



**2019**

TKDCD  
GKDAYBD  
TKD

# HASTA KAN YÖNETİMİNDE ORTAK GÖRÜŞ

**EDİTÖRLER**

**Türkan Kudsioglu • Serkan Ertugay**

**TÜRK KALP VE DAMAR CERRAHİSİ DERNEĞİ  
GÖĞÜS KALP DAMAR ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ  
TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ**





**2019**  
TKDCD  
GKDAYBD  
TKD

# HASTA KAN YÖNETİMİNDE ORTAK GÖRÜŞ

## Editörler

- Türkan Kudsioğlu Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- Serkan Ertugay Kalp ve Damar Cerrahisi AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi



©2019 Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği, Türk Kardiyoloji Derneği. Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın yayın hakkıve telif hakkı Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği, Türk Kardiyoloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar v.) yazarlara aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir.

ISBN - 978-605-80448-0-7

Baskı : Sözkeseñ Matbaacılık

Basım tarihi : 2019



## ÖNSÖZ

Değerli Okuyucular,

Kalp cerrahisi gerek uygulandığı hasta grubu gerek kullanılan antitrombotik ilaçlar gerek kardiyopulmoner baypas nedeniyle kanama açısından yüksek risk oluşturur. Kanama olmasa dahi uygulanan transfüzyonların beraberinde getirdiği riskler (viral enfeksiyon geçişi, transfüzyon ilişkili pulmoner ve kardiyak komplikasyonlar) nedeniyle morbidite ve mortaliteyi daha da arttırmaktadır. Son yıllarda kan ürünlerinin kullanımı ile ilgili yapılan geniş analizler bu olumsuz etkiyi belirgin olarak ortaya koymuştur.

Bu bilinç ile kardiyovasküler cerrahide kan ürünlerinin doğru ve etkin kullanımı ve kanamanın yönetimine odaklanılmıştır. Hasta Kan Yönetimi (Patient Blood Management) adı altında oluşturulan bu programların uygulanmasıyla kan ürünlerinin kullanımı azaltılmış, postoperatif sonuçlar belirgin olarak iyileştirilmiştir. Birçok çalışmada kısıtlayıcı ve serbest kan kullanımının sonuçları karşılaştırılmış ve hiçbir farklılık olmadığı saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Hasta Kan Yönetimi kapsamında, kan ürünlerinin kullanımını hasta odaklı, kanıta dayalı ve sistematik bir yaklaşım olarak görmekte ve buna göre uygulanmasını önermektedir.

Kalp cerrahisi uygulanacak hastada kan koruma teknikleri; preoperatif aneminin tanısı ve tedavisiyle başlar, kanama riskinin belirlenmesi, antitrombotik tedavilerin düzenlenmesi, kan koruyucu cerrahi tekniğin seçilmesi, intraoperatif kan koruma tekniklerinin uygulanması, kan ürünlerinin doğru kullanımı ve kanamanın hızlı ve doğru yönetimi ile tamamlanır.

Hasta kan yönetimi multidisipliner olarak çalışılmalıdır. Kardiyovasküler operasyon ekibinin temel üyeleri kardiyologlar, anesteziistler ve cerrahlardır. Ekip içerisinde hemşireler (ameliyathane, yoğun bakım ve servis) perfüzyonistler, anestezi teknikerleri de kritik rol üstlenmelidirler. Doğru yapılanma, görev dağılımı, hizmet içi eğitim ve sinerjik çalışma ortamı ile klinik uygulamalar iyileştirilebilir, iş gücü kaybı azaltılabilir ve ekip motivasyonu artırılabilir.

Ülkemizde Hasta Kan Yönetimi konusuna odaklanmış, bilgi ve deneyim sahibi, araştırmalar yapmış birçok merkez mevcuttur. Ancak bu konuda multidisipliner yaklaşım ile, Türkçe yazılmış herhangi bir bilgilendirme metni veya öneri kılavuzu bulunmamaktadır. Bu düşünce ile, Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği ve Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 'Kalp Cerrahisinde Hasta Kan Yönetimi Ortak Görüş' kitabı hazırlanmıştır. Bu kitap hazırlanırken amaçlar; kan korumanın önemini göstermek, uygulanan teknikleri sorgulamak ve güncellemek, en önemlisi multidisipliner yaklaşımı vurgulamaktır. Kitabın içeriğinde kalp cerrahisinin tüm aşamalarında uygulanan kan koruyucu teknikler ile ilgili bilgiler, literatür analizleri, uluslararası kılavuz önerileri, uygulama yöntemleri bulunmaktadır. Her bölüm içerisinde güncel kanıtlara dayanılarak, ülkemiz şartlarına uygun şekilde uygulama önerileri verilmiştir. Bu kitabın kardiyovasküler ekip için günlük uygulamalarda kılavuz bir kaynak olmasını ümit ediyoruz. Bu kitap içinde verilmiş olan önerilerin klinik uygulayıcılar için bir bağlayıcılığı veya yaptırımını yoktur.

Bu kitabın hazırlanması fikrini ortaya atan ve hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği ve Türk Kardiyoloji Derneği Başkanları ve Yönetim Kurulu üyelerine, yazıların yazılmasında emeği geçen tüm değerli yazarlarımıza teşekkürü bir borç biliriz. Bu kitap, ülkemizde ‘Hasta Kan Yönetimi’ protokollerinin doğru, sistematik ve multidisipliner uygulanması için ilk adım olacaktır. Bu protokolün ülke çapında uygulanması ile elde edilecek veriler çok merkezli bir araştırmaya zemin hazırlayacak ve sonuçları yayınlanacaktır.

‘Hasta Kan Yönetiminde Ortak Görüş’ adlı kitabımızın klinisyenler için bilgilendirici, hastalar için iyileştirici, sağlık yönetimi için yönlendirici olmasını arzu ederiz.

Saygılarımızla

Doç. Dr. Türkan Kudsioğlu

Doç. Dr. Serkan Ertugay

Yazarlar	Kurum
Ahmet Hakan Vural	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Gebze Medical Park Hastanesi, İstanbul
Ertekin Utku Ünal	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Serkan Ertugay	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Nezhat Erdil	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya
Şahin Bozok	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak
Ersin Kadiroğulları	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Mehmet Akif Ersoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Yüksel Atay	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Osman Nuri Tuncer	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Şahin Şenay	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Uğur Kısa	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Tuğra Gençpınar	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Ozan Onur Balkanay	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
Barış Durukan	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Medical Park Hastanesi, Uşak
Serdar Günaydın	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Levent Mavioğlu	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Cem Alhan	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
İsmail Yürekli	Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
Evren Özçınar	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Arda Özyüksel	Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Türkan Kudsioglu	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Aslı Demir	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Taner Şen	Kardioloji AD, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya
Hüseyin İlksen Toprak	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya
Yeşim Aydınok	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD, E.Ü. Kan Merkezi Yöneticisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Tülün Öztürk	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa
Serdar Akansel	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Girne Asker Hastanesi, KKTC
Murat Acael	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Suna Gören	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Seden Kocabaş	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Atike Tekeli	Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Muharrem Koçyiğit	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Ümit Karadeniz	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Alper Kararmaz	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Nihan Yapıcı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Elif Başağan Moğol	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa
Büşra Yetkin Tezcan	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği, Ankara
Mehmet Ali Astarcioğlu	Kardioloji AD, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya
Filiz İzgi Coşkun	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

# İÇİNDEKİLER

■ Preoperatif    ■ İntraoperatif    ■ Postoperatif    ■ Pediyatrik

1. Transfüzyon ve Kanama Açısından Risk Gruplarının Belirlenmesi .....	1
2. Preoperatif Anemi, Tanı ve Tedavisi .....	9
3. Preoperatif Antitrombotik Tedavilerin Düzenlenmesi .....	15
4. Preoperatif Koagülasyon Testleri .....	41
5. Otolog Kan Bağışı Programı .....	49
6. Kan Koruyucu Cerrahi Teknikler .....	55
7. Taze Tam Kan Kullanımı .....	59
8. Antifibrinolitikler .....	63
9. Akut Normovolemik Hemodilüzyon .....	67
10. Heparin - Protamin Yönetimi .....	71
11. Özel Hasta Gruplarında Antikoagülasyon Yönetimi .....	79
12. Kristalloid ve Kolloid Solüsyonların Kullanımı .....	87
13. Minimal İnvaziv Setlerin Kullanımı ve Retrograd Otolog Priming .....	93
14. Ototransfüzyon .....	99
15. Ultrafiltrasyon .....	103
16. Kanama Durdurucular .....	109
17. Kanayan Hasta Yönetimi .....	119
18. Dissemine İntravasküler Koagülopati .....	139
19. Kan Ürünlerinin Özellikleri, Faydaları ve Zararları .....	145
20. Postoperatif Antitrombosit ve Antikoagülan Tedavi Yönetimi .....	153
21. Pediyatrik Hastalarda Kan Yönetimi .....	163

# 1

## TRANSFÜZYON VE KANAMA AÇISINDAN RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ

*Ahmet Hakan Vural - Aslı Demir*

Uygun hastada uygun zamanda yapılan kan ve kan ürünü transfüzyonları hayat kurtarıcı olabilir. Ancak transfüzyonun organ nakline eşdeğer olduğunu unutmamak ve hastaya getirdiği riskleri her zaman göz önünde bulundurmamak önemlidir. Hematokrit veya hemoglobin düzeyleri asla tek başına transfüzyon endikasyonu olarak kullanılmamalıdır. Yetersiz doku oksijenasyonu göstergelerinin hematokrit veya hemoglobin seviyelerinden daha önemli olduğu unutulmamalıdır. <sup>[1]</sup>

**Transfüzyonun temel amaçları aşağıdaki gibi olmalıdır;**

1. Kan hacmini sağlamak, eksilmiş olan kan volümünü ve/veya kan komponentlerini yerine koymak
2. Dokulara oksijen taşınmasını sağlamak
3. Kanama ve koagülasyon bozukluklarını düzeltmek
4. İmmünolojik faktörlerin, çeşitli enzimlerin ve hormonların yerine konması
5. Ekstrakorporeal dolaşım veya kan değişimi sırasındaki uygulamalar olarak sıralanabilir.

**Kan ve kan ürünleri transfüzyonu aşağıdaki klinik sonuçları doğurabilir;** <sup>[2-4]</sup>

1. Hastane yatış süresinin uzaması
2. Mortalite ve morbidite oranlarının artışı
3. Organ fonksiyon bozukluğu
4. Enfeksiyöz komplikasyonlar
5. Transfüzyon komplikasyonları (Febril – Nonfebril)
6. Non-Hodgkin Lenfoma gelişme riskinde artış

### **Kalp cerrahisinde kanama için risk grupları**

Kanamanın kalp cerrahisi hastalarında morbidite ve mortalitenin artmasına yol açtığı iyi bilinmektedir. <sup>[5,6]</sup> Kanama komplikasyonu nedeniyle intraoperatif kan ve kan ürünü transfüzyon oranları artmaktadır. Transfüzyona bağlı komplikasyonlar bir yana, kanama kendi başına böbrek yetmezliğine, nörolojik ve pulmoner komplikasyonlara, sepsis ve ölüme neden olmaktadır. <sup>[7-9]</sup> Kalp cerrahisi sonrasında masif kanama mortaliteyi 8 kat arttırmaktadır. <sup>[5]</sup> İntraoperatif sonuçları olumsuz etkileyen, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini uzatan ve maliyetleri artıran bu klinik durumu öngörmek, önlem almak ve tedavi etmek için bir takım

risk sınıflamaları yapılmıştır. Bu sınıflamalar doğrultusunda yüksek kanama riski olan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi, buna göre intraoperatif multidisipliner yönetim ve tedavi yapılması sonuçları iyileştirecektir.

Kalp cerrahisinde kanamayı önceden tahmin etmek için literatüre sunulmuş çok sayıda risk skorlama sistemleri olmasına rağmen, bugüne kadar hiçbir preoperatif risk puanlama sistemi yaygın olarak kabul edilip uygulanmamıştır. Bu belirsizlik kalp cerrahisinde ciddi kanamanın tanımlaması için de geçerlidir. Kanamanın tanımlanması, cerrahi merkeze, operatöre ve geleneksel yaklaşımlara göre değişiklikler göstermektedir. Çalışmalar içinde çeşitlilik olmakla beraber kanama miktarı, kan ve kan ürünü transfüzyon miktarı, kanamaya bağlı reoperasyon gereksinimi gibi birkaç farklı belirleyici, son nokta olarak kanamayı tanımlamaktadır.

Kanama riskini değerlendirirken hastayla ilişkili (preoperatif faktörler) ve prosedürle ilişkili faktörlerin (intraoperatif faktörler) gruplandırılması kolaylık sağlamaktadır (Tablo 1).<sup>[10]</sup>

Kanama / transfüzyon açısından hastayla ilişkili faktörler	Kanama / transfüzyon açısından prosedürle ilişkili faktörler	Kalp cerrahisinde kanamaya bağlı reoperasyon için risk faktörleri
İleri yaş (>70)	Kanayarak ameliyat yapan cerrah	İleri yaş
Kadın cinsiyet	Uzamış KPB süresi	Düşük VKİ
Düşük VKİ	Reoperasyon	Yüksek Euroscore
Preoperatif anemi	Acil cerrahi	Preoperatif yüksek kreatinin
Preoperatif trombositopeni	Operasyon tipi	Diabetes mellitus
Reoperatif antitrombotik tedavi	KPB sonrası artmış protamin ihtiyacı	Koroner grefleme dışındaki cerrahiler
Preoperatif koagülopati	Artmış cell-saver volümü	Artmış greft sayısı
Preoperatif infarktüs-kardiyojenik şok-konjestif kalp yetmezliği veya kötü sol ventrikül fonksiyonu	İntraoperatif otolog donasyon	Uzamış KPB süresi
Böbrek yetmezliği	KPB sırasında transfüzyon ihtiyacı (en düşük hematokrit düzeyi)	Nonelektif cerrahi
İnsülin bağımlı veya yetişkin başlangıçlı diabetes mellitus	Volüm genişletici olarak polimerize nişasta kullanımı	Preoperatif antitrombotik ilaç kullanımı
Periferik vasküler hastalık	Transfüzyon algoritminin ve yatakbaşı koagülasyon testlerinin eksikliği	
Sepsis	Yoğun bakımda düşük vücut ısısı	
Karaciğer yetmezliği veya hipoalbuminemi		

Tablo 1: Kalp cerrahisinde kanama, transfüzyon ve reoperasyon için risk oluşturan hasta özellikleri. (VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KPB (Kardiyopulmoner baypas))

### **Kalp cerrahisinde kan ve kan ürünü transfüzyonu açısından risk faktörleri**

KPB kullanılan komplike kalp cerrahisi girişimlerinde hastaların yaklaşık % 5-15’inde majör kanama görülür ve masif transfüzyon gerekir.<sup>[11,12]</sup> Israrlı kanama ise morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır. Bu hastalara zamanında yeterli hemostaz sağlanarak, hemodinamik değişkenlikler ve komplikasyonları azaltarak, çok miktarda kan ve kan ürünü

transfüzyonu engellenebilir. Kan ve kan ürünü transfüzyonunun patojen geçirme riski uzun yıllardır bilinmektedir. Bunun yanı sıra non-efektif komplikasyonların daha iyi anlaşılmasıyla kan naklinin artık bir doku nakli olduğu kabul edilmektedir. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve dolaşım yüklenmesi (TACO) nispeten kısa dönemde ortaya çıkan yaşamı tehdit eden önemli komplikasyonlardır. Daha uzun dönemde gözlenen transfüzyon ilişkili immün modülasyon (TRIM), lökosit aracılı immün depresyon, lökosit ve trombosit mikropartikülleri ile kanser ilişkisi gibi korkutucu komplikasyonlar da göz önüne alındığında transfüzyondan kaçınmak en akılcı yaklaşımdır. [13]

Kalp cerrahisinden sonra kanamaya bağlı reoperasyon riski merkezlere göre değişmekle birlikte %2,2-9 oranında olduğu ve mortaliteyi 3-6 kat arttığı gösterilmiştir. [14,15] Kanamaya bağlı reoperasyon için risk faktörlerini (Tablo 1) belirleyen birçok çalışma vardır. [7,14-18] Birçok ulusal ve uluslararası kılavuzda perioperatif antitrombotik ilaç kullanan hastaların yönetimi için öneriler vardır.

Kanıtı dayalı kılavuzların hazır edilmesi, operasyon sırasında ve sonrasında kan ürünlerinin çoğunu tüketen ve kan koruma girişimlerinden en fazla yararlanacak hastaların yüksek risk ve alt gruplarını belirlemek, gerekli planlamanın yapılabilmesi için gerekli olacaktır. Bu amaçla hasta kan yönetiminin önerileri ve kalp cerrahisine yönelik hazırlanmış güncel kılavuzlar günlük pratikte izlem ve yönetimi kolaylaştıracaktır.

## **Kalp ve Damar Cerrahisinde Transfüzyon Riskinin Hesaplanması**

Kalp ve damar cerrahisi operasyonları göreceli olarak yüksek oranda kan ve kan ürünü transfüzyonu gerektiren operasyonlardır. Hasta kan yönetimi modern tıpta artarak kullanılan bir kavramdır ve bunun için ilk adım hastanın bireysel riskini öngörmek ve ardından da bu riski azaltmak için düzenlemeler yapmaktır. Transfüzyon ile sağlık sistemine yüklenen maliyetin artışı da bu skorumaya sistemlerine gereksinimi her geçen gün arttırmaktadır. Kalp ve damar cerrahisi operasyonları için transfüzyon ihtiyacını arttıran birçok bağımsız değişken söz konusudur. Günümüzde birçok araştırmacı mevcut skorumaya sistemlerinin hangisinin ideal olduğunu araştırmaya ve karşılaştırmaya çabalamaktadır. Halen ideal skorumaya sisteminin hangisi olduğu tartışılırken, yeni yürütülen birçok çalışma da vardır. [19]

Transfüzyonun, hemolitik ve hemolitik olmayan birçok yan etkisi bilinmektedir. Transfüzyon kalp cerrahisi operasyonlarında postoperatif ekstübasyon süresinin uzamasına, sepsise, akut solunum sıkıntısı sendromuna, postoperatif sternal yara enfeksiyonuna, böbrek yetmezliğine ve ölüme neden olabildiği tespit edilmiştir. [20]

Bu bölümde transfüzyon için önde gelen risk skoru değerlendirmelerinden bahsedilecektir. Bu skorumaya sistemleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemi planlamak ve riski tespit etmek için kullanılırlar. ACTA-PORT [19], TACK [21], TRUST [22], BRISc [25] gibi skorumaya sistemleri transfüzyon riskinin hesaplanmasına ve tahmin edilmesine olanak sağlar böylece potansiyel olarak preoperatif hazırlık ve operasyon sırasında risk faktörlerinin değerlendirilmesine ve tedbir alınmasına izin verir (Tablo 2,3,4,5). Transfüzyon kararı alırken hastada

gerçekten transfüzyon gereksinimi olup olmadığı, eğer var ise hangi kan ürününe olduğu, hastaya yaklaşık kaç ünite transfüzyon yapılması gerektiği ve verilecek kan veya kan ürününün yarar/zarar oranı mutlaka gözden geçirilmelidir. [26]

Özellik	Kategori	Puan	Özellik	Kategori	Puan
<b>Yaş (Yıl)</b>	< 70	+0	<b>EuroSCORE</b>	< 1	+0
	>70	+1		1	+2
				2	+3
				3	+4
				9+	+5
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	E	+0	<b>Kreatinin (µmol L<sup>-1</sup>)</b>	< 88	+0
	K	+1		88	+1
				177	+3
<b>Hb (g L<sup>-1</sup>)</b>	< 110	+9	<b>VYA (m<sup>2</sup>)</b>	< 1,7	+6
	110	+8		1,7	+4
	120	+6		1,9	+2
	130	+3		2,1	+1
	140	+2		2,3 +	+0
	150 +	+0			
<b>Operasyon</b>	KABG/KAPAK	+2	<b>Toplam Skor</b>		<b>0-30</b>
	Kombine	+5			
	Diğer	+0			

Tablo 2: En son geliştirilen ve kullanılmaya başlanılan ACTA-PORT skorlama sistemidir. Toplam risk puanının her bir değeri ile ilişkili tahmin edilen transfüzyon riski hesaplanmıştır. ACTA-PORT da skor 0-14 ise ortalama transfüzyon 0 ünite, 15-19 ise 1 ünite, 20-24 ise 2 ünite, 25-30 ise ortalama transfüzyon 3 ünite olarak ön görülmektedir. (Hb: Hemogloblin, VYA: Vücut yüzey alanı, KABG (Koronar arter baypas greftleme)

TRACK Skoru	Skor
Yaş > 67	6
Kilo < 60 kg (kadın) < 85 kg (erkek)	6
Kadın Cinsiyet	4
Kompleks Cerrahi	7
Hematokrit	% 40 altındaki her değer için 1 puan

Tablo 3: TRAC (Transfusion Risk and Clinical Knowledge) [21] Sınır değer olan 13 ve üzerinde ise transfüzyon için yüksek riskli grup olarak değerlendirilmektedir.



