

T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

‘AÇIK KALP CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA’
“PEROPERATİF TROMBOELASTOGRAFI” YÖNTEMİ İLE
‘KOAGÜLASYON SİSTEMİNİN’ ARAŞTIRILMASININ
“KAN VE KAN ÜRÜNLERİ KULLANIMINA” ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Barış TUNÇER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet İhsan İŞKESEN

MANİSA, 2012

ÖNSÖZ

Engin bilgi ve deneyimleriyle cerrahi sanatını öğretilerinin yanında kalp ve damar cerrahisinin sadece mesleki bir branş olmayıp bir yaşam biçimi olduğunu da öğrendiğim, her zaman bilimin takipçisi, yenilikçi ve gelişimci katkılarıyla eğitimimde mesleki bakış ufku­mün genişlemesini sağlayan, yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm ve her zaman bilgi ve deneyimleriyle önderliklerine ihtiyaç duyacağım değerli hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanı; Prof.Dr.B.Hayrettin ŞİRİN başta olmak üzere, tezimin hazırlanmasında ve yönlendirilmesinde sabrı ve bilgi birikimiyle büyük katkısı ve emeği olan tez danışmanım; Doç.Dr.İhsan İŞKESEN' e, eğitimimizde teknolojik tüm imkanlardan yararlanmamızı sağlayan; Doç.Dr.Mustafa CERRAHOĞLU' na, edindiğim mesleki bilgi ve becerinin uygulamadaki kararlılıkla bütünleşebileceğini görmemi sağlayan Yrd.Doç.Dr. A.Taner KURDAL' a

İhtisas eğitimindeki ve tez çalışmalarım­daki yardım ve katkılarından dolayı Anestezi AD öğretim üyesi Doç.Dr.Tülin ÖZTÜRK' e ve istatistiksel değerlendirmelerindeki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı AD. Öğretim üyesi Prof.Dr.Erhan ESER'e ve Dr.Öznur Bambal'a

Çalışma arkadaşlığının yanı sıra dostluklarını da paylaştığım, ortak çalışmalarımız sırasında birbirimize hep destek olduğumuz değerli meslektaşlarım; Dr.Nail Kahraman, Dr.Tolga Badak, tez çalışmalarım sırasında da yardımlarını esirgemeyen Dr.Özlem Karaarslan ve Dr.Alper ÖZBAKKALOĞLU' na ; Kalp ve Damar Cerrahisinin bir ekip işi olduğu bilinciyle birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma

Hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi ihtisasım boyunca da destekleriyle yanımda olan ve benden hiçbirşeyi esirgemeyen Annem ve Babam' a

Sonsuz Teşekkürlerimi sunarım..

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	
2.1 Tromboelastografi	
2.1.1 TEG teknolojisi ve çalışma prensibi	2
2.1.2 TEG parametreleri	4
2.1.3.TEG ' de kullanılan kan örneklerine eklenen reaktif maddeler	5
2.1.4. TEG cihazı	6
2.1.5. TEG' in yorumlanması	7
2.2.Kardiyopulmoner bypassa bağlı ortaya çıkan hemostatik bozuklukların patofizyolojisi	11
2.3.Hemostaz ve Koagülasyon Sistemi Elemanları	
2.3.1.Primer Hemostaz	14
2.3.2.Sekonder Hemostaz	15
III- GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Hastalar	17
3.2. Anestezi	21
3.3. Cerrahi yöntem	21
3.4. istatistik	22
IV- BULGULAR	23
V- TARTIŞMA	31
VI- SONUÇLAR ve ÖNERİLER	35
VII- ÖZET	37
VIII- İNGİLİZCE ÖZET	38
IX- KAYNAKLAR	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Rutin koagölasyon testlerine dayalı algoritma

Tablo 2: Royston ve Kier tarafından modifiye edilmiş TEG'e dayalı transfüzyon algoritması

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ait demografik veriler

Tablo 4: Grupların operatif özelliklerine ait veriler

Tablo 5: Gruplara ait konvansiyonel pıhtılaşma test sonuçları

Tablo 6: Çalışma grubunda TEG değerlendirme sonuçları

Tablo 7: Kontrol ve çalışma gruplarına ait preoperative ve postoperatif 24. saatteki hb ve hct değerleri

Tablo 8: Gruplara ait drenaj miktarları

Tablo 9: İntraoperatif verilen eritrosit süspansiyonu miktarı

Tablo 10: Postoperatif verilen eritrosit süspansiyonu miktarı

Tablo 11: Postoperatif verilen tam kan miktarı

Tablo 12: İntraoperatif verilen TDP süspansiyonu miktarı

Tablo 13: Postoperative verilen TDP miktarı

ŞEKİLLER

Şekil 1: TEG analizinin çalışma prensibi

Şekil 2: TEG değerlendirmesinin şematik hali

Şekil 3: Standart olarak kadeh şeklinde görülen TEG ile konvansiyonel koagölasyon testlerinin karşılaştırılması

Şekil 4: TEG'in yorumlanması

Şekil 5: Pıhtılaşma kaskadı

GRAFİKLER

Grafik 1: Gruplar arası drenaj miktarlarının karşılaştırılması

Grafik 2: İntraoperatif verilen ERT kullanımının karşılaştırılması

Grafik 3: Postoperatif ERT kullanımının karşılaştırılması

Grafik 4: Postoperatif verilen tam kan miktarlarının karşılaştırılması

RESİMLER :

Resim 1: Kliniğimizde kullandığımız TEG cihazı

Resim 2: Normal hemostazın teg değerlendirmesi

Resim 3: Gecikmiş pıhtı oluşumu; pıhtılaşma faktör eksikliği ya da heparin etkisinin teg ile değerlendirilmesi

Resim 4: Rezidü Heparin etkisinin teg değerlendirmesi

Resim 5: Düşük trombosit fonksiyonunun teg değerlendirmesi

Resim 6: Fibrinolizis'in teg değerlendirmesi

Resim 7: Teg incelemesinde kullanılan tüpler

KISALTMALAR DİZİNİ

KPB: Kardiyopulmoner Bypass

TEG: Tromboelastografi

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ACT: Active clotting time

MA: Maksimum amplitude

CI : Koagülasyon indeksi

TF: Doku Faktörü

Gp : Glikoprotein

KABG: Koroner arter bypass greft

HMWK :Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen

TFPI : Doku faktörü yolak inhibitörü

t-PA : Doku plazminojen aktivatörü

PF4: Platelet faktör 4

Ig G: İmmunglobulin G

Hb: hemoglobin

Hct: hematokrit

TDP: Taze donmuş plazma

ERT: Eritrosit süspansiyonu

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB)'ın koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı peroperatif mikrovasküler kanama riski artar. Açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda mikrovasküler kanamanın en sık sebebi KPB'a bağlı gelişen trombosit disfonksiyonu ve fibrinolizdir. Mikrovasküler kanama peroperatif kan ve kan ürünü kullanımını ve mortaliteyi arttırmaktadır. Açık kalp cerrahisinde peroperatif transfüzyon tedavisi için standart protokollerin olmaması transfüzyon tedavisinin objektif kriterlerden daha çok ampirik olarak yapılmasına sebep olmaktadır. Tromboelastografi (TEG)'nin KPB'a bağlı hemostatik sistemdeki değişiklikleri hızlı olarak (yaklaşık 30 dk'da) göstermesi ve standart koagülasyon testleri ile gösterilemeyen fibrinolitik sistem ve trombosit fonksiyonları ile ilgili bilgi vermesi TEG'nin kalp cerrahisindeki önemini arttırmaktadır.

TEG pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında pıhtının oluşumundan fibrinolizise kadar tüm aşamalar hakkında bilgi vermektedir. Oluşan pıhtının sağlamlığını, dayanıklılığını ve kinetiğini gösterir. Sağlamlık ve dayanıklılık, pıhtının hemostazdaki rolünü yerine getirip getirmediğini belirlerken pıhtının kinetiği de pıhtı oluşumunun nicel faktörler açısından yeterli olup olmadığını gösterir.

TEG sonuçlarına yönelik olarak oluşturulmuş kan ve kan ürünü kullanım algoritmalarıyla kullanılan kan ve kan ürünü miktarında azalma sağlandığına yönelik bazı yayınlar bulunmaktadır. **Kliniğimizde açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda TEG cihazı ile peroperatif değerlendirme yapılarak potansiyel kanama problemleri hakkında elde edilecek bilgi ile postoperatif dönemde drenaj olması durumunda TEG ile saptanan**

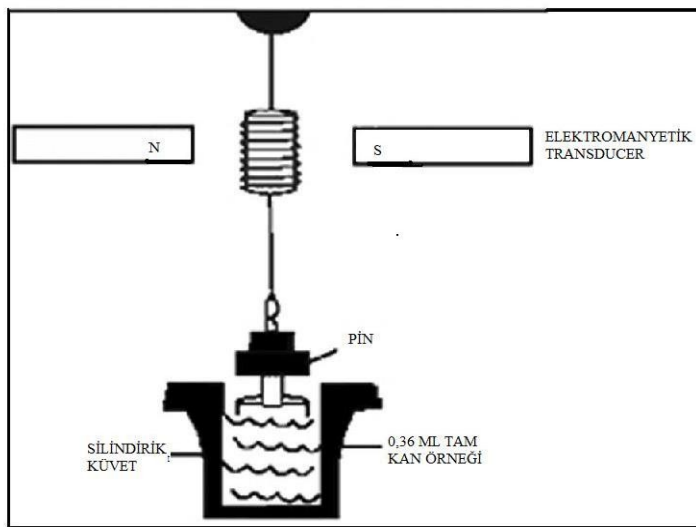
mevcut sebeplere yönelik olarak kan ve kan ürünü kullanımının azalıp azalmayacağını tespiti amaçlanmaktadır. Bu nedenle çalışmanın başlangıcından önceki son iki yılda açık kalp ameliyatları sonrasındaki kan ve kan ürünleri kullanımı miktarları da kayıtlardan tespit edilerek çalışma sürecindeki elde edilecek veriler ile karşılaştırılarak kan ürünleri kullanımında azalma olup olmadığının belirlenmesi amaçlanarak çalışmaya başlandı. Böyle bir azalmanın tespiti durumunda TEG yönteminin açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda rutin kullanımı söz konusu olabilecektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 TROMBOELASTOGRAFİ

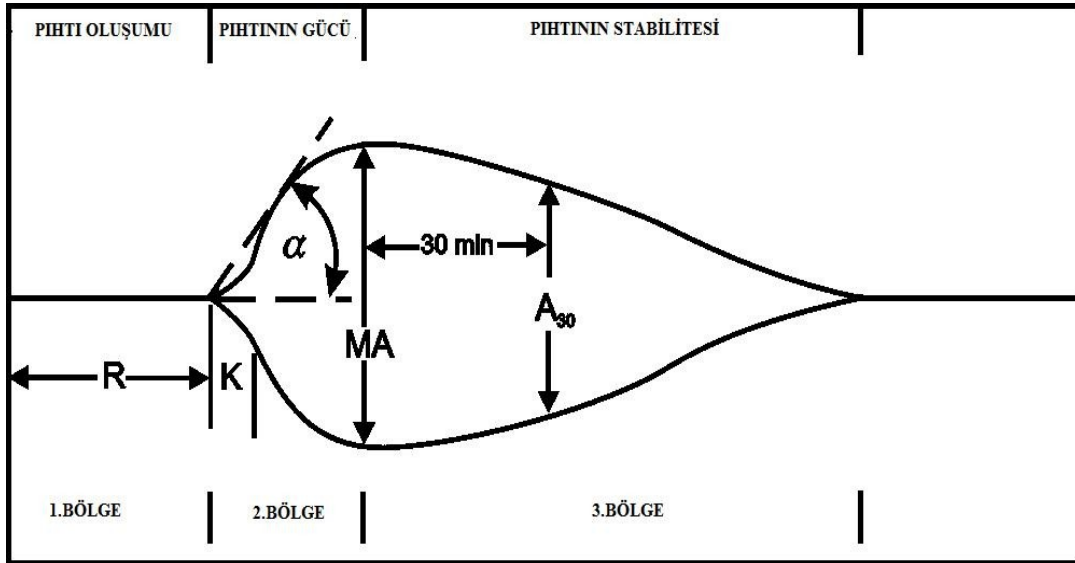
2.1.1 TEG teknolojisi ve çalışma prensibi

Tromboelastografi ölçümleri küçük, taşınabilir ve kısa sürede (yaklaşık 30 dakikada) sonuç veren bir cihaz ile yapılmaktadır. TEG düzeneği temel olarak elektromanyetik transdüser, silindirik kuvvet ve iğne bölümlerinden oluşur (Şekil 1). Kuvvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur ve kuvvetteki rotasyon hareketleri iğne (pin) üzerine aktarılır. İğne kan içerisinde asılı olarak durur ve hareketleri elektromanyetik bir transdüser vasıtasıyla elektriksel sinyallere dönüştürülür (1).



