) ve rekombinant single-change u-PA (rscu-PA) dır (Hoylaerts ve ark., 1982).

Fibrinolitik sistemin en önemli özelliği, sistemik etkiler oluşturmadan fibrin birikimi olan bölgelerde lokal etkinlik sağlamasıdır. Fibrin yokluğunda t-PA zayıf bir enzimdir. Fakat fibrin varlığında plazminojenin aktivasyon hızını çok çarpıcı bir şekilde arttırmaktadır. Plazmada t-PA vasıtasıyla herhangi bir etkili plazminojen aktivasyonu meydana gelmez.

Bu hassas dengenin sağlanabilmesi için, plazmin enzimi seçici olarak fibrin depolanma bölgelerinde oluşur. Plazmin, öncül molekülü olan plazminojenden oluşur. Plazminojenin sentez yeri karaciğerdir. Her ne kadar plazminojen fibrini parçalayamasa da fibrine karşı büyük bir affinite gösterir ve pıhtı oluştuğunda hemen orada yerini alır. Plazminojen, üzerindeki kringle adı verilen özel kısımlar aracılığı

ile fibrinojenin arjinin ve lizin residülerine bağlanır. Plazminojen, t-PA ve/veya ürokinaz tarafından plazmine dönüştüğünde bir serin proteaz şeklinde çalışmaya başlar ve böylelikle de fibrin(ojen) molekülüne ait C-terminalinden arjinin ve lizin residülerini ayırır. Bunun sonucunda molekül çözünebilir hale dönüşür (Walker ve Nesheim, 1999).

Plazmin geniş bir proteolitik etkiye sahiptir. Fibrinojen ve fibrinin yanısıra FII, FV, FVIII, FXII gibi bazı pıhtılaşma elemanlarını, ACTH, büyüme hormonu, glukagon gibi bazı hormonları ve kompleman sistemi elemanlarını da hidrolizler (Şekil 5).

2.3.1.1. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)

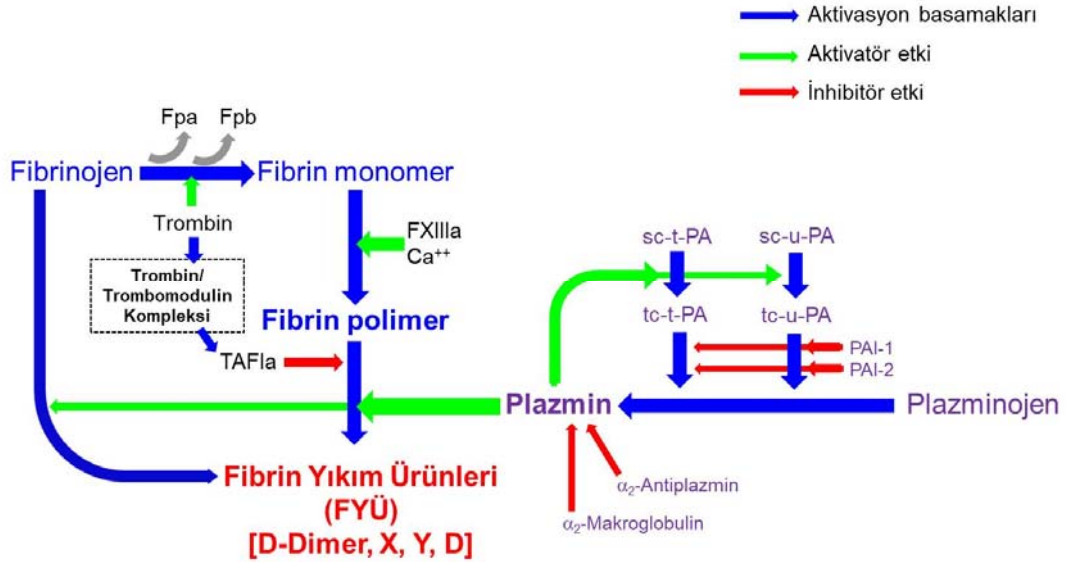
Başlıca endotel hücrelerinde sentez edilerek tek zincirli bir zimojen (serin proteaz) olarak plazmaya salgılanır. Bu nedenle bu aktivatörler daha önceleri kan aktivatörleri olarak bilinmekteydi. t-PA özellikle venüllerde ve renal damarlarda yoğunlaşmakla beraber tüm vasküler endotelde mevcuttur (Levin ve Zoppo, 1994). Vasküler sistemin farklı bölgelerinden farklı miktarda sekrete olur. Ekstremitelerin daha üst kısımlarından, alt bölgelerine göre dört defa daha fazla t-PA sekrete olur. Değişik dokularda farklı yoğunlukta bulunmaktadır. En fazla uterus, prostat, lenf bezleri ve akciğer gibi dokuların vasküler endotelyumunda yer alır ve salgılanırlar. Hepatik dokuda hiç bulunmazlar. Çünkü karaciğerde elimine olurlar. T hücre linfokinlerinin indüklemesi sonucu makrofajlardan salgılandıkları gibi lökosit, eritrosit, trombosit, fibroblast kültürlerinden, sertoli ve ovaryum granuloza hücrelerinden de salgılanırlar. Süt, gözyaşı, tükürük, safra salgısı ve semende de bulunur. Dış sekretuar kanalların açıklığını sürdürmede fizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Venöz oklüzyon, fiziksel egzersiz, katekolaminler, bradikinin gibi çeşitli uyaranlar dakikalar içinde hızlı bir artışla kanda t-PA düzeyini yükseltirler. Bu artış artmış senteze bağlı olmayacak kadar hızlıdır. t-PA nın hücre depolarından salınımına ve azalan karaciğer kan akışına bağlı olarak hepatik klirensinin azalmasına bağlı olabilir.

Genel olarak tüm doku aktivatörlerinden t-PA olarak bahsedilir. İnsan trombositlerinde de olasılıkla PAI-1 ile kompleks oluşturmasına bağlı olarak düşük fibrinolitik aktiviteye sahip bir t-PA'ya benzer plazminojen aktivatörü saptanmıştır.

İnsan t-PA'sı, tek zincirli bir serin proteazdır (sct-PA). t-PA1 olarak bilinir. Plazma düzeyi ortalama 5 ng/ml kadardır. Farklı fizyolojik ve patolojik koşullarda belirgin farklılık gösterir. Dolaşımdaki t-PA'nın yarı ömrü hızlı hepatik klirensle bağlı olarak yalnızca 5 dakikadır.

Erken fibrinoliz aşamasında oluşan plazminin hidrolitik etkisiyle Arg278 ile 279 bağının ayrılması sonucu iki zincirli bir t-PA daha oluşur. Bu t-PA molekülü t-PA2 olarak adlandırılır. Her iki form da plazminojen varlığında fibrine yoğun biçimde bağlanır (Tsuru-PA ve Medved, 2001; Ichinose ve ark., 1986; Pennica ve ark., 1983).

t-PA'nın iki zincirli forma dönüşmesi fibrine bağlanma afinitesini artırır. Bu özellikle hasarlı damarın uygun bölgelerinde veya trombus oluşumunda fibrinolitik aktiviteyi lokalize eder ve kolaylaştırır. t-PA'nın fibrin afinitesini, plazminojendekine homolog olan "kringle" yapılar ve fibronektindeki fibrin bağlayıcı bölgelerle homolog olan "finger (parmakı)" bölgeler sağlar.



2.3.1.2. Üriner tip plazminojen aktivatörü, Ürokinaz (u-PA)

u-PA, ilk olarak idrardan izole edildiği için ürokinaz ismi verilmiştir. Fakat daha sonraları başta böbrek epitel hücreleri olmak üzere hemen hemen bütün hücreler tarafından sentezlendiği gösterilmiştir. Tümör hücresinden de salgılanır. Doğal u-PA idrardan, böbrek ve tümör hücre kültürlerinden izole edilmiştir. İdrardaki konsantrasyonu 200-300 ng/ml'dir. Plazma konsantrasyonu t-PA'dan daha stabil, 3,5 ng/ml'dir. Ürokinaz, plazmada proürokinaz şeklinde tek zincirli bir glikoproteindir (scu-PA). Proürokinaz (scu-PA) fibrine spesifiktir. Sadece fibrine bağlı plazminojeni aktive edebilir.

Plazmada fibrin yokluğunda plazminojeni aktive etmez. Proürokinaz (scu-PA), plazmin ve/veya kallikrein etkisiyle iki zincirli (A ve B zinciri) ürokinaz (two chain urokinaz) (tcu-PA)'a dönüşebilir (Holmes ve ark., 1985; Riccio ve ark., 1985). İki zincirli u-PA tek zincirli u-PA'dan daha yüksek enzimatik aktiviteye sahip, fakat daha az fibrin spesifiktir. Dolaşımdaki ve fibrine bağlı plazminojeni benzer şekilde aktive etmektedir. Tam enzimatik aktivite için scu-PA tcu-PA dönüşmesi gerekir. İki zincirli formlar, plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1 ve PAI-2) tarafından inhibe edilirken, tek zincirli u-PA inhibe edilemez. Tek zincirli t-PA ve u-PA kombinasyonu in vitro fibrinolizisi hızlandırmada sinerjik aktivite gösterirler. u-PA renal hücreler tarafından idrara salındığından ekstrarenal kollektör sistemdeki pıhtıları eritme fonksiyonu da vardır (Gabriela Cesarman ve ark., 1982)

2.3.2. Fibrinolitik Sistemin İnhibisyonu

Fibrinolitik sistemin inhibisyonu plazmin ya da plazminojen aktivatörleri düzeyinde olabilir (Şekil 6). Fizyolojik plazminojen aktivatörlerinin (t-PA ve u-PA) inhibisyonu esas olarak plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI 1,2) tarafından gerçekleştirilir. Trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI) fibrine plazminojenin bağlanmasını önlediği için fibrinolitik sistem üzerinde inhibitör etki gösterir.

Plazmadaki serbest plazmin büyük oranda plazma antiplazminleri alfa-2-antiplazmin ve alfa-2 makroglobulin tarafından nötralize edilir. Fibrinin lizin bağlayan aktif bölgesine bağlanmış plazmin ise antiplazminlerden etkilenmez.

2.3.2.1. PAI-1: Fibrinolitik sistemin en önemli fonksiyon gören inhibitörüdür. Molekül ağırlığı 52.000 dalton ve 379 aminoasitten oluşan tek zincirli bir glikoproteindir. Sağlıklı kişilerde, 6-85 ng/ml arasında oldukça yüksek değişkenlik gösteren PAI-1 plazma düzeyleri belirlenmiştir. Yarılanma ömrü 5,5 dakikadır (Bajzar ve ark., 1996; Ny ve ark., 1986; Samad ve ark., 1996). t-PA ve u-PA'nın primer inhibitörüdür. Tek zincirli ve iki zincirli t-PA ve tcu-PA'yı inhibe eder.

PAI-1, bir serin proteaz inhibitörü (SERPIN) olup normal koşullarda plazma aktivitesi, t-PA'dan çok daha fazladır ve bu nedenle de t-PA serbest plazminojeni aktive edemez. PAI-1 endotel hücrelerinde ve karaciğerde üretilir ancak adipoz dokuda da üretildiği gösterilmiş olup obez hastalarda görülen trombozla ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür (Declerck ve ark., 1988). Hücrelerde depolanmaz, fakat sentezlendikten sonra hızla salınır. Bir istisna olarak plazmada bulunan PAI-1'in %90'ı trombositler içerisinde saklanmaktadır. PAI-1 sentezini stimüle eden ajanlar arasında trombin, sitokinleri, lipoprotein(a)'yı ve okside olmuş düşük densiteli lipoproteinleri sayabiliriz (Dellas ve Loskutoff, 2005). Bilinmeyen nedenlerden dolayı PAI-1 sirkadiyen değişimler gösterir. Plazma konsantrasyonu sabah pik yapar. Akşamüstü ve akşam düşer. t-PA ise, PAI-1'de görülenin tersi bir diurnal değişim gösterir.

2.3.2.2. PAI-2: Plasentadan izole edilen, gebelik sırasında fonksiyon kazanan bir inhibitördür (De Taeye ve ark., 2005). Bu nedenle gebelikte görülen trombozların etyolojisinde yer almaktadır. Hamileliğin üçüncü trimestrinde konsantrasyonu giderek artar. İki zincirli t-PA ve iki zincirli u-PA'yı inhibe eder (Ye ve ark., 1987)

2.3.2.3. Trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI): Karaciğerde üretilir. Trombinin trombomodulin ile etkileşmesi, trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörünün aktivasyonuna (TAFIa) neden olur. Ayrıca trombositlerde de bulunur, uyarıldıklarında serbest kalır (Urano ve ark., 2018). TAFIa bir karboksipeptidaz olarak plazmada dolaşmaya başlar. Fibrin fragmanlarındaki C-terminalinden lizin residülerini ayırıştırır. Normalde plazminojen, fibrin fragmanlarının C-terminalindeki lizin rezidülerine karşı yüksek afinite göstererek onlara bağlanır. Aktivatörler etkisiyle plazmine dönüşür. Böylelikle fibrinolitik sistem aktive olur. TAFIa, fibrin fragmanlarının C-terminalindeki lizin residülerini ayırdığından, plazminojen bu bölgeye bağlanamaz ve bu nedenle de fibrinolitik

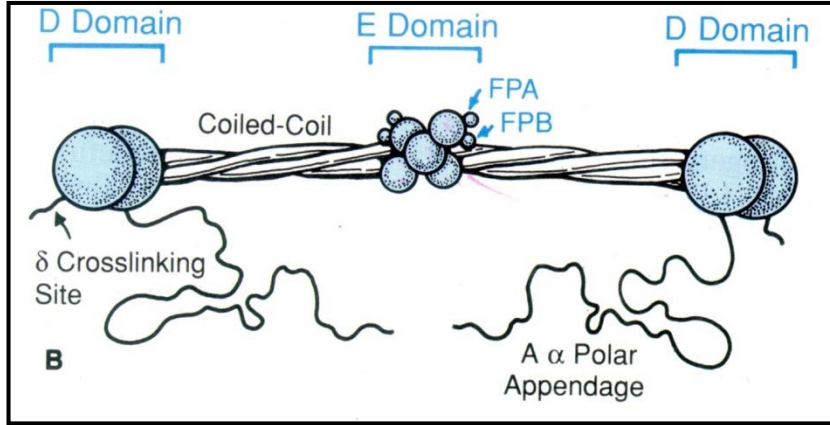
aktivite inhibe olur (Bajzar ve ark., 1996; Bouma ve Mosnier, 2005; Mosnier ve ark., 2002)(Şekil 7).

2.3.3. Fibrinojen ve Fibrinin Plazmin Yıkımı

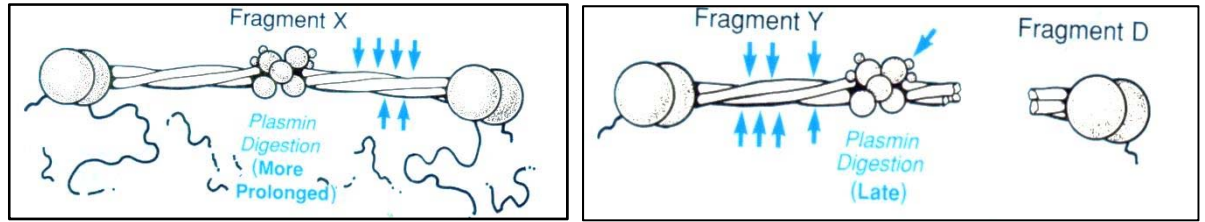
Fibrin oluşumu fibrinolizisi başlatan esas uyarandır. Pıhtılaşma sırasında trombinin proteolitik etkisiyle fibrin monomerleri oluşurken önce Fibrinopeptid A (FpA) ve daha sonra Fibrinopeptid B (FpB) fibrinojenden ayrılır. FpA'nın ayrılmasını takiben oluşan fibrin monomerleri fibrin 1 olarak isimlendirilir. Hem FpA ve hemde FpB'nin ayrılmasıyla oluşan fibrin, fibrin 2 olarak adlandırılır. Fibrin 2 nin oluşması için fibrin1'in daha önce oluşması gerekmektedir. Fibrin 1 ve fibrin 2 arasında fizyolojik olarak farklılıklar vardır. Fibrin 2 mekanik olarak daha kuvvetlidir. Elektron mikroskopik çalışmalar, plazminojenin iki fibrin ya da protofibrildeki fragman X moleküllerinin uç uca birleştiği yerlere bağlandığını göstermektedir.

