

Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Heparin Direnci Tespit Edilen Olguda Bivalirudin ile Antikoagulasyon Yönetimi

Anticoagulation Management with Bivalirudin in a Case with Heparin Resistance Detected During Coronary Artery Bypass Surgery

Elif Karakaya¹, Nazlı Acu¹, Aycan Özdemirkan¹, Sercan Tak², Yusuf Ünal¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Heparin, kardiyopulmoner bypass'ta antikoagulasyon için kullanılan standart ajandır. Heparinin bu olgularda altın standart olmasının yanında, kullanımında bazı kısıtlamalar ortaya çıkabilmektedir. Heparin, heparin ilişkili trombositopeni gelişen ve heparin veya protamin alerjisi olan hastalarda kontrendikedir. Kardiyopulmoner bypass planlanan, heparinin kontrendike olduğu veya heparine karşı direnç gelişen hastalarda direkt trombin inhibitörü olan bivalirudinin etkin ve güvenli olduğuyla ilgili raporlar bulunmaktadır. Biz de bu olguda heparine direnç tespit edilen hastada bivalirudin deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Heparin, antikoagülanlar, bivalirudin, kardiyopulmoner bypass

ABSTRACT

Heparin is commonly used during cardiopulmonary bypass for anticoagulation. However, despite its status as the gold standard, there are limitations. It is contraindicated in patients allergic to heparin or protamine, as well as those with heparin-induced thrombocytopenia. Bivalirudin, a direct thrombin inhibitor, has been reported as a safe and effective alternative in cases where heparin cannot be used due to these contraindications. Here, we present our experience using bivalirudin in a patient diagnosed with heparin resistance.

Keywords: Heparin, anticoagulants, bivalirudin, cardiopulmonary bypass

GİRİŞ

Anfraksiyone heparinin antikoagülan etkisindeki değişkenlik antitrombin III'ün bazal aktivitesine bağlıdır. Anfraksiyone heparin kullanılan, kardiyopulmoner bypass (KBP) planlanan hastaların yaklaşık %20'sinde heparine direnç ortaya çıkmaktadır (1). İntraoperatif aktive edilmiş pıhtılaşma süresi (ACT) ölçümlerimizle heparine direnç tespit ettiğimiz hastada direkt trombin inhibitörü bivalirudin kullanarak koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisini gerçekleştirdik.

OLGU

75 yaşında, bilinen hipertansiyonu ve hipotiroidisi olan, elektif şartlarda koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi planlanan 68 kg erkek hastanın preoperatif hemoglobini (Hb) 14 g dL⁻¹, hematokriti %43,1, trombositleri 341 000 L⁻¹, kan üre

nitrojeni 24 mg dL⁻¹, serum kreatinini 0,87 mg dL⁻¹ olarak bulunmuştur. Hastanın kullandığı ilaçlar arasında perindopril, levotiroksin, enoksaparin (2x0,6 mL) ve pantoprazol bulunmaktadır.



Cerrahi, anestezi uygulamaları ve bilimsel araştırma için yazılı onam alındıktan sonra hasta ameliyathanede uygun monitörizasyonu takiben intravenöz (iv) indüksiyon sonrası endotrakeal entübe edildi. Radyal ve femoral arter kanülasyonu ile sağ internal juguler venöz kateterizasyonu yapıldı, periferik yoldan alınan giriş ACT seviyesi (Hemochron Jr. Signature+, Werfen, İspanya) 119 sn ölçüldü. Sol internal mammarian arter (LİMA) harvesti öncesi iv 1 mg kg⁻¹ dozundan anfraksiyone heparin (Koçak Farma, Türkiye) santral yoldan verildi. Perikard açılmadan hemen önce (intraoperatif 170.dk) 3 mg kg⁻¹ ek doz heparin verildi, toplam heparin dozu 4 mg kg⁻¹'e tamamlandı. Hedeflenen tam doz heparinizasyon sonrası görülen kontrol



Geliş tarihi/Received : 29.06.2024


Kabul tarihi/Accepted : 23.07.2024

Yayın tarihi : 29.07.2024

*Yazışma adresi: Elif Karakaya • elifkarakaya9@gmail.com

Elif Karakaya  0009-0006-1902-0548 / Nazlı Acu  0000-0001-6248-1311

Aycan Özdemirkan  0000-0001-5324-0348 / Sercan Tak  0000-0002-6086-3874

Yusuf Ünal  0000-0001-6260-5177

Atf: Karakaya E, Acu N, Özdemirkan A, Tak S, Ünal Y. Koroner arter bypass cerrahisinde heparin direnci tespit edilen olguda bivalirudin ile antikoagulasyon yönetimi. JARSS 2024;32(3):182-186.