Şekil 1: TEG analizinin çalışma prensibi
(TEG kullanım kılavuzundan uyarlanmıştır)

Tromboelastografi ile hemostatik sistemin genel değeriendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizis'e kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değeriendirilmesini içeriir. Konvansiyonel koagölasyon testleri pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken TEG pıhtının hangi hızda oluştuğı ve oluşan pıhtının gücü konusunda da bilgi vermektedir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğı düşünöldüğünde protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi konvansiyonel koagölasyon testleri pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagölasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçölmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değeriendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif hem de kalitatif olarak değeriendirilir. TEG değeriendirmesinin şematik hali kadeh şeklinde bir grafiktir ve 3 bölgeden oluşur (Şekil 2) :



Şekil 2 :TEG değeriendirmesinin şematik hali

1. bölge (prekoagölasyon): Bu koagölasyonun görünmeyen kısmını yansıtır. Yani ortamda pıhtı yoktur ve fibrin oluşumunu için geçen süre anlamına gelmektedir.

2. bölge (Koagülasyon): Koagülasyonun görünen kısmını yansıtır ve iki eğri arasındaki uzaklığın maksimum olduğu yer pıhtı oluşumunun tamamlandığının göstergesidir.

3. bölge (fibrinolizis): Oluşmuş pıhtının lizis'i yani parçalanmasıyla ilgilidir (1).

2.1.2 TEG parametreleri:

Standart TEG analizi 5 temel parametreden oluşur

1. R veya r: Reaksiyon zamanı anlamına gelir ve ölçüme başlanıldığı andan itibaren iki eğri arasındaki mesafenin 1 mm'ye ulaşmasına kadar geçen süreyi göstermektedir.

2. K veya k: Pıhtı oluşum zamanı anlamına gelir ve pıhtının 20 mm'lik genliğe ulaşması için geçen zamanı gösterir. Hem trombin aktivitesi hem de fibrin oluşumu ile ilgilidir.

3. Alfa açısı: Yatay eksenden ayrılan eğriden çizilen tanjant çizgisi ile yatay eksen arasında oluşan açıdır ve pıhtının maksimum güce ulaşma hızını gösterir.

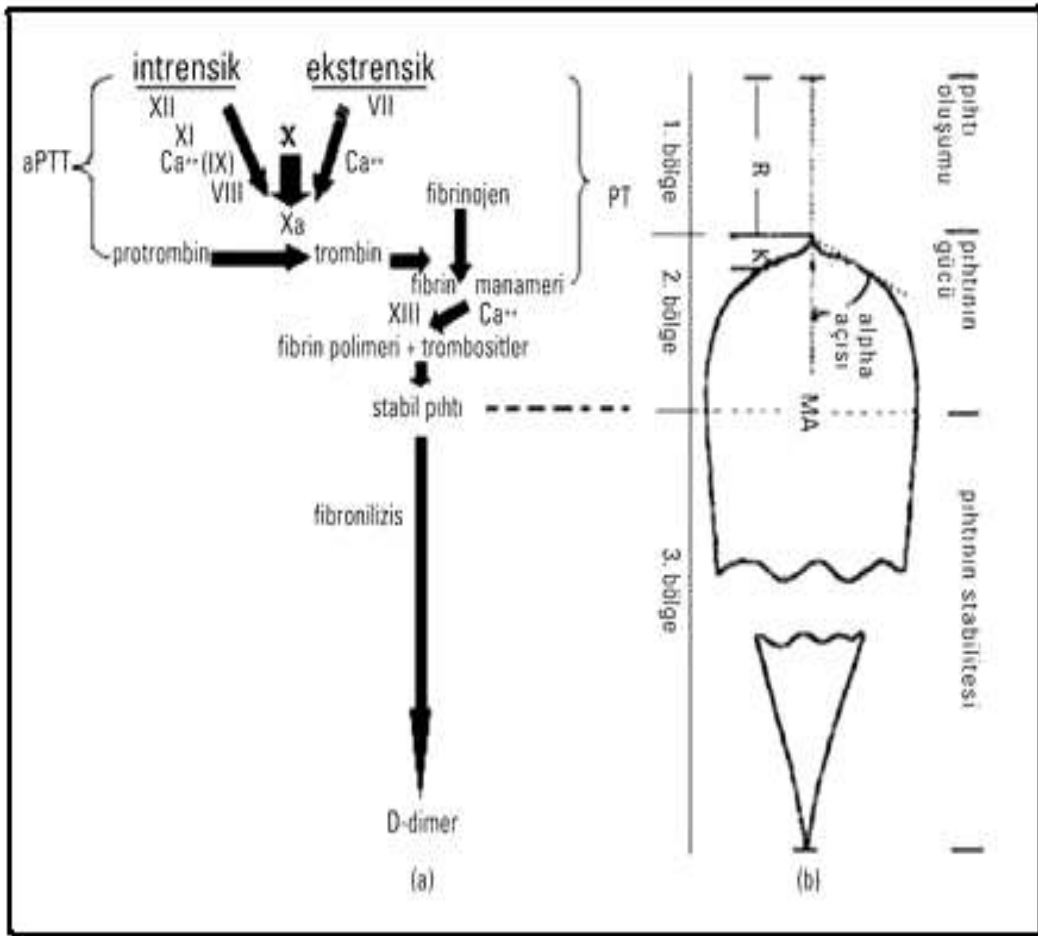
4. Maksimum Amplitude veya genlik (MA): Pıhtının maksimum genliğini veya maksimum elastikiyetini yansıtır. Daha çok trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi ile ilgilidir.

5. LY30 ve LY60 değerleri: Maksimum genlik (MA) noktasına ulaşıldıktan sonraki 30. ve 60. dakikalardaki pıhtı genliğindeki azalmayı yansıtır (1).

6. Koagülasyon indeksi (CI): R, K, MA ve α açısı ölçümlerinin lineer indeksleri hesaplanarak bulunur. (-3) ile (+3) arasında ise koagülasyon sisteminin normal, (-) 3'ten düşük ise hipokoagülasyon ve (+) 3'ten büyük ise hiperkoagülasyon durumlarından bahsedilir (1).

İntrensik ve ekstrinsik koagülasyon sistemi içerisinde bir zincirleme reaksiyon şeklinde gerçekleşen faktör aktivasyonu normal şartlar altında stabil bir pıhtı oluşumu ile sonlanır. İntrensik ve ekstrinsik sistem içerisinde yer alan faktörlerin TEG üzerindeki yansıması R zamanı ile anlaşılabilir. Ortamda bulunan fibrinojen seviyesi veya aktivitesi TEG'de α açısına denk gelir (Şekil 3).

Konvansiyonel koagülasyon testleri ile TEG parametreleri arasında değişik derecelerde ilişki gösterilmesine rağmen (R zamanı ile aPTT, MA ile trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi gibi), TEG parametreleri ile birebir karşılaştırılmalarının doğru olmadığı savunulmaktadır (1). Arteriyel ve venöz TEG ölçümlerinden elde edilen TEG değişkenleri farklılık göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda R, K, MA ve CI değişkenleri karşılaştırıldığında kadın cinsiyet TEG analizinde hiperkoagülabilité için bir etkindir (2).



Şekil 3: Standart olarak kadeh şeklinde görülen TEG ile konvansiyonel koagülasyon testlerinin karşılaştırılması. (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

2.1.3.TEG’de kullanılan kan örneklerine eklenilen reaktif maddeler:

Pratik kullanımda TEG ölçümleri konvensiyonel TEG ve modifiye TEG analizleri ile yapılmaktadır. Konvansiyonel TEG analizi ile hemostatik sistemin sadece global değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Modifiye TEG analizi kana bazı reaktif maddelerin eklenmesi ile yapılır. Bu maddeler;

a. Aktivatörler: Celite, Kaolin, Doku Faktörü (TF) ve Trombin gibi aktivatörler reaksiyon hızını artırır. Temel amaç daha hızlı bir analiz yapabilmektir.

b. Heparinaz: Amaç dolaşımdaki heparinin etkisini ortadan kaldırmaktır ve özellikle KPB ve karaciğer nakli gibi peroperatif yüksek doz heparin uygulanan hastalarda tercih edilir.

c. Trombosit blokerleri: Amaç trombositlerin pıhtı oluşumuna katkısını ortadan kaldırarak pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen gibi koagülasyon sisteminin diğer komponentlerini değerlendirmektir. Trombosit blokajı, glikoprotein (Gp) IIb/IIIa’ya bağlanan c7E3 antikoru (Abciximab) ile gerçekleştirilir.

d. Antifibrinolitik ilaçlar: Aprotinin ve Tranaxemic acid gibi antifibrinolitik ilaçların in-vitro etkilerinin ortaya konulması in-vivo kullanılmaları konusunda yol göstericidir (3).

