

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**FALLOT TETRALOJİSİNDE TAM DÜZELTME AMELİYATINDAN SONRA
KANAMA PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İRFAN TAŞOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ YENER

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
I.ÖZET	iii
II.GİRİŞ	1
III.GENEL BİLGİLER	2
III.1.1. Normal Hemostaz.....	2
III.2. Hemostazın Laboratuvar Değerlendirilmesi.....	4
Şekil 1: Koagülasyon sisteminin basamakları	5
III.3. Tromboelastografi.....	7
Şekil 2: ROTEG in çalışma sistemi.....	7
Tablo 1: ROTEG ile değerlendirilen parametreler	8
Şekil 3: TEG ve TEG in koagülasyon basamaklarıyla ilişkisi	10
Tablo 2: TEG parametrelerinin koagülasyon sistemi ile ilişkilendirilmesi	11
Şekil 4 : TEG de tanısal grafikler	11
Tablo 3: Geleneksel testler ile TEG in kıyaslanması	13
III.4. Fallot Tetralojisi ve Koagülasyon Sistemi	14
III.4.1. Fallot Tetralojisinde Kanama Bozukluklarının Patofizyolojisi.....	14
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER	17
IV. 1. Hastalar	17
IV.2. Anestezi.....	18
IV.3. Cerrahi Yöntem.....	18
IV.4. Kardiyopulmoner By-Pass.....	19
IV.5. Postoperatif Takip.....	19
IV.6. Laboratuvar Ölçüm Yöntemleri.....	20
IV.7. İstatistik	20
V. BULGULAR	21
Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri	21
Tablo 5: AKZ, KPBZ ve EDS değerleri	21
Şekil 5: KPBZ, AKZ, EDS değerlerinin histogram grafikleri.....	22
Tablo 6: To, T ₁ de alınan rutin laboratuvar tetkikleri ve p değerleri.....	23
Tablo 7 : Hastaların INTEG ve EXTEG parametreleri.....	24
Tablo 8: To ve T ₁ anında TEG parametrelerindeki bozuk değerlerin sayısı.....	24
Şekil 6: Hastaların T ₀ ve T ₁ anındaki INTEG değerleri	25
Şekil 7: Hastaların T ₀ ve T ₁ anındaki EXTEG değerleri.....	26
VI.TARTIŞMA.....	28
VII. SONUÇLAR	33
VIII.KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

ADP: Adenozin Di Phosphate

TxA: Tromboxan A

TF: Doku Faktörü

PA: Plazminojen Aktivatörü

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

PT: Protrombin Zamanı

PTT: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ACT: Aktive Cloting Time

TEG: Tromboelastogram

ROTEG: Rotasyonel Tromboelastogram

KPB: Kardiyopulmoner By Pass

TOF: Tetralogy of Fallot

SVÇD: Sağ Ventrikül Çıkım Darlığı

SKKH: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı

DIC: Dissemine Intravascular Coagulation

EACA: E-Amino Caproik Asit

AKZ: Aort Klemp Zamanı

KPBZ: Kardiyopulmoner By Pass Zamanı

EDS: En Düşük Sıcaklık

I. ÖZET

Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında klasik koagülasyon testleriyle operasyon sonrası dönemde düzelmeler saptandığı gösterilmiştir. Fakat literatürde spesifik olarak Fallot Tetralojisi olan hastalardaki kanama bozuklukları ve bu bozuklukların ameliyat sonrası değerlerinin tromboelastograf ile incelendiğine yönelik çalışma bulunmamaktadır. Bizde bu çalışmamızda Fallot Tetralojisi tanısı alan ve tam düzeltme operasyonu planlanan hastalarımızın, preop ve postop birinci gün rutin l boratu r tetkiklerini ve tromboelastograf değerlerini inceleyerek cerrahi defektin onarımı sonrası erken dönem hematolojik parametrelerinde düzelme olup olmadığını araştırmak istedik.

Ocak 2006-Ekim 2006 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi uygulanarak tam düzeltme ameliyatı planlanan ve yaşları 18 ay ile 84 ay arasında olan 10  ocuk prospektif olarak değerlendirmeye alındı. Tüm hastalara rutin anestezi ve cerrahi prosedür uygulanarak tam düzeltme ameliyatı yapıldı. Hastalardan ameliyat öncesinde ve ameliyat sonrası birinci günde rutin labratuvar parametreleri ve tromboelastograf parametreleri için kan örnekleri alındı.

Klasik kanama testleriyle T_0 anında önemli bir bozukluk saptanmazken tromboelastograf ın INTEG değerlendirmesinde 9 hastada R değerinde uzama, 9 hastada K değerinde uzama, 8 hastada alpha değerinde azalma saptanıp 8 hastada R ve K değerinde uzama olup alpha değerinde azalma saptandı. EXTEG de ise 9 hastada R parametresinde uzama saptandı. T_1 anı ile kıyaslandığında ise klasik kanama parametrelerinde uzama görülürken tromboelastograf parametrelerinden K ve alpha değerlerinde anlamlı düzelmeler saptandı.

Sonuc olarak T_0 anında fallot tetralojili çocukların pıhtılaşma faktörlerinde ve trombosit fonksiyonlarında bozukluklar saptandı. Klasik kanama testlerinde T_1 anında bozulma saptanırken tromboelastograf parametrelerinde K ve alpha değerinde anlamlı düzelme saptandı. R ve MA değerlerinde ise anlamlı değişiklik saptanmayarak trombosit fonksiyonları ve pıhtılaşma faktörleri üzerindeki negatif etkinin kalktığı gösterildi.

II. GİRİŞ

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi ve kanamanın durdurulması olarak tanımlanabilir. Kan kaybının önlenmesi için damarların yapısal bütünlüğünün sağlanması ve trombosit fonksiyonlarının yerine getirilmesi gerekmektedir. Kanamanın durdurulması için ise damarsal yapılarda reaksiyonel değişikliklerin (vazokonstriksiyon gibi) oluşması, trombosit pıhtının meydana gelmesi ve kanın koagülasyonu gerekmektedir(1-3). Hemostazda rol alan bu elemanlar arasında kuvvetli bir ilişki ve sürekli bir etkileşim mevcuttur. Bu şekilde kanamanın durdurulması kadar oluşan pıhtının ortadan kaldırılması da çok önemlidir. Yani koagülasyon ile fibrinoliz arasında da hassas bir ilişki olması gerekmektedir(4-6).

Tromboelastografi ilk defa 1948 de geliştirilmiştir. Standart laboratuvar testlerine alternatif arayışlar nedeni ile 1970-80' lerde koagülasyon laboratuvarlarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Tromboelastografi pıhtı oluşumu ve lizis ile ilgili grafik elde etmemizi sağlar(7-15). Hastaların koagülasyon sistemini yakından takip etmede başarıyla kullanılmaktadır. Klasik kanama parametrelerine göre üstünlüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(8-17). Günümüzde en sık karaciğer ve kalp cerrahisinde kullanılmaktadır. Özellikle hastalara doğru kan ürünü verilmesinde çok faydalı olmaktadır. Son çalışmalarda da ameliyat sırasında koagülasyon durumunun değerlendirilmesinde altın standart olduğu kabul edilmektedir(17-28).

Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında sekonder polistemi koagülasyon bozukluğuna neden olmaktadır. Bu hastalarda trombositopeni, faktör eksiklikleri, fibrinolizis, DIC gibi koagülasyon bozuklukları tespit edilmiştir. Fallot Tetralojisi siyanotik konjenital kalp hastalıkları içinde yer almakta ve tam düzeltme operasyonu uygulanabilen hasta grubuna girmektedir. Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında tam düzeltme ameliyatlarından sonra patoloji ortadan kalktığı için hematolojik bozuklukların düzeldiği klasik kanama parametreleriyle gösterilmiştir. Fakat literatürde fallot tetralojili siyanotik konjenital kalp hastalarında operasyon öncesi ve sonrası dönemde kanama parametrelerinin tromboelastograf ile değerlendirilmesine yönelik çalışma bulunmamaktadır(29-35).

Bu doğrultuda planladığımız çalışmamızın amacı ise Fallot Tetralojisi tanısı alan hastalarımızın preop ve postop birinci gün rutin laboratuvar tetkiklerini ve tromboelastograf değerlerini incelemektir.

III. GENEL BİLGİLER

III.1. NORMAL HEMOSTAZİS

Normal koşullarda hemostaz, hasar gören damardan kanamanın durdurulması ile sonuçlanan kompleks bir süreçtir. Bu süreç sıkı bir denetim altındadır.

III.1.1. Primer hemostaz:

III.1.1.a. Vazokonstriksiyon: Zedelenme sonrası refleks nörojenik mekanizmalarla ilk yanıt olarak meydana gelir. Endotelden salınan endotelin gibi faktörlerle daha da güçlenir. Özellikle küçük damarlarda etkilidir. Tek başına yeterli değildir. Trombosit ve pıhtılaşma sistemi aktive olmaz ise kanama devam eder(1,2,3).

III.1.1.b. Trombosit adezyonu-agregasyonu: Endotel örtüsünün ortadan kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotelaltı ekstrasellüler matriks ile karşılaşır, damar duvarına yapışır ve aktive olur. Aktivasyonları sürecinde şekil değişikliğine uğrar ve sekretuar granüllerini serbestleştirirler. Bu granüllerden açığa çıkan ADP ve endotel hücrelerinde sentezlenen TXA₂, daha fazla trombositin kümeleşmesine yol açar ve hemostatik tıkaç oluşur, böylelikle primer hemostaz sağlanır. Primer hemostaz geçici olup, kısa süreli olarak kanamayı önler(1,2,3).

III.1.2. Koagülasyon mekanizması:

Koagülasyon sisteminin harekete geçmesi için iki önemli yol vardır(Şekil 1).

III.1.2.a. Ekstrinsik Yol: Hızlı ve erken aktive olan basamaktır. Doku faktörü(TF) tarafından hızla aktive olan bir yoldur. Doku faktör, bir lipoproteindir. Primer olarak endotel hasarlanması ile salınmaktadır. Ayrıca trombositler ve monosit/makrofajlar tarafından da sentezlenmektedir. Ca⁺⁺ iyonunun varlığında TF hızla FVII'yi (FVIIa) aktive etmektedir. TF/FVIIa kompleksi de hızla FX'u aktive (FXa) etmektedir(şekil 1)(1).

III.1.2.b. İntersik Yol: Yavaş ve en önemli basamaktır. İntersik yolun başlangıcı son derece komplekstir. FXII'nin aktivasyonu kanın yabancı bir yüzeyle teması ile başlar. Bu yüzey invitro olarak bir cam, silikon veya plastik olabilir. İn vivo olarak da kollajendir. Kardiyopulmoner bypass da bu etkileşim, bir proteaz inhibitörü olan aprotininle engellenebilmektedir. Aktive olan FXII, FXI'i aktif hale (FXIa) geçirir. Bu basamak Ca^{++} iyonunun varlığından bağımsızdır. FXIa, Ca^{++} , TF, FVII ve fosfolipid yüzeyin varlığında FIX'u aktif hale (FIXa) getirir. FIXa, bir ko-faktör olan FVIII varlığında FX'u aktif hale (FXa) getirir(şekil 1)(1).

III.1.3. Fibrin oluşumu:

III.1.3.a. Fibrin monomerlerinin oluşması: Fibrinojen disülfat bağları ile birbirine bağlı üç polipeptid zincirden (alfa-beta-gama) oluşur. Trombin(FIIa), fibrinojeni fibrin monomerlerine ayırır ve dolaşıma fibrinopeptid A ve B nin salınımına sebep olur(1,4,5).

III.1.3.b. Fibrin monomerlerinin polimerizasyonu: Fibrinopeptidlerin ayrılması ile geriye kalan fibrin monomerleri birbirlerine bağlanarak polimerize olurlar(1,4,5).

III.1.3.c. Fibrin pıhtının stabilizasyonu: Oluşan fibrin polimerleri kovalent disülfid bağları ile stabil kılınır. Bu aşama için FXIII(fibrin stabilize edici faktör), trombin ve Ca^{++} gerekmektedir.

Fibrin pıhtının oluşmasını sağlayan Trombin, FII(Protrombin)'nin inaktif prekürsörlerinden kaynak almaktadır. Protrombinden trombin oluşması için gerekli birçok basamaktan en sonuncusu FX'un aktif hale (FXa) dönüşmesidir. Ayrıca Ca^{++} , FV ve fosfolipid yüzey de gerekmektedir(1,4,5).

III.1.4. Fibrinolizis:

Bu olay plazminojen-bağımsız ve plazminojen-bağımlı olmak üzere iki şekilde gelişmektedir. Nötrofil proteaz, plazminojen-bağımsız yolun major komponentidir. Plazmin-bağımlı Plazminojen aktivatör (PA)/Plazmin sistemi fibrin çözülmesinde en fazla etkin olan sistemdir. Bu sistemdeki plazminojen aktivatörleri; esas olarak plazma plazminojen aktivatörü, ürokinaz-plazminojen aktivatör (uPA) ve doku-plazminojen aktivatörüdür(tPA)(1,6).

Doku-plazminojen aktivatörü; endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Bu aktivatör ateş, egzersiz gibi durumlarda ve vazodilatör ajanların etkisi ile sentezlenmektedir. Yalnız travma durumunda plazmaya geçmektedir.

Plazma plazminojen aktivatörü; son derece labildir ve inaktivatörler tarafından hızla plazmada veya karaciğerde inaktive olmaktadır.

Ürokinaz; böbrekte sentezlenmekte ve idrarla atılmaktadır. İdrarda daima az miktarda bulunmaktadır.

Plazmin fibrinolizisi iki aşamada gerçekleştirmektedir. Erken devrede fibrinogene etki etmek konusunda trombinle yarışarak fibrin polimerizasyonunu ve trombosit agregasyonunu engellemektedir. Geç devrede polimerizasyonu önlemektedir. Bunu ise fibrinogeni hidrolize ederek yapmaktadır(1,6).