TRUST Skoru	Skor
Hb < 13,5 g/dl	1
Kilo < 77 kg	1
Kadın Cinsiyet	1
Yaş > 65	1
Acil Kalp Cerrahisi	1
Geçirilmiş Kalp Cerrahisi	1
Kombine Prosedürler	1

Tablo 4: TRUST (Transfusion Risk Understanding Scoring Tool) <sup>[22]</sup> 5 ana kategoriye ayrılmıştır, 4 ve üzeri skor transfüzyon için yüksek riski işaret eder. (Hb: Hemogloblin)

BRiSc Skoru	0 puan	1 puan
Cerrahi öncelik	Elektif	Acil/öncelikli
Cerrahi tipi	KABG/tek kapak	Diğer tüm cerrahiler
Aort kapak hastalığı	Yok	Darlık / yetmezlik / her ikisi
VKI	≥25	≤25
Yaş	<75	>75

Tablo 5: BRiSc (Papworth Bleeding Risk Score) <sup>[25]</sup> Bu skorlama sisteminde 0 puan alan hastalar düşük risk, 1 - 2 puan alan hastalar orta risk, 3 puan ve üzeri alan hastalar yüksek riskli grup olarak değerlendirilir. Risk skoru yüksek olan hastalarda artmış erken postoperatif kanama sıklığı artmıştır (2 ml/kg/saat eşliğinin üzerinde kanama). (VKI: Vücut kitle indeksi, KABG: Koroner arter baypas greftleme.)

	KLEİN ve ark.[19] ACTA-PORT (2017)	GOUDÉ ve ark. [24] (2015)	RANUCCI ve ark.[21] TRACK (2009)	ALGHAMDI ve ark.[22] TRUST (2006)	KARKOUTI ve ark. [23] (2006)
<b>Transfüzyon</b>	≥ 1 ES	≥ 1 ES	≥ 1 ES	≥ 1 ES	≥ 5 ES
<b>Hasta sayısı</b>	N 20036	N 33960	N 8989	N 11113	N 10667
<b>Merkez</b>	İngiltere 10 merkez	İngiltere 3 İtalya 1merkez	İtalya 1 merkez	Kanada 1 merkez	Kanada 1 merkez
<b>Risk faktörleri</b>	.Yaş .Cinsiyet .Hemogloblin .VYA .Euroscore .Kreatinin .Cerrahi türü	.Yaş .Cinsiyet .Preop İABP .Komorbid durum .Kreatinin .Geçirilmiş cerrahi .Elektif operasyon .Preop şok	.Yaş .Kilo .Hematokrit .Cinsiyet .Cerrahi türü	.Yaş .Cinsiyet .Kilo .Hemogloblin .Elektif operasyon .Kreatinin .Geçirilmiş cerrahi .Cerrahi türü	.Yaş .VYA .Hemogloblin .Trombosit sayısı .Preop şok .Kompleks prosedür .Yüksek kan kaybı .Elektif operasyon .Redo cerrahi .TPZ, KKZ
<b>Sonuç</b>	0-14 - 0 ünite 15-19 - 1 ünite 20-24 - 2 ünite 25-30 - 3 ünite transfüzyon gerekebilir	Ortak ve geçerli risk faktörlerinin tespiti	<13 düşük risk  >13 yüksek risk	0 - temel risk 1 - düşük risk 2 - orta risk 3 - yüksek risk 4/8- çok yüksek risk	≤ 2, 5 düşük risk  >4,5 masif transfüzyon için yüksek risk

**Tablo 6: Aşağıdaki tabloda skorlama sistemlerinin gelişimi, ana hatları ve geniş serilerde yapılan bazı çalışmalar toplu halde verilmiştir. (ES: Eritrosit süspansiyonu, VYA: Vücut yüzey alanı, İABP: İntraaortik balon pompası, TPZ: Pıhtılaşma zamanı, KKZ: Kanama zamanı**

Bu bölümdeki amacımız transfüzyonu azaltarak mortaliteyi, morbiditeyi ve maliyeti azaltmak için yeni geliştirilen risk skoru ve öngörü sistemlerini tartışmak idi. Bu amaç için preoperatif hasta optimizasyonu sağlaması, kan koruma stratejilerini değerlendirmesi, intraoperatif uygulama ve tekniklerin düzenlenmesi ve postoperatif önlemlerin alınması ile ilgili kanıta dayalı öneriler meslektaşlarımıza sunulmaya çalışıldı. Transfüzyonun azaltılması için yapılacak çalışmalar çok yönlü bir takım çalışması gerektirir ve bir dizi ayrı önlem ve düzeltmeden oluşur. Başarılı bir kan koruma programındaki ana faktör, cerrahlar, anestezi uzmanları ve perfüzyonistler arasındaki yakın iş birliği ve takım çalışmasıyla sağlanacaktır. Tıp dünyasında henüz ideal bir skorlama sistemi üzerinde fikir birliği yoktur. Yukarıda sıralanan kanama skoru hesaplama yöntemlerinde birtakım eksiklikler ve geliştirilmesi gereken noktalar olabilir. Bu eksiklikler arasında retrospektif dosya taramasının yapılması, bölgesel ve irksal özelliklere bağlı değişkenler, cerrahi prosedürlere ait veya preoperatif standardizasyon kusurları sayılabilir. Bununla birlikte ideal bir değerlendirme sisteminin kolay ulaşılabilir, akılda kalan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olması gerekliliği unutulmamalıdır. En son geliştirilen ve kullanılmaya başlanılan ACTA-PORT skorlama sistemidir. Bu sistemde hasta için preoperatif öngörü, hastaya ait özellikler gibi değişkenler kolay kullanılabilir şekilde sınıflandırılmış ve alınan skora göre postoperatif transfüzyon ihtiyacı tahmin edilmiştir. ACTA-PORT skoru, kalp cerrahi geçiren hastalarda transfüzyon riskini öngörmeye güvenilir bir araç gibi görünmektedir.

Önümüzdeki günlerde her bir skorlama sistemi için prospektif geniş serilerin sonuçlarının karşılaştırılması ideal skorlama sisteminin bulunmasında rol oynayacaktır. Hangi sistem olursa olsun her şekilde bir öngörücü skorlama sisteminin kullanılması transfüzyon riskini mortalite ve morbiditeyi azaltacağı açıktır. Kalp cerrahisinde kanamayı ve transfüzyonu azaltan önlemler klinik sonucu iyileştirir ve maliyeti düşürür. Unutulmamalıdır ki etkin kan yönetimi, kalp cerrahisinde yüksek kaliteli bakımın, düşük mortalitenin önemli bir bileşenidir. [27]

### **Kaynaklar**

1. Wilkerson DK, Rosen AL, Gould SA, Sehgal LR, Sehgal HL, Moss GS. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of myocardial metabolism in anemia. *J Surg Res* 1987; 42: 629-34.
2. Spahn DR, Theusinger OM, Hofmann A. Patient blood management is a win-win: a wake-up call. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6): 889-92.
3. Cohen J, Kagan I, Hershovici R, Bursztein-De Myttenaere S, Makhoul N, Samkohvalov A, et al. Red blood cell transfusions--are we narrowing the evidence-practice gap? An observational study in 5 Israeli intensive care units. *J Crit Care.* 2011; 26(1):1-6.
4. Garfinkle MI, Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2013 Apr 5;164(2):151-7.
5. Karkouti K., Wijesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44: 1453-62.
6. Murphy GJ, Reeves B, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, post-operative morbidity and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544-52.
7. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery baypas surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004;78:527-34.
8. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53 :781-94.
9. Murphy G, Angelini G. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2323-34.
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(5 Suppl):27-86.
11. Iström U, Levin LÅ, Ståhle E, Friberg O. Cost analysis of re-exploration for bleeding after coronary artery baypas graft surgery. *Br J Anaesth* 2012;108(2):216-22.
12. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 29;358(22):2319-31.

13. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):543-51.
14. Kristensen KL, Rauer LJ, Mortensen PE, Kjeldsen BJ. Reoperation for bleeding in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(6):709-13.
15. Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann Thorac Surg* 2008;86(5):1557-62.
16. 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(4):442-7.
17. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):1037-46.
18. Biancari F, Mariscalco G, Gherli R, Reichart D, Onorati F, Faggian G, et al. Variation in preoperative antithrombotic strategy, severe bleeding, and use of blood products in coronary artery bypass grafting: results from the multicentre E-CABG registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes,* 2018; 4(4): 246-57.
19. Klein AA, Collier T, Yeates J, Miles LF, Fletcher SN, Evans C et al. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery on behalf of the Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. *British Journal of Anaesthesia.* 2017; 119 (3): 394-401.
20. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44: 1453-62.
21. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox sanguinis* 2009; 96: 324-32.
22. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion* 2006; 46: 1120-9.
23. Karkouti K, O'farrell R, Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53: 781-94.
24. Goudie R, Sterne JA, Verheyden V, Bhabra M, Ranucci M, Murphy GJ. Risk scores to facilitate preoperative prediction of transfusion and large volume blood transfusion associated with adult cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 114: 757-66.
25. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P et al. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011; 39 : 924-31.
26. Vengelen-Tyler V (ed). *Noninfectious Complications of Blood Transfusion.* In: *Technical Manual.* 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 558-9.
27. Engoren MC, Habib RH, Zacharias AA, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2002; (74-4): 1180-6.

# 2

## PREOPERATİF ANEMİ, TANI VE TEDAVİSİ

*Aslı Demir - Ertekin Utku Ünal*

### **Preoperatif Anemi; Tanımı, Düzeltilmesi ve Klinik Etkileri**

Perioperatif dönemde kalp hastalarına verilen sağlık hizmetleri kan ve kan ürünleri yönetimi açısından multidisipliner, multimodal ve interaktif bir program üzerinden sağlanır. Bu program, aneminin ve koagülasyon durumunun preoperatif optimizasyonu, perioperatif kan kaybının en aza indirilmesi ve aneminin toleransını içerir.

Anemi, kalp cerrahisi planlanan bireylerde sık görülen bir komorbid durumdur ve elektif kalp cerrahisi planlanan hastaların %25-40'ında bulunmaktadır. <sup>[1-4]</sup> Perioperatif dönemde karşılaşılan anemi, yoğun bakım ve hastanede yatış süresinin uzaması, postoperatif komplikasyonlar ve mortalitenin artması için bağımsız bir risk faktörüdür. Perioperatif kan transfüzyonu gereksinimi için güçlü bir öngördürücüdür. <sup>[5]</sup> Perioperatif anemi ve allojenik kan transfüzyonu önlenebilir cerrahi riskler olarak değerlendirilebilir çünkü hem anemi hem de transfüzyon kötü sonuçlara katkıda bulunmaktadır. <sup>[5]</sup>

### **Preoperatif Anemi Tanımı ve Tedavisi**

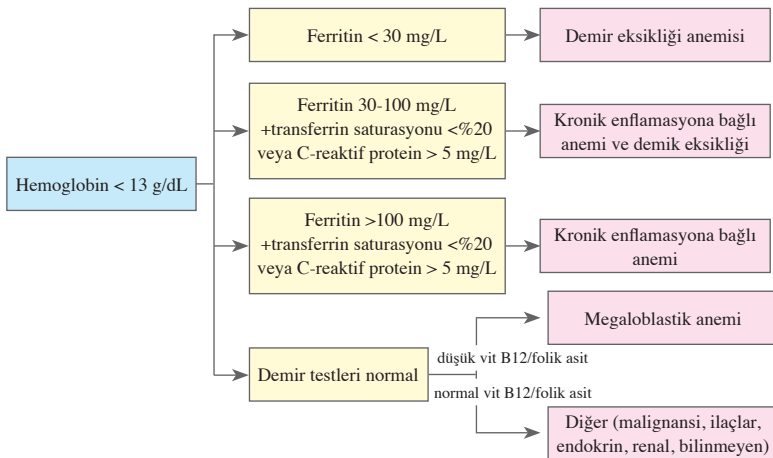
Dünya Sağlık Örgütüne göre aneminin tanımı, kırmızı kan hücrelerinin (RBC'ler) ve bunların oksijen taşıma kapasitelerinin, vücudun fizyolojik ihtiyacına yetmeyeceği düşünüldüğü değerdir, bu değerler erkekler için 13 g/dl ve gebe olmayan kadınlar için 12 g/dl altındaki düşük hemogloblin düzeyleridir. <sup>[6]</sup> Ancak yapılan çalışmalarda kadın ve erkek ayırımı yapılmaksızın 13 g/dl'nin eşik olarak kabul edilmesi gerektiği öne sürülmüştür. <sup>[7]</sup>

Majör elektif cerrahi ve/veya ameliyat sırasında 500 ml ve üzerinde kan kaybı beklenen hasta grubu için listeye alınan tüm hastalar anemi açısından değerlendirilmelidir. İdeal olarak tetkik ameliyattan 4-6 hafta önce yapılmalıdır. Perioperatif dönemde karşılaşılan en sık anemi nedeni hemoatopoez için gerekli olan bazı elementlerin eksikliğidir. Hematinik eksiklik olarak adlandırılan bu durumun en sık karşılaşılan nedeni demir eksikliği anemisidir. Bu nedenle preoperatif dönemde hastaların demir durumu açısından değerlendirilmesi uygundur. Serum ferritin düzeyinin 30 mg/l'in altında olması mutlak demir eksikliğinin tanımlanmasında kullanılan en duyarlı ve spesifik testtir. Bununla birlikte, enflamasyon durumunda (C-reaktif protein>5mg/l) ve/veya transferrin doygunluğunun %20'nin altında olması durumunda, 100 mg/l'nin altındaki serum ferritin seviyesi, demir eksikliğinin göstergesidir. Ameliyattan 6-8 hafta önce tespit edilmesi durumunda oral demir preparatları (40-60 mg günlük veya -80-100 mg gün yüksek doz) ile replasman tedavisi yapılabilir ancak intravenöz demir tedavisinin perioperatif dönemde uygulanmasının etkin ve güvenilir olduğuna dair yeterince veri yoktur.<sup>[7]</sup> İntravenöz demir, oral demire cevap vermeyen veya intoleransı olan hastalarda veya demir eksikliği tanısından sonraki 6 hafta içinde ameliyat planlarsa ilk tedavi seçeneği olarak

kullanılmalıdır. [7,8] Anemi eşlik etsin veya etmesin demir eksikliği varlığı tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Tedavi ile, gerek hücrel fonksiyonlarda önemli yer tutan enzimatik reaksiyonların düzgün işlemesi, gerekse tedaviyi takip eden 2-4. günlerde meydana gelmesi beklenen retikülosit artışı ile hastanın hematopoezinin optimizasyonunu sağlar. Bu açıdan elektif cerrahiler haricinde, 1-2 gün içinde operasyon planlanan kritik hastalarda dahi intravenöz demir tedavisinin hücrel fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bilinmektedir. Planlanan cerrahiye 2 haftadan az süre kalan durumlarda uygulanan iv demir tedavisinin transfüzyon ihtiyacını, akut böbrek hasarı riskini, hastanede yatış süresini ve enfeksiyonu azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. [1,9,10] Preoperatif dönemde kullanılan 1000 mg tek doz maltoz içeren iv demir preparatları ile yapılan bir çalışmada (PROTECT çalışması) ise kalp cerrahisi sonrası kan düzeylerinin normale dönüşünün daha hızlı olduğu ve ilacın yan etki profilinin masum olduğu saptanmıştır. [11] İntravenöz demir tedavisi, demir eksikliğine bağlı anemide (enfamasyon ile veya değil) demir depolarının tamamlanması ve Hb artışı için yüksek oranda etkilidir. Verilecek olan IV demir dozu;

$$\text{Toplam demir eksikliği (mg)} = (\text{Hedef Hb} - \text{Bazal Hb [g/dL]}) \cdot 2.4 \cdot \text{Vücut Ağırlığı [kg]} + 500^{[12]}$$

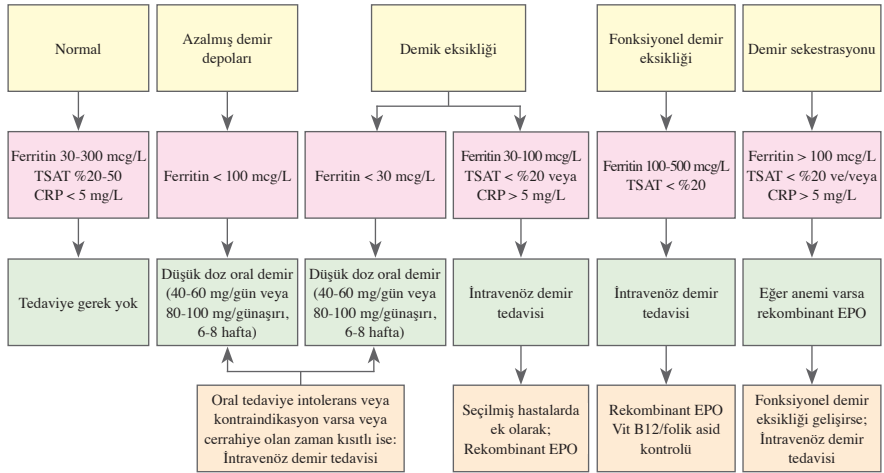
formülü ile hesaplanabilir. Klinik pratikte çoğu cerrahi hasta için 1000-1500 mg'lık doz tek veya iki bölünmüş dozda yaklaşık 1 saatlik yavaş infüzyon ile verilmelidir. Çoğu hastada 3 gün içerisinde kendini iyi hissetme hali ve hızlı bir Hb cevabı ortaya çıkmaktadır (5 günde %50, 10-14 günde %75 ve 3 haftada maksimum artış). [13] Sonuç olarak preoperatif dönemde aneminin tanı ve tedavisi için eğer mümkünse uygun zamana kadar cerrahinin ertelenmesi düşünülmelidir. Acil veya öncelikli cerrahi girişim durumunda süreden bağımsız olarak elektif cerrahi ile aynı şekilde anemi tedavisine başlanmış olması uygundur. Preoperatif aneminin daha az rastlanan nedenlerinden olan vitamin eksiklikleri, enflamatuvar patolojiler, renal hastalıklar ve ilaçlar gibi diğer etiyolojik faktörlerin incelenmesi ve bunlara yönelik tedavi yaklaşımları için gerekli kliniklerle görüşülmesi de preoperatif hazırlık döneminin aşamalarındandır. Preoperatif aneminin sınıflaması için oluşturulan algoritma Resim 1'de özetlenmiştir.