2.1.4. TEG CİHAZI:

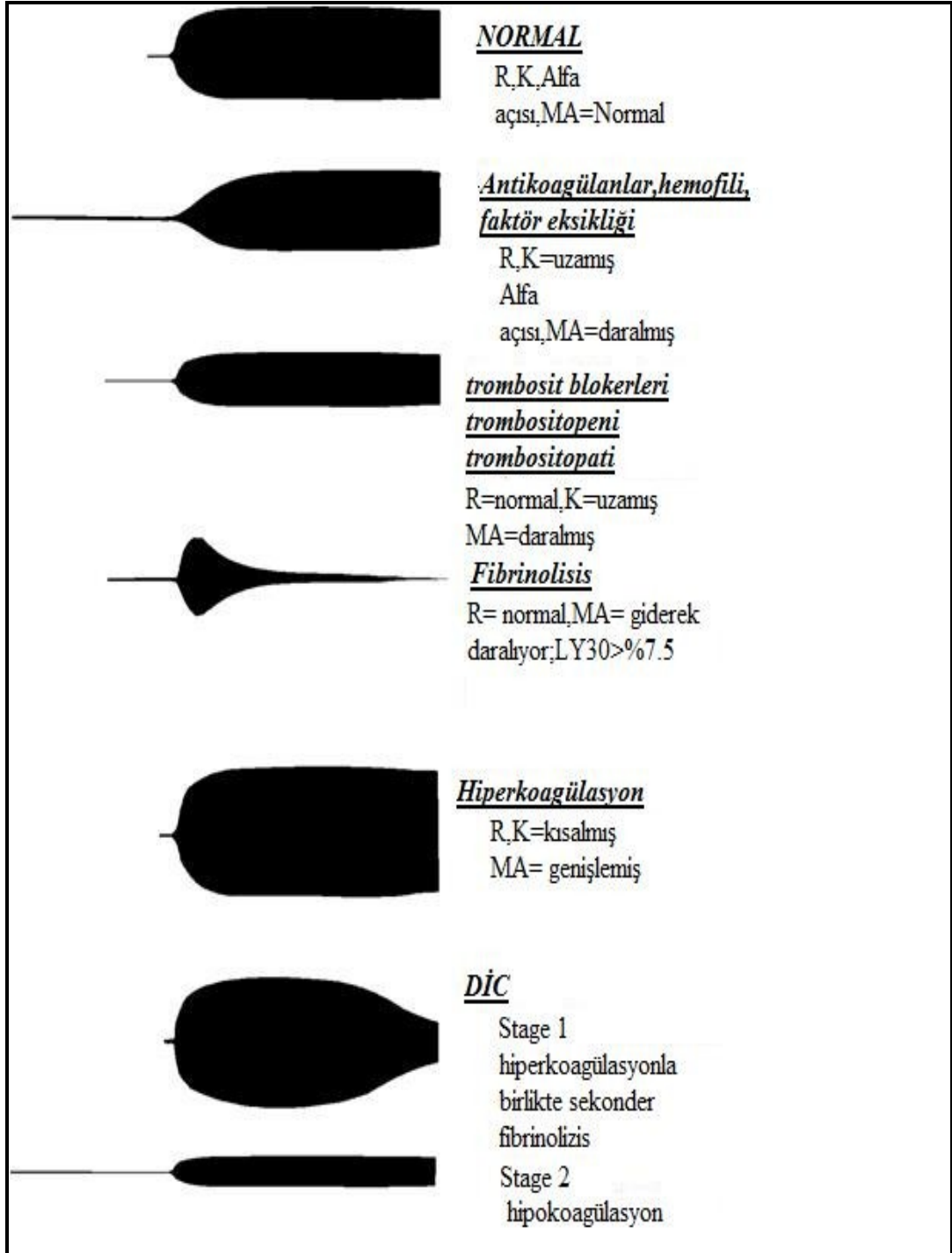
Çalışmamızda Haemoscope Corporation, thromboelastograph hemostasis analyzer (model 5000-HS No:0713-1991-MBB, USA) kullanıldı (Resim 1).



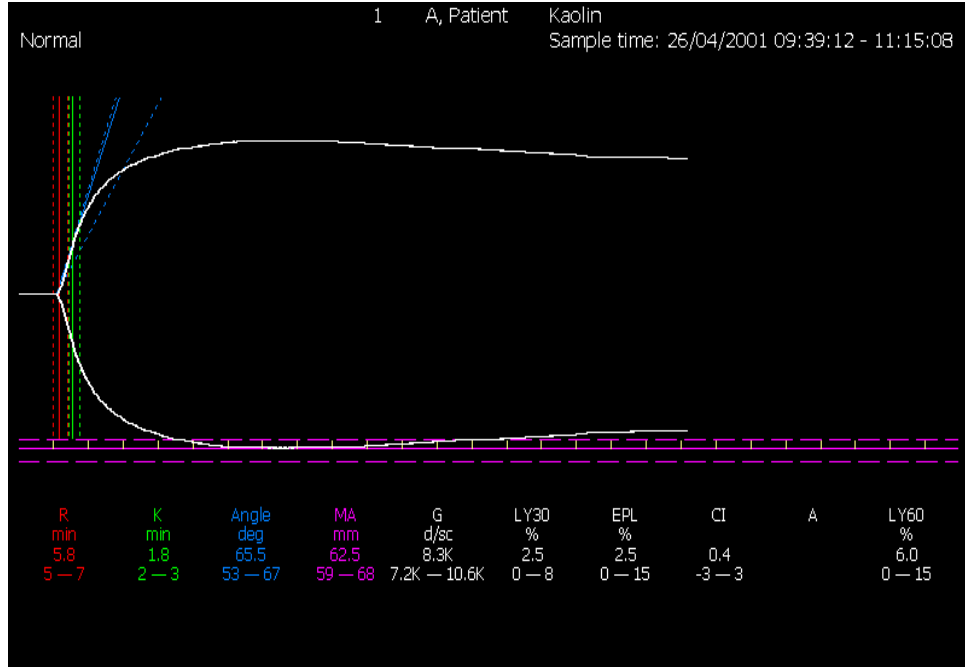
Resim 1: Kliniğimizde kullandığımız TEG cihazı

2.1.5. TEG’NİN YORUMLANMASI:

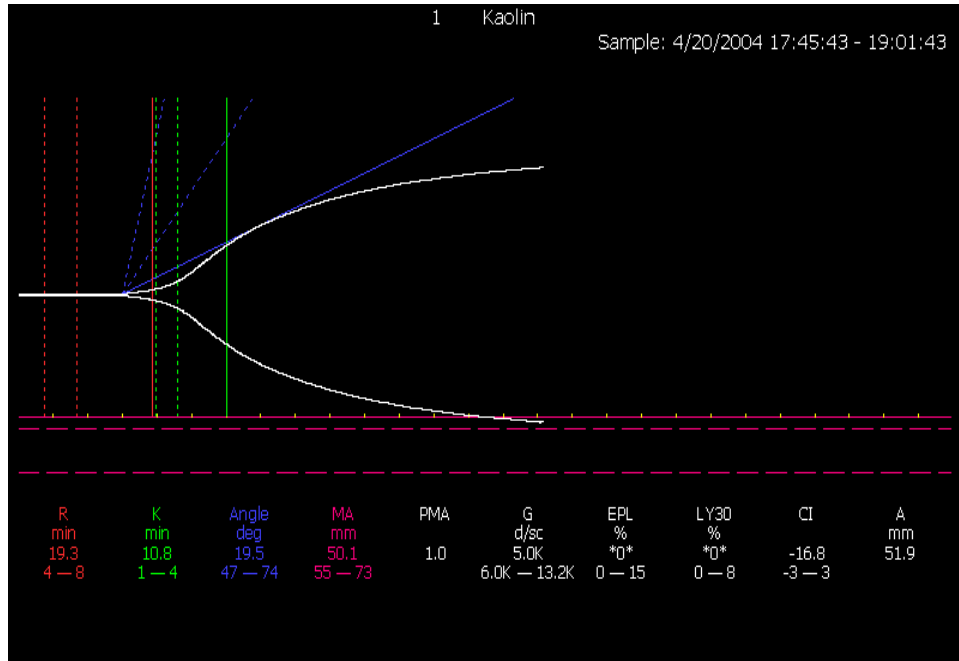
TEG'in yorumlanması Şekil 4'teki grafiğe uygun olarak yapılmış olup cihazdan elde edilen görüntüler Resim 2-6'da gösterilmiştir.



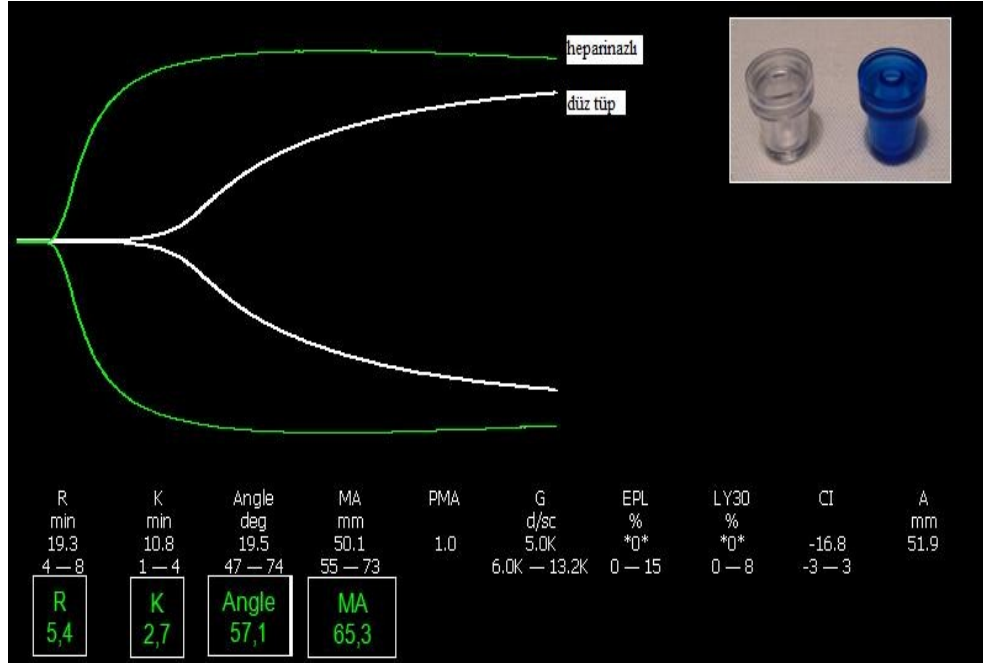
**Şekil 4: TEG'in yorumlanması
(TEG kullanım kılavuzundan uyarlanmıştır)**



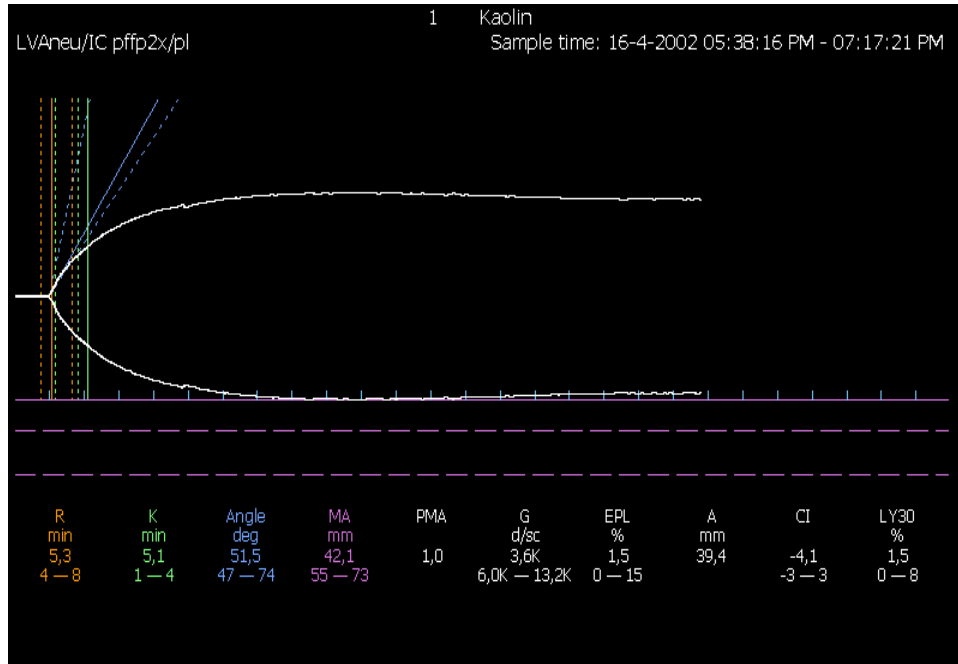
Resim 2: Normal hemostaz: R, K, α açısı, MA =NORMAL