2.3.4. Fibrinojen Yıkımı

Fibrinojen molekül ağırlığı 340.000 olan, $A\alpha$, $B\beta$ ve γ adı verilen 3 çift polipeptid zincirinden oluşur (Şekil 8). Üç çift polipeptid zincirinin amino terminal kısımları disülfid bağıyla birleşerek E domain kısmını oluşturur. Fibrino peptid A ve B bu yapının içinde bulunur. γ ve β zinciri kıvrılarak heliksal bir yapı oluşturur ve -COOH uçları D domain yapıyı oluşturur. Fibrinojenin kopmasından ve yıkım ürünlerinden sorumlu başlıca plazmine duyarlı bölgeler $A\alpha$ zinciri uzantısı üzerinde, spiralin santral ve terminal domainlerinin arasında orta noktada yerleşmiştir. $A\alpha$ zincirinin ucunda gelişen ilk plazmin ayrılması ile fragman X türevleri ortaya çıkar. Daha sonra proteolizisin devamı ile fragman X asimetrik olarak bölünür ve fragman D ve fragman Y oluşur (Şekil 9). Fragman Y hızla ikinci fragman D parçasına ve fragman E'ye parçalanır ve bu da orijinal fibrinojenin santral domainini temsil eder. Fragman D ve Y fibrin polimerizasyonu, Fragman E trombin aktivitesi üzerine inhibitör etki gösterir. Çapraz bağlı olmayan fibrinin plazmik yıkımı fibrinojeninkine benzer yıkım ürünleri ortaya çıkarır.



Şekil 8. Fibrinojen molekülü (Handin ve ark., 1995)

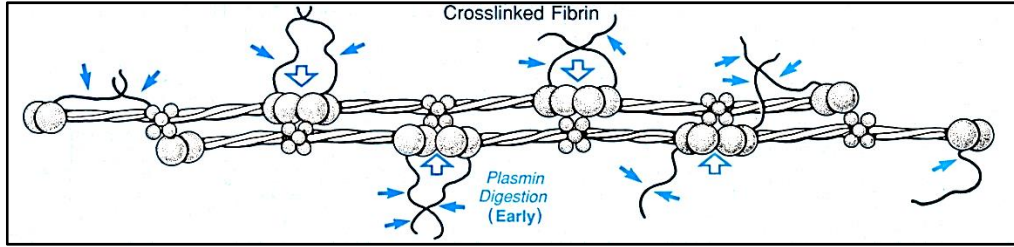


Şekil 9. Fibrinolitik parçalanmaya uğrayan fibrinojen molekülü ve fibrinojen yıkım ürünü (D Dimer) (Handin ve ark., 1995).

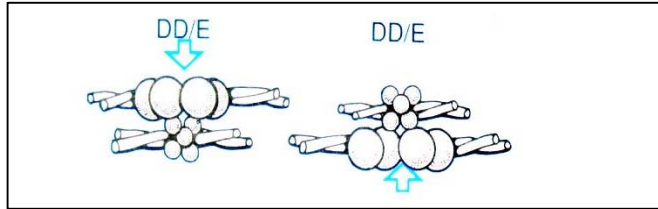
2.3.5. Fibrin Yıkımı

Çapraz bağlı fibrin yıkımı iki yolla farklılık gösterir. Birincisi, yıkım daha yavaştır, çünkü fazla miktarda çapraz bağlar, monomerleri, plazminin proteolitik etkisine dirençli bir kompleks haline dönüştürür. İkincisi, yıkım ürünlerinin kendilerinin yapısı da farklıdır. Bunun nedeni pıhtının erimesinden sonra bile kovalan ve non-kovalan bağların terminal domainleri bir arada tutmasıdır. Yıkım ürünlerinin esasını, iki sarmallı protofibrilin komplementer zincirine lateral olarak bağlanmış domainleri oluşturur (Şekil 10). Çapraz bağlı fibrinin en küçük tek yıkım ürünü, γ - γ zinciri çapraz bağlarıyla birleştirilen iki fragman D parçasından oluşan fragman DD (D-dimer) ve en küçük kompleks de fragman DD' nin fragman E ile yaptığı non-kovalan kombinasyondur. Protofibrilin her bir polimer zincirinin daha uzun parçalarının kombinasyonu ile oluşan daha büyük kompleksler plazmin ile giderek daha küçük komplekslere parçalanırlar (Şekil 11). En küçük parça D-dimerdir. Reaktif fibrinoliz ile açığa çıkan fibrin yıkım ürünleri ile çapraz bağ yapan D-dimerlerin tespiti, pıhtılaşma aktivitesinin bir göstergesidir. Fibrin yıkım ürünleri

sadece D-dimerlerden oluşmaz. D ve E alanlarını içeren farklı molekül ağırlığındaki parçaların bir karışımından oluşur (Hajjar ve ark., 2005; Pizzo ve ark., 1973). Belirli bir karışım veya moleküler ağırlık ile klinik durum arasında bir ilişki gösterilmemiştir. D-dimerin invivo yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir. Artmış D-dimer seviyeleri, pıhtılaşmanın ve buna bağlı fibrinolitik aktivitenin arttığı tüm hastalıklarda ve durumlarda görülür. Tromboembolik hastalık, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), derin ven trombozu, akut aort diseksiyonu, miyokard enfarktüsü, malign hastalıklar, obstetrik komplikasyonlar, gebeliğin üçüncü trimesteri, cerrahi veya yaygın travma örnek olarak gösterilebilir.



Şekil 10. Fibrinolitik parçalanmaya uğrayan fibrin iplikliği. (Handin ve ark., 1995)



Şekil 11. Fibrin yıkım ürünü (FDP); D-D Dimer. (Handin ve ark., 1995)

Bağlanma çalışmaları ve kinetik çalışmalar göstermektedir ki, Lp(a) reseptörleri plazminojen reseptörlerine benzerlik göstermektedir. Lp(a) lizin bağlayan bölgeleri aracılığıyla fibrine bağlanarak, plazminojen ile fibrine bağlanmak için yarışır. Lp(a)'nın fibrine bağlanması plazminojenin fibrine bağlanmasını engeller. Dolayısıyla plazminojenin fibrine bağlanması ve t-PA tarafından plazmine dönüştürülmesi engellenmiş olur. Lp(a) plazminojen aktivasyonunun kompetitif bir inhibitörü gibi davranır. Bu nedenle, yüksek plazma Lp(a) düzeylerinin fizyolojik fibrinolizisi belirgin olarak bozabileceğini düşündürmektedir.

2.4. Trombositler

Trombositler, hemostazda rol alan kan hücreleridir. 1842 yılında ilk kez farklı bir hücre olarak tanımlanmışlardır. 1885'te hemostatik tıkaçın oluşumundaki esas rolün trombositlere ait olduğu gösterilmiştir. 1950'lerden sonra elektron mikroskopunun keşfi ile trombositler hakkındaki bilgiler katlanarak artmıştır (Hoffman ve ark., 2005).

Trombositlerin oynadıkları rol sadece fizyolojik olarak kanamanın sonlandırılması değildir. Bunun yanı sıra, ateroskleroz gibi patofizyolojik durumlarda arteriyel trombüsün oluşumunda da rolleri vardır. Çalışmalar yapıldıkça trombositler hakkında daha çok bilgi sahibi olunarak, fonksiyonları daha iyi anlaşılmıştır. Böylece inflamatuvar süreçlerde, alerjik hastalıklarda, yara iyileşmesinde, doku rejenerasyonunda, anjiogenesiste ve hatta kanser metastazında da rolleri olduğu ortaya konulmuştur (Eisinger ve ark., 2018).

Trombositler, en küçük kan hücreleri olup, kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmik parçacıklarıdır. Nukleusları yoktur. Dolaşımdaki kanın 1 mm³'ünde yaklaşık 150.000 – 450.000 trombosit vardır. Ortalama yaşam süreleri yaklaşık 10 gündür. Vasküler bir hasara uğramamış, kanamanın durdurulmasına veya tromboz oluşumuna katılmamış trombositler dalak ve karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar (Michelson ve ark., 2007).

Trombositler çekirdekleri olmamasına, çoğalamamalarına ve bir hücrenin parçacıkları olmalarına rağmen, hücrenin çoğu özelliklerini taşırlar. Birçok enzimleri sentezlerler ve yapılarında golgi aygıtı ve bol miktarda kalsiyum iyonlarını depolamış endoplazmik retikulum kalıntıları içerirler. Golgi aygıtında farklı yapıda enzimler hazırlanır.

Mitokondriden zengin hücrelerdir. Bu özellik hücrenin aşırı aktivitesini gösterir. ADP ve ATP sentezleyen enzimleri vardır. Çeşitli maddelerin sentezlenmesi, salgılanması ve hücrenin bütünüyle pıhtılaşma ve hemostaz mekanizmalarına katılması ADP ve ATP moleküllerinin kullanılmasını gerektirir.

Trombositlerin kasılmasını sağlayan ve kas hücrelerinininkine benzer aktin ve miyozin molekülleri ve başka bir kontraktıl protein olan trombostenin gibi kontraktıl proteinleri bulunur. Bu proteinler trombositlerin kasılmasını, şekil değiştirmesini ve sekresyon yapmasını sağlar.

Birçok damarsal ve doku reaksiyonunu sağlayan enzim ve hormonlar sentezler ve salgırlar. Trombositlerden salgılanan hormon ve enzimler, damar bütünlüğünün korunmasında, haraplanan bölgenin onarılmasında, vasküler ve doku reaksiyonlarında, pıhtılaşma olaylarında etkilidirler. Bunlar; prostaglandinler, fibrin stabilize edici faktör ve büyüme faktörleridir.

Trombosit membranı çok önemlidir. Membranda 30'dan fazla farklı glikoprotein molekülü bulunur. Bunlardan yalnız yedi tanesi dominant özelliktedir. Membran yüzeyini kaplayan glikoprotein örtü trombositlerin normal endotele yapışmasını önler. Damar çeperinin hasarlanması durumunda, öncelikle bozulan endotel hücrelerine ve damar çeperinin daha derinlerinde bulunan ve ortaya çıkan kollajene yapışmasını sağlar. Major glikoproteinler, reseptör fonksiyonu görürler ve Romen rakamı ile gösterilirler. Aynı zamanda membranda trombosit faktör III (PFIII) olarak bilinen çok miktarda fosfolipidler vardır. Bunlar kanın pıhtılaşma sürecinde birçok aşamada aktive edici rol oynarlar. Trombositlerin plazma membranlarında bulunan çok sayıda invaginasyon ile meydana gelen yüzeye bağlantılı kanaliküler sistemi mevcuttur. Bu sayede geniş bir yüzey alanına sahiptir. Bu yapıda membran transportuyla salınım reaksiyonu kolay bir şekilde gerçekleşir.

Trombositler hızlı şekil değiştirebilme özelliğine sahiptir. Bu özellikleri membranlarında bulunan reseptörlerin uyarılması ve uyarı sinyalinin hücre içine iletimi ve kontraktıl proteinlerinin kasılması ile sağlanır. Bu proteinler, trombositlerin membranında, tubulus sisteminde, mikrofilamentlerde ve vezikül membranında bulunur (Gresele ve ark., 2002).

2.4.1.Trombosit Adezyonu, Agregasyonu ve Aktivasyonu

Koagülasyon faktörleri ve trombositlerin, hasar bölgesinden kan kaybının önlenmesi için önce bir pıhtı oluşturmaları ve sonra kanamanın durması ile kanlanmanın tekrar başlaması için pıhtının erimesini sağlamaları, bir dizi çok özelleşmiş süreçle gerçekleşir. Vasküler hasarın olduğu yerde ilk önce vazokonstriksiyon olur. Kan akımı ile bu bölgeye gelen trombositler hasarlı alana yapışırlar. Yaralanan bölgede trombositleri uyaran maddelerin miktarında artma ve beraberinde koagülasyon faktörlerinin de aktive olması sonucu trombositler, oluşan fibrin köprüleriyle bir araya gelirler ve böylece agregatlar oluştururlar. Mekanik bir

etki gösteren pıhtı, kanın damar dışına akmasını önler. Hasar gören damar duvarının onarımına da destek sağlayan pıhtı, iyileşme ile birlikte çözünerek kan akımının devam etmesini sağlar.

Trombositlerin hasar bölgesinde çoğalmaları, adezyonu ve aktive olmaları, birçok uyarıcı maddeye ve olaya bağlıdır. İlk önce, damar endotelinde oluşan hasar sonucu ortaya çıkan subendotelyal doku ve Von Willebrand Faktör (vWF), trombositleri hasar bölgesine bağlar. Bu ilk temasta Glikoprotein (GP) Ib/IX/V ile vWF arasındaki etkileşim önemlidir. Ayrıca GP IV – kollajen, GP Ia/IIa - kollajen, GP Ic'/IIa – laminin, GP Ic/IIa - fibronektin, etkileşimleri de adezyon oluşumunda görev alır. Adezyonla bir araya gelen trombositler, damar hasarı oluşan yeri kapatan bir örtü oluştururlar. Trombositlerin bütünlüğü bozulan bölgeye yapışmaları ve aktive olmaları sonucunda o bölgede yoğunluk gösteren uyarıcı ajanlar (epinefrin, Adenozin difosfat [ADP], trombin, kollajen, Tromboksan A2, serotonin ve trombosit aktive edici faktör) kendi reseptörleri üzerinden trombositleri uyarırlar. Uyarılan trombositler, şekillerini değiştirirler ve granül içerikleri ile sentezledikleri trombosit aktive edici faktör ve TxA₂ gibi maddeleri salgırlar ve bunun sonucunda agregatlar meydana getirirler. Agregasyon hücre zarındaki fibrinojen reseptörlerinin açığa çıkması ile gerçekleşen fibrinojene bağımlı intersellüler adezyon olayıdır.

Trombositlerin membranındaki uyarıcı ajanlara ait reseptörlerin çoğu G protein ilişkili reseptör ailesindedir. Reseptörlerin tipine bağılı olarak farklı G protein alt tipleri uyarılır ve ilgili değişik yolaklar üzerinden trombositlerin aktivasyonu gerçekleşir. Doğrudan iyon kanallarını uyaran iyonotropik reseptörlerde bulunmaktadır. Bu iyonotropik reseptörler çoğunlukla trombosit içi kalsiyum artışını sağlarlar.

G protein ilişkili reseptörün ajanlarla uyarılması sonucu, G_i ve G_z proteinlerin α alt birimleri, membranının iç yüzeyinde bulunan adenilat siklazı (AC) inhibe ederek, siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunun azalmasını sağlar. cAMP bağımlı protein kinazların inhibisyonu ile birlikte trombosit aktive olur. Bu olaya aracılık eden özel sinyal proteinleri vardır. “Vazodilatasyon ile uyarılan fosfoprotein” (Vasodilator-stimulated phosphoprotein [VASP]) bunların en önemlilerinden birisidir. Hücre iskeleti ile ilişkili bir protein olan VASP, aktive olduğunda fibrinojen reseptörlerinin membrana ekspresyonuna aracılık eder.

Endotelden köken alan siklik nükleotid (cAMP, siklik guanozin monofosfat [cGMP]) arttırıcı vazoaaktif ajanların (endotel kaynaklı gevşeme faktörü Endothelium-derived relaxing factor [EDRF], prostaglandin [PGI_2], PGD_2) muhtemelen VASP fosforilasyonunu arttırarak trombosit aktivasyonunu baskıladıkları düşünülmektedir.

Gq proteini α alt birimleri, fosfolipaz C β 'yi (PLC_β) aktive eder. Bunun sonucunda trombosit zarındaki fosfoinositol 4-5 difosfat'tan (PIP_2) IP_3 ve diaçilgliserol (DAG) sentezi gerçekleşir. DAG, PKC'nin üzerinden trombosit aktivasyonuna yol açar. IP_3 ise hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonunu arttırır. Bu artış miyozin hafif zincir kinazı aktive eder. Bu aktivasyon sonucu hafif zincir fosforile olup trombositin şeklini değiştirmesine sebep olur.

Şekli değişen trombositte granüller merkeze geçer, psödopod uzantılar oluşur ve sonrasında sekresyon gerçekleşir. Kalsiyum fosfolipaz A_2 'yi aktive edince membran fosfolipitlerinden araşidonik asit (AA) sentezlenir. Daha sonra, AA'ten tromboksan sentaz ve siklooksijenaz enzimlerinin katalizi ile TxA_2 sentezi meydana gelir. TxA_2 güçlü bir uyarıcı ajandır. Membran fosfolipitlerinden PAF sentezi gerçekleşir. Sentezlenen TxA_2 ve PAF'ın, ayrıca trombosit α ve yoğun granüllerinin sekresyonu sonucu trombositler daha da çok uyarılırlar.