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ACT'nin (intraop 175.dk) 260 sn saptanması üzerine, santral yoldan 50 mg iv heparin ek doz olarak verildi. Ek doz sonrası ölçülen ACT'nin 218 sn gelmesi üzerine (intraop 180.dk), kullanılan heparin veya ACT ölçüm cihazıyla ilişkili bir sorun olma ihtimaline karşın, farklı bir markanın flakonundan (Polifarma, Türkiye) 50 mg daha heparin santral yoldan verildi, farklı bir ölçüm cihazıyla (Hemochron Jr. Signature+, Werfen, İspanya) 5 dakika arayla iki defa daha ACT değeri görüldü, ölçümler sırasıyla 189 ve 119 sn olarak kayıt altına alındı. İlaç ve cihaz ilişkili problem ihtimali elimine edildikten sonra, heparin direnci ön tanısı konan hastaya, 7 mL kg⁻¹ dozundan taze donmuş plazma (TDP) (500 mL) ile 50 mg heparin (Polifarma, Türkiye) ek dozu uygulandı. Sonrasında ACT 120 sn ölçüldü. Toplamda 5,7 mg kg⁻¹ heparin (43000 IU) ile antikoagülasyon sağlanmaya çalışılan hasta TDP tedavisine de yanıtız olduğu için, bivalirudin ile antikoagülasyon sağlanması planlandı, dış merkezden 40 dakika içinde temin edildi. Bu sürede, cerrahi ekip tarafından sol anterior desendan (LAD)-LİMA ve diyagonal arter-safen ven anastomozlarının çalışan kalpte yapılması kararı alındı. Çalışan kalpte sirkumfleks arter anastomozuna devam edilirken hasta kardiyak arrest oldu. Açık kardiyak kompresyon ile resusitasyona başlandı. Bivalirudin (VEM ilaç, Türkiye) 0,75 mg kg⁻¹ dozundan iv uygulandı (intraoperatif 300.dk), kontrol ACT 376 sn ölçülerek KPB cihazına girildi (intraoperatif 305.dk). İlk bivalirudin bolusundan 10 dakika sonra 25 mg bivalirudin ek doz olarak verildi, ACT 566 sn ölçüldü. Sirkumfleks arter anastomozları ile LAD ve diyagonal arterlerin anastomozları KBP eşliğinde yapıldı. Operasyonun 380. dakikasında, oksijenatörde pıhtı farkedilmesi üzerine KPB'den acil olarak çıkıldı, görülen ilk kontrol ACT değeri 390 sn, KPB çıkışını takiben alınan 10. dakika ACT değeri ise 317 sn olarak sonuçlandı. Antikoagülasyon antagonizasyonu için protamin

sülfat 150 mg (Koçsan ilaç, Türkiye) santral yoldan verildi, 5 dakika sonra ölçülen ACT değeri 256 sn olarak kaydedildi. İntraoperatif Hb'nin 6,7 g dL⁻¹'ye düştüğünün saptanması üzerine, 5 ünite eritrosit süspansiyonu (ES), 3 ünite TDP ve 1 ünite aferez trombosit süspansiyonu transfüze edildi. Hastanın yoğun bakıma transfer edilmeden önce görülen son ACT'si 220 idi (intraoperatif 450. dk). Yoğun bakıma transfer 0,4 mcg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda norepinefrin desteği altında sağlandı. Postoperatif yoğun bakım takibinin 2. saatinde, iv sıvı infüzyonuna, norepinefrin dozunun artırılmasına ve tedavisine dobutamin eklenmesine rağmen hipotansiyonu sebat eden hastada perikardiyal tamponad saptandı buna sekonder kardiyak arrest oldu. On beş dakika kardiyopulmoner resüsitasyonu takiben spontan dolaşım sağlandı. Perikardiyal tamponad saptandığı esnada ölçülen ACT 250 sn idi. Hastaya postoperatif ilk 7 saatte 6 ünite ES, 8 ünite TDP, 6 ünite kriyopresipitat ve 2 ünite havuzlanmış trombosit süspansiyonu verildi. İntraoperatif bivalirudin uygulamasının 16. saatinde ACT 100 sn ölçüldü, vazopressör ihtiyacı azalmaya başlayan hasta postoperatif 1. gününde ekstübe edildi, 3. gününde servise devredildi. Hasta beş günlük servis takibi sonrası şifa ile taburcu edildi (Tablo I, Şekil 1).