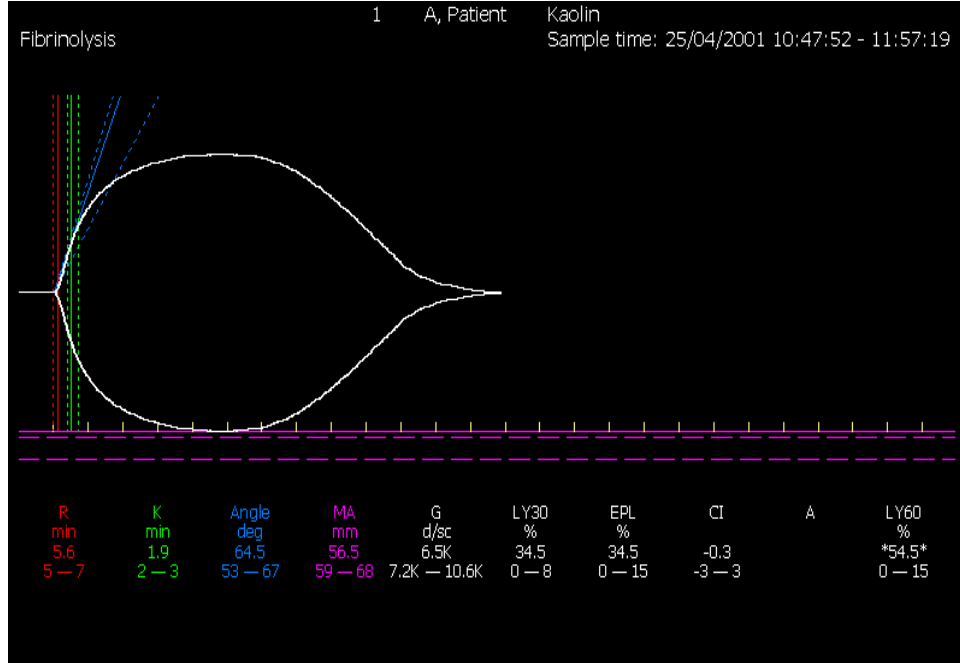
Resim 3:Gecikmiş pıhtı oluşumu; pıhtılaşma faktör eksikliği ya da heparin etkisi: R, K değerleri uzamış, MA değeri daralmıştır.



Resim 4: Heparin etkisi; beyaz renkli R zamanı yeşil renkli R zamanına göre daha uzundur (beyaz renkli olan eğri düz [beyaz] kap ile ve yeşil renkli eğri heparinazlı kap [mavi renkli kap] ile çalışılmıştır).



Resim 5: Düşük trombosit fonksiyonu: R=normal, K=uzamış, MA=daralmış



Resim 6: FİBRİNOLİZİS: R=normal, MA giderek daralıyor, LY30>%7,5

2.2.Kardiyopulmoner bypasa bağlı ortaya çıkan hemostatik bozuklukların patofizyolojisi

KBP sonrası görülen kanamaların bir kısmı preoperatif hemostatik bozukluklara bağlı olabilirse de büyük bir çoğunluğu KPB'nin sebep olduğu hemostatik değişikliklere bağlı gelişir. Preoperatif hemostatik bozukluklarının en önemli sebepleri aspirin veya klopidoğrel gibi antiagregan ilaçların operasyona kadar devam ettirilmesi, preoperatif dönemde uygulanan trombolitik tedavi ve resternotomi olarak sıralanabilir (4).

Peroperatif artmış kan kaybı KPB süresi ve yapılan operasyon tipi ile doğrudan ilişkilidir. Uzamış KPB süresine bağlı olarak bazı operasyonlarda ve kompleks kalp operasyonlarında postoperatif kanama riski artar. Bazı yayınlarda (4), kalp cerrahisinde en az kan ihtiyacının primer Koroner Arter Bypass Greft (KABG) operasyonu ve kapak cerrahisi yapılan hastalarda olduğu bildirilmiştir (yaklaşık 5-6 ünite). Koroner re-operasyon yapılan

hastaların peroperatif dönemde orta düzeyde homolog kan ürünlerine ihtiyacı olurken (yaklaşık 8 ünite), en yüksek kan kullanımı ilk ve re-opere kombine operasyonlar ile kapak re-operasyonlarında olduğu da bildirilmiştir (sırasıyla 10, 13 ve 10 ünite).

Prime solüsyonu için kullanılan kristaloid ve kolloid solüsyonlar ile kardiyopleji KPB'ye bağlı hemodilüsyonun en önemli sebepleridir. Hemodilüsyon ortamdaki koagülasyon faktörlerini ve trombosit yoğunluğunu azaltarak postoperatif kanama eğilimini artırır. Diğer taraftan KPB'nin sebep olduğu hemostatik sistem aktivasyonu trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine sebep olur (4).

KPB sırasında kanın endotel ile kaplı olmayan yüzeylerle sürekli temas etmesi; faktör XII, faktör XI, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ve prekallikrein gibi proteinlerin aktif hale dönüşmesine sebep olarak koagülasyon zincirinde intrinsik yolu aktifleştirir. Ayrıca KPB sırasında kanın mediastinal dokularla temas etmesi ve cerrahi travma ekstrensik yolun aktifleşmesine sebep olarak trombin oluşması ile sonlanır (5). Ayrıca antikoagülasyon için kullanılan heparin ve daha az oranda heparin antidotu protamin moleküllerinin hem koagülasyon sistemi hem de trombositler üzerinde baskılayıcı etkileri vardır (5).

KPB sırasında yüksek doz standart heparin ile antikoagülasyon sağlanmasına rağmen trombin oluşumu engellenemez. Artmış trombin, fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşmesini sağlar. Trombin; faktör V, VIII, XIII ve trombosit aktivasyonuna sebep olur. Artmış trombin doku faktörü yolak inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) salınımını artırarak hemostatik sistem üzerine baskılayıcı etki yaratır (6). Doku faktörü yolak inhibitörü; TF'yi inhibe eder ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımını artırır. T-PA plazminojenin plazmine dönüşümünü ve böylece fibrinolizis'i başlatır. Plazmin, fibrinojen ve fibrin monomerlerini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür ve dolaşımdaki faktör V ve VIII'i inaktive eder.

KPB sonrası postoperatif erken dönemde görülen en önemli hemostatik bozukluklar trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğudur. Bu hastalarda trombositopeni'nin en önemli sebepleri hemodilüsyon,

trombositlerin mekanik olarak bypass sırasında parçalanması ve trombositlerin ekstrakorporeal pompa yüzeylerine yapışmasıdır. Trombosit fonksiyon bozukluğunun en önemli nedeni ise trombositlerin pompa sistemindeki sentetik yüzeylere tutunarak aktive olmasıdır (degranülasyon ve desensitizasyon). Bunun yanı sıra heparin, protamin ve hipotermi'nin direkt olarak trombosit disfonksiyonu yapıcı etkileri bilinmektedir (6).

Flow-sitometri ile yapılan çalışmalarda KPB'nin Gp Ia, IIb/IIIa ve p-selektin gibi trombosit yüzey reseptörlerinin ekspresyonunda değişikliklere sebep olduğu ve böylece trombosit fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca trombositlerde alfa (α) ve yoğun granüllerin plazmaya salgılanması, artmış α -granül (GMP-140) ve lipozomal proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler KPB'ye bağlı trombosit disfonksiyonunun diğer sebepleridir (5-6). Özellikle yüzeylerinde P-selektin ekspresyonu artmış trombositler eritrositlerle ve nötrofillerle konjugat oluştururlar (6). KPB sırasında artmış plazmin, trombosit yüzeyinde bulunan Gp Ib reseptörlerinin parçalanmasına veya yüzeyden hücre içine alınmasına sebep olur (6).

In-vivo ve in-vitro olarak KPB'dan bağımsız olarak heparin ve protamin'in trombositler üzerinde direkt olarak inhibe edici etkileri vardır. Heparin trombosit yüzey reseptörlerinden p-selektin ve Gp IIb-IIIa reseptör ekspresyonunu doza bağımlı bir şekilde artırırken protamin sadece p-selektin ekspresyonunu artırmaktadır. Protamin heparinin Gp IIb-IIIa reseptörü üzerindeki etkisini antagonize ederken, p-selektin üzerindeki etkisini artırmaktadır. Yüksek doz heparin aynı zamanda KPB'dan bağımsız olarak fibrinolizis'e sebep olabilir (6).

KPB sırasında yüksek doz heparin kullanıldığından dolaşımda bulunan trombositlerin birçoğu heparin molekülünden etkilenir. Bypass sonrası hastaların %50'sinde PF4-heparin kompleksine karşı antikor tespit edilirken, sadece %2'sinde heparine bağlı trombositopeni ve %1'inde de heparine bağlı trombositopeni ve trombositoz gözlenir (7). KPB'ye bağlı olarak gelişen trombositopeni, trombositlerin in-vivo reaktivitesinin bozulması, yüzey reseptörlerinin ekspresyonundaki değişiklikler ve alfa ile dense

granüllerini kaybetmeleri bu hastalardaki trombosit patolojisinin en önemli sebepleridir. KPB'a bağlı olarak gelişen trombosit disfonksiyonu bypass sonrası ilk birkaç saat içinde ortadan kalkar (7).

KPB'ın sebep olduğu enflamatuvar yanıtın hemostatik sistemi etkileyen diğer bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. Kompleman sistem aktivasyonu ve aktive olmuş lökositlerden salınan elastaz enzimi bu hastalarda koagülopatinin en önemli sebepleridir. KPB sırasında C5a'ya karşı antikorlar kullanarak kompleman sistemin baskılanması postoperatif kanamayı anlamlı derecede azaltmaktadır (3).

2.3.Hemostaz ve Koagülasyon Sistemi Elemanları

Hemostazis, vasküler bütünlüğün bozulmasının ardından kanamanın durmasını sağlayan düzenlemelerdir. Kanın pıhtılaşmasını kapsar, hem pıhtılaşma hem de pıhtının çözülmesine neden olan damar duvarı, trombositler ve plazma proteinleri ile ilişkilidir (8).

2.3.1.Primer Hemostaz

Kanın kapiller, küçük arter ve venüllerden damar dışına çıkmasını önler. Damar duvarı zedelendiğinde kan subendotelial dokulara temas edince trombositler subendotelial kollejene yapışarak, trombosit tıkaçını oluşturur. Meydana gelen trombosit tıkaçı, kanamanın durmasını sağlar. Primer hemostazda üç safha vardır. Adezyon, granül salınımı ve trombosit agregasyonu (8).

a) Adezyon

Trombositler damar zedelenmesini takip eden birkaç saniye içinde subendotelial kollajen liflerine glikoprotein Ia ve IIa ile yapışırlar (8).

