

Derleme

Hemostatik İlaçlar

Nazan ATALAN *

ÖZET

Vücuttaki bir organ ya da dokudan oluşan kan kaybını önleme süreci hemostaz olarak tanımlanır. Hemostaz; trombositler ile kan pıhtılaşma faktörleri arasında pıhtı oluşumu ve kanamanın durdurulması ile sonuçlanan bir dizi olayı içerir. Genellikle, kanama bozukluğu olmayan sağlıklı kişilerde kanama çok hızlı bir şekilde ve tedavi gerektirmeden kontrol altına alınabilir. Cerrahlar ve anesteziistler travma yada büyük cerrahi operasyon geçirecek hastalarının kan kayıplarını en aza indirmek, normal hemostazı sağlamak için sıklıkla hemostatik ilaçlara gereksinim duyarlar. Hemostatik ajan hemostazı teşvik eden madde içerir. Tedavide kullanılan antifibrinolitikler, protamin, desmopressin, fibrinogen ve koagülasyon faktörleri gibi çok çeşitli sınıflardan hemostatik ilaçlar bulunmaktadır. Hemostatik ajanlar değişik mekanizmalarla etkilerini gösterirler: Sistemik ilaçlar primer hemostazı geliştirir, fibrin formasyonunu veya koagülasyonu uyarır ya da fibrinolizi inhibe ederken, lokal etkili hemostatik ajanlar vazokonstriksiyon yapar veya trombosit agregasyonunu uyarırlar. Trombosit ve hemostatik faktörlerin transfüzyonu tedavinin dayanağını oluştursa da farmakolojik ajanlar giderek kan ürünlerine önemli birer yardımcı haline gelmektedir, bu konuda alternatif tedavilere gereksinim olduğu dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: hemostaz, hemostatik ilaçlar, hemostatik ajanlar

SUMMARY

Hemostatic Drugs

The process of preventing blood loss from a tissue or organ of the body is defined as hemostasis. Hemostasis involves a coordinated effort between platelets and blood clotting factors, resulting in the formation of a blood clot and stopping of bleeding. Generally in healthy people without bleeding disorders, control of bleeding is achieved very quickly without the need for treatment. In trauma or major surgery, surgeons and anesthesiologists often need to help patients to reach normal hemostasis in order to minimize blood loss. A hemostatic agent is a substance that promotes hemostasis. There are several classes of hemostatic drugs used in medicine. These include antifibrinolytics, protamine, desmopressin, fibrinogen, and blood coagulation factors. Hemostatic agents used in medicine exert their effects through various mechanisms of action: Systemic drugs work by improving primary hemostasis, stimulating fibrin formation, promoting coagulation or inhibiting fibrinolysis, while locally-acting hemostatic agents work by causing vasoconstriction or promoting platelet aggregation. Although transfusion of platelets and hemostatic factors are mainstays of therapy, pharmacologic agents are becoming important adjuncts to blood products, and alternative therapies need to be considered.

Key words: hemostasis, hemostatic drugs, antihemorrhagic agents

Kanama birçok cerrahi girişimin ciddi komplikasyonudur. Total vücut kan miktarının % 20 ve fazlasının kaybı ciddi kan kaybı olarak tanımlanır ⁽¹⁾. Özellikle açık kalp cerrahisi gibi özellikli ameliyatlardan sonra meydana gelen kanama ile postoperatif yoğun bakım ve hastane yatış süreleri, transfüzyon komplikasyon-

ları, maliyet, morbidite ve mortalite de artış meydana gelir ⁽²⁾. Perioperatif beklenmedik kanama, büyük oranda kalıtsal veya ilaç kaynaklı olarak primer hemostazın bozulmuş olmasından kaynaklanır ⁽³⁻⁵⁾. Bu nedenle kanama durumunda önce hızlıca hemostaz durumunun gözden geçirilmesi gerekir. İleri yaş, kanama için bir risk faktörüdür ve yaşlılarda daha fazla transfüzyon gereksinimi olabilir. Düşük kilo ve preoperatif anemi gibi bazı faktörler de düşük eritrosit ve trombosit hacimleri nedeniyle dilusyonel koagülasyon değişiklikleri yaratarak kanamaya neden olabilir. Antiplatelet ya da antitrombotik ilaç kullanımı, uzun cerrahi prosedürler, özellikle uzun kardiyopulmoner

Alındığı tarih: 31.07.2013

Kabul tarihi: 02.12.2013

* Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Yazışma adresi: Doç. Dr. Nazan Atalan, Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp, Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbiye Cad. Haydarpaşa, Kadıköy / İstanbul

e-mail: drnazan@hotmail.com

Tablo 1. Hemostatik ilaçlar.