Trombositlerin aktivasyonu artarak sürerken hücre membranında bulunan F V ve F IX reseptörleri de aktive olur. Granül sekresyonu ile açığa çıkan ya da plazmada bulunan F IX reseptörü, F IX'u bağlayıp aktif şekle getiren Tenaz kompleksinin oluşumunu gerçekleştirir. Tenaz kompleksi F IXa, F VIIIa ve kalsiyumdan oluşur ve F X'un aktivasyonunu gerçekleştirir. Aktive olmuş F Xa, reseptörüne bağlanarak aktive olan F Va ve kalsiyumdan oluşan Protrombinaz kompleksi, protrombini trombine çevirir. Bu şekilde oluşan trombin hem koagülasyon kaskadının son ürünü olan fibrini oluştururken, hem de güçlü bir şekilde trombositleri uyarır.

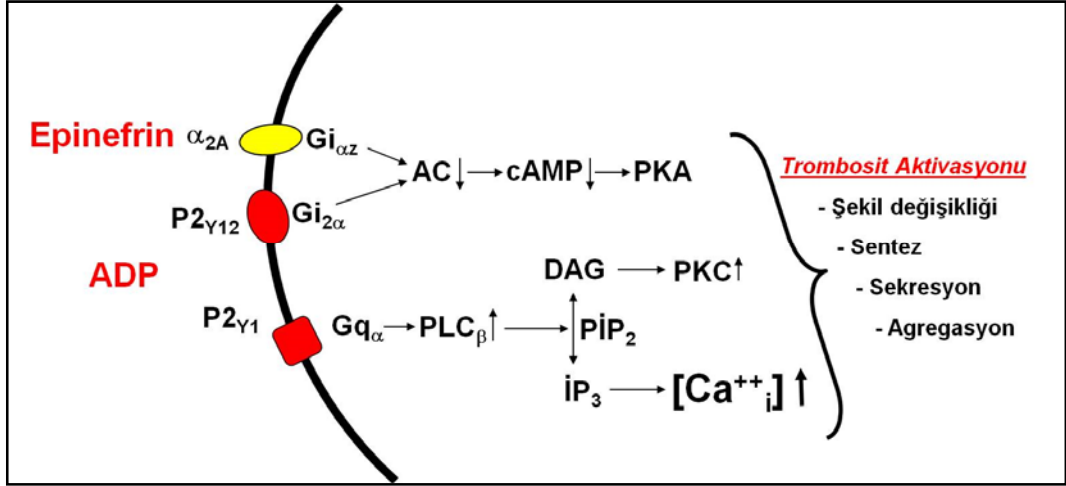
Bütün bu aktivasyon mekanizmalarının sonucunda, trombosit agregasyonu gerçekleşir, koagülasyon mekanizması aktive olur ve pıhtı oluşumu meydana gelir (Huang ve ark., 2019; Michelson ve ark., 2007).

2.4.2. Trombositlerin Epinefrin ve ADP ile Uyarılması

ATP, ADP, AMP P2 reseptörleri ile etkileşirler. P2 reseptörlerinin farklı alt tipleri endotel, epitel, kan, sinir ve düz kas hücreleri gibi birçok hücrede bulunurlar. P2 reseptörleri P2X ve P2Y olmak üzere başlıca iki sınıfta toplanır. P2X reseptörleri ligand kapılı iyonotropik reseptörlerdir, P2Y reseptörleri ise G proteini bağlayan metabotropik reseptörlerdir. Trombositlerde bulunan ADP reseptörlerinden biri olan P2Y₁ reseptörleri, G proteinin G α_q birimini aktif hale getirerek, PLC β 'nın aktive olmasını sağlar. ADP P2Y₁₂ reseptörleri ise G proteinin G α_{i2} alt birimini aktif hale getirerek, adenilat siklazın inhibisyonunu sağlar (Şekil 12). P2X₁ reseptörleri daha önceden ADP reseptörü olarak bilinmekteydi. Son zamanlarda bu reseptörlerin aslında ATP reseptörü oldukları gösterilmiştir. ATP bu reseptöre bağlanarak kalsiyum kanalının açılmasını sağlar, böylece hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasına yardımcı olur.

Trombositler ADP ile uyarıldığı zaman hem P2Y₁ hem de P2Y₁₂ reseptörlerinin aktive olmaları gerekir. P2Y₁ reseptörleri uyarıldığı zaman trombositlerde şekil değişikliği olur ve agregasyon gerçekleşir. Bununla beraber P2Y₁₂ reseptörlerinin tek başına uyarılmasının tümüyle bir agregasyon oluşturmaya da diğer uyarıcıların düşük konsantrasyonlarda gerçekleştirdikleri agregasyonu pekiştirerek sekresyonu sağladığı saptanmıştır.

Epinefrin trombosit agregasyonunun zayıf uyarandır. Epinefrin trombosit membranındaki α_{2A} adrenerjik reseptörleri üzerinden G $i_{\alpha z}$ proteinini aktifleştirir, bu da adenilat siklazın inhibisyonunu sağlar. Adenilat siklazının inhibisyonu ile cAMP azalır ve trombositlerin aktivasyonu gerçekleşir (Şekil 12). Epinefrinin adenilat siklazın inhibisyonunu sağlamasının yanısıra, TxA₂ sentezini uyardığı, indirekt yoldan fosfolipazı aktive ederek sekresyona yol açtığı da bilinmektedir (Huang ve ark., 2019) (Şekil 12).



Şekil 12: Trombositin epinefrin ve ADP üzerinden aktivasyonu.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmalara Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 11 Kasım 2014 tarih ve 2014-21/16 sayılı onayı alındıktan sonra başlandı.

Çalışma prospektif olarak planlanıp Fizyoloji, Biyofizik ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dallarının alt yapı olanakları kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya alınan bütün hastalar bilgilendirildi, çalışma detaylarıyla anlatıldı daha sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı ve aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar seçilirken, koroner anjiyografisi yapılmış, bu anjiyografi ile Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalları tarafından yapılan ortak konseyde koroner bypass ameliyatı kararı alınmış hastalar içerisinde kardiyopulmoner bypass kullanılarak (pompa) koroner bypass yapılacak 16 hasta ile kardiyopulmoner bypass kullanılmadan (pompa) koroner bypass yapılacak 14 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı hikayeleri alındı, hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve tıbbi özgeçmişleri sorgulandı. Özellikle hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), hiperlipidemi, periferik arter hastalığı (PAH) karotis arter stenozu (KAS), geçirilmiş kalp hastalığı ve perkütan koroner girişim, kanama pıhtılaşma bozuklukları, alkol ve sigara alışkanlıkları ve hastaların kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Ameliyat öncesi kanama pıhtılaşma bozukluğu saptanan hastalar.
- 2- Ameliyat öncesi kişisel ve aile hikayesinde herhangi bir kanamalı durum veya hastalık olanlar.
- 3- Son 1 hafta içerisinde trombositleri etkilediği bilinen ilaç (aspirin, klopidogrel warfarin sodyum, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminik, antidepresanlar veya antibiyotik) kullanan hastalar.

4- Ameliyat sonrası erken dönem cerrahi kanaması olup tekrar ameliyata alınan hastalar.

5- Karaciğer yetmezliği (ALT > normal değerinin 2 katı) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Böylece pompasız hasta grubunda 11 hasta, pompalı hasta grubunda 11 hasta olmak üzere toplam 22 hasta değerlendirmeye alındı diğer hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

3.1. Cerrahi Yöntem

Anestezi bütün hastalara aynı anestezi ekibi tarafından verildi, standart protokol uygulandı. Ameliyat öncesi ve sonrası rutin ameliyat protokolü dışında hiçbir ilaç veya madde verilmedi. Premedikasyon amaçlı olarak hastalara ameliyattan 12 saat önce oral yolla ile 0,005 mg/kg Alprazolam verildi ve ameliyattan yarım saat önce 0,05 mg/kg morfin intramüsküler yapıldı.

İndüksiyondan önce hastalar 5 yollu EKG ile monitörize edildi, ayrıca pulse oksimetre bağlandı. İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu amacıyla hastanın dominant olmayan kolundan radial arterine 20G kateter takılarak yapıldı. Sol antekübital venden 16G kanül takılarak periferik venöz yol açıldı. Sıvı infüzyonu idamesi olarak 6-8 ml/kg/s %0,9 NaCl periferik venöz yoldan verildi. Hastalar indüksiyon sonrasında endotrakeal tüp ile entübe edildi ve respiratöre bağlandı. Entübasyon sonrasında sağ internal juguler vene santral venöz kateter olarak 18G trilümen kateter takıldı. Isı takibi için rektal ısı probu ve ayrıca idrar sondası yerleştirildi.

Anestezi indüksiyonunda IV olarak 1 mg/kg lidokain, 0,03 mg/kg midazolam, 2-3 mg/kg propofol, 0,6-1 mg/kg rokuronyum, 3-5 mcg/kg fentanyl verildi. İdamesinde yine IV yoldan 0,2 mg/kg rokuronyum, 3 mcg/kg/saat fentanyl infüzyonu ve inhalasyonla MAC %1 sevofluran uygulandı.

Kanülasyondan önce IV yoldan 350 İÜ/kg dozunda heparin yapıldı. ACT nin 400-450 saniyenin üzerinde olması hedeflendi. Pompa çıkışında ise venöz kanül çıkarılırken heparinin nötralizasyonu amacı ile protamin 1:1 oranında IV yoldan verildi.

Bütün hastaların ameliyatları aynı ameliyat ekibi tarafından, standart cerrahi teknik kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde kan örnekleri alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması

t-PA, u-PA için 10 ml 1/10 oranında 0,1 M sodyum sitratlı kan alındı. Kan örnekleri 2000 G'de 10 dakika santrifüj edildi.

PAI-1 için 5 ml 1/10 oranında 0,1 M sodyum sitratlı kan alındı, 4000 G'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar 0,5 ml'lik alikotlara ayrılarak -70 °C de saklandı.

Trombosit agregasyonu için; 1/10 oranında 0,106 M sodyum sitratlı 9 ml kan alındı.

Alınan kan, 250 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst kısımda kalan yaklaşık 2-3 ml trombosit zengin plazma (TZP) (platelet rich plasma [PRP]) ayrı bir tüpe alındı. Kalan kan 2000 G'de 15 dk daha santrifüj edilerek trombosit fakir plazma (TFP) (platelet poor plasma [PPP]) elde edildi.

3.3. Rutin biyokimyasal analizler

Rutin biyokimyasal analizler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarında yapıldı.

3.4. Fibrinoliz testleri

- t-PA (doku plazminojen aktivatörü); ASSERACHROM® t-PA (Diagnostica Stago, Inc.) kiti ile Enzyme Immunoassay (ELISA) Metodu ile ölçüldü.
- u-PA (üriner plazminojen aktivatörü); ASSERACHROM® u-PA (Diagnostica Stago, Inc.) kiti ile Enzyme Immunoassay (ELISA) Metodu ile ölçüldü.
- PAI-1 plazminojen aktivatör inhibitörü; ASSERACHROM® PAI-1 (Diagnostica Stago, Inc.) kiti ile Enzyme Immunoassay (ELISA) Metodu ile ölçüldü.
- D-dimer immüno türbidimetrik yöntemle bakıldı.

3.5. Trombosit agregasyonu

Agregometre alışmaları Platelet Aggregation Profiler PAP-4CD® (Bio/Data Corporation, Montgomery, PA, USA) cihazında gerçekleştirildi. Uyarıcı ajan olarak ADP ve epinefrin kullanıldı.

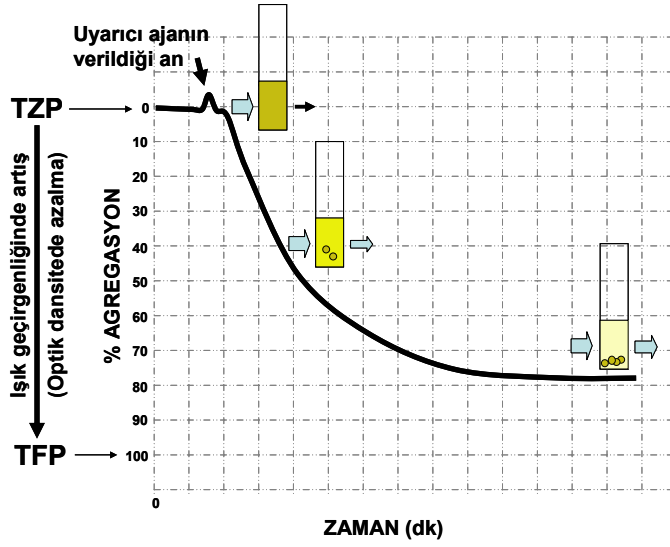
3.5.1. Trombosit Agregasyon Deneyleri

Her hastanın ameliyat ncesi (AÖ), ameliyat sonrası (AS) 1. saat, AS 1. gün ve AS 4. gün trombosit agregasyon deneyleri için alınan kan örnekleri, uygun şartlar altında Biyofizik Laboratuvarına getirildi ve trombosit agregasyon deneyleri yapıldı. Kan alınan tüpler tarafımızca hazırlandı. 9 ml'lik vacutainerlı tüplere 0,9 ml 0,106 M'lık sodyum sitrat zeltisi eklendi. zerine alınan 8,1 ml kan ile birlikte 1/10 oranında antikoagülanlı kanlar elde edildi.

Antikoaglanlı bir tüp tam kan, 250 G'de 10 dakika santrifuj edildi. st kısımda kalan yaklaşık 2-3 ml trombositten zengin plazma (TZP) (platelet rich plasma [PRP]) ayrı bir tüpe alındı. Kalan kan 2000 G'de 15 dk daha santrifuj edilerek trombositten fakir plazma (TFP) (platelet poor plasma [PPP]) elde edildi.

Agregometre alışmaları Platelet Aggregation Profiler PAP-4CD® (Bio/Data Corporation, Montgomery, PA, USA) cihazında gerçekleştirildi.

Laboratuvarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği birçok yöntem vardır. Bunlar içinde optik agregometreler trombosit fonksiyon değerlendirmesinde "Altın Standart" olarak kabul edilirler. Optik agregometreler, modifiye edilmiş spektrofotometrik cihazlardır. Sistem, trombosite fakir plazmanın ışık geçirgenliğini (transmitans) %100, trombositten zengin plazmanın ışık geçirgenliğini %0 gösterecek şekilde kalibre edilir. Trombositten zengin plazma belirli bir hızda karıştırılırken uyarıcı ajan ilave edilir. Uyarıcı ajanın etkisiyle trombositler aktive olur ve birbirlerine yapışarak agregatlar oluştururlar. Oluşan agregatlar çöker ve sonuç olarak ortamın ışık geçirgenliği artar. Işık geçirgenliğindeki bu artış trombosit agregasyonunun/fonksiyonunun bir lsdr.



Şekil 13. Optik agregometrelerin çalışma prensibi.

Uyarıcı ajan olarak ADP, kollajen, epinefrin, trombin, TxA₂, PAF gibi moleküller kullanılabilir. Her bir uyarıcı ajanın trombositler üzerindeki reseptörleri ve hücre içi yolları farklıdır. Böylece farklı uyarıcı ajanlar üzerinden farklı hücre içi yollarda değerlendirilmiş olur.

Çalışmamızda uyarıcı ajan olarak ADP ve epinefrin kullanıldı. Uyarıcı ajanların PRP içindeki son konsantrasyonları ADP için 4 µM, epinefrin için 30 µM olarak ayarlandı.

Her iki uyarıcı ajan içinde agregasyon eğrilerinin altında kalan alanlar (EAA) değerlendirildi.

Değerlendirilen parametreler, gruplar arasında (pompa x pompa) ve grup içi farklı zaman dilimleri (AÖ x AS 1. saat x AS 1. gün x AS 4. gün) arasında karşılaştırıldı.

Sonuçlar, ölçülen bütün parametreler için;

1- Pompa ve pompa gruplarında ameliyat öncesi (AÖ), ameliyat sonrası (AS)1 gün ve 4 gün değişimleri karşılaştırılarak ve anlamlılıklarına bakılarak değerlendirildi.