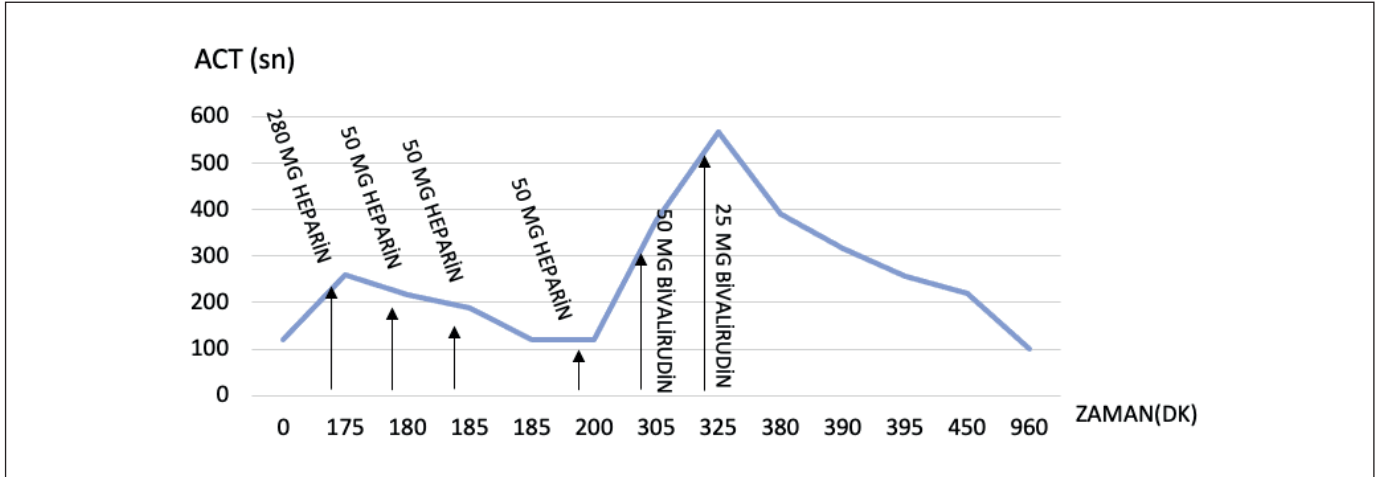
TARTIŞMA

Heparin direncinin genel kabul gören tanımı 400-480 sn ACT için >500 IU kg⁻¹ heparine ihtiyaç duyulmasıdır (2). Başka bir kaynaktan da ACT ve aPTT'yi terapötik aralıklara yükseltmek için gereken, 35000 IU gün⁻¹'ün üzerindeki heparin kullanımı olarak tanımlanmıştır (3). Heparin direncinin görülme sıklığı, % 4-26 arasında değişmektedir (4).

Tablo I. Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Süresi, Heparin, Bivalirudin ve Yapılan Müdahalelerin Zamana Göre Değerleri

Zaman (dk)	Heparin (mg)	ACT (sn)	Bivalirudin (mg)	Müdahale
0	0	119	0	
175	280 (4 mg kg ⁻¹)	260	0	
180	50	218	0	
185	50	189	0	
185	0	119	0	TDP 2 ünite
200	50 (toplam 430 mg)	120	0	
305	0	376	50 (0,75 mg kg ⁻¹)	
325	0	566	25 (Toplam 75 mg)	
380	0	390	0	
390	0	317	0	150 mg Protamin
395	0	256	0	
450	0	220	0	
960		100		

ACT: Aktive edilmiş pıhtılaşma süresi, TDP: Taze donmuş plazma.



Şekil 1. Antikoagulan uygulamaları ve ACT değerlerinin zaman içerisinde değişimi. ACT: Aktive edilmiş pıhtılaşma süresi.

