



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ROTASYONEL TROMBOELASTOMETRİ İLE YAPILAN FIBTEM
ÖLÇÜM PARAMETRELERİNİN LABORATUVAR FİBRİNOJEN
DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA MURAT

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜSEYİN İLKSEN TOPRAK**

MALATYA - 2019

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ROTASYONEL TROMBOELASTOMETRİ İLE YAPILAN FIBTEM
ÖLÇÜM PARAMETRELERİNİN LABORATUVAR FİBRİNOJEN
DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA MURAT

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜSEYİN İLKSEN TOPRAK**

MALATYA - 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	
ABSTRACT	
KISALTMALAR	
ŞEKİLLER.....	
TABLolar.....	
1. GİRİŞ.....	
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Koagülasyon Sistemi.....	
2.1.1. Primer Hemostaz.....	
2.1.1.a. Vazokonstriksiyon.....	
2.1.1.b. Trombosit adezyonu.....	
2.1.1.c. Trombosit agregasyonu.....	
2.1.2. Sekonder Hemostaz	
2.1.2.1. Koagülasyon kaskadı	
2.1.2.1.a. Koagülasyon Faktörleri.....	
2.1.2.1.b. Fibrin formasyonu.....	
2.2. Fibrinolizis.....	
2.3. Koagülasyon Sisteminin Değerlendirilmesinde Kullanılan Standart Testler....	
2.3.1. Kanama Zamanı.....	
2.3.2. Protrombin Zamanı.....	
2.3.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT).....	
2.3.4. Trombin Zamanı (TT).....	
2.3.5. Fibrinojen.....	
2. 4. Viskoelastik Testler.....	
2.4.1. Tromboelastogram (TEG).....	

2.4.2. Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM)	
2.4.2.1. ROTEM Parametreleri	
2.4.2.2. ROTEM Aktivatörleri.....	
2.4.2.3. ROTEM Testleri.....	
2.5. Karaciğer Donörlerinde Koagülasyon.....	
3. MATERYAL VE METOD.....	
3.1. Protokol.....	
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	
3.3. Preoperatif İşlemler.....	
3.4. Genel Anestezi.....	
3.5. Çalışma Tasarımı.....	
3.6. İstatiksel Analiz.....	
4. BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA.....	
6. SONUÇ.....	
7.KAYNAKLAR.....	

ÖZET

Rotasyonel Tromboelastometri ile Yapılan FIBTEM Ölçüm Parametrelerinin Laboratuvar Fibrinojen Düzeyi ile İlişkisi

Amaç: ROTEM, temel olarak pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bilgi veren bir analizdir. ROTEM'in koagülasyon sisteminin izleminde, kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacının belirlenmesinde kullanım sıklığı artmıştır. Çalışmamızın amacı ROTEM FIBTEM parametrelerinin laboratuvar fibrinojen düzeyiyle korele olup olmadığını incelemektir.

Materyal ve Metot: Canlı vericili karaciğer nakli için hepatektomi yapılması planlanan 30 donör çalışmaya dahil edildi. Hastalardan intraoperatif eş zamanlı kan alındı ve alınan kandan laboratuvarda Clauss yöntemiyle fibrinojen konsantrasyonu ve ROTEM'de fibrinojene en yakın parametre olarak değerlendirilen MCF_{FIBTEM} ölçümü yapıldı.

Bulgular: Eş zamanlı bakılan kanlarda Clauss yöntemiyle ölçülen fibrinojen değerlerinde %76 oranında hipofibrinojenemi görülmesine rağmen, MCF_{FIBTEM} % 96,6 oranında normal aralıkta ölçüldü. Çalışmamızda Clauss fibrinojen konsantrasyonu ile MCF_{FIBTEM} arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Değerlendirmemizde laboratuvar fibrinojen konsantrasyonu ile FIBTEM arasında zayıf derecede korelasyon bulunmuş olup, standart koagülasyon testleriyle karşılaştırma amaçlı daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: ROTEM, FIBTEM, MCF, fibrinojen, donör hepatektomi

ABSTRACT

Introduction: ROTEM is an analysis that gives general information about hemostatic system by evaluating visco-elastic and mechanical properties of clot. ROTEM has been used frequently to evaluation of coagulation system, and in the determination of the need of blood and blood products for transfusion. The aim of our study was to examine whether ROTEM FIBTEM parameters correlate with laboratory fibrinogen concentration with Clauss method.

Materials and Methods: Thirty donors who were planned to undergo donor hepatectomy for live donor liver transplantation were included in the study. Intraoperative simultaneous blood samples were taken from the patients and was measured by the Clauss method of the fibrinogen concentration and MCF_{FIBTEM} as the nearest parameter to the fibrinogen of ROTEM.

Results: Although the presence of hypofibrinogenemia was seen in 76% of the fibrinogen levels measured by the Clauss method, MCF_{FIBTEM} was measured at a normal range in the patients of 96.6%. In our study, high degree of correlation was not found between Clauss fibrinogen concentration and MCF_{FIBTEM}.

Conclusion: There was a weak correlation between laboratory Clauss fibrinogen concentration and FIBTEM in our study and larger patient studies were needed.

Key Words: ROTEM, FIBTEM, MCF, fibrinogen, donor hepatectomy

ŞEKİLLER

Şekil 1	:	Normal Hemostaz Mekanizması
Şekil 2	:	Vazokonstruksiyon
Şekil 3	:	Koagülasyon Faktörleri
Şekil 4	:	Koagülasyon kaskadı
Şekil 5	:	TEG cihazı
Şekil 6	:	TEG Çalışma Prensibi
Şekil 7	:	TEG şematik eğrisi
Şekil 8	:	ROTEM cihazı
Şekil 9	:	ROTEM çalışma prensibi
Şekil 10	:	Normal Rotasyonel Tromboelastogram Grafiği
Şekil 11	:	ROTEM grafiği
Şekil 12	:	Koagülasyon analiz cihazı
		Hastaların Clauss fibrinogen konsantrasyonu ve
		MCF _{FIBTEM} değeri

TABLÖLAR

Tablo 1 : Demografik veriler

Tablo 2 : Fibrinojen, CT, MCF, α açısı ve A10 sonuçları



KISALTMALAR

ROTEM	: Rotasyonel Tromboelastometri
TEG	: Tromboelastografi
FIBTEM	: Fibrinojen Tromboelastometri
MCF	: Maksimum pıhtı sertliği
POC	: Point of care
ASA	: American society of anesthesia(Amerikan Anesteziistler Derneği)
vWF	: Von willebrand faktör
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
u-PA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
NO	: Nitrik oksit
PG	: Prostoglandin
GP	: Glikoprotein
TF	: Doku faktörü
IL	: İnterlökin
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
INR	: Uluslararası normalize edilmiş oran
TT	: Trombin zamanı
EKG	: Elektrokardiyografi
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
KAH	: Kalp atım hızı
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
mm	: Milimetre
kg	: Kilogram
mg/dl	: Miligram/desilitre
µl	: Mikrolitre
Hb	: Hemoglobin
ATIII	: Antitrombin III

mg/dl : Miligram/desilitre

µl : mikrolitre

Hb : Hemoglobin



1.GİRİŞ

Sağlıklı çalışan bir koagülasyon sistemi vücudun savunma sistemlerinden birisi olarak görev yapmakla birlikte yaşam için vazgeçilemez bir olgudur.

Hemostaz; doku zedelenmesi sonrasında kanamayı durdurma amacı ile kanın pıhtılaşması ve sonrasında pıhtının temizlenerek kan akımının yeniden sağlanması sürecidir. Koagülasyon ve fibrinolizis arasında bir denge bulunmaktadır (1,2).

Hemostatik sistemin yeterli çalışmaması ameliyat sürecinde hastalarda kanama ve tromboz gibi risklere sebep olabilmektedir. Bu sebeple pıhtılaşma sürecinin değerlendirildiği klinik testler, bu risklerin tespit ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Cerrahi uygulamalarda koagülasyon sisteminde ani değişiklikler olabilmesi nedeniyle, hasta başında pıhtılaşmanın değerlendirilmesine imkân sağlayan ve hızlı tespit yapabilen hasta başı tanı (point-of-care) sistemleri geliştirilmiştir. POC testlerinin avantajları, hızlı geri dönüş süresi, kullanım kolaylığı ve hasta başında yapılabilmesi olarak gösterilebilir. Günümüzde hızla gelişen teknoloji sayesinde, kanama riski bulunan hastalıkların tespiti ve bu hastalıklara uygun ajanlar ile müdahaleler sağlanabilmektedir. Son dönemde hasta başı testlerinden rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) hemostaz değerlendirilmesinde öne çıkmıştır. ROTEM ile hemostaz aşamaları izlenebilmektedir. Obstetrik, ortopedik, kardiyak cerrahi, karaciğer transplantasyonu gibi masif kanamaların olduğu cerrahilerde hemostaz aşamalarının takibi, sorunun hızla ve nedene yönelik olarak çözülebilmesine olanak sağlamıştır.

Son dönemde standart koagülasyon parametreleri ile rotasyonel tromboelastometri parametrelerinin karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Laboratuvarda Clauss yöntemiyle çalışılan fibrinojen düzeyi ile ROTEM cihazında çalışılan FIBTEM MCF parametreleri arasında korelasyon olup olmadığını göstermeyi amaçladığımız bu çalışmada, donör hepatektominin çeşitli aşamalarında eş zamanlı olarak ölçülen Clauss fibrinojen düzeyi ile MCF_{FIBTEM} parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

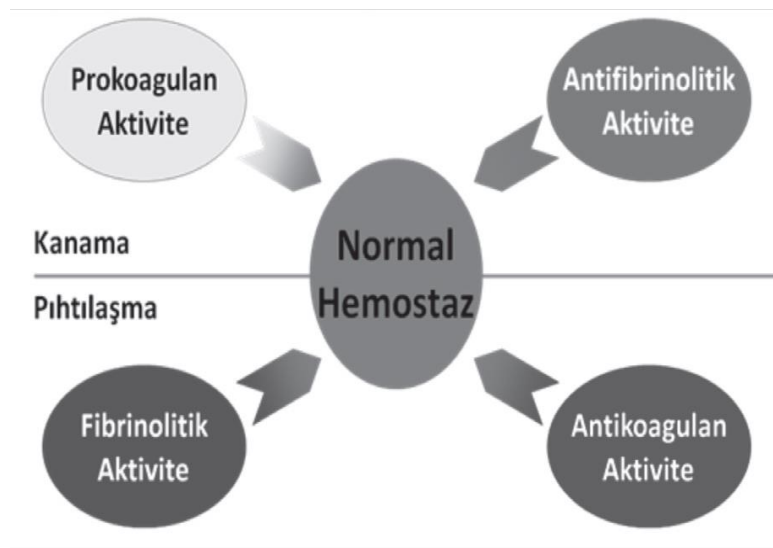
2. 1. Koagülasyon Sistemi

Hemostaz; damar duvarında bir hasar olduğunda kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün yeniden sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bütünüdür. Bir diğer ifade ile, kan damarlarındaki tüm sıvıların korunmasını sağlayan dolaşım sistemi özelliğidir. Vücut, onarım süreçleri ile kanamanın durmasını, kanın damar içinde tutulmasını sağlar (3).