1. Topikal hemostatikler
2. Antifibrinolitikler
a. Lizin analogları (Epsilon aminokaproik asid / Traneksamik asid)
b. Serin proteaz inhibitörleri (Aprotinin)
3. Protamin
4. Desmopressin (DDAVP)
5. Fibrinojen
6. Rekombinant Koagülasyon ürünleri
1. Faktör VIIa (rVIIa)
2. Faktör XIII
3. Protrombin Kompleks Konsantratlari
7. Kan ve kan ürünleri

baypas zamanı, hipotermi, asidoz, trombosit fonksiyon bozukluğu, heparin etkisi, koagülasyon, fibrinolitik ve inflamatuvar yolların aktive olması da kanama için diğer önemli risk faktörlerindedir ^(5,6).

Kanamaya genel klinik yaklaşımda ana prensip normal hemostatik durumun korunması ve koagülopantik durumun tedavisi şeklinde olmalıdır. Hemostatik ilaçlar vücudun doğal mekanizmalarını kullanarak kanama lehine bozulmuş dengeyi hemostaz lehine çeviren ilaçlardır (Tablo 1). Kanamanın durdurulması için kullanılacak ajanın seçiminde kanamayı ortaya çıkaran klinik patolojinin tespit edilmesi önemlidir ^(7,8).

Hemostatik İlaçlar

Hemostatik ajan hemostazı teşvik eden madde içerir. Postoperatif cerrahi olmayan kanamada antifibrinolitikler, protamin, desmopressin, fibrinojen ve koagülasyon faktörleri gibi çok çeşitli sınıflardan hemostatik ilaçlar kullanılmaktadır.

1. Topikal Hemostatikler

Cerrahi ve travmada hemostaz amaçlı kullanılırlar. Kapiller veya ufak damarların zedelenmesiyle oluşan kanamalarda organ ve dokuların yüzeyine lokal olarak uygulanan maddelerdir. Yara bölgesindeki lokal trombin ve fibrinojen düzeyleri pıhtı oluşum hızını belirler. Topikal hemostatikler kolajen, jelatin, selüloz gibi maddelerle birleşik olarak ve pek çok farklı formda (solüsyon, jel, granül, spray) bulunabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Topikal hemostatik ajanlar.

1. Kompresyon etkisi olanlar
i) <u>Oksidize selüloz</u> (Surgicel veya Oxycel) 6-8 haftada absorbe olur.
ii) <u>Mikrofibril kolajen</u> (Avitene, Colgel, Helitene veya sığır kolajeni) Trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonunu sağlar.
2. Anastomotik yapıştırıcılar
i) <u>Sığır jelatini ve insan trombin</u> (FloSeal) Kan proteini ile temas edince jelatin şişer, trombin ve baskı etkisi ile beraber pıhtılaşmayı sağlar.
ii) <u>Sentetik polimerler</u> (DuraSeal ve CoSeal) Lokal proteinlerle etkileşime girerek yapışkan bir matris oluştururlar.
iii) <u>Fibrinojen içerenler</u> (Fibrin Glue) (Tissel, Beriplast, Hemaseel ve Crosseal) Fibrinojen ve trombin içerirler.
3. Sığır albumini ve glutaraldehit (BioGlue) Glutaraldehite bağlı toksik etki ortaya çıkabilir. Büyüyen dokuda kontrendikedir.
4. Bitkisel kaynaklı olanlar (Arista ve HemoStase) Toz şeklindedir. Uygulandıkları yerde trombosit ve serum proteinlerinin konsantrasyonunu sağlarlar.