Heparin direnci konjenital veya edinilmiş antitrombin III (AT) eksikliği veya AT aracılı olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Edinilmiş AT eksikliğine; azalmış sentez, artmış klirens, artmış tüketim (heparin tedavisi), upregüle hemostatik sistem, mekanik destek cihazları (örn; ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, intraaortik balon pompası), medikasyonlar sebep olabilir (2). Antitrombin aracılı olmayan heparin direncine; diğer proteinlere, hücrelere ve non-endothelial yüzeylere artmış heparin bağlanması, $>300 \cdot 10^3 \text{ mL}^{-1}$ trombosit sayısı, $\leq 35 \text{ g dL}^{-1}$ albumin konsantrasyonu, preoperatif hipovolemi, medikasyonlar, >65 yaş sebep olabilir (2). Bu verilere göre bizim hastamızda heparin direnci oluşması için trombosit sayısı $>300 \cdot 10^3 \text{ mL}^{-1}$ olup preoperatif antikoagülasyonu enoksaparin ile sağlama ve yaşı >65 yaş büyük olması kriterleri vardı ve ACT ölçümlerimizle heparin direncini gösterdik.

Heparin direncinin KPB sırasında yönetimi 4 genel yol izler;

- 1) Ek heparin dozu uygulaması
- 2) Taze donmuş plazma verilmesi
- 3) Antitrombin III konsantrasyonu verilmesi
- 4) Subterapötik ACT ile KPB'ye başlanması ya da alternatif bir antikoagülasyon yöntemi seçilebilir (2).

Heparin direncini kırmak için ek doz heparin uygulaması, yaygın olarak kullanılan bir uygulamadır. Sniecinski ve ark.'larının anketinde, katılımcıların %30'dan fazlasının alternatif tedaviye başlamadan önce istenen ACT'yi elde etmek için 600 IU kg^{-1} 'e kadar ek heparin uyguladığı ve birkaç katılımcının istenen ACT'yi elde etmek için $>800 \text{ IU kg}^{-1}$ verdiği gösterildi (5). Antitrombin konsantrasyonu (\approx her mL başına 1 IU AT), AT eksikliği ile ilgili heparin direnci tedavisinde plazma transfüzyonlarını azaltmak için tercih edilen yöntemdir, ancak yüksek maliyeti ve bazı merkezlerde bulunmaması sebebiyle tercih edilen 2.

basamak TDP olmuştur. Beattie ve Jeffrey'in incelemesinde TDP'nin, heparin direnci olan hastalarda, yeterli heparinizasyon yapılmış olmasına rağmen ACT'yi hedef değerlere getiremeyeceği gösterildi. Sebep olarak, 500 mL TDP 'nin heparine cevap için yetersiz olduğu ve çok daha büyük hacimlere ihtiyaç duyulabileceği düşünüldü (6). Bizim olgumuza 2 Ü TDP uygulamamıza rağmen ACT değerinde bir artış gözlenmedi.

Dördüncü basamak olan KPB için düşük ACT değerlerini kabul etme, komplikasyonlarından kaçınıldığı için nadiren uygulanır (2). Minimal ACT kavramı, 1975 yılına kadar gitmektedir; Bull ve ark. ları, KPB'nin 300 saniyelik bir ACT ile güvenli bir şekilde kurulabileceğini göstermişlerdir (7). Daha sonraki çalışmalar, modern ekstrakorporeal dolaşım sistemleri kullanılıyorsa, özellikle minimal ACT'nin 250 sn 'ye kadar kabul edilebildiğini, hiçbir olumsuz sonucun olmadığını kabul etmiştir. Minimal ACT yerine sabit dozda heparin rejimi kullanan çalışmalar, olumsuz sonuçlarda bir artış göstermemiştir. Özellikle, Metz ve Keats, heparini 300 IU kg^{-1} uygulamış ve $\text{ACT} < 400 \text{ sn}$ olsa bile ek doz uygulamadan KPB'ye başlamıştır, KPB devrelerinde pıhtı oluşumu veya postoperatif kanama artışı raporları yoktur (8).

Heparin direnci, alternatif antikoagülasyon stratejilerinin araştırılmasını gerektirdi. Bivalirudin, miyokard enfarktüsü için perkütan girişim uygulanan hastalarda ve perkütan koroner girişim gerektiren heparin ilişkili trombositopeni hastalarında heparine alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca KPB planlanan hastalarda da alternatif olarak önerilmektedir (9).