b) Granül Salınımı ve Trombosit agregasyonu

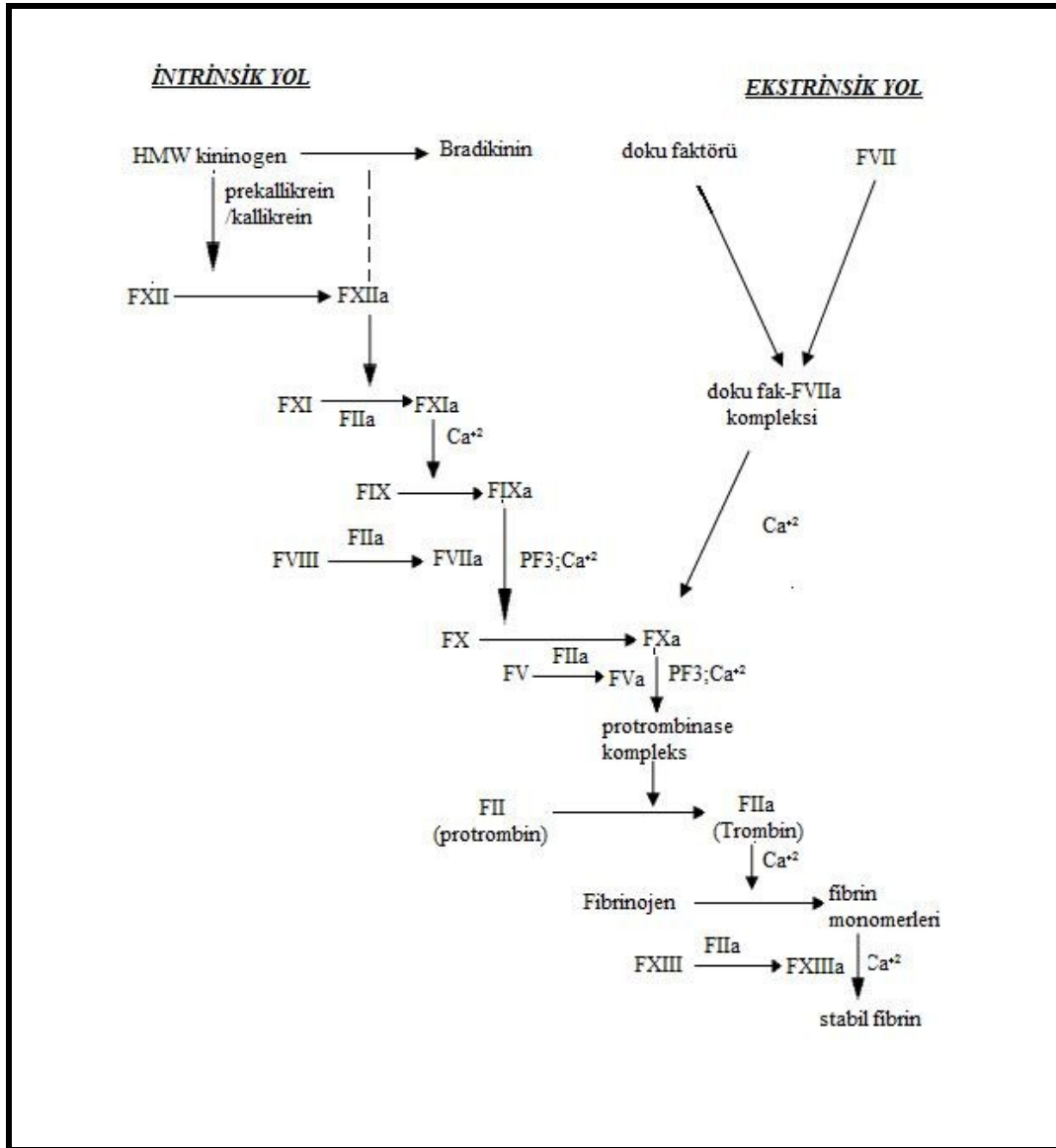
Kollajen, epinefrin veya trombinle uyarılan trombositler aktive olur, şekil değişikliği ve granül sekresyonuyla trombosit tıkaçı oluşarak primer hemostaz tamamlanmaktadır (8).

2.3.2.Sekonder Hemostaz

Sekonder hemostaz esnasında fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı meydana gelmektedir. 3 aşamadan oluşur:

1. Faktör X'un aktivasyonu
2. Protombinden trombinin yapımı
3. Trombinin fibrinojene etkisi sonucu fibrin oluşumu aşamaları olarak sıralanabilir. Şekil 5'te gösterildiği gibi intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki yoldan olabilmektedir.

Intrinsik ve ekstrinsik yoldan aktive edilen faktör Xa, faktör Va ve Ca^{+2} ile beraber protrombine etki ederek trombin meydana getirir. Oluşan trombin, fibrinojeni fibrine çevirmesinin yanında trombosit agregasyon ve sekresyonunu da stimüle etmektedir. Trombinin, fibrinojene etkisi sonucunda fibrinopeptid A ve B parçaları ayrılır, böylece fibrin monomerlerini meydana getirir. Bunlar birleşerek fibrin polimerleri oluşur. Fibrin polimerleri faktör XIIIa'nın etkisi ile stabilize olur (8), böylece stabil pıhtı oluşumu tamamlanmış olur.



Şekil 5: Pıhtılaşma kaskadı (8 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1.Hastalar

Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yerel etik kuruldan çalışmayı yürütmek için onay alınmasının ardından her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam formlarıyla uygulama için onay alınmasının ardından prospektif olarak 2010-2011 yılları arasında elektif KABG cerrahisi uygulanan hastalarda TEG incelemesinin yapılması ve 2008-2009 yılları arasında elektif KABG cerrahisi uygulanan hastaların kayıtları ile karşılaştırılarak gerçekleştirildi.

40-70 yaş arası, 164 hasta çalışmaya alındı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >2mg/dL) olan hastalar, bilinen koagülopatik bozukluğu olan hastalar ve antikoagülan ilaç kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar transfüzyon stratejisine göre;

1- **Çalışma grubu** (n=82); 2010-2011 yılları arasında açık kalp cerrahisi uygulanan tromboelastografik değerlendirmeye dayalı algoritma kullanılarak kan ve kan ürünleri transfüze edilen ve

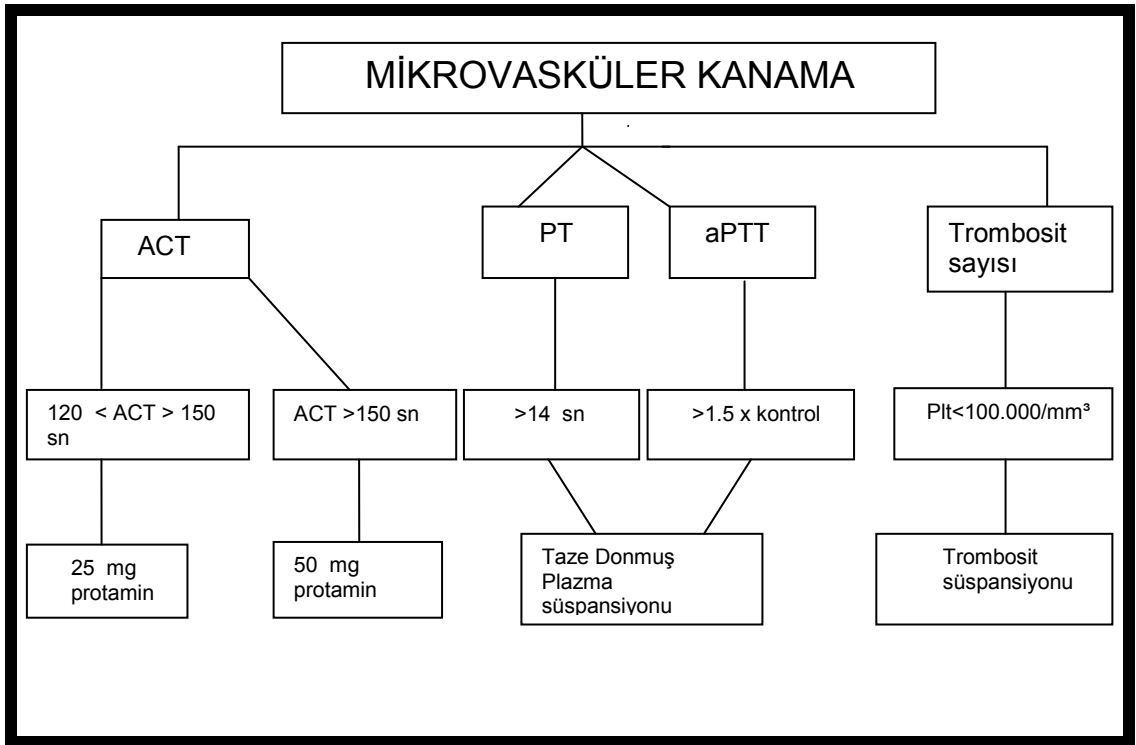
2- **Kontrol grubu** (n=82); 2008-2009 yılları arasında açık kalp cerrahisi uygulanan rutin koagülasyon testlerine dayalı algoritma kullanılarak kan ve kan ürünleri transfüze edilen hastalardan oluşan 2 grup şeklinde randomize edildi.

KPB sürecinde eritrosit süspansiyonu ihtiyacı $hct < \%20$ saptanması olarak belirlendi. Kontrol grubunda kan ürünü kullanımında ;

1. Anormal standart koagülasyon test sonucu,
2. Görünür pıhtı olmaması,
3. Cerrahi sahada sızıntı şeklinde kanama durumunda preoperatif ve postoperatif pt, aPTT, trombosit sayısı sonuçlarına göre;
 - Trombosit sayısı $100.000/mm^3$ saptandığında trombosit süspansiyonu,

- protrombin zamanı (Pt) 14 sn'nin üzerinde veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normalin 1.5 katı saptandığında taze donmuş plazma,
- ACT 120-150 sn ise 25 mg, ACT > 150 sn ise 50 mg ek doz protamin uygulandı (Tablo:1).
- Traneksamik asit uygulaması için; tüm bu konvansiyonel testler normal sınırlarda iken gözle görülür pıhtının bulunmaması veya sızıntı şeklinde kanama görülmesi kriter olarak belirlendi.

Kontrol grubunda kan ürünü verilmesi hastanın postoperatif dönemde bakımından sorumlu yoğun bakım hekimi tarafından belirlendi.



Tablo 1: Rutin koagülasyon testlerine dayalı algoritma (10 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Çalışma grubunda kan ürünü kullanımı için TEG sonuçlarına göre modifiye edilmiş Royston ve Kier'in transfüzyon algoritması kullanıldı (Tablo:2) (9).

TEG Parametreleri	TEDAVİ
$14 < R < 21$ (mm)	İlımlı koagülasyon faktör eksikliği; 1 ünite Taze Donmuş Plazma
$21 \leq R < 28$ (mm)	Orta derecede koagülasyon faktör eksikliği; 2 ünite Taze donmuş plazma
$R \geq 28$ (mm)	Ciddi koagülasyon faktör eksikliği; 4 ünite Taze Donmuş Plazma
$40 \leq MA < 48$ (mm)	Orta derecede Trombosit sayısal/fonksiyon eksikliği; 1 ünite Trombosit süspansiyonu
$MA < 40$ (mm)	Ciddi derecede Trombosit sayısal/fonksiyon eksikliği; 2 ünite Trombosit süspansiyonu
$LY30 > 7.5$ (%)	Artmış fibrinolisis; Traneksamik asit

Tablo 2: Royston ve Kier tarafından modifiye edilmiş TEG'e dayalı transfüzyon algoritması (9).

Çalışma grubunda alınan kan örnekleri TEG (Haemoscope Corporation, thromboelastograph® hemostasis analyzer; model 5000) cihazında çalışıldı.

Alınan kan örneklerinin zamanları:

- 1- Preoperatif örnek (T_0) düz tromboelastogram küvetiyle,
- 2- KPB çıkışı protamin sonrası (T_1) ve
- 3- postop 4. saatteki (T_2) örnekler heparinaz kaplanmış (hasta KPB'da heparinize olduğundan alınan örnekteki heparin etkisini ortadan kaldırmak amacı ile) tromboelastogram küvetine örnek konularak çalışıldı (Resim 7).

Protamin sonrası (T_1) alınan örnekte protamin ile heparin antagonizasyonun yeterli olup olmadığına hem düz teg küvetiyle hem de heparinaz kaplı küvette çalışılan örnek sonuçları karşılaştırılarak karar verildi.



Resim 7: TEG incelemesinde kullanılan tüpler

Düz küvette çalışılan örnekteki 'R' değeri heparinazlı küvette çalışılan örnekteki 'R' değerinin 1.5 katından fazla olması durumunda ek 25 mg protamin uygulandı. Çalışma grubunda anlamlı drenaj olması durumunda kan ürünü verilmesi TEG'e dayalı algoritmaya dayalı olarak hastayı değerlendiren hekim tarafından uygulandı.