2. Antifibrinolitikler

Antifibrinolitikler; plazminojen aktivatörlerini inhibe etmek suretiyle, plazmin oluşumunu azaltarak antifibrinolitik etki oluştururlar. Özellikle kanamanın primer hiperfibrinolitik (hiperplazminemi) birlikte olduğu durumlarda hemostazı düzenlerler.

a) Sentetik lizin analogları

Epsilon aminokaproik asit (EACA) ve traneksamik asit (TXA) kompetitif olarak plazminojenin lizin bağlanma bölgelerine bağlanırlar ve fibrin yüzeyinde plazminojenin plazmine dönüşünü inhibe ederler. TXA'nın antifibrinolitik etkinliği EACA'ye oranla daha güçlüdür ve daha uzun süre devam eder. TXA yüksek dozlarda plazmini de inhibe eder. Oral ve IV olarak etkisi hızlı başlar, doza bağımlı olarak yaklaşık 2,3-5,6 saat sürer. İdrarla atılır, hepatik metabolizması çok azdır. Plasenta, kanbeyin bariyeri, sinoviyal sıvılar ve göz sıvısına geçer. Çalışmalarda TXA'nın kardiyak cerrahide yararlı olduğu, EACA'nın ise kan transfüzyonu ve kanama revizyonu gereksinimini her zaman azaltmadığı belirtilmektedir ⁽⁹⁻¹¹⁾. Travma hastalarındaki kanamalarda TXA'nın mortalite, tromboembolik olaylar ve transfüzyon

gereksinimini araştıran CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2) çalışmasında TXA ile erken tedavinin (travma sonrası ≤ 1 saat içinde) kanamaya bağlı ölüm riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmektedir⁽¹²⁾. Ancak, TXA postoperatif konvülsiyon ve tromboembolik olay riskini artırmaktadır⁽¹³⁾.

b) Serin proteaz inhibitörü

Aprotinin, doğal serin proteaz inhibitörü, non-spesifik bir polipeptiddir. Hem koagülasyonu başlatan hem de fibrinolize ilerleten temas faktörlerinin aktivasyonunu, plazminojen aktivatörlerini ve plazminin etkisini inhibe eder. Ayrıca kininlerin oluşumunu sağlayan kalikreini de inhibe eder. Kardiyak cerrahide pek çok randomize, plasebo kontrollü çalışmada Aprotininin kanama ve kan transfüzyon gereksinimini azalttığı gösterilmiştir^(14,15). Güvenliğini sorgulayan raporlar ve BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics Trial) çalışması sonrasında böbrek ve kalp yetmezliği riskindeki artış nedeniyle aprotinin piyasadan çekildiyse de yakın tarihli 15365 kardiyak cerrahi hastasında aprotinin (n=1017) ve TXA'nın (n=14358) karşılaştırıldığı bir retrospektif kohort çalışma da özellikle yüksek riskli hastalarda aprotininin TXA'e göre daha iyi risk-yarar profiline sahip olduğu ve bu hasta gruplarında dikkatle kullanılabilceği de bildirilmiştir^(16,17).

3. Protamin

Protamin; somon sperminden elde edilen bir polipeptiddir. Argininden zengin olduğu için bazik reaksiyon gösterir ve asidik bir madde olan heparinle kompleks oluşturarak onu inaktif hale getirir. Hızlı etki başlatıcı ve tek başına antikoagülan etkisi vardır. Protamin yalnızca fraksiyone olmayan heparinin etkisini geri çevirir. Trombositleri ve proteazları inhibe ederek koagülopatiyi daha da kötüleştirebileceği için gereğinden fazla protamin verilmesinden kaçınılmalıdır. Postoperatif 2-3. saatte görülen heparin etkisinin yine ortaya çıkması aPTT ile takip edilmelidir. ACT değerleri (Activated Clotting Time) trombosit sayısı ve fibrinojen seviyelerinden de etkilendiği için heparin etkisinin yine görülmesine hassas değildir. Prota-

minle anafilaksi, akut pulmoner vazokonstriksiyon, sağ ventrikül yetmezliği ve hipotansiyon gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Protamin reaksiyonunun; NPH insülin kullananlarda (% 0.6-2 daha sık), vazektomilerde, ilaç alerjisi öyküsü ve önceden protamin verilenlerde daha sık görülebildiği rapor edilmiştir^(18,19).

4. Desmopressin

Bir vazopresin (antidiüretik hormon) türevi olan desmopressin, endotelden trombositlerin vasküler subendotelial bazal membrana adhezyonunu sağlayan von Willebrand faktör (vWF) salınımını stimüle eder. Yalnızca antihemofilik değil, genel sistemik bir hemostatiktir. Hafif veya orta şiddetli hemofili A ve von Willebrand hastalığında 0.3 mg/kg, 15-30 dk.'da yavaş IV verilir. Hepatik kan akımını ve portal ven basıncını düşürdüğünden karaciğer sirozunda olduğu gibi portal hipertansiyona bağlı özofagus varisi kanamalarında kanamayı durdurmak için de kullanılabilir^(1,20).