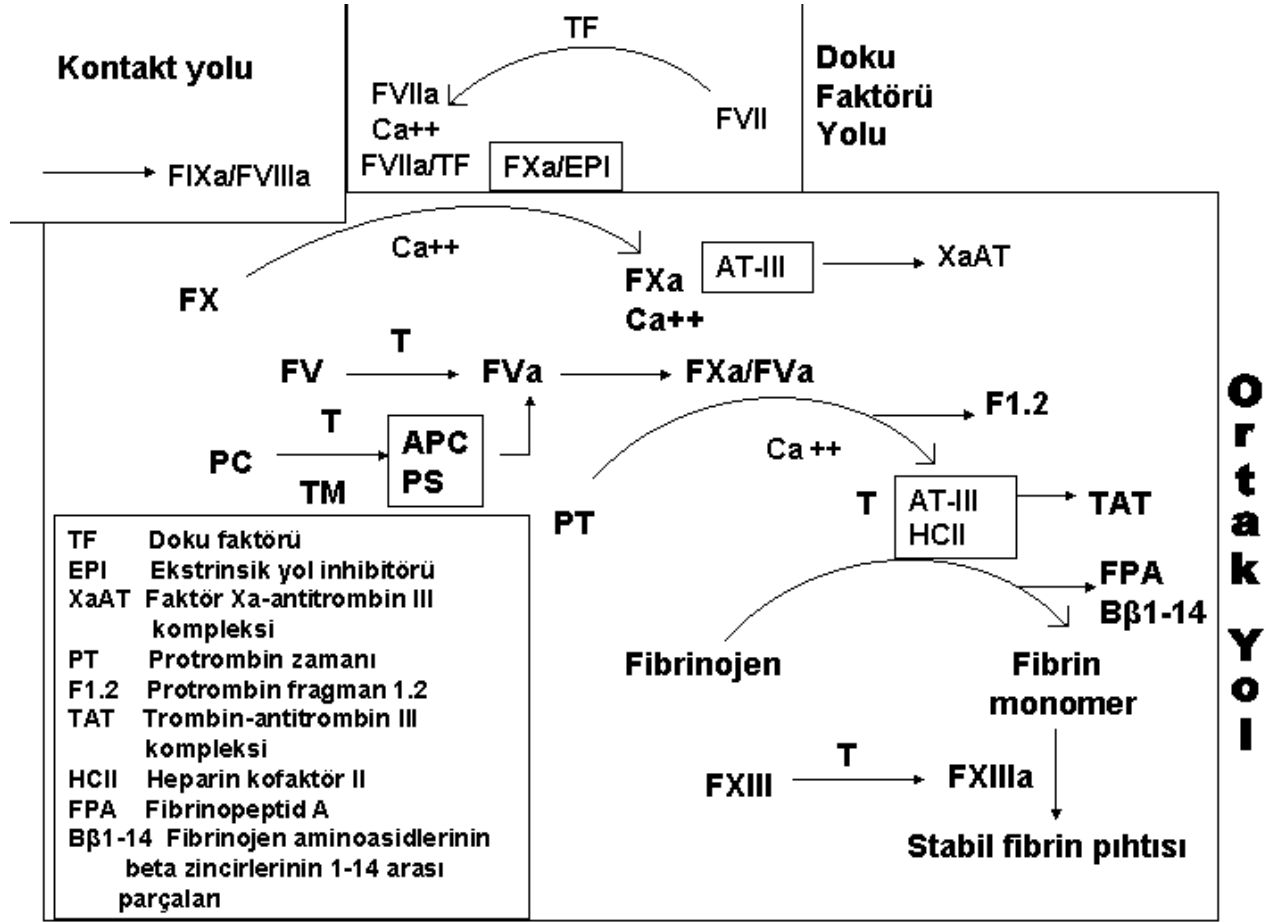
Fibrinolitik mekanizma da inhibitör sistemler tarafından da regüle edilmektedir. Bunlar Plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) ve antiplazmindir. Majör PAI'ler PAI-1 ve PAI-2 dir. Bunlar uPA ve tPA'nın her ikisini de inhibe etmektedirler. Dolaşımdaki majör antiplazmin ise alfa2-antiplazmindir(1,6).

III.2. HEMOSTAZIN LABORATUAR DEĞERLENDİRİLMESİ

III.2.1. Trombositler ve fonksiyonlarına ait

III.2.2. Koagülasyona ait,

III.2.1.a. Trombosit sayısı: Kalitatif bir değerlendirmedir. Periferik kan yaymasında mikroskop altında trombosit sayısı belirlenir. Trombosit sayısı normalde $>100000/\text{mm}^3$ 'tür. Kemik iliği preparatları da trombosit yapım ve yıkım anomalilerinin ayırıcı tanısında yardımcı olur(1).



Şekil 1: Koagülasyon sisteminin basamakları.

III.2.1.b. Kanama zamanı: Normal değeri 2-6 dakika arasında değişir(1).

III.2.1.c. Trombosit agregasyonu: Spektrofotometrik bir değerlendirmedir. Plazma örneklerinde tek başına ve çeşitli agreve edici faktörlerle (epinefrin,ADP;kollagen) trombositlere ait primer ve sekonder agregasyon dalgaları değerlendirilir.

-Trombosit fonksiyonları ile ilgili olarak ayrıca ADP nükleotidleri, serotonin salınımı, PF3 ve prostaglandin kaskatının değerlendirilmesine ait ayrıntılı testler de mevcuttur(1).

III.2.2.a. Koagülasyon Zamanı: Koagülasyon hakkında genel bir bilgi verir. Normal değeri 6-17 saniyedir.

Koagülasyon mekanizmasını değerlendirmek amacıyla başlıca protrombin zamanı(PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı(PTT) kullanılmaktadır(1).

III.2.2.b. Protrombin Zamanı (PT); ekstrasik yolun denetleyicisidir. Bu amaçla plazma örneğine doku faktörü (tromboplastin) ve $CaCl_2$ eklenir ve kontrol çalışması ile hasta örneği kıyaslanır. PT ile FI, II, V, VII, X değerlendirilir. Özellikle karaciğer hastalıkları ve DIC da PT uzar, normal değeri 10-14sn dir(1).

III.2.2.c. Parsiyel Tromboplastin Zamanı(PTT); intrinsik yolun denetleyicisidir. Plazma örneğine FXII'yi aktive eden bir kontakt faktör, fosfolipid ve $CaCl_2$ eklenir. Burada da kontrol örnek kullanılır. Heparin ve benzeri antikoagülanların kullanımının değerlendirilmesinde kullanılır. PTT'nin normal değeri 27-32 sn dir(1).

III.2.2.d. Activated Clotting Time(ACT); Kardiyopulmoner by pass(KPB)'a yönelik olarak heparinizasyon ve antikoagülasyonun takibinde 1970'li yıllardan beri Activated Clotting Time(ACT) ölçümü kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda birbirine yakın değişik sonuçlar çıkmakla birlikte 80-120 saniye arası ACT değerleri normal kabul edilmektedir(1).

III.2.2.e.Trombin zamanı(TT); fibrinojenin fibrine çevrilme zamanını denetler parsiyel tromboplastin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testlerinin heparine duyarlılığı daha fazla olmasına rağmen, ölçümler için plazma kullanılması ve daha fazla teknik ekipman gerektirmesi nedeniyle tercih edilmez. ACT ölçümünde ise tam kan kullanılmaktadır, daha düşük maliyetlidir, daha az teknik ekipman gerektirir ve hasta başında yapılabilir(1).

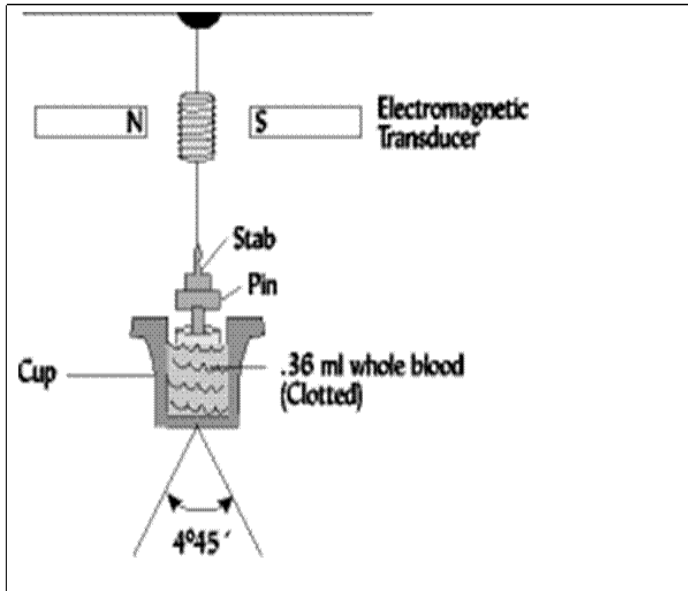
-Bugün koagülasyon faktörlerinin (FI,II,V,VII-X,X,VIII,IX,XI,XII) ve plazmin düzeyinin immunassay yöntemlerle tayini de laboratuar şartlarında mümkün olmaktadır.

III.3. TROMBOELASTOGRAFİ

Tromboelastografi(TEG) ilk defa 1948 de Hertert tarafından ikinci dünya savaşı zamanında geliştirilmiştir. Klinik kullanım ise ilk defa 80’li yıllarda ortotopik karaciğer naklinde olmuştur(7). Tromboelastografi pıhtı oluşumu ve lizis ile ilgili grafik elde etmemizi sağlar. Pıhtılaşma faktörleri replasmanı, trombosit replasmanı, fibrinolizis tedavisi gibi durumlarda faydalı ve yeni bilgiler vermektedir(8,9).

Klasik tromboelastografya, kan hareket eden bir küvet içerisine yerleştirilir. Kanın fizyolojik olmayan bir yüzey ile temasına bağlı koagülasyon aktive olur. Böylece koagülasyon sonucu kanın elastisite değişiklikleri bir sensör aracılığı ile tespit edilerek TEG değerleri elde edilir(9,10).

Rotasyon tromboelastografi(ROTEG)’ nin temel çalışma prensibi ise, sabit bir küvet içerisindeki kanın pıhtılaşma veya lizisine bağlı olarak oluşturduğu tork değişikliğinin küvet içindeki rotasyon gösteren bir aks ve buna bağlı sensör tarafından algılanmasına dayanır(şekil 2). ROTEG ‘ ile değerlendirilen parametreler Tablo 1’de sunulmuştur(9).



Şekil 2: ROTEG in çalışma sistemi

Tablo 1: ROTEG ile değ erlendirilen parametreler

Test	Aktivatörler	Tanısal bilgi
EXTEG	Doku faktörü ile Aktivasyon	Tarama testi: Platelet fonksiyonu ve plazmatik koagillasyon, fibrin polimerizasyon, Heparine hassas değildir
INTEG	İntrinsik koagülasyon aktivatörü ile aktivasyon	Tarama testi: Platelet fonksiyonu ve plazmatik koagülasyon, fibrin polimerizasyonu. Heparin, LMWH ve hirudine hassastır
APTEG	Aprotinin varlığında doku faktörü aktivasyonu	Hiperfibrinoliz teyidi: EXTEG ile birlikte kullanılır. EXTEG ile karşılaştırıldığında APTEG'in kısmi veya tam olarak normale dönmesi devam eden hiperfibrinolizi işaret eder.
HEPTEG	Heparinaz varlığında İntrinsik aktivasyon	Heparinin teyid edilmesi: INTEG ile birlikte kullanılır. INTEG ile karşılaştırıldığında HEPTEG'in kısmi veya tam olarak normale dönmesi heparin (veya LMWH) varlığını işaret eder.
FIBTEG	GP IIb/IIIa inhibitörü varlığında doku faktörü aktivasyonu	Fibrinojen/ platelet ayırt edilmesi, fibrin polimerizasyon bozuklukları: GP IIb/IIIa inhibitörü pıhtıda platelet katkısını bloke eder. Oluşan pıhtı sadece fibrinojen ile indüklenir.
ECATEG	Ekarin aktivasyonu	Hirudin veya diğer trombin inhibitörlerinin tayini: Hirudin ve diğer direkt trombin inhibitörleri ile bozulma gösteren pıhtılaşmanın son fazına hassastır.
NATEG	Genel değ�erlendirme (sadece rekalsifikasyon)	Tarama testi: Platelet fonksiyonu ve plazmatik koagülasyon, fibrin polimerizasyon, heparine, LMWH veya hirudine hassas.

III.3.1. INTEG;

Genel tarama ve tedavi izleme amacı ile kullanılır. HEPTEG ile birlikte kullanılabilir. Von Willebrand faktör eksikliğinde, koagülasyon faktörlerinin hafif eksikliklerinde, GP 1b defektinde, aspirin, clopidogrel, tiklopidin kullanımında hassas değildir.