Resim 1: Preoperatif aneminin sınıflaması.

Eritropoietik-stimule edici ajanlardan biri olan Eritropoietin (EPO) hasta kan yönetimi programlarında allojenik kan transfüzyonlarını azaltmak amacıyla önerilmektedir. [14,15] EPO demir eksikliğine bağlı olmayan anemide veya kan transfüzyonunu kabul etmeyen hastada eritrosit hacmini arttırmak amacıyla veya renal yetmezlik gibi pre/post operatif anemi riskinin yüksek olduğu hastalarda kullanılmaktadır. [16,17] Çalışmalarda preoperatif EPO verilen hastalarda kan transfüzyonu ihtiyacının yarı yarıya azaldığını, EPO veya demir replasmanı ile transfüzyon oranlarının ve hastanede kalış sürelerinin daha az olduğu saptanmıştır. [18-20]

Özet olarak, saf demir eksikliği anemisi dışındaki patolojilerde EPO tedavisi (beraberinde demir tedavisi ile veya değil) postoperatif transfüzyon gereksinim azaltmak konusunda bazı seçilmiş hasta gruplarında yararlı olabilir. Karşılaşılan diğer nutrisyonel eksikliklerin de replase edilmesi gerektiği açıktır. Demir replasmanı ve EPO uygulamaları Resim 2’de özetlenmiştir.



**Resim 2: Demir replasmanı ve Eritropoietin uygulamalarını gösteren algoritma. (CRP: C-reaktif protein, EPO: eritropoietin, TSAT: transferrin saturasyonu)**

Kalp cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif anemi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu- nu en aza indirmeyi amaçlayacak şekilde tanımlanmalı, değerlendirilmeli ve yönetilmelidir. Tedavideki amaç 13 g/dl üzerinde hemogloblin değeri olmalıdır. Bu sayede transfüzyon ile ilişkili mortalite, morbidite, yoğun bakım ve hastanede kalma süresinin artması gibi kompli- kasyonların azaltılması hedeflenmelidir.

### **Aneminin klinik etkileri**

Preoperatif anemi; kan ve kan ürünleri ihtiyacının artması, komplikasyonlar ve ölüm ile ilişkili olarak kalp cerrahisi sonrası klinik durumun kötüleşmesinden sorumlu faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. [21-24] Diğer taraftan intraoperatif transfüzyon riskinin de anemi ile kuvvetli olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. [2,23,25] Elektif kalp cerrahisi geçiren

10589 hastanın 2715'inin (%26) anemik olduğu ve bu hastalarda kan ürünü transfüzyonun ve reoperasyon, uzamış ventilasyon, renal yetmezlik, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve ölüm gibi komplikasyonların anemik olmayan hastalara göre belirgin olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. [2] Başka bir metaanalizde ise yine aneminin mortalite, akut böbrek hasarı ve enfeksiyon ile ilişkili olduğu, anemik hastalarda cerrahi sırasında ve sonrasında transfüzyon ihtiyacının 5 kat arttığı ortaya konmuştur. [3]

Preoperatif anemi, erişkin kalp cerrahisinde kullanılan 3 risk sınıflandırmasına göre operatif mortalite için risk faktörü olarak düşünülmemiştir. Avrupa kalp cerrahisi risk değerlendirme için kullanılan skorlama sistemi (EuroSCORE), Torasik Cerrahiler Derneği(STS), ve Avrupa Kardiyo-Torasik Cerrahi Derneği (EACTS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından kabul edilen yaş, kreatinin ve ejeksiyon fraksiyonu gibi sınıflamalar içinde anemi bulunmamaktadır. [26] Ancak ilginç olan aslında 1996 yılında Higgins ve ark. tarafından anemi bir risk faktörü olarak önerilmektedir. [27] Her ne kadar güncel sistemlerde risk faktörü olarak yer almasa da, preoperatif anemi, koroner arter baypas greft cerrahisinde sonucun bir belirleyicisi olarak spesifik çalışmalarda postoperatif morbidite ve mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Preoperatif anemi, kalp cerrahi hastalarında ileri yaş, kadın cinsiyet, küçük vücut yüzey alanı, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, kararsız anjina ve diğerleri dahil olmak üzere diğer birçok komorbidite ve risk faktörü ile ilişkilidir. [28,29] Bu, aneminin “başlı başına” bir risk faktörü mü yoksa bu komorbiditelere yol açmasından dolayı bir risk faktörü mü olduğunu netleştirmek için yetersiz görülmüştür. [26] Özellikle bunu araştırmak için planlanan bir araştırmada ise orta-şiddetli preoperatif anemi, yetişkin kalp ameliyatlarında majör morbidite ve operatif mortalite için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu bulgu preoperatif aneminin kalp cerrahisinde istenmeyen olayları belirlemedeki rolünü doğrulamaktadır. [26]

## **ÖNERİLER**

### *Preoperatif anemi tanısı*

1. Preoperatif anemi ve demir eksikliğinin tanınması ve perioperatif bakımın bu bağlamda planlanması uygundur.
2. Tedavi edilmemiş anemi hastalarında elektif cerrahinin anemi tanısı ve tedavisi açısından ertelenmesi uygundur.
3. Hasta anemik olmasa dahi ferritin düzeylerinin araştırılması yüksek riskli bazı hastalarda yararlı olabilir.

### *Preoperatif anemi tedavisi*

1. Preoperatif anemi tedavisinde hemoglobin düzeyinin her iki cinsiyet için de  $\geq 13$  g/dl şeklinde hedeflenmesi uygundur.
2. Preoperatif demir replasmanı yapılması uygundur.
  - Demir eksikliği bulunan anemik veya anemik olmayan hastalarda cerrahi 6-8 hafta ertelenebilecek ise oral demir replasman tedavisi başlanması uygundur.



- Oral demir tedavisine cevap vermeyen ve bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda veya cerrahi tedavi 6 haftadan daha kısa sürede planlanan hastalarda intravenöz demir tedavisi yararlı olabilir.
  - Anemik olmayan hastada preoperatif eritropoietin tedavisi yapılması yüksek riskli bazı hastalarda yararlı olabilir.
  - Anemik hastada preoperatif demir + eritropoietin tedavisi yapılması bazı hastalarda yararlı olabilir.
3. Diyet takviyeleri (vitamin B12/D, folik asid gibi) bazı hastalarda yararlı olabilir.
  4. Anemik hastada rutin preoperatif eritrosit transfüzyonu yapılmamalıdır.
  5. Preoperatif otolog kan donasyonu yapılacak hasta gruplarında (nadir kan grupları, yeterli kan stoğu, vb.) demir replasmanı ve eritropoietin tedavisi yararlı olabilir.

### **Kaynaklar**

1. Hogan M, Klein AA, Richards T. *The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery.* *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47(2):218-226.
2. Dai L, Mick SL, McCrae KR, Houghtaling PL, Sabik JF, 3rd, Blackstone EH, et al. *Preoperative Anemia in Cardiac Operation: Does Hemoglobin Tell the Whole Story?* *Ann Thorac Surg* 2018;105(1):100-107.
3. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. *Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery.* *Br J Surg* 2015;102(11):1314-1324.
4. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN, Richards T. *The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit.* *Anaesthesia* 2016;71(6):627-635.
5. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. . *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study.* *The Lancet* 2011; 378: 1396-407
6. World Health Organization. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.* WHO/ NMH/NHD/MNM/11.1. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (accessed 28/04/2016)
7. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liumbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. *International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency.* *Anaesthesia*. 2017 Feb;72(2):233-247.
8. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Zozek-Langenecker S, et al. 'Fit toffy': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115:15-24
9. Yoo YC, Shim JK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. *Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery.* *Anesthesiology* 2011;115(5):929-937.
10. Blaudszun G, Butchart A, Klein AA. *Blood conservation in cardiac surgery.* *Transfus Med* 2018;28(2):168-180.
11. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. *Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer(R)) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial).* *Vox Sang* 2015;109(3):257-266.
12. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. *Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload.* *J Clin Pathol* 2011;64(4):287-296.

13. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96(3):823-833.
14. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;53(1):79-111.
15. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):944-982.
16. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesth* 2013;30(6):270-382.
17. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)* 2012;7(4):229-241.
18. Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, Scott MJ, Gehrie EA, Frank SM, et al. Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2019, epub.
19. Yanagawa B, Rocha RV, Mazine A, Verma S, Mazer CD, Vernich L, et al. Hemoglobin Optimization for Coronary Bypass: A 10-Year Canadian Multicenter Experience. *Ann Thorac Surg* 2019;107(3):711-717.
20. Weltert L, Rondinelli B, Bello R, Falco M, Bellisario A, Maselli D, et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion* 2015;55(7):1644-1654.
21. Matsuda S, Fukui T, Shimizu J, Takao A, Takanashi S, Tomoike H. Associations between preoperative anemia and outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2013;95(3):854-860.
22. Cutrell JB, Barros N, McBroom M, Luby J, Minhajuddin A, Ring WS, et al. Risk factors for deep sternal wound infection after cardiac surgery: Influence of red blood cell transfusions and chronic infection. *Am J Infect Control* 2016;44(11):1302-1309.
23. Engoren M, Schwann TA, Habib RH, Neill SN, Vance JL, Likosky DS. The independent effects of anemia and transfusion on mortality after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2014;97(2):514-520.
24. Aydınlı B, Demir A, Güçlü ÇY, Bölükbaşı D, Ünal EU, Koçulu R, et al. Hematological predictors and clinical outcomes in cardiac surgery. *J Anesth* 2016;30(5):770-778.
25. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, Spies C, Schmidt K, Gombotz H, et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(5):1412-1420.
26. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensity-matched analysis. Ranucci MI, Di Dedda U, Castelveccchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. *Ann Thorac Surg*. 2012 Oct;94(4):1134-41.
27. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, and Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients (A clinical severity score) . *JAMA*. 1992; 267: 2344–2348
28. Zindrou D, Taylor KM, and Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002; 359: 1747–1748
29. Kulier A, Levine J, Moser R. et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007; 116: 471–479

# 3

## PREOPERATİF ANTİTROMBOTİK TEDAVİLERİN DÜZENLENMESİ

Taner Şen - Serkan Ertugay

### GİRİŞ

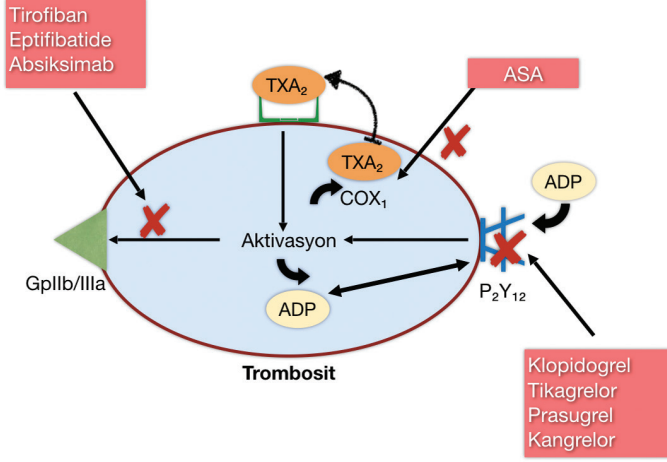
Son 20 yılda invaziv kardiyoloji ve stent teknolojilerinin hızlı bir şekilde gelişmesi ile artık daha fazla sayıda hastaya stent ve koroner girişim işlemleri uygulanmaktadır. Koroner girişimlerin artması daha fazla ve daha güçlü antitrombotik ve antikoagülan ilaç kullanma ihtiyacını beraberinde getirmiştir. Akut koroner sendrom ile başvuran ve koroner stent işlemi yapılan hastaların yaklaşık %10'unda aynı yatışta açık kalp cerrahisi gerekmektedir.<sup>[1]</sup> Antitrombotik veya antikoagülan ilaçların preoperatif kesilmesi koroner ve iskemik olayları artırırken, kesilmeden cerrahi uygulanması kanama ve beraberinde kan transfüzyonunda artış ile ilişkilidir. Kanama ve kan transfüzyonu perioperatif morbidite ve mortaliteyi artırıp koroner arter bypass greftlemenin (KABG) uzun dönem faydasını azaltmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Bu hastalarda antitrombotik tedavi ile majör kanama arasındaki hassas dengeyi korumak için antitrombotik ilaç seçimi, cerrahi zamanlaması ve KABG öncesi ve sonrası ilaç stratejisine karar verilmesi gerekmektedir. Kardiyak cerrahiye gidecek bir hastada sorulması ve cevaplanması gereken 3 soru vardır; Cerrahi acil mi? Hastanın bireysel iskemi ve kanama riski ne? Köprüleme tedavisi gerekir mi?

Bu ortak görüş raporunun amacı kardiyak cerrahiye gidecek ve antitrombotik veya antikoagülan kullanma endikasyonu olan hastaların yönetiminde Kardiyoloji, Kalp damar cerrahisi ve Anesteziyoloji arasında ortak bir yaklaşım ve strateji oluşturmaktır.

### A. Antitrombotik ilaçlar

Eski Mısır'da ve Hipokrat tarafından söğüt ağacı yapraklarının ağrı kesici özelliklerinden dolayı kullanıldığı bilinmektedir. Ağrı kesici ve antiinflamatuvar özelliğe sahip söğüt ağacının yaprağındaki salisin maddesi 1828 yılında bulunmuş ve 1897 yılında asetilsalisilik asit (ASA) haline getirilmiştir. 1899 yılında da Aspirin® adıyla piyasaya çıkartılmış etki mekanizması ancak 1971 yılında John Robert Vane tarafından ortaya konmuştur. ASA trombosit içindeki siklooksijenaz 1 (COX<sub>1</sub>) enzimini geri dönüşsüz olarak inhibe ederek tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) oluşumunu bloke eder ve trombosit agregasyonunu trombositin ömrü boyunca inhibe eder. Trombosit üzerindeki diğer bir reseptör ADP reseptörü (P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>)'dir. 2000 yılından sonra hayatımıza giren klopidogrel, prasugrel, tikagrelor ve kangrelor ile ikili antitrombotik ilaç tedavi (İATT) dönemi başlamıştır. Bu ilaçlar P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> reseptörünü bloke ederek trombositin

aktivasyonunu ve aggregasyonunu inhibe ederler. En sık kullanılan antitrombosit ilaçların etki mekanizması Şekil 1’de gösterilmiştir. Klopidoğrel ve prasugrel geri dönüşsüz, tikagrelor ve kangrelor ise geri dönüşlü olarak  $P_2Y_{12}$  reseptörünü bloke ederler (Tablo 1). ASA ve  $P_2Y_{12}$  inhibitörlerinin ikili kullanımı ile trombosit daha etkili bir şekilde inhibe edilmiş olur.



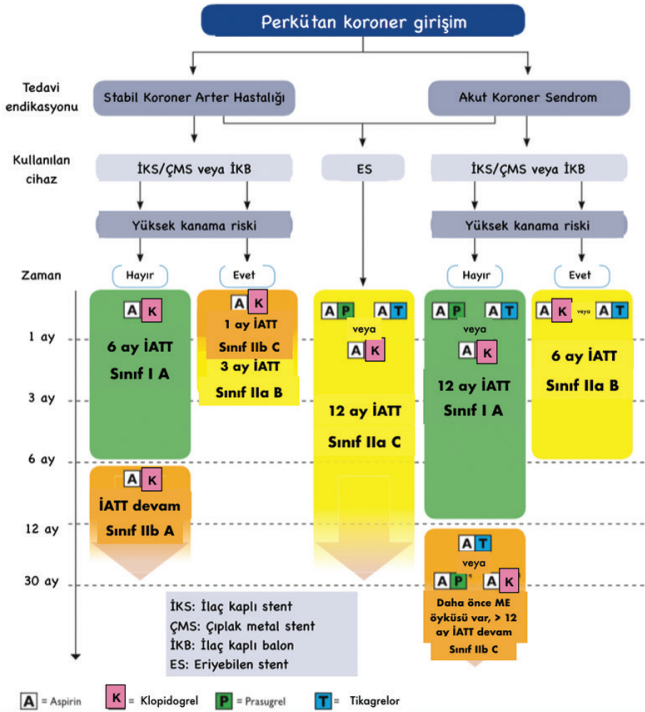
**Şekil 1:** Asetilsalisilik asit ve  $P_2Y_{12}$  inhibitörlerinin trombosit üzerindeki etki mekanizması. TXA<sub>2</sub>: Tromboksan A<sub>2</sub>; ADP: adenosin difosfat; ASA: Asetilsalisilik asit; COX<sub>1</sub>: Siklooksijenaz 1 enzimi

	Klopidoğrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor
Sınıf	Tienopiridin	Tienopiridin	Trizolprimidin	ATP analogu
Geri dönüş	Geri dönüşsüz	Geri dönüşsüz	Geri dönüşlü	Geri dönüşlü
Aktivasyon	Ön ilaç	Ön ilaç	Aktif ilaç	Aktif ilaç
Etki başlaması	2-4 saat	30 dk	30 dk	2 dk
Etki süresi	3-10 gün	7 gün	5 gün	1-2 saat
Majör cerrahi öncesi bırakılma süresi	5 gün	7 gün	3 gün	1 saat

Tablo 1.  $P_2Y_{12}$  inhibitörlerinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri.

