

# Tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı

## *Thromboelastography and its use in cardiac surgery*

Koray Ak, Nazan Atalan, Atike Tekeli, Selim İşbir, Ali Civelek, Nesrin Emekli\*, Sinan Arsan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

\*Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Tromboelastografi hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottür. Kardiyopulmoner baypas ile yapılan kalp cerrahisi kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluğu, tüketim koagülopatisi ve artmış fibrinolizis gibi karmaşık hemostatik değişikliklere sebep olur. Kan koruyucu yöntemler ve peroperatif tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kalp cerrahisinde transfüzyon oranları yüksektir. Tromboelastografi, hemostatik sistemin neredeyse tüm bölümlerini global olarak değerlendiren bir testtir. Son yıllarda tromboelastografi, kardiyopulmoner baypas ile yapılan kalp cerrahisinde mikrovasküler kanama ve homolog kan transfüzyon miktarını azaltmak amacıyla diğer koagülasyon testleri ile beraber kullanılmaktadır. Bu derlemede tromboelastografi teknolojisi ve kalp cerrahisinde kullanımını tartışmayı planladık. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 154-62*)

**Anahtar kelimeler:** Tromboelastografi, hemostatik sistem ve kalp cerrahisi

### ABSTRACT

Thromboelastography is an alternative method to conventional coagulation tests for the general evaluation of hemostatic system. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is accomplished by complex alterations of hemostasis, including acquired dysfunction of platelets, consumption coagulopathy and increased fibrinolysis. Despite major advances in blood conservation methods and perioperative care of the patients, transfusion rates in cardiac surgery remain high. Thromboelastography has an ability to assess almost all components of haemostatic system globally. Currently, thromboelastography is used with standard coagulation tests to decrease the microvascular bleeding and homologous blood transfusion in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In this review, we aimed to discuss thromboelastography technology and its usage in cardiac surgery. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 154-62*)

**Key words:** Thromboelastography, haemostatic system and cardiac surgery

### Giriş

Tromboelastografi (TEG) ilk kez 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (1). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Karaciğer transplantasyonundan sonra görülen hiperfibrinolizis tablosunun TEG analizi ile hızlı ve doğru bir şekilde gösterilebilmesi TEG'nin klinik popülarite kazanmasına sebep olmuştur. TEG teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücresel ve hücresel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Günümüzde TEG analizi başta karaciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır.

Kardiyopulmoner baypasın (KPB) hemostatik sistem üzerindeki etkilerinden dolayı postoperatif mikrovasküler kanama riski ar-

tar. Kardiyopulmoner baypasın sebep olduğu trombosit disfonksiyonu ve artmış fibrinoliz postoperatif mikrovasküler kanamanın en sık nedenleri olup hem postoperatif transfüzyon miktarı ve transfüzyona bağlı komplikasyonları, hem de mortalite oranlarını artırır (2). Kalp cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif transfüzyon için standart algoritmalar içeren kılavuzların olmaması kan ve kan ürünlerinin gerçek ihtiyaçtan daha çok empirik olarak kullanılmasına sebep olmaktadır. Kan koruyucu yöntemlerin tek başına veya kombine olarak kullanılması bu hasta grubunda gereksiz kan transfüzyon oranını %75 oranında azaltmaktadır (3).

Kardiyopulmoner baypasa bağlı hemostatik sistem değişikliklerinin hızlı olarak gösterilmesi ve standart koagülasyon testleri ile değerlendirilmesi mümkün olmayan fibrinolitik sistem ve trombosit fonksiyonları ile ilgili bilgi vermesi TEG'nin kalp cerrahisindeki önemini artırmaktadır. Bu derlemede TEG analizinin çalışma prensibi, hemostatik sistemdeki yeri ve kalp cerrahisinde kullanımı tartışılmıştır.

## TEG teknolojisi ve çalışma prensibi

Tromboelastogram ölçümleri küçük, taşınabilir ve kısa sürede sonuç veren (yaklaşık 30 dakikada) bir cihaz ile yapılmaktadır. Tromboelastogram düzeneği temel olarak elektromanyetik transdüser, silindirik küvet ve iğne bölümlerinden oluşur (Şekil 1). Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur ve küvetteki rotasyon hareketleri iğne (pin) üzerine aktarılır. İğne kan içerisinde asılı olarak durur ve hareketleri elektromanyetik bir transdüser vasıtasıyla elektriksel sinyallere dönüştürülür (4).

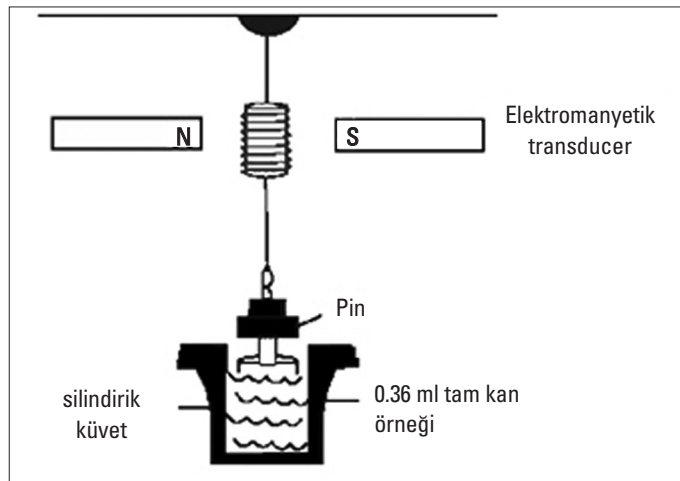
Tromboelastogram ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizis'e kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir. Hartert (1), koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atıncaya kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel koagülasyon testleri (protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT) gibi) pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler (Şekil 2). Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (4).

Tromboelastogram değerlendirmesinin şematik hali kadeh şeklinde bir grafikte ve 3 bölgeden oluşur (Şekil 2.b): 1. bölge (prekoagülasyon): Bu bölge koagülasyonun görünmeyen kısmını yansıtır. Yani ortamda pıhtı yoktur ve fibrin oluşumu için geçen süre anlamına gelmektedir. 2. bölge (koagülasyon): Koagülasyonun görünen kısmını yansıtır ve iki eğri arasındaki uzaklığın maksimum olduğu yer pıhtı oluşumunun tamamlandığının göstergesidir. 3. bölge (fibrinolizis): Oluşmuş pıhtının lizis'i yani parçalanması ile ilgilidir (4, 5).

## TEG parametreleri

Standart TEG analizi 5 temel parametreden oluşur (Şekil 2)

**1. R veya r:** Reaksiyon zamanı anlamına gelir ve ölçüme başla-



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

TEG- tromboelastografi

nıldığı andan iki eğri arasındaki mesafenin 1 mm'ye ulaşmasına kadar geçen süreyi göstermektedir.