5. Fibrinojen

Fibrinojen fibrin prekürsörüdür ve yeterli fibrinojen düzeyi olması sağlam bir pıhtı oluşması için gereklidir. Normal fibrinojen düzeyi 200-400 mg/dL'dir. Kardiyak cerrahide; özellikle uzun süren kardiyopulmoner baypas (KPB) ve kompleks kardiyak cerrahi prosedürlerinden sonra fibrinojen seviyelerinde saptanan ciddi azalma kanama ile ilişkilendirilmiştir^(21,22). Pek çok transfüzyon algoritmasında plazma fibrinojen düzeyi <200 mg/dL ise kriyopresipitat veya fibrinojen konsantreleri ile replasman önerilmektedir⁽²³⁾. Fibrinojen kriyopresipitat ile 1 ünite/10 kg dozuyla verildiğinde fibrinojen seviyesini 50-70 mg/dL yükseltir.

6. Rekombinant koagülasyon ürünleri

- **Rekombinan faktör VIIa (rFVIIa, NovoSeven RT 1.0 mg, 50 KIU);** koagülasyonda trombini aktifleyerek hemostazı sağlar. Hemofilik hastalar için ruhsatlı bir ilaçtır. Hemofilik olmayan hastalardaki terapötik doz kesinleşmemesine rağmen, sıklıkla prohemostatik ajan olarak yaşamı tehdit edici kanama, koagülopati, diğer tüm tedavilerin yetersiz kalması du-

rumunda ve kalp cerrahisinde kullanılmaktadır. Kardiyak cerrahide rFVIIa kullanımı ile tromboembolik yan etkilerde artış görülse de kanama nedenli revizyon ve transfüzyon gereksinimini azalttığı bildirilmektedir⁽²⁴⁾.

- **Protrombin kompleks konsantreleri (PCC, Cofact 250IU/10 ml);** warfarin veya K vitamini antagonistlerinin kullanımı sırasında görülen aşırı kanamalarda veya acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda kullanılabilir. Virüslere karşı inaktivasyon işlemi uygulandığından, transfüzyonla geçen viral hastalıklar için plazmaya göre daha güvenlidir. Faktör II, VII, IX ve X ayrıca protein C ve protein S içerir⁽²⁵⁻²⁷⁾. Dozu içeriğindeki faktör IX miktarına göre belirtilir. Birimi IU/ml olarak belirtilir, istenen INR değerine göre hastanın ağırlığı ile ayarlanmış doz tablosuna göre hastaya verilir.
- **Faktör XIII (Fibrogammin P);** stabil pıhtının oluşumunda son aşamada önemli bir role sahiptir. KPB sırasında Faktör XIII'ün azaldığı ve plazma faktör XIII düzeyi ile kanama arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Plazmadan derive edilmiş faktör XIII, KPB sonunda antifibrinolitiklerle birlikte verildiğinde postoperatif kanama ve transfüzyon gereksinimini azaltmaktadır⁽²⁸⁾.

7. Kan ve kan ürünleri

Kanamalı hastaya fazla miktarda volüm replasmanı gerekli olabilir. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile hastanın dokulara oksijen taşıma kapasitesi korunabilir ancak koagülasyon faktörleri ya da trombosit sağlanamaz. Oluşan hemodilüsyon koagülopatiyi daha da bozar. Açık kalp cerrahisi sonrası kanamalarda ekstrakorporeal dolaşıma bağlı trombositlerdeki sayı ve fonksiyon kaybı da önemli rol oynar. Tam kandaki faktör VIII, lökosit ve trombositlerin fonksiyonları 24 saatten daha uzun süre saklandığında hızla bozular. Ciddi kanamalarda hemostazın düzeltilebilmesi için taze tam kan, taze donmuş plazma (TDP), trombosit süspansiyonları, kriyopresipitat, fibrinojen ve protrombin kompleks konsantrelerinin de (PCC) ihtiyaca göre kullanımı gerekir⁽²⁹⁻³²⁾.

a) Taze Donmuş Plazma (TDP)