Hemostaz, fazla miktarda pıhtı oluşumunu engelleyen ve kanın akışkanlığını yeniden kazandıran sistemleri de içermektedir (2,4). Hemostaz, kanın pıhtılaşma ve akışkanlık arasındaki hassas dengeyi korur. Sağlıklı bireylerde endotel hasarı onarılırken, düşük düzeyde bir koagülasyon yanıtı oluşur. Denge bozulduğunda ise anormal veya istenmeyen koagülasyon ya da aşırı kanama ortaya çıkabilir (3).

Koagülasyon genel olarak üç aşamada gerçekleşir ve sonlanır.

- 1) Hasar sonrasında ilk olarak damar duvarı, trombositler ve bazı plazma proteinlerinin rol oynadığı primer hemostaz,
- 2) Hemen arkasından, dakikalar içerisinde koagülasyon faktörlerinin devreye girmesiyle oluşan sekonder hemostaz,
- 3) Yine dakikalar içinde fibrinolizisin başlaması ve oluşan pıhtının parçalanması.



Şekil 1: Normal Hemostaz Mekanizması

Koagülasyona katılan komponentleri inceleyecek olursak;

Trombositler; koagülasyonda görev alan en önemli hücre grubudur. $0,3 \times 0,5 \mu\text{m}$ büyüklüğünde, diskoid şekilli olan bu hücreler esas olarak kemik iliğinde ve yüksek oranda özelleşmiş matür megakaryositlerde yapılır. Biyosentezi, plazmada düşük konsantrasyonda bulunan trombopoetin ile indüklenir. Plazmada yaklaşık 150,000-450,000/ μl miktarında; üçte ikisi kanda, kalan üçte biri de dalakta depolanmış halde bulunur. Dolaşımdaki ömrü 7-10 gün arasında değişebilmektedir. Normal durumda trombojenik değildir. Herhangi bir uyarana aktifleşmeleri halinde koagülasyonda aktif rol alırlar. Aktif hale gelen trombositlerden çok sayıda sitokin, bazı proteinler veya düşük molekül ağırlıklı maddeler salıverilir (1,2).

Koagülasyon faktörleri; primer sentez yerleri karaciğer olan plazma proteinleridir. Dolaşımda inaktif formda bulunurlar.

Damar duvarı; intima, media ve adventisya olmak üzere 3 ana tabakadan oluşur. İntima; esas olarak endotel hücreleri ve bazal membrandan oluşur. Endotel hem antitrombosit, antikoagülan ve fibrinolitik hem de hasar geliştiğinde prokoagülan özellik gösterir.

Damar duvarının vazokonstriksiyon, vWF üretimi, t-PA üretimi, trombomodulin üretimi, NO üretimi, PGI_2 üretimi, FX ve FIX aktivasyonu ve bu faktörleri bağlama, antitrombinin trombomodulin ile bağlanmasını engelleme, trombinin trombomodulin ile bağlanmasını engelleme gibi etkiler hemostatik özellikleri bulunmaktadır (1).

Kan akımı; kan akımının yavaş olması tromboz ile yakından ilişkilidir. Arterlerdeki akım hızı venöz damarlardaki akım hızına göre daha yüksektir. Ayrıca lümenin orta kısımlarındaki akım hızı, duvara yakın kısımlara göre daha hızlıdır. Orta kısımlarda büyük hücreler daha fazla bulunurken, trombosit gibi küçük hücreler kenarlarda daha fazla bulunmaktadır. Bu durum, trombositlerin esas etki alanları olan duvar ile ve endotel üzerindeki glikokaliksle daha yakın olmasını ve daha etkin olmasını sağlar.

Diğer kan hücreleri; eritrosit ve lökositlerin temel etkileri kan viskozitesi üzerinden gerçekleşir. Ayrıca, diğer kan hücreleri trombositlerin damar duvarına daha yakın olmalarını da sağlarlar. Çeşitli hormonlar, interlökinler, koagülasyon aktivatörleri

sekrete ederler. Koagülasyon faktörleri için reseptörleri ve doku faktörlerini sunarlar. Damarsal yapıların invazyonu ile aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunurlar.

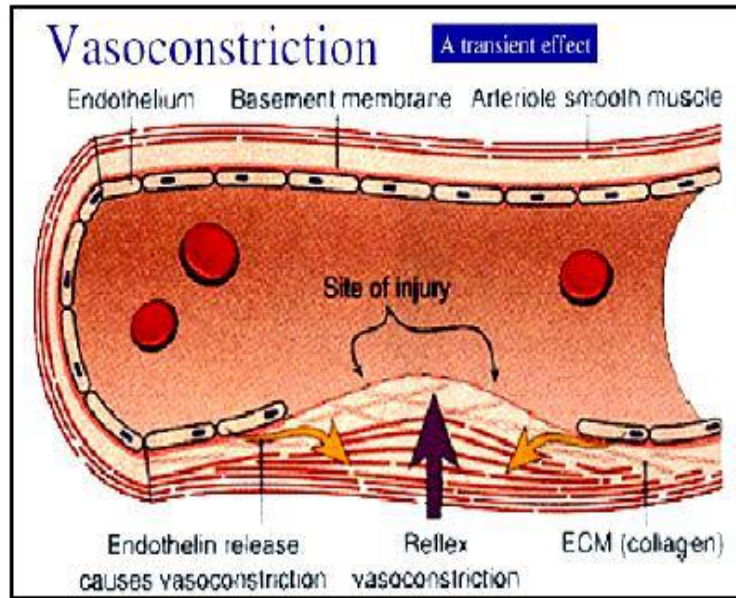
2. 1. 1. Primer Hemostaz

Primer hemostaz, vazokonstriksiyon, trombosit adezyonu, trombosit agregasyonu ve şekil değiştirmesini içeren bir dizi olaydan oluşur.

2. 1. 1. a. Vazokonstriksiyon

Vazokonstriksiyon, özellikle küçük damarlarda kan kaybının önlenmesinde etkilidir. Vazokonstriksiyon, otonom sinir sistemi, düz kas hücreleri, serotonin, epinefrin, norepinefrin gibi bazı mediyatörlerin kompleks etkileşmesi sonucu olur. Vazodilatasyon ise prostaglandinler ve özellikle PGI_2 ile ilişkilidir. Vasküler tonusta çeşitli mekanizmalar etkilidir. Bunların en önemlileri renin-anjiyotensin sistemi ve NO (nitrik oksit) aracılı olanlardır.

Küçük damarlarda kanamanın durdurulmasında etkili olmasına karşılık vazokonstriksiyon büyük damarlarda kanamanın durdurulmasında yetersiz kalabilir ve olaya başka mekanizmaların, özellikle de trombositlerin katılımı gerekir (1).



Şekil 2: Vazokonstriksiyon

2. 1. 1. b. Trombosit adezyonu

Trombositlerin hasarlı kan damarları gibi yüzeylerle teması sonrası oluşan, kompleks bir olaydır. Kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ve subendotelyal yapılar adezyonda esas rolü oynamaktadır. Çeşitli dokularda farklı kollajen tipleri vardır ve kollajenlerin adezyon uyarıcı etkisi birbirinden farklıdır. Kollajen ve trombositler arasındaki etkileşim trombosit yüzeyindeki reseptörler ve glikoproteinler aracılığı ile olur. Daha ileri etkileşimlerde vWF ve fibrinojen gibi plazma proteinleri, akım durumu ve sürtünme kuvvetleri de rol alır. Trombositleri aktif hale getiren diğer etkenler arasında trombin, ADP, tromboksan A2, serotonin, epinefrin ve aktive trombositler sayılabilir (1).

Düşük sürtünme kuvveti etkisi altında, kollajen için primer reseptörler; GPIa-IIa, GPVI ve GPIV'dür. Yüksek sürtünme kuvveti altında ise, vWF'e ihtiyaç vardır ve GPIb-IX-V kollajen için gereken reseptörlerdir. Yine GPIIb/IIIa'nın aktivasyonu da kollajen tarafından sağlanır. vWF, megakaryositler, özellikle de endotelyal hücrelerde sentezlenen, plazmanın en büyük glikoproteinlerinden biridir. Ayrıca subendotelyum ve trombosit granülleri de vWF'den zengindir. Trombositlerin kollajene sıkıca tutunmasını sağlayan vWF, bir tür moleküler tutkal işlevi görür (1).

2. 1. 1. c. Trombosit agregasyonu

Primer hemostazın son aşaması trombosit agregasyonu ile sıkı ilişki içindedir. Çeşitli etkenlerle aktifleşen trombositler, agregasyonu sağlar ve hızlandırır.

Çok önemli bir olay da aktive trombositlerin membranından dolaşıma bırakılan trombojenik mikropartiküllerdir. Bu partiküller koagülasyon faktörleri için uygun bir yüzey oluşmasını sağlar ve trombin oluşumunu güçlü bir şekilde başlatırlar (1,2,5,6).

2. 1. 2. Sekonder Hemostaz

Dolaşımdaki proenzimlerin, aktive proteazlara dönüştüğü enzimatik aktivasyon aşamalarının sonunda protrombinin proteolitik bir enzim olan trombine dönüşme sürecidir.

2. 1. 2. 1. Koagülasyon kaskadı

Plazmada, koagülasyon faktörleri ve bunların inhibitörleri de dahil, çok sayıda protein vardır. Bunların etkileşimi sıkı kontrol altındadır. Koagülasyon sisteminin

aktivasyonu, vücuttaki çoğu sistemde olduğu gibi, substratların özel bölgelerinden proteolitik olarak parçalanması ile gerçekleşir (2,7).

2. 1. 2. 1. a. Koagülasyon Faktörleri

Yüksek oranda glikozillenmiş bir plazma proteini grubudur. Çoğu çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Doku faktörü dışındakiler plazmadadır ve aktif hale gelmek için bir proteolitik aktivasyon adımına gereksinim duyarlar.

Bazı koagülasyon faktörleri K vitamini bağımlıdır ve glutamik asit zincirinin modifikasyonu ile sonuçlanan bir dizi enzimatik modifikasyona uğrarlar. Bu durum, tromboembolik olayların profilaksi ve tedavisinde K vitamini antagonistlerinin kullanımına imkan sağlar.

- 
- I → Fibrinojen
 - II → Protrombin
 - III → Doku tromboplastini
 - IV → Kalsiyum
 - V → Proakselerin
 - VII → Prokonvertin
 - VIII → Antihemofilik Globulin (AHG)
 - IX → Christmas Faktörü, PTC
 - X → Stuart-Prower faktörü
 - XI → Plazma tromboplastin antedadanı
 - XII → Hageman Faktörü
 - XIII → Fibrin stabilize edici faktör

Şekil 3: Koagülasyon Faktörleri

Koagülasyon çok düşük düzeyde sürüp giden bir olaydır. Önemli bir aktivasyon olmaması halinde hemostaz etkilenmez. Koagülasyon sisteminin aktiflenmesi için iki önemli yol vardır:

- 1- Doku faktörü ile aktivasyon: Ekstrinsik yol

2- Fizyolojik olmayan yüzeylerle temas: İntrinsik yol

Bu iki yol tek başlarına tamamlanmaz ve kaskadın FX adımıyla birleşirler. Bundan sonraki adımlar ortaktır.