Çalışmadaki yöntemimiz:

- Anlamlı drenaj; ilk 1 saatte 400 cc ve üzeri ile ardışık 4 saatte 100ml/saat ve üzerindeki drenaj olarak belirlendi. Çalışma grubunda belirlenen anlamlı drenaj varlığında TEG değerlerinin normal saptanması durumu ile kontrol grubunda rutin laboratuvar testleri normal iken drenaj olması resternomi endikasyonu olarak kabul edildi.

- Verilerin kayıtları: Tüm hastalarda veriler her hasta için oluşturulmuş veri toplama çizelgesine kaydedildi.

- 12 saatlik mediastinal ve toraks tüp drenajları saatlik olarak takip edildi ve kaydedildi.

- İntraoperatif ve ilk 24 saatlik süreçteki yapılan kan transfüzyonları kaydedildi.

3.2 ANESTEZİ :

Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Hastalara sedasyon amacı ile, operasyon öncesi gecesi 5 mg diazepam ve operasyon odasında anestezi indüksiyonu öncesi 2 mg midazolam IV uygulandı. Anestezi indüksiyonu 2-4 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1-0.2 mg/kg etomidat (Hipnomidat) ile sağlandı. Kas gevşemesi amacıyla 0.6 mg/kg rokuronyum (Esmeron, Organon) kullanıldı.

Anestezi idamesi, % 50 O₂ / % 50 hava içinde sevofluran inhalasyonu, 30-50 µg/kg fentanil infüzyonu ve saat başı 2 mg. IV midazolam ilavesi ile sağlandı. Hastalar intraoperatif ve post operatif volüm kontrollü mod ile ventile edilerek, end-tidal karbondioksit basınçları 35-40 mmHg arasında tutulmasını hedeflendi. Bu amaçla, ventilatör tidal volümü 6-8 ml/kg ve frekansı 10-12/dk olacak şekilde ayarlandı. (Dräger, Cato edition, Lübeck, Almanya).

3.3 CERRAHİ YÖNTEM:

Median sternotomi sonrasında standart two-stage aortokaval kanülasyon ile KPB' a girildi. Preoperatif hct değerinin %30'un altında olması durumunda prime'a 1 ünite eritrosit süspansiyonu eklendi. KPB için roller pompa (Stöckert S3, München, Germany), hollow-fiber membran oksijenatör (Dideco Compactflo Evo, Mirandola, Italy), polivinilklorit tubing set, two stage venöz kanül, venöz rezervuar (Dideco Compactflo Evo, Mirandola, Italy) ve arteriyel filtre kullanıldı. Prime volüm 900 ml ringer, 700 ml isolyte S, 100 ml mannitol, 1 ampul magnezyum sülfat, 1 ampul sodyum bikarbonat ve 5000 IU heparin ile sağlandı. Hafif sistemik hipotermi (33 °C) ve 2.0-2.4 L/dk/m² nonpulsatil pompa akımı kullanıldı.

KPB boyunca, hematokrit % 22-25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncının 50-70 mmHg arasında olması sağlandı. Bu amaçla pompaya, gereğinde antihipertansif amaçla nitroglicerine –sodyum nitroprusid ya da kan basıncını yükseltmek amacı ile noradrenalin infüzyonu uygulandı. KPB

süresince antikoagülasyon, aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde heparin (300 IU/kg) ile sağlandı.

Myokard aortik kros klemp takiben, 1:4-kristaloid/kan oranı ile kombine edilmiş antegrad ve retrograd soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Bütün distal anastomozlar kros-klemp altında 7/0 prolene dikiş kullanılarak ve bütün proksimal anastomozlar da ısınma periyodunda kros-klemp kaldırıldıktan sonra proksimal aortaya side-klemp konarak 5/0 prolene ile yapıldı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı.

KPB'nin sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1.3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokritin KPB'ta % 20'nin ve postoperatif periyotta % 25'in altında olması durumunda kan transfüzyonu uygulandı.

Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda genellikle sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda vena safena magna tercih edildi.

3.3 İstatistiksel Metod:

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programında yapıldı. Veriler ortalama standart sapma ve yüzde değerler olarak verildi. İki grup arası farkın karşılaştırılmasında student-t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 -kare testi uygulandı. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Preoperatif dönemde her iki grubun verileri karşılaştırıldığında her iki grup arasında demografik bulgular açısından önemli fark olmadığı görüldü.

Hiperkoagülabilité açısından bir risk faktörü olan kadın cinsiyet sayısı çalışma grubunda 24 (%53.3) kontrol grubunda 21 (%46.7) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.600) (Tablo 3).

	Çalışma (n=82)	Kontrol (n=82)	p
Yaş	61,12±10,25	62,63±9,31	0,324
Kadın	21 (%46,7)	24 (%53,3)	0,600
Diabetes Mellitus	26 (%49,1)	27 (%50,9)	0,867
Hipertansiyon	51 (%47,7)	56 (%52,3)	0,412
Euroscore	5,84±1,80	5,71±1,83	0,638

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ait demografik veriler

Her iki grupta peroperatif mortalite risk skorlaması olarak kullanılan **euroscore değerleri**, operatif değerler olan **KPB ve kross klemp süreleri**, **vücut kitle yüzeyleri**, **uygulanan heparin miktarı** ile yapılan **greft sayısı** açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4)

	Çalışma (n=82)	Kontrol (n=82)	p
Krossklemp süresi(dk)	40,09±14,80	42,24±13,14	0,325
Bypass süresi(dk)	70,10±21,65	74,84±17,49	0,125
Greft sayısı	2,26± ,584	2,21± ,464	0,555
Vücut yüzeyi(m ²)	1,81± 0,25	1,74±0,16	0,066
Heparin(ü)	21453±3800	21321±4053	0,830

Tablo 4: Grupların operatif özelliklerine ait veriler

Gruplar arasında yapılan konvansiyonel pıhtılaşma test değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

	preoperatif			postoperatif		
	çalışma	kontrol	p	çalışma	kontrol	p
ACT (sn)	137,04±30	135 ±24	0,719	148 ±22	146±15	0,428
Platelet (x10 ³ /ml) (150-400 x10 ³ /ml)	249±78	277 ±10	0,052	185±58	172±65	0,203
PT (sn) (9.5-13.5 sn)	12,3±1,3	12,5±1,1	0,140	13,6±2,3	13,9±4	0,577
Aptt (sn) (23-37 sn)	32,8±6,0	32,1±5,5	0,497	32,1±6,8	31,9±4,8	0,839

Tablo 5: Gruplara ait konvansiyonel pıhtılaşma test sonuçları

Çalışma grubunda TEG ölçümleri sonuçları drenaj varlığına göre TEG'e dayalı algoritmada kullanılmak üzere değerlendirildi (Tablo 6).

	Preoperative (T0)	protamin sonrası (T1)	postop yoğun bakım (T2)
R	11,80±7,51	11,48±7,54	10,05±5,84
K	4,94±3,74	4,38±2,84	3,83±2,15
MA	66,60±11,66	66,05±8,95	67,44±9,15
ALFA	39,32±17,18	41,94±18,89	43,93±16,41

Tablo 6: Çalışma grubunda TEG değerlendirme sonuçları

Her iki grupta preoperative ve postoperatif 24. saatteki hb ve hct değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

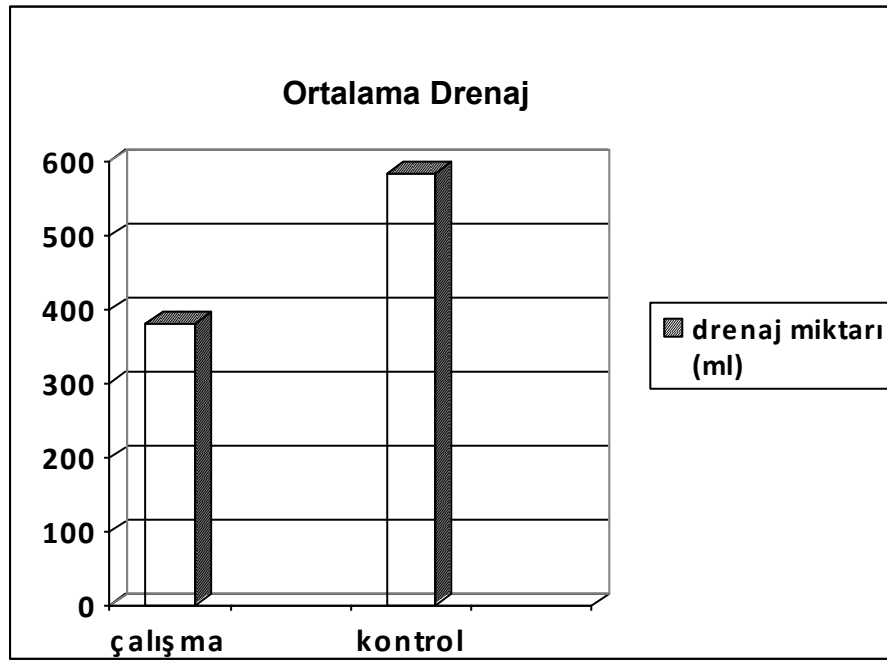
	Preoperatif			Postoperatif 24.saat		
	çalışma	kontrol	p	çalışma	kontrol	p
Hb (g/dl)	13,14±1,69	13,30±1,69	0,537	10,31±2,56	10,51±1,69	0,559
Hct (%)	39,21±4,87	38,92±4,55	0,692	29,47±3,89	30,13±3,63	0,263

Tablo 7: Kontrol ve çalışma gruplarına ait preoperative ve postoperatif 24.saatteki hb ve hct değerleri

Drenaj miktarında; Çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. (**p=0,001**) (Tablo 8, Grafik 1)

	Çalışma (n=82)	Kontrol (n=82)	p
Ortalama Drenaj miktarı	381,7±194,4	585,9±319,4	0,001

Tablo 8: Gruplara ait ortalama drenaj miktarı

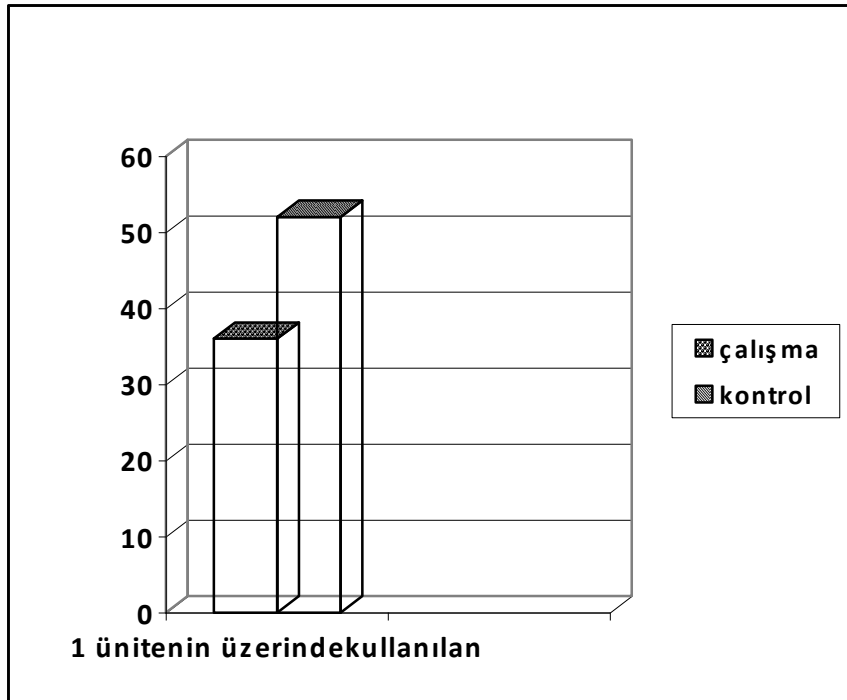


Grafik 1: Gruplar arası ortalama drenaj miktarlarının karşılaştırılması

İntraoperatif verilen eritrosit süspansiyonu miktarı; Çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu ($p=0,012$) (Tablo 9, Grafik 2).