Elde edilen anormal sonuçlarda ki ön tanılar:

- Ciddi intrinsik koagülasyon faktör eksiklikleri
- Heparin, LMWH, hirudin ve diğer antikoagulanların kullanımı
- Hiperfibrinoliz
- Platelet fonksiyon defektleri

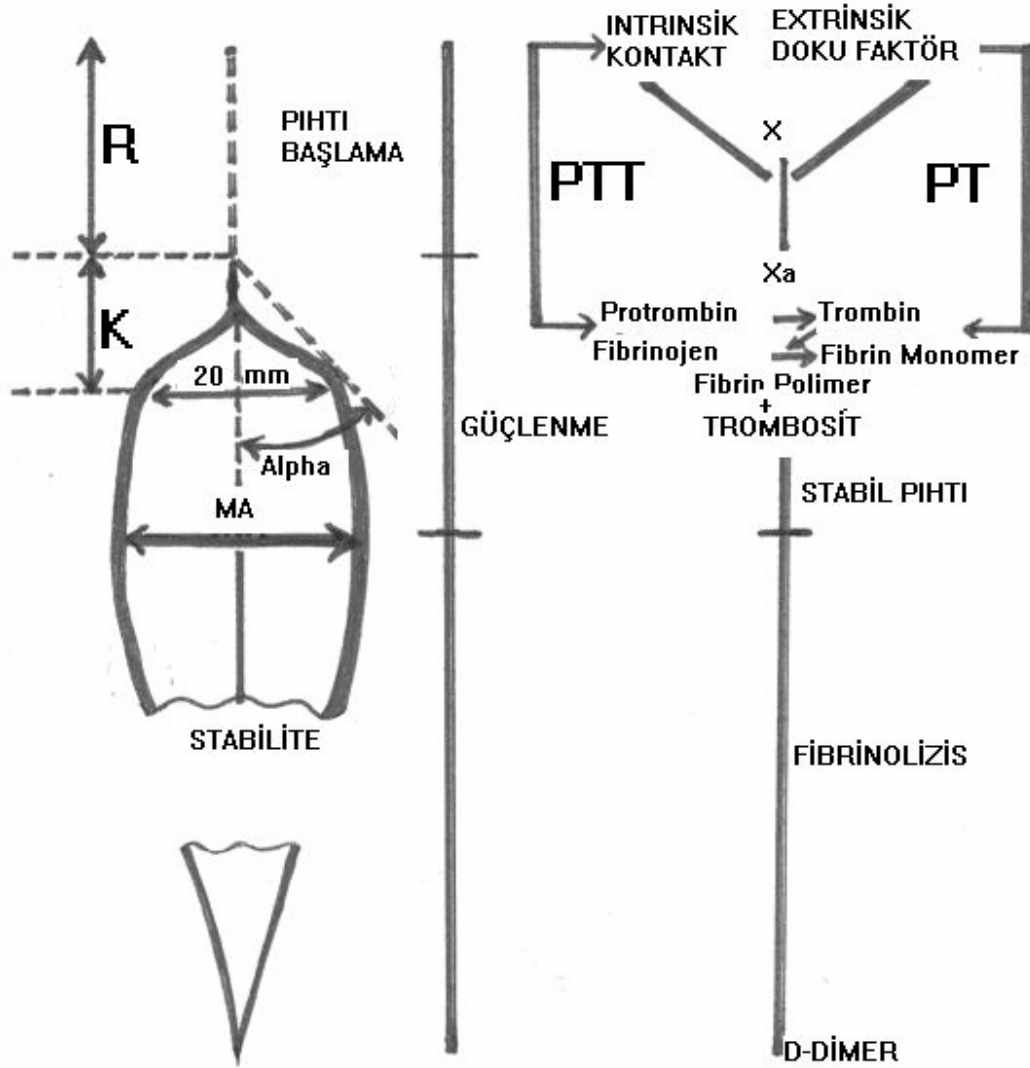
III.3.2. EXTEG;

Genel tarama ve tedavinin izleme amacıyla kullanılır. FIBTEG veya APTEG ile birlikte kullanılır. Koagülasyon faktörlerinin hafif eksikliklerine (örn: kumadin kullanımı) karşı hassas değildir.

Elde edilen anormal sonuçlardaki ön tanılar:

- Ciddi ekstrinsik koagülasyon faktör eksiklikleri,
- LMWH, hirudin ve diğer antikoagulanların kullanımı,
- Yüksek konsantrasyonda heparin,
- Hiperfibrinoliz,
- Platelet fonksiyon defektleri,

TEG ölçümü ve geleneksel testlerin koagülasyon basamakları ile ilişkisi, normal hemostaz sürecindeki TEG grafiği ve değerlendirilen parametreler Şekil 3 de gösterilmiştir. TEG deki parametrelerin koagülasyon basamaklarıyla ilişkilendirilmesi tablo 2 de gösterilmiştir. Şekil 4 de ise koagülasyon bozuklukları varlığında elde edilen TEG grafiklerinden örnekler gösterilmiştir.



Şekil 3: TEG ve TEG in koagülasyon basamaklarıyla ilişkisi

R= Başlangıçtan ilk fibrin oluşumu gözlenene kadar geçen süreyi ölçer.

a= Alfa açısı: Fibrin oluşumunun hızını (kinetiğini) ölçer. Pıhtının kuvvetlenme süresini işaret eder.

K= Pıhtı oluşum zamanı: pıhtı oluşumunun başlangıcından tromboelastogram amplitütünün 20mm ye ulaşana kadarki zamanı gösterir.

MA = Pıhtının maximum gücünü yansıtır. Trombositlerin sayı, fonksiyonu ve fibrinle ilişkisini gösterir.

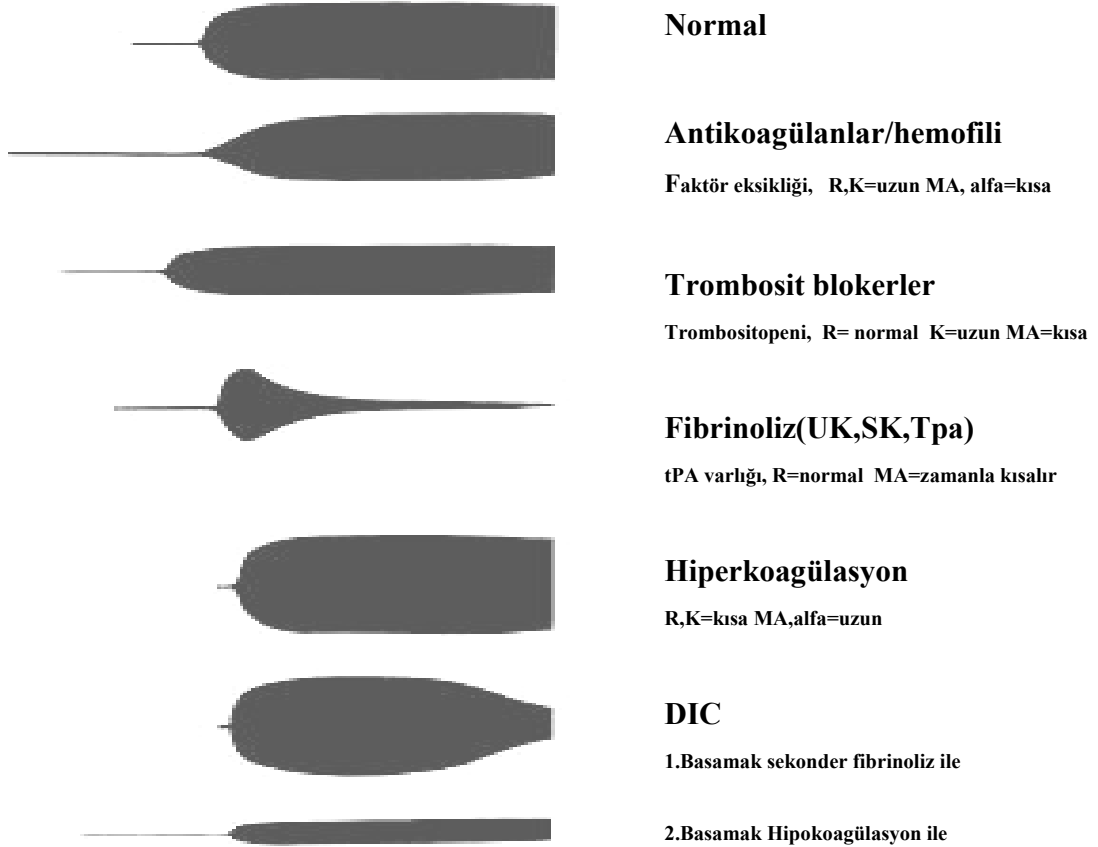
MA60 = MA dan 60 dk sonra amplitütün düşüş hızını gösterir.

LY30 = Maksimum amplitüd' den 30 dakika sonra amplitüddeki azalma hızını ölçer. Bu ölçüm pıhtının stabilitesini işaret eder

Tablo 2: TEG parametrelerinin koagülasyon sistemi ile ilişkilendirilmesi

Pıhtı oluşumu	Pıhtılaşma faktörleri	r, k
Pıhtının kinetiği	Pıhtılaşma faktörleri Trombositler	r,k MA
Pıhtının kuvveti ve stabilitesi	Trombositler Fibrinojen	MA, Modifiye MA
Pıhtı rezolüsyonu	Fibrinolizis	LY30/60, A30/60 EPL

Şekil 4 :TEG de tanısal grafikler



Klasik TEG 30-60 dakika gibi nispeten daha uzun sürede sonuç verir. Hemostaz hakkında genel bir bilgi verir. KPB da heparin kullanımı ve vücut ısısının düşürülmesi, hiperfibrinoliz gibi özel durumlardaki hemostaz bozukluklarında ayırıcı tanıda yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle bu koşullarda hemostatik bozukluğun ayırıcı tanısına yönelik daha iyi bir yaklaşım, daha iyi spesifik tedavi verebilmek ve verilen tedaviyi daha iyi takip edebilmek düşüncesi ile modifiye edilmiş TEG yöntemleri geliştirilmiştir(9,10).

Bu amaçla aktivatör veya inhibitörler eklenebilmektedir. Örnek verecek olursak; kalp cerrahisinde intraoperatif değerlendirmede heparinaz kullanılır ve heparinin etkisi nötralize edilerek diğer kanama bozuklukları hakkında bilgi edinilebilir. Yine hasta hipotermideyken ısı ayarlanabilir. TEG de ölçüm yapılır ve ısının etkisi kaldırılıp diğer kanama bozuklukları ortaya çıkartılabilmektedir(11). Yine pıhtı güçlenmesinde platelet ve fibrinojen katkısını ReoPro ilave ederek ve hiperfibrinolizde Epsilon-Aminocaproic Acid, Tranexamic Acid ve Aprotinin ilave ederek değerlendirmek mümkün olmuştur. Aynı zamanda bu modifiye TEG yöntemleriyle reaksiyon süreleri klasik TEG'e göre daha da kısaltılmıştır(9,10,12).

Yapılan birçok çalışmada TEG'in geleneksel testlere göre birçok üstün yanlarının olduğu gösterilmiştir(Tablo 2). TEG sonuçları genellikle 10-15 dk içerisinde alınabilmektedir. Kalp cerrahisinde önemli olan trombosit sayısı 10-15 dk içinde yine trombosit fonksiyonları da 20-30 dk içersinde sonuçlanabilmektedir. Oysaki PT ve PTT değerleri en iyi şartlarda 45-60 dk lık süre içerisinde sonuçlanabilmektedir. Bu zaman farkı erken tanı ve tedavi için kalp cerrahisinde önemlidir(13).

Geleneksel testlerin her biri (PT, PTT, trombosit sayısı ve fonksiyonları gibi) pıhtılaşma sistemi hakkında sınırlı bilgi verebilmektedir. Oysa pıhtılaşma sistemi dinamik bir süreçtir. TEG bu konuda geleneksel testlerden üstünlük kazanır. Çünkü TEG; trombosit, fibrin, pıhtılaşma faktörleri, trombin gibi parametrelerin birbirleriyle olan ilişkilerini birleştirebilir ve oluşan pıhtının kalitesi hakkında bilgi verebilir(8). Ayrıca TEG'in postoperatif kanamanın ve postoperatif koagülopatinin sebebinin ortaya çıkartılmasında(14) ACT ya da geleneksel kanama parametrelerinden üstün olduğu gösterilmiştir(Tablo 3)(15,16).

TEG 1980'lerden itibaren karaciğer transplantasyonunda başarıyla kullanılmaktadır ve bu hastalarda belirgin olarak transfüzyon miktarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca genel

cerrahide, kalp cerrahisinde, kardiyolojide, obstetrikte, ürolojide, pediatrik hastalarda faydalı olduğuna yönelik bildiriler de mevcuttur(17-28).

Tablo 3: Geleneksel testler ile TEG'in kıyaslanması

GELENEKSEL TESTLER	TEG
Değerlendirdiği basamağı izole olarak değerlendirir	Koagülasyon yada fibrinolizisi global, fonksiyonel olarak değerlendirir
Statik bir testtir	Dinamik bir testtir
Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek zordur	Trombosit fonksiyonlarını değerlendirme fırsatı verir
Plazma testleri hastada tam olarak ne olduğunu yansıtmayabilir	Koagülasyonu monitörize etmek için gerçek hücresel yüzeyler kullanır
Koagülasyondaki yeni fikirlerle uyuşmamaktadır	Yeni koagülasyon konseptleriyle uyuşmaktadır
Tamamlanması zaman alır. Erken müdahale için tahmin yürütmek gerekir	Hızlı sonuç hızlı müdahale

III.4. FALLOT TETRALOJİSİ ve KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Fallot Tetralojisi(TOF) en sık gözlenen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır(SKKH). Konjenital kalp hastalıkları arasında yaklaşık olarak %9,4 oranında gözlenir(29). ABD’de yaklaşık yılda 3000 yeni vaka tanı almaktadır(30). İlk olarak Fransız doktor Etienne Fallot tarafından 1888 yılında tanımlanmıştır(29). İlk cerrahi müdahale Alfred Blalock tarafından sistemik dolaşım ile pulmoner dolaşım arasına şant yapılarak Johns Hopkins Üniversitesi’nde yapılmıştır(31). İlk intrakardiyak cerrahi müdahale Lillehei ve Varco tarafından Minnesota Üniversitesi’nde 1954 yılında yapılmıştır(32).

Ventriküler septal defekt, sağ ventriküler çıkım darlığı(SVÇD), aorta da overriding, sağ ventriküler hipertrofi hastalığın tetralojik özelliğidir. Sağ ventrikül çıkım yolu darlıkları; sağ ventrikül infundubulumunda, pulmoner kapakta, pulmoner kapak anulusunda, pulmoner arterde olabilmektedir. SVÇD’nin darlık derecesi hastanın siyanoz derecesini belirlemektedir(33).