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

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

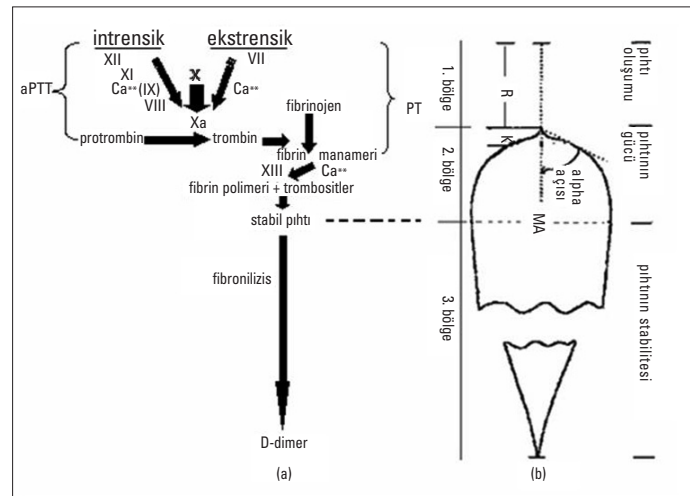
**4. Maksimum Amplitude veya genlik (MA):** Pıhtının maksimum genliğini veya maksimum elastikiyetini yansıtır. Daha çok trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi ile ilgilidir.

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

Tromboelastogram analizlerinde kullanılan diğer parametreler S değeri, T değeri, A değeri, G değeri, Trombodinamik Potansiyel İndeksi (TPI) ve Koagülasyon İndeksi (CI) olarak sıralanabilir. Koagülasyon indeksi R, K, MA ve  $\alpha$  açısı ölçümlerinin lineer indeksleri hesaplanarak bulunur. CI değeri -3 ile +3 arasında ise koagülasyon sisteminin normal, -3'ten düşük ise hipokoagülasyon ve +3'ten büyük ise hiperkoagülasyon durumlarından bahsedilir (5, 6).

## TEG'de kullanılan kan örnekleri

Pratikte kullanımda TEG ölçümleri konvansiyonel TEG ve modifiye TEG analizleri ile yapılmaktadır. Konvansiyonel TEG analizi ile hemostatik sistemin sadece global değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Modifiye TEG analizi kana bazı reaktif maddelerin eklenmesi ile yapılır. Bu maddeler; a. Aktivatörler: Celite, Kaolin, Doku Faktörü (TF) ve Trombin gibi aktivatörler reaksiyon hızını artırır. Temel amaç daha hızlı bir analiz yapabilmektir. b. Heparinaz: Dolaşımdaki heparinin etkisini ortadan kaldırmaktır ve özellikle KPB ve karaciğer nakli gibi peroperatif yüksek doz heparin uygulanan hastalarda tercih edilir. c. Trombosit blokörleri: Amaç trombositlerin pıhtı oluşumuna katkısını ortadan kaldırarak pıhtılaşma fak-



Şekil 2. Standart olarak kadeh şeklinde görülen TEG ile standart koagülasyon testlerinin karşılaştırılması. TEG MA değeri pıhtı stabilitesinin en yüksek olduğu noktayı göstermektedir

aPTT- aktive parsiyal tromboplastin zamanı, INR- international normalized ratio, K- pıhtı oluşum zamanı, MA- maksimum amplitude, PT- protrombin zamanı, R- reaksiyon zamanı, TEG- tromboelastografi

törleri ve fibrinojen gibi koagülasyon sisteminin diğer komponentlerini değerlendirmektir. Trombosit blokajı, glikoprotein (Gp) IIb/IIIa'ya bağlanan c7E3 antikoru (Abciximab) ile gerçekleştirilir. d. Antifibrinolitik ilaçlar: Aprotinin ve Tranaxemic acid gibi antifibrinolitik ilaçların in-vitro etkilerinin ortaya konulması in-vivo kullanımları konusunda yol göstericidir (5).

Günümüzde modifiye TEG uygulamasının ulaştığı en son teknolojik nokta rotasyonel TEG (ROTEG veya ROTEM) analizidir. Rotasyonel TEG uygulaması konvansiyonel TEG'ye göre hem daha hızlı, hem de daha güvenilir sonuç verir. Ayrıca pratik kullanımı daha basittir. Konvansiyonel TEG'nin aksine ölçüm esnasında kuvvet hareket etmez, hareketli olan pin'dir. Böylece ölçüm esnasında sistem dış etkenlerden en az düzeyde etkilenir. Genel olarak 6 farklı ROTEG analizi yapılmaktadır: 1. NATEM (aktive edilmemiş tromboelastometri). 2. INTEM (intrensik tromboelastometri): Parsiyal tromboplastin kullanılarak intrensik yol aktive edilir. 3. EXTEM (ekstrensik tromboelastometri): Doku tromboplastini kullanılarak ekstrensik yol aktive edilir. 4. FIBTEM (fibrinojen tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak trombosit blokajı yapılır ve kan örneğinde bulunan fonksiyonel fibrinojen hakkında bilgi verir. 5. APTM (aprotinin tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak Aprotinin ile fibrinolitik sistem bloke edilir. 5. HEPTM (heparin tromboelastometri): INTEM aktivasyonuna ek olarak ortamdaki Heparin molekülünü parçalayan Heparinaz enzimi kullanılır. ROTEM analizinde kullanılan başlıca parametreler; koagülasyon zamanı (CT, konvansiyonel TEG'de r değeri), pıhtı oluşum zamanı (CFT, konvansiyonel TEG'de k değeri), maksimum pıhtı sertliği (MFT, konvansiyonel TEG'de MA değeri) olarak sıralanabilir. Rotasyonel TEG analizinde hemostatik sistemin aktive edilmesi pıhtı oluşum hızını artıracığından  $\alpha$  açısı ve MFT değerlerinin normal aralığı konvansiyonel TEG'deki değerlerden daha yüksektir. Tablo 1'de konvansiyonel TEG ve ROTEG normal aralıkları verilmiştir (9). Konvansiyonel TEG ve ROTEG parametrelerinin aktivatör ilavesi sonrası değişmesinden dolayı, bilinen koagulopatisi olmayan ve antikoagulan ilaç kullanmayan hastalarda preoperatif veya indüksiyon öncesi dönemde alınan örnekler referans aralık olarak kullanılabilir.

İntrensik ve ekstrensik koagülasyon sistemi içerisinde bir zincirleme reaksiyon şeklinde gerçekleşen faktör aktivasyonu normal şartlar altında stabil bir pıhtı oluşumu ile sonlanır (Sekil 2.a). İntrensik ve ekstrensik sistem içerisinde yer alan faktörlerin kabaca TEG üzerindeki yansımaları R zamanıdır. Ortamda bulunan fibrinojen seviyesi veya aktivitesi TEG'de  $\alpha$  açısına denk gelir. Konvansiyonel koagülasyon testleri ile TEG parametreleri arasında değişik derecelerde ilişki gösterilmesine rağmen (R zamanı ile aPTT, MA ile trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi gibi), TEG parametreleri ile birebir karşılaştırılmalarının doğru olmadığı savunulmaktadır (5). Arteriyel ve venöz TEG ölçümlerinden elde edilen TEG değişkenleri farklılık göstermektedir. Çocukluk çağında ve yaşlanma ile beraber normal TEG aralıklarının değiştiğini göstermişlerdir. Ayrıca kadın cinsiyetin TEG analizinde hiperkoagülabilite için bir etkidir (6-8).