Yirmi aminoasitten oluşan bivalirudin, trombinin direkt inhibitörüdür, platelet faktör 4'e bağlanmaz ve heparin ilişkili trombositopeni geçmişi olan hastalarda antikorlarla çapraz reaksiyona girmez. Bivalirudinün plazma yarı ömrü 25 dakikadır ve

%20'si böbrekler yoluyla atılır. Perkütan koroner girişimlerde 0,75 mg kg⁻¹ bolus ardından, 1,75 mg kg⁻¹ saat⁻¹ işlem boyunca infüzyon önerilen dozdur (10).

Olgumuzda perioperatif dönemde ACT yakından izlendi ancak hastanın klinik izleminde stabil antikoagülasyon izlenemedi. Heparin yerine yarı ömrü daha kısa olan, daha stabil antikoagülasyon oluşturması beklenen bivalirudin ile olgu sunumlarının aksine olgumuzda oksijenatörde pıhtı ve hastada kanama gelişti.

Forbes ve ark.'ları tarafından, intravasküler girişim yapılacak 110 pediatrik yaş grubu hastada, 0,75 mg kg⁻¹ bolus ardından 1,75 mg kg⁻¹ saat⁻¹ infüzyon başlanmış ve majör kanama 2 hastada görülmüştür. Infüzyon durdurulduktan sonra kanama olan hastalardan birinde 35. dakikada, diğer hastada 1 saat sonra hematoma oluşmuştur. Aynı çalışmada 8 hastada trombotik olay görülmüş. Bunlardan üçü işlem esnasında, bivalirudin infüzyonu devam ederken, beşi infüzyon durdurulduktan sonra gerçekleşmiştir (11).

Boysan ve ark.'larının vakasında bivalirudin 1 mg kg⁻¹ iv bolus sonrasında 2,5 mg kg⁻¹ saat⁻¹ infüzyon açılmış ancak hedeflenen ACT düzeyine ulaşmak için infüzyon dozu artırılıp ölçülen ACT değerine göre bolus dozlar eklenip hastanın hipotermisi derinleştirilmiştir. KPB'den çıkışından 25 dakika önce bivalirudin infüzyonu durdurulmuş ve 25 dakika sonra ACT 320 sn ölçülmüştür. Taze donmuş plazma ve trombosit replasmanları sonrasında cerrahi alanda hemostaz kontrolü sağlanmış ama ACT 245 sn ölçülmüştür (9).

Zucker ve ark.'larının elektif kardiyak cerrahiye giren, bivalirudin ile antikoagüle ettiği 10 hastada; 1 mg kg⁻¹ iv bolus, ardından 2,5 mg kg⁻¹ saat⁻¹ infüzyon başlanmıştır. Başlangıçta ve 15 dakika aralıklarla, ACT, ecarin pıhtılaşma zamanı (ECT) ve bivalirudin plazma seviyesi ölçümleri için kan örnekleri toplanmıştır. Sonuç olarak ACT'ye göre Ecarin pıhtılaşma zamanının, bivalirudine daha fazla duyarlılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu duyarlılık, bivalirudin düşük konsantrasyonlarda uygulandığında da görülmüştür (12).

Koster ve ark.'larının vakasında bivalirudin 1mg kg⁻¹ iv bolus dozun ardından 2,5 mg kg⁻¹ saat⁻¹ infüzyon başlanmış, hedef ECT'ye ulaşamadıkları için 0,25 mg kg⁻¹ bolus doz eklenip infüzyon dozu iki katına çıkarılmış ve hedeflenen ECT değerine ulaşılmıştır. Infüzyon durdurulduktan 40 dakika sonra operasyon sahasında pıhtı oluşumu görülmesine rağmen ölçülen ECT 400'den 200 saniyeye gerilemiş ancak ACT >400 sn olduğu görülmüştür (13).

Bu iki çalışmaya baktığımızda ve literatürü incelediğimizde ECT'nin direkt trombin inhibitörleri için ACT'ye göre daha spesifik bir monitörizasyon sağladığını görüyoruz. Biz hastane-mizde ECT cihazına ulaşamadığımız için ACT cihazı kullandık.

Dyke ve ark.'larının heparin ilişkili trombositopeni riski olan, acil KPB gereken dört hastadan oluşan vaka serisinde bivalirudin kullanılmıştır. Vakaların hepsinde bivalirudin infüzyonu durdurulduktan bir saat sonra göğsün kapanması için yeterli hemostaz sağlanmıştır. Postoperatif takiplerinde sadece bir hastada dilüsyona sekonder koagülopatiye bağlı transfüzyon ihtiyacı gelişmiştir (14).