III.4.1. FALLOT TETRALOJİSİNDE KANAMA BOZUKLUKLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

SKKH lı çocuklarda hemostatik anomali görülme nedenleri

- Polistemi
- Trombositopeni
- Trombosit fonksiyon bozuklukları
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Koagülasyon faktörlerinin üretiminin azalması
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- K vitamini eksikliği
- Primer fibrinolizis

III.4.1.a. Polistemi:

Polistemi muhtemelen en büyük rolü oynamaktadır(34). Beraberinde olan hipervizkozite de patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır. Doku oksijenasyonu birçok faktöre bağlıdır. Bunlar kardiyak output, eritrositlerin akciğerden geçerken O₂ bağlayabilme yetenekleri, hemoglobinin O₂ bağlayabilme yeteneği ve arteriyel O₂ basıncıdır. Eritrositoz yetersiz doku oksijenasyonu için adaptif bir yanıttır. Yetersiz yada fazla olan eritrositoz zararlı olabilmektedir. Hipoksinin derecesine göre beklenen bir hemoglobin değerini söyleyebilmek literatür bilgilerine göre mümkün değildir(35).

Aortik O₂ saturasyonunun %75'in altına düşmesi sıklıkla böbreklerden eritropoetin salınımını uyarmaktadır. Bu da kanda kırmızı küre miktarını arttırmaktadır. Normal eritrositler bikonkav fleksibl ve membranları esneyebilen özelliktedir. Demir eksikliği anemisinde kırmızı küreler bu özelliklerini yitirmektedir(36). Bu deformite kanın akışkanlığı sırasında önemli problemlere yol açmaktadır. Mikrositik hipokromik demir eksikliği olan eritrositlerin O₂ taşıma kapasitesi düşüktür bu da hemoglobin konsantrasyonunu ve esneklik özelliğini azaltır. Rijit kırmızı küreler %70 hematokrit varlığında, deforme eritrositlere göre çok daha fazla vizkoziteye neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi siyanotik konjenital kalp hastalığında(SKKH) sık gözlenir. Demir eksikliği ve polistemi birlikte vizkoziteyi artırarak doku perfüzyonunu etkilemektedir. Siyanotik infantlarda demir eksikliği genellikle diyete bağlıdır. Erişkinlerde menoraji, epistaksis, tekrarlayan hemoptizi, fazla flebotomiye bağlı gelişmektedir(37,38). SKKH'lı çocuklarda Hb konsantrasyonu yaşla direk olarak ilişkilidir. Fakat yaşla birlikte olan normal Hb artışı kronik hipoksili çocuklarda gözlenmemektedir.

III.4.1.b. Hemostatik Anormallikler :

Platelet sayısı hematokrit ile ters orantılıdır. Sıklıkla plateletin 100-150000 civarında olduğu trombositopeninin eşlik ettiği polistemiler bildirilmiştir(39). Platelet sayısının 50000 olduğu vakalar da bildirilmiştir(40). Ekert ve Gilchrist 17 hastalık serisinden 13 tanesinde trombositopeni(<150000) saptadıklarını bildirmişlerdir(41). Bazı yazarlar SKKH'lı çocuklarda platelet fonksiyon bozukluğu olduğunu(39) ve bu bozukluğun tam cerrahi düzeltme sonrası düzeldiğini bildirmişlerdir(42). Platelet ilişkili anomaliler ve yüksek protrombin seviyelerinin birincil hemostatik problem olduğu ve bunların da polisteminin derecesiyle(Hb>19 ve kırmızı küre volümü >%59) ve hastanın yaşı (>45yaş) ile ilişkili olduğu aynı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir(43). Bu hastalarda plateletlerin yarı ömürlerinin de kısa olduğu gösterilmiştir(<80 sa. normal yarı ömür 80-130 sa)(39).

III.4.1.c. DIC:

Diğer bir öne sürülen mekanizma DIC'tir. SKKH'lı çocuklarda polistemia rubra veranın tersine normal kan volümü varken kırmızı küre volümü(hematokrit) artışı gözlenir(44). Artan kırmızı küre volümü vizkoziteyi arttırır buda kan akımını ve doku perfüzyonunu bozar. Yaygın olarak fibrin ve trombüs birikimi bu hastalarda vasküler staz oluşumuna neden olur. Böylece platelet ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi meydana gelmeye başlar. Bu durum DIC olarak adlandırılır. Dolaşan kan hipokoagulabl hale gelir ve kanama riski artar.

III.4.1.d. Fibrinolizis:

1969'da Brodsky ve ark. SKKH'lı 6 hastada fibrinolizisi gösterdiler(45). Bunun da antifibrinolitiklerle (E-aminokaproik asit) düzeltilebilir olduğunu gösterdiler. Başka bir çalışmada fibrinoliz olan SKKH'lı çocuklarda preop EACA'nin verilmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır(46).

III.4.1.e. Koagülasyon Faktörlerinin Bozulmuş Üretimi:

Faktörlerin çoğunluğu karaciğerde üretilmektedir. Yine çoğunun aktive olmak için vitamin K' ya ihtiyaçları vardır(47). Vit K' nın sentez yada absorpsiyonunda azalma durumunda faktör 2,7,9 ve 10 un aktivitesinde azalmaya neden olabilir. KC fonksiyon bozukluğunda tüm koagülasyon faktörlerinin aktivitesinde bozulma görülmektedir.

III.4.2. SKKH'lı Çocuklarda Labaratuar Testleri:

Büyük serilerde hemostatik testlerde %19 anormal sonuçlar alınmıştır. Yapılan çalışmalarda PT, PTT, TT, kanama zamanı, euglobine lizis zamanı, trombosit sayısı, D-dimer, fibrinojen seviyelerine bakılmış ve SKKH'lı çocuklarda anlamlı bozukluklar tespit edilmiştir. Bu testler içinde en sık olarak PT ve PTT'nin bozuk olarak saptandığı gösterilmiştir(39).

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

IV. 1. Hastalar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu'nun izni ve çocukların ailelerinden onay alındıktan sonra, Ocak 2006-Ekim 2006 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi uygulanarak tam düzeltme ameliyatı planlanan ve yaşları 18 ay ile 84 ay arasında olan 10 çocuk prospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Hastanemize başvuran tüm olgular pediatrik kardiyoloji bölümü tarafından değerlendirildi. Bu hastalarda Fallot Tetralojisi tanısı için 4 temel klasik bulgunun (ventriküler septal defekt, pulmoner çıkım darlığı, sağ ventrikül duvar kalınlığının artmış olması ve aortanın dextropozisyonu) varlığı arandı. Bu bulgular ekokardiyografik ve anjiyografik olarak ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Cerrahi kararlar, pediatrik kardiyoloji-kalp damar cerrahisi konseyi yapılarak alındı. Cerrahi tedavinin öncelikle nasıl olması gerektiği konusunda temel kriterler yine aynı tanı araçları ile gerçekleştirildi. Bu kriterler McGoon oranı, Nakata indeksleriydi. McGoon oranı <1.5 olanlarla, Nakata indeksi $<200 \text{ m}^2/\text{M}^2/\text{Vücut alanı}$ olanlarda tam düzeltme operasyonu yapılmadı.

McGoon
oranı $= (\text{Sağ ve sol pulmoner arterlerin çaplarının toplamı}) / (\text{desenden aorta çapı})$

Nakata
indeksi $= (\text{Pulmoner arter kesit alanı mm}^2) / (\text{vücut yüz ölçümü M}^2)$

Hematolojik kanama parametrelerini bozan hastalığı olanlar, ek konjenital kalp hastalığı olanlar, kreatinin $>2 \text{ mg/dl}$ ve/veya akut böbrek yetmezliği olan hastalar, aktif enfeksiyöz hastalığı bulunanlar, sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, karaciğer hastalığı bulunanlar, ameliyatta sirkülatuar arrest planlanan hastalar, intraoperatif ultraflitasyon planlanan hastalar, ameliyat öncesi veya sonrası trombosit alan hastalar, önceden kardiyak

cerrahi geçiren hastalar ve antifibrinolitik ajan kullanılan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Bu kriterlere uyan tam düzeltme kriterleri taşıyan hastalar genel fokal enfeksiyon odakları ve sistemik patolojileri yönünden değerlendirildikten sonra ameliyata alındı.

IV.2. Anestezi

Hastalar ameliyathane odasına alındıktan sonra rutin EKG, nabız oksimetresi ve non-invaziv kan basıncı ölçümü ile monitörizasyon yapıldı. Tüm hastalarda ketamin premedikasyonu sonrası sevofloran-remifentanil ile anestezi indüksiyonu ve idamesi protokolü uygulandı.

Direkt kan basıncı monitörizasyonu için arteryel kanülasyon yapıldı. Santral venöz basınç takibi ve kan örneklerinin alınması için sağ internal juguler ven kanülasyonu gerçekleştirildi. İntraoperatif vücut sıcaklığı takibi nazofarengeal prob aracılığı ile yapıldı.

IV.3. Cerrahi Yöntem:

Tüm hastalarda median sternotomi ile mediastene ulaşıldı. Aortabikaval kanulasyon yapılarak KPB başlatıldı. Kardiyopleji için aortik kanülün yaklaşık 1.5-2 cm altına kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Tüm olgulara sağ ventrikül infundibulumu üzerinden myotomi yapıldı. Pulmoner atrezi ve stenozu olanlarda insizyon pulmoner arter bifurkasyonuna kadar uzatıldı. Transvers uzanan infundibüler bandlar rezeke edildi. Ventriküler septal defekt tek tek plejitli 5/0 polyester sütürlerle yama ile kapatıldı. Hegar bujileri ile yapılan ölçümle "Z" değerleri Kirklin ve arkadaşlarının çizdiği nomogram da -1,5 dan küçük olanlara transanüler dacron yama konuldu. Bu olgularda bypass çıkışında sol ventrikül ve pulmoner arterden alınan basınç oranlarının 0,6 ve üzerinde olanlarında yeniden kardiyopulmoner by-pass'a girilerek pulmoner bifurkasyona kadar uzanan transanüler yama konuldu.

Cerrahi tam düzeltme sonrası hemostaz sağlandıktan sonra, yeterli vücut sıcaklığı (36-37°C) ve hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra KPB' tan çıkılarak sternum, cilt altı ve cilt kapatıldı.

IV.4. Kardiyopulmoner By-Pass:

Hastalarda rutin KPB hazırlığı için KPB'den önce sistemik antikoagülasyon için 3 mg/kg dozunda heparin yapıldıktan sonra ACT 480 saniyenin üzerine ulaştığında aortik kanül ve kaval venöz kanüller yerleştirildi. Kardiyopulmoner bypass için oksijenatör ve roller pompa kullanıldı. Kros klempi takiben antegrad ılık kan kardiyoplejisi (15 ml/kg) verildi. Arteriyel tansiyon 60-90 mmHg olacak şekilde pompa hızı ayarlandı. Her 20 dakikada bir soğuk kan kardiyoplejisi ile devam edildi. KPB başlangıcında tüm hastalara metilprednizolon 10 mg/kg, midazolam (Dormicum®) ve panküronyum (Pavulon) 0.15 mg/kg uygulandı.

Soğuma ve ısınma dönemlerinde nitroprussid sodyum infüzyonu uygulandı. Eksternal (su blanketi) ve internal (KPB) soğutma kullanılarak sistemik hipotermi (25⁰C- 28⁰C)sağlandı. Miyokard korunması için soğuk potasyumlu kardiyoplejik solüsyon ve topikal soğutma için aralıklarla lokal donmuş isolyte kullanıldı. Hiçbir hastada ultrafiltrasyon, cell-saver gibi kan koruyucu yöntemler, lökosit azaltıcı teknikler veya anti fibrinolitik ajanlar kullanılmadı. KPB süresince hematokrit değerlerini %25-30 arasında korumak için gerektiğinde kan eklendi.

Cerrahi tamiri takiben, yeterli vücut sıcaklığı (36-37⁰C), hemodinamik stabilite ve hemostaz sağlandıktan sonra KPB' a son verildi ve heparinin etkisi protamin kullanılarak antagonize edildi. Protamin dozu hastanın verilen heparin dozuna göre çizilen heparin protamin eğrisinden en son ACT değerine göre hesaplanan dozda verildi. Gerekli olan protamin açığı bu eğriden faydalanarak doz hesaplaması yapıldıktan sonra ilave edildi.

IV.5. Postoperatif Takip:

Ameliyatın sonunda hastalar kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesine nakledildi. İntraoperatif sıvı ve kan gereksinimi santral venöz basıncın takibi, arteriyel kan gazı değerleri ve kanama miktarına göre düzenlendi. Kan ürünleri tranfüzyonu için eritrosit süspansiyonu ve/veya taze donmuş plazma tercih edildi.

Ameliyat sonrası yoğun bakıma alınan tüm hastalar pediyatrik kardiyolog, kardiyovasküler cerrah ve yoğun bakım hemşirelerinden oluşan bir ekip tarafından takip edildi. Rutin takipte fizik muayene, arteriyel kan gazları ve laboratuvar tetkikleri kullanıldı.

IV.6. Laboratuvar Ölçüm Yöntemleri:

Çalışmamız için hasta bilgileri operasyondan 1 gün önce alındı. Hastaların kanama parametrelerinin değerlendirilmesi için kan örnekleri 2 farklı zamanda alındı.

- 1- Ameliyat başlamadan önce, anestezi indüksiyonundan hemen sonra(T_0),
- 2- Yoğun bakımda ameliyatın 24. saatinde(T_1).

Standart laboratuvar tetkikleri olarak PT, PTT, INR, platelet sayısı, fibrinojen ve d-dimer değerleri takip edildi. Tromboelastografi için Roteg[®] (Pentapharm GmbH, Muenchen) kullanıldı. Tromboelastograf değerlendirilirken parametre olarak maksimum pıhtılaşma (maksimum amplitüd, MA), ilk pıhtı başlangıcı (R), alfa açısı ve pıhtı oluşum zamanı (K) kullanıldı.

Ameliyat süresince ve ameliyat sonrası ilk 24 saat yoğun bakımda sıvı takibi, kanama miktarı, verilen kan ve kan ürünlerinin miktarı, hastaların taburculuk süreleri kaydedildi.