### **Kardiyopulmoner baypasa bağlı ortaya çıkan hemostatik bozuklukların patofizyolojisi**

Kardiyopulmoner baypas sonrası görülen kanama preoperatif hemostatik bozukluklara bağlı olabildiği gibi büyük bir çoğunluğu

KPB'nin sebep olduğu hemostatik değişikliklere bağlı gelişir. Preoperatif hemostatik bozukluklarının en önemli sebepleri aspirin veya clopidogrel gibi antiagregan ilaçların 1 hafta önceden kesilmemesi, preoperatif dönemde uygulanan trombolitik tedavi ve re-sternotomi olarak sıralanabilir (10-12).

Peroperatif artmış kan kaybı KPB süresi ve yapılan operasyon tipi ile direkt ilişkilidir. Uzamış KPB süresinde ve kompleks kalp operasyonlarında postoperatif kanama riski artar. Hardy (12), kalp cerrahisinde en az kan ihtiyacının primer KABC ve kapak cerrahisi yapılan hastalarda olduğunu bildirmiştir (yaklaşık 5-6 ünite). Koroner re-operasyon yapılan hastaların peroperatif dönemde orta düzeyde homolog kan ürünlerine ihtiyacı olurken (yaklaşık 8 ünite), en yüksek kan kullanımı ilk ve re-opere kombine operasyonlar ile kapak re-operasyonlarında olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla 10, 13 ve 10 ünite).

Prime solüsyonu için kullanılan kristalloid ve kolloid solüsyonlar ile kardiyopleji içeriği KPB'ye bağlı hemodilüsyonun en önemli sebepleridir. Hemodilüsyon ortamdaki koagülasyon faktörlerini ve trombosit yoğunluğunu azaltarak postoperatif kanama eğilimini artırır. Diğer taraftan KPB'nin sebep olduğu hemostatik sistem aktivasyonu trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine sebep olur (2, 10).

Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın endotel ile kaplı olmayan yüzeylerle sürekli teması faktör XII, faktör XI, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ve prekallekrein gibi proteinlerin aktif hale dönüşmesine sebep olarak koagülasyon zincirinde intrensik yolu aktifleştirir. Ayrıca KPB sırasında kanın mediyastinal dokularla teması ve cerrahi travma ekstrensik yolun aktifleşmesine sebep olarak trombin oluşması ile sonlanır. Faktör XII teması (contact) aktivasyonu, trombin, hipotermi, endotel hücre harabiyeti ve kanın mediyastinal dokularla teması fibrinolitik sistemin aktive olmasına sebep olur (2, 10, 13, 14). Ayrıca antikoagülasyon için kullanılan heparin ve daha az oranda heparin antidotu protamin moleküllerinin hem koagülasyon sistemi hem de trombositler üzerinde baskılayıcı etkileri vardır (15, 16).

Kardiyopulmoner baypas sırasında yüksek doz standart heparin ile antikoagülasyon sağlanmasına rağmen trombin oluşumu engellenemez. Artmış trombin fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşmesi sağlar. Trombin; faktör V, VIII, XIII ve trombosit aktivasyonuna sebep olur. Artmış trombin doku faktörü yolak inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) salınımını artırarak hemostatik sistemi baskılayıcı etki yaratır (3, 17). Doku faktörü yolak inhibitörü; TF'yi inhibe eder ve tPA salınımını artırır. tPA plazminojenin plazmine dönüşümünü ve böylece fibrinolizis'i başlatır. Plazmin, fibrinojen ve fibrin monomerlerini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür ve dolaşımdaki faktör V ve VIII'i inaktive eder.

Kardiyopulmoner baypas sonrası postoperatif erken dönemde görülen en önemli hemostatik bozukluklar trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğudur. Bu hastalarda trombositopeninin en önemli sebepleri hemodilüsyon, trombositlerin mekanik olarak baypas sırasında parçalanması ve trombositlerin baypas yüzeylerine yapışmasıdır. Trombosit fonksiyon bozukluğunun en önemli nedeni ise trombositlerin pompa sistemindeki sentetik yüzeylere tutunarak aktive olmasıdır (degranülasyon ve desensitizasyon). Bunun yanı sıra heparin, protamin ve hipotermiye direkt olarak trombosit disfonksiyonu yapıcı etkileri bilinmektedir (2).

Flow sitometri ile yapılan çalışmalarda KPB'nin Gp Ia, IIb/IIIa ve p-selektin gibi trombosit yüzey reseptörlerinin ekspresyonunda değişikliklere sebep olduğu ve böylece trombosit fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca trombositlerde alfa ( $\alpha$ ) ve yoğun granüllerin plazmaya salgılanması, artmış  $\alpha$ -granül (GMP-140) ve lipozomal proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler KPB'ye bağlı trombosit disfonksiyonunu diğer sebepleridir (17, 18). Özellikle yüzeylerinde P-selektin ekspresyonu artmış trombositler eritrositlerle ve nötrofillerle konjugat oluştururlar (19). Baypas sırasında artmış plazmin, trombosit yüzeyinde bulunan Gp Ib reseptörlerinin parçalanmasına veya yüzeyden hücre içine alınmasına sebep olur (20). In-vivo ve in-vitro olarak KPB'den bağımsız olarak heparin ve protamin'in trombositler üzerinde direkt olarak inhibe edici etkileri vardır. Heparin trombosit yüzey reseptörlerinden p-selektin ve Gp IIb-IIIa reseptör ekspresyonunu doza bağımlı bir şekilde artırırken protamin sadece p-selektin ekspresyonunu artırmaktadır. Protamin heparinin Gp IIb-IIIa reseptörü üzerindeki etkisini antagonize ederken, p-selektin üzerindeki etkisini artırmaktadır. Heparin aynı zamanda baypas öncesi KPB'den bağımsız olarak fibrinolizis'e sebep olur (15).

Trombositler hakkında bahsedilmesi gereken diğer bir konu ise "Heparine bağlı trombositopeni (Heparin induced thrombocytopenia, HIT)" tablosudur. Heparine bağlı trombositopeninin iki tipi vardır. Tip I: Heparin tedavisi sırasında ortaya çıkabilen ve immünolojik nedenlere bağlı olmayan bir klinik tablodur. Trombosit sayısında ciddi bir azalma yapmaz ve bazen heparin kesilmeden de kendi kendine düzeler. Tip II HIT'nin klinik önemi çok iyi bilinmemektedir. Tip II HIT: Heparin'e bağlı gelişen immünolojik bir reaksiyondur. Heparinin trombositler ile direkt etkileşimi sonucunda trombositlerden ortama az miktarda "platelet factor 4 (PF4)" molekülü salgılanır. Salgılanan PF4 ile heparin molekülleri birleşerek kompleks oluşturur ve bu kompleks bazı insanlarda antijeniktir. Heparine maruz kaldıktan 5 ile 15 gün sonra PF4-heparin kompleksine karşı immüno globulin G (IgG) antikorları üretilir ve bu antikorlar yaklaşık 3 ile 6 ay dolaşımında kalır. Heparine tekrar maruz kalındığında oluşan antijen-antikor kompleksleri (IgG-PF4-Heparin) trombosit yüzeyine tutunarak trombositlerin hem degranülasyon ve aktivasyonuna, hem de parçalanmasına sebep olur. Özellikle KPB sırasında yüksek doz heparin kullanıldığından dolaşımında bulunan trombositlerin birçoğu heparin molekülünden etkilenir. Baypas sonrası hastaların %50'sinde PF4-heparin kompleksine karşı antikor tespit edilirken, sadece %2'sinde heparine bağlı trombositopeni ve %1'inde de heparine bağlı trombositopeni ve trombositöz gözlenir (21). Dolayısıyla KPB'ye bağlı trombositopeni, trombositlerin in-vivo reaktivitesinin bozulması, yüzey reseptörlerinin ekspresyonundaki değişiklikler ve alfa ve dense granüllerini kaybetmeleri bu hastalardaki trombosit patolojisinin en önemli sebepleridir. Kardiyopulmoner baypasa bağlı trombosit disfonksiyonu baypas sonrası birkaç saat içinde ortadan kalkar (2).