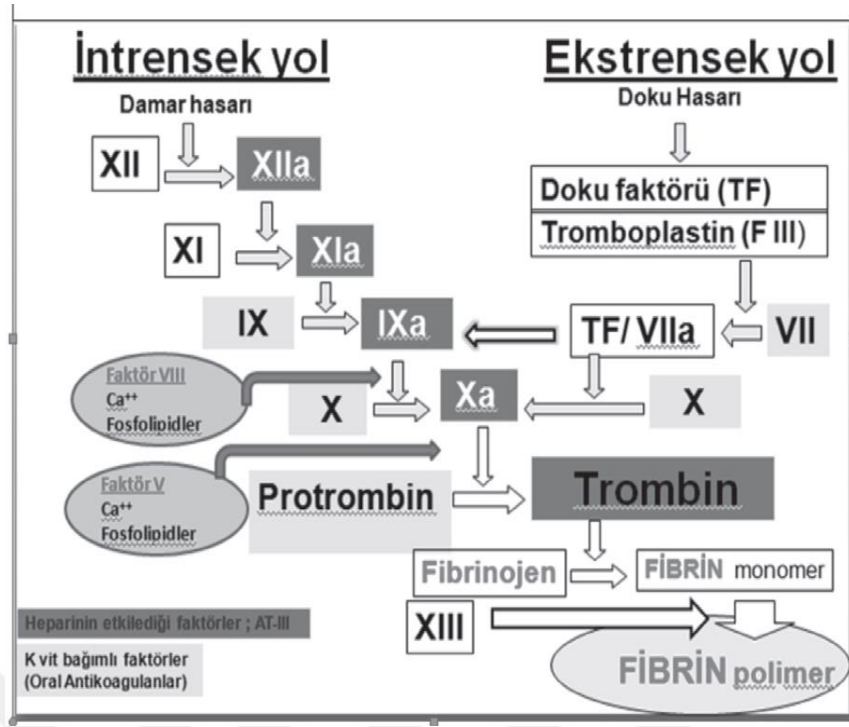
Ekstrinsik yol: Koagülasyonun fizyolojik aktivasyonu genellikle tamamen doku faktörü (*tissue factor*, TF) yolu ile gerçekleşir. Doku faktörü bir membran proteindir ve genellikle endotel yüzeyi, lökositler ve plazmada yeterli miktarda bulunmaz. Buna karşılık, subendotelyal doku TF'den zengindir. Aterosklerotik plaklar ve monositler, lipopolisakkaritler ve IL- 1 ile uyarıldıktan sonra TF üretebilir (1,2,8).

Doku faktörü, hücrelerin hasarı ya da stimülasyonu ile yeniden sentezlenebilir. Sentezin fizyolojik uyarıcıları arasında IL- 1, TNF α , trombin, C5a gibi birçok sitokin vardır (8).

TF ve FVII'nin teması, bir aktif kompleks oluşumuna yol açar. Bu kompleks de FX'u aktive eder. Fosfolipidlerin ve kalsiyum iyonlarının bulunması halinde olay daha etkindir (8).

İntrinsik yol: Kanın yapay yüzeylerle teması, özellikle yüzeyler negatif yüklüyse, bazı proteinlerin kompleks etkileşimini tetikler. Biyolojik yüzeylerdeki negatif yükleri membran yapılarından oluşan sülfatidler oluşturur. Bunlar herhangi bir hasar durumunda kana bırakılır. Bu sürecin başlamasına, endotel kaynaklı sistein proteaz da katılabilir. Bu olaylar koagülasyonun kontakt fazını oluşturur (1,2,9).

Kontakt faz pozitif feedback reaksiyonları ile karakterizedir. Kallikreinin aktive ettiği FXIIa'nın varlığında, yüksek molekül ağırlıklı kininojenin etkisiyle prekallikreinden kallikrein oluşur. Yine kallikreinle aktive olan FXIIa, FXI'i aktive eder. FXI, tek başına koagülasyon faktörü olarak adlandırılacak bir proteindir. Eksikliğinde (Hemofili C) bazen orta şiddette bazen de daha şiddetli kanamalar ortaya çıkabilir. FXIa FIX'u, FIXa' da FX'u aktive eder. Kaskaddaki tüm adımlar kalsiyuma gereksinim duyar ve fosfolipid bağımlıdır (1).



Şekil 4: Koagülasyon kaskadı

2. 1. 2. 1. b. Fibrin formasyonu

Koagülasyon kaskadının son fazı fibrin oluşum aşamasıdır. Fibrinojen büyük, multimerik bir plazma proteindir. Yapısındaki α , β ve γ zincirleri, disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmıştır. Fibrinojenin trombinle fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılan parçalara ayrışmasıyla 'eriyebilir fibrin' oluşur. Fibrinojendeki bu yapısal değişiklik polimerizasyonu başlatır. Belirli bir moleküler büyüklüğe ulaştığında fibrinin eriyebilirliği büyük oranda azalır. Bu durum, ağ şeklinde, erimesi zor bir polimer oluşumu ile sonuçlanır ve pıhtı yapımı gerçekleşir (1,2,7).

FXIII, plazmada fibrinojene bağlıdır. Trombinin etkisi sonrasında, neredeyse eş zamanlı olarak, kalsiyum bağımlı bir reaksiyonla aktive olur. FXIIIa fibrin monomerleri arasında çapraz bağ oluşmasını sağlar. Ayrıca pıhtı ile başka bazı proteinler arasında da çapraz bağ oluşmasını sağlar.

Pıhtının gücü ve stabilitesi, yani fiziksel özellikleri, hemostaz işindeki temel fonksiyon olan kanamayı mekanik olarak engelleyebilme kapasitesini belirler. Pıhtı

aslında bir kontrol aracı olarak, damar hasarının düzelmesi sürerken yavaşça eriyen geçici bir durdurucudur.

2. 2. Fibrinolizis

Fibrinolizis sistemi pıhtının lizisinden sorumludur. Bunun yanında kollajen yıkımı, angiogenezis, tümör metastazı ve matriks metalloproteazların proteolitik kaskadı da bu sistem içinde yer alır.

Fibrinolizis, koagülasyon sistemi ile benzerliklere sahiptir. Faktörler ve inhibitörleri, onları oluşturan parçalar açısından homologdur ve moleküler değişim esnasındaki prekürsörleri ortakdır. Fibrinolizis sistemi de bazı proenzimlerin aktivasyonu için ön basamaklara ihtiyaç duyar. Kofaktör fonksiyonları fibrinolizis de önemli rol oynar. Sistemdeki temel enzim plazminojendir. Plazminojenin iki önemli aktivatörü t-PA (doku plazminojen aktivatörü) ve u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü) dır. Her iki aktivatör de prekürsördür ve proteolitik bir aktivasyon gerekir (1).

Plazminojen fibrine afinitesi olan bir moleküldür. Spesifik lizin bağlayıcı bölgeler aracılığıyla fibrine sıkıca bağlanır. Doku plazminojen aktivatörünü (t-PA) endotel hücreleri sentezler ve dolaşıma salar. Staz veya fibrin formasyonu gibi uyaranlar t-PA'nın sentez ve salıverilmesini artırır. t-PA, fibrine güçlü afinite gösterir. Fibrin bir kofaktör gibi davranarak t-PA ile plazminojenin proteolitik ayrılmasına yardım eder. Fibrin, özellikle de kısmen yıkılmış fibrin, t-PA aracılı plazminojen aktivasyonunu artırır. Plazminojen fibrine bağlanır ve bu durum otoproteolitik olarak plazmine dönüşümüne katkıda bulunur (1,2,10,11).

Plazmin nispeten spesifik değildir, ancak güçlü bir enzimdir. Fibrin ağını parçalar ve farklı büyüklüklerde fibrin yıkım ürünleri oluşturur. Bu ürünlerden en küçüğü d-dimer'dir ve tanısal önemi vardır.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü ile olan fibrinolizis aktivasyonu, fibrinolizisteki ikinci yoldur. u-PA plazmada proürokinaz şeklinde bulunur. Çok düşük konsantrasyonlardadır. Aktivasyonda FXIIa, kallikrein ve plazmin rol alır (1).

2. 3. Koagölasyon Sisteminin Değerlendirilmesinde Kullanılan Standart Testler

Hastanın hemostatik durumunun anamnez ve ayrıntılı laboratuvar testler ile değerlendirilmesi, kanamaya ya da tromboza eğilim yaratan durumların erken tanınması ve tedavisi çoğu kez hayati önem taşımaktadır. Koagölasyon durumunu değerlendirmek, kanama ya da tromboza yol açan durumları saptamak için koagölasyon testleri kullanılır. Temel tarama testleri, kanama zamanı, trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi tayinidir.

2. 3. 1. Kanama Zamanı

Küçük ve yüzeysel kesilerde koagölasyonun meydana gelmesi bir trombosit tıkaçı oluşmasına bağlıdır. Bu nedenle bu tür durumlarda kanamanın durma zamanı koagölasyonun vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarının değerlendirilmesine yardımcı olur.

Ön kola standart bir insizyon yapılır. Venöz staz oluşturmak için, kola bağlanan tansiyon aleti manşonu 40 mmHg'ya kadar şişirilir. Her 30 sn'de bir kanamanın durup durmadığı kontrol edilir (1). (Ivy yöntemi)

2. 3. 2. Protrombin Zamanı

Protrombin zamanı koagölasyon sisteminin ekstrasik yolunu değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle preoperatif dönemde kullanılan antikoagölünlerin etkisini değerlendirmek için kullanılır. Protrombin zamanı ile faktör I, II, V, VII, X değerlendirilir. Ayrıca K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı ve pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen antikorların varlığında da PT uzar (1).

2. 3. 3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Koagölasyon sisteminin intrinsik yolunun değerlendirilmesi sağlamakla beraber heparin ve benzeri antikoagölünlerin etkilerinin değerlendirilmesinde de kullanılır. 'Parsiyel Tromboplastin' in anlamı, kullanılan ayırıcın doku faktörü içermemesi, sadece fosfolipid içermesindendir. Hemofili A ve B daha sık görülen hastalıklar olduğundan aPTT ölçümü PT' ye göre daha önemli kabul edilir (1).

2. 3. 4. Trombin Zamanı (TT)

Trombin zamanı veya trombin pıhtılaşma zamanı fibrinojen-fibrin polimerizasyonunu gösteren basit bir testtir. Trombinin plazmaya eklenerek fibrin oluşumuna sebep olmasına dayanır.