2. Pompa ve pompa gruplarının AÖ ve AS % değişimleri karşılaştırılarak iki grup arasında bir fark olup olmadığı değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi uygulanmıştır. Gruplar arasında her bir zaman diliminde elde edilen ölçümlerin karşılaştırılması için yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. Her bir grup içindeki zaman dilimleri arasındaki ölçümlerin analizinde tekrarlı ölçümlerin varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan sonuçlar için çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

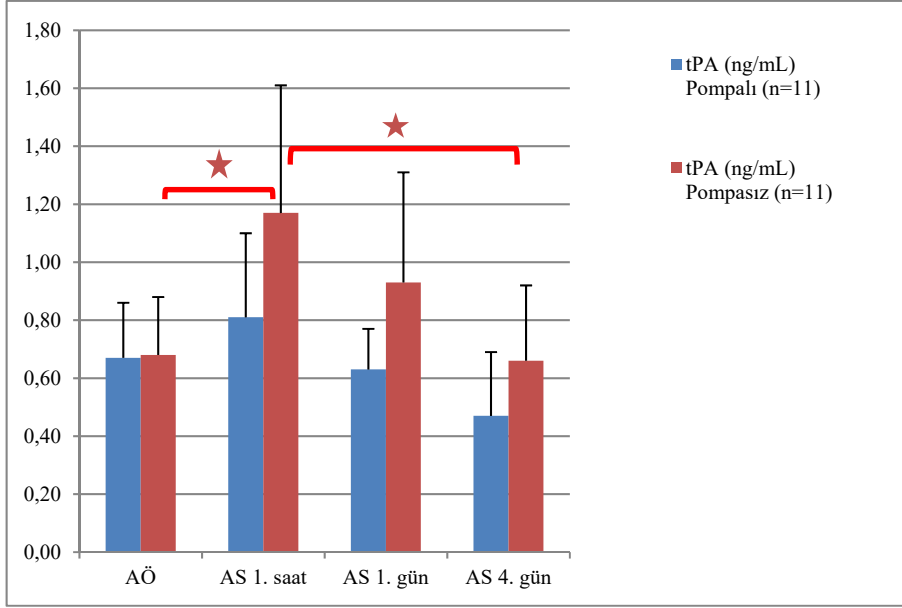
4.1. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) bulguları

Pompa koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesi (AÖ) ortalama t-PA antijen seviyesi $0,67 \pm 0,19$ ng/ml iken ameliyat sonrası (AS) 1. saatte $0,81 \pm 0,29$ ng/ml, 1. günde $0,63 \pm 0,14$ ng/ml, 4. günde $0,47 \pm 0,22$ ng/ml bulunmuştur. Ortalama t-PA antijen seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %29'luk bir artış gözlenirken, AS 1. günde %3'lük ve 4. günde %29'luk bir azalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1,2, Şekil 1).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama t-PA antijen seviyesi $0,68 \pm 0,20$ ng/ml iken AS 1. saatte $1,17 \pm 0,44$ ng/ml, 1. günde $0,93 \pm 0,38$ ng/ml, 4. günde $0,66 \pm 0,26$ ng/ml bulunmuştur. AÖ'ye göre ortalama t-PA antijen seviyesinde AS 1. saatte %82'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). AÖ'ye göre AS 1. günde %40'lık bir artış gözlenirken 4. günde %1'lik bir azalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AS 1. saatteki t-PA antijen seviyesi 4. günde anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 1,2, Şekil 1).

Tablo 1. Pompa ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün t-PA antijen seviyeleri.

	t-PA (ng/ml)	
	Pompa (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$0,67 \pm 0,19$ (0,42-1,00)	$0,68 \pm 0,20$ (0,46-1,00)
AS 1. saat	$0,81 \pm 0,29$ (0,48-1,54)	$1,17 \pm 0,44$ (0,55-2,02)
AS 1. gün	$0,63 \pm 0,14$ (0,43-0,86)	$0,93 \pm 0,38$ (0,57-1,89)
AS 4. gün	$0,47 \pm 0,22$ (0,22-1,07)	$0,66 \pm 0,26$ (0,37-1,19)



Şekil 14. Pumpalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün t-PA antijen seviyeleri. ★: Gruplar arası anlamlı fark (p<0,05)

Pumpalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde t-PA antijen seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldı. Pumpalı ve pompasız bypass sonrası 1. saatteki t-PA antijen seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulunmadı. AS 1. gün ve 4. günde t-PA antijen seviyelerindeki % değişimler ise anlamlı bulundu, pompasız gruptaki düşüş daha fazlaydı (p<0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Pumpalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki t-PA antijeni % değişim seviyelerinin karşılaştırılması.

	t-PA % Değişim		
	Pumpalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	0,29 ± 0,53 (-0,43-1,36)	0,82 ± 0,72 (-0,01-2,25)	p>0,05
1. gün	-0,03 ± 0,21 (-0,30-0,36)	0,40 ± 0,45 (-0,14-1,37)	p<0,05
4. gün	-0,29 ± 0,25 (-0,73-0,07)	-0,01 ± 0,29 (-0,38-0,66)	p<0,05

4.2. Üriner plazminojen aktivatörü (u-PA) bulguları

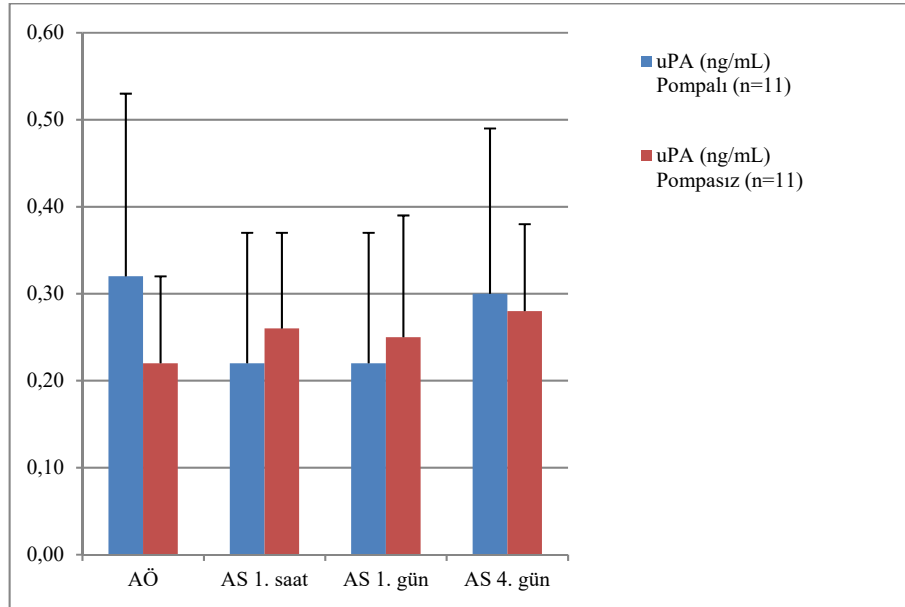
Pumpalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama u-PA antijen seviyesi $0,32 \pm 0,21$ ng/ml iken AS 1. saatte $0,22 \pm 0,15$ ng/ml, 1. günde $0,22 \pm 0,15$ ng/ml, 4. günde $0,30 \pm 0,19$ ng/ml bulunmuştur. Ortalama u-PA antijen seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %26'luk ve AS 1. günde %23'lük bir azalış gözlenirken 4. günde

%5'lik bir artma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3,4, Şekil 2).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama u-PA antijen seviyesi $0,22 \pm 0,10$ ng/ml iken AS 1. saatte $0,26 \pm 0,11$ ng/ml, 1. günde $0,25 \pm 0,14$ ng/ml, 4. günde $0,28 \pm 0,10$ ng/ml bulunmuştur. Ortalama u-PA antijen seviyesinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %39'luk, 1. günde %30'luk, 4. günde %53'lük bir artış gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 3,4, Şekil 2).

Tablo 3. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. Gün u-PA antijen seviyeleri.

	u-PA (ng/ml)	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$0,32 \pm 0,21$ (0,13-0,87)	$0,22 \pm 0,10$ (0,10-0,38)
AS 1. saat	$0,22 \pm 0,15$ (0,06-0,57)	$0,26 \pm 0,11$ (0,15-0,47)
AS 1. gün	$0,22 \pm 0,15$ (0,03-0,55)	$0,25 \pm 0,14$ (0,11-0,65)
AS 4. gün	$0,30 \pm 0,19$ (0,11-0,80)	$0,28 \pm 0,10$ (0,12-0,44)



Şekil 15. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün u-PA antijen seviyeleri.

Pompalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki u-PA antijen seviyelerindeki % değişimler

karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız bypass sonrası 1. saatteki u-PA antijen seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulundu pompalı grupta azalma pompasız grupta artış saptandı ($p<0,05$). AS 1. gün ve 4. gündeki u-PA antijen seviyelerindeki % değişimler ise anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki u-PA antijeni % değişim seviyelerinin karşılaştırılması.

	u-PA % Değişim		
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	-0,26 ± 0,37 (-0,83-0,41)	0,39 ± 0,77 (-0,55-1,77)	p<0,05
1. gün	-0,23 ± 0,50 (-0,81-0,53)	0,30 ± 0,71 (-0,68-1,67)	p>0,05
4. gün	0,05 ± 0,58 (-0,61-1,69)	0,53 ± 0,96 (-0,48-2,63)	p>0,05

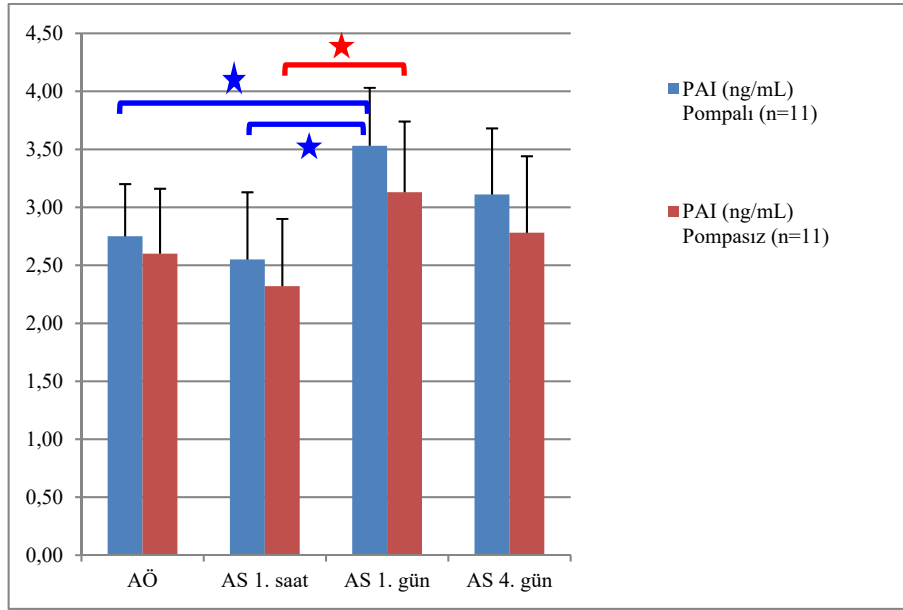
4.3. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) bulguları

Pompalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama PAI-1 antijen seviyesi $2,75 \pm 0,45$ ng/ml iken AS 1. saatte $2,55 \pm 0,58$ ng/ml, 1. günde $3,53 \pm 0,50$ ng/ml, 4. günde $3,11 \pm 0,57$ ng/ml bulunmuştur. Ortalama PAI-1 antijen seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %5'lik bir azalma görülmüş ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AS 1. günde %32'lik artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). AS 1. saat ile 1. gün arasındaki artışta anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). AÖ'ye göre 4. günde %15'lik bir artış görülmüştür. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5,6, Şekil 3).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama PAI-1 antijen seviyesi $2,60 \pm 0,56$ ng/ml iken AS 1. saatte $2,32 \pm 0,58$ ng/ml, 1. günde $3,13 \pm 0,61$ ng/ml, 4. günde $2,78 \pm 0,66$ ng/ml bulunmuştur. Ortalama PAI-1 antijen seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %8'lik bir azalma, AS 1. günde %24'lük artış, 4. günde %8'lik bir artış görülmüştür. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AS 1. saat ile AS 1.gün arasında görülen artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 5,6, Şekil 3).

Tablo 5. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün PAI-1 antijen seviyeleri.

	PAI-1 (ng/ml)	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	2,75 ± 0,45 (2,06-3,72)	2,60 ± 0,56 (1,69-3,92)
AS 1. saat	2,55 ± 0,58 (1,95-3,43)	2,32 ± 0,58 (1,63-3,44)
AS 1. gün	3,53 ± 0,50 (2,50-4,02)	3,13 ± 0,61 (2,14-4,01)
AS 4. gün	3,11 ± 0,57 (2,36-4,10)	2,78 ± 0,66 (1,93-4,00)



Şekil 16. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün PAI-1 antijen seviyeleri. ★★: Gruplar arası anlamlı fark (p<0,05)

Pompalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki PAI-1 antijen seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız bypass arasında PAI-1 antijen seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki PAI-1 antijeni % değişim seviyelerinin karşılaştırılması.

	PAI-1 % Değişim		
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	-0,05 ± 0,25 (-0,48-0,44)	-0,08 ± 0,27 (-0,37-0,39)	p>0,05
1. gün	0,32 ± 0,30 (0,03-0,88)	0,24 ± 0,27 (-0,14-0,68)	p>0,05
4. gün	0,15 ± 0,20 (-0,11-0,58)	0,08 ± 0,19 (-0,21-0,48)	p>0,05

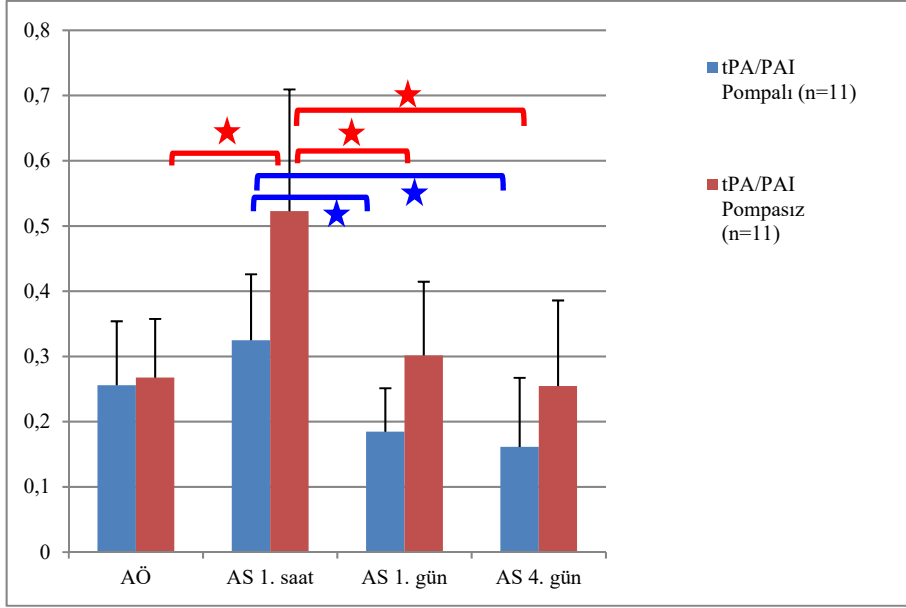
4.4. t-PA/PAI-1

Pompa koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama t-PA/PAI-1 oranı $0,26 \pm 0,10$ iken AS 1. saatte $0,32 \pm 0,10$, 1. günde $0,18 \pm 0,07$, 4. günde $0,16 \pm 0,11$ bulunmuştur. Ortalama t-PA/PAI-1 oranı AÖ'ye göre AS 1. saatte %50'lik bir artış, AS 1. günde %22'lik 4. günde %35'lik bir azalış göstermiştir. AS 1. saate göre AS 1. gün ve 4. günde değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 7,8, Şekil 4).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama t-PA/PAI-1 oranı $0,27 \pm 0,09$ iken AS 1. saatte $0,52 \pm 0,19$, 1. günde $0,30 \pm 0,11$, 4. günde $0,25 \pm 0,13$ bulunmuştur. Ortalama t-PA/PAI-1 oranı AÖ'ye göre AS 1. saatte %113 artış göstermiştir ($p < 0,05$). AÖ'ye göre AS 1. günde %16'lık bir artış, 4. günde %4'lük bir azalış bulunmuştur. Bu değişiklikler anlamlı değildir. AS 1. saat ile AS 1. gün ve 4. günde azalma anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 7,8, Şekil 4).