Heparine bağlı trombositopeni öyküsü olan hastalarda antikoagülasyon için hirudin (Refludan), bivalirudin (Hirulog), and argatroban kullanılmaktadır. Heparinden farklı olarak antitrombinden bağımsız hem serbest, hem de fibrine bağlı trombinin inhibe ederler. Recombinant hirudin en güçlü olanıdır. Heparine bağlı trombositopeni gelişen hastalarda KPB sırasında antikoagülasyon için danaparoid, ancrod ve recombinant hirudin tercih edilebilir. Ancak bu ajanlar ile ilgili en büyük sorunlar göstermiş oldukları anti-

koagulan etkinin takibinin zor olması, etkilerini geri çevirecek antitodlarının olmaması ve böylece postoperatif kanama riskini artırmaları olarak sıralanabilir (22).

Kardiyopulmoner baypasın sebep olduğu enflamatuvar yanıtın hemostatik sistemi etkileyen diğer bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. Kompleman sistem aktivasyonu ve aktive olmuş lökositlerden salınan elastaz enzimi bu hastalarda koagulopatinin en önemli sebepleridir. Baypas sırasında C5a'ya karşı antikorlar kullanılarak kompleman sistemin baskılanması postoperatif kanamayı anlamlı derecede azaltmaktadır (23). Aktive olmuş nötrofiller Mac1 reseptörleri eksprese ederler. Bu reseptör faktör X ve fibrinojen bağlar ve böylece trombin oluşumu kolaylaştırır (24). Nötrofillerden dolaşıma salınan elastaz enzimi dolaşımdaki antitrombin ve koagülasyon sistemindeki faktörleri parçalar. Ayrıca KPB sırasında dolaşımda artan monositler doku faktörü sentezlerler ve koagülasyon sistem aktivasyonuna sebep olurlar (25).

Koroner arter baypas cerrahisi sonrası erken dönemde (özellikle 5. ve 10. günlerde) Aspirin rezistansı ortaya çıkmaktadır. Zimmermann ve arkadaşları (26), KABC sonrası postoperatif 1. günde başlanan 100 mg oral aspirin dozunun anti-agregan etki göstermediğini ve bunun sebebinin KPB'nin sebep olduğu aspirin rezistansına bağlı olduğunu göstermişlerdir.

### **Kalp cerrahisinde TEG kullanımı ve klinik deneyimimiz**

Kalp cerrahisi sonrası görülen kanama postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Kardiyopulmoner baypas ile yapılan kalp cerrahisi sonrası hastaların %5 ile %7'sinde operasyondan sonra ilk 24 saatte 2 litre üzerinde kanama ortaya çıkmaktadır (2). Dacey ve arkadaşları (27) kalp cerrahisi sonrası kanama için re-torakotomi oranını %3.6 olarak bildirmiş, kanama için re-eksplorasyon yapılan hastaların %50'sinde kanama sebebinin KPB'nin sebep olduğu hemostatik değişikliklere bağlı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca artmış kanamanın, postoperatif erken dönemde ventilasyon süresinin uzaması, böbrek yetmezliği, sepsis, atriyal aritmi, transfüzyona bağlı enfeksiyon hastalıkları, erişkin respiratuvar distress sendromu (ARDS) gibi komplikasyonların riskini ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (10).

Koroner arter baypas cerrahisi yapılan hastaların %10 ile %70'inde intraoperatif veya postoperatif dönemde allojenik kan veya kan ürünü ihtiyacının olduğu bildirilmekte ve transfüzyon miktarının artması bu konudaki liberal yaklaşımlara bağlı ortaya çıkmaktadır (3). Peroperatif dönemde kullanılan kan ve kan ürünlerinin en az düzeye indirilmesi kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonların azaltılmasının yanı sıra hastane masraflarının da azalmasına sebep olmaktadır (27). Goodnough ve arkadaşları (28), KABC yapılan hastalarda homolog kan kullanımını azaltmak için standart transfüzyon kılavuzlarının kullanılmasını önermişlerdir. Bu çalışmada; 1. Kan transfüzyon miktarının azaltılması için multidisipliner yaklaşım gerekmektedir, 2. Plazma ve trombosit gibi kan ürünlerinin profilaktik kullanımının hiçbir yararı yoktur, 3. Birinci derece akrabalarından yapılan homolog kan ürünü transfüzyonu Graft versus Host hastalığına sebep olur ve 4. Cerrahi sırasında kaybedilen intravasküler volümün yerine konması kolloid ve kristaloid gibi enfeksiyon riski taşımayan solüsyonlar ile yapılması gerektiği önerilmiştir.

Literatürde kalp cerrahisi yapılan hastalarda transfüzyona miktarının azaltılmasında etkin olduğu iddia edilen birtakım kan koruyucu metotlar bildirilmiştir (Tablo 2). Bu yöntemlerin özellikle beraber kullanılmasının peroperatif allojenik kan transfüzyonun azaltılmasına sebep olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilse de etkinlikleri konusunda henüz ortak bir fikir birliği oluşturulamamıştır (3, 29).

Aprotinin, tranexamic acid ve epsilon aminocaproic acid (EACA) gibi antifibrinolitikler, KPB sonrası mikrovasküler kanamayı azaltmak için kullanılmaktadır. Aprotinin bir serum proteaz inhibitörüdür ve faktör XII'ye bağlı kallikrein ile tPA'ya bağlı plazminojen aktivasyonunu bloke ederek antifibrinolitik etki gösterir. Bunun dışında trombosit koruyucu ve anti-enflamatuvar etkileri vardır. Hem düşük, hem de yüksek doz aprotinin infüzyonunun KPB sonrası peroperatif kan transfüzyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (30). Tranexamic acid ve epsilon aminocaproic acid (EACA), plazmin üzerindeki lizin bağlanma bölgesine bağlanarak plazmin-fibrin bağlanmasını engellerler ve böylece antifibrinolitik

etki gösterirler. Çeşitli çalışmalarda tranexamic acid ve EACA'nin KPB sonrası kanamayı ve kan transfüzyonunu azalttığı bildirilse de profilaktik kullanımı önerilmemektedir (31). Aprotinin tedavisi TEG parametrelerinin normal değerlerini etkilemektedir. Aprotinin, Celite ve Kaolin ile aktive TEG parametrelerini değiştirirken (R zamanında uzama, MA'da azalma), TF ile aktive edilmiş TEG parametrelerini etkilememektedir (32). Literatürde tranexamic acid ve epsilon aminocaproic acid (EACA) tedavisinin TEG parametreleri üzerine etkilerini gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.