IV.7. İstatistik:

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Standart hematolojik tetkikleri ve TEG ölçümlerinin T_0 ve T_1 anındaki ölçümlerle farklılık gösterip göstermediği eşleştirilmiş T testi ile analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

Toplam 10 çocuk hastamızın 4(%40)' ü erkek ve 6(%60)' sı kızdı. Tam düzeltme uygulanan olguların en küçüğü 18 aylık ve 10 kg ağırlığındaydı. En büyüğü 84 aylık ve 22 kg ağırlığındaydı. En düşük ağırlık 9 kg ağırlığındaki 21 aylık hastamızdı. Yaş ortalaması 31,8 ay idi. Hastalarımızın hepsi siyanotik görünümde ve nöbet geçiren hastalardı. Olguların yaşları, ağırlık ve boy ölçümleri, yoğun bakımda kalış süreleri Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD(min-max)
Yaş(ay)	31,80 $\pm$ 20,35(18-84)
Boy(cm)	86,20 $\pm$ 12,11(80-120)
Ağırlık(kg)	12,6 $\pm$ 3,78(9-22)
YBKS(sa)	52,70 $\pm$ 7,86(48-72)

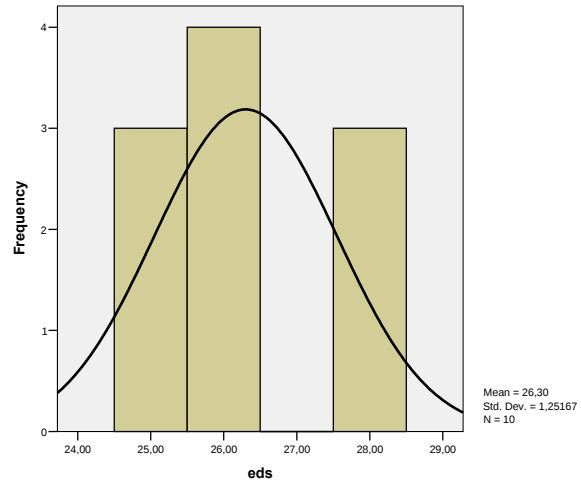
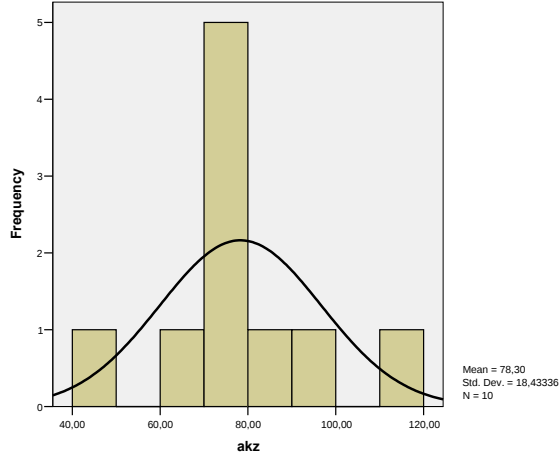
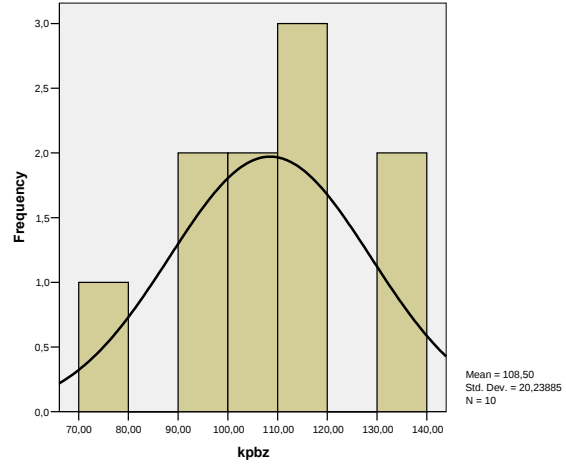
YBKS: Yoğun bakımda kalış süresi

Konsey kararı ile ameliyat kararı alınan 2 hastamız çalışmamız için dışlama kriterlerini içerdiği için çalışmamıza dahil edilmedi.

Hastaların aort klemp zamanı ($p>0,05$), KPB zamanı ($p>0,05$) ve en düşük sıcaklık değerleri ($p>0,05$) (Tablo 5) kendi içlerinde normal dağılım gösterdiler (şekil 5).

Tablo 5: Hastaların aort klemp zamanı(AKZ), toplam kardiyopulmoner bypass zamanı(KPBZ) ve en düşük vucut sıcaklık(EDS) değerleri

	Mean $\pm$ SD
AKZ	78,30 $\pm$ 18,43
KPBZ	108,50 $\pm$ 20,24
EDS	26,30 $\pm$ 1,25



Şekil 5: kpbz: KPB zamanı, akz: Aort klemp zamanı eds: En düşük sıcaklık değerlerinin histogram grafikleri

3(%30) hastada pulmoner çıkımı genişletmek amacıyla transanüler yama kullanıldı. 7(%70) hastada ise infundibüler yama kullanılarak sağ ventrikül çıkış yolu genişletildi. Onarım sonrasında bir hastada basınçlar oranı $>0,6$ olması üzerine infundibuler yama çıkartılarak yerine transanüler yama yerleştirildi. 8 hastada kalp kendiliğinden ve sinüs ritminde çalıştı. İki hastada pacemaker ile ritim sağlandı. İki hastada ventriküler taşikardi nedeni ile kardiyoversiyon ihtiyacı oldu. Başka herhangi bir önemli komplikasyon olmadı.

T_0 ve T_1 'de alınan rutin laboratuvar tetkikleri ve TEG parametrelerinin sonuçları Tablo 6 ve Tablo 7' de gösterilmiştir. T_0 anında hastalarımızın rutin labratuvar tetkikleri içinde 8(%80) hastada fibrinojen, 7(%70) hastada D-dimer, 6(%60) hastada PT, 4(%40) hastada PTT değerleri normal sınır değerinin üzerinde bulundu. 8(%80) hastamızda R, K ve alpha değerlerinin üçü birden normal değerlerinde değildi. 1(%10) hastada trombosit sayısı 100.000'in altında iken 4(%40) hastada 100-150.000 arasında bulundu. Diğerlerinin trombosit sayısı 150.000 den yüksekti.

T_0 ve T_1 anında TEG parametrelerinin kaç hastada normal değerlerin dışında olduğu tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6: T_0 , T_1 de alınan rutin laboratuvar tetkikleri ve p değerleri

	T_0(ortalama $\pm$ SD)	T_1(ortalama $\pm$ SD)	P
Hb(g/dl)	16,56 $\pm$ 1,67	14,44 $\pm$ 1,09	<u>.001</u>
Hct(%)	49,82 $\pm$ 5,90	43,69 $\pm$ 5,41	<u>.007</u>
Trombosit(K/ul)	172600 $\pm$ 77358,04	119100 $\pm$ 56516,369	.085
PTZ(sn)	14,8100 $\pm$ 1,40115	18,0900 $\pm$ 2,04257	<u>.000</u>
aPTT(sn)	33,5900 $\pm$ 3,29088	36,5600 $\pm$ 6,40992	<u>.030</u>
INR	1,2270 $\pm$ 0,11235	1,4440 $\pm$,16501	<u>.000</u>
D-dimer(ug/dl)	239,5000 $\pm$ 35,45655	358,3000 $\pm$ 102,84622	<u>.002</u>
Fibrinojen(mg/dl)	411,9000 $\pm$ 203,18653	671,8000 $\pm$ 197,80282	<u>.007</u>

Hastaların T₀ ve T₂ anında TEG parametreleri olarak R, K, MA, alfa açısı değerleri hem INTEG hem de EXTEG de ölçüldü ve tablo 7’ de gösterildi.

Tablo 7 : Hastaların tromboelastograf ile elde edilen İNTEG ve EXTEG parametreleri

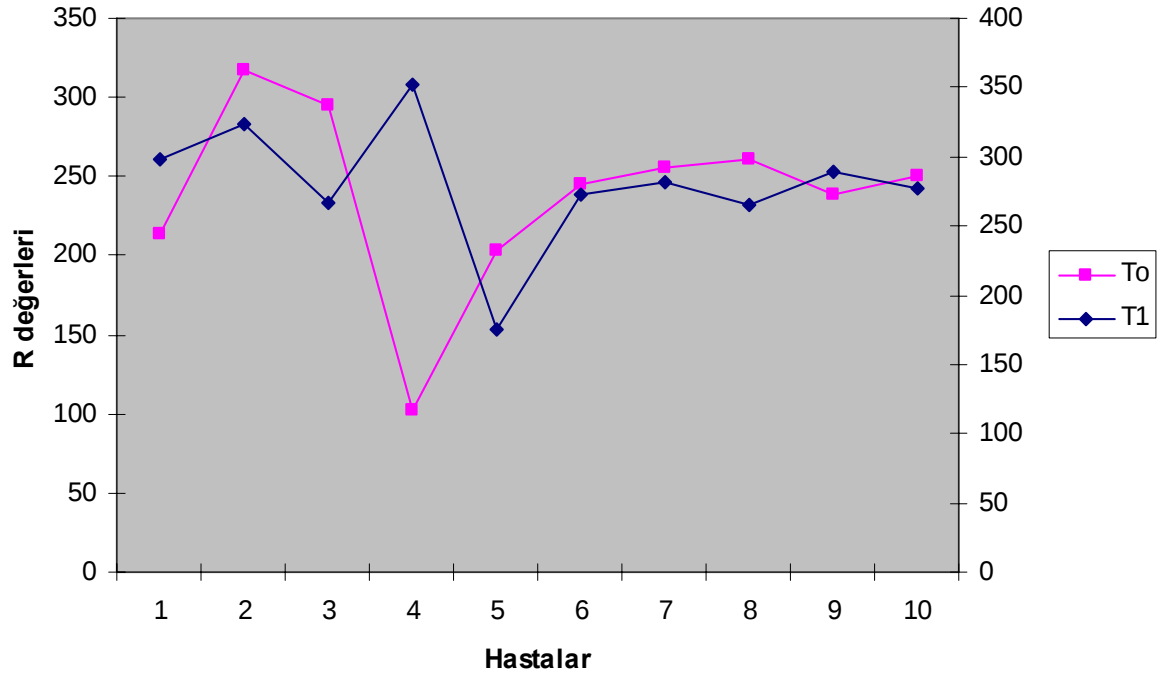
İNTEG değerleri	To(ortalama ± SD)	T1(ortalama ± SD)	P(ortalama ± SD)
İlk pıhtı başlama zamanı	238,10 ± 58,49	280,20 ± 45,71	0,132
Pıhtı oluşum zamanı	207,20 ± 63,22	118,90 ± 22,14	<u>0,003</u>
Maksimum amplitüt	55,80 ± 9,47	52,70 ± 5,59	0,185
Alfa açısı(°)	56,90 ± 9,01	68,20 ± 4,96	<u>0,013</u>

EXTEG değerleri	To(ortalama ± SD)	T1(ortalama ± SD)	P(ortalama ± SD)
İlk pıhtı başlama zamanı	124,20 ± 24,71	131,80 ± 42,75	0,601
Pıhtı oluşum zamanı	129,40 ± 42,40	99,00 ± 26,25	<u>0,002</u>
Maksimum amplitüt	57,00 ± 13,84	59,50 ± 9,32	0,224
Alfa açısı(°)	65,40 ± 15,28	72,90 ± 6,87	<u>0,25</u>

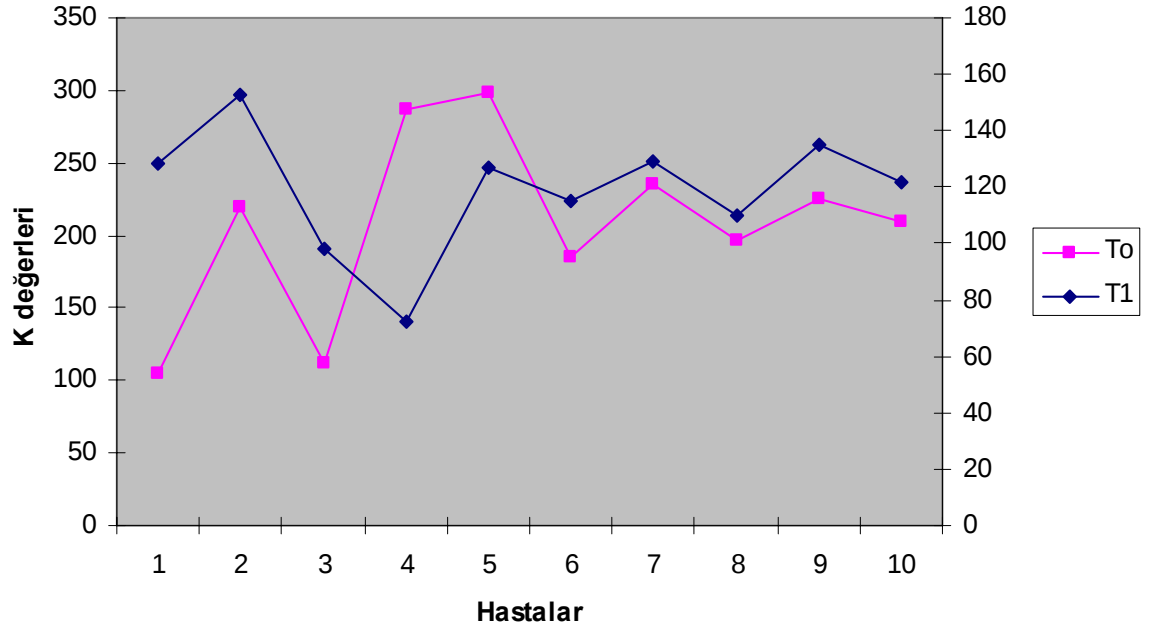
Tablo 8: To ve T₁ anında TEG parametrelerindeki bozuk değerlerin sayısı

TEG	İNTEG To	İNTEG T₁	EXTEG To	EXTEG T₁
R	9	10	10	8
K	9	7	1	0
Alpha	8	3	4	2
MA	3	4	3	2
R,K,alpha	8	4	3	0