Tablo 7. Pompa ve pompa koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün t-PA/PAI-1 oranı.

	t-PA/PAI-1	
	Pompa (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$0,26 \pm 0,10$ (0,12-0,43)	$0,27 \pm 0,09$ (0,16-0,44)
AS 1. saat	$0,32 \pm 0,10$ (0,18-0,50)	$0,52 \pm 0,19$ (0,22-0,79)
AS 1. gün	$0,18 \pm 0,07$ (0,11-0,34)	$0,30 \pm 0,11$ (0,17-0,52)
AS 4. gün	$0,16 \pm 0,11$ (0,07-0,45)	$0,25 \pm 0,13$ (0,15-0,51)



Şekil 17. Pompaalı ve pompaız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün t-PA/PAI-1 oranı. ★ ★ : Gruplar arası anlamlı fark (p<0,05)

Pompaalı koroner bypass yapılan ile pompaız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde t-PA/PAI-1 oranındaki % değişimler karşılaştırıldı. Pompaalı ve pompaız bypass arasında 1. saatte t-PA/PAI-1 oranındaki % değişimler anlamlı bulunmadı. AS 1. gün ile 4. günde % değişimler anlamlıydı değişiklikler pompaalı grupta 1.saatten sonra 1. gün ve 4. günde azalma devam ederken pompaız grupta 1.saatteki artışı takiben 1. gün ve 4. günde düşüşler daha azdı, ameliyat öncesine göre benzer değerlerde idi.(p<0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Pompaalı ve pompaız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki t-PA/PAI-1 oranı % değişim seviyelerinin karşılaştırılması.

	t-PA/PAI-1 % değişim		
	Pompaalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	0,50 ± 0,86 (-0,48-2,06)	1,13 ± 0,98 (-0,29-2,50)	p>0,05
1. gün	-0,22 ± 0,26 (-0,63-0,26)	0,16 ± 0,35 (-0,33-0,73)	p<0,05
4. gün	-0,35 ± 0,27 (-0,83-0,05)	-0,04 ± 0,39 (-0,38-0,71)	p<0,05

4.5. D-Dimer bulguları

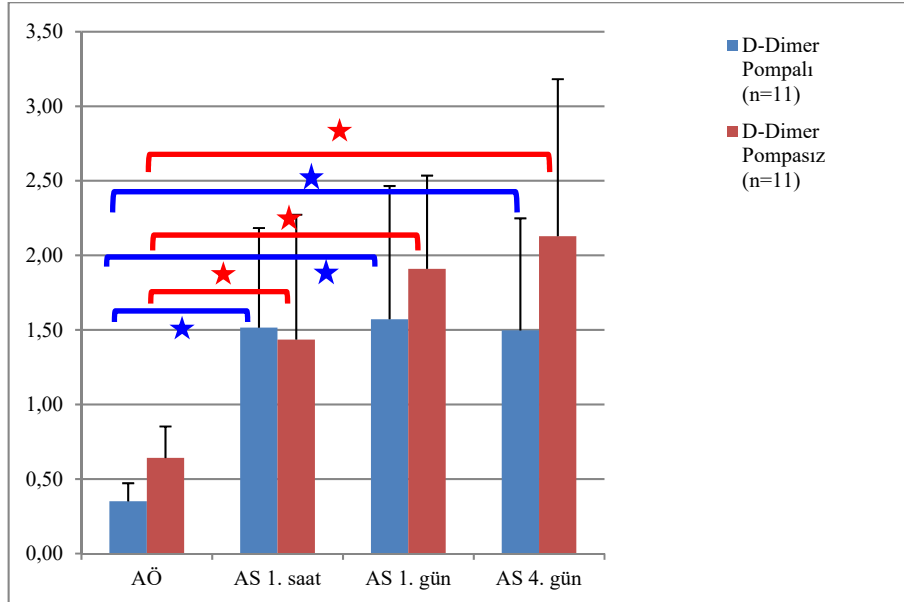
Pompaalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama D-Dimer seviyesi 0,35 ± 0,12 ng/ml iken AS 1. saatte 1,51 ± 0,67 ng/ml, 1. günde 1,57 ± 0,89 ng/ml, 4.

günde $1,50 \pm 0,75$ ng/ml bulunmuştur. Ortalama D-Dimer seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %342'lik, AS 1. günde %400'lük ve 4. günde %437'lik bir artma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 9,10, Şekil 5).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama D-Dimer seviyesi $0,64 \pm 0,21$ ng/ml iken ameliyat sonrası AS 1. saatte $1,43 \pm 0,84$ ng/ml, 1. günde $1,91 \pm 0,63$ ng/ml, 4. günde $2,13 \pm 1,05$ ng/ml bulunmuştur. D-Dimer seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %137'lik, AS 1. günde %214'lük ve 4. günde %249'luk bir artma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 9,10, Şekil 5).

Tablo 9. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün D-Dimer seviyeleri.

	D-Dimer (ng/ml)	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$0,35 \pm 0,12$ (0,17-0,57)	$0,64 \pm 0,21$ (0,29-1,02)
AS 1. saat	$1,51 \pm 0,67$ (0,46-2,41)	$1,43 \pm 0,84$ (0,76-3,42)
AS 1. gün	$1,57 \pm 0,89$ (0,72-3,70)	$1,91 \pm 0,63$ (1,32-3,04)
AS 4. gün	$1,50 \pm 0,75$ (0,67-3,12)	$2,13 \pm 1,05$ (1,08-3,85)



Şekil 18. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün D-Dimer seviyeleri. ★ ★: Gruplar arası anlamlı fark ($p < 0,05$).

Pompaalı koroner bypass yapılan ile pompaız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde D-dimer seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldı. Pompaalı ve pompaız bypass yapılanlar arasında 1. saatteki D-Dimer seviyelerindeki % değişimlerde anlamlı fark bulundu pompaalı gruptaki artış daha fazlaydı ($p<0,05$). AS 1. gün ve 4. günde D-Dimer seviyelerindeki % değişimler ise anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Pompaalı ve pompaız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki D-Dimer % değişim seviyelerinin karşılaştırılması.

	D-Dimer % değişim		
	Pompaalı (n=11)	Pompaız (n=11)	p
1. saat	3,42 ± 1,68 (1,00-7,00)	1,37 ± 1,27 (0,21-3,75)	$p<0,05$
1. gün	4,00 ± 3,30 (0,26-12,70)	2,14 ± 0,96 (0,78-3,76)	$p>0,05$
4. gün	4,37 ± 4,88 (0,25-17,35)	2,49 ± 1,61 (0,80-5,50)	$p>0,05$

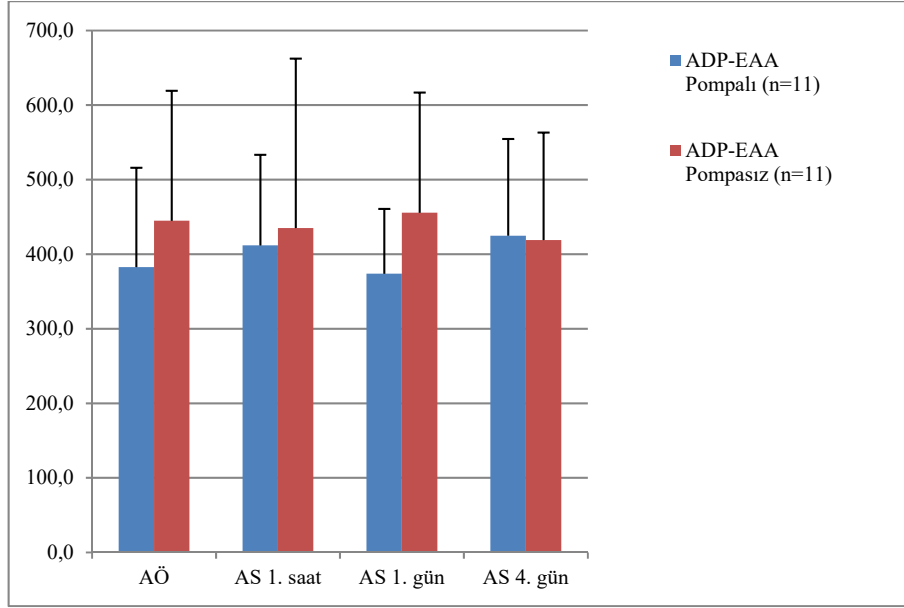
4.6. ADP ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin altındaki alan (EAA) bulguları

Pompaalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ ADP ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin altındaki alan (EAA) seviyesi $382,7 ± 133,2$ iken AS 1. saatte $411,7 ± 121,6$, 1. günde $373,8 ± 86,9$, 4. günde $424,7 ± 129,8$ bulunmuştur. EAA seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %19'luk, 1. günde %12'lik ve 4. günde %32'lik bir artma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 11,12, Şekil 6).

Pompaız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ADP ile uyarılan agregasyon grafiklerindeki EAA seviyesi $444,8 ± 174,4$ iken AS 1. saatte $435,1 ± 227,3$, 1. günde $455,5 ± 161,3$, 4. günde $419,0 ± 144,1$ bulunmuştur. EAA seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %3'lük bir azalma gözlenirken, AS 1. günde %16'luk ve 4. günde %34'lük bir artma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 11,12, Şekil 6).

Tablo 11. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün ADP ile uyarılan agregasyon eğrilerinin altındaki alan seviyeleri.

	ADP-EAA	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	382,7 ± 133,2 (138-567)	444,8 ± 174,4 (124-719)
AS 1. saat	411,7 ± 121,6 (211-591)	435,1 ± 227,3 (102-693)
AS 1. gün	373,8 ± 86,9 (240-539)	455,5 ± 161,3 (253-726)
AS 4. gün	424,7 ± 129,8 (142-546)	419,0 ± 144,1 (180-584)



Şekil 19. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün ADP ile uyarılan agregasyon eğrilerinin altındaki alan seviyeleri.

Pompalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki ADP ile uyarılan EAA seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız bypass arasında EAA seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki ADP ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin EAA % değişim seviyeleri

	ADP-EAA % değişim		
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	0,19 ± 0,59 (-0,26-1,86)	-0,03 ± 0,45 (-0,74-0,85)	p>0,05
1. gün	0,12 ± 0,58 (-0,55-1,63)	0,16 ± 0,64 (-0,57-1,73)	p>0,05
4. gün	0,32 ± 0,94 (-0,59-2,96)	0,34 ± 1,36 (-0,75-3,71)	p>0,05

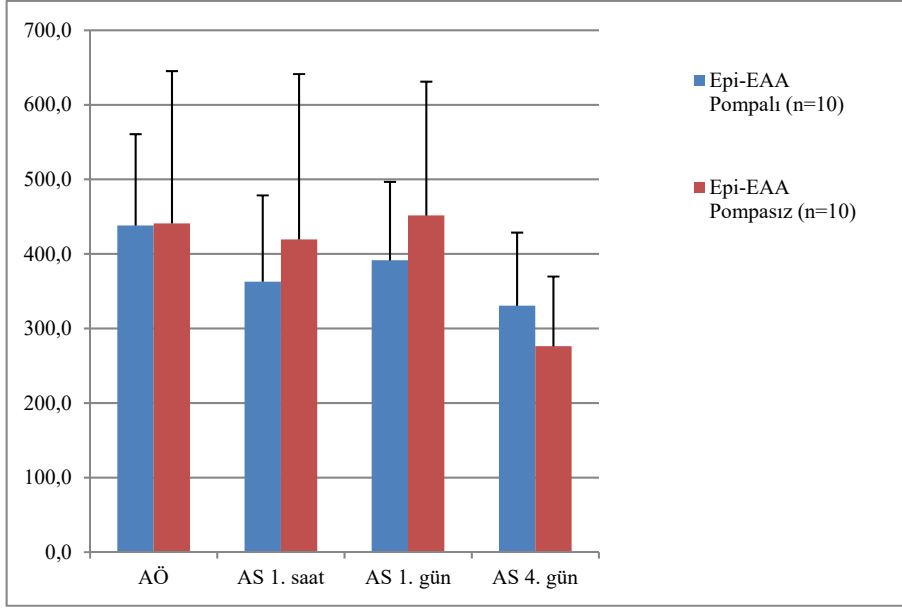
4.7. Epinefrin ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin altındaki alan (EAA) bulguları

Pompaı koroner bypass yapılan hastaların AÖ Epinefrin ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin EAA seviyesi $438,0 \pm 122,7$ iken AS 1. saatte $362,8 \pm 115,7$, 1. günde $391,4 \pm 105,3$, 4. günde $330,4 \pm 98,2$ bulunmuştur. EAA seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %16'lık, AS 1. günde %5'lik ve 4. günde %16'lık bir azalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 13,14, Şekil 7).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ Epinefrin ile uyarılan agregasyon grafiklerindeki EAA seviyesi $440,9 \pm 204,3$ iken AS 1. saatte $419,4 \pm 221,9$, 1. günde $451,5 \pm 179,5$, 4. günde $276,1 \pm 93,5$ bulunmuştur. EAA seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %4'lük bir azalma, AS 1. günde %16'lık bir artış ve 4. günde %12'lik bir azalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 13,14, Şekil 7).

Tablo 13. Pompaı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün Epinefrin ile uyarılan agregasyon eğrilerinin altındaki alan seviyeleri.

	Epi-EAA	
	Pompaı (n=10)	Pompasız (n=10)
AÖ	$438,0 \pm 122,7$ (230-593)	$440,9 \pm 204,3$ (189-698)
AS 1. saat	$362,8 \pm 115,7$ (182-523)	$419,4 \pm 221,9$ (186-727)
AS 1. gün	$391,4 \pm 105,3$ (242-592)	$451,5 \pm 179,5$ (209-727)
AS 4. gün	$330,4 \pm 98,2$ (200-492)	$276,1 \pm 93,5$ (146-404)



Şekil 20. Pompaalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün Epinefrin ile uyarılan agregasyon eğrilerinin altındaki alan seviyeleri.

Pompaalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki Epinefrin ile uyarılan EAA seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldı. Pompaalı ve pompasız bypass arasında EAA seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Pompaalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki Epinefrin ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin EAA % değişim seviyeleri.

	Epi-EAA % değişim		
	Pompaalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	-0,16 ± 0,17 (-0,39-0,13)	-0,04 ± 0,29 (-0,70-0,25)	p>0,05
1. gün	-0,05 ± 0,30 (-0,55-0,33)	0,16 ± 0,57 (-0,62-1,04)	p>0,05
4. gün	-0,16 ± 0,49 (-0,52-1,14)	-0,12 ± 0,72 (-0,79-1,14)	p>0,05

4.8. Trombosit sayısı bulguları

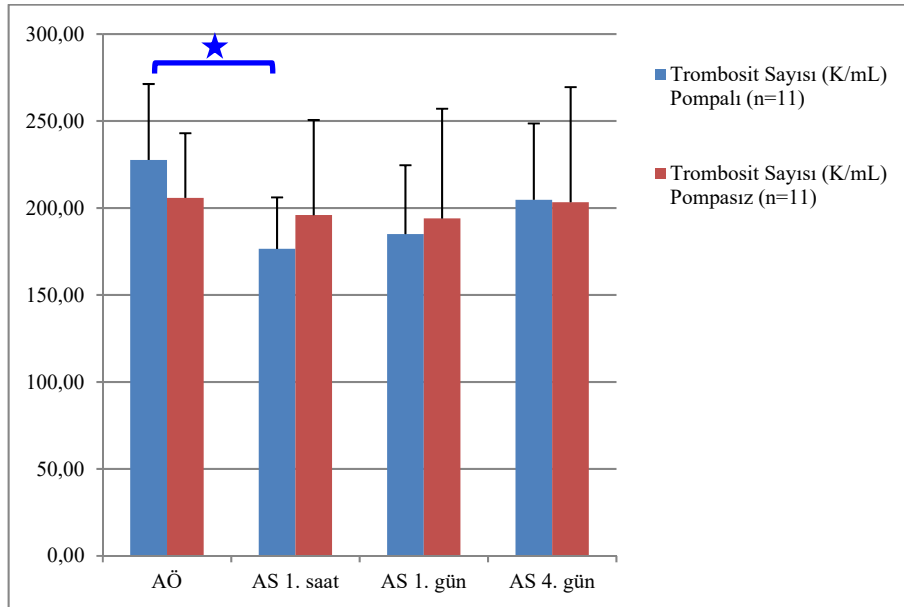
Pompaalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama trombosit sayısı 227,6 ± 43,7 K/ml iken AS 1. saatte 176,5 ± 29,6 K/ml, 1. günde 185,0 ± 39,6 K/ml, 4. günde 204,7 ± 43,9 K/ml bulunmuştur. Ortalama trombosit sayısında AÖ'ye göre AS 1. saatte %21'lik anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p<0,05). AS 1. günde %17'lik,

4. günde %9'luk bir azalış gözlenmesine rağmen bu azalışlar AÖ'ye göre anlamlı değildir (Tablo 15,16, Şekil 8).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama trombosit sayısı $205,8 \pm 37,2$ K/ml iken AS 1. saatte $195,9 \pm 54,7$ K/ml, 1. günde $194,0 \pm 63,1$ K/ml, 4. günde $203,3 \pm 66,2$ K/ml bulunmuştur. Trombosit sayısında AÖ'ye göre AS 1. saatte %4'lük, AS 1. günde %6'luk ve 4. günde %1'lik bir azalış gözlenmiştir. (Tablo 15,16, Şekil 8).

Tablo 15. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün trombosit sayıları.