## Al. Perkütan koroner girişim sonrası ikili antitrombosit tedavi kullanım süreleri

2017 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından koroner arter hastalığında ikili antitrombosit tedavi kılavuzu yayımlanmıştır. Yeni jenerasyon ilaç kaplı stentlerin, eski jenerasyon ilaç kaplı stentler ve çıplak stentlere kıyasla yüksek etkinlik ve güvenilirliğe sahip olması nedeniyle bu kılavuzda çıplak metal stent ve ilaç kaplı stent için kullanılan ayrı İATT süreleri kaldırılarak, tedavi stratejisinden bağımsız standart süreler haline getirilmiştir. Kararlı koroner arter hastalığı nedeniyle koroner işlem yapılan hastalarda gerek yeni jenerasyon ilaç kaplı stent gerek çıplak metal stent gerek ise ilaç kaplı balon kullanılsın (tedavi stratejisinden bağımsız) yüksek kanama riski yoksa (PRECISE DAPT skoru <25) 6 ay kesintisiz İATT (ASA+klopidogrel) (Sınıf I), yüksek kanama riski var ise 3 ay (Sınıf IIa) veya 1 ay (Sınıf IIb) İATT verilmesi önerilmektedir. Eğer akut koroner sendromdan (AKS) dolayı perkütan koroner girişim (PKG) uygulanacak ise tedavi stratejisinden bağımsız, yüksek kanama riski yok ise (PRECISE DAPT skoru <25) 12 ay kesintisiz İATT (ASA +prasugrel/tikagrelor/klopidogrel) (Sınıf I), yüksek kanama riski varsa (PRECISE DAPT skoru >25) 6 ay ikili antitrombosit tedavi (ASA +prasugrel/tikagrelor/klopidogrel) (Sınıf IIa) önerilmektedir (Şekil 2).<sup>[4-7]</sup>



**Şekil 2:** Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda klinik başvuru ve kanama riskine göre ikili antitrombosit ilaç tedavi süreleri (İATT), ME: Miyokart enfarktüsü

## A2. Tromboz ve Kanama riskinin belirlenmesi

Stent implantasyonundan sonra İATT'nin erken kesilmesi stent trombozunun en güçlü öngördürücüsü olup tromboz riski, PKG ile cerrahi zamanı arasındaki süre kısaltıkça daha da artmaktadır. [8]

İlk jenerasyon ilaç kaplı stentlerde (İKS) özellikle İATT'nin kesilmesi sonrası geç stent trombozu ve ölüm riskinde artış izlenmiştir. [9,10] Bu durum kılavuzlara İKS implantasyonu sonrası daha uzun İATT kullanım önerisini beraberinde getirmiştir. İkinci jenerasyon stentlerde daha ince strut kalınlığı ve biyouyumlu polimer teknolojisi ile endotelial kaplanma ve fonksiyonel düzelleme artmıştır. İkinci jenerasyon stentler ile yapılan çalışmalar çıplak metal stent (ÇMS) ve ilk jenerasyon İKS'lere kıyasla daha iyi güvenlik ve etkinliğinin olduğunu ortaya koymuştur. [11-14] Bunun sonucunda yeni kılavuzlarda İATT süresi kullanılan stent tipinden bağımsız olarak hastanın klinik durumuna ve kanama riskine göre belirtilmiştir. Perio-peratif dönemde de özellikle stent ilişkili trombotik komplikasyon riski için zaman sınırı stent tipinden bağımsız olarak ilk 6 aydır. [15]

**Tablo 2: PKG sonrası trombotik riskin belirlenmesi**

DÜŞÜK RİSK (<%1)+	ORTA RİSK (%1-5)+	YÜKSEK RİSK (>%5)+
BAP sonrası >4 hafta	BAP sonrası 2-4 hafta arası	BAP sonrası ≤ 2 hafta
ÇMS/İKS sonrası > 6 ay	ÇMS/İKS sonrası 3-6 ay arası	★ÇMS/İKS sonrası ≤ 3 ay
AKS veya kompleks PKG sonrası >12 ay	AKS veya kompleks PKG sonrası 6 - 12 ay arası (Stent tromboz öyküsü, uzun stent, çoklu stent , bifurkasyon stentleme, stent içi stent, KTO stentleme, ana koroner stentleme, son patent damar stentleme)	AKS veya kompleks PKG sonrası <6 ay (Stent tromboz öyküsü, uzun stent, çoklu stent, bifurkasyon stentleme, stent içi stent, KTO stentleme, ana koroner stentleme, son patent damar stentleme)

+30 günlük kardiyovasküler ölüm ve MI içeren iskemik olaylar  
ÇMS: çıplak metal stent; İKS: ilaç kaplı stent; MI: miyokart infarktüsü; PKG: perkütan koroner girişim; BAP: balon anjiyoplasti; KTO: kronik total oklüzyon  
★ Özellikle <1 ay

**Tablo 3: İkilî antitrombosit ilaç kullanan ve kardiyak cerrahiye gidecek hastaya yaklaşım**

Hemorajik Risk	Cerrahi türü	Trombotik risk		
		Düşük	Orta	Yüksek
Düşük	-	-	-	-
Orta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kapak tamiri</li> <li>Mini-torakotomi,</li> <li>TA-TAVI</li> <li>TAo-TAVI</li> <li>KABG</li> <li>Kapak replasmanı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASA devam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektif cerrahi ise ertele</li> <li>ASA devam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektif cerrahi ise ertele</li> <li>ASA devam</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor 3 gün</li> <li>Klopidogrel 5 gün</li> <li>Prasugrel 7 gün önce kes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor 3 gün</li> <li>Klopidogrel 5 gün</li> <li>Prasugrel 7 gün önce kes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor 3 gün</li> <li>Klopidogrel 5 gün</li> <li>Prasugrel 7 gün önce kes</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>24-72 saat içinde yüklemeye ile tekrar başla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24-72 saat içinde yüklemeye ile tekrar başla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24-72 saat içinde yüklemeye ile tekrar başla</li> </ul>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Köprülemeyi düşün</li> </ul>
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redo cerrahi</li> <li>Endokardit cerrahisi</li> <li>Başarısız PKG sonrası KABG</li> <li>Aort diseksiyonu</li> <li>Aortik cerrahi</li> <li>Ekstrakorporeal süresi&gt;120dk cerrahi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASA devam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektif cerrahi ise ertele</li> <li>ASA devam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektif cerrahi ise ertele</li> <li>ASA devam</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor 3 gün</li> <li>Klopidogrel 5 gün</li> <li>Prasugrel 7 gün önce kes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor 3 gün</li> <li>Klopidogrel 5 gün</li> <li>Prasugrel 7 gün önce kes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor 3 gün</li> <li>Klopidogrel 5 gün</li> <li>Prasugrel 7 gün önce kes</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>24-72 saat içinde yüklemeye ile tekrar başla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24-72 saat içinde yüklemeye ile tekrar başla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24-72 saat içinde yüklemeye ile tekrar başla</li> </ul>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Köprülemeyi düşün</li> </ul>

TA: Transapikal, TAo: Transaortik TAVI: Transkatater aort kapak replasmanı, KABG: Koroner arter baypas greftleme, ASA: Asetilsalisilik asit, PKG: Perkütan koroner girişim

Kardiyak cerrahiye gidecek hastalarda perioperatif tromboz ve kanama riskinin belirlenmesi hastanın antitrombosit ve antikoagülan tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Bu ortak görüş raporunda trombotik risk; stent tipinden bağımsız olarak (ÇMS veya İKS), PKG'den cerrahiye kadar geçen süre<sup>(16)</sup>, koroner lezyonun anjiyografi özellikleri<sup>(17)</sup>, klinik özellikler<sup>(18,19)</sup> temel alınarak düşük, orta ve yüksek risk olacak şekilde tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).<sup>[20]</sup>

İATT kullananlarda yapılacak kardiyak cerrahinin tipine göre kanama riski orta ve yüksek riskli olan hastaların, tromboz riskine göre İATT ilaç yönetimi ile ilgili öneriler Tablo 3 gösterilmiştir.<sup>[21,22]</sup>

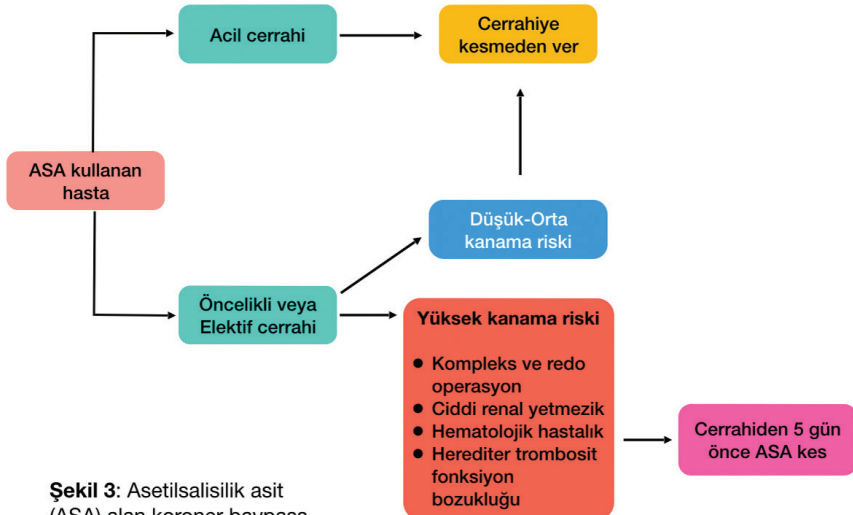
### A3. Asetilsalisilik asit kullanan hastaya yaklaşım

Primer ve sekonder korumada ASA, mortaliteyi, miyokart enfarktüsünü (ME) ve inmeyi azaltmakta ancak kanama riskini beraberinde getirmektedir.<sup>[24,25]</sup> Birçok randomize kontrollü çalışmada KABG öncesi ASA'nın mortaliteye olan yararı gösterilememiştir.<sup>[26-28]</sup> Yakın zamanda yapılan 13 çalışmayı içeren bir metaanalizde, KABG uygulanacak hastalarda preoperatif ASA ile plasebo tedavileri kıyaslanmıştır. ASA'nın perioperatif ME riskini azalttığı ancak ölüm riskini azaltmadığı, ilk 24 saatteki kanama miktarı, kan transfüzyonu ve cerrahi olarak tekrar açma gerekliliğini arttırdığı saptanmıştır.<sup>[29]</sup> 2016 yılında yapılan ATACAS çalışmasında ise 2100 hasta, KABG öncesi ASA 100 mg ve plasebo kollarına ayrılmış, ASA'nın

plaseboya kıyasla ölüm ve trombotik olay riskini azaltmadığı bunun yanında kanama riskini de arttırmadığı bulunmuştur. [30] Bir diğer meta analizde, 12 randomize kontrollü çalışma ile 28 gözlemsel çalışma değerlendirilmiş, KABG öncesi verilen ASA'nın her dozunda perioperatif mortaliteyi azalttığı, 160 mg altındaki dozda ME sıklığını azalttığı, ancak her dozda postoperatif kanamayı arttırdığı saptanmıştır. Kanamaya bağlı reoperasyonda artış olmadığı ve 160 mg altındaki dozlarda kan transfüzyonu ihtiyacı doğurmadığı görülmüştür. [31]

2014 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) bu konuda bir uzman görüş raporu yayınlanmıştır. KABG planlanan hastalarda düşük doz 75-160 mg ASA'nın kesilmeden devamı (Sınıf I şeklinde) önerilmiştir. Yüksek kanama riski olan ve kan transfüzyonunu reddeden hastalarda bireysel iskemi ve kanama riskine göre ASA'nın 3-5 gün önceden kesilebileceği sınıf I olarak önerilmiştir. [32] 2017 yılında Avrupa Kardiyoloji Toraks Cerrahlar Birliği (EACTS), yetişkin kalp cerrahisine gidecek hastaların perioperatif medikasyon düzenlenmesi için bir kılavuz yayınlamıştır. ASA'nın perioperatif dönemde devam edilmesi (Sınıf IIa) önerilmiştir. Eğer koroner dışı kardiyak cerrahiye gidecekse, kan transfüzyonunu reddediyorsa veya tekrar açmayı gerektirecek yüksek kanama riski var ise 5 gün önceden kesilmesi (Sınıf IIa) önerilmiştir. [33]

Hastanın postoperatif kanama riski ile perioperatif iskemi riskinin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Kompleks ve redo cerrahi, ciddi renal yetersizlik, hematoloji hastalık ve herediter trombosit fonksiyon bozuklukları kanama riskini artırırken, akut koroner sendrom, yakın zamanda stent implantasyonu (1 ay içinde), yakın zamanda tromboembolik olay, kötü anjiyografik durum iskemi riskini arttırmaktadır. [34,35] Şekil 3 'te ASA kullanan ve koroner cerrahiye gidecek hastaya yaklaşım algoritması gösterilmiştir.



**Şekil 3:** Asetilsalisilik asit (ASA) alan koroner baypass cerrahisine gidecek hastaya yaklaşım



#### A4. İkili antitrombosit ilaç kullanan hastaya yaklaşım

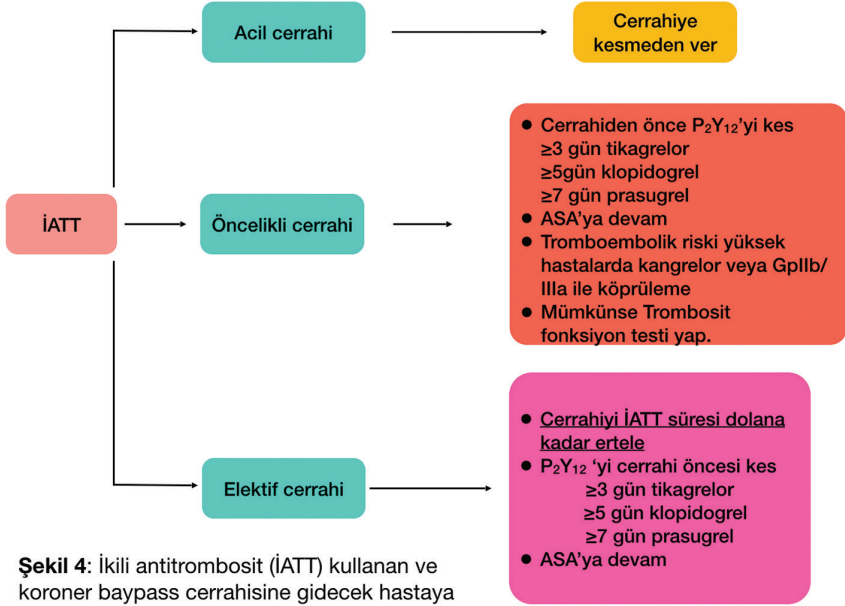
Akut koroner sendrom sonrası ASA ve P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü (klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel) kombinasyonu trombotik komplikasyon riskini azaltır. [36,37] Eğer klopidogrel yerine yeni jenerasyon P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kullanılırsa (tikagrelor/prasugrel) trombotik komplikasyon riski daha azalırken spontan veya cerrahi kanama riski artar. [38,39] AKS'den cerrahiye kadar geçen süre, İATT'nin cerrahi öncesi kesilmesi sonucu gelişebilecek olayların en önemli belirleyicisidir. Stent yerleştirilmesinden sonraki ilk 6 ay, cerrahiye giden hasta için tromboz riskinin en yüksek olduğu dönemdir. [40]

İATT süresi klinik duruma ve hastanın kanama riskine göre değişiklik gösterir. İATT'nin cerrahiye kadar devam etmesi postoperatif kanama riskini, transfüzyonu ve kanama için tekrar açma riskini artırır. Gözlemsel çalışma ve meta analizler sonucunda P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörlerinin elektif kardiyak cerrahi öncesinde kesilmesi önerilmektedir. P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kesilince ASA tedavisinin kesintisiz devam etmesi gerekir. Acil durumlarda tromboembolik risk ile peroperatif kanama riskinin karşılaştırılması ve buna göre strateji belirlenmesi gerekir. Trombosit inhibe edici etkileri ve farmakokinetik özellikleri farklı olduğundan dolayı ilaçların kesme süreleri de değişkendir. CURE çalışmasında klopidogrelin >5 gün önceden kesilmesinin kanama riskini arttırmadığı saptanmıştır. TRITON\_TIMI 38 çalışmasında ise KABG grubunda yüksek kanama insidansı nedeniyle prasugrel'in 7 gün önceden kesilmesi önerilmektedir. Tikagrelor'un 3 veya 4 gün önceden kesilmesinin kanama komplikasyonlarını arttırmadığı gösterilmiştir. P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kesilmesi sonrası ASA'nın cerrahiye kadar kesintisiz devam edilmesi ise birçok çalışmada önerilmektedir. [41-47]

2014 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) uzman görüş raporunda P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kullanan KABG gidecek hasta için cerrahinin klopidogrel kesilmesinden 5 gün, prasugrel kesilmesinden 7 gün sonraya ertelenmesi sınıf I öneri olarak sunulmaktadır. 2017 yılında Avrupa Kardiyotorasik Cerrahlar Birliği (EACTS) kılavuzuna göre ise İATT kullanan ve acil olmayan cerrahiye gidecek hastalarda ilaçların aynı sürelerde kesilmeleri önerilmekte olup öneri düzeyi sınıf IIa olarak verilmiştir. [33,48]

Eğer cerrahi acil değilse İATT'nin klinik duruma ve kanama riskine göre önerilen süreler boyunca kesintisiz kullanılması ve cerrahinin bu sürenin sonuna ertelenmesi önerilir. Ertelemeyecek operasyonlar için ise aşağıdaki önerilere uyulması tavsiye edilir (Şekil 4).

1. ASA'ya kesintisiz devam edilmeli
2. Orta derece tromboz riski olan hastalar için (düşük kanama riski olan hastalar hariç) tikagrelor için 3 gün, klopidogrel için 5 gün, prasugrel için ise 7 gün önceden kesilmesi önerilir.
3. Yüksek tromboz riski olan hastalar için ise kanama riskine göre strateji belirlenmelidir. Eğer kanama riski düşük ise, İkili antitrombosit tedavi kesilmeden işlemin yapılması, eğer kanama riski orta-ciddi ise vaka bazlı kalp ekibi tarafından değerlendirilmesi ve gerekirse köprüleme tedavisi ile operasyona verilmesi önerilir.



**Şekil 4:** İkili antitrombosit (İATT) kullanan ve koroner baypass cerrahisine gidecek hastaya yaklaşım, ASA: Asetilsalisilik asit

#### A5. Kimlere köprüleme tedavisi yapılmalı?

Eğer köprüleme tedavisi planlanmış ise köprü için muhakkak bir antitrombosit ajan kullanılması, fraksiyone olmamış heparin (UFH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) gibi heparin türevlerinin köprü tedavisi için kullanılmaması önerilir. [49] Klinik kullanımda olan ve intravenöz kullanılan antitrombosit ajanlar, P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kangrelor ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü tirofiban ve eptifibatide'dir (Tablo 4). Ülkemizde sadece tirofiban bulunmaktadır. Kangrelor bir P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörüdür. Renal yol ile elimine olmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Çok kısa yarı ömrü (3-6 dk.) ile P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> reseptörüne geri dönüşlü olarak bağlanır ve kesildikten sonra 1 saat içinde trombosit fonksiyonlarının geri dönmesine olanak sağlar. [50,51]

Tirofiban ve eptifibatide gibi hızlı etkili glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve kangrelor gibi çok kısa etkili P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü, yüksek trombotik riskli olan hastalarda köprüleme tedavisi için klinik araştırmalarda çalışılmıştır. [52-54] 2014 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin uzman görüş raporunda yüksek trombotik riskli hastalarda kangrelor sınıf 1 , GpIIb/IIIa inhibitörleri ise sınıf IIb endikasyon ile köprüleme tedavisi olarak önerilmektedir. [32] 2017 yılında Avrupa Kardiyolojik Cerrahlar Birliği (EACTS) kılavuzuna göre hem kangrelor hem de GPIIb/IIIa inhibitörleri yüksek iskemi riskli olan hastalarda sınıf IIb ile köprüleme tedavisinde önerilmiştir. [33]

Köprüleme tedavi stratejisinin, yüksek trombotik riski olan (oral antitrombosit tedavinin güvenle kesilemediği, özellikle son 30 gün içinde koroner olay geçirmiş hastalarda), ertelene-meyecek cerrahi gerektiren ve kanama riski yüksek olan hastalara uygulanmasını önermek-teyiz.