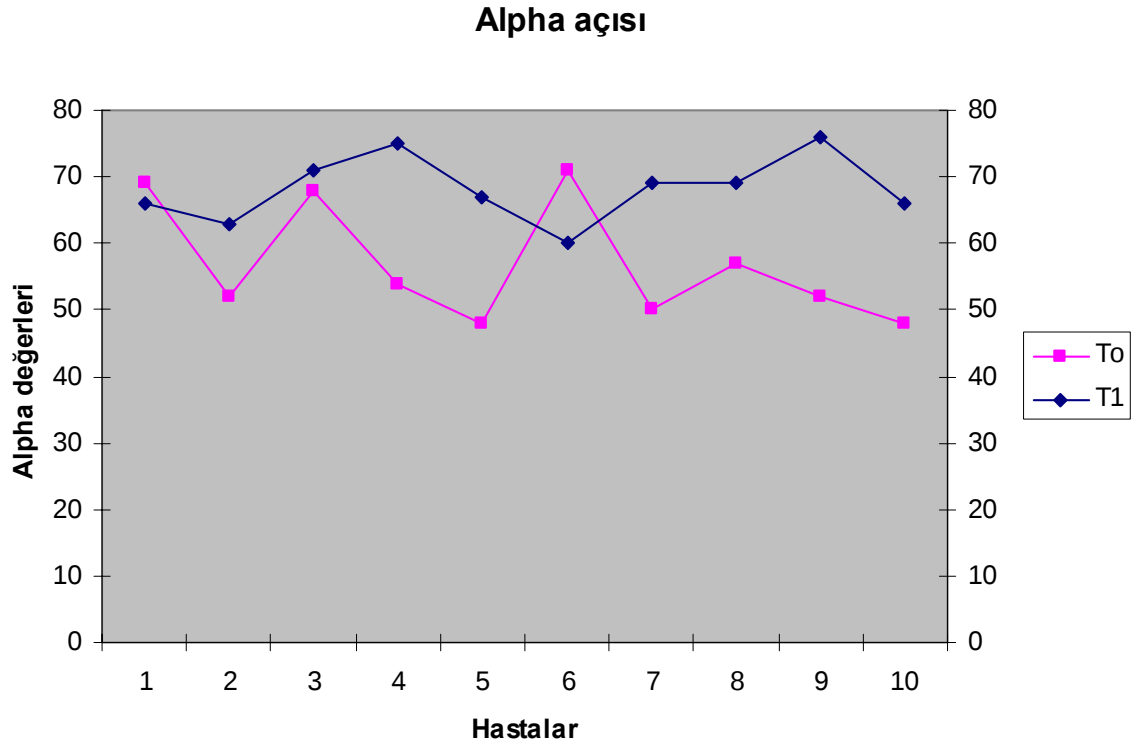
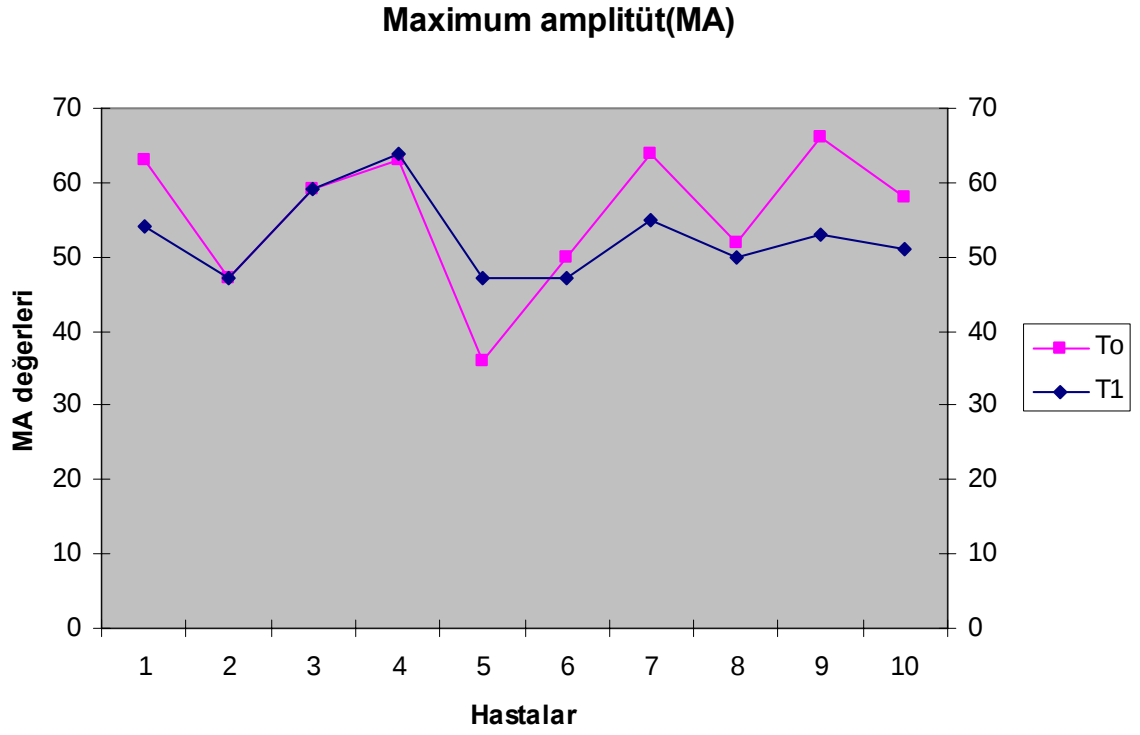
İlk pıhtı başlangıcı(R)



Pıhtı oluşum zamanı(K)

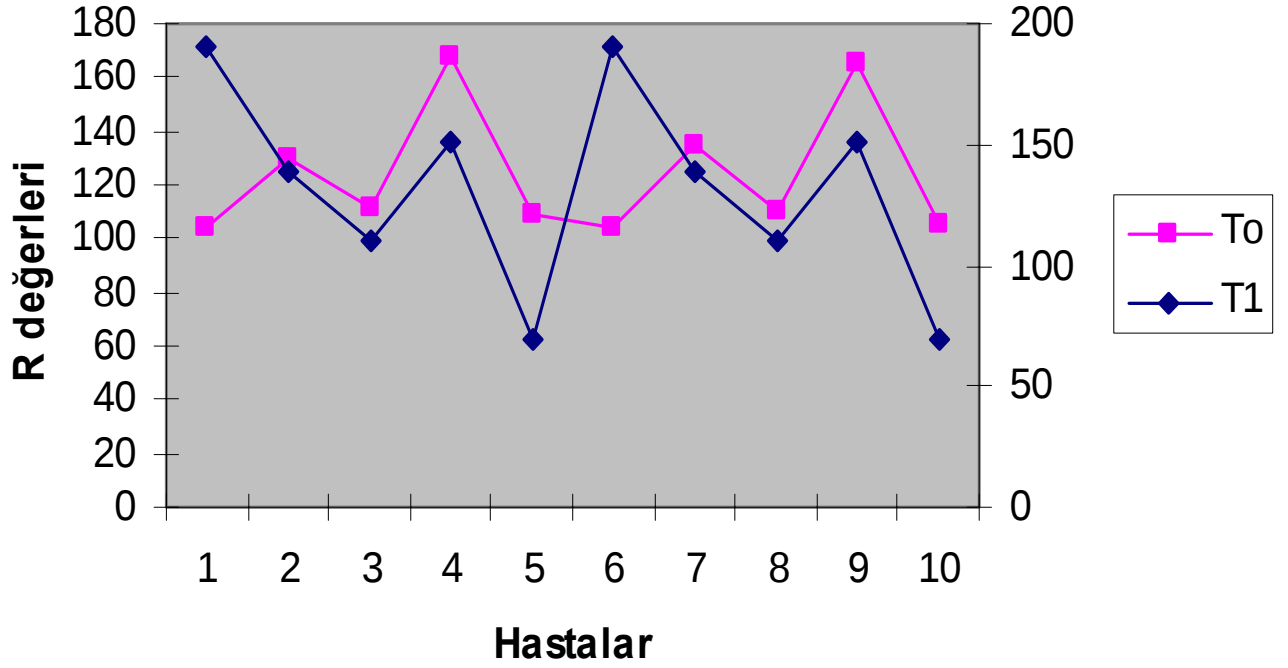


Şekil 6_a: Hastaların T₀ ve T₁ anındaki INTEG değerleri

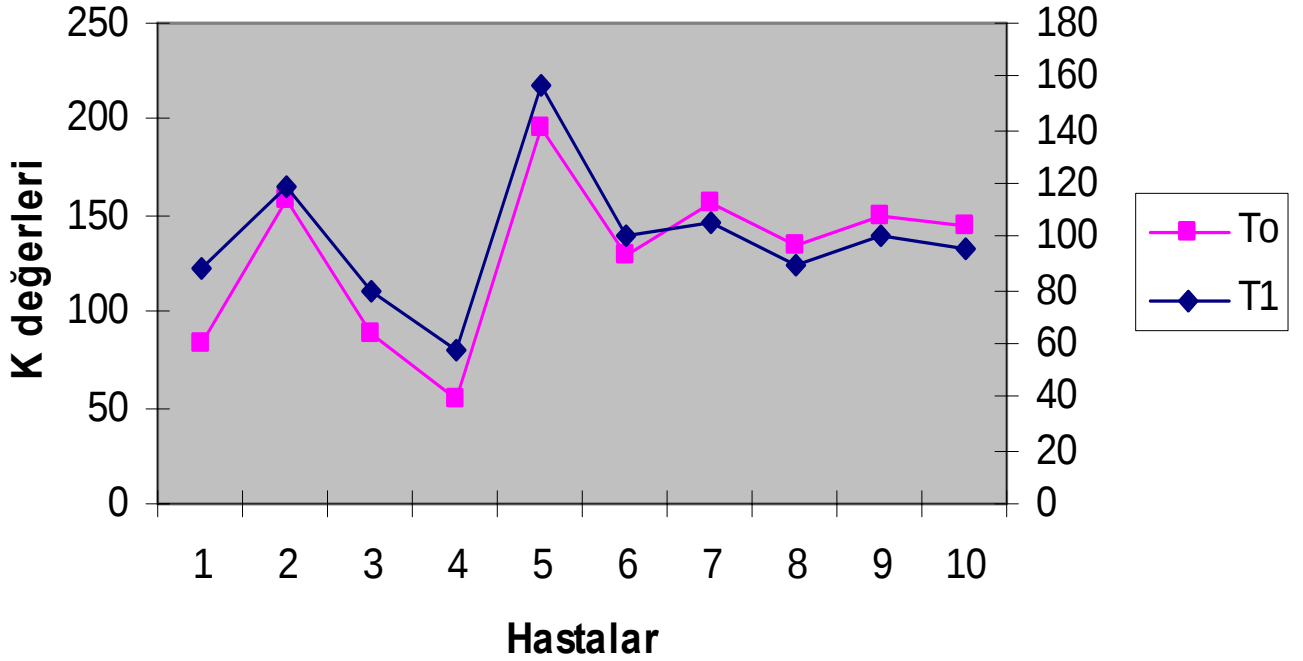


Şekil 6_b: Hastaların T₀ ve T₁ anındaki INTEG değerleri

İlk pıhtı başlangıcı(R)

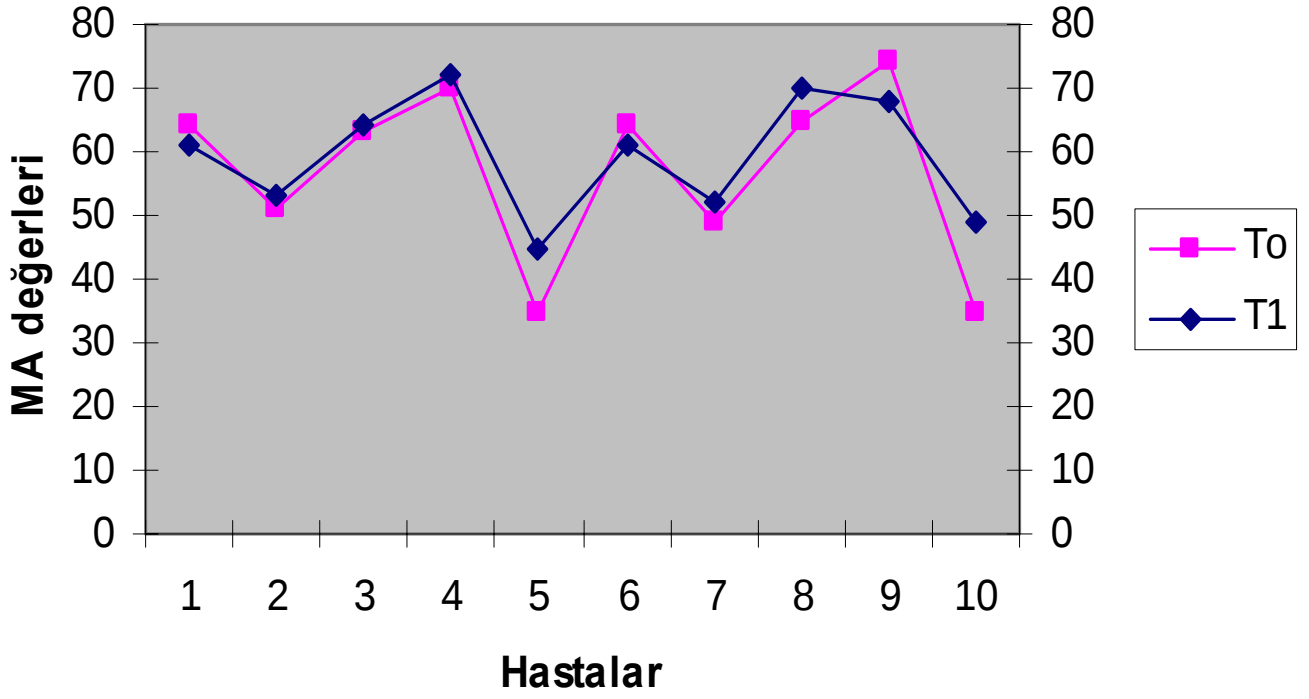


Pıhtı oluşum zamanı(K)