"Point of Care" (POC) testleri olarak bilinen protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombosit sayısı, aktive pıhtılaşma zamanı (ACT), Heparin doz cevabı (HDR), Heparin/Protamin titrasyonu (HPT), Platelet Function Analyzer (PFA)-100 ve TEG ölçümlerine dayalı transfüzyon algoritmalarının kanama ve kanamaya bağlı komplikasyonları azalttığı belirtilse de bu konuda yeterli sayıda kontrollü prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır (33).

**Tablo 1. Konvansiyonel TEG, ROTEG, IMTEM, EXTEM ve FIBTEM analizlerinde kullanılan parametrelerin normal değerleri (4., 5. kaynakların verileri) Tüm parametreler 37° için geçerlidir.**

	Konvansiyonel TEG	INTEM	EXTEM	FIBTEM
R, mm/dakika	10-19/3.7-8.3	CT (sn) 137-246	CT 42-74	-
K, mm/dakika	4-11/0.5-3.7	CFT (sn) 40-100	CFT 46-148	-
Alfa açısı, °	46.8-73.6	-	-	-
MA, mm	54.5-72.5	MCF (mm) 52-72	MCF 49-71	MCF 9-25
LY30, %	0-7.5	-	-	-
LY60, %	0-15	-	-	-
CI	(-3) - (+3)	-	-	-
SEMS, dyn/cm <sup>2</sup>	7195-10625	-	-	-

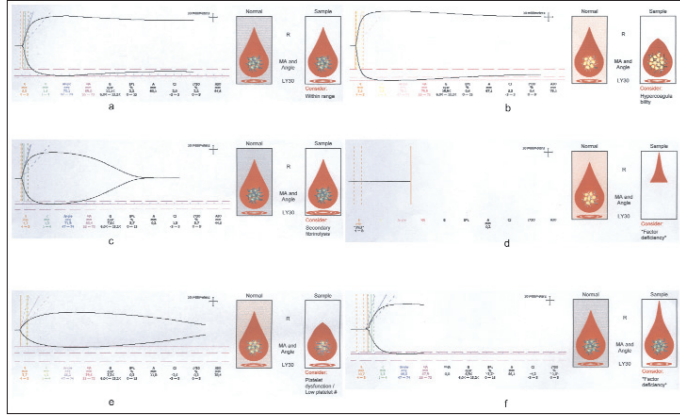
CFT- pıhtı oluşum zamanı, CI- koagülasyon indeksi, CT- koagülasyon zamanı, EXTEM- ekstrensik tromboelastometri, INTEM- intrensik tromboelastometri, K- pıhtı oluşum zamanı, LY30- MA sonrası 30. dakikadaki lizis oranı, LY60- MA sonrası 60. dakikadaki lizis oranı, MA- maksimum amplitud, MCF- maksimum pıhtı sertliği, R- reaksiyon zamanı, ROTEG- rotasyonel TEG, SEMS- shear elastic modulus strength, TEG- tromboelastografi, TPI- trombodinamik potansiyel indeksi

**Tablo 2. Kalp cerrahisinde kan koruyucu yöntemler (50. kaynaktan uyarlanmıştır)**

Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
<p>a. Koagülasyona yönelik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koagülasyonu etkileyen ilaçların kesilmesi (Clopidogrel gibi)</li> <li>2. Mevcut koagülasyon sistemine ait bozuklukların tespiti</li> </ol> <p>b. Hemoglobine yönelik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aneminin düzeltilmesi</li> </ol> <p>Demir, folik asit, Vitamin B12 kullanımı</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. rHuEPO kullanımı</li> <li>4. Preoperatif otolog kan donasyonu</li> </ol>	<p>a. Cerrahi teknik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dikkatli kanama kontrolü</li> <li>2. Topikal hemostatik ajanlar ve doku yapıştırıcıları</li> </ol> <p>b. Normotermi sağlanması</p> <p>c. Akut normovolemik hemodilüzyon</p> <p>d. Transfüzyon kararı için hemoglobin değerinden çok yaş ve mevcut ko-morbiditelerin dikkate alınması</p> <p>e. Farmakolojik ajanlar</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antifibrinolitikler</li> <li>2. DDAVP</li> <li>3. Recombinant faktör VIIa</li> </ol> <p>f. Ototransfüzyon</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cell saver sistemi</li> <li>2. Kardiyotomi sucker</li> <li>3. Steril gazlara bulaşan kanın sıkılması</li> </ol> <p>g. Transfüzyon algoritması ve Point of Care (POC) testleri (PT/aPTT/trombosit sayısı /fibrinojen/TEG)</p> <p>h. Heparin/Protamin seviyesi</p>	<p>a. Ototransfüzyon</p> <p>b. Transfüzyon kararı için hemoglobin değerinden çok yaş ve mevcut ko-morbiditelerin dikkate alınması</p> <p>c. Transfüzyon algoritması ve Point of Care (POC) testleri (PT/aPTT/trombosit</p>

aPTT- aktive parsiyel tromboplastin zamanı, DDAVP- d-amino d-arginine vasopresin, PT- protrombin zamanı, rHuEPO- recombinant human erythropoietin, TEG- tromboelastografi

Kardiyopulmoner baypas ile kalp cerrahisi yapılan hastalarda TEG analizleri üç farklı zamanda alınan bir veya birden fazla kan örneği ile yapılır (pre-KPB=anestezi indüksiyonu öncesi, KPB=KPB'nin ısınma fazında ve post-KPB=protamin sonrası 10. veya 60. dakikalarda). Pre-KPB ölçümleri için genelde sadece



**Şekil 3.** Kalp cerrahisinde sıkça rastladığımız hemostatik bozukluklara ait modifiye TEG şablonları (a. Normal TEG şablonu, b. Özellikle kadın hastalarda preoperatif dönemde estrogen hormonuna bağlı ortaya çıkan hiperkoagülabilité şablonu (artmış CI), c. Preoperatif trombolitik tedavi ve kardiyopulmoner baypasa bağlı gelişen sekonder fibrinolizis şablonu (artmış LY30), d. Kardiyopulmoner baypas sırasında yüksek doz Heparinizasyona bağlı Heparin etkisi (uzamış R ve ortamda hiç fibrin oluşmaması), e. Kardiyopulmoner baypas sonrası sık görülen trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombositopeni şablonu (azalmış MA ve G), f. Postoperatif erken dönemde görülebilen faktör eksikliği (uzamış R, G'de azalma) CI- koagülasyon indeksi, G- pıhtı sertliği, LY30- MA sonrası 30.dakikada pıhtı lizisi, MA- maksimum amplitude, R- reaksiyon zamanı, TEG- tromboelastografi