Tam kandan santrifüj veya aferez yolu ile elde edilir (180-400 ml). 37°C'de eritilerek transfü-

ze edilir. Çözünen TDP 4 saat içinde transfüze edilmelidir. TDP'de tüm koagülasyon faktörleri, albumin ve immunglobulinler normal plazma düzeylerinde bulunur. Transfüzyonunda çapraz karşılaştırma gerektirmez ama ABO uyumluluğu tercih edilmelidir. Tam kanla eşdeğer oranda hepatit bulaştırma riski vardır. Hemoliz, infeksiyon, volüm yüklenmesi, alerjik ve anafaktik reaksiyon riski taşır. Oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda, karaciğer hastalarında, pıhtılaşma faktörleri eksikliğinin düzeltilmesinde ve dissemine intravasküler koagülasyonda (DİK) kullanılır. Plazma volümü veya albumin konsantrasyonunu artırmak için kullanılmaz.

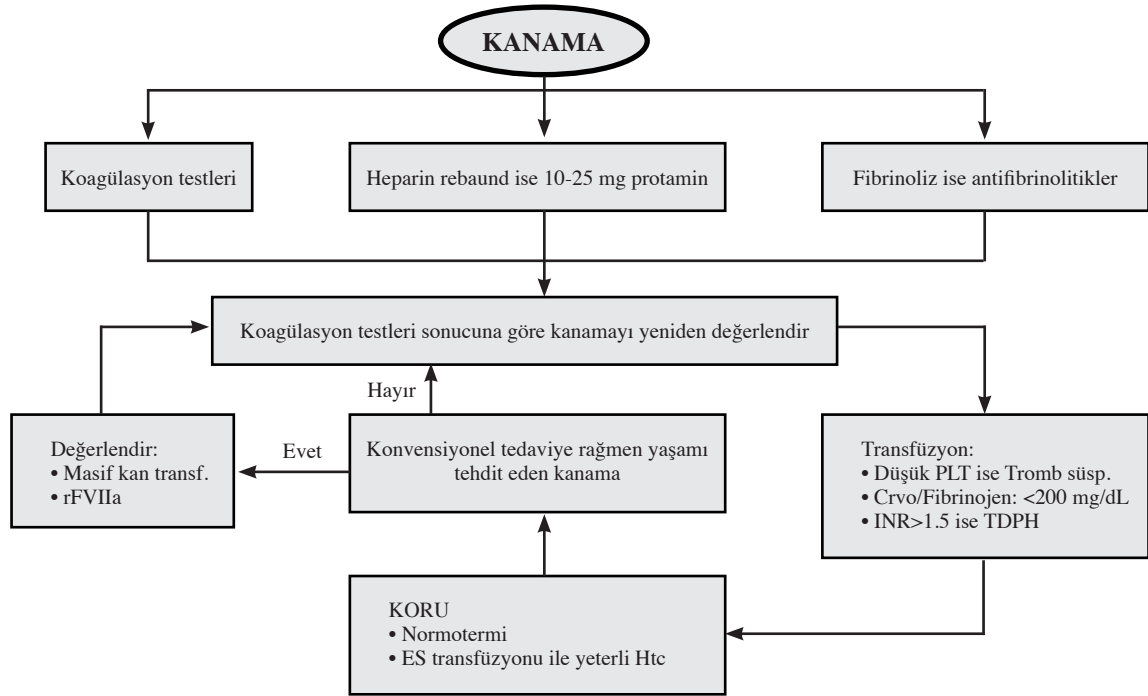
b) Kriyopresipitat (Dondurarak-çöktürülmüş plazma)

TDP'nin 1-6 °C'de çözdürülürken oluşan çökeltinin ayrılarak, en fazla 40 ml'ye konsantre edilmiş ve -18°C'de saklanmış halindedir. Eritildikten sonra 6-8 saat içinde transfüze edilmelidir. Tek donörden alınır. ABO grubuna uyumlu ürün kullanılır. TDP'ye göre daha az plazma içinde olduğu için volüm avantajı vardır. Kriyopresipitat tam kanın içerdiği fibrinojenin 1/3'ini, faktör VIII, XIII, fibronektin ve von Willebrand faktörü içerir.

c) Trombosit süspansiyonları (TS)

Trombosit süspansiyonları sitratlı tam kandan donörden alınışından itibaren 4 saat içinde santrifüj veya donörden aferez ile elde edilir. Random donör TS 5.5×10^{10} trombosit içerir, 70 kg'lık kişide trombosit sayısını 5-6000/mm³ artırır. Aferez TS ise tek bir donörden aferez yöntemi ile elde edilir, 3×10^{11} trombosit içerir. 70 kg'lık kişide trombosit sayısını 30-60bin/mm³ artırır. 20-24°C'de 5 gün saklanabilir. ABO uyumu tercih edilir. TS 30 dk.'da transfüze edilmelidir. Transfüzyon sonrası titreme, ateş ve alerjik reaksiyonlar görülebilir.