	Trombosit Sayısı (K/ml)	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$227,6 \pm 43,7$ (162-322)	$205,8 \pm 37,2$ (131-282)
AS 1. saat	$176,5 \pm 29,6$ (133-214)	$195,9 \pm 54,7$ (126-344)
AS 1. gün	$185,0 \pm 39,6$ (125-237)	$194,0 \pm 63,1$ (144-369)
AS 4. gün	$204,7 \pm 43,9$ (146-271)	$203,3 \pm 66,2$ (139-348)



Şekil 21. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün trombosit sayıları. ★: Gruplar arası anlamlı fark ($p < 0,05$).

Pompalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki trombosit sayılarındaki % değişimler karşılaştırıldı. Ameliyat öncesine göre pompalı gruptaki 1. saatteki azalma pompasız

gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). Ameliyat sonrası 1. Gün ve 4. Gündeki değişimler anlamlı değildi. (Tablo 16).

Tablo 16. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki trombosit sayılarındaki % değişim seviyeleri.

	Trombosit % değişim		
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	-0,21 ± 0,14 (-0,41-0,03)	-0,04 ± 0,22 (-0,42-0,37)	$p<0,05$
1. gün	-0,17 ± 0,20 (-0,48-0,22)	-0,06 ± 0,20 (-0,33-0,31)	$p>0,05$
4. gün	-0,09 ± 0,19 (-0,35-0,19)	-0,01 ± 0,26 (-0,35-0,60)	$p>0,05$

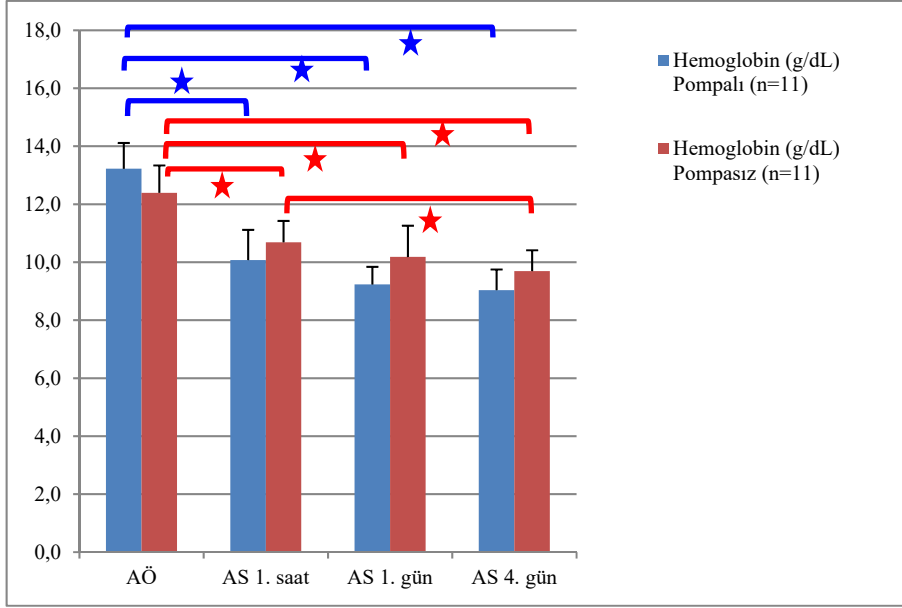
4.9. Hemoglobin bulguları

Pompalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ ortalama hemoglobin miktarı $13,2 \pm 0,9$ g/dl iken, AS 1. saatte $10,1 \pm 1,0$ g/dl, 1. günde $9,2 \pm 0,6$ g/dl, 4. günde $9,0 \pm 0,7$ g/dl bulunmuştur. Ortalama hemoglobin miktarında AÖ'ye göre AS 1. saatte %24'lük, AS 1. günde %30'luk ve 4. günde %31'lik bir azalış gözlenmiştir. Değişikliklerin tamamı anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 17,18, Şekil 9).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ hemoglobin miktarı $12,4 \pm 0,9$ g/dl iken, AS 1. saatte $10,7 \pm 0,7$ g/dl, 1. günde $10,2 \pm 1,1$ g/dl, 4. günde $9,7 \pm 0,7$ g/dl bulunmuştur. Hemoglobin miktarında AÖ'ye göre AS 1.saatte %14'lük, AS 1. günde %18'lik ve 4. günde %21'lik bir azalış gözlenmiştir. Değişikliklerin tamamı anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 17,18, Şekil 9).

Tablo 17. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün hemoglobin seviyeleri.

	Hemoglobin (g/dl)	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$13,2 \pm 0,9$ (11,8-14,5)	$12,4 \pm 0,9$ (11,1-13,8)
AS 1. saat	$10,1 \pm 1,0$ (8,0-11,1)	$10,7 \pm 0,7$ (9,3-11,8)
AS 1. gün	$9,2 \pm 0,6$ (8,4-10,2)	$10,2 \pm 1,1$ (7,9-11,6)
AS 4. gün	$9,0 \pm 0,7$ (8,0-10,2)	$9,7 \pm 0,7$ (8,4-10,8)



Şekil 22. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün hemoglobin seviyeleri. ★★: Gruplar arası anlamlı fark (p<0,05).

Pompalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki hemoglobin seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız bypass arasında hemoglobin seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulundu pompalı grupta düşüş daha çok saptandı (p<0,05). (Tablo 18).

Tablo 18. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki hemoglobin seviyelerindeki % değişim.

	Hgb % değişim		
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	-0,24 ± 0,08 (-0,37- -0,11)	-0,14 ± 0,05 (-0,23- -0,05)	p<0,05
1. gün	-0,30 ± 0,07 (-0,40- -0,18)	-0,18 ± 0,08 (-0,34- -0,05)	p<0,05
4. gün	-0,31 ± 0,06 (-0,41- -0,20)	-0,21 ± 0,07 (-0,32- -0,11)	p<0,05

4.10. Hemotokrit bulguları

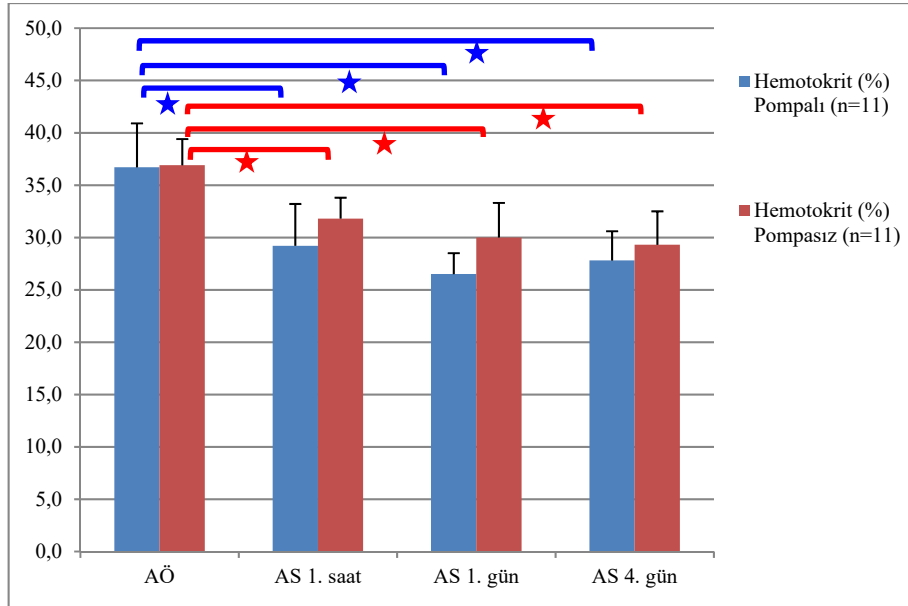
Pompalı koroner bypass yapılan hastaların AÖ hemotokrit düzeyleri $36,7 \pm 4,2$ iken AS 1. saatte $29,2 \pm 4,0$, 1. günde $26,5 \pm 2,0$, 4. günde $27,8 \pm 2,8$ bulunmuştur. Hemotokrit düzeyinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %19'luk ve AS 1.

günde %27'lik, 4. günde %23'lük bir azalış gözlenmiştir. AÖ'ye göre değişikliklerin tamamı anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 19,20, Şekil 10).

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ hemotokrit düzeyleri $36,9 \pm 2,5$ iken AS 1. saatte $31,8 \pm 2,0$, 1. günde $30,0 \pm 3,3$, 4. günde $29,3 \pm 3,2$ bulunmuştur. Hemotokrit düzeyinde AÖ'ye göre AS 1.saatte %14'lük ve AS 1. günde %18'lik, 4. günde %20'lik bir azalış gözlenmiştir. Değişikliklerin tamamı anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 19,20, Şekil 10).

Tablo 19. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün hemotokrit seviyeleri.

	Hemotokrit (%)	
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)
AÖ	$36,7 \pm 4,2$ (27,5-42,1)	$36,9 \pm 2,5$ (33,7-40,7)
AS 1. saat	$29,2 \pm 4,0$ (22,7-37,0)	$31,8 \pm 2,0$ (28,4-34,2)
AS 1. gün	$26,5 \pm 2,0$ (23,8-29,8)	$30,0 \pm 3,3$ (23,0-34,0)
AS 4. gün	$27,8 \pm 2,8$ (23,2-31,2)	$29,3 \pm 3,2$ (25,9-36,3)



Şekil 23. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün hemotokrit seviyeleri. . ★ ★Gruplar arası anlamlı fark ($p<0,05$).

Pompalı koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki hemotokrit seviyelerindeki % değişimler

karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız bypass arasında hemotokrit seviyelerindeki % değişimler anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 20).

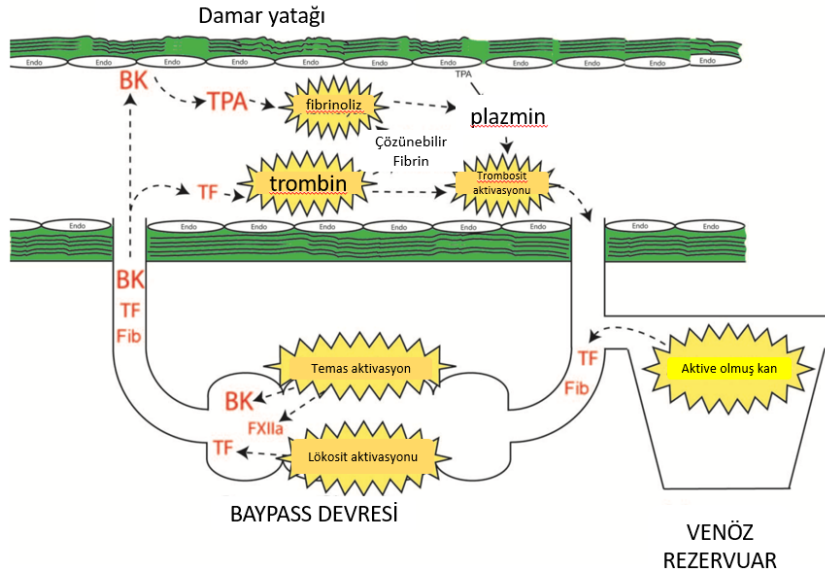
Tablo 20. Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların ameliyat öncesine göre, ameliyattan 1 saat, 1 gün ve 4 gün sonraki hemotokrit seviyelerindeki % değişim.

	Hct % değişim		
	Pompalı (n=11)	Pompasız (n=11)	p
1. saat	-0,19 ± 0,16 (-0,38-0,11)	-0,14 ± 0,06 (-0,23- -0,06)	p>0,05
1. gün	-0,27 ± 0,13 (-0,41-0,05)	-0,18 ± 0,10 (-0,35-0,00)	p>0,05
4. gün	-0,23 ± 0,14 (-0,45-0,09)	-0,20 ± 0,10 (-0,33-0,01)	p>0,05

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kardiyopulmoner bypass (pompalı), klasik konvansiyonel koroner bypass cerrahisinde kullanılan, ameliyat sırasında ve sonrasında hemostazın önemli ölçüde bozulmasına neden olan, karmaşık, ancak yaygın uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntemde yabancı yüzey ile temas, pompanın mekanik travma etkisi, pompanın vücutta oluşturduğu pulsasyonlu olmayan akımı, hemodilüsyon, heparinizasyon derecesi, farmakolojik ajanların yoğun kullanımı, bu ajanların klirensi, kan kaybı, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, bu karmaşayı yaratır. Bu karmaşık sistemin hemostatik ve fibrinolitik sistemi etkilediğine dair birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

KPB cerrahisinde, kanın endotelial olmayan yabancı yüzey (pompa hattı) ile teması trombin ve devamında fibrin oluşumuna neden olur (Şekil 24). Daha sonra endotelial hücreden t-PA'nın salınımının arttığı ve plazminojenin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Edmunds, 2010). Ayrıca, pompa hatlarında ve pompa bileşenlerinde fibrin varlığı da gösterilmiştir (Bonk ve ark, 2009 ve Hoshino ve ark, 2018). Fibrin bir yandan oluşurken, diğer yandan fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile yıkılır. Fibrini yıkmak için t-PA'da belirgin bir artış görülür. D-dimerde artış fibrin yıkımının bir göstergesidir. KPB cerrahisinde yüzeye tutunan fibrin, t-PA'nın dolayısıyla plazminojenin aktivasyonu için bir alan yaratır. KPB başlangıcından kısa bir süre sonra plazmin oluşumunda 10-100 kat artış olduğu, buna bağlı olarak da fibrin yıkım ürünlerinde 10-20 kat artış olduğu gösterilmiştir (Chandler ve Velan, 2004).



Şekil 24. Bypass uygulanan damar yatağı (Sniecinski, 2011).

KPB'nin başlamasından 5 dakika sonra, “trombin patlaması”nın yaşandığı trombin oluşumunun 20 kat arttığı gösterilmiştir. Bu artışın ameliyatın kendisine bağlı olmayıp, kanın bypass devresi ile temas etmesine bağlı, spesifik veya hemostatik olmayan bir süreçle ilgili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, daha çok çözünebilir fibrin oluşmaktadır. Fibrin oluşumu başlangıçta t-PA salınımını arttırırken aynı zamanda PAI-1 salınımına da yol açmaktadır. Başlangıçta t-PA'daki artış PAI-1 artışından daha fazladır (Chandler ve Velan, 2003b).

Pompalı koroner bypass yaptığımız hastaların t-PA düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %29'luk anlamlı olmayan bir artış, birinci günde %3'lük, 4. günde ise %29'luk yine anlamlı olmayan azalma saptanmıştır. Bu bulgular, Chandler ve ark. (2003b), Edmunds ve ark.'nın (2010) çalışmalarıyla uyumludur. Pompasız koroner bypass yapılan hastaların, t-PA düzeylerinde, AÖ'ye göre AS 1. saatte %82'lik anlamlı bir artış görülürken, AS 1. günde %40'lık artış, 4. günde %1'lik azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AS 1. saatteki artış ile 4. gündeki azalma arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Yani t-PA seviyesinde pompasız bypass ameliyatında hızlı bir artış ve hızlı bir düşüş görülmektedir. Doku faktörü ile aktive olan trombin oluşumu t-PA seviyesinde hızlı bir artışa sebep olabilir. Hem pompalı hem de pompasız bypass ameliyatlarında t-PA artmaktadır. Pompalı bypass ameliyatında 1. saatte hemodilüsyonla maskelenen artış pompasız bypass

ameliyatında hemodilüsyon olmamasına bağlı olarak anlamlı bir artış olarak görülmektedir. Pompalı ve pompasız koroner bypass uygulanan hastaların AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki t-PA antijen seviyelerindeki % değişimler karşılaştırıldığında 1. ve 4. gündeki azalış oranları pompalıya göre pompasızda anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$).

KPB kullanılmayan ameliyatta, temas aktivasyonuna sebep olacak bir durum yoktur. Bundan dolayı trombin oluşumunda erken bir zirve beklenmez. Fibrin yokluğuna bağlı olarak da fibrinolitik sistemin aktivasyonunda KPB kullanılan ameliyatlarda olduğu kadar artış beklenmez. Yapılan bir çalışmada, pompasız bypass yapılan hastalarda, trombin oluşumunda artışın daha az olduğu ifade edilmektedir (Vallely ve ark, 2009). Bununla birlikte, bir başka çalışmada pompalı ve pompasız bypass ameliyatında, doku faktörü yolunun eşit aktivasyonu nedeni ile ameliyat sonrası 24 saat içinde trombin oluşumu ve fibrinolitik aktivite artışı eşit bulunmuştur (Casati ve ark, 2001).