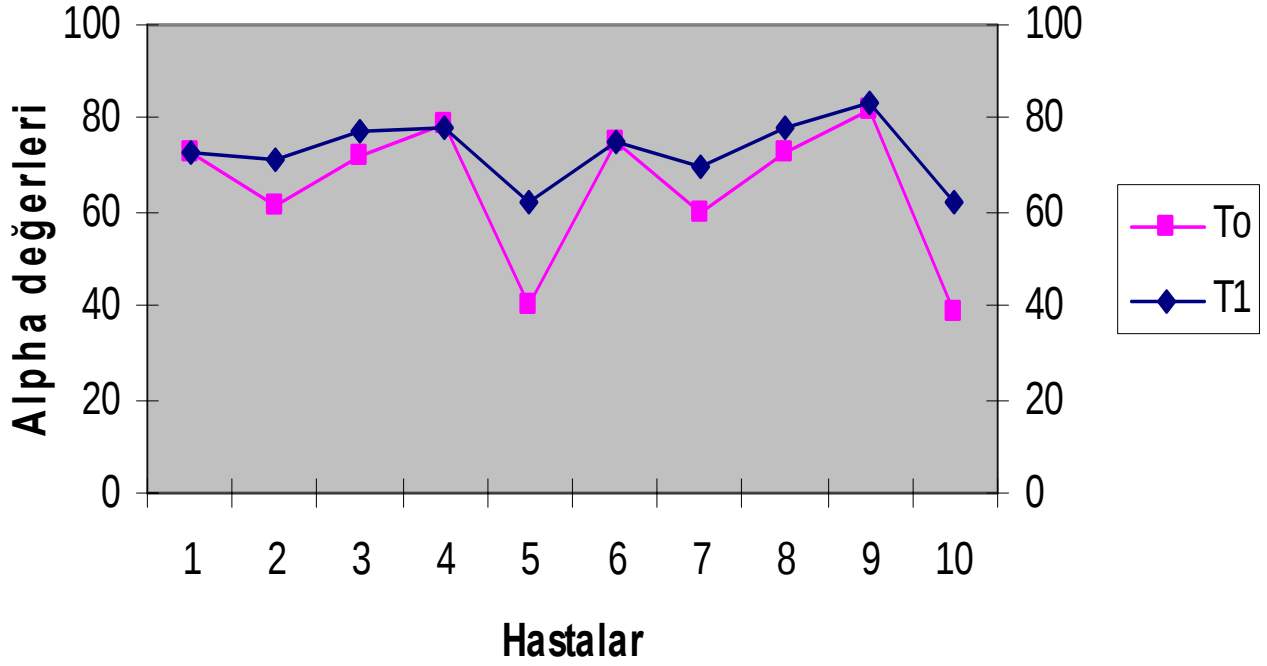


Şekil 7_a: Hastaların T₀ ve T₁ anındaki EXTEG değerleri

Maximum amplitüt(MA)



Alpha açısı



Şekil 7_b: Hastaların T₀ ve T₁ anındaki EXTEG değerleri

Hastalara KPB esnasında ortalama 0.17 ± 0.02 ünite kan ve 0.11 ± 0.09 unite TDP verildi. Ameliyat sırasında KPB'dan çıktıktan sonra ortalama 10.7 ± 4.7 mL/kg kan transfüzyonu yapıldı. Bu değerlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Hiçbir hastaya perioperatif platelet solüsyonu verilmedi.

Hastaların yoğun bakımda ameliyat sonrası ilk 24 saatte gözlenen drenaj miktarları, hastalara bu dönemde uygulanan TDP, eritrosit miktarları kaydedildi. Hastaların bu değerlerinin dağılımlarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Yoğun bakım takiplerinde önemli olarak bir hastada periton dializi ihtiyacı oldu, 2 hastada 3. derece blok oldu fakat 1 gün sonra tekrar sinüs ritmine döndü, 1 hasta ekstübasyon sonrasında solunum yetersizliği nedeni ile solunum arresti olup reentübasyon ihtiyacı gösterdi. Hiçbir hastada yoğun bakım takiplerinde tekrar cerrahi gerektirecek komplikasyon olmadı. Bütün bu hastaların takiplerinde ek sorun olmadı ve sorunsuz bir şekilde taburcu edildiler.

VI.TARTIŞMA

TOF konjenital kalp hastalıkları arasında yaklaşık olarak %9,4 oranında gözlenir(29) ve Amerika’da yaklaşık yılda 3000 hasta TOF tanısı almaktadır(30). TOF da gözlenen siyanoz hastanın SVÇD’na bağlı olup bu durum darlığın derecesi arttıkça daha ciddi bir hal almaktadır. Siyanoz hipoksiye bağlı gelişmektedir. Hipoksi ayrıca hastalarda hematolojik bozuklukların temel sebebidir. TOF siyanotik konjenital kalp hastalıkları içinde tam düzeltilmesi yapılabilen bir gruptur. Bu nedenle hastalarda hipoksiye bağlı gözlenen komplikasyonlar tam düzeltme operasyonlarından sonra düzeltilmektedir(39). Literatürde siyanotik konjenital kalp hastalıklarında gözlenen hematolojik problemlerin tam düzeltme operasyonlarından sonra kısmen düzeldiği geleneksel kanama parametreleri kullanılarak gösterilmiştir(39). Fakat spesifik olarak TOF hastalarındaki hematolojik değişikliklerin TEG ile değerlendirilmesine ait literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bizde bu çalışmamızda literatürde ilk olarak, tam düzeltme operasyonu geçiren TOF’lu hastaların hematolojik parametrelerindeki değişiklikleri TEG ile değerlendirdik.

Kalp cerrahisinde KPBZ ve AKZ, inflamasyon ve hemostaz dengesinde çok önemlidir. Bu sürelerin uzaması durumunda ciddi olarak inflamasyon tetiklenmekte ve hemostatik bozukluklar ortaya çıkmaktadır(48,49). Bunun en önemli sebebi kanın yabancı yüzeyle olan teması ve kalp-akciğerin reperfüzyon injurisidir. Kanın yabancı yüzeyle teması olduğu sürece hemostatik sistem aktive olmaya devam edeceği gibi fibrinolitik sistemde aktive olacaktır. KPB esnasında koagülasyon sisteminin aktive olmasını sağlayan esas yol ekstrinsek(TF/FVIIa yolu) yoldur. Bazı çalışmalarda intrinsik yolun da aktive olduğunu göstermişlerdir.

Hastalarda KPB devam ettiği sürece hemostatik cevap abartılı bir hal alacaktır. Bunun sonucu olarak trombositler ve koagülasyon faktörleri tüketilecektir. Koagülasyon faktörlerinden F II, V, VII, IX, X, XII nin düzeylerinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(50). Faktör eksikliğinin yanında trombositler üzerinde trombosit sayı ve fonksiyonlarında olumsuz etki gözlenir. Bizim de hasta grubumuzdaki hastaların AKZ ve KPBZ leri arasında anlamlı bir fark olması çalışmamızın sonuçlarını olumsuz olarak etkileyeceği için istatistiksel olarak değerlendirme yapıldı. Hastaların ortalama AKZ ve KPB değerleri sırasıyla $78,30 \pm 18,43$ dk, $108 \pm 20,24$ dk olup değerlerin dağılımının kendi içlerinde normal ($P>0,05$) olduğu saptandı.

Birçok merkez organ korunması için hipotermi kullanır. Hipotermi trombositlerde ve koagülasyon faktörlerinde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Normotermi ile kıyaslama yapacak olursak trombosit sayı ve fonksiyonunda azalma saptandığı gösterilmiştir. Bunların dışında hipotermi; AT III'ü artırır, koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu yavaşlatır, FXa aktivatörünü artırır, fibrinolizisi artırır, endotelial doku faktörü salınımını artırır, protein C ve S seviyesini azaltır(48). Hipoterminin koagülasyon üzerindeki bu olumsuz etkilerinin olması üzerine çalışmamızın anlamlı olması için hastalardaki EDS değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmaması gerekmektedir. İstatistiksel analiz sonrası hastalarımızın ortalama EDS değeri $26,30 \pm 1,25^0$ C olup değerlerin normal dağılım ($P > 0,05$) gösterdiği saptandı.

TOF'da koagülasyon sistemindeki bozukluğun en önemli sebebini polistemi oluşturmaktadır. Aortik O_2 saturasyonunun $< 75\%$ olması sıklıkla böbreklerden eritropoetin salınımını uyarmakta ve eritrositoz gelişmektedir. Eritrositoz yetersiz doku oksijenasyonu sonucu olarak gelişmekte olup fazla miktarda olduğunda zararlı olmaktadır. Normal eritrositler bikonkav fleksibl ve membranları esneyebilen yapıdadır. Fakat TOF'da eritrositler bu özelliklerini kaybetmektedirler. Ayrıca yüksek hematokrit değerleri de eşlik edince kanın akışkanlığında azalmaya neden olarak doku perfüzyonunun etkilenmesine neden olacaktır. Bu vasküler stazın sonucu trombosit ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine yol açan DIC tir(51). Bu hastalarda viskozite artışına bağlı koagülasyona eğilim, trombosit sayısının azalması, trombosit fonksiyonunda azalma ve plazmadaki koagülasyon faktörlerinin tüketilmesine bağlı kanamaya eğilim görülür. Kanama bozukluğunda önemli yeri olan trombosit ilişkili anomaliler TOF'da en önemli hemostatik bozukluk nedenini oluşturmaktadır. Bunun da yapılan çalışmalarda polistemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(34,36,43).

Bizim hastalarımızın T_0 daki ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri sırasıyla $16,56 \pm 1,67$ ve $49,82 \pm 5,90$ olup normal değerlerin üzerindeydi. T_1 anında ise cerrahi tam düzeltmeye bağlı olarak hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı($p < 0,05$) bir düşüş gözlemlendi. PT değerlerinin ortalaması $14,81 \pm 1,40$ sn, PTT değerlerinin $33,59 \pm 3,29$ sn. Trombosit sayısı ise ortalama $172600 \pm 77358,04$ olarak ölçüldü.

SKKH' lı çocuklarda polistemi ile ilişkili olan koagülopatide trombosit ve faktör tüketimi başlamakta, DIC gözlemlenebilmektedir. Son çalışmalar konjenital kalp hastalıklarında platelet aktiviteleri, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonları incelenmektedir. Bununla ilgili olarak Goel ve ark.(52) SKKH çocuklarda operasyon öncesi klasik kanama (PT, PTT,

D-dimer, Fibrinojen, trombosit sayısı) ve inflamasyon testlerini incelemişler ve artmış D-dimer seviyesini en sık olarak gözlemişlerdir. Hastalarının önemli bir kısmında da fibrinojen seviyelerinde artış gözlemişlerdir. KPB kullanılan hastalarda heparinizasyona rağmen kanın fazla miktarda endotel olmayan yüzeylerle teması sonucu inflamasyon ve koagülasyon sistemi harekete geçerek fibrin oluşumu, fibrinolizis, trombosit aktivasyonu, görülmektedir(53). KPB kullanılan hastalarda bu aktivasyon sonucu D-dimer, fibrinojen gibi parametreler KPB esnasında artmakta ve bu artışın postop 20-96 saat sürdüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(53).

Hastalarımızın klasik test sonuçlarında T_0 anında en sık yüksek olan değerimiz D-dimer ve fibrinojendi(sırasıyla; 7(%70) hasta, 8(%80) hasta). Fakat bu değerlerin ortalama sonuçları D-dimer: $239,5000 \pm 35,45655$ ve fibrinojen: $411,9000 \pm 203,18653$ ve genel olarak üst sınıra yakın değerler olduğu için hastalarımızda DIC gözlemlenmedi. T_1 anında ise D-dimer ve fibrinojen değerlerimiz T_0 değerlerine göre anlamlı($p < 0,05$) bir şekilde yüksek çıktı. Fakat postoperatif dönemde hiçbir hastamızda klinik olarak DIC gözlemlenmedi. T_1 anındaki her iki değer artışı göstermesinin KPB' a bağlı koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktivasyonu ile meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Üçüncü en sık yüksek değerimiz PT(6(%60) hasta) idi. %60 hastamızda PT değeri normal sınırın üzerinde olmasına rağmen ortalama değeri $14,8100 \pm 1,40115$ sn olup üst sınıra yakın değerlerdi. Genel olarak T_0 anındaki klasik kanama parametreleri değerlendirildiğinde hastalarımızda önemli bir koagülasyon bozukluğu görülmedi.

TEG ile ilgili son çalışmalarda R değerinin tek başına değerlendirildiğinde pıhtılaşma faktörleri ile, MA değeri tek başına değerlendirildiğinde trombosit sayısı ve fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da TDP verilen hastalarda R değerinin anlamlı bir şekilde azaldığı($p < 0,05$), kriyopresipitat verilen hastalarda alpha, trombosit verilen hastalarda MA değerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği($p < 0,05$) gösterilmiştir. Genel olarak hipokoagülabilité olan hastalarda yapılan çalışmalarda R, K değerlerinde azalma, MA ve alpha değerlerinde artış saptanmaktadır. Hastalarda R, K ve alpha değerlerinin bozuk olması plazma pıhtılaşma faktörleri ve bunların inhibitörleri, trombosit fonksiyonları hakkında bilgi verir. Yapılan büyük bir seride de alpha değerinin MA ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir(54).

Hastaların T₀ İNTEG değerlerinde 9(%90) hastada R değeri, 9(%90) hastada K değeri yüksek, 8(%80) hastada alpha değeri düşük, 8(%80) hastada ise R, K değerlerinin yüksek alpha nın düşük çıkması, EXTEG değerlerinde en sık olarak 9(%90) hastada R değeri yüksek, 3(%30) hastada R, K değerlerinin yüksek, alpha nın düşük çıkması hastalarımızın T₀ anında anlamlı bir koagülasyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Yani genel olarak hastalarda pıhtının oluşmaya başlaması(R), pıhtının belli bir güce erişmesi(K) ve pıhtının maximum güce erişmesinde(alpha) yetersizlik tespit edilmiştir. Hastalarımızın %80 inde R, K, alpha değerleri bozuk olması ön inceleme sonucu plazma pıhtılaşma faktörleri ve bunların inhibitörleri, trombosit fonksiyonlarında bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Hastalarımızın alpha değerlerinin düşük olması, alpha değerlerinin MA ile ilişkili bir değer olması ve hastalarımızın 9(%90) tanesinde trombosit sayısı >100.000 olması nedeniyle hastalarda öncelikli olarak pıhtılaşma faktörlerinde ve trombosit fonksiyonlarında bozukluk olduğunu düşündürür.