Sonuç olarak, hemostatik ajanlar değişik mekanizmalarla etkilerini gösterirler. Sistemik ilaçlar primer hemostazı geliştirir, fibrin formasyonunu veya koagülasyonu uyarır ya da fibrinolizi inhibe ederken, lokal etkili hemostatik ajanlar vazokonstriksiyon yapar veya trombosit agregasyonunu uyarırlar. Trombosit



Şekil 1. Postoperatif cerrahi olmayan kanamada algoritma.

ve hemostatik faktörlerin transfüzyonu tedavinin dayanağını oluştursa da farmakolojik ajanlar giderek kan ürünlerine önemli birer yardımcı haline gelmektedir. Postoperatif cerrahi olmayan kanamaya algoritma ile yaklaşım hızlı ve etkin bir tedavi olanağı sağlayabilir (Şekil 1). Bu konuda halen alternatif tedavilere gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;31;356(22):2301-2311.
2. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Cost of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 2009;138:687-693. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.021>
3. Hall TS, Brevetti GR, Skoultschi AJ, Sines JC, Gregory P, Spotnitz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7:352-357.
4. Robers HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-730. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200403000-00036>
5. Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, et al. Preoperative evaluation of the bleeding history. Recommendations of the working group on perioperative coagulation of the Austrian Society for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care. *Anaesthetist* 2007;56:604-611. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-007-1182-0>
6. Colman RW, Clowes AW, George JN, et al. Overview of hemostasis. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al: Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001, 3-16.
7. Hein OV, Bimbaun J, Wernecke KD, Konertz W, Jain U, Spies C. Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med* 2006;34:2729-2737. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000242519.71319.AD>
8. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Rexplorasyon for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1037-1046. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70380-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70380-X)
9. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:662-667. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.03.015>
10. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S27-S86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.099>
11. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012;72:585-617. <http://dx.doi.org/10.2165/11209070-000000000-00000>
12. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briët E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-1947. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01264-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01264-7)
13. Ngaage DL, Bland JM. Lessons from aprotinin: is the

- routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. *Eu J Cardio-Thorac Surg* 2010;37:1375-1383.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.055>
14. **Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, Cook L, et al.** The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess* 2013;17:1-79.
 15. **Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P.** The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg* 2008;107:1783-1790.
<http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318184bc20>
 16. **Sedrakyan A, Wu A, Sedrakyan G, Diener-West M, Tranquilli M, Elefteriades J.** Aprotinin use in thoracic aortic surgery: safety and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:909-917.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.06.021>
 17. **Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C.** The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Eng J Med* 2006;354:353-365.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051379>
 18. **Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al.** A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Eng J Med* 2008;358:2319-2331.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>
 19. **Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Tait G, Beattie WS.** The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010;110:21-30.
<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c0ea6d>
 20. **Levy JH, Schwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weintraub WS.** Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:200-204.
 21. **Levy JH, Adkinson NF Jr.** Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg* 2008;106:392-403.
<http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181602e0d>
 22. **Schulman S.** Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:517-521.
 23. **Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al.** Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010;104:555-562.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq058>
 24. **Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A.** Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48:2152-2160.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01827.x>
 25. **Ranucci M.** Fibrinogen supplementation in cardiac surgery: where are we now and where are we going? *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2013;27:1-4.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2012.10.003>
 26. **Majeed A, Schulman S.** Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:191-202.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.07.001>
 27. **Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG.** Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol* 2013;29:34-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.013>
 28. **Steiner ME, Key NS, Levy JH.** Activated recombinant factor VII in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:89-92.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001503-200502000-00014>
 29. **Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al.** Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation* 2009;120:21-27.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834275>
 30. **Godje O, Gallmeier U, Schelian M, Grunewald M, Mair H.** Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:26-33.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-872853>
 31. **Manucci M.** Treatment of von Willebrand's disease. *N Eng J Med* 2004;35:683-694.
 32. **Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duran-teau J, Fernandez-Mondejar E, et al.** Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:52.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc8943>