Hastamız preoperatif dönemde 2x 6000 anti-Xa IU kullandığı ve intraoperatif dönemde 43000 IU heparin iv uyguladığımız için antagonize etmek amacıyla hastaya 150 mg protamin sülfat iv verildi. Acil cerrahi durumlarında düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) antidotu olarak protamin sülfat uygulanabilse de kanamayı durdurma konusunda etkinliği kanıtlanmamıştır (15). Vakamızın bir distal anastomozu ve üç proksimal anastomozu kaldığı için ve KPB süresinin kısa olduğunu öngördüğümüz için infüzyon tercih etmeyip iki kez iv bivalirudin bolus uyguladık. Bivalirudinin plazma yarı ömrü 25 dakika olmasına rağmen etki süresi postoperatif 16 saate kadar uzamış olması ve hastanın preoperatif dönemde kullandığı DMAH'ı protamin sülfat ile muhtemelen tam olarak antagonize edememiş olmamız sebebiyle hastamızda postoperatif hemostaz sağlanamadı ve perikardiyal tamponad gelişti. Hastaya ilk 24 saatte kan kaybının ve sağ kalım oranının en düşük olduğu 1:1 TDP:ES verilmesi önerileri doğrultusunda toplamda 11 ünite TDP ve 11 Ü ES verilmiştir (15). Yine aynı rehberde masif transfüzyon gerektiren kritik kanamalı hastalarda trombosit kullanılmaması ile karşılaştırıldığında trombosit kullanımı düşük mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir.

SONUÇ

Kardiyopulmoner bypass, rutin olarak birçok karmaşıklığı içeren bir süreçtir. Heparin ile antikoagülasyon KPB'nin önemli yönlerinden sadece biridir. Biz olgumuzda heparin direnci olan hastada alternatif olarak kullandığımız bivalirudinin antikoagulan etki oluşturmada yeterli ancak uzamış cerrahi kanamalara neden olma yan etkisiyle karşılaştık. Bivalirudinin KPB sırasındaki antikoagülasyon spektrumu için daha çok klinik deneyimlere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: EK, NA

Veri toplama: EK

Veri analizi ve yorumlama: ST, AÖ, YÜ

Makale taslağının hazırlanması: EK

Makalenin kritik revizyonu: AÖ, YÜ

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): NA, ST, AÖ, YÜ

Tüm yazarlar (EK, NA, AÖ, ST, YÜ) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

1. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency. *Med Klin* 2009;104(6):441-9.
2. Chen Y, Phoon PHY, Hwang NC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022;36(11):4150-60.
3. Durrani J, Malik F, Ali N, Jafri SIM. To be or not to be a case of heparin resistance. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8(3):145-8.
4. Finley A, Greenberg C. Review article: Heparin sensitivity and resistance: Management during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2013;116(6):1210-22.
5. Sniecinski RM, Bennett-Guerrero E, Shore-Lesserson L. Anticoagulation management and heparin resistance during cardiopulmonary bypass: A survey of society of cardiovascular anesthesiologists members. *Anesth Analg* 2019;129(2):e41-4.
6. Beattie GW, Jeffrey RR. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(1):117-20.
7. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69(5):674-84.
8. Metz S, Keats AS. Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1990;49(3):440-4.
9. Boysan E, Cerci R, Beyazal OF, Şener E. Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin allergy. *J Cardiothorac Surg* 2023;18(1):258.
10. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
11. Forbes TJ, Hijazi ZM, Young G, et al. Pediatric catheterization laboratory anticoagulation with bivalirudin. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(5):671-9.
12. Zucker ML, Koster A, Prats J, Laduca FM. Sensitivity of a modified ACT test to levels of bivalirudin used during cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2005;37(4):364-8.
13. Koster A, Chew D, Gründel M, Bauer M, Kuppe H, Spiess BD. Bivalirudin monitored with the ecarin clotting time for anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003;96(2):383-6.
14. Dyke CM, Koster A, Veale JJ, Maier GW, McNiff T, Levy JH. Preemptive use of bivalirudin for urgent on-pump coronary artery bypass grafting in patients with potential heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2005;80(1):299-303.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı Hasta Kan Yönetimi Rehberi: Modül 1 – Kritik Kanama (online) 2023; 153. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/44846/0/1-hasta-kan-yonetimi-rehberi-modul-1---kritik-kanama-masif-transfuzyonpdf.pdf>