İntraoperatif ERT	Çalışma grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=82)	p
1 ünitenin üzerinde kullanılan	36 (%43,9)	52 (%63,4)	0,012

Tablo 9: İntraoperatif ERT kullanım miktarı

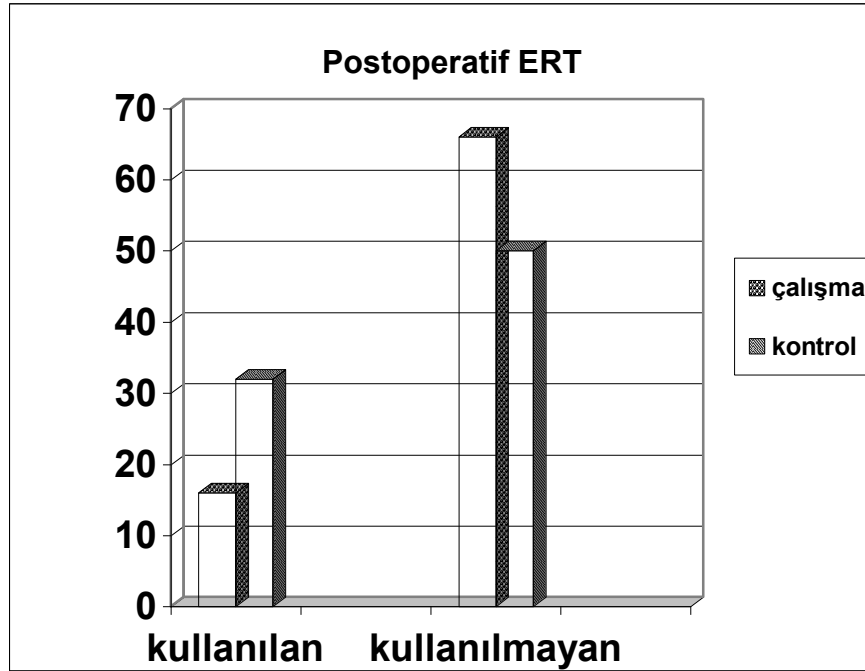


Grafik 2: İntraoperatif verilen eritrosit süspansiyonu miktarlarının karşılaştırılması

Postoperatif **verilen eritrosit süspansiyonu (ERT) miktarı**; Çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli şekilde azalmış bulundu ($p=0.006$) (Tablo 10, Grafik 3).

Postoperatif ERT	Çalışma grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=82)	p
Kullanılan	16 (%19,5)	32 (%39)	<u>0.006</u>
Kullanılmayan	66 (%80,5)	50 (%61)	

Tablo 10: Postoperatif verilen eritrosit süspansiyonu miktarı

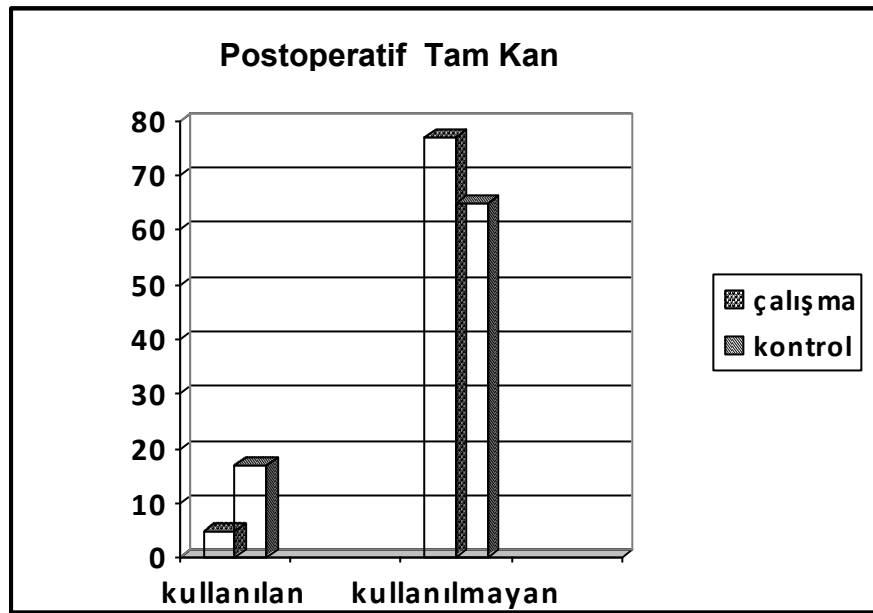


Grafik 3: Postoperatif ERT kullanımının karşılaştırılması

Postoperatif **kullanılan tam kan miktarı** ; Çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu (**p=0,013**) (Tablo11, Grafik 4).

Postoperatif Tam kan	Çalışma grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=82)	p
Kullanılan	6 (%7,3)	17 (%20,7)	<u>0,013</u>
Kullanılmayan	76 (%92,7)	65 (%79,3)	

Tablo 11: Postoperatif verilen tam kan miktarı



Grafik 4: Postoperatif verilen tam kan miktarlarının karşılaştırılması

İntraoperatif ve postoperative verilen TDP süspansiyonu
açısından; Çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,659$) (Tablo 12), ($p=0.297$) (Tablo 13).

İntraoperatif TDP	Çalışma grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=82)	p
Kullanılan	11 (%13,4)	13 (%15,9)	0,659
Kullanılmayan	71 (%86,6)	69 (%84,1)	

Tablo 12: İntraoperatif TDP süspansiyonu kullanımı

Postoperatif TDP	Çalışma grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=82)	p
Kullanılan	20 (%24,4)	26 (%31,7)	0,297
Kullanılmayan	62 (%75,6)	56 (%68,3)	

Tablo 13: Postoperative verilen TDP miktarı

V.TARTIŞMA

Yaygın olarak çalışılmış olmasına rağmen, KPB sonrası kanama önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Açık kalp cerrahisi sonrasında görülen mikrovasküler kanamanın nedeni; kanın ekstrakorporeal devre ile teması sonucu inflamatuvar, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin bütünlüğünün bozulmasıdır. Açık kalp cerrahisi hastalarının transfüzyon ihtiyacının azaltılmasına yönelik teknolojik ve farmakolojik yöntemler değişken başarı göstermiştir (10). KPB sonrası hemostaz anormalliklerinin hızlı ve doğru tanısı uygun tedavi ve cerrahi kaynaklı kanamanın saptanarak reeksplorasyon cerrahisi'nin hızlı bir şekilde uygulanabilmesi için çok önemlidir.

TEG, tek başına KPB'dan etkilenen hemostatik sistemi: trombosit fonksiyonu, koagülasyon faktör aktivitesi, rezidüel heparinizasyon, fibrin formasyonunun fiziksel özelliklerini, trombosit-fibrin etkileşimini ve fibrinolizi ölçerek değerlendirmektedir. Kullanılan heparinaz kaplı tüpler sayesinde, KPB esnasında ölçüme izin verir, böylece potansiyel olarak hemostaz anormalliklerinin erken teşhisini ve kardiyak cerrahi müdahale sırasında koagülasyon basamaklarına özgü nedeni (pıhtılaşma faktör eksikliği, trombosit fonksiyon bozukluğu vb.) tanımlamayı sağlar. Aktivatörlerin (bizim çalışmamızda kaolin) kullanılması sonuçların raporlanma zamanını kısaltmaktadır böylece alojenik kan ürünleri hızlı bir şekilde temin edilerek transfüze edilebilir (10).

1947'den bu yana kullanılan TEG uygulamasına koagülasyon aktivatörleri ve diğer bileşenlerin eklenmesiyle test sonuçlarının hızlı elde edilmesi ve hasta başında kullanımı sağlanmıştır. TEG' in kullanımı KPB sonrası transfüzyon algoritmalarının oluşturulmasında yardımcı olmuştur (11,12).

Royston ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada TEG değerlendirmesinin konvansiyonel laboratuvar testlerine göre kan ve kan ürününü kullanımında anlamlı azalma sağlarken postoperatif drenajın azaltılmasına yönelik bir fark oluşturmadığı belirtilmiştir (9). Ti ve

arkadaşlarının konvansiyonel laboratuvar testleri ile TEG'in CABG sonrası kanamada belirleyiciliklerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada TEG'in drenaj, TDP ve/veya trombosit süspansiyonu ihtiyacı ile orta derecede korelasyon gösterdiği, konvansiyonel laboratuvar testlerinin postoperatif drenaj için belirleyici olmadığı belirtilmiştir (13). Nuttall ve ark.nın çalışmalarında TEG'in postoperatif drenaj için yararlı bir belirleyici olmadığı ve TEG parametrelerinin drenajı olan hastalarda spesifite ve sensivitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (14).

Avidan ve ark nın yaptığı benzer çalışmada klinisyenin değerlendirmesine dayalı kan transfüzyonu ile aralarında TEG'in de yer aldığı hastabaşı laboratuvar testlerine dayalı kan transfüzyon algoritmaları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında TEG ve diğer hastabaşı laboratuvar testlerine dayalı algoritmanın kullanılan kan ve kan ürünü miktarında azalma sağladığı ancak drenajın istatistiksel farklılık göstermediği belirtilmiştir (15). Spiess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; TEG'in ACT ve konvansiyonel kaogülasyon testleriyle korrele olduğu ve TEG'in postoperatif drenajın belirlenmesinde ve reeksplorasyon gereksinimini belirlemede ACT ve konvansiyonel laboratuvar testlerine göre duyarlılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (16).

2008-2009 yılları arasında elektif KABG cerrahisi uygulanan hasta kayıtları incelenerek ve 2010-2011 yılları arasında elektif KABG cerrahisi uygulanan hastalarda TEG incelemesi yapılarak prospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda açık kalp ameliyatları sonrasındaki kan ve kan ürünleri kullanım miktarları karşılaştırıldığında TEG' e dayalı algoritma ile transfüzyon uygulanan grupta intraoperatif ve postoperatif eritrosit süspansiyonu ile postoperatif tam kan kullanımında ve drenaj miktarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre azalma saptandı.

KPB ile yapılan kalp cerrahisi sonrası hastaların %5 ile %7'sinde operasyondan sonra ilk 24 saatte 2 litrenin üzerinde kanama ortaya çıkmaktadır. Dacey ve arkadaşları kalp cerrahisi sonrası kanama için re-torakotomi oranını %3.6 olarak bildirmiş, kanama için re-eksplorasyon yapılan hastaların %50'sinde kanama sebebinin KPB'in sebep olduğu

hemostatik değişikliklere bağlı olduğunu göstermişlerdir (17). Bizim alışmamızda her iki grupta da cerrahi nedenli kanama nedeniyle retorakotomi yapılan hasta saptanmadı. Drenaj ve verilen kan ürünü miktarındaki artış; postoperatif erken dönemde ventilasyon süresinin uzaması, böbrek yetmezliği, sepsis, atriyal aritmi, transfüzyona bağlı infeksiyon hastalıkları, erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) gibi komplikasyonların riskini ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (10).