**Tablo 4: Köprülemede kullanılabilir kısa etkili antitrombosit ilaçlar.**

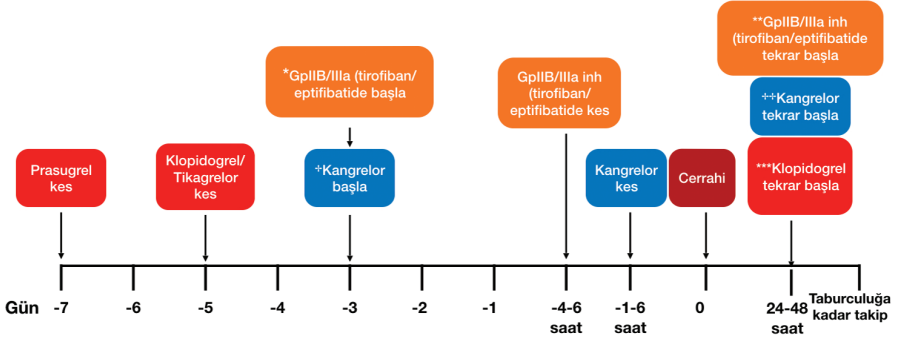
	Tirofiban	Eptifibatide	Kangrelor
Etki başlaması	Hemen	Hemen	Hemen
Potent trombosit inhibisyonu	2 saat	2.5 saat	3-5 dakika
Etkinin sonlanması	4-6 saat	4-6 saat	1 saat
P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> spesifik	Hayır	Hayır	Evet
Doz (bolus yok)	0.1 µg/kg/dk (Kreatinin klirensi <50ml/dk ise 0.05µg/kg/dk)	2.0 µg/kg/dk( Kreatinin klirensi <50ml/ dk ise 1.0µg/kg/dk)	0.75 µg/kg/dk (Böbrek yetersizliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur)

KABG cerrahisine giden hastalara kangrelor köprülemesi ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, kangrelor infüzyonu ile plaseboya kıyasla trombosit inhibisyonunun devam ettiği ve bunun da düşük trombotik olay ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kangrelor infüzyonu ile cerrahi öncesi majör kanamalarda artış gözlenmemiştir. [54]

Oral P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kesildikten sonra P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibisyonu bir süre devam ettiği için kangrelor infüzyonuna klopidogrel/tikagrelor kesildikten 2-3 gün sonra ve prasugrel kesildikten 3-4 gün sonra başlaması gerekir. Cerrahiden 1-6 saat önce kangrelor kesilebilir.

Alternatif olarak GpIIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban ve eptifibatide) köprüleme tedavisinde kullanılabilir. Kangrelora kıyasla daha yavaş etkisini kaybeder ve hedef olarak P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> reseptörünü almaz. Renal yol ile atılırlar ve renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirirler. Köprülemede GpIIb/IIIa inhibitörleri ile ilgili yapılmış bir çalışma olmadığından dolayı AKS veya PKG'de kullanılan ilaç dozları uygulanır. GpIIb/IIIa inhibitörü infüzyonuna klopidogrel/tikagrelor kesildikten 2-3 gün sonra ve prasugrel kesildikten 3-4 gün sonra ve cerrahiden 3 gün önce başlaması ve cerrahiden 4 saat önce (Kreatinin klirensi <50ml/dk ise 8 saat) kesilmesi gerekir (Şekil 5 ve Şekil 6).

## Kesintisiz devamlı ASA



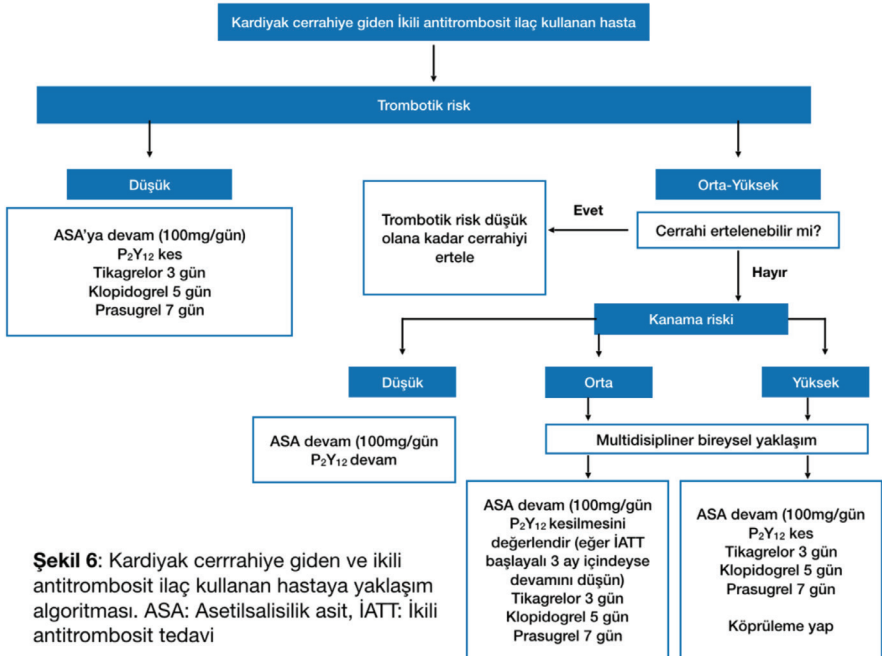
\* P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> kesilmesinden 72 saat içinde bolus dozu olmadan  
Tirofiban: 0.1 µg/kg/dk (Kreatin klirensi <50ml/dk ise 0.05µg/kg/dk);  
Eptifibatide: 2.0 µg/kg/dk (Kreatin klirensi <50ml/dk ise 1.0µg/kg/dk)

\* \* Oral alıyorsa  
++ Oral alıyorsa

\*\*\* 24-48 saat içinde oral alm başlarken 300-600 mg yüklem dozunu takiben 75 mg/gün idame, prasugrel veya tikagrelor tercih edilmemelidir

+ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> kesilmesinden 72 saat içinde bolus dozu olmadan  
0.75 µg/kg/dk (Böbrek yetersizliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur) minimum 48 saat maksimum 7 güne kadar)

**Şekil 5:** İkili antitrombotik tedavi alan hastada köprüleme algoritması. ASA: Asetilsalisilik asit



**Şekil 6:** Kardiyak cerrahiye giden ve ikili antitrombotik ilaç kullanan hastaya yaklaşım algoritması. ASA: Asetilsalisilik asit, İATT: İkili antitrombotik tedavi

## B. Antikoagülan ilaçlar

Antikoagülan ilaçlar başlıca atriyal fibrilasyonda (AF), mekanik kapak varlığında, intrakardiyak trombüs durumunda, derin ven trombozu-emboli, iskemik atak veya inmede kullanılmaktadır. Warfarin yaklaşık 50 yıldır antikoagülasyon amacıyla kullanılmaktadır. Ancak warfarinin dar terapötik aralık, ilaç ve gıda etkileşimleri, ilaca kişilerarası varyasyon ve doz takip zorunluluğu gibi birçok kısıtlılıkları ve kullanım zorlukları mevcuttur. [55] Ancak halen mekanik kapak protezi olan veya orta-ciddi romatizmal mitral darlığı ile birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastaların tedavisinde warfarin elimizdeki tek seçenektir. Warfarin, vitamin K (vit K) redüktaz enzim kompleksini karaciğerde bloke ederek vit K'nın redükte formunun oluşumunu bozarak vit K bağımlı koagülasyon faktörlerinin (FII, FVII, FIX ve FX) gamma karboksilasyonunu ve aktive olmasını engeller. [56]

2010 yılından itibaren sırasıyla dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi yeni oral antikoagülan ilaçlar kullanıma girdi. Bu yeni oral antikoagülanlar vit K'dan bağımsız ve direkt olarak trombini (dabigatran) veya Faktör Xa'yı (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) inhibe ederek antikoagülasyon sağlar. Avantajları, daha tahmin edilebilir antikoagülasyon sağlamaları, monitörizasyon gerektirmemeleri ve ilaç-ilacı/ilacı-gıda etkileşiminin daha az olmasıdır.

### B1. Antikoagülan kullanan hastanın trombotik riskinin belirlenmesi

Trombotik risk antikoagülan tedavinin endikasyonu ile ilişkilidir. Mekanik kalp kapağı, AF veya venöz tromboemboli endikasyonları için eğer yıllık arteriyel ve venöz tromboemboli riski >%10 ise yüksek, %5-10 arasında ise orta, <%5 ise düşük risk olarak sınıflandırılır (Tablo 5). [22,57]

**Tablo 5: Antikoagülan kullanan hastada trombotik riskin belirlenmesi**

Risk	Antikoagülasyon Endikasyonu		
	Mekanik kalp kapağı	Atriyal fibrilasyon	Venöz tromboembolizm
Yüksek	Mitral kapak Triküspit kapak (biyolojik kapak dahil) Aortik kapak monoleafler Son 6 ay içinde inme/GİA	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru 7-9 Son 3 ay içinde inme/GİA Romatizmal mitral kapak hastalığı	Yeni VTE (son 3 ay içinde) Ciddi trombofilili (homozigot FV Leiden, protrombin20210,protein C,protein S veya antitrombin eksikliği,çoklu defektler, antifosfolipid sendromu)
Orta	Aortik kapak+1 risk faktörü: AF, inme/GİA> 6 ay önce,DM,KKY, Yaş>75	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 5-6 >3 ay önce inme/GİA	Son 3-12 ay içinde VTE Ciddi olmayan trombofilili (heterozigot FV Leiden veya protrombin 20210A mutasyonu) Tekrarlayan VTE VTE+ aktif kanser
Düşük	Risk faktörleri olmadan aortik kapak	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 1-4 inme /GİA öyküsü yok	>12 ay önce VTE

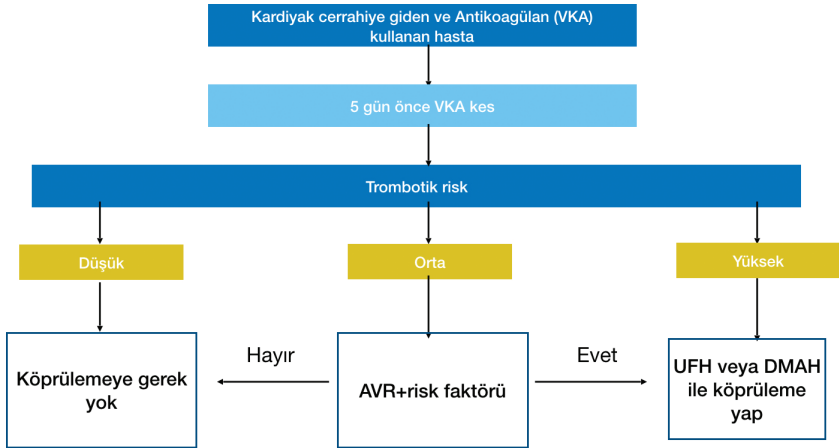
AF, atriyal fibrilasyon, DM, diabetes mellitus; KKY, kalp yetersizliği; GİA, geçici iskemik atak; VTE, venöz tromboembolizm.  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 1 puan kalp yetersizliği, hipertansiyon,diabetes mellitus, kadın cinsiyeti, yaş 65-74 ve vasküler hastalık (periferik arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı,veya komplike aortik plak ve 2 puan yaş ≥ 75 ve inme öyküsü, GİA veya periferik emboli

## B2. Warfarin kullanan hastaya yaklaşım

Vitamin K antagonisti (VKA, Warfarin) kullanan hastalarda elektif cerrahiden 5 gün önce kesmek, INR değerini 1,5 altına düşürmek gereklidir. Acil veya öncelikli cerrahiye gidecek hastalarda VKA etkisi protrombin kompleks konsantresi(PCC) veya taze donmuş plazma (TDP) verilerek geri çevrilir.

VKA kullanan hastalara cerrahi öncesi heparin ile köprüleme tedavisinin trombotik olayları azaltmadan kanamayı artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlılığı düşük tromboemboli riski olan hastaları (mekanik kapağı olan, son 3 ay içinde inme öyküsü olan hastaların dışlanması ve ortalama CHADS<sub>2</sub> skoru 2.3) ve düşük kanama riski olan hastaları içermesidir (BRIGDE çalışması).<sup>[58,59]</sup>

UFH veya DMAH ile köprüleme yapılıp yapılmaması kararı altta yatan hastalığın iskemik riskine bağlıdır. Preoperatif köprüleme perioperatif kanama riskini artırdığından kardiyak cerrahiye giden ve antikoagülan kullanan hastalarda köprüleme tedavisi sadece yüksek tromboembolik riske sahip hastalarda yapılmalıdır. Köprüleme yapılacak hastalar; mitral mekanik protez, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru > 6 olan AF, romatizmal ortaciddi mitral darlıkla beraber AF, son 3 ay içinde iskemik inme ve venöz tromboemboli gibi akut trombotik olay yaşayan yüksek tromboembolik riske sahip olan hastalardır. Orta trombotik riske giren hastalarda hastanın bireysel risklerine göre karar verilmelidir. Aortik protez kapağı varlığı, orta riskli grupta olup en az bir risk faktörü daha varsa köprüleme tedavisi verilebilir. 2017 yılında Avrupa Kardiyotorasik Cerrahlar Birliği kılavuzunda köprülemede UFH uygulanması sınıf I, DMAH uygulanması ise sınıf IIa endikasyon ile önerilmektedir. Köprüleme yapılacak hastalarda UFH işleminden 6 saat önce DMAH ise son dozu operasyondan en az 24 saat önce yapılmış olmalıdır (Şekil 7 ve Şekil 8).<sup>[33,60,61]</sup>



**Şekil 7:** Kardiyak cerrahiye gidecek ve antikoagülan kullanan hastaya yaklaşım algoritması.

OAK: Oral antikoagülan, AVR: Aort kapak replasmanı, UFH: Fraksiyone olmuş heparin, DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, VKA: Vitamin K antagonisti

### B3. Yeni nesil vitamin K bağımlı olmayan direkt oral antikoagülan kullanan hastaya yaklaşım

Direkt oral antikoagülanlar (DOAK) potent, 1-3 saat içinde zirve etkisine ulaşan hızlı etkili ilaçlardır. Hızlı antikoagülan etkisi DMAH ile benzerdir. Bu yüzden genellikle köprüleme gerektirmezler. Kardiyak cerrahiye giden ve dabigatran kullanan hastanın son dozunu kreatin klirensine (KrKl>80, KrKl 50-80 ve KrKl<50) göre sırasıyla 48 saat, 72 saat ve 96 saat önce alması önerilir. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban kullanan hastalar için kreatin klirensinden bağımsız, son dozun kardiyak cerrahiden en az 48 saat önce alınmış olması gerekir (Tablo 6, Tablo 7 ve Şekil 8).<sup>[62]</sup>

**Tablo 6: Kardiyak cerrahiye gidecek ve yeni nesil vit K bağımlı olmayan direkt oral antikoagülan (DOAK) kullanan hasta için cerrahi öncesi ilaç kesim süreleri.**

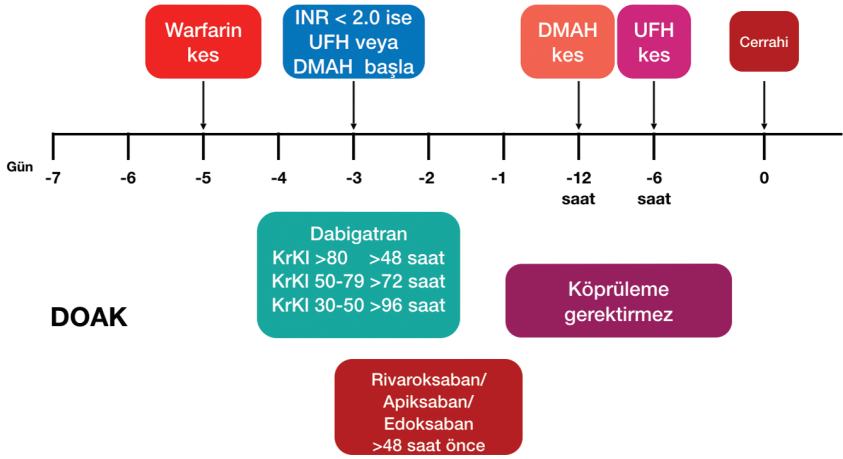
KrKl: Kreatin klerensi

	Dabigatran	Apiksaban-edoksaban-rivaroksaban
KrKl $\geq$ 80 ml/dk	$\geq$ 48 saat	$\geq$ 48 saat
KrKl 50-80 ml/dk	$\geq$ 72 saat	$\geq$ 48 saat
KrKl 30-50 ml/dk	$\geq$ 96 saat	$\geq$ 48 saat
KrKl 15-30 ml/dk	Endike değil	$\geq$ 48 saat
KrKl <15 ml/dk	Endike değil	Endike değil

**Tablo 7: Vitamin K bağımlı olmayan, oral direkt oral antikoagülanların (DOAK) farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri**

Parametre	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
<b>Hedef</b>	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa
<b>Oral biyoyararlanım</b>	6	60-80	50	62
<b>Dozlama</b>	Sabit günde iki kez	Sabit günde tek doz	Sabit günde iki kez	Sabit günde tek doz
<b>Ön ilaç</b>	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
<b>Yarı ömür(saat)</b>	12-17	5-13	9-14	9-11
<b>Tmax (saat)</b>	3	3	3	2-4
<b>Plazma proteinlerine bağlanma</b>	%34-35	%92-95	%87	%40-59
<b>Atılım</b>	%80	2/3 karaciğer 1/3 böbrek	%25 böbrek %75 feçes	%50 renal %50 karaciğer
<b>Karaciğer metabolizması CYP3A4 etkileşimi</b>	Hayır	Evet	Minimal	Evet
<b>Yiyeceklerle emilim</b>	Etki yok	%39 daha fazla	Etki yok	%6-22 daha fazla

## VKA



**Şekil 8:** Kardiyak cerrahiye gidecek ve oral antikoagülan kullanan hastada köprüleme algoritması  
UFH: Fraksiyone olmamış heparin, DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, VKA: Vitamin K; antagonisti, DOAK: Direkt oral antikoagülan, KrKl: Kreatin Klirensi

## Kaynaklar

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
2. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1608-16.
3. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: The deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(2):478-85.
4. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M et al. A. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: Results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1267-74.
5. Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent . compared with early-generation drugeluting stents: A prospective cohort . study. *Circulation* 2012;125:1110-21.



6. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of . Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: Executive summary. *Eur Heart J* 2015;36:2608–20.
7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
8. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803–9.
9. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159–68.
10. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1092–102.
11. Mahmoud AN, Shah NH, Elgendy IY, Agarwal N, Elgendy AY, Mentias A et al. Safety and efficacy of second-generation drug-eluting stents compared with bare-metal stents: An updated meta-analysis and regression of 9 randomized clinical trials. *Clinical Cardiology*,2018; 41(1):151–8.
12. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O et al; NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242–52.
13. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G et al; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805–15.
14. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G et al; PRODIGY Investigators. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:20–8.
15. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462–72.
16. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.

17. Heestermans AA, van Werkum JW, Zwart B, van der Heyden JA, Kelder JC, Breet NJ, et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2385-93.
18. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006;113:2803-9.
19. Van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1399-409.
20. Banerjee, S., Angiolillo, DJ., Boden, WE., Murphy, JG., Khalili, H., Hasan, AA. et al. Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017; 69(14): 1861–70.
21. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, et al.; Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society for Cardiac Surgery (SICCH); Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE); Italian Association of Hospital Surgeons (ACOI); Italian Society of Surgery (SIC); Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI); Lombard Society of Surgery (SLC); Italian Society of Maxillofacial Surgery (SICMF); Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics (SICPRE); Italian Society of Thoracic Surgeons (SICT); Italian Society of Urology (SIU); Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT); Italian Society of Periodontology (SIdP); Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia (FIS-MAD); Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia (AOGOI); Society of Ophthalmology Lombardia (SOL). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention.* 2014;10(1):38-46.
22. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al.; Expert reviewers. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(7):553-64.
23. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622–32.
24. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324:71–86.
25. Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;347:1309-17. Topol EJ. Aspirin for bypass surgery: from taboo to new standard of care. *N Engl J Med.* 2002;347:1359-60.

26. Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old anti- thrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):93–108.
27. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, Szczeklik M, Szczeklik W, Dropinski J, et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):791–6.
28. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, Stęcel T, Mazur W, Wojakowski W, et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(1):204–9.
29. Hastings S, Myles P, McLroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;115:376–85.
30. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et al. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374:728-37.
31. Aboul-Hassan SS, Stankowski T, Marczak J, Peksa M, Nawotka M, Stanislawski R, et al. The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: a systemic review and meta- analysis. *J Card Surg.* 2017;32(12):758-74.
32. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1510–4.
33. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5-33.
34. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, et al. Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:583 – 90.
35. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg* 2011;91:1780 – 90.
36. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
38. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
39. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH et al. Bleeding complications with the P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933–44.

40. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, et al. Antiplatelet therapy and outcome in patients undergoing surgery following coronary stenting: Results of the surgery after stenting registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89:13–25.
41. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–8.
42. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:672–84.
43. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:849–56.
44. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy* 2008;28:376–92.
45. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V, Tekkis P, Foale R, Casula R et al. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart* 2006;92:531–2.
46. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517–92.
47. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761–81
48. Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1510–4.
49. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation.* 2013;128:2785–98.
50. Franchi F, Rollini F, Muñiz-Lozano A, Cho JR, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1279–91.
51. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, French WJ, Price MJ, Saucedo JF, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:44–55.

52. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104: 285 – 91
53. Alshawabkeh LI, Prasad A, Lenkovsky F, Makary LF, Kandil ES, Weideman RA, et al. Outcomes of a preoperative "bridging" strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thienopyridine administration. *EuroIntervention*. 2013;9: 204–11.
54. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2012;307:265 – 74.
55. Hawkins D. Limitations of traditional anticoagulants. *Pharmacotherapy*. 2004;24:62-5.
56. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:160-98.
57. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:326-50
58. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.
59. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015;131:488–94.
60. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I et al. Brief communication: preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med* 2007;146:184–7.
61. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88.
62. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507

## Acil Cerrahi Gerekliliğinde Medikasyon Düzenlenmesi

Kalp cerrahisi öncesi kanama yönetiminde medikasyon düzenlenmesi en önemli aşamalardan biridir. Elektif vakalar için ilaçların kesilme zamanları önceki kısımlarda verilmiştir. Bu bölümde acil veya olası en kısa zamanda operasyona alınması planlanan hastalar için ilaçların nasıl yönetileceği konusunda bilgiler verilecektir.

Acil, hiç beklenmeden operasyona alınan hastalarda (aort diseksiyonu, kardiyojenik şok-taki miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği tablosunda kapak hastalıkları vb.) yapılabilecek ilk iş ilaç etkisinin antidot ajanlar ile geri çevrilmesidir. Ancak bazı ilaçlar için bu mümkün olmamaktadır. Bu bölümde aktif kullanımda olan veya yakın zamanda kullanıma girecek antidotlar verilecektir.

Bunun yanında olası en erken zamanda operasyona alınacak hastalarda ilaçların rezidüel etkisi monitörize edilerek kanama riskinin düştüğü zaman saptanabilir. Bu durum özellikle  $P_2Y_{12}$  inhibitörleri için geçerlidir. Bu amaçla en sık Trombosit Fonksiyon Testleri (TFT) kullanılır. Bu bölümde TFT ve tromboelastografi (trombosit haritalama) gibi yatak başı testlerden bahsedilecektir.

### Antitrombosit İlaçlar:

#### Asetilsalisilik Asit (ASA):

ASA gerek elektif gerek acil vakalarda kesilmesi önerilmemektedir. <sup>(1,2)</sup> Özellikle trombotik riski olan hastalarda (özellikle  $P_2Y_{12}$  inhibitörleri kesilmiş) koruyucudur. Her ne kadar ASA kullanımı postoperatif drenaj miktarını artırsa da bu etki göz ardı edilebilir. <sup>(3)</sup> ASA etkisini ortadan kaldıran antidot ajan bulunmamaktadır. Bu hastalarda -cerrahi olmayan- kanama varlığında ampirik veya tromboelastografi rehberliğinde trombosit süspansiyonu verilebilir. ASA'nın rezidüel etkisi TFT saptanabilir.

#### $P_2Y_{12}$ İnhibitörleri:

$P_2Y_{12}$  inhibitörleri (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) artık perkütan koroner girişim öncesi ve sonrasında trombotik olayları önlemek için kullanılan en güçlü silahlardır. Bu potent etkinlik beraberinde kanama riskini getirmektedir. Özellikle acil veya erken cerrahi uygulanacak hastalarda postoperatif kanama miktarını ve kan ürünü kullanımını belirgin artırmaktadır. <sup>(4)</sup> Halen klinik kullanımda olup bu ilaçların etkisini geri döndürecek antidot ajan yoktur ancak bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Acil operasyona alınan hastalarda kanama miktarı artmakla birlikte ancak optimal cerrahi hemostaz ve trombosit süspansiyonu ile önlenir. <sup>(4)</sup>

Bunun yanında, erken cerrahi gerektiren ancak kanama riski nedeniyle operasyona alınmayan hastalarda kanama açısından riskin düştüğü zamanı belirlemek için TFT kullanılabilir. Bu testlerde ilaç etkisinin ortadan kalktığı görüldüğü zamanda operasyon uygulanabilir. Bu testler sayesinde operasyona bekleme süresi yaklaşık %50 kısaltılabilir. <sup>(5)</sup> TFT içinde  $P_2Y_{12}$  inhibitörlerinin etkisi ADP testi ile ölçülür. TFT'lerin klinik faydası konusunda birçok çalış-

ma ve metaanaliz yayınlanmıştır. Petricevic ve arkadaşlarının derlemesinde 28 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve TFT'lerin kalp cerrahisinde modern kanama yönetimi algoritmalarında bulunması gerektiği vurgulanmıştır. (6) Diğer bir metaanalizde ise 16 çalışmanın 13 tanesinde TFT kanamayı öngörmeye faydalı olduğu saptanmıştır. Bu raporda ayrıca bireysel-leştirilmiş antitrombosit tedavi ile cerrahi dışı kanama riskinin düşürüleceği ve komplikasyonların önlenilebileceği belirtilmiştir. (7) DellaCorte ve arkadaşlarının çalışmasında ise ADP test sonucu (AUC<46U) ile kanama arasında güçlü ilişki olduğu saptanmıştır. (8) Antitrombosit kullanan hastaların dışlandığı çalışmada, KPB sonrası TFT uygulanmış ve yine ilaç etkisinden bağımsız ADP testinin kanamayı öngörmeye faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. (9) Bir çalışma grubu tarafından 2013 yılında ikili antitrombosit tedavi alan hastalar için bir güncelleme raporu yayınlanmıştır. Bu raporda ADP testi ile iskemi-kanama arasındaki optimal dengeyi saptamak için önerilen değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. (10) Cerrahi sırasında kanama riski açısından bakıldığında bir çalışmada Multiplate test için ADP aktivitesi (AUC) 50'nin altında olduğu kanama riskinin artmaya başladığı, 30 altında ise trombositlerin ciddi şekilde inhibe olduğu ve kanama riskinin çok arttığı belirtilmiştir. (11) Başka bir çalışmada ise ADP AUC < 53U ve TRAP AUC < 40U ise kanama riskinin arttığı saptanmıştır. (12)

	Kanama Riski	Terapötik Aralık	İskemi Riski
<b>Multiplate</b>	<19	19-46	>46
<b>Verify-Now</b>	<85	85-208	>208
<b>VASP</b>	<%16	%16-50	>%50
<b>TEG- (MA<sub>ADP</sub>)</b>	<31mm	31-47mm	>47 mm

**Tablo 1: Trombosit fonksiyon test analizlerine göre kanama, tedavi ve iskemi risklerini gösteren referans değerler. TEG: Tromboelastogram, MA: Maksimal amplitüd.**

Agregometre yerine TEG ile trombosit haritalama kullanılabilir. Maksimal amplitüd (MA) üzerinden hesaplanan ADP aktivitesi ile kanama riski öngörülebilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda ADP aktivitesi ile kanama olayı açısından ilişki saptanmıştır. (13) Bir diğer çalışmada TEG trombosit haritalama ile agregometre sonuçlarının korele olduğu ve kanamayı öngördüğü saptanmış. (12) Bununla birlikte ROTEM testi ile ölçülen MCF (maximum clot firmness) değeri de trombosit fonksiyonları ve dolayısıyla kanama açısından öngördürücü (MCF < 50mm) olarak kullanılabilir. (14) EACTS kılavuzuna göre TFT P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü alan hastalarda cerrahi zamanlamaya karar vermek için kullanılması düşünülebilir şeklinde önerilmektedir.

## Antikoagülasyon İlaçlar:

### *Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH):*

DMAH'lar kalp cerrahisinde gerek tedavi gerek köprüleme amaçlı en sık kullanılan antikoagülan ilaçlardır. Fraksiyone olmayan heparine göre daha kısa zincirli yapıları itibarı ile sadece Faktör 10'a bağlanarak aktivitesini bloke ederler. Acil cerrahi uygulanacak hastalarda DMAH antidotu olarak protamin sülfat uygulanabilir. Her ne kadar kanamayı durdurma konusunda etkinliği kanıtlanmamış olsa da kısmi nötralizasyon sağlanabilir. <sup>(15)</sup> Ancak protamin uygulanacağı zaman olası yan etkileri (hipotansiyon, bradikardi, anafilaksi, pulmoner hipertansiyon) göz önünde bulundurulmalıdır. <sup>(16)</sup> DMAH (enoksaparin) uygulandıktan sonra 8 saat içinde nötralizasyon gerekli ise 1mg (100 anti-10a ünite) DMAH başına 1 mg protamin, 8-12 saat geçti ise 0,5 mg protamin yapılmalıdır. <sup>(15)</sup> Faktör 10 inhibitörlerinin (DMAH veya DOAK) antidotu olarak üretilen yeni bir ajan Ciraparantag (Arizapine) ile ilgili klinik çalışmalar sürmekle birlikte ilk sonuçları ümit vermektedir. <sup>(17)</sup>

### *Vitamin K Antagonisti (VKA veya Warfarin)*

VKA kullanan hastalarda acil cerrahi gerekliliğinde INR hızlı ve geri dönüşsüz şekilde 1,5 altına indirilmelidir. Bu amaçla taze donmuş plazma (TDP) veya Protrombin Plazma Konsantresi (PCC) veya K vitamini verilebilir.

K vitamini uygulaması INR'yi 24-48 saat içinde düşürmektedir. INR 10 üzerinde ise veya INR 4,5-10 arasında ve aktif kanama varsa uygulanmalıdır. <sup>(18)</sup> Ayrıca K vitamini ile warfarin'in uzun etkisi (72 saat üzerinde) de ortadan kaldırılabılır. Oral veya intravenöz (5:1 oranında) verilebilir.

Taze donmuş plazma (TDP) kolay temin edilebilir ve nispeten daha ucuz bir kan ürünü olmasına rağmen yüksek hacimlerde verilmesi gereklidir. INR'deki düşüş etkisi nispeten yavaş olmakla birlikte geçici olabilir. O nedenle TDP sonrası INR düzenli olarak ölçülmelidir. 10-15 ml/kg dozda (2-3 ünite) verilir, gereğinde ek doz verilebilir. Ancak viral enfeksiyon (HIV, hepatit B ve C) ve TRALI (transfüzyon ilişkili akciğer hasarı) riski taşır. <sup>(18,19)</sup>

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) 3, 4 faktörlü veya aktive Faktör 7a içeren formlar şeklinde olabilir. Faktör 2,7,9,10 ile Protein C, S ve Z içerir. <sup>(20)</sup> PCC, TDP ile karşılaştırıldığında benzer etkinlikte üstelik daha düşük hacimde volüm ile daha hızlı INR düşüşü sağlayabilir. <sup>(18,21)</sup> Bunun yanında immünolojik reaksiyon riski daha azdır. En önemli dezavantajı maliyeti ve tromboembolik olay riskidir. 25-50 ünite/kg dozlarda verilebilir. Bir metaanalizde PCC ile TDP sonuçları karşılaştırılmış ve PCC alan grupta tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük (OR= 0.56, 95 % CI: 0.37-0.84, p=0.006) saptanmıştır. <sup>(22)</sup> Diğer bir çalışmada ise PCC alan grupta eritrosit süspansiyonu (67.2% vs. 87.5%, OR 0.319, 95%CI 0.136-0.752) ve trombosit süspansiyonu (11.8% vs. 45.2%, OR 0.238, 95%CI 0.097-0.566) kullanımını TDP alan gruba göre daha düşük bulunmuştur. <sup>(23)</sup> ACCP (American College of Chest Physicians) tarafından kanayan hastalarda INR düşürülmesi için ilk aşama tedavisi olarak önerilmektedir. <sup>(21)</sup> Özellikle volüm yüklenmesinden kaçınılan, akciğer komplikasyon riski taşıyan, ölümcül kanaması olan hastalarda PCC ilk planda düşünülebilir.



### *Direkt Trombin İnhibitörü (Dabigatran):*

Yeni nesil direkt oral antikoagülasyon olarak ilk piyasaya sürülen dabigatran trombini in-hibe ederek etkinlik gösterir. Bu ilaç böbrekler üzerinden elimine edilirken, tam eliminasyon için en az 48 saat gereklidir. Bu nedenle acil cerrahi uygulanacak hastalarda dabigatran etkisi geri döndürülmelidir. Bu amaçla klinik kullanımında olan (FDA tarafından onaylanmış) Idarucizumab bir monoklonal antikor yapısında olup trombine yüksek afinite ile bağlanır ve tama yakın nötralizasyon sağlar. <sup>(24,25)</sup> İlaç 2.5 gr'lık iki doz halinde veya 5gr tek doz bolus olacak şekilde uygulanabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz tekrarı gerektirebilir. <sup>(26)</sup> Bu ilaç Sağlık Bakanlığı ve ilaç firmasının ortak çalışmasıyla ülkemizde birçok hastanede kullanıma hazır şekilde bulundurulmaktadır.

### **Faktör 10a İnhibitörleri (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban)**

Faktör 10a inhibisyonu yoluyla antikoagülasyon etkinlik sağlayana bu grup ilaçların artık klinik kullanımları yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle acil cerrahi gerektiren ve hayatı tehdit eden kanamalı hastalarda bu ilaç kullanım öyküsü de sıklaşmaktadır. Bu ilaçların bilinen antidotu Andexanet alfa'tır. ANNEXA çalışmalarında gerek apiksaban gerek rivaroksaban etkisini kısa sürede ortadan kaldırdığı saptanmıştır. <sup>(27)</sup> Yakın zamanda yayınlanan ANNEXA-4 çalışmasında ise, hastaların %90 üzerinde inhibisyon sağlandığı %82'inde ise kanamanın kontrol altına alındığı saptanmıştır. <sup>(28)</sup> Bu çalışmalar neticesinde Andexanet Alfa rivaroksaban ve apiksaban etkisini geri döndürmek için FDA tarafından onaylanmıştır. Bolus (400-800 mg) ve 2 saatlik infüzyon (4-8mg/dk) şeklinde uygulanır. <sup>(18)</sup> Ancak ilaç etkisi ortadan kalkmasına rağmen kanamanın durdurulması konusunda şüpheler mevcuttur. <sup>(29)</sup> Ayrıca yapılmış çalışmaların gücü yeterli olmamakla birlikte, FDA onayı sayesinde ilacın klinik kullanımı yaygınlaşacak ve daha güçlü çalışmalar ile etkinliği araştırılacaktır. <sup>(30)</sup>

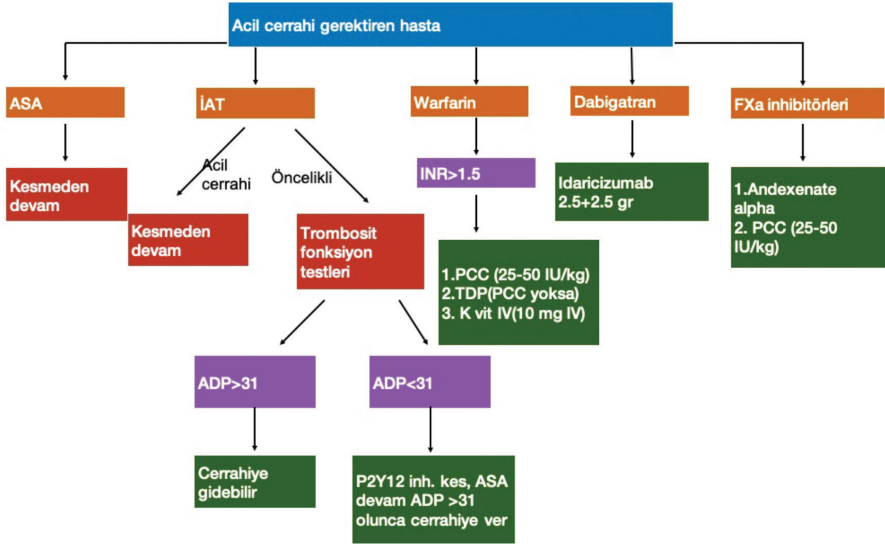
Bunun dışında DOAK antidotu olmaya en yakın aday molekül Ciraparantag, (Aripazine, PER977)'dir. Bu ajan ile yapılan bazı çalışmalarda tüm Faktör 10a inhibitörlerin (DMAH, Fondaparinux, oral F10a inhibitörleri) etkisini nötralize ettiği saptanmıştır. Ancak klinik çalışmalar hala devam etmektedir. PCC ve rekombinant Faktör 7a DOAK etkisini geri döndürme amacıyla kullanılmıştır. Ancak tam olarak etkin olduğunu kanıtlayan çalışma yoktur. <sup>(18,29,31)</sup>

### **ÖNERİLER**

1. İkili antitrombosit veya sadece P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü kullanan hastalarda preoperatif TFT kullanılması makuldür.
2. DMAH kullanan hastalarda (son dozdan sonra ilk 8 saatte) protamin sülfat uygulanması düşünülebilir.
3. VKA kullananlar hastalarda acil cerrahi gerekliliğinde ilk aşamada PCC kullanılması düşünülebilir.
4. Dabigatran kullanan hastalarda (son dozdan sonra ilk 48 saatte) Idarucizumab kullanılması makuldür.

5. Faktör 10a inhibitörü kullananlarda Andexanet alfa kullanılması düşünülebilir.
6. Tüm antitrombotik acil durumda yönetimi hastaların yönetimi ile ilgili algoritmayı Şekil 1’de görebilirsiniz.

## Acil Cerrahi Gereken Hasta



Şekil 1: Acil veya öncelikli cerrahi gereken hastalarda antitrombotik ilaç yönetimi.

(ASA: Asetilsalisilik Asit, İAT: İkili Antitrombosit tedavi FXA: Faktör 10a PCC: Protrombin Kompleks Konsantresi, TDP: Taze donmuş plazma)

### Kaynaklar

1. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C ve ark. 2017 EACTS/ EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):88-120.
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antitrombotic therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antitrombotic therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018 Jan 14;39(3):213-260.