Ayrıca plazmada bulunan heparin için de kalitatif bir testtir. Eğer plazmada heparin varsa, heparin-AT III kompleksi eklenen trombinin bir kısmını nötralize edecektir ve pıhtılaşma zamanı uzayacaktır. Uzama, plazmadaki fibrin yıkım ürünlerinin fazla olması halinde de görülebilir. Oral antikoagülanlar ise bu testi etkilemez (1).

2. 3. 5. Fibrinojen

Fibrinojen belki de hemostazdaki en önemli proteindir, çünkü pıhtılaşma kademesinin son aşaması trombin ile fibrine dönüştürülür ve faktör XIII ile çapraz bağlanır. Aynı zamanda, trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb / IIIa reseptörlerine bağlanarak trombosit aktivitesini ve toplanmasını indükler, stabil pıhtı oluşumu için köprü görevi görür (12, 13, 15)

Majör kanama sırasında fibrinojen, artan kanama, koagülopati ve buna bağlı olarak kötüleşen klinik sonuçlar ile ilişkili olan kritik derecede düşük seviyelere ulaşan ilk pıhtılaşma faktörüdür (14,16,17). Fibrinojen, majör travma hastalarında mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir (14,18).

Fibrinojen ölçümü; anormal PT, aPTT ve TT nedeninin araştırılmasında, DİK taramasında, fibrin-fibrinojenolizis değerlendirilmesinde yapılır. Fibrinojen düzeyi belirlemesi için en çok Clauss yöntemi adı verilen standart laboratuvar yöntemi kullanılır.

Clauss yöntemi; yüksek konsantrasyonda trombinin dilüe test plazmasına (sitratlı plazmaya [1:10]) eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesi ile gerçekleştirilir. Miktarı bilinen fibrinojen içeren plazmanın pıhtılaşma zamanı ile karşılaştırılır. Standart bir eğri oluşturulur ve mg/dl fibrinojene karşılık saniyedeki pıhtılaşma zamanı işaretlenir (47). Başka bir deyişle; seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesine dayanan fonksiyonel test yöntemidir. Fazla trombin varlığında, dilüe olmuş plazmanın pıhtılaşma zamanı doğrudan plazmadaki fibrinojen seviyesine bağlıdır. Normalde 8-25 saniyede pıhtılaşma olmalıdır. Buna göre sağlıklı bireylerdeki normal değerler 200-400 mg/dL'dir.

Ayrıca fibrinojen immünolojik olarak da ölçülebilir. Ancak immünolojik yöntemde ortamda varolan fibrinojen yıkım ürünleri de ölçüleceği için kullanışlı değildirler.

2. 4. Viskoelastik Testler

Konvansiyonel koagülasyon testleri preoperatif edinsel veya konjenital kanama bozukluklarının belirlenmesinde, perioperatif kanamayı öngörme ve tedavi de yardımcı olacakları varsayımıyla yıllardır kullanılmaktadır (19). Ancak, masif travma ve kanamalı major cerrahi geçiren kritik hastaların pıhtılaşma sorunlarını belirlemede ve tanımlamada geleneksel koagülasyon testleri yetersiz kalabilmektedir. Akut gelişen koagülasyon değişikliklerini belirlemede ya da aşırı kanamanın önlenmesinde anahtar rol oynayan pıhtılaşma faktör eksikliklerinin erken teşhisi durumlarında, standart koagülasyon testleri yeterince hassas ölçüm yapamamaktadır. Ayrıca preoperatif rutin olarak koagülasyon testlerin kullanımı gereksiz yere daha fazla test uygulanmasına ve cerrahinin gecikmesine yol açabilir (19).

Viskoelastik hemostatik analizler hemostatik resüsitasyon sırasında pıhtılaşma sürecinde hangi bileşenlerin gerektiğinin hızla tespit edilmesini sağlamak için kullanılan kalitatif testlerdir.

Plazma-tabanlı standart koagülasyon testleri koagülasyona hücresel katkı hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle, tam kan viskoelastik pıhtılaşma testlerine ilgi son yıllarda giderek artmaktadır (20).

Viskoelastik koagülasyon testleri birçok kritik hastalıkta geleneksel koagülasyon testlerine (aPTT, PT, trombin zamanı, trombosit sayımı ve fibrinojen) alternatif olarak klinik kullanıma girmiştir. Pıhtılaşmanın belli bir bölgesini ölçebilen rutin testlerin aksine viskoelastik pıhtılaşma testi tüm kandaki pıhtılaşma sürecinin takip edilmesini sağlar (20).

Viskoelastik testler ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi, pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolize kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılabilir.

Standart tromboelastogram (TEG) ve Rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) tam kanda hemostazın viskoelastik testlerini yapan hasta başı cihazlardır. Benzer çalışma prensiplerine sahip bu sistemlerde elde edilen viskoelastisite tabanlı grafik ile pıhtılaşma izlenebilir. Pıhtının oluşma zamanı, pıhtının gerilme gücü, maksimum gücü ve maksimum elastikiyeti gibi parametrelere dair bilgilerin alınması bu sistemlerle yaklaşık

10-30 dakika gerektirmektedir. Bu testlerle, konvansiyonel koagölasyon testlerinin aksine pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistemin hem kantitatif hem de kalitatif olarak ölçülmesi mümkün olur (20).

2. 4. 1. Tromboelastogram (TEG)

Tromboelastografi (TEG) ilk olarak ikinci dünya savaşı sırasında , 1948’de Hartert tarafından geliştirilmiş ve takip eden 1950-1960 yılları arasında kullanılmıştır. Yetmişli yıllarda popülaritesi azalmış ancak seksenlere gelindiğinde özellikle Amerika Birleşik Devletleri’nde anesteziyolojide akut kanama yönetiminde kullanımı sayesinde tekrar popüler olmuştur (21,22).

Temel olarak pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Karaciğer naklinden sonra sıklıkla görülen hiperfibrinolizis tablosunun TEG analizi ile hızlı ve doğru bir şekilde gösterilebilmesi TEG’in klinik popularite kazanmasına sebep olmuştur. Tam kanda çalışılan bu test, pıhtı oluşumunda plazma ve hücresel elemanların etkisinin ölçülmesine olanak sağlar (21).

TEG, pıhtı oluşumu ve sonrasında çözünmesinin sürekli bir grafik şeklinde gösterilmesine dayalı bir yöntemdir. TEG, koagölasyonun başlangıç, yayılma, fibrin-trombosit etkileşimi, pıhtı sertliği ve fibrinoliz kısımlarını ortaya koyan bir metottur (22, 23). Oysaki, standart koagölasyon parametrelerinden trombosit sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya fibrinojen gibi testler pıhtılaşma kaskadında son aşamayı tespit etmeye yönelik olup genel süreci takip etmede yetersiz kalmaktadırlar (24).

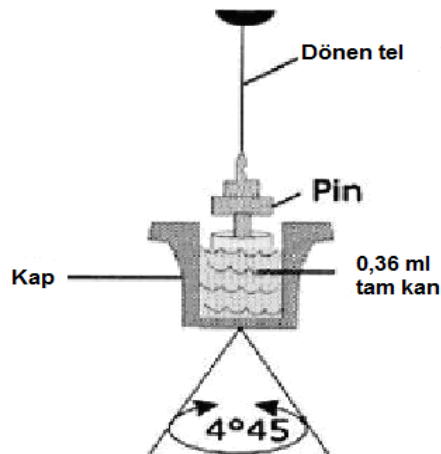
Aynı şekilde standart koagölasyon parametrelerinde ölçülen fibrinojen konsantrasyonu, fonksiyonel fibrinojen aktivitesini; trombosit sayısını, trombosit fonksiyonunu yansıtmaz (25). Bu yönüyle bakıldığında tromboelastografi; fibrinolizisi ve koagölasyon sistemini yorumlamada konvansiyonel koagölasyon testlerine üstünlük sağlamaktadır (24).



Şekil 5: TEG cihazı

TEG'in ana bileşenleri, dönen bir çubuğa asılı iğne ve silindirik kaptır. Sistem, iğne veya kabın titreştirici aracılığıyla düşük açılarla kendi eksenini etrafında döndürülmesi ile çalışır. Sisteme tam kan eklendiğinde, iğne ve kaba bağlanan pıhtı devir meydana getiren kuvvet olarak iletilir. Devir meydana getiren kuvvetin artması pıhtının güçlendiğini, azalması pıhtının eridiğini gösterir. TEG tarafından ölçülen pıhtı elastisitesindeki değişiklikler spesifik karakteristik zaman fraksiyon eğrisi çizebilir (22,23)

TEG, koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterir. Kan örneğindeki fibrinolitik aktivite hakkında bilgi verir.



Şekil 6: TEG Çalışma Prensibi

oluşmakta, otomatik analiz yapan bilgisayar sistemi ve elektronik pipetler yeni geliştirilmiş makinaya eklenmiştir (22,23).



şekil 8: ROTEM cihazı

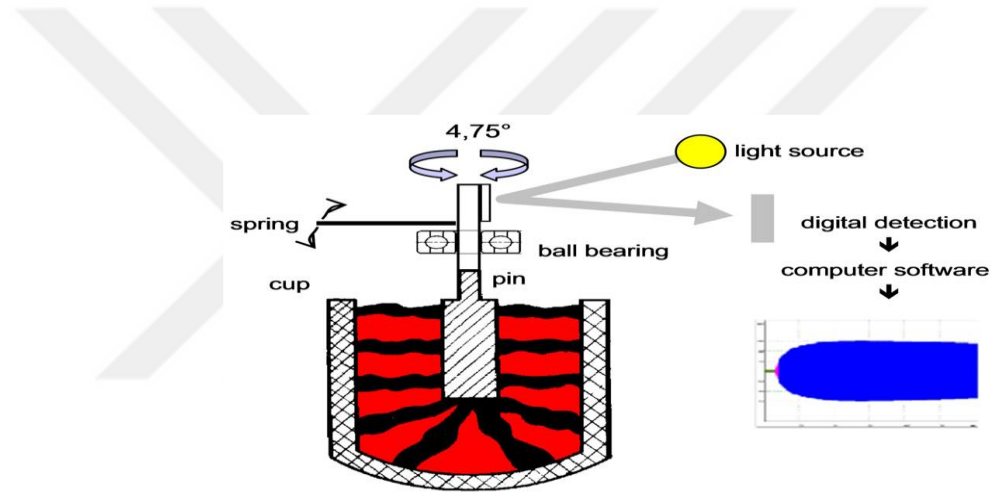
ROTEM, pıhtının oluşumu sũrecinde yer alan birçok patolojik duruma karşı hassas bir yũntemdir. Aynı zamanda kardiyopulmuner by-pass ve karaciğer cerrahisinde, çok yaygın olarak kullanılsa da ameliyat alanı dışında uezellikle de travma sonrası meydana gelen koagũlapati yũnetilmesi hususunda kullanımına ilgi giderek artmaktadır (28,29).

Klasik TEG nispeten uzun sũrede (30-60 dak) sonuç verir, potansiyel hemostaz bozukluklarını ayırt edemez, genel bir değerlendirme sağlar ve heparinize hastalarda iyi yanıt vermez (30,31). Rotasyonel Trombolastometri uygulaması konvansiyonel tromboelastograma gũre hem daha hızlı, hem de daha gũvenilir sonuç verir (21).