Kaolin veya Celite ile aktive TEG ölçümü yapılır. Aktivatör olarak TF'nin kullanılmasının avantajı; TF, Kaolin ve Celite'e göre koagülasyonun daha güçlü bir uyarıcı olduğundan R zamanı kısılır ve anormal MA ve LY değerlerine daha kısa sürede müdahale şansı sağlar (34). Preoperatif ölçümler özellikle altta yatan koagülasyon bozukluğunun tespiti için ve KPB ve post-KPB ölçümleri için bazal teşkil etmesi bakımından önemlidir (Şekil 3a). Ayrıca KABC uygulanan hastalarda pre-KPB ölçümlerinde tespit edilen hiperkoagülasyon (bazı hastalarda aspirin gibi antiagregan ilaç kullanımına rağmen) aspirin veya clopidogrel rezistansının bir göstergesi olabilir ve postoperatif antiagregan tedavi stratejisinin belirlenmesinde önem teşkil eder (Şekil 3b). Aspirin rezistansının KABC yapılan hastalarda yaklaşık %30 oranında görülmektedir (35). Bizim çalışmamızda, modifiye TEG ve trombosit agregometre kullanarak KABC yapılan hastalarda %30 oranında aspirin rezistansı tespit edilmiştir (36). KABC yapılan hastalarda aspirin rezistansı erken ve geç dönem greft açık kalımını etkileyen önemli bir faktördür (37). KABC uygulanan hastalarda pre-KPB (bazal) modifiye TEG analizi mevcut aspirin rezistansının belirlenmesinde kullanılan diğer testler (tam kan aggregometre, tam kan flow sitometri ve 11-dehydro-thromboxane B2 seviyesi) kadar etkin bir yöntem olup postoperatif antiagregan tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (35). Heparinli tam kan örneğine trombosit agonisti olan araziidonik acid (AA) (0.5 µmol/L) eklenerek ve agonist olmadan (0) iki farklı TEG analizi yapılır ve MA<sub>AA</sub> ve MA<sub>0</sub> değerleri hesaplanır. Kan heparinli olduğu için temel amaç trombin oluşturmadan pıhtı oluşumunu sağlamaktır. Üçüncü TEG analizinde ise standart kaolin-aktif edilmiş (thrombin induced) heparinli kanda (KH) MA<sub>KH</sub> değeri hesaplanır. Aspirin rezistansı %MA<sub>AA</sub>=

**Tablo 3.** TEG' ye dayalı transfüzyon algoritmalarını kullanan çalışmalar (33. kaynaktan uyarlanmıştır)

Yazar	Hasta grubu	Sonuç
Spiess, 1995 (45)	1079 hasta (KABC ve açık kalp cerrahisi) Grup 1: klinisyene dayalı transfüzyon Grup 2: TEG'ye dayalı transfüzyon	TEG algoritması; transfüze edilen hasta sayısı, kullanılan TDP, trombosit,masif transfüzyon ve replorasyon oranlarında anlamlı azalma
Shore-Lesserson, 1999 (49)	107 hasta (kompleks kardiyak cerrahi) Tüm hastalar; profilaktik EACA Grup 1: rutin transfüzyon tedavisi (protamine, Trombosit ve TDP transfüztönu ACT, PT, Trombosit sayısı ve fibrinojen seviyesine göre) Grup 2: TEG'ye dayalı transfüzyon algoritması (protamine, trombosit ve TDP transfüztönu ve EACA dozu TEG, trombosit sayısı ve fibrinojen seviyesine göre)	TEG algoritması; göğüs tüpü drenajını etkilemezken (p=0.63), kan ürünü kullanımında anlamlı azalma (p<0.02)
Royston, 2001 (46)	1. bölüm: 60 hasta (kompleks kardiyak cerrahi) Klinisyen ve lab testlerine dayalı transfüzyon Tüm hastalarda TEG'nin öngördüğü transfüzyon miktarının hesaplanması 2. bölüm: 60 hasta Grup 1: klinisyen ve lab testlerine dayalı transfüzyon Grup 2: TEG'ye dayalı transfüzyon algoritması	TEG'nin öngördüğü kan ürünü transfüzyon miktarı gerçek transfüzyon miktarından %60-80 daha az (p<0.05)  TEG algoritması; 12 saatlik göğüs drenajını etkilemezken, kan ürünü kullanımında anlamlı azalma (p<0.05)
Avidan, 2004 (47)	102 hasta (elektif KABC) Grup 1: transfüzyon POC testlerine bağımlı algoritmaya göre (Hepcon, PFA-100 ve TEG) Grup 2: Lab testlerine dayalı transfüzyon algoritması (ACT, INR ve aPTT) ve Grup 3: klinisyene dayalı transfüzyon (empirik)	Üç grup arasında postoperatif drenaj açısından anlamlı fark yok. Grup 1 ve 2 arasında transfüzyon oranlarında anlamlı fark yok iken, ES ve kan ürünü transfüzyon oranlarında Grup 3'e göre anlamlı azalma (p<0.05)

aPTT- Aktive parsiyal tromboplastin zamanı, EACA- Epsilon aminocaproic acid, ES- Eritrosit süspansiyonu, INR- İnternational normalized ratio, KABC- Koroner arter baypas cerrahisi, POC- Point of care, PT- Protrombin zamanı, TEG- Tromboelastografi, TDP- Taze donmuş plazma

$([MA_{AAA} - MA_0]/[MA_{KH} - MA_0]) \times 100\%$  formülü ile hesaplanır ve %MA<sub>AAA</sub> değeri %50'nin üzerinde ise aspirin rezistansından bahsedilir.

Kardiyopulmoner baypas ölçümleri için ortamdaki heparinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla Heparinazlı TEG ölçümü yapılır (Şekil 3d). Heparinazlı TEG ölçümlerinde uzamış R zamanı faktör eksikliğini gösterirken (Şekil 3f), azalmış MA trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu (Şekil 3e) veya artmış fibrinolitik aktivitenin (Şekil 3c) bir göstergesidir. KPB örneklerine heparinazlı TEG küvetine bir trombosit Gp IIb/IIIa reseptör blokörü olan Abciximab eklenmesi ortamdaki trombositleri bloke ederek sadece fibrinogen seviyesi veya aktivitesinin ortaya çıkmasına sebep olur (38). Böylece KPB'ye bağlı koagulopatinin hedefe yönelik tedavisi yapılabilir (antifibrinolitik ilaç başlanması veya dozunun artırılması gibi). Protamin sonrası yapılan heparinazlı TEG ölçümlerinde uzamış R zamanı Heparin artık etkisini gösterir ve ek doz protamin ile düzeltilmelidir.

Kardiyopulmoner baypas sonrası yeterli bir hemostaz için heparinin uygun ve doğru bir şekilde nötralize edilmesi gerekmektedir. Ayrıca hem heparin, hem de protamin moleküllerinin trombositler ve fibrinolitik sistem üzerindeki olumsuz etkilerini engellemek için uygun doz ayarlaması şarttır. ROTEM analizi ile KPB sırasında ve sonrasında heparin- protamin doz ayarlaması CT ölçümleri üzerinden yapılabilir. CT-INTEM: CT-HEPTEM=1 ise heparin fazlalığı ve CT-INTEM: CT-HEPTEM>1 ise protamine fazlalığı (39).