KPB sonrası trombositlerin sayı ve fonksiyonları olumsuz bir şekilde etkilenmektedir. Bunun en büyük sorumlusu prime solüsyonu ile dilüsyon sonrasıdır, ayrıca yabancı yüzeyle temas, hipotermi, mekanik hasar ve organ sekestrasyonu sebepler arasında sayılabilmektedir. Düşük trombosit sayısı operasyondan sonra birkaç gün devam etmektedir (50,55). KPB başlamasıyla F II, IV, VII, IX, X ve XIII' ün plazma konsantrasyonları azalır. Ancak bu azalmaya rağmen pıhtılaşma için gereken miktardadırlar. Bu azalmaya rağmen KPB'den 12 saat sonra tüm pıhtılaşma faktörleri tekrar yükselmeye başlamaktadır(50). KPB'nin kanama parametrelerine etkisi üzerine yapılan çalışmalarda hastaların koagülasyon sisteminin KPB'den 72 saat sonra tamamen ameliyat öncesi değerlerine ulaştığı gösterilmiştir. Quigley ve arkadaşları açık kalp cerrahisi sonrası KPB kullanılan hastalarda TEG değerlerinin 72 saat sonra tamamen ameliyat öncesi değerlere ulaştığını göstermişlerdir(56).

Hastalarımızın T₀ ve T₁ deki trombosit sayılarında anlamlı bir fark gözlenmedi, klasik kanama parametreleri değerlendirildiğinde testlerde anlamlı(p<0,05) bir şekilde bozulma gözlemlendi. TEG değerlendirmesinde ise INTEG ve EXTEG de K ve alpha değerlerinde anlamlı(p<0,05) bir şekilde düzelme gözlemlendi. R, MA değerlerinde anlamlı(p>0,05) bir fark gözlenmedi.

Klasik kanama testleri koagülasyon sisteminin basamaklarını izole olarak değerlendirmektedir fakat TEG tüm basamakları ve bu basamakların birbiriyle olan ilişkilerini global olarak değerlendirebilmektedir. Yani dinamik bir testtir(8,15,16).

Bizimde klasik kanama testleri ile TEG sonuçlarımız arasında farklı sonuçların elde edilmesi bize TEG in koagülasyon sistemini değerlendirmede daha hassas ve daha değerli olduğunu göstermektedir.

Normal açık kalp cerrahisi sonrası KPB kullanılan hastalarda postop 1. günde trombosit sayısında anlamlı düşüş beklenirken bizim hastalarımızda bu düşüşün olmaması trombositler üzerine negatif etkisi olan siyanozun operasyon sonrası ortadan kalkması, yüksek olan Hct değerlerinde anlamlı azalma olması sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Bu olumlu düzelmenin erken dönemde TEG ile gösterilebilmesi trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TEG parametrelerinin daha hassas ve sağlıklı sonuç verdiğini düşündürmektedir.

K ve alpha değerlerindeki anlamlı değişikliklerin olması MA değerinin trombositlerle yakın ilişki göstermesi ve alpha değerlerinin MA ile paralellik göstermesi, hastalarda pıhtılaşma faktörleri ve trombosit fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkinin ortadan kalktığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda erişkin açık kalp cerrahisinde KPB kullanılan hastalarda TEG değerleri 72 saatte normale dönerken bizim hastalarımızın TEG değerlerinin postop 1. günündeki erken anlamlı düzelmelerin tam düzeltme ameliyatı sonrası pıhtılaşma faktörleri ve trombosit fonksiyonları üzerine olan negatif etkinin ortadan kalkması sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

VII. SONUÇLAR

Sonuç olarak Fallot Tetralojisi olup tam düzeltme ameliyatı olan hastalarımızın preoperatif ve postoperatif kanama parametreleri değerlendirildiğinde;

T₀ daki klasik kanama parametreleri ve TEG parametrelerindeki bozuklukların hastaların yüksek hemoglobin ve hematokrit değerleriyle ilişkili olduğu ve bu yüksek değerlerin operasyondan sonra anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir.

T₀ anında TOF hastalarında DIC parametrelerinin(D-dimer, fibrinojen) sıklıkla yüksek seyrettiği gözlenmiştir.

T₀ anındaki koagülasyon sistemi değerlendirildiğinde klasik kanama testlerinde önemli bir bozukluk saptanamazken TEG parametrelerinde pıhtılaşma faktörlerinde ve trombosit fonksiyonlarında bozukluk olduğu saptanmıştır.

T₀ anındaki trombosit fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde TEG parametrelerinin daha hassas ve kolay elde edilebilir olduğu görülmüştür.

Özellikle kalp cerrahisi sonrasında TEG parametrelerinin daha erken sonuçlanması ve postoperatif kanamanın sebebi hakkında daha detaylı bilgi alınması ile doğru kan ürününün erken verilmesi konusunda çok faydalı olacağı düşünülmektedir.

Tam düzeltme operasyonundan sonra postop 1. gün gibi kısa bir zamanda klasik kanama parametreleriyle tespit edilemeyen trombosit fonksiyonları ve pıhtılaşma faktörleri üzerindeki negatif etkinin ortadan kalktığı TEG parametreleri ile gösterilmiştir.

VIII.KAYNAKLAR:

- 1- Hartmann M, Sucker C, Boehm O and et al.: Effects of Cardiac Surgery on Hemostasis. Transfusion Medicine Reviews. 2006; 20: 230-241
- 2- Andrews RK and Berndt MC: Platelet physiology and thrombosis. Thromb. Res. 2004; 114: 447-453
- 3- Shattil SJ and Newman PJ: Integrins: Dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. Blood. Review. 2004; 114: 1606-1615.
- 4- Roemisch J, Gray E. and Hoffmann J.N. et al.: Antithrombin: A new look at the actions of a serine protease inhibitor, Blood Coagul. Fibrinolysis. 2002; 13: 657-670.
- 5- Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP and et al.: Antithrombin: In control of coagulation, Int. J. Biochem. Cell Biol. 2004; 36: 386-389.
- 6- Cesarman-Maus G and. Hajjar KA: Molecular mechanisms of fibrinolysis, Br. J. Haematol. 2005; 129: 307-321.
- 7- Hartert H: Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation. Z Gesamte Exp Med. 1951; 117: 189-203.
- 8- Hobson A R, Agarwala RA, Swallow R A: Thrombelastography: Current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. 2006; 17: 509-518.
- 9- Mallett SV and Cox DJ: Thrombelastography, Br J Anaesth. 1992; 69: 307-313.
- 10- Whitten CV, Greilich PE,: Thrombelastography: past, present and future. Anesthesiology 2000; 92: 1223-1225.
- 11- Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, et al: Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass, Br J Anaesth, 1998; 80: 313-317.
- 12- Wenker OC, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E: Thrombelastography. The Internet Journal of Anesthesiology. 2000; 3.
- 13- Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M and et al: Thromboelastography-Guided Transfusion Algorithm Reduces Transfusions in Complex Cardiac Surgery Anesth Analg. 1999; 88: 312-319.
- 14- Cammerer U, Dietrich W, Rampf T and et al: The predictive vale of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery, Anesth Analg, 2003; 96: 51-57.
- 15- Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ and et al.: Thrombelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies, J Clin Monit, 1987; 3: 25-30.

- 16- Martin P, Horkay F, Rajah SM, Walker DR: Monitoring of Coagulation Status Using Thrombelastography During Paediatric Open Heart Surgery. *Int J Clin Monitoring & Computing*. 1991; 8: 183-187.
- 17- Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, Size G, Hoffman KN, Coats RW, Blattner S: Postoperative Hypercoagulopathy and Deep-Vein Thrombosis After Laparoscopic Cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 304-309.
- 18- Palmer JD, Francis DA, Stuart Roath O, Francis J, Iannotti F: Hyperfibrinolysis During Intracranial Surgery; Effect of High Dose Aprotinin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 104-106.
- 19- Arcelus JI, Traverso CI, Caprini JA: Thrombelastography for the Assessment of Hypercoagulability During General Surgery. *Seminars Thromb Hemost*. 1995; 21: 21-26.
- 20- Spiess BD: Thrombelastography and Cardiopulmonary Bypass. *Seminars Thromb Hemost* 1995; 21: 27-33.
- 21- Bell CRW, Cox DJA, Murdock PJ, Sullivan ME, Pasi KJ, Morgan RJ: Thrombelastographic Evaluation of Coagulation in Transurethral Prostatectomy. *Br J Urology*. 1996; 78: 737-741.
- 22- Lowenwirt I, Dadic P, Krishnamurthy V: Essential Thrombocythemia and Epidural Analgesia in the Parturient; Does Thrombelastography Help? *Reg Anesth*. 1996; 21: 525-528.
- 23- Orlikowski CEP, Rocke DA: Coagulation Monitoring in the Obstetric Patient. *Int Anesth Clinics* 1994; 32: 173-191.
- 24- Orlikowski CEP, Rocke DA, Murray WB, and et al: Thrombelastography Changes in Pre-Eclampsia and Eclampsia. *Br J Anaesth*. 1996; 77: 157-161.
- 25- Williams JD, Douglas E: Thromboelastography Predicts Transfusion Requirements in Kids After Heart Surgery. *Anesth News*; 1997.
- 26- Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ, Wweinstein MS, Holbrook GW, Silvey EM, Tosone SR, Levy JH: Functional Maturity of the Coagulation System in Children; An Evaluation Using Thrombelastography. *Anesth Analg* 1997; 84: 745-748.
- 27- Kang Y: Thrombelastography in Liver Transplantation. *Seminars Thromb Hemost*. 1995; 21: 34-44.
- 28- Gillies BSA: Thrombelastography and Liver Transplantation. *Seminars Thromb Hemost*. 1995; 21: 45-49.
29. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille Med* 1888; 25: 77.

- 30- Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD et al., Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med.* 1993; 329: 593–599.
- 31- Blalock A, Taussig HB: The surgical treatment of malformation of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA.* 1945; 128: 189.
- 32- Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al.: Direct visualization intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot and pulmonary atresia defects. *Ann Surg.* 1955; 142: 418.
- 33- Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL.: Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Surg.* 2000; 232: 508-514.
- 34- Wedemeyer AL, Edson JR, Krivit W: Coagulation in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1972; 124: 656-660.
- 35- Gidding SS, Bessel M, Liao YL: Determinants of hemoglobin concentration in cyanotic heart disease. *Pediatr Cardiol.* 1990; 11: 121-125.
- 36- Grotta JC, Manner C, Pettigrew LC, Yatsu FM: Red blood cell disorders and stroke. *Stroke.* 1986; 17: 811-817.
- 37- Wells R: Syndromes of hyperviscosity. *N Engl J Med.* 1970; 283: 183-186,
- 38- Gaiha M, Sethi HP, Sudha R, et al: A clinicohematological study with hyperviscosity symptoms in cyanotic congenital heart disease. *Ind Heart J.* 1993; 45: 53-55.
- 39- Deepak K. Tempe and Sanjula Virmani Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,* 2002; 16 : 752-765.
- 40- Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, Territo MC: Cyanotic congenital heart disease: A multisystem disorder. In Perloff JK, Child JS (eds): *Congenital Heart Diseases in Adults* (ed 2). Philadelphia, PA, WB Saunders, 1998; 199-226.
- 41- Tyndall MR, Teitel DF, Lutin WA, et al: Serum erythropoietin levels in patients with congenital heart disease. *J Pediatr.* 110:538-544, 1987.
- 42- Ekert H, Sheers M: Preoperative and postoperative platelet function in cyanotic congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 67:184-190, 1974.
- 43- Ekert H, Dowling SV: Platelet release abnormality and reduced prothrombin levels in children with cyanotic congenital heart disease. *Aust Paediatr J.* 13:17-21, 1977.

- 44- Verel D: Blood volume changes in cyanotic congenital heart disease and polycythemia rubra vera. *Circulation* 23:749-753, 1961.
- 45- Brodsky I, Gill DN, Lusch CJ: Fibrinolysis in congenital heart disease: Preoperative treatment with -aminocaproic acid. *Am J Clin Pathol.* 1969; 51: 51-57.
- 46- Gross S, Keefer V, Liebman J: The platelets in cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics.* 1968; 42: 651-658.
- 47- McLoughlin TM Jr, Greilich PE: Preexisting hemostatic defects and bleeding disorders. In Lake CL, Moore RA (eds): *Blood: Hemostasis, Transfusion and Alternatives in the Perioperative Period.* New York, NY: Raven Press, 1995; 25-70.
- 48- Maslow A,: Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy *CInt Anesthesiol Clin. Schwartz.* 2004; 42: 103-133.
- 49- Dixon B, Santamaria J, Campbell D,: Coagulation Activation and Organ Dysfunction Following Cardiac Surgery *Chest.* 2005; 128: 229-236.
- 50- Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood.* 1980; 56: 824-34.
- 51- Tempe DK, Virmani S,: Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease, *J cardiothorac Vasc Anest* 2002; 16: 752-65.
- 52- Goel M, Shome DK, Singh ZN, et al.: Haemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Ind heart J.* 2000; 52: 559-563.
- 53- Lo B, Fijnheer R, Castiglione D, et al. : Activation of Hemostasis After Coronary Artery Bypass Grafting With or Without Cardiopulmonary Bypass *Anesth Analg.* 2004; 99: 634-640
- 54- Nina S, David P,: *J.Thrombelastography(Review Article)* Lippincott Williams & Wilkins, Inc, 2000;12: 327-337.
- 55- Weerasinghe A, Taylor KM,: The platelet in cardiopulmonary by pass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145-2152.
- 56- Quigley RL, Fried DW, Salenger R, Pym J, Highbloom RY,: Thrombelastographic changes in OPCAB surgical patients.*Perfusion.* 2002; 17: 363-367.