Akut ve birden fazla kanama problemi olan hastaların sonuçları hiçbir zaman izole bozukluklarda olduğu gibi spesifik reaksiyon paternleri gũstermez. Hemostatik bozukluğun ayırıcı tanısına yũnelik bir yaklaşımın, spesifik tedavi için kanıt ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesini sağlayacağı dũřũncesi ile modifiye edilmiş bir TEG yũntemi olan ROTEM ile aktivatũr veya inhibitũrlerin eklenmesi ile ayırıcı tanıda

heparin etkisini, pıhtı güçlenmesinde platelet ve fibrinojen katkısını, ve hiperfibrinolizin tanısını değerlendirmek mümkün olmuştur (30,31).

Çalışma prensibi; ROTEM’de hareketsiz küvet ve küvet içine batırılmış metal iğne şeklindedir. Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur, iğne (pin) öne ve arkaya 4,75° açıyla rotasyon hareketi yaparak gerilim gücünü elektromanyetik bir transduser ile elektriksel sinyallere dönüştürmektedir. Küvet ve iğne arasındaki viskoelastik güç, aktive trombositte GP IIb-IIIa reseptörünün polimerize fibrin oluşturmamasından ve sonrasında fibrinolizisde fibrinin yıkılmasından ortaya çıkan güçtür. Bir kere pıhtı oluşumu başladığı zaman iğne ve küvet arasındaki dönme momenti artar. Fibrinolizise gelindiğinde ise dönme momenti azalır. ROTEM’de hareketli olan iğne olduğu için sistem dış etkenlerden en az düzeyde etkilenir (24).



Şekil 9: ROTEM çalışma prensibi

ROTEM analizinde de çeşitli sınırlamalar mevcuttur. ROTEM, GP IIb/IIIa antagonistlerinin terapötik konsantrasyonlarına hassas değildir. Bu nedenle aspirin veya klopidoğrele karşı hassas olmayıp bu oral antikoagölan ilaçları kullanan hastaların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir.

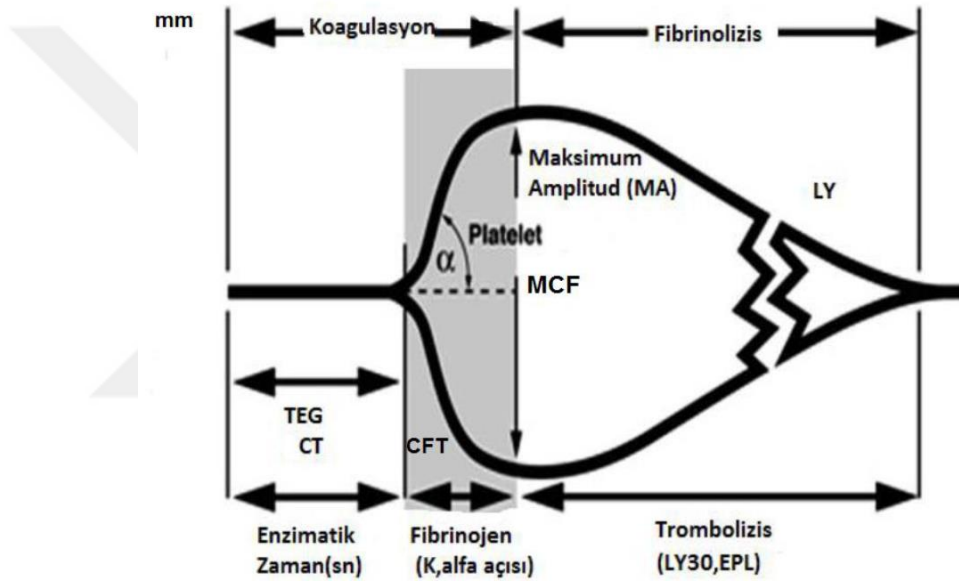
2. 4. 2. 1. ROTEM Parametreleri

CT (pıhtılaşma zamanı, sn): Ölçüm zamanının başlangıcından, pıhtılaşma zamanının başlangıcına kadar geçen süredir. Pıhtılaşmanın başlaması, trombin yapısı ve pıhtı polimerizasyonunun başlangıcı hakkında bilgi verir.

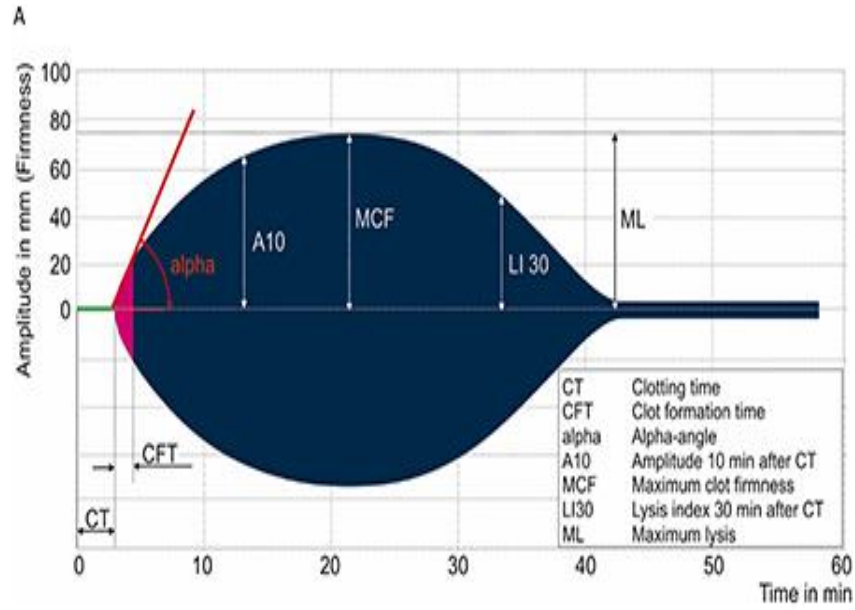
CFT (pıhtı oluşma zamanı, sn): Pıhtılaşmanın başlangıcından 20 mm yoğunluğa ulaşana dek geçen süredir. Fibrin polimerizasyonu, faktör XIII ve trombosit ile pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir.

MCF (maksimum pıhtı sertliği, mm): Pıhtının sertliği ifade edilir. Polimerize fibrin, trombosit ve faktör XIII aracılığıyla artan pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir.

ML (maksimum lizis, %): Maksimum pıhtı sertliği (MCF) sonrası, pıhtı sertliğinin azalmasının MCF ile ilişkisidir. Pıhtı stabilitesi ($ML < \%15$) veya fibrinolizis ($ML > \%15$) hakkında bilgi verir.



Şekil 10: Normal Rotasyonel Tromboelastogram Grafiği



Şekil 11: ROTEM grafiği

2. 4. 2. 2. ROTEM Aktivatörleri

Genel olarak 5 farklı aktivatörle ROTEM analizi yapılmaktadır.

NATEM (aktif edilmemiş tromboelastometri)

INTEM (intrinsek tromboelastometri): Parsiyel tromboplastin kullanılarak intrinsek yol aktive edilir. İntrinsek sistemin faktör eksikliklerine karşı duyarlıdır.

EXTEM (ekstresek tromboelastometri): Doku tromboplastini kullanılarak ekstresek yol aktive edilir. 70 saniye içinde pıhtı formasyonu oluşmaya başlar ve ortalama 10 dakika içinde pıhtı oluşumu değerlendirilebilir

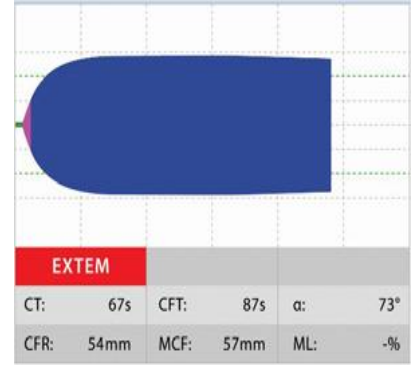
FIBTEM (fibrinojen tromboelastometri): EXTEM'e ek olarak sitokalazin D eklenmesi ile trombosit blokajı yapılır ve kanda bulunan fonksiyonel fibrinojen hakkında bilgi verir.

APTEM (aprotinin tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak Aprotinin veya traneksamik asit ile fibrinolitik sistem bloke edilir.

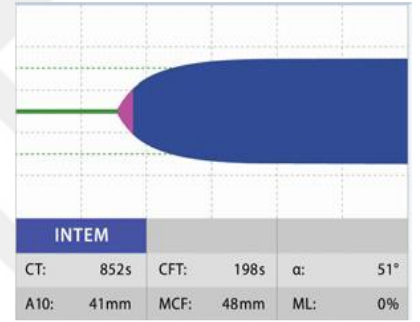
HEPTEM (heparin tromboelastometri): INTEM aktivasyonuna ek olarak Heparinaz eklenir. Heparinaz numunede mevcut olan heparini bozar ve böylece heparinlenmiş numunelerde ROTEM analizine izin verir.

2. 4. 2. 3. ROTEM TESTLERİ

EXTEM: Faktör VII, X, V, II, I, platelet ve fibrinolizisin değerlendirilmesini sağlar.



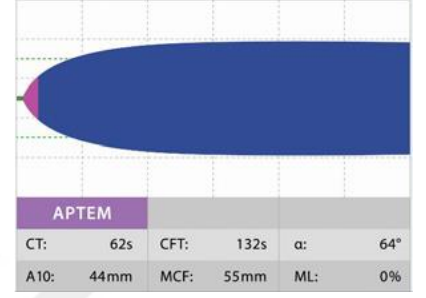
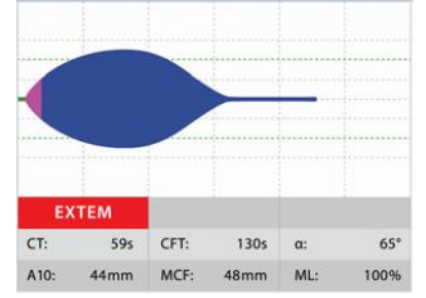
INTEM: Faktör XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, platelet ve fibrinolizisi değerlendirmeyi sağlar



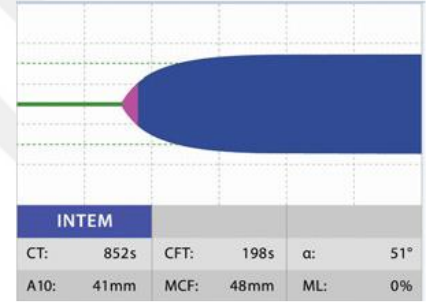
FIBTEM: Fibrinojen düzeyleri ve fibrin polimerizasyonu değerlendirilebilir.



APTEM: Hiperfibrinolizis 10-20 dakika içinde tanınabilir.



HEPTEM: Heparine bağlı pıhtılaşma bozuklukları değerlendirilebilir.