Post-KPB TEG analizinin KPB'ye bağlı koagulopatinin en iyi göstergesi olduğu bildirilmiştir (38-41). Tüm POC testleri arasında özellikle post-KPB TEG  $\alpha$  açısındaki değişiklik ve anormal MA (<50 mm) KPB sonrası artmış kanama eğilimini yansıtan en hassas TEG parametreleridir. Post-KPB anormal  $\alpha$  açısı ve MA değerinin mikrovasküler kanama için negatif prediktif değerleri yüksek iken pozitif prediktif değerleri düşüktür (anormal MA ve  $\alpha$  açısı için negatif prediktif değerler %82 (38) ve %97 (40) iken pozitif prediktif değerler %41 (38) ve %23 (40)). Dolayısıyla postoperatif artmış göğüs tüpü drenajı olan hastalarda TEG değişkenlerinin normal olması KPB'ye bağımlı koagulopati ihtimalini ekarte ederken kanama sebebinin cerrahi olduğunu göstermektedir. Ayrıca klinik olarak kanama görülmeyen hastalarda anormal TEG ölçümlerinin düzeltilmesi önerilmemektedir. Profilaktik olarak kullanılması önerilmese de özellikle peroperatif kanama riski yüksek ve post-KPB TEG MA değeri 50 mm altında olan hastalarda DDAVP tedavisinin hem mikrovasküler kanama oranını, hem de kan ürünü kullanımını azaltmaktadır (34).

Tromboelastogramın özellikle karaciğer nakli sonrası görülen hiperfibrinolizisin gösterilmesindeki faydalarından dolayı kalp

cerrahisinde kullanımı artmıştır. TEG'de A30/ MA>0.85 artmış fibrinolizisi gösterir (A değeri MA sonrası 30. dakikadaki amplitute anlamına gelir) (42). Postoperatif mikrovasküler kanama sebebi olarak artmış fibrinolizisin TEG ile tespiti aprotinin gibi antifibrinolitik ilaçların erken zamanda başlanmasını sağlar. Bazı çalışmalarda TEG'de tespit edilen fibrinolizis ile serum D-dimer seviyeleri arasında ilişki tespit edilememiştir (43). Dolayısıyla TEG'de tespit edilen artmış fibrinolizis mikrovasküler kanama düşünülen hastalarda önem kazanmaktadır.

Kardiyopulmoner baypas sırasında organ koruyucu etkilerinden dolayı hipotermi sıklıkla kullanılmaktadır. Hipotermi (33° C) sırasında yapılan TEG değerlendirilmesinde MA değeri değişmezken, R, K değerlerinde uzama ile  $\alpha$  açısında azalma tespit edilir. Dolayısıyla hipotermi pıhtı oluşum hızını azaltırken, pıhtı kalitesinde ciddi bir değişiklik yapmaz (normal MA). Hipotermi esnasında elde edilen R, K zamanı ve  $\alpha$  açısındaki değişiklikler hemostatik sistemin yanlış yorumlanmasına sebep olabilir. Bu yüzden normotermik (37° C) TEG ölçümleri hemostatik sistemin doğru yorumlanması açısından önemlidir (33).

Kardiyopulmoner baypasa bağlı kanamanın gösterilmesinde TEG'nin diğer POC testlerinden daha hassas olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilse de (44-46) bazı araştırmacılar bunun aksini iddia etmektedirler (47, 48). Literatürde kalp cerrahisinde TEG kullanımı için henüz sınıf 1 kanıt seviyesi olan prospektif kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır. Mevcut literatür bilgisi TEG'ye dayalı transfüzyon algoritmasının rutin olarak kullanımının özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda (re-sternotomi ve uzamış KPB süresi gibi) kan ve kan ürünü kullanımını azalttığı göstermektedir (Tablo 3). Transfüzyon algoritması, kanamaya yönelik yapılan müdahalelerin daha erken ve hedefe yönelik yapılmasını sağlamaktadır.

Kliniğimizde KABC yapılan hastalarda peroperatif dönemde standart koagülasyon testlerine (trombosit sayısı, PT, aPTT ve ACT) ek olarak pre-KPB, KPB ve post-KPB olmak üzere üç farklı zamanda kaolin ile aktive edilmiş ve heparinazlı TEG analizi ile hemostatik sistemin genel değerlendirmesi yapılmaktadır. Peroperatif dönemde transfüzyon kararı TEG analizinde tespit edilen bozukluklar doğrultusunda yapılmaktadır. Kliniğimizde kullandığımız KPB yeniden ısınma döneminde (nazofarenks ısı >35°C ise) alınan heparinazlı TEG'ye dayalı transfüzyon algoritmamız Tablo 4'de görülmektedir. Bizim çalışmamızda yüksek riskli KABC yapılan hastalarda kullanılan TEG dayalı transfüzyon algoritmasının postoperatif göğüs tüpü drenajı ve kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında herhangi bir değişiklik yaratmazken (sırasıyla 804.6±475.0

**Tablo 4. Kliniğimizde kullandığımız TEG'ye dayalı intraoperatif transfüzyon algoritması**

Intraoperatif TEG	Yorum	Tedavi
21 mm > r > 14 mm	pıhtılaşma faktörlerinde hafif derecede azalma	1 ünite TDP süsp.
21mm ≤ r < 28 mm	pıhtılaşma faktörlerinde orta derecede azalma	2 unite TDP süsp.
r ≥ 28 mm	pıhtılaşma faktörlerinde ciddi derecede azalma	4 ünite TDP süsp
MA<48 mm	trombosit sayı/fonksiyonlarında orta derecede azalma	1 ünite TS
MA<40 mm	trombosit sayı/fonksiyonlarında ağır derecede azalma	2 ünite TS
LY30 > %7.5	artmış fibrinolizis	Tranexemic acid*

K- pıhtı oluşum zamanı, LY30- MA sonrası 30. dakikadaki lizis, MA- maksimum amplitude, R- reaksiyon zamanı, TDP- taze donmuş plazma, \*1,5 g bolus, sonrasında 1,5 gram'a ulaşıncaya kadar 200 mg/saat infüzyon

ml vs 858.4±372.8 ml, 2.4±2.8 ünite vs 2.3±1.2 ünite, AD), kullanılan taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu sayısında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaya sebep olmuştur (sırasıyla 1.9±1.6 ünite, 0.7±1.9 ünite, 0.7±1.6 ünite vs 0.1±0.7 ünite, p< 0.05) (49).