3. Michael Kremke, Mariann Tang, Mikkel Bak, Katrine Lawaetz Kristensen, Karsten Hindsholm, Jan Jesper Andreasen et al. Antitrombosit therapy at the time of coronary artery baypas grafting: a multicentre cohort study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 44 (2013): e133–e140.
4. Nagashima Z, Tsukhara K, Uchida K, Hibi K, Karube N et al. Impact of Preoperative dual Antitrombosit therapy on bleeding complications in patients with acute coronary syndromes who undergo urgent coronary baypas grafting. *Journal of Cardiology* 2017; 69: 156-161.
5. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery baypas graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Apr;5(2):261-9.
6. Petricevic M, Kopjar T, Biocina B, Milicic D, Kolic K Boban M et al. The Predictive Value of Platelet Function Tests for Preoperative Blood Loss and Transfusion in Routine Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:2-20.
7. Leunissen TC, Janssen PW, Ten Berg JM, Moll FL, Korporaal SJ, de Borst GJ et al. The use of platelet reactivity testing in patients on antitrombosit therapy for prediction of bleeding events after cardiac surgery. *Vascul Pharmacol.* 2016 Feb; 77:19-27.
8. Della Corte A, Bancone C, Spadafora A, Borrelli M, Galdieri N, Quintiliano SN et al. Postoperative bleeding in coronary artery baypas patients on double antitrombosit therapy: predictive value of preoperative aggregometry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Nov 1;52(5):901-908.
9. Ranucci M, Pistuddi V, Di Dedda U, Menicanti L, De Vincentiis C, Baryshnikova E; Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) group. Platelet function after cardiac surgery and its association with severe postoperative bleeding: the PLATFORM study. *Platelets.* 2018 Oct 26:1-7. doi: 10.1080/09537104.2018.1535706. [Epub ahead of print]
10. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 17;62(24):2261-73.
11. Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, Gill R, Agarwal S, Davidson S, Arcari M. Consensus recommendations for using the Multiplate(®) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol.* 2015 Apr;37(2):143-7.
12. Agarwal S, Johnson RI, Shaw M. Preoperative point-of-care platelet function testing in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Apr;29(2):333-41.
13. Chowdhury M1, Shore-Lesserson L2, Mais AM3, Leyvi GJ Thromboelastograph with Platelet Mapping(TM) predicts postoperative chest tube drainage in patients undergoing coronary artery baypas grafting. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Apr;28(2):217-23. doi: 10.1053/j.jvca.2013.12.010.
14. Azarfarin R, Noohi F, Kiavar M, Totonchi Z, Heidarpour A, Hendiani A et al. Relationship between maximum clot firmness in ROTEM® and postoperative bleeding after coronary artery baypas graft surgery in patients using clopidogrel. *Ann Card Anaesth.* 2018 Apr-Jun;21(2):175-180.
15. Garcia, D. A., Baglin, T. P., Weitz, J. I., & Samama, M. M. (2012). Parenteral Anticoagulants. *Chest*, 141(2), e24S–e43S. doi:10.1378/chest.11-2291.

16. Sokolowska, E., Kalaska, B., Miklosz, J., & Mogielnicki, A. (2016). The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(8), 897–909.
17. Ansell, J. E., Laulicht, B. E., Bakhru, S. H., Hoffman, M., Steiner, S. S., & Costin, J. C. (2016). Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thrombosis Research*, 146, 113–118.
18. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Jul;23(5):410-415.
19. Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: Incidence, pathogenesis and the role of multi-component apheresis in its prevention. *Transfus Med Hemother* 2008;35(2):76–9.
20. Meltzer, J., & Guenzer, J. R. (2017). Anticoagulant Reversal and Anesthetic Considerations. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), 191–205.
21. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e44S–88S.
22. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):879-890.
23. Biancari F1, Ruggieri VG2, Perrotti A3, Gherli R4, Demal T5, Franzese I et al. Comparative Analysis of Prothrombin Complex Concentrate and Fresh Frozen Plasma in Coronary Surgery. *Heart Lung Circ*. 2018 Dec 11. pii: S1443-9506(18)32004-3.
24. Shaw JR, Siegal DM. Pharmacological reversal of the direct oral anticoagulants. A comprehensive review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Mar 26;2(2):251-265.
25. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Jan;56(1):41-54.
26. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017 Jul;15(7):1317-1321.
27. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015; 373(25):2413-2424.
28. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7.
29. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Aug;27(8):2049-2058.
30. Ellington TM. A Systematic and Evidence-Based Review of Published and Pending Reports of Andexanet Alfa. *J Pharm Pract*. 2019 Jan 6:897190018822556. doi: 10.1177/0897190018822556.
31. Milling TJ Jr, Clark CL, Feronti C, Song SS, Torbati SS, Fermann GJ et al. Management of Factor Xa inhibitor-associated life-threatening major hemorrhage: A retrospectivemulti-center analysis. *Am J Emerg Med*. 2018 Mar;36(3):396-402.

# 4

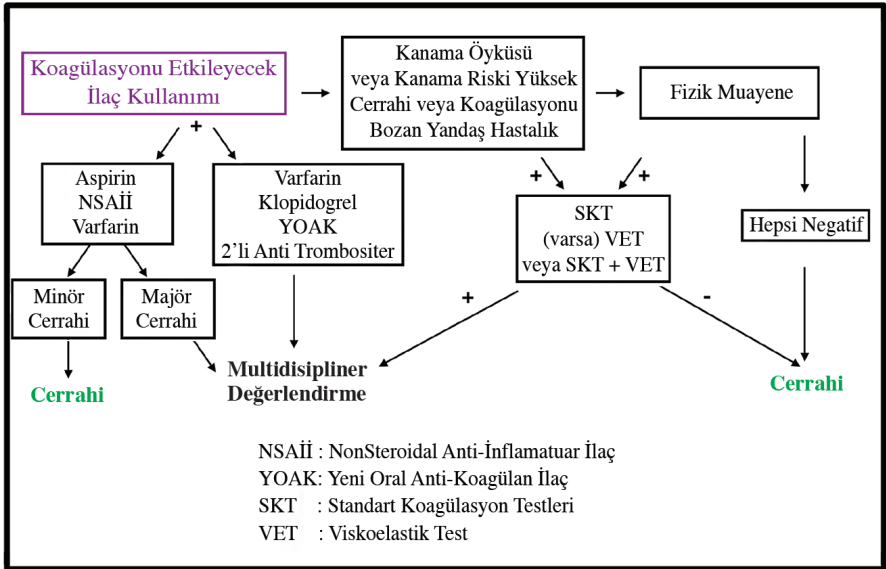
## PREOPERATİF KOAGÜLASYON TESTLERİ

*Nevzat Erdil - Hüseyin İlksen Toprak*

Preoperatif hazırlığın önemli bir bileşeni, hastanın koagülasyon durumudur. Amaç, operasyona alınacak hastanın koagülasyonla ilgili eşlik eden bir sorunu varsa bunu belirlemek, neden olan bir patoloji ya da ilaç kullanımını değerlendirmek, gerekiyorsa tedavisini yapmak ve hastanın en ideal koşullarda ya da hiçbir şey yapılamayacaksa bu durumu bilerek hastanın operasyona alınmasını sağlamaktır.

Unutulmaması gereken önemli nokta sadece kanamayı artıracak durumların değil tromboza yatkınlığın da belirlenmesinin gerektiğidir. Perioperatif dönemde hastalar, sadece kanamadan değil tromboembolik olaylar nedeniyle de kaybedilir. <sup>[1,2]</sup> Çünkü koagülasyon sistemi, pro ve antikoagülan faktörler arasında hassas bir dengeye sahiptir. <sup>[1]</sup>

Genel hekimlik pratiğindeki uygulamalar preoperatif koagülasyon değerlendirmesinde de geçerlidir. Anamnez (öz ve soy geçmiş), fizik muayene ve laboratuvar testleridir (Resim 1).



Resim 1. Preoperatif Standart Değerlendirme.

## Anamnez (Öz ve Soygeçmiş)

Kişisel ya da ailesel kanama öyküsü, kanama riskinin en duyarlı göstergesidir. Pozitif kanama öyküsünün, %6 pozitif prediktif değeri varken, negatif kanama öyküsünün negatif prediktif değeri %97 bulunmuştur. Kanama öyküsü olmayanlarda ileri araştırmaya gerek yoktur.<sup>[3]</sup>

Genetik koagülasyon faktör defektleri nadirdir. Genetik koagülasyon faktör defektli bu hastaların çok büyük bir kısmı bu kanama hastalıklarına sahip olduklarının farkındadır.<sup>[4]</sup> En sık görülen ve önceden beri var olan kanama bozuklukları trombosit fonksiyon bozuklukları ve vonWillebrand Hastalığıdır (vWH). Edinsel (ilaç kullanımı) ya da genetik (vWH) trombosit fonksiyon bozukluğu, hemostazisi değerlendirilmek için yapılan rutin koagülasyon testlerinde saptanamaz ve kolayca gözden kaçar.<sup>[2,5]</sup>

Bu nedenle sadece kanama öyküsü olan (ailesel, travma ve cerrahi sonrası kanamalar dahil) ve antitrombotik ilaç kullanan tüm hastalarda operasyon ve invaziv girişim öncesi standart koagülasyon testleri (SKT) önerilmektedir.<sup>[4]</sup>

Standardize edilmiş kişisel ya da ailesel kanama öyküsü, edinsel ya da kazanılmış kanama bozukluklarının saptanmasının en iyi yoludur.<sup>[5]</sup> Tek soruya bile olumlu cevap verildiğinde “anormal” olarak değerlendirilmelidir ve soruların içeriği şunları kapsamalıdır:

- A. Bilinen koagülopati
- B. Epistaksis: Görünen bir neden yoksa
- C. Hematom, peteşi: Alışılmıyın dışı bir bölgede
- D. Yara iyileşme defekti
- E. Uzamış kanama: Sıyrık-çizik sonrası, geçmiş cerrahi ve diş çekimi sırası-sonrası
- F. Kan ve kan ürünlerinin normal dışı gereksinimi: Geçmiş cerrahi sonrası
- G. Hipermenoraji: Günde 7’den fazla ped kullanımı, 7 günden uzun menstrüasyon
- H. Koagülasyonu etkileyen medikasyon: Ağrı kesiciler, antikoagülanlar, antitrombositler ve fibrinolitikler.

Kanama öyküsü dışında karaciğer hastalığı, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), preeklampsi, kolestaz ve K-vitamin eksikliğine neden olan kötü beslenme gibi hemorajiye eğilimle ilişkili akut patolojiye sahip hastalarda koagülasyon testleri çalışılmalıdır.<sup>[4]</sup>

### 1. Fizik Muayene

Hematom, peteşi, yara izleri gibi kanamaya ait belirtilerin saptanması hedeflenir. Hasta tarafından farkında olunmayan ya da bilinci kapalı veya uyumsuz hastalar için özellikle önemlidir.

## 2. Laboratuvar Testleri

Koagülasyon durumunun değerlendirilmesi için yıllardır rutin testler olarak protombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), trombosit sayısı ve fibrinojen (özellikle son yıllarda) düzeyi kullanılmaktadır. Plazmatik koagülasyondan hücresel koagülasyona evrilen bakış açısıyla, Hartert tarafından 1948'de keşfedilen viskoelastik tam kan testinin etkinliğini gösteren yayınların artışı sonucunda Viskoelastik testler de (VET) perioperatif (preoperatif, intraoperatif, postoperatif) değerlendirme ve tedavide önemli bir yer tutmaya başlamıştır.

### 3.1. Standart Koagülasyon Testleri (SKT)

Protombin zamanı (PZ), vitamin-K antagonistlerinin; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ise heparinin etkisini monitörize etme düşüncesi ile geliştirilmiştir.<sup>[6]</sup> Bu koagülasyon testleri, kazanılmış ya da kalıtsal kanama bozukluklarını saptadıkları inancıyla preoperatif değerlendirmede ve ayrıca perioperatif kanamayı öngörüp tedavi ve önlenmesini sağlayacağı düşüncesi ile uzun yıllar kullanılmıştır.<sup>[4]</sup>

Yüksek kanama riski taşıyan cerrahi işlem ya da eşlik eden hastalık varlığında kanama öyküsü olmasa bile koagülasyon testleri yapılmalıdır. Eğer kanama öyküsü var ise koagülasyon mutlaka laboratuvar olarak değerlendirilmelidir. SKT sonrası gerekiyorsa tanısal ileri yöntemler uygulanmalıdır.<sup>[5]</sup>

İntrinsik yolak ve ortak yoldaki bir defekte aPTZ uzar.<sup>[4]</sup> Faktör I, II, V, VIII, IX, XI ve XII'ye duyarlıdır. Heparin, fibrin yıkım ürünleri, hipofibrinojenemi, inhibitör kullanımı ve hipotermide de uzar. Eksik faktör sayısı artıkça, uzama da artar. Sadece fibrin oluşum hızını verir, pıhtının mekanik ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermez. Kanama ve mortalitenin zayıf bir belirteçidir.<sup>5</sup>

Ortak yol ve FVII defektinde, PZ uzar.<sup>[4]</sup> Faktör I, II, V, VII ve X'a duyarlıdır. Vit-K antagonisti kullanımı takibinde yararlıdır. Sadece fibrin oluşum hızını verir, pıhtının mekanik ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermez. Kanama ve mortalitenin zayıf bir belirteçidir.<sup>[5]</sup>

Lupus antikoagülan, inhibitör alımı ve edinsel patolojiler gibi akut durumlarda ise her ikisi de uzar.<sup>[4]</sup>

Genetik koagülasyon defektleri nadirdir. Bu hastaların çok büyük bir kısmı bu kanama hastalıklarına sahip olduklarının farkındadır. Bu nedenle, kanama testleri çok daha nadir olarak önceden saptanmamış kalıtsal kanama defektlerinin tanınmasını sağlarlar.<sup>[4]</sup>

Normal sağlıklı ve kanama öyküsü olmayan bireylerde %2,5 oranında, kanamaya neden olmayacak uzamış test sonuçları ortaya çıkar. Bu durum pratikte, gereksiz ileri araştırmalara, gereksiz tedavilere ve hatalı operasyon ertelemelerine ya da gecikmelerine neden olur. Daha da karmaşık olmak üzere, normal bir test kanama hastalığını da dışlayamayabilir.<sup>[4]</sup>

En yaygın hastalık von Willebrand hastalığı olup, toplumun %1'inde vardır ancak klinik kanama yalnızca 1/10000 görülür. Bu hastalarda FVIII de azalmıştır ve aPTZ uzar. Ancak ılımlı formlarda, FVIII normal olabilir ve aPTZ normaldir. Hemofililer çok daha nadirdir.<sup>[4]</sup>

Diğer birçok kalıtsal kanama hastalığı, örneğin trombosit fonksiyon bozukluğu, rutin tarama testleri ile saptanamaz.

Hastaların koagülasyon durumlarını belirlemek için kullanılan SKT bazı sakıncalar içerir:<sup>[2,7]</sup>

- Tam kanı değil plazmayı değerlendirir
- Trombosit fonksiyonları hakkında bilgi vermez
- Hiperkoagülabiletiyi değerlendirmez
- Fibrinolizi göstermez
- Hasta sıcaklığında değil standart 37 °C'deki durumu değerlendirir.

Bu sakıncalar nedeniyle anormal koagülasyon testlerinin, postoperatif kanama öngörü değeri ve oranı oldukça zayıf olduğu iddia edilmektedir.<sup>[3-6]</sup> Çünkü koagülasyon testleri anormal olanla olmayan arasında perioperatif kanama sıklığı benzer bulunmuştur. Benzer bir sonuç da bronkoskopi, santral ven kanülasyonu, anjiyografi, karaciğer ve böbrek biyopsileri ile parasentez yapılan hastalarda elde edilmiştir. Sonuçta, cerrahi ve diğer invaziv girişimler öncesi **seçilmemiş** hastalarda perioperatif kanama tahmininde rutin koagülasyon testlerinin kullanımı önerilmemektedir. Perioperatif kanama riski taraması için, koagülasyon testlerinden ziyade standardize edilmiş kanama anketinin kullanımı önerilmektedir.<sup>[4]</sup>

Trombosit sayısı, primer hemostaz değerlendirmesinde ilk test olan pıhtılaşma anormalliklerinin değerlendirilmesinde ayrılmaz bir bileşendir. Sadece trombosit miktarını sayılara yansıtır ve işlevleri hakkında bilgi vermez. Normal aralık 150.000-440.000 /mm<sup>3</sup> arasındadır ve <150.000 /mm<sup>3</sup> trombositopeni olarak sınıflandırılır. Trombosit sayısı, uzun süredir heparin tedavisi alan hastalarda heparin kaynaklı trombositopeni değerlendirmesinde çok önemlidir.

Fibrinojen düzeyi, PZ ve aPTZ gibi testlerde majör rol oynayan ve son dönem birçok kılavuzda kanama öngörücüsü olarak gösterilen tek testtir. Fibrinojen düzeyini belirlemede daha doğru sonuç veren, gravimetrik, immünolojik ve ısıtma ile çöktürme yöntemi kullanan testler zor yöntemlerdir ve klinikte rutin kullanılmazlar.<sup>[5]</sup> Standart olarak düzey belirlemede kullanılan test olan Clauss yöntemi, indirekt ölçümle yapılır. Bu test; heparin, fibrin yıkım ürünleri varlığı ve kolloidlerle yapılan hemodilüsyonda hatalı sonuç verir.<sup>[5,7]</sup> VET, fibrinojenin fonksiyonel düzeyini göstermesinin yanı sıra Clauss yöntemine bir üstünlük olarak, hemodilüsyonda bile doğru bir fonksiyonel düzey gösterirler.<sup>[8]</sup>

Fibrinojen replasmanı için eşik değerin 1 g/L değil daha yüksek (örneğin >1,5 g/L) olması önerilmektedir.<sup>[8]</sup>

PZ ve aPTZ gibi plazma testlerinin duyarlı olmadığı birçok durumda VET'ler koagülasyon monitörizasyonunun daha iyi değerlendirilmesini sağlar.<sup>[9]</sup>



### 3.2. Viskoelastik Testler (VET)

Hasta-başı testler (TEG ve ROTEM gibi VET), plazmojen koagülasyonu değerlendiren SKT'nin birçok sakıncasının üstesinden gelebilirler.<sup>[5,7]</sup>

#### **Avantajları;**

- Tam kanla sonuç verir.
- Koagülasyon hakkında genel bir resim çizer.
- Spesifik koagülasyon defektlerinin saptanmasını ve şiddetini gösterir.
- Fibrinojen eksikliğini saptar
- Trombosit fonksiyon bozukluklarını gösterir
- Hiperkoagülabileteyi gösterir
- Fibrinolizi gösterir
- Hasta sıcaklığındaki durumu değerlendirir

#### **Dezavantajları;<sup>[5,7]</sup>**

- Endotelin etkisi yoktur
- Kan akımının etkisi yoktur
- Personel ve kalibrasyon hatası
- Yorumlama sorunları
- Eğitim ve kalite kontrol sorunları
- Standart VET testleri, vWH ve ilaca bağlı trombosit fonksiyon bozukluklarını göstermez

### 3.3. Trombosit Fonksiyon Testleri

Kalp hastalarının bakımında iyileşmeler nedeniyle bu hastalar çoklu ilaç tedavisi altında daha uzun yaşamaktadır. Bu tür hastalara ilaveten yaşlanan popülasyon ile antitrombosit ajan kullanımı sürekli artmakta ve bu hastalarla daha sık karşılaşılmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda trombositlerin fonksiyonu belirlemek için uygun testlerin yapılması şarttır. Ayrıca SKT ve VET ile nedeni ortaya konamamış hastalarda da trombosit fonksiyon bozukluğu akla getirilmelidir.<sup>[5]</sup>

Trombositler, en başta primer hemostazda olmak üzere, koagülasyonun birçok noktasında yer alan önemli bir komponenttir. Tam kan sayımında sadece sayısı belirlenir, fonksiyonu hakkında bir bilgi alınmaz. Bu nedenle "seçilmiş" hastalarda trombosit fonksiyonu değerlendirilmelidir. Trombosit fonksiyonu değerlendirilmesinin rutin yapılması önerilmez.

Trombosit fonksiyonu için, yoğun emek ve zaman isteyen, deneyim ve uzmanlık gerektiren çok sayıda değerlendirme testi vardır: Kanama zamanı, Light Transmission Platelet Aggregometry, Whole Blood Impedance Aggregometry, Flow Cytometry, Measurements of platelet Release, Platelet Micro-particles gibi.