Heather J. Gorton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cinsiyet ile koaglasyon ilişkisine yönelik TEG değerlendirmelerinde kadın cinsiyet hiperkoagülasyon için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (2). Ancak bizim yaptığımız çalışmada çalışma grubu içindeki erkek ve kadın cinsiyet karşılaştırmasında TEG değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Ak ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada gruplar arasında postoperatif drenaj ve verilen eritrosit süspansiyonu miktarında anlamlı bir değişiklik saptanmazken kullanılan TDP ve Trombosit süspansiyonu miktarında TEG grubunda anlamlı derecede azalma saptamışlardır (3). Shore-Lesserson ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da gruplar arasında drenaj ve kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmazken kullanılan TDP ve Trombosit süspansiyonu miktarında TEG grubunda anlamlı derecede azalma saptamışlardır (10).

Bizim alışmamızda bu iki çalışmadan farklı olarak TEG'e dayalı transfüzyon algoritması kullanılan çalışma grubunda drenaj miktarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlendi (alışma grubunda = $381,7 \pm 194,4$; kontrol grubunda = $585,9 \pm 319,4$; **p = 0,001**). Bu sonuca ulaşmamızda TEG sonuçlarının genelde 20 dakika içinde alınabilmesi ile anlamlı drenajı olan olgularda hemostatik bozukluğun erken tespiti ve hemostazın hızlı sağlanması etkili olduğu kanısındayız.

Kontrol grubunda ise laboratuvar testleri PT, aPTT, trombosit sayısını veren hemogram sonucunun alınma süresinin 45-60 dk olması drenajın devamına izin verdiğinden ve hemostatik bozukluğun geç tespit edilmesinden dolayı drenaj miktarını arttırdığı kanısındayız.

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında intraoperatif ve postoperative TDP süspansiyonu kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İntraoperatif TDP kullanılan hasta sayısı çalışma grubunda 11, kontrol grubunda 13, $p=0,659$; postoperatif TDP kullanılan hasta sayısı çalışma grubunda 20, kontrol grubunda 26, $p=0,297$.

Preoperatif TEG değerlendirmesi koagülasyon faktörü eksikliğine bağlı hemostatik bozukluğun preoperatif saptanmasını sağlayarak TDP süspansiyonunun erken temini ve protamin sonrası erken dönemde TDP süspansiyonu verilmesini sağladı. Bunun yanında da drenaja bağlı hb ve hct'deki düşüşü engellemesiyle intraoperatif ERT kullanımını azalttığı (çalışma grubunda 1 üniteden fazla ERT kullanılan hasta sayısı 36, kontrol grubunda 1 üniteden fazla ERT kullanılan hasta sayısı 52, **$p=0,012$** olarak saptandı) kanısındayız.

Aynı şekilde postoperatif TEG sonuçlarının erken alınması nedeniyle koagülasyon faktör eksikliğine bağlı hemostatik problemin erken tespiti, erken giderilmesi sonucunda drenaj miktar ve süresinin azalmasına ve böylece hb ve hct değerlerindeki düşüşü engelleyerek postoperatif ERT süspansiyonu kullanımını azalttığı (Postoperatif ERT kullanılmayan çalışma grubunda 66 hasta, kontrol grubunda 50 hasta iken postoperatif ERT kullanılan çalışma grubunda 16 hasta, kontrol grubunda 32 hasta vardı **$p=0,006$**) saptandı.

Anormal TEG değerleri (18) , KPB sonrasında anormal kanamaların rutin koagülasyon testleri ya da diğer hasta başı testlere göre daha duyarlı ve belirgin habercisidir. Bu da trombosit disfonksiyonunun, KPB sonrası kanamada büyük bir rol aldığını göstermektedir. Konvansiyonel koagülasyon testleri pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG pıhtının ne hızda oluştuğu ve oluşan pıhtının gücü konusunda da bilgi vermektedir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde TEG hemostatik sistemi hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendirir. Yukarıda bahsedilen iki ayrı çalışma (Ak ve arkadaşları ile Shore-Lesserson ve arkadaşlarının) sonuçlarına benzer şekilde bizim yaptığımız çalışmamızda da postoperatif tam kan kullanımında (postoperatif tam kan kullanılan

Çalışma grubunda 6 hasta, kontrol grubunda 17 hasta $p=0,013$ olarak saptandı) azalma gözlandı. Bu farkın oluşmasında kontrol grubunda kullanılan konvansiyonel laboratuvar yöntemlerinin trombosit sayısı hakkında bilgi verdiği ancak TEG' in saptayabildiğı trombosit fonksiyonları ve oluşan pıhtının gücünü belirleyemediğinden dolayı gereksiz transfüze edilen trombosit içerikli tam kan kullanımının etkili olduğı kanısındaız.

VI. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda açık kalp cerrahisi sonrasında KPB'ın sebep olduğı hemostatik değışikliklere bağı görülen mikrovasküler kanamanın spesifik nedenin (koagölasyon faktör eksikliği, trombosit disfonksiyonu vb) saptanmasında TEG ile yapılan değılendirmenin konvansiyonel laboratuvar yöntemlerine göre daha erken sonuçlanması ve postoperatif kanamanın nedeni hakkında daha detaylı bilgi alınması ile doğıru kan ürününün erken verilmesi ile hastalarda drenaj miktarı ve kullanılan allojenik kan ürünü miktarı azalmaktadır.

TEG incelemesinde sonuçların kullanılan aktivatörler (bizim çalışmamızda kaolin) sayesinde daha kısa sürede alınması ve kullanılan heparinazlı tüpler sayesinde KPB sırasında heparin etkisinin ortadan kaldırılarak hemostaz basamaklarının spesifik olarak incelenmesi kan ürünün erken teminine olanak sağlamaktadır. Bu da hastalarda postoperatif drenaj süresinin ve miktarının azalmasında önemli rol oynamaktadır. Dolaylı olarak da hb ve htc'deki düşüşü engelleyerek kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarını azaltmaktadır.

TEG'in niteliksel ve niceliksel bir hemostatik değılendirme yöntemi olması trombositlerin sayısal olarak düşük olmasına rağmen oluşan pıhtının gücü ve trombositlerin fonksiyonel yeterliliğini göstermesi nedeniyle gereksiz taze tam kan/trombosit süspansiyonu kullanımını engellemektedir. Bu da bizim çalışmamızda kullanılan taze tam kan kullanımını TEG grubunda konvansiyonel laboratuvar yöntemlerinin kullanıldığı kontrol grubuna göre azaltmıştır. TEG incelemesinin değılendirilmesinde drenaj varlığında kan

ürünü kullanımı önerilmektedir, konvansiyonel laboratuvar yöntemlerine göre ise drenaj olmayan olgularda da test sonucuna göre kan ürünü kullanılmaktadır. Bunun da TEG'in gereksiz kan ürünü kullanımının engellemesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

TEG koagülasyondaki bozukluğun spesifik nedeninin erken saptanarak nedene yönelik kan ürünü kullanımı sağlar, pıhtı oluşuncaya kadar geçen sürecin yanında oluşan pıhtının kalitesi ve gücü hakkında da bilgi vermesiyle gereksiz kan ürünü kullanımını engellemektedir. Tüm bu etmenlerle TEG'e dayalı algoritma kullanımının kan ürünü miktarını azalttığını gözlemledik.

Sonuç olarak açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda kan ürünleri kullanımının azaltılması amacıyla rutin TEG incelemesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

VII. ÖZET

Amaç:

Kliniğimizde açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda TEG cihazı ile peroperatif değerlendirme yapılarak potansiyel kanama problemleri hakkında elde edilecek bilgi sayesinde postoperatif dönemde drenaj olması durumunda TEG ile saptanan mevcut nedene yönelik olarak kan ve kan ürünü kullanımının azalıp azalmayacağını araştırdık

Hastalar ve Metod:

Kliniğimizde hastane kayıtlarından incelenen, 2008-2009 yılları arasında elektif KABG cerrahisi uygulanan, konvansiyonel laboratuvar yöntemlerine göre kan ürünü kullanılan 82 hasta kontrol grubunu ve 2010-2011 yılları arasında elektif KABG cerrahisi uygulanan, TEG'e dayalı algoritmaya göre kan ürünü kullanılan 82 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre kan ürünü kullanımında azalma sağlanıp sağlanamayacağı karşılaştırıldı.

Bulgular:

TEG' e dayalı algoritma ile transfüzyon uygulanan çalışma grubunda konvansiyonel laboratuvar yöntemlerine dayalı algoritma ile transfüzyon uygulanan kontrol grubuna göre intraoperatif ve postoperatif eritrosit süspansiyonu ile postoperatif tam kan kullanımında ve drenaj miktarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptandı.

Sonuçlar:

TEG'e dayalı algoritma ile transfüzyon uygulamasının allojenik kan ürünü kullanımında azalma sağlamasından dolayı açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda rutin TEG kullanımının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

VIII. Summary

Objective:

Among the patients who went through open heart surgery at our clinic preoperative evaluation with TEG was done and recorded. Our goal was to find out effects of TEG results, on the amount of blood products used at the postoperative period in patients with drainage.

Patients and Method:

Control group was formed from 82 patients picked from hospital records who went through elective CABG surgery between years 2008-2009 in our clinic. Blood transfusion was performed in this group according to conventional laboratory techniques. Study group was formed from 82 patients who went through elective CABG surgery between years 2010-2011 in our clinic. Blood transfusion was performed in the study group in reference to TEG results. Two groups were compared according to amount of blood products used.

Findings:

There was statistically significant decrease in the amount of intraoperative and postoperative packed red blood cells and whole blood, postoperative whole blood used and decreased drainage in TEG algorithm based study group then the conventional algorithm based control group.

Results:

We conclude that because of the decreased amount of blood products used, TEG based blood transfusion algorithm must be applied in patients who will be going through open heart surgery.

IX. KAYNAKLAR

1. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haematol 2005; 27: 81-90.
2. Gorton HJ, et al. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. Anesth Analg 2000; 91:1279-81.
3. Ak K, et al. S.Thromboelastography and its use in cardiac surgery.Anadolu Kardiyol Derg. 2008;8(2):154-62.
4. Hardy JF, et al. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. Can JAnaesth 1991; 38: 511-7.
5. Kozek-Langenecker SA, et al.The effects of heparin, protamine, and heparinase 1 on platelets in vitro using whole blood flow cytometry. Anesth Analg 2000; 90: 808-12.
6. Despotis GJ, et al. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. Clin Chem 1997; 43: 1684-96.
7. Edmunds LH, et al. Extracorporeal Circulation: 5Thrombosis and Bleeding. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr, editors. 2nd ed. Card. Surg. Adult, New York: McGraw-Hill; 2003. p. 338-48.
8. Guyton AC (1989) Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması: Tıbbi Fizyoloji, (Çev.: N Gökhan, H Çavuşoğlu), Türkçe üçüncü baskı, Cilt 1, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, s.113-129.
9. Royston D, et al. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 2001;86:575–578.
- 10.Shore-Lesserson L, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesth Analg. 1999 Feb;88(2):312-9.

11. Ereth MH, et al. Does the platelet activated clotting test (HemoSTATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? *Anesth Analg* 1997; 85:259–64
12. Andrew Ronald, et al . Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 4 (2005) 456–463
13. Ti LK, et al. Prediction of excessive bleeding after coronary artery bypass graft surgery: the influence of timing and heparinase on thromboelastography [Abstract]. *J. Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:545–550.
14. Nuttall GA, et al. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass [Abstract]. *J. Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:815–823.
15. Avidan MS, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:178–186.
16. Spiess BD, et al. Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monito* 1987;3:25–30.
17. Dacey LJ, et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg* 1998; 133: 442-7
18. Kenneth J. Tuman, et al. Comparison of Viscoelastic Measures of Coagulation after Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg.* 1989; 69:69-75