## Sonuç

Kardiyopulmoner baypasın koagülasyon sisteminde üzerindeki etkilerinden dolayı peroperatif mikrovasküler kanama riski artar. Kalp cerrahisi yapılan hastalarda mikrovasküler kanamanın en sık sebebi KPB'ye bağlı gelişen trombosit disfonksiyonu ve fibrinolitikdir. Mikrovasküler kanama peroperatif kan ve kan ürünü kullanımı ve mortaliteyi artırmaktadır. Kalp cerrahisinde peroperatif transfüzyon tedavisi için standart protokollerin olmaması transfüzyon tedavisinin objektif kıstaslarından daha çok ampirik olarak yapılmasına sebep olmaktadır. Tromboelastografi; yapılması kolay, kısa sürede sonuç veren ve pıhtının hem mekanik, hem de visko-elastik özellikleri ile hemostatik sistemi bütün olarak değerlendiren bir testtir. Günümüzde TEG teknolojisinin ulaştığı en son nokta ROTEG analizidir. ROTEG analizinde ortama eklenen birtakım aktivatör veya inhibitör maddeler ile hemostatik sistem daha spesifik olarak sorgulanabilmektedir. Kalp cerrahisi yapılan hastalarda ortaya çıkan ciddi hemostatik değişikliklerin doğru olarak tespiti, zamanında ve uygun bir şekilde müdahale edilmesi bu hastalarda transfüzyon miktarı ve buna bağlı gelişen komplikasyonların azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. Güncel literatür bilgisi KPB bağlı ortaya çıkan hemostatik sistem değişikliklerinin ortaya konulmasında TEG'nin negatif prediktif değerinin yüksek, pozitif prediktif değerinin ise düşük olduğunu yönündedir. Anormal TEG parametresi ancak klinik olarak mikrovasküler kanama varlığında değerlidir. Aksi halde anormal TEG parametreleri düzeltilmenin postoperatif göğüs tüpü drenajı, kan ve kan ürünü kullanımı üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Postoperatif kanama ve transfüzyon miktarı ile korelasyonu en iyi olan TEG parametresi protamin sonrası alınan örnekteki MA değeridir. Tromboelastografi içerikli transfüzyon algoritmalarının kalp cerrahisi yapılan hastalarda, özellikle kan ürünü kullanımını azalttığı birçok çalışmada gösterilse de literatürde bu konu ile ilgili henüz yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Tromboelastografinin klinik yararlarının ortaya çıkması için daha fazla kanıt seviyesi sınıf 1 olan çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

## Kaynaklar

1. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26: 577-83.
2. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1821-31.
3. Shander A, Moskowitz D, Rihhwani TS. The safety and efficacy of "bloodless" cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 53-63.
4. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 81-90.
5. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1995; 21: 7-13 (suppl).

6. Manspeizer HE, Imai M, Frumento RJ, Parides MK, Mets B, Bennett-Guerrero E. Arterial and venous thrombelastography variables differ during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2001; 93: 277-81.
7. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Miller JL, Flunker AR, Silvey EM, et al. Tissue factor-activated thromboelastograms in children undergoing cardiac surgery: baseline values and comparisons. *Anesth Analg* 2003; 97: 1289-93.
8. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1279-81.
9. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 301-10.
10. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmoner bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 94-107.
11. Civelek A, Ak K, Akgün S, İşbir S, Yıldırım T, Öz M, et al. Aspirin ve Clopidogrel'in Koroner Arter Baypas Greftlemesi sonrası Kanama Üzerine etkisi. *İ. Ü Kardiyol Enst Derg* 2003; 2: 26-30.
12. Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R, Carrier M. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. *Can J Anaesth* 1991; 38: 511-7.
13. Heimark RL, Kurachi K, Fujikawa K, Davie EW. Surface activation of blood coagulation. Fibrinolysis and kinin formation. *Nature* 1980; 286: 456-60.
14. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, et al. Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350-7.
15. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-14.
16. Kozek-Langenecker SA, Mohammad SF, Masaki T, Kamerath C, Cheung AK. The effects of heparin, protamine, and heparinase 1 on platelets in vitro using whole blood flow cytometry. *Anesth Analg* 2000; 90: 808-12.
17. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem* 1997; 43: 1684-96.
18. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62-7.
19. Wachtfogel YT, Kucich U, Grenplate J, Gluszko P, Abrams W, Weinbaum G, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69: 324-30.
20. Cramer EM, Lu H, Caen JP, Soria C, Berndt MC, Tenza D. Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation. *Blood* 1991; 77: 694-9.
21. Edmunds LH, Jr. and Colman RW. Extracorporeal Circulation: Thrombosis and Bleeding. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr, editors. 2nd ed. *Card. Surg. Adult*, New York: McGraw-Hill; 2003. p. 338-48.
22. Bailey JM, Tanaka KA, Levy JH. Cardiac surgical pharmacology. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr, editors. *Cardiac Surger in Adult*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 85-118.
23. Ember JA, Jagels MA, Hugli TE. Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses. In Volankis JE, Frank MM, editors. 3rd Ed. *The Human Complement System in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 241.
24. Kappelmayer J, Bernabei A, Gikakis N, Edmunds LH Jr, Colman RW. Upregulation of Mac-1 surface expression on neutrophils during simulated extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 18.
25. Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH Jr, Edgington TS, Colman RW. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993; 72: 1075.



26. Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schror K, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 982-4.
27. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Arch Surg* 1998; 133: 442-7.
28. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *Transfusion Medicine Academic Award Group. JAMA* 1991; 265: 86-90.
29. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. *Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology* 1998; 88: 327-33.
30. Alvarez JM, Jackson LR, Chatwin C, Smolich JJ. Low-dose postoperative aprotinin reduces mediastinal drainage and blood product use in patients undergoing primary coronary artery bypass grafting who are taking aspirin: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 457-63.
31. Levy JH. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1814-20.
32. Avidan MS, Da Fonseca J, Parmar K, Alcock E, Ponte J, Hunt BJ. The effects of aprotinin on thromboelastography with three different activators. *Anesthesiology* 2001; 95: 1169-74.
33. Ronald A, Dunning J. Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2005; 4: 456 - 63.
34. Mongan PD, Hosking MP. The role of desmopressin acetate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A controlled clinical trial with thromboelastographic risk stratification. *Anesthesiology*. 1992; 77: 38-46.
35. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 122-30.
36. İşbir S, Ak K, Aksoy N, Tekeli A, Civelek A, Tetik Ş, et al. Asetilsalicilic acid resistance in coronary artery surgery. *Heart Surgery Forum* 2005; 8 (Suppl 1): 10 (abstract).
37. Yılmaz MB, Balbay Y, Çaldır V, Ayaz S, Güray Y, Güray U, et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res* 2005; 115: 25-9.
38. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2003; 96: 51-7.
39. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thromboelastography (Rotem): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 310-6.
40. Ereth MH, Nuttall GA, Klindworth JT, MacVeigh I, Santrach PJ, Orszulak TA, et al. Does the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? *Anesth Analg* 1997; 85: 259-64.
41. Shore-Lesserson L. Evidence based coagulation monitors: heparin monitoring, thromboelastography, and platelet function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 41-52.
42. Williams GD, Bratton SL, Nielsen NJ, Ramamoorthy C. Fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998; 12: 633-8.
43. Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, Gonano C, Schellongowski A, Kucera M, et al. Effects of hypothermia on thromboelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1998; 80: 313-7.
44. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 168-73.
45. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86: 575-8.
46. Avidan MS, Alcock EL, Hunt BJ, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 92: 178-86.
47. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312-9.
48. Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 815-23.
49. Ak K, Aksoy N, Tekeli A, Adademir T, Civelek A, İşbir S, et al. The use of thromboelastography-guided transfusion algorithm in cardiac surgery. *Proceedings of the 2nd annual congress of Update on Cardiology and Cardiovascular Surgery: 2006; 20-24 Sept 2006 Bodrum, Turkey.* (abstract).
50. Despotis GJ, Goodnough LT. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 20-32.