2. 5. Karaciğer Donörlerinde Koagülasyon

Canlı vericili karaciğer nakli son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanan alternatif bir tedavi yöntemidir ve birçok merkezde canlı vericili karaciğer nakli başarı ile yapılmaktadır. Bununla birlikte sağlıklı donörlerde cerrahi ve tıbbi komplikasyon riski önemli bir husustur (32).

Karaciğer nakli için donör olan bireyler sağlıklı, ek hastalığı olmayan adaylardan seçilmektedir. Bu adayların preoperatif değerlendirilmesinde laboratuvar parametrelerinin normal sınırlarda olması tercih edilir. Ek hastalığı olmayan ve sağlıklı bir karaciğere sahip olan bu hastaların preoperatif koagülasyon parametreleri normal sınırlarda olur. Ancak kayda değer bir hepatik kitlenin çıkarılması, pıhtılaşma faktörlerinin hepatik sentezini azaltabilir. Preoperatif normal aralıklarda olan koagülasyon parametreleri, intraoperatif dönemde değişiklik gösterebilir. Bu hızlı değişiklikleri takip edebilmek açısından daha hızlı sonuç veren viskoelastik testleri kullanmak faydalı olabilir.

Karaciğer transplantasyonunda viskoelastik testler daha çok alıcı takibinde kullanılmaktadır. Ancak donör hepatektomi olgularında da bu testlerin kullanımının yararları mevcuttur. Donörlerdeki bilinmeyen konjenital ya da edinsel koagülasyon defektlerini (hipokoagülobilite veya hiperkoagülobilite) ortaya koymak, hepatik rezeksiyon sonrasında yükselen INR değerinin klinik yansımaları görmek ve hepatektomi operasyonları sonrasında hastalarda oluşan kompensatuvar bir hiperkoagülobilite durumunu gösterebilmek açısından yararlı olduğunu düşünüyoruz.

3. MATERİYAL VE METOD

3. 1. Protokol

Bu çalışma, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda protokol kodu ile onay alınarak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Karaciğer Nakil Enstitüsü ameliyathanesinde yapıldı. 01.06.2018-15.02.2019 tarihleri arasında canlı vericili karaciğer nakli için hepatektomi yapılması planlanan, 18-65 yaş arası, ASA I-II toplam 30 hasta ile prospektif, gözlemsel, kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirdik. Hastalardan çalışma öncesinde bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı onamları alındı.

3. 2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hastanın yaşının 18'den küçük veya 65'den büyük olması ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3. 3. Preoperatif İşlemler

Ameliyat öncesinde tüm hastalara ait; hemoglobin, hematokrit, glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerine bakıldı. Elektrokardiografi, akciğer grafisi çekildi ve preoperatif anestezi değerleri kaydedildi. Hastalar premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındıktan sonra elektrokardiyogram (EKG), noninvaziv tansiyon monitorizasyonu (TA), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) olmak üzere standart monitorizasyon uygulandı.

3. 4. Genel Anestezi

Genel anestezi uygulaması tüm hastalar için aynı şekilde uygulandı. EKG, SPO₂, TA ve noninvaziv Hb monitorizasyonu (Root®, Massimo, Irvine) tüm hastalara yapıldı. Rutin monitorizasyonu takiben periferik damar yolu açıldı. Tüm hastalarda aritmal 1 mg.kg⁻¹ İV, fentanil 2 µg.kg⁻¹ İV, tiyopental 3-6 mg.kg⁻¹ İV, rokuronyum 0.6-0,9 mg.kg⁻¹ İV ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Entübasyon sonrası hastalara radyal arter monitorizasyonu yapıldı.

3. 5. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma prospektif ve gözlemsel klinik araştırması olarak planlandı. 30 donör çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan donörlerin yaş, boy, ağırlık değerleri, preoperatif laboratuvar koagülasyon değerleri kayıt edildi. İntraoperatif sıvı takibi, verilen kristaloid ve kolloid solüsyonları miktarı, toplam kanama miktarı, kan ya da kan ürünü transfüzyonu yapıp yapılmadığı kayıt edildi. Operasyon boyunca yaşanan komplikasyonlar not edildi.

Perioperatif herhangi bir aşamada hastalardan, iki adet sitratlı koagülasyon tüpüne ortalama 4'er cc kan alındı. Tüplerden biri standart yöntemle fibrinojen çalışılması için hematoloji laboratuvarına gönderildi. Sitratlı tüpe alınan diğer kan ile operasyon odasında bulunan ROTEM cihazında fibrinojen düzeyini değerlendiren FIBTEM parametresi ölçümü yapıldı.

Standart yöntemle fibrinojen ölçümü, hastanemiz hematoloji laboratuvarında yapıldı. Kan örnekleri ortalama 10 dakika içerisinde hematoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Hematoloji laboratuvarında Siemens Sysmex CS-2000İ/CS2100i System cihazı (Sysmex Corporation, 1-5-1 Wakinohama-kaigandori, Chuo-ku, Kobe 651-0073, JAPAN) ile Dade® Trombin reaktifi kullanılarak, fibrinojen ölçümü yapıldı.



Şekil 12: Koagülasyon analiz cihazı

FIBTEM ölçümleri, hastanemiz karaciğer nakil enstitüsü ameliyathanesinde bulunan ROTEM cihazında yapıldı. Ölçümler deneyimli bir anesteziist tarafından gerçekleştirildi. FIBTEM parametrelerinden CT, MCF, α açısı ve A10 değerleri kayıt edildi.

Hematoloji laboratuvarında çalışılan fibrinojen değerleri kayıt edildi.

3. 6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizde, laboratuvar fibrinojen ve MCF değişkenleri arasındaki uyum incelenmiştir. İlgili değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler normal dağılıma uymadığı için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı tarafından geliştirilen VDY: Veri Dönüşüm Yazılımı (<http://biostatapps.inonu.edu.tr/VDY/>) kullanılarak, değişkenler için en uygun dönüşüm tekniği Pearson P istatistiğine dayalı olarak seçilmiştir. Böylece laboratuvar fibrinojen değişkeni için Sıralı kantiller ve MCF değişkeni için ise Box-Cox dönüşümü ($\lambda = -0.4111$) uygulanmıştır. Değişkenler arası uyumu incelemek ve modellemek için Deming regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analiz için R yazılımındaki mcr kütüphanesi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 30 sağlıklı karaciğer donörü alınmıştır. Çalışmaya alınan donör adaylarının demografik özellikleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Demografik veriler (Ort $\pm$ SS)

	Total
Yaş (yıl)	29,37 $\pm$ 6,66
Boy (cm)	170,17 $\pm$ 10,04
Ağırlık (kg)	72,23 $\pm$ 10,05

Ss:standart sapma

Tüm hasta grubumuzun yaş ortalaması 29,37 $\pm$ 6,66; boy ortalaması 170,17 $\pm$ 10,04 ve ağırlık ortalaması 72,23 $\pm$ 10,05 idi.

Hiçbir donörün ek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Tüm donörlerde kanama miktarı ortalama 325 $\pm$ 310 cc idi. Hiçbir donöre kan, kan ürünü, plazma ya da fibrinojen verilmesine ihtiyaç olmadı.

Cerrahi süre boyunca tüm donörlere 1000 $\pm$ 750 cc izotonik ve 500 cc Gelofusine verildi.

Cerrahi süre tüm donörlerde ortalama 300 $\pm$ 55 dakika idi. Hiçbir donörde intraoperatif beklenmedik bir komplikasyon gelişmedi.

Tüm donörler cerrahi süre bitiminde ekstübe edilerek yoğun bakıma çıkarıldı.

Çalışmaya katılan donörlerden intraoperatif belirlenen aşamalarda eş zamanlı alınan kanlarda laboratuvarında Clauss yöntemiyle ölçülen fibrinojen konsantrasyonunu ve ROTEM'deki FIBTEM parametreleri kaydedildi.

ROTEM ile ortalama 10 dakika sonra sonuçlar netleşirken, laboratuvar sonuçları $42,1 \pm 31,4$ dakika sonra sonuçlanmıştır.

Tüm hastaların sonuçları tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2: Fibrinojen, CT, MCF, α açısı ve A10 sonuçları

	Total
Fibrinojen (mg/dl)	$241,24 \pm 64$
CT (saniye)	$116,46 \pm 36$
MCF (mm)	$15,23 \pm 6$
α açısı	$62,33 \pm 9$
A10	$13,7 \pm 5$

Hastaların Clauss yöntemiyle laboratuvarıda ölçülen fibrinojen konsantrasyonu, FIBTEM MCF sonuçları ile karşılaştırıldı.

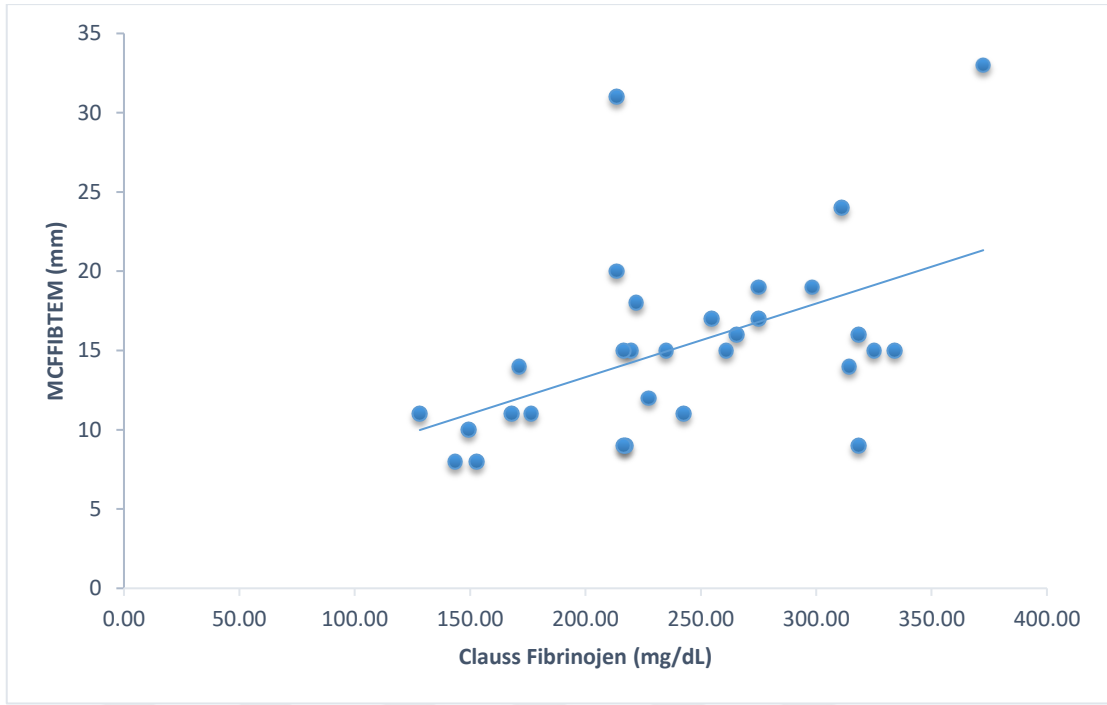
Clauss fibrinojen değeri için laboratuvarımız tarafından kabul edilen normal aralık 250-400 mg/dl olarak belirlenmiştir. MCF_{FIBTEM} ' in ise kabul edilen normal aralık değeri 9-25 mm idi.