Çalışmalarda genellikle trombosit aktivasyonu ve trombosit fonksiyon bozukluğunun pompasız bypass olan hastalarda daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum pompasız bypass olan hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde daha az olası bir protrombotik durumla karşılaşabilecekleri anlamına geldiği gösterilmiştir. (Ballotta ve ark, 2007; Untch ve ark, 2008). Artmış bu protrombotik durumun hem pompasız hem de pompalı bypass ameliyatlarında ameliyattan 1 ay sonrasına kadar sürebildiği ileri sürülmüştür (Puskas ve ark, 2004).

Pompalı koroner bypass yaptığımız hastaların u-PA düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %26, 1. günde %23, 4. günde %5'lik anlamlı olmayan azalmalar saptandı. Bu azalmalar büyük bir olasılıkla hemodilüsyona bağlı azalmalardır. Spannagl (1995) ve Valen (1994), yaptıkları çalışmalarda u-PA seviyesinde ya değişiklik olmadığı ya da düşme olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Pompasız koroner bypass yapılan hastaların u-PA düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %39, 1. günde %30, 4. günde %53'lük anlamlı olmayan artışlar görüldü.

Pompalı koroner bypass yaptığımız hastaların PAI-1 düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %5 azalma, 4. günde ise %15'lik anlamlı olmayan artış saptanmıştır. AÖ'ye göre AS 1. günde ise %32'lik anlamlı bir artış görüldü.

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların PAI-1 düzeylerinde AÖ'ye göre ameliyat sonrası 1. saatte %8, AS 1. günde %24, 4. günde %8'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece AS 1. saate göre 1. günde anlamlı bir artış görülmüştür. Pompalı ve pompasız koroner bypass uygulanan hastaların AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki PAI-1 antijen seviyesindeki % değişimler karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişim görülmedi.

Pompalı koroner bypass yaptığımız hastaların t-PA/PAI-1 düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %50'lik bir artış, birinci günde %22'lik bir azalma ve 4. günde %35'lik anlamlı olmayan azalmalar saptanmıştır. Bununla birlikte AS 1. gündeki t-PA/PAI-1 oranı ile AS 1. ve 4. günlerdeki t-PA/PAI-1 oranında anlamlı derecede azalma görülmüştür.

Pompasız koroner bypass yapılan hastaların t-PA/PAI-1 düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %113'lük anlamlı bir artış, AS 1. günde %16'lık artış, 4. günde %4'lük azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AS 1. saate göre 1. gün ve 4. günde de anlamlı azalışlar bulunmaktadır. Pompalı ve pompasız koroner bypass uygulanan hastaların AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gündeki t-PA/PAI-1 antijen seviyesindeki % değişimler karşılaştırıldığında pompasız koroner bypass uygulanan grupta pompalı gruba göre 1. ve 4. gündeki değişimler anlamlıydı ($p < 0,05$).

Travma ve endotel hasarında t-PA artışı PAI-1 artışından daha hızlı olmaktadır. Pompalı koroner bypass ameliyatlarında da pompanın karışık düzeni içinde t-PA ve PAI-1 artışı olmaktadır. Ancak pompa içindeki sıvı ile karışması sonucu ortaya çıkan hemodilüsyon değerlerin azalmasına neden olmaktadır. PAI-1'deki artış t-PA'ya göre daha yavaş seyrettiği için pompalı koroner bypass ameliyatlarında AS 1. saatte hemodilüsyona rağmen t-PA/PAI-1 yüksek görülmektedir.

KPB'nin başlamasıyla beraber gelişen olaylar zinciri muhtemelen trombin seviyesindeki artış ve oluşan çözünebilir fibrinin ardından t-PA'nın yükselmesine ve takiben PAI-1 artışına neden olmaktadır. Chandler ve Velan (2003a) t-PA seviyesindeki artışın KPB'nin 5. dakikasında 6 kat arttığını ve hep yükselmeye devam ettiğini PAI-1 seviyesinin KPB'nin bitimine kadar artmayıp ameliyat sonrası 2. saatte 15 kat arttığını, ameliyat sonrası t-PA seviyesinin artmaya devam etmesine rağmen PAI-1 artışı nedeni ile t-PA/PAI-1 oranının azaldığını ifade etmektedirler.

Yapılan çalışmalarda koagulasyonu ve fibrinolizisi değerlendirmek için çoğunlukla fibrin yıkım ürünleri (d-dimer) değerlendirilmiştir. Englberger ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada pompalı ve pompasız koroner bypass ameliyatlarında prokoagulan ve fibrinolitik aktiviteyi karşılaştırmak için hem fibrin monomerlerine hem de d-dimer seviyelerine bakmışlar ve sonuçları karşılaştırmışlar. Karşılaştırmayı yaparken hemodilüsyonu normalize edecek (devre dışı bırakacak) bir formül uygulamışlar, hematokrit değişimi ile karşılaştırılarak doğruluk derecesini test edip değerlendirmişlerdir. Sonuçta pompalı grupta d-dimer seviyesini ameliyat sonrası ve takip eden 2. 6. ve 18. saatlerde anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Pompasız grupta ise d-dimer seviyesi sadece ameliyat sonrası 18. saatte anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışma hem gruplar arası farklılığı ortaya koyması hem de teorik olarak fibrin yıkım ürünlerini ölçmenin fibrin oluşumu hakkında bir fikir verdiği düşüncesini sayısal olarak ortaya koyması açısından önemlidir.

D-dimer artışı kalp cerrahisi dışında da saptanmıştır. Demiryas ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmada laparoskopik ve açık kolesistektominin karşılaştırılmasında birçok parametre ile beraber d-dimerde bakmışlar. D-dimer her iki grupta da ameliyat sonrası 1. ve 24. saatlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu artışın genel anestezi alan hastalarda kas tonusunun kaybolması ve vazodilatasyona bağlı staz sonucu olabileceği düşünülmüştür. Etkenin genel anestezi olup olmayacağı konusunda yapılan bir çalışma oldukça fikir vericidir. Yachi ve ark. (2010) pompasız bypass ameliyatı yaptıkları hastaları genel anestezi verilen ve verilmeyip uyanık yapılan iki gruba ayırmışlardır. Çalışmada ameliyat sonrası 5. günde: trombosit sayımı, protrombin zamanı, aktive edilmiş tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, d-dimer, trombin, trombin-antitrombinIII kompleksi, α 2-plazmin inhibitor-plazmin kompleksi, protrombin fragman 1, 2, trombomodulin, β -tromboglobulin ve platelet faktör-4'e bakmışlardır. Genel anestezi ile çalışan kalpte bypass yapılan hastalarda Ameliyat sonrası 5. günde fibrin yıkım ürünleri, d-dimer, α 2-plazmin inhibitor-plazmin kompleksi, protrombin fragman 1, 2 seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu 5. gündeki farklılığı oluşturan tek değişkenin, genel anestezi olduğu üzerinde durulmuştur. Bu da genel anestezinin Virchow triadının bir komponenti olan staza neden olarak, koagulasyona eğilimi tetiklediğini düşündürmektedir.

Pompa koroner bypass yaptığımız hastaların d-dimer seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %342'lik, AS 1. günde %400'lük ve 4. günde %437'lik bir artma gözlenmiştir. Bu değişikliklerin hepsi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgular, Chandler ve ark.'nın (2003b), Edmunds ve ark.'nın (2010) çalışmalarıyla uyumludur. Pompasız koroner bypass yapılan hastaların d-dimer seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saatte %137'lik, AS 1. günde %214'lük ve 4. günde %249'lük bir artış gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Pompa koroner bypass yapılan ile pompasız koroner bypass yapılan hastaların, AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde d-dimer seviyelerindeki % değişimler karşılaştırılmıştır. Pompa ve pompasız bypass yapılanlar arasında 1. saatteki d-dimer seviyelerindeki % değişimlerde anlamlı fark bulunmuştur. Pompa grubundaki d-dimer değişimi pompasız gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). AS 1. gün ve 4. günde d-dimer seviyelerindeki % değişimler de ise anlamlı bir fark yoktu.

Chandler ve Velan (2004), Ray ve ark (1994) ve Lu ve ark (1994) yaptıkları çalışmalarda, Ameliyat sonrası hipofibrinolitik bir durumun da olabileceğini, PAI-1'in KPB'daki seviyesinin başlangıçta t-PA'dan çok daha düşük olsa da, ameliyattan 2 saat sonra salgılanmasının 15 kat artabileceğini göstermişlerdir. Bu artışın koroner greft tıkanıklığı riskinin artmasıyla ilişkili olabileceği ve AS ilk gün boyunca devam edebileceği ifade edilmektedir (Freyburger ve ark, 1993). Hastaların yaklaşık üçte birinde AS PAI-1 artışının görülmediği vakaların varlığı da ifade edilmektedir (Chandler ve ark, 1995). Bu bireysel farklılıklar, hastaların bir kısmının kanama, bir kısmının da tromboz riski altında olduğunu ve tedavi protokolünün hastanın durumuna göre ayarlanmasının önemini göstermesi açısından son derece önemlidir.

Pompa ve pompasız koroner bypass sonrası hemoglobin seviyelerinde AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. ve 4. günde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Pompa grubundaki azalmalar pompasız gruba göre daha fazladır. Bunun hemodilüsyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hematokrit değerlerinde pompa grubunda AÖ'ye göre AS 1. saatte %19, 1. günde %27, 4. günde %23'lük anlamlı azalmalar görüldü. Bu azalmalar pompa grubunda pompa hatlarında bulunan sıvının dolaşıma katılmasına bağlı olarak daha fazlaydı. Her iki grupta da intravenöz sıvı verilmesine bağlı olarak hematokrit

seviyesi düşük bulundu. Pompalı veya pompasız koroner bypass uygulanan hastalarda hemostaz veya fibrinolitik aktivitenin değerlendirilmesinde hematokrit değişimleri dikkate alınarak uygulanan bir formülle hemodilüsyonun etkisi minimize edilmeye çalışılmıştır (Englberger ve ark. 2004).

Pompalı koroner bypass yapılan hastaların, ADP ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin altındaki alan (EAA) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AÖ'ye göre %12 ila %32 arasında bir değişim gözlenmiştir. Pompasız koroner bypass yapılan hastalarda ise bu değişiklikler yine istatistiksel olarak anlamlı olmayarak AÖ'ye göre %-3 ila %34 arasında bir değişim göstermiştir. Her iki yöntem arasında da istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır.

Epinefrin ile uyarılan trombositlerin agregasyon eğrilerinin altındaki alanlar, ADP'dekine benzer değişimler göstermiştir. Pompalı koroner bypass yapılan hastalar için AÖ'ye göre değişimler %5 ila %16 arasında, pompasız koroner bypass yapılan hastalar için bu değişimler %-12 ila %16 arasında bulunmuştur. Yine yöntemler arası bir fark bulunamamıştır.

Trombosit agregasyon eğrilerinde dikkati çeken en önemli durum özellikle ADP ile uyarılan agregasyonlarda disagregasyonun gözlenmesidir. Özellikle AS ölçümlerin çoğunda disagregasyon gözlenmiştir. Bu durum trombosit inhibisyonunun bir göstergesi olduğuna göre ameliyattan sonra 4. güne kadar trombosit inhibisyonu devam etmektedir.

Dikkat çeken ikinci en önemli durum bireysel farklılıkların çok geniş bir aralıkta gözlenmesidir. Bu durum, hasta sayımızın az olmasıyla beraber, değişim olsa da bu değişimlerin anlamlı olmasına yetmemiştir.

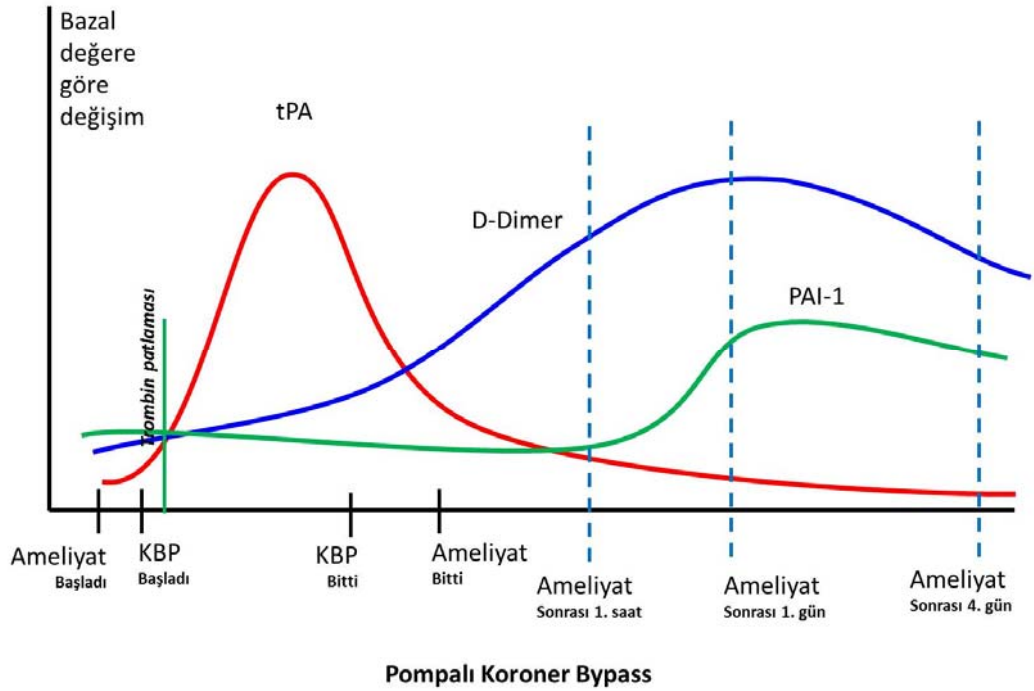
Velik-Salchner ve arkadaşlarının (2009) yapmış oldukları çalışmada ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası protamin verildikten sonra 15. dk ve 3. saatte ADP ile uyarılan agregasyonun maksimum agregasyon değerlerinin düştüğünü göstermişlerdir. 48 kişilik hasta grubunda yaptıkları bu çalışmanın sonuçlarında minimum ve maksimum değerlerin bizim çalışmamızdaki gibi çok geniş bir aralıkta yayıldığı gözlenmektedir.

Değişkenin çok geniş bir aralıkta yayılması o değişken hakkında yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Özellikle pompalı koroner bypasssta, uzun süre heparin ile baskı altında tutulan hemostatik mekanizma trombositleri de çok bariz bir şekilde

inhibe etmektedir. Zaten pompa devresi içindeki tüm yabancı yüzeylerin trombositleri proaktif duruma getirmesi beklenirken, inhibisyonun ameliyat sonrasında da devam etmesi, heparinin etkilerinin uzun süre devam ettiğinin göstergesi olabilir.

Trombosit sayısındaki değişimler dikkate alındığında en fazla azalmanın pompalı grupta AS 1. saatte olduğu gözlenmektedir. Bu azalmanın kanın pompa devresinde dolaşırken öncelikle hemodilusyona uğraması ve/veya oksijenaratörün membranlarında trombositlerin aktivasyonuna bağlı tutulmaları sonucu olabilir.

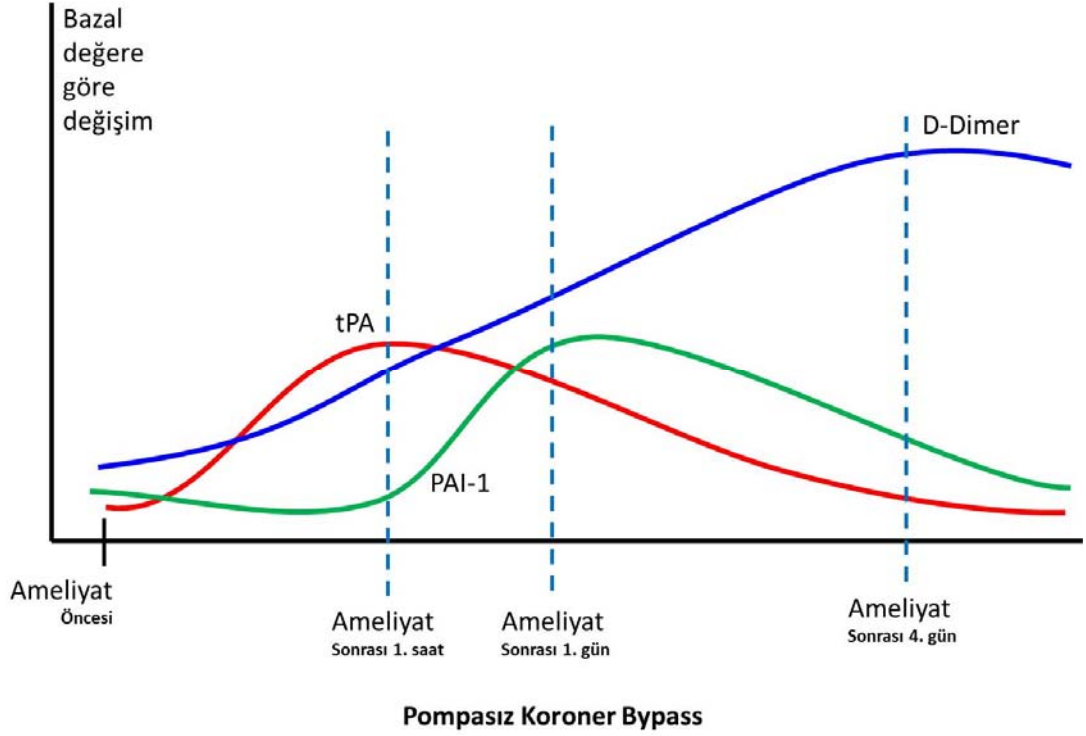
Sonuç olarak pompalı ve pompasız koroner bypass sırasında ve sonrasında fibrinolitik sistemin parametrelerinden olan t-PA, PAI-1 ve d-dimer seviyesindeki değişimler literatür bilgilerinden de faydalanılarak şekil 25’de gösterildiği gibi şematize edilmiştir.



Şekil 25. Pompalı koroner bypass ameliyatı öncesi ve sonrasında fibrinolitik parametrelerdeki değişimler.

Pompalı koroner bypass ameliyatı başladıktan sonra, hastanın kanının endotelial olmayan yabancı yüzey (pompa hattı) ile teması trombin patlamasına ve devamında fibrin oluşumuna neden olur (Şekil 25). Biz çalışmamızda ameliyat sırasında test yapmadığımız için bunu gösteremedik. Ancak ameliyat sonrası 1. saatte

d-dimer seviyesinin yüksek çıkması, öncesinde fibrin oluşumunun göstergesidir. Daha sonra ameliyat sırasında fibrini yıkmak için t-PA’da belirgin bir artış görülür. Ameliyat sonrası artmış fibrinolitik aktiviteyi dengelemek için de PAI-1’de de önemli bir artış görülüyor. AS 4. günde t-PA AÖ seviyesine dönüyor, d-dimer ve PAI-1 ise azalma eğilimi gösteriyor.



Şekil 26. Pompasız koroner bypass ameliyatı öncesi ve sonrasında fibrinolitik parametrelerdeki değişimler.

Pompasız koroner bypass ameliyatında ise (Şekil 26), hastanın kanının endotelial olmayan yabancı yüzey (pompa hattı) ile teması olmadığı için trombin patlaması görülmez. Ameliyat sırasında t-PA ve d-dimerde pompalıya göre daha az olacak şekilde artış görülür. Bu fibrinolitik aktivite artışının ameliyat sırasında başladığının göstergesidir. AS 4. günde t-PA ve PAI-1 AÖ seviyelerine dönmektedir.

Koroner bypass ameliyatı sonrası kanama ve erken greft tıkanıklığı iki önemli komplikasyondur. Bu ikisinden kaçınırken hassas bir denge kurulmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle ameliyat sonrası erken dönemde uygulanacak ilaç tedavisi ameliyat kadar önemlidir. Bu çalışma sonucunda bulduğumuz veriler ve bundan sonra yapılacak çalışmalar, koroner bypass ameliyatlarından sonra uygulanacak

medikal tedavi protokollerinin tekrar gözden geçirilmesine ve mevcut protokollerin değiştirilmesine kaynak olabilir. Bu doğrultuda, daha yüksek sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak çalışmalar çok değerli olacaktır düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

Athanasuleas CL, Riemer DW, Buckberg GD. (2001) The role of integrated myocardial management in reoperative coronary surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13:33-37.

Aytaç A. (1991) Dünyada ve Türkiye’de kalp cerrahisi. *GKDC Der* 1:8-12.

Bajzar L, Morser J, Nesheim M. (1996) TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 27:16603-16608.

Baron O, Roussel JC, Delaroche O, et al. (2003) Prospective clinical and biological comparison of three blood cardioplegia techniques in low-risk CABG patients: Better is worse than good enough. *Cardiovasc Surg* 11:489-495.

Biglioli P, Cannata A, Alamanni F (2003) Biological effects of off-pump versus on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 24:260–269.

Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH (2003) History of extracorporeal circulation: the conceptional and developmental period. *J Extra Corpor Technol.* 35(3):172-183.

Bouma BN, Mosnier LO. (2005) Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb.*33: 375-381.

Buckberg GD. (2001) Cardioplegia solutions-unproven herbal approach versus tested scientific study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13:52-55.

Buckberg GD. (2002) Myocardial protection: Entering the new millennium. *J Card Surg* 17:447-450.

Carpenter AJ, Follette DM, Sheppard B et al. (1999) Simultaneous antegrade and retrograde reperfusion after cardioplegic arrest for coronary artery bypass. *J Card Surg.* 14(5):354-8.

Carrel A. (1910) On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. *Ann Surg* 52:83-95

Cesarman-Maus G, Hajjar KA. (2005) Molecular basis of fibrinolysis. *British Journal of Haematology* 129:307-312.

Cesarman Maus G, Hajjar KA. (2005) Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 129(3):307-321

De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. (2005) Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Current opinion in Pharmacology* 5:149-154.

Declerck PJ, De Mol M, Alessi MC et al (1988) Purification and characterization of a plasminogen activator inhibitor-1 binding protein from human plasma. Identification as multimeric form of S protein (vitronectin). *Journal of Biological Chemistry* 263: 15454– 15461.

Degen JL (2001) Genetic interactions between the coagulation and fibrinolytic systems. *Thrombosis and Haemostasis* 86: 130– 137.

Dellas C, Loskutoff DJ. (2005) Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost* 93:631-640.

Demiryas S, Donmez T, Erdem VM et al (2017) Comparison of the effects of spinal epidural and general anesthesia on coagulation and fibrinolysis in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 12(3):330-340.

Dhir A. (2013) Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 16(2):117-25.

Eisinger F, Patzelt J, Langer HF (2018) The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med (Lausanne)* 13:5:317.

Esmon CT, Fukudome K, Mather T et al (1999) Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 84: 254– 259.

Favaloro RG. (1968) Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 5:334-339.

Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. (2014) ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 4;64(18):1929-49.

Greer JP, Foerster J, Lukens JN (2003). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA

Gresele P, Page CP, Fuster V et al (2002) Platelets, in *Thrombotic and Non thrombotic Disorders: Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics*. 1st edition Cambridge University Press, Cambridge.

Hajjar KA, Esmon NL, Marcus AJ et al (2005) *Vascular function in hemostasis*. Williams Hematology (ed. by M.A. Lichtman, E. Beutler, T.J. Kipps, U. Seligsohn, K. Kaushansky & J.T. Prchal), McGraw-Hill, New York, USA (in press).

Handin RI, (2016) *The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin*. *Hematol Oncol Clin North Am.* 30(5):987-993

Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, et al. (1994) The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 58(4):961-971

Hessel EA (2014) A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 18(2):87-100

Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al (2005). *Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Elsevier, Philadelphia.

Holmes WE, Pennica D, Blaber M et al (1985) Cloning and expression of the gene for pro-urokinase in *Escherichia coli*. *Biotechnology* 3: 923-929

Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR et al (1982) Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin. *Journal of Biological Chemistry* 257: 2912– 2929.

Huang J, Li X, Shi X et al (2019) Platelet integrin α IIb β 3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. *J Hematol Oncol* 12(1):26.

Ichinose A, Takio K, Fujikawa K. (1986) Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin. *J. Clin. Invest.* 78:163-169.

Johnson WD, Flemma RJ, Lepley D Jr, et al (1969) Extended treatment of severe coronary artery disease: A total surgical approach. *Ann Sur* 170(3): 460-470.

Kolev K, Machovich R (2003) Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis* 89: 610– 62.

Levin EG, Zoppo GJ (1994) Localization of tissue plasminogen activator in the endothelium of a limited number of vessels. *American Journal of Pathology* 144: 855– 861.

Li N, Astudillo R, Ivert T et al (2003) Biphasic pro-thrombotic and inflammatory responses after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Haemost* 1:470–476.

Louis Henry Edmunds, Lawrence H. Cohn. (2003) *Cardiac Surgery in the Adult* 2nd Edition. McGraw-Hill Professional pp 315-337

Mannucci L, Gerometta PS, Mussoni L et al (1995) One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery: effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 73:356–361.

Melly L, Torregrossa G, Lee T et al (2018) Fifty years of coronary artery bypass grafting *J Thorac Dis* 10(3): 1960–1967.

Michelson AD (2007). *Platelets*, Second Edition. Elsevier, Philadelphia.

Miller R, Eriksson L, Fleisher L. et al. (2010) *Miller's Anesthesia*, 7th edition, Churchill Livingstone

Moor E, Hamsten A, Blomback M et al (1994) Hemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relation to graft occlusion. *Thromb Haemost* 72:335–342.

Mosnier LO, Elisen MG, Bouma BN et al (2002). Protein C inhibitor regulates the thrombin-thrombomodulin complex in the up-and down regulation of TAFI activation. *Thromb Haemost* 86:1057-1064.

Ny T, Elgh F, Lund B (1984) Structure of the human tissue-type plasminogen activator gene: correlation of intron and exon structures to functional and structural domains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81: 5355– 5359.

Parolari A, Alamanni F, Cannata A et al (2003) OPCAB versus CABG: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 76:37–40.

Parolari A, Colli S, Mussoni L et al (2003) Coagulation and fibrinolytic markers in a two-month follow-up of coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:336–343.

Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ et al (1983) Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature* 301: 214– 221.

Pizzo SV, Schwartz ML, Hill RL et al (1973) The effect of plasmin on the subunit structure of human fibrin. *Journal of Biological Chemistry* 248: 4574– 4583

Plicner D, Stoliński J, Wąsowicz M et al (2016) Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J.* 68:(3):10-15.

Riccio A, Grimaldi G, Verde P et al (1985) The human urokinase-plasminogen activator gene and its promoter. *Nucleic Acids Research* 13:2759–2771.

Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH et al (2002) Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:698–707.

Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ (1996) Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. *Journal of Clinical Investigation* 97: 37–46.

Sniecinski RM, Chandler WL. (2011) Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 113(6):1319-1333.

Solak H. (1995) Koroner arter cerrahisi. 1. Baskı. Gökçe ofset, Konya, s: 5-12.

Sones FM, Shirey EK. (1962) Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 31:735-738.

Stoney WS. (2009). Evolution of cardiopulmonary bypass. 2;119(21): 2844-2853.

Tsuru-PA G, Medved L. (2001) Identification and characterization of novel t-PA- and plasminogen-binding sites within fibrin(ogen) alpha C-domains. *Biochemistry* 40:801-808.

Urano T, Castellino FJ, Suzuki Y. (2018) Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J Thromb Haemost.* 16(8): 1487–1497.

Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM (2019) Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 16(3):166-179.

Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P et al (2009) An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. *Anesth Analg.* 108(6):1747-54

Vineberg AM. (1947) Anastomosis between the coronary vessels and internal mammary artery. *Can Med Assoc J* 56(6):609-614.

Walker JB, Nesheim ME. (1999) The molecular weights, mass distribution, chain composition and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *The Journal of Biological Chemistry* 274:5201-5212.

Walker JB, Nesheim ME. (1999) The molecular weights, mass distribution, chain composition and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *The Journal of Biological Chemistry* 274:5201-5212.

Williams and Wilkins (1999). Blood. Principles and Practice of Hematology.

Ye RD, Aherns SM, Le Beau MM et al (1989) Structure of the gene for human plasminogen activator inhibitor-2. The nearest mammalian homologue of chicken ovalbumin. *Journal of Biological Chemistry* 264: 5495– 5502.

Ye RD, Wun TC, Sadler JE (1987) cDNA cloning and expression in *Escherichia coli* of a plasminogen activator inhibitor from human placenta. *Journal of Biological Chemistry* 262: 3718– 3725.

KISALTMALAR

AA: Araşidonik asit

AC: Adenilat siklazı

ACT: Aktive edilmiş koagulasyon zamanı

ADP: Adenozin difosfat

AKA: Açık kalp ameliyatı

AÖ: Ameliyat öncesi

APSAC: Anisoylated Acyl-plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi

aPTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanından

AS: Ameliyat sonrası

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

DAG: Diaçilgliserol

DD: D-dimer

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

DM: Diabetes mellitus

EAA: Eğrilerinin altında kalan alanlar

EDRF: Endothelium-derived relaxing factor

FDP: Fibrin yıkım ürünü

Fp: Fibrinopeptid

GP: Glikoprotein

HMWK: Yüksek moleküllü kininojen

HT: Hipertansiyon

KABG: Koroner arter bypass greftleme

KAS: Karotis arter stenozu

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPB: Kardiyopulmoner bypass
LIMA: Sol internal mamarian arter
Lp: Lipoprotein
PAH: Periferik arter hastalığı
PAI: plazminojen aktivatör inhibitörü
PFIII: Trombosit faktör III
PG: Prostaglandin
PIP: Fosfoinositol difosfat
PL: Fosfolipaz
PPP: Platelet poor plasma
PRP: Platelet rich plasma
RIMA: Sağ internal mamarian arter
rscu-PA: Rekombinant single-chain u-PA
rt-PA: Rekombinant t-PA
sct-PA: tek zincirli bir serin proteaz
SFK: Stafilokinaz
SK: Streptokinaz
TAFI: Trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü
TFP: Trombositten fakir plazma
tPA: Doku plazminojen aktivatör
TZP: Trombositten zengin plazma
u-PA: üriner tip plazminojen aktivatörü
VASP: Vasodilator-stimulated phosphoprotein
vWF: Von Willebrand Faktör

TEŞEKKÜR

Uzun süren doktora dönemim boyunca, bu uzun sürece bağlı olarak birçok değerli desteği yanımda hissettim. Başta bu Doktora tezinin gerçekleşmesinde sonsuz desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Kasım Özlük' e teşekkürü bir borç bilirim. Doktora dönemim boyunca hem Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı olarak, hem de tez hocam olarak bana gösterdiği sabır, inanç, anlayış, güven ve dostluk için sonsuz şükranlarımı sunarım. Tüm tez çalışmam boyunca her aşamada desteğini hissetmemin yanı sıra, mesleki hayatının en değerli kısmında sınırsız yardımlarını benden esirgemeyip bu tezi sonuçlandırmam konusunda sürekli beni motive ettiği için değerli Hocama çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında ve yazma döneminde benim heyecanımı paylaşarak sürekli destek veren ve yardım eden Dr. Öğr. Üyesi Engin Sağdılek' e çok teşekkür ederim.

Laboratuarda bana çok yardımcı olan Dr. Betül Çam' a teşekkür ederim.

Doktora dönemim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, sabır ve yakınlık gösteren ve aynı zamanda tez aşamasında da beni motive eden Fizyoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri, Prof. Dr. Naciye İşbil ve Prof. Dr. Tülin Alkan' a çok teşekkür ederim.

Fizyoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Nevzat Kahveci, Prof. Dr. Fadıl Özyener, Prof. Dr. Güldal Süyen ve Doç. Dr. Bülent Gören' e çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

18 Mart 1967 tarihinde Mersin de doğdu. İlk öğrenimini Ankara Bahçelievler Ulubatlı Hasan İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Ankara Bahçelievler Deneme Lisesinde yaptı. Üniversite eğitimini 1984-1991 (1 yıl İngilizce hazırlık) yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde aldı. Mecburi hizmetini 1991-1993 yıllarında Ankara Demetevler Onkoloji Hastanesinde yaptı. 1993 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalına asistan olarak girdi. 1999 yılında Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanı oldu. 1999-2001 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında uzman doktor olarak çalıştı. 2000 yılında askerlik görevini Ankara Gülhane Tıp Akademisinde bedelli tabip er olarak yaptı. 2001-2002 yıllarında SSK Bursa Bölge hastanesinde uzman doktor, 2002-2004 yıllarında SSK Ankara İhtisas Hastanesinde klinik sorumlusu olarak görev yaptı. 2004 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalına Öğretim Görevlisi olarak girdi. 2000-2002 ve 2004-2006 tarihlerinde T.C. Cumhurbaşkanlığında 10. Cumhurbaşkanı Sayın Ahmet Necdet SEZER' in refakatçi doktorluğu ve acil sağlık sistemi doktorluğunu yaptı. Ocak-Nisan 2006 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri Rochester-Minesota' da Mayo Clinic Department of Cardiovascular Surgery' de çalıştı. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Öğretim Görevlisi olarak göreve başladı. 2009 yılında Doçent 2017 yılında Profesör oldu. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak 24 Aralık 2010 tarihinde Fizyoloji Anabilim Dalında doktora yapmaya başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.