Çalışmamızda laboratuvarıda Clauss fibrinojen konsantrasyonu ortalaması tüm hastalarda $241,24 \pm 64$, MCF_{FIBTEM} ortalaması ise $15,23 \pm 6$ idi.

Laboratuvarıda ölçülen en düşük Clauss fibrinojen değeri 128 mg/dl iken en yüksek değer ise 372,4 mg/dl idi.

ROTEM'de ise MCF_{FIBTEM} değerlerimiz 3 hasta hariç hepsinde normal aralıktaydı, 1 hastada değer 8 mm olarak ölçüldü. 2 hasta da ise 31 ve 33 mm olarak ölçüldü.

Perioperatif hiçbir hastaya fibrinojen verilmesine gerek duyulmadı.



Şekil 13: Hastaların Clauss fibrinojen konsantrasyonu ve MCF_{FIBTEM} değerleri

Clauss fibrinojen ve MCF_{FIBTEM} değişkenleri arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.004$) olsa bile, Pearson korelasyon katsayısı ($r=0.508$) orta derecede ilişki olduğunu ve güçlü bir ilişki olmadığını göstermektedir. Ayrıca Deming regresyon modelinin uyum iyiliği ($R^2=r^2=0.508^2=0.26$) zayıf olduğu gözlemlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda donör hepatektomi sırasında ROTEM testlerinden fibrinojen fonksiyonunu belirlemede kullanılan FIBTEM parametreleri ile laboratuvarında Clauss yöntemi ile ölçülen plazma fibrinojen düzeyi arasında sayısal bir ilişki saptanamamıştır.

ROTEM, koagülasyon sistemini değerlendirmek, kan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacını belirlemek, çeşitli hematolojik bozuklukları olan hastayı daha yakından izlemek, kristalloidlerin ve kolloidlerin koagülasyona etkilerini incelemek, postoperatif sonuçları iyileştirmek amacıyla başta kardiyovasküler ve ortopedik cerrahi ile karaciğer transplantasyonu olmak üzere pek çok girişim ve ameliyatta hasta-başı test olarak kullanılmaktadır (30,33,34).

Fibrinojen, koagülasyonda yer alan bir proteindir ve FI olarak adlandırılmaktadır. Kanama ve buna bağlı olsun ya da olmasın hemodilüsyonda ilk azalan koagülasyon faktörlerin başında gelmektedir. Bu nedenle bu gibi durumlarda plazma düzeyinin hızla tespit edilmesi gerekir. Böylece gerekli replasman yapılmasıyla kan kaybı azaltılarak, %50'den fazla hastada kan ve kan ürünü kullanımının önüne geçilebilir (35).

Koagülasyonu değerlendirmek için birçok farklı teste sahip olan ROTEM, fibrinojen aktivitesini ölçmek için de bir trombosit inhibitörü olan sitokalazin-D kullanan FIBTEM'e sahiptir. Clauss metodu ile yapılan fibrinojen düzeyi ölçümlerinde alt sınır olan 150 mg/dL'nin altındaki bir fibrinojen düzeyi, bir çok çalışmada gösterildiği üzere <9 mm'lik MCF_{FIBTEM} olarak ROTEM'de yansımaktadır(36,37,38). Bu sayede kritik durumlarda fibrinojen düzeyini saptamak için laboratuvardan 30-60 dakikada sonuç alınması için beklemek gerekirken, ROTEM'de FIBTEM ile en geç 15 dakikada hipofibrinojenemi saptanabilmektedir.

Günümüzde ROTEM cihazının kullanım sıklığı artmış olmasına rağmen, karaciğer donörlerinde perioperatif koagülasyon izlemi için kullanıldığını belirten çalışmalar sınırlı sayıdadır. ROTEM ile ilgili olarak karaciğer nakli alıcılarında perioperatif hemostaz izlemi için kullanımını içeren çalışmalar daha çoktur. Karaciğer rezeksiyonu sonrası donörlerde hemostaz değişiklikleri, standart koagülasyon testleri (PT, INR, aPTT) ile

kanamaya eğilimde olduğu gösterilmesine karşın son yıllarda viskoelastik testlerle bunun doğru olmadığı hatta tersi olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (38,39,32).

Mohammad ve ark, sağ hepatektomi yapılan 50 donörde yaptığı bir çalışmada, perioperatif ve postoperatif yapılan ölçümlerde tüm ROTEM parametrelerinin normal aralıklarda olduğu, standart koagülasyon parametrelerinde hipokoagülasyon görülmesine rağmen ROTEM parametrelerinin normal aralıklarda seyrettiği belirtmiştir (38).

Biz preoperatif normal koagülasyon değerleriyle cerrahiye alınan donör grubunda çalışmamızı gerçekleştirdik. Laboratuvarında ölçülen fibrinojen konsantrasyonu ile ROTEM FIBTEM parametrelerinin korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık. MCF_{FIBTEM} , fibrinojen konsantrasyonunu değerlendirmede en uygun parametre olarak belirtildiği için, analizlerimiz MCF_{FIBTEM} ile fibrinojen konsantrasyonu uyumu üzerine yapıldı. Karaciğer nakli donörlerinde intraoperatif baktığımız eş zamanlı Clauss yöntemiyle ölçülen laboratuvar fibrinojen konsantrasyonu ile, MCF_{FIBTEM} değerleri arasında zayıf derecede bir uyum olduğunu saptadık ($p=0.004$, $r=0,26$).

Karakoç ve ark, yaptıkları deneysel bir hayvan çalışmasında da MCF_{FIBTEM} normal aralıklarda saptanmıştır (39). Normal sınırlarda olmasına karşın en yüksek değerlere cerrahi işlemin bitmesinden 24 saat sonraki dönemde saptamıştır. Gouvea ve ark, 16 donör hepatektomi geçiren olguları dahil ettikleri bir çalışmalarında da fibrinojen düzeyinin en yüksek değerlerine postoperatif 3. günde saptamıştır (32). Ancak bizim çalışmamızda tüm fibrinojen değerleri operatif dönemde alınan kan örneklerinde bakıldı. Bu nedenle biz, fibrinojen düzeylerinde böyle bir yükseklik görmemiş olabiliriz.

MCF_{FIBTEM} ile hipofibrinojenemi göstermek mümkündür. Birçok çalışmada MCF_{FIBTEM} 'nin 9 mm'den az olması fibrinojen replasmanı için bir eşik değer olarak kabul edilmesine karşın MCF_{FIBTEM} 'nin 9 mm'den çok olmasının hangi laboratuvar fibrinojen düzeylerini gösterdiğine yönelik çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Mace ve ark, kardiyak cerrahi geçiren 1077 ardışık hastanın eşzamanlı bakılan Clauss fibrinojen ile MCF_{FIBTEM} ölçümleri arasında güçlü ($r=0,78$) bir paralellik bulmuştur (36). ROTEM'de 10.dk MCF_{FIBTEM} 'nin 8 ve daha az olmasının Clauss fibrinojeninin eşik değeri olan 1,5 g/dL'nin altında olduğu sonucuna varmıştır. Ancak geniş hasta popülasyonuna sahip bu çalışmada, MCF_{FIBTEM} 'nin daha yüksek değerlerde hangi Clauss fibrinojenini gösterdiğine dair bir bilgi verilmemiştir. Halbuki Tirotta ve ark, kardiyak cerrahi geçiren 5 yaş altı 27 pediyatrik hastada eş zamanlı bakılan 87 Clauss fibrinojen ve MCF_{FIBTEM}

arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur (40). Hatta lineer regresyon analizi yaparak ortaya koydukları bir formül ile MCF_{FIBTEM} 'nin mm olarak elde edilen değerinden Clauss fibrinojeninin hesaplanabileceğini ortaya koymuşlardır: Tahmini Clauss Fibrinojeni = $78,6 + 12,4 (MCF_{FIBTEM})$ (40) . Bu ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda böyle bir korelasyon saptayamadık.

Koagülasyonun en önemli bileşeni olan fibrinojenin, yalnız karaciğer naklinde değil hem tüm kanamalı cerrahilerde hem obstetrik acillerde ve hem de travma hastalarında koagülasyon durumunun yanında plazma düzeyinin hızlı ve doğru tespiti, bu tür hastalarda kanamanın miktarının dolayısı ile kan ve kan ürünü kullanımının azaltılmasında majör rol oynar(19,35,36,45,46). Plazma fibrinojen düzeyinin saptanmasında standart test olarak kullanılan Clauss yöntemi, fonksiyonel fibrinojen düzeyini değil salt fibrinojen konsantrasyonunu, üstelik uzun zamanda verirken yüksek oranda (%25'e kadar) hatalı sonuç verme potansiyeline de sahiptir. Çalışmamızda Clauss metoduyla yapılan ölçüm bir konsantrasyon değerini belirtmesine karşılık, ROTEM parametresi olan MCF_{FIBTEM} , bir konsantrasyon değerini değil, fibrin ipliklerinden, Faktör XIII ve eritrositlerden oluşan pıhtıyının kalitesini görselleştirerek fonksiyonellik hakkında da bilgi veren bir analizdir. Çalışmamızda yapılan Clauss fibrinojen ölçümlerinde, fibrinojen düzeylerinin %43'ü referans alınan normal aralıklarda iken %57'si normal değer altındaydı. Donör hepatektomi gibi kanama riski yüksek majör cerrahi sırasında Clauss fibrinojen düzeyine bağlı olarak fibrinojen replasmanı düşünülebilecek bir müdahaledir. Halbuki bu hastalarda aynı zamanda yapılan ölçümlerde MCF_{FIBTEM} sadece bir hastada referans değer olan 9 mm'nin altında idi ve hiçbir hastaya fibrinojen replasmanı yapılmadı, hiçbir hastada koagülopati görülmedi. Bu durum Tirotta ve ark'nın çalışmasının sonuçları ile de uyumludur. Bu çalışmada Tirotta ve ark, Faktör XIII'ün çapraz bağlı fibrin tellerinin üretilmesi ve stabilitesi için önemli olduğunu ve MCF_{FIBTEM} 'i etkilediğini, ancak Clauss fibrinojen ölçümüne herhangi bir etkisi olmadığını belirtmiştir (40). Fonksiyonel durumu göstermeyen Clauss fibrinojeninin çalışmamızdaki bu düşüklüğü literatür ile de uyumludur (19).

Hepatektomi sırasında ya da hepatektomi sonrası alınan kanlarda standart yöntemle ölçülen fibrinojen konsantrasyonlarında preoperatif değerlere göre düşük olduğu belirtilmektedir. Ancak çalışmamızda fibrinojen konsantrasyonu referans aralıklarının altında ölçülen konsantrasyonlarda düzeyine ek olarak fibrinojen fonksiyonunu da değerlendirmemizi sağlayan MCF_{FIBTEM} 'nin normal referans aralıklarında seyrettiği

görüldü. Benzer sonuca Gouve ve ark, ardışık olarak alınan 16 donörde ROTEM ve standart koagülasyon testlerini kıyasladıkları çalışmalarında göstermiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, FIBTEM ve standart koagülasyon testleri için, cilt insizyonundan önce ve postoperatif 1. ve 3. günlerde olmak üzere 3 kez ve eş zamanlı olarak kan alınmış ve çalışılmıştır. Standart koagülasyon testlerine göre donörlerin hepsinde hipokoagülabilité saptanmasına karşılık tüm canlı karaciğer donörlerinin, takip süresi boyunca ROTEM analizinde normal bir pıhtılaşma profili olduğunu gösterildi ve bu sonuçlar hipokoagülabilitéyi belirten standart koagülasyon testleri sonuçları ile açıkça çeliştiği belirtilmiştir (32).

Yapılan çalışmalar, MCF_{FIBTEM} ile Clauss fibrinojen değerleri arasındaki korelasyonu etkileyebilecek faktörlerin olduğunu belirtmiştir (41,42). Bu tür hasta başı test cihazlarının koagülasyon izleminde daha hızlı ve nedene yönelik sonuçlar sağlayabilmelerinin yanında bu cihazların standardize edilmesinin güç olabileceğini; hasta yaşı, cinsiyeti, örneklerin toplanma şeklinin ve alınan örneğin işlenmesinin bu cihazların sonuçlarını etkileyebileceğini belirtilmektedir (41,42). Bizim çalışmamız da hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından önemli bir fark olmamasına karşın analizlerimizde yaş ve cinsiyet etkisi göz ardı edildi. Örneklenen kanların hepsi hastaların radial arterinden alındı ve ROTEM cihazında hep aynı kişi tarafından çalışılarak örnek toplama ve çalışma şekli yönünden standardize edildi.

HES ya da albümin gibi kolloid solüsyonların kullanımının hemodilüsyona bağlı Clauss fibrinojeni abartılı şekilde yüksek ölçülmesine, MCF_{FIBTEM} değerini ise hemodilüsyona bağlı olarak azalmasına neden olacağı belirtilmektedir (41). Kliniğimizde tüm donörlere rezeksiyon sonrası rutin olarak 500 cc gelofusine verilmekte olup bu çalışmada ortalama 6 saat süren operasyon boyunca verilen kristalloid miktarı 876 mL'dir. Bu miktarların Clauss fibrinojen değerlendirmesinde ne boyutta bir etkisi olacağını bilemiyoruz; ancak bu bile Clauss yönteminin bir eksikliği olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca ölçüm için alınan kan örneklerinin önemli bir kısmı, rölatif olarak restriktif sıvı uygulaması yaptığımız döneme aittir. Bundan başka kolloid yüklemesi de operasyonun son aşamasında yapıldığı için kolloid etkisi minimal olabilir.

Çalışmamızda Clauss yöntemiyle laboratuvarında ölçülen fibrinojen konsantrasyonu FIBTEM parametreleri ile orta derecede korelasyon göstermiş olup, güçlü derecede korelasyon bulunamamış olmasının öncelikli nedeni olgu sayımızın az oluşu olabilir.

Daha fazla sayıda değer çalışılarak yapılan bir değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı olabilir.



6. SONUÇ

ROTEM, son dönemde kullanımı yaygınlaşan hemostatik sürecin izleminde kullanılan yeni dönem viskoelastik testlerden biridir. Kardiyak cerrahi, karaciğer transplantasyonu, majör travma gibi durumlarda kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle perioperatif dönemde rutin koagülasyon testlerinin yetersiz kaldığı fibrinolitik aktivite ile ilgili bilgi vermektedir.

Değerlendirmemiz de laboratuvar fibrinojen konsantrasyonu ile FIBTEM arasında orta derecede korelasyon bulunmuş olup, özellikle sağlıklı grupta ve hafif hipofibrinojenemi de standart koagülasyon testleriyle karşılaştırma amaçlı daha büyük hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır

7.KAYNAKLAR

- 1- Hans-Jürgen Kolda. Haemostasis. Basel, Pentapharm Ltd.; 2001:1
- 2- Maslow A, Schwartz C. Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 103-33.
- 3- Atalan N, Hemostaz, *GKDA Derg* 19(3):109-112, 2013,
- 4- Robers HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-730.
- 5- Weiss HJ. Platelet physiology and abnormalities of platelet function (part 1). *N Engl JMed* 1975; 293; 531-41.
- 6- Weiss HJ. Platelet physiology and abnormalities of platelet function (part 1). *N Engl J Med* 1975; 293; 580-88.
- 7- Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-6.
- 8- Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 47-56.
- 9- Paperella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass : a review. *I Care Med* 2004; 30: 1873-81.
- 10- Vassalli JD, Seppina AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991; 88: 1067-72.
- 11- Levin EG, Marzec U, Anderson J, Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cell. *J Clin Invest* 1984;74: 1988;95
- 12- Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012;114:261–74.
- 13- Marano G, Mengoli C, Franchini M, Vaglio S, Gentili S, Pupella S., Fibrinogen concentrate in surgery, *Blood Transfus.* 2017 May; 15(3): 215–217.
- 14- Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, Sørensen B, Hagl C, Pichlmaier M; Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during

- major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial; *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):40-50,
- 15- Faraday N, Fibrinogen concentrate and allogeneic blood transfusion in high-risk surgery, *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):7-9
 - 16- Fries D, Martini WZ; Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy, *Br J Anaesth*. 2010 Aug;105(2):116-21.
 - 17- Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion; *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(2):290–297.
 - 18- McQuilten Z. K, Wood E. M, Bailey M, Cameron P. A, Cooper D. J; Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury*. 2017;48(5):1074–1081.
 - 19- Abeyesundara L, Mallett S, Clevenger B, Point-of-Care Testing in Liver Disease and Liver Surgery , *Semin Thromb Hemost* 2017;43:407–415.
 - 20- Eser A, Aksu A. C, Uğurel E, Yalçın Ö, Koagülasyon yollarının değerlendirilmesinde kullanılan hasta başı cihazlar, Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bölümü
 - 21- Ak K, Atalan N, Tekeli A, İşbir S, Civelek A, Emekli N, Thromboelastography and its use in cardiac surgery, *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(2):154-62.
 - 22- Forfori F, Ferro B, Mancini B, Letizia R, Abramo A, Anselmino M, et al. Role of thromboelastography in monitoring perioperative coagulation status and effect of thromboprophylaxis in bariatric surgery; *Obesity surgery*. 2012;22(1):113-8.
 - 23- Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry; *Clinical and laboratory haematology*. 2005;27(2):81-90.
 - 24- Chen A, Teruya J, Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications; *Clinics in laboratory medicine*. 2009;29(2):391-407.
 - 25- Pamuk GE, Nuri Pamuk O, Orum H, Arican O, Turgut B, Demir M. Elevated platelet-monocyte complexes in patients with psoriatic arthritis; *Platelets*. 2009;20(7):493-7.
 - 26- Calatzis A SM, Vorweg M; Management of Bleeding in Surgery and Intensive Care. Guide ROTEM® Analysis. Munich: 31 th Hemophilia Symposium, Hamburg 2000; 2011.

- 27- D.R. M. Miller's Anesthesia. Elsevier inc. USA; 2005. p. 1338-43.
- 28- Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin Wochenschr. 1948;26:577-83.
- 29- Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw Jr BW, Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. Anesthesia and analgesia. 1985;64(9):888.
- 30- Mallet SV, Cox DJA. Thromboelastography. BJA 1992; 69: 307- 3.
- 31- Whitten CV, Greilich PE. Thromboelastography: Past, present and future. Anesthesiology 2000; 92: 1223-5
- 32- Gouve A G, Diaz R, Auler L et al. Perioperative coagulation profile in living liver donors as assessed by rotational thromboelastometry. Liver Transpl 2010; 16: 387.
- 33- Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 760- 5.
- 34- Heindl B, Delorenzo C, Spennagl M. High dose fibrinogen administration for acute therapy of coagulation during massive perioperative transfusion. Anaesthesist 2005 Jun 3; German.
- 35- Hartmann M, Szalai C, Saner F; Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment; World J Gastroenterol 2016 January 28; 22(4): 1541-1550
- 36- Mace S, Fanzca , Lightfoot N, McCluskey S, Selby R, Timoumi T ; Validity of Thromboelastometry for Rapid Assessment of Fibrinogen Levels in Heparinized Samples During Cardiac Surgery:A Retrospective, Single-center, Observational; Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol30, No1(February), 2016:pp90–95
- 37- Rouillet S, Freyburger G, Maximilien C, Quinart A, Stecken L, Management of Bleeding and Transfusion During Liver Transplantation Before and After the Introduction of a Rotational Thromboelastometry–Based Algorithm, Liver transplantation 21:169–179, 2015
- 38- Mohammed M, Fayed N, Hassanen A, Ahmed F, Mourad W, El Sheikh M, Abofetouh F, Yassen K, Khalil M, Marwan I, Tanaka K.; Rotational

thromboelastometry and standard coagulation tests for live liver donors; Clin Transplant 2013; 27: E101–E108

- 39- Karakoc D, Hamaloglu E, Ozdemir A, Dogrul A, Ozenc A. The effect of hepatectomy on coagulation: an evaluation by thromboelastography. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 43.
- 40- Christopher F. Tirotta, MD, MBA¹, Richard G. Lagueruela, MD¹, Danielle Madril, MD¹, Daria Salyakina, PhD², Correlation Between ROTEM FIBTEM Maximum Clot Firmness and Fibrinogen Levels in Pediatric Cardiac Surgery Patients, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 1-5
- 41- Seo H, Choi J, Moon Y, Jeong S, FIBTEM of Thromboelastometry does not Accurately Represent Fibrinogen Concentration in Patients with Severe Hypofibrinogenemia During Liver Transplantation; Ann Transplant, 2015; 20: 342-350
- 42- Sucker C, Tharra K, Litmathe J et al: Rotation thromboelastography (ROTEM) parameters are influenced by age, gender, and oral contraception. Perfusion, 2011; 26: 334–40
- 43- Haas T, Fries D, Velik-Salchner C et al: The *in vitro* effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution Anesth Analg, 2008; 106: 1360–65
- 44- Solomon C, Sorensen B, Hochleitner G et al: Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry. Anesth Analg, 2012; 114: 721–30
- 45- Song J G, M. Jeong, Jun, H.-M. Lee and G.-S. Hwang, Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation, British Journal of Anaesthesia 112 (2): 290–7, 2014
- 46- Sung-Mi Ji, Sung-Hoon Kim, Jae-Sik Nam, Hye-Joo Yun, Jeong-Hyun Choi, Eun-Ho Lee; Predictive value of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass for thrombocytopenia and hypofibrinogenemia after weaning of cardiopulmonary bypass, Korean Journal of Anesthesiology, pISSN 2005-6419
- 47- Kaman D, Koagülasyon Testleri ve Özellikleri, Fırat Üni, Biyokimya ABD