Daha hızlı ve hasta-başı test olarak, Platelet Function Analyser-100 (PFA-100), Multiple Elektrot Trombosit Aggregometer (MEA), VerifyNow, TEG Platelet Mapping Assay (PMA) gibi birçok yöntem geliştirilmiş olmasına karşın, sonuçlar açısından birbirleri arasında korelasyon yoktur. Klinik kullanımlarında da farklılıklar söz konusudur; çünkü çalışma prensipleri farklıdır, farklı agonist kullanırlar ve son olarak farklı fonksiyon özelliklerini ölçerler.<sup>[10]</sup>

PFA-100: En yaygın kullanılan trombosit fonksiyon analizörü-100 (Platelet Function Analyser, PFA-100)'dür.<sup>[7,11]</sup> PFA-100, trombosit sayı ve reaktivitesi, vW faktör aktivitesi ve hematokritin fonksiyonel bir sonucu olarak "kapanma süresi" (closure time) adı verilen bir değer verir. Aspirin ve vW sendromu gibi trombosit bozukularının tanısında kullanılan bu testin normal değerleri, Epinefrinle <165 sn, ADP ile <186 sn'dir. En önemli kısıtlılığı trombosit sayısı ve hematokritten etkilenmesidir.<sup>[5]</sup>

VerifyNow®: Trombosit agonistleri tarafından indüklenen fibrinojen kaplı mikropartiküllerle, trombosit kümelenmesini ölçmek için tam kan kullanan bir sistemdir. GPIIb/IIIa reseptör blokerleri, aspirin ve klopidogrel gibi antitrombosit ilaç takibinde kullanılır.<sup>[10]</sup>

MEA: İmpedans Trombosit aggregometri pensibi ile çalışan Multiplate® testtir. Agonist etki ile trombositler kümelendikçe sahip olduğu 5 elektrot telleri arasındaki elektriksel impedans artar. Bunun zaman içinde ölçülmesi ile trombosit fonksiyonu hakkında sonuç verir. Yüksek kan kaybı riskine sahip hastaların preoperatif belirlenmesinde de önemli olduğu gösterilmiştir. Ancak analizden 30 dk. önce kanın alınması gereklidir.

VET: Ayrıca hasta-başı testi olarak hem ROTEM'de (Multiplate analyser gibi) ve hem de TEG'de (The TEG Platelet Mapping Assay gibi) daha kısa sürede trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için yöntemler geliştirmiştir.<sup>[7,11]</sup> TEG-PMA, bazal viskoelastik profile göre trombosit inhibisyonunu ölçer ve trombosit agregasyon yüzdesini verir.<sup>[10]</sup> P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü ve/veya aspirin kullananlarda, trombosit fonksiyonunu değerlendirmede yararlıdır.<sup>[12]</sup>

Hastabaşı kullanılan trombosit fonksiyon testleri, sonuç olarak gereksiz transfüzyonu azaltmada, antitrombosit ajanın doz ayarlamasında ya da kesilmesi kararının alınmasında ve cerrahinin yapılmasının güvenli olduğu zamanı göstermede yardımcı olur. Bu testler ayrıca, trombosit inhibisyon derecesini belirleyerek aşırı kanama riskini ve transfüzyon gereksinimini de öngörebilir.

## ÖNERİLER

1. Cerrahi ve diğer invaziv girişimler öncesi **seçilmemiş** hastalarda perioperatif kanama tahmininde rutin koagülasyon testlerinin kullanımı önerilmez.
2. Perioperatif kanama riski taraması için, standardize edilmiş kanama anketi önerilir. VET ve/veya SKT'nin şu hastalarda yapılması önerilir:
  - Pozitif kanama öyküsü

- Yüksek kanama riski taşıyan cerrahi işlem
  - Yüksek kanama riski oluşturan yandaş hastalık varlığı (DİK, sepsis, karaciğer hastalığı gibi)
3. Trombosit Fonksiyon testinin rutin yapılması önerilmez. Yapılması önerilen durumlar:
- SKT ve VET ile tanı konamamış kanamalı hastalar
  - Antitrombosit ajan kullanan hastalar

### **Kaynaklar**

1. *Ganter MT, Spahn DR. Perioperative coagulation management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2010; 24: vii-viii.*
2. *Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2010; 24: 1-14.*
3. *Bhasin N, Parker RI. Diagnostic Outcome of Preoperative Coagulation Testing in Children. Pediatr Hematol Oncol 2014; 31: 458-466.*
4. *Van Veen JJ, Spahn DR, Makris M. Routine preoperative coagulation tests: an outdated practice? Br J Anaesth 2011; 106: 1-3.*
5. *Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2010; 24: 27-40.*
6. *Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? Br J Anaesth 2015; 114: 217-24.*
7. *Ganter MT, Hofer CK. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices. Anesth Analg 2008; 106: 1366-75*
8. *Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. Br J Anaesth 2008; 101: 769-73.*
9. *Moor P, Woolley T, Midwinter M Coagulation tests in future studies: what to use? Br J Anaesth 2009; 102: 716.*
10. *Ondondo BO. Platelet Function Testing for Cardiac Surgery Patients on Antitrombosit Therapy: The Extreme Variability of Point-Of-Care Tests. Biomed Pharmacol. J 2018; 11: 593-607.*
11. *Whiting P, Al M, Westwood M et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2015; 19: 1-228*
12. *Conte AH, Peratti D, Farac L. Thromboelastography (TEG) Is Still Relevant in the 21st Century as a Point-of-Care Test for Monitoring Coagulation Status in the Cardiac Surgical Suite. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2017; 21: 212-6.*



# 5

## OTOLOG KAN BAĞIŞI PROGRAMI

*Yeşim Aydınok - Şahin Bozok*

### **Preoperatif Ototolog Kan Donasyonu**

Ameliyat öncesi otolog kan bağışı (POD), cerrahi kan saklama için otolog seçenekler içinde, yaygın kullanılmayan ancak en yaygın bilinenidir. Planlı operasyon öncesi sadece kendisine kullanılmak üzere hasta kanının toplanmasıdır. Operasyon süresince ve izleyen 5 günde transfüzyon beklentisi yüksek hasta grubuna uygulanır.

AIDS epidemisine yanıt olarak 1983 yıllarından başlamak üzere, özellikle POD olmak üzere, otolog transfüzyonların tüm formlarına ilgi hızla artmıştır. 1993 yılı itibarıyla ABD’de toplanan tüm kanların yaklaşık %6’sının POD’a katılım ile otolog kullanımı amaçlanıyordu. Ancak bu oran %1’in altında kalmıştır. POD kullanımındaki bu azalmaya, otolog kanların büyük kısmının kullanılmadığının (dolayısıyla imha edildiğinin) veya gereksiz olarak kullanıldığının fark edilmesi ve güvenli kan teminine artan güven dahil çeşitli faktörler katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum POD etkinliğini artırmak için kılavuzların oluşturulmasına öncülük etmiştir. POD için uygun adaylar aşağıdaki özelliklere sahip hastalardır:

- Görece olarak iyi sağlık durumu olan,
- Demir takviyesini tolere edebilen,
- Kan kaybı olasılığı 500-1000 ml veya daha üzeri olan cerrahi girişimlere girecek olanlardır.

#### *Yararları*

Bağışı/hasta için POD’un en açık yararı kan yoluyla geçen enfeksiyonlara ilişkin kaygı bulunmamasıdır. Hastada bağış anında bakteriyemi olmadığı ve/veya istemsiz olarak yanlış kan ünitesinin transfüzyonu ile sonuçlanan etiketleme veya kullanım hataları olmadığı varsayıldığında enfeksiyona karşı korunmuş olmaktadır. Aynı zamanda hemolitik, non-hemolitik febril, alerjik veya septik transfüzyon reaksiyonlarına, eritrosit, lökosit, trombosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon ve Graft-versus-Host Hastalığı’na (GVHD) karşı da korunmuş olur.

POD’un genel etkinliği hem randomize çalışmalarda hem de kohort çalışmalarında araştırılmıştır. <sup>[1]</sup> Bir metaanaliz POD uygulanan hastaların allojenik kan alma olasılığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu (OR: 0,17) ama otolog ve/veya allojenik kan ile transfüzyon olasılıklarının daha yüksek (OR: 3,0) olduğunu bildirmektedir. <sup>[2]</sup> İkinci etki hem POD uygulanan hastalardaki daha düşük hematokrit hem de otolog kan kullanırken daha serbest transfüzyon politikası ile ilişkilidir.

Kalp ameliyatlarının %50-70'nin kan transfüzyonu gerektirdiği bildirilmiştir. [3] Kalp ameliyatı geçiren hastalar, ABD'de toplam kan stoklarının yaklaşık %20'sini kullanır. [4] Genel olarak, anemiden kaçınmak hastaların prognozunu iyileştirebilirse de [5], kalp ameliyatı sırasında perioperatif allojenik kan transfüzyonlarının yüksek morbidite, mortalite ve hastaneye yatış maliyetleriyle ilişkisi yönünde daha fazla kanıt bulunmaktadır. [6]

Martin ve ark. [7] 432 hastada yaptıkları çalışmada POD'un yetişkin kalp cerrahisinde allojenik kan ürünlerine duyulan ihtiyacı azalttığını göstermişlerdir. Dikkatlice seçilmiş hastalarda, POD allojenik transfüzyona karşı güvenli ve etkili bir alternatif olarak sunulmaktadır. Buradaki tartışma konusu POD uygulanabilen grubun dikkatlice seçilen hasta grubu olması ve çalışmada yer alan hastaların üçte birinin allojenik kanla transfüze edilmesidir. Kalp cerrahisindeki kullanılacak kan miktarının önceden tahmin edilememesi ve POD ile sağlanan kanın yetersiz kalması önemli bir sorundur.

Birçok ülke için yakın gelecekte çok büyük miktarda allojenik kan ürünü kıtlığı öngörülmektedir. [8] Daha karmaşık cerrahi becerilerle tedavi edilebilecek yaşlı popülasyonun giderek artışı, allojenik kan gereksinimi de artırmaktadır. Buna karşılık, allojenik kan ürünlerinin sayısını artırmak için yapılan tüm çalışmalar amaçlanan hedefe ulaşmamıştır. Arz ve talep arasındaki bu dengesizlik, artan fiyatlara ve/veya allojenik kan ürünlerinin temininde eksikliklere yol açabilir. Bu bakımdan klinisyenler kan koruma stratejilerini geliştirmek için her türlü çabayı gösterirken, iyi bilinen ancak yeterli verim alınamayan POD akılda tutulmalıdır.

### *Sorunlar*

POD programlarında da bazı sorunlar vardır. En önemlisi otolog kanın allojenik kandan pahalı olmasıdır. [9] Yüksek maliyetin temeli, otolog bağışçısı/hastalar için gereken fazladan zaman, dikkat, özel işlem (ek etiketler, ayrı depolama, hastaneye erken kabul gibi) ve hedeflenen alıcıya verilmeyen kanın (bağışlanan kanın yaklaşık %50'si) diğer hastalara verilememesi nedeniyle atık haline gelmesidir. [10]

Aynı zamanda, herhangi bir transfüzyonda olduğu gibi, depolama sırasında saptanamayan bakteri bulaşı ve bağışçının/hastanın önceden bağışlanan otolog üniteler yerine allojenik kan alması ile sonuçlanan uygulama hataları olasılığı mevcuttur. [11] Bu kaygılar elektif histerektomi uygulanan hastalarda, POD'un transfüzyon gereksinimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren bir çalışmanın ışığında daha önemli hale gelmiştir. [12] POD uygulanan 140 kadının 25'ine transfüzyon yapılırken, POD uygulanmayan 123 kadının bir tanesine transfüzyon yapılmıştır. Kalça replasmanı planlanan hastalardaki ileriye dönük randomize bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. [13] Bu fark, hem ameliyat öncesi kan bağışına bağlı anemi görülme sıklığına, hem de otolog kan varlığında daha serbest transfüzyon politikalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Önceden verilecek kan miktarı; farklı hastanelerdeki cerrahi ekipler arasında, aynı girişimde dahi kan kaybı farklılığına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu yüzden, özel işlemler için toplanacak ünite sayısına ilişkin genel öneriler yapmak zordur. Sonuçta hastaların büyük kısmında kan transfüzyonu gereksinimini karşılamak için fazla oranda ekstra kan alınması ve sonunda imhası ile karşılaşılmıştır.

### **Rutin uygulama önerilmez;** <sup>[14-17]</sup>

- POD daha düşük preoperatif hemoglobin ile ilişkilidir.
- POD hastaya daha fazla transfüzyon ile ilişkilidir.
- Otolog kan risksiz değildir. Bakteriyel kontaminasyon, hatalı transfüzyon gibi allojenik kan ile ilişkili riskler otolog kan için geçerlidir.
- Yarar/Maliyet oranı düşüktür. Otolog kanların önemli bir kısmı imhaya gitmektedir.
- Çeşitli çalışmalar kan verme sürecini yüksek riskli verici/hastaların bile tolere edebildiğini göstermiştir. <sup>[18,19]</sup> Bununla birlikte bir çalışmada, geleneksel klinik gözlem ile fark edilmeyen bir dizi istenmeyen hemodinamik değişiklik (sistolik ve diyastolik hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aritmi ve ST-T dalga değişiklikleri) saptanmıştır. <sup>[20]</sup>

### **Günümüzde uygulama alanları;**

- Nadir kan grubuna sahip veya allo-antikoru tanımlanamadığı ve cross-match uygun kanın sağlanamadığı hastalar. <sup>[21,22]</sup>

### **Kimlere uygulanmaz;**

- Şiddetli kalp hastalığı (ciddi hipertansiyon, ciddi aort darlığı, kararsız anjina, siyanotik konjenital kalp hastalığı, son 3 ay içinde miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği) bulunanlar,
- Serebrovasküler tıkaçıcı hastalığı bulunanlar,
- Aktif bakteriyel enfeksiyonu bulunanlar. Çoğu bakteri soğukta çoğalamayacak olsa da bazı psikorfilik organizmalar (örneğin *Yersinia enterocolitica*) +4 derecede depolanan kanda bir veya iki hafta içinde pik konsantrasyonlara ulaşabilir ve transfüzyonu ölümcül septik ve hemolitik reaksiyonlar ile ilişkili olabilir. <sup>[23]</sup>
- HBV, HCV ve HIV pozitif olgularda otolog kan toplanması önerilmez.

### **Pediyatrik ve ileri yaş hastalarda uygulanması;**

- Çocuğun uyumu ve ebeveynlerin yazılı onamı varsa, pediyatrik yaş grubunda da POD yapılabilir.
  - Yeterli kooperasyon sağlanması ve damar yolu uygunluğu gereklidir.
  - 300 ml altındaki donasyonlarda 1,4 ml CPDA-1: 10 ml tam kan olacak şekilde antikoagulan solüsyon oranı ayarlanmalıdır (Kan torbalarında 63 ml CPDA-1 bulunur).
  - 20 kg altındaki çocuklarda donasyon sonrası sıvı açığı yerine konulmalıdır. <sup>[24]</sup> 10 kg altındaki çocuklarda az sayıda deneyim güvenli olduğunu bildirmekle beraber, hastane yatışı, kateterizasyon ve intravenöz anestezi gerektirmektedir. <sup>[25]</sup>
- Kardiyovasküler ve serebrovasküler değerlendirmede uygunluğu olan 60 yaş üzeri hastalarda güvenle uygulanabildiği gösterilmiştir. <sup>[26,27]</sup> Ancak 80 yaş üstü hastaları POD'a teşvik etmemek akılcı olabilir. Bu hastalar günümüzde allojenik kanın güvenli oluşu ve transfüzyonla geçen enfeksiyona atfedilebilen semptomlar öncesindeki uzun latent dönem, yaşam beklentilerini geçebileceğinden bu hastalar konvansiyonel transfüzyonda en az risk altında olan gruptur.

### **Kalite kayıtları;**

- POD doktor istem ve onam formu (Hastanın hekimi tarafından tamamlanır)  
Hastanın öngörülen intra/postoperatif transfüzyon ihtiyacına göre kaç ünite kan donasyonu istendiği, planlı operasyon tarihi ve hastanın kan donasyonu için tıbbi uygunluğunu bildirir yazıdır.
- POD hasta onam formu (Hastanın hekimi tarafından alınır)  
Hastanın otolog donasyonun gerekliliği hakkında bilgilendirilmesi, kullanılmayan ürünlerin imha edileceği bilgisinin verilmesi ve bu bilgilerin verildiğine dair hastadan yazılı onam alınması hastanın hekimi tarafından sağlanır.
- Transfüzyon takip ve geri bildirim formu (Transfüzyonu uygulayan hekim ve hemşire tarafından tamamlanır)

### **POD işlem esasları;**

- Hasta, POD hekim istek ve onam formu ve POD hasta onam formu ile Kan Merkezine yönlendirilir. Hastanın Kan Merkezine bağışçı kaydı yapılır, hekim muayene ve sorgulaması gerçekleştirilir.
- Hastanın öngörülen intra/postoperatif transfüzyon ihtiyacına göre, planlı operasyondan 3–6 hafta öncesinden başlanarak kanı düzenli flebotomilerle toplanır.
  - CPDA-1 eritrosit süspansiyonu (ES) (%65-75 Hct) 35 gün ve SAG-M ES (%50-70 Hct) 42 gün +40C’de saklanabilmektedir. Böylece 4-5 üniteye kadar POD mümkün olabilir
  - Toplanan kanlar aksi talep edilmedikçe CPDA-1 veya SAG-M eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma olarak hazırlanır ve operasyon tarihine kadar kan merkezinde saklanır
- Otolog donasyon planlanan hastalara her gün peroral 100 mg elementer ferröz demir günde 2-3 kez verilir veya her donasyon sonrası intravenöz demir uygulanır.
  - Demir preparatı eşliğinde rHuEPO (Eritropoetin) 200 IU/kg/gün (4000 Ünite/gün) subkütan 3 hafta süreyle kullanılması önerilir ancak standardize edilmiş bir yaklaşım değildir ve yüksek maliyeti vurgulanmaktadır.<sup>[28,29]</sup>
- Flebotomi işlemi, en kısa 1 hafta aralarla ve son donasyon ile operasyon arasında en kısa 4 gün (tercihen 1 hafta) bulunacak şekilde gerçekleştirilir.<sup>[30]</sup>
  - Her donasyon öncesi Hb  $\geq$  11 g/dl ve Hct  $\geq$  %33 olmalıdır.
  - Her bir donasyonda total kan hacminin %12’i aşılmamak üzere (maksimum 10,5 ml/kg) ve  $\geq$ 50 kg bireylerde 450-500 ml tam kan toplanır.
- Kullanılmayıp operasyon sonunda geri dönen kanlar operasyondan 7 gün sonraya kadar hasta adına rezerve edilir ve sürenin bitiminde herhangi bir özel durum yok ise imha edilir.



## Tartışmalar

POD uygulaması geniş deneyimlere ve hastayı enfeksiyondan korumadaki aşikâr faydasına rağmen tartışmalı olmaya devam etmektedir. Günümüzde POD programlarının marjinal değere ve maliyet-etkinliğe sahip olduğuna inanılmaktadır. POD yoğun kan gereksinimine sahip, yaşam beklentisi uzun sağlıklı bireyler ve cross-match uygun kan bulunamayan bireyler ile sınırlanmalıdır. POD için uygun adaylar sağlık durumu görece iyi, demir takviyesini tolere edebilen ve 500 ila 1000 ml'den fazla kan kaybı olasılığı olan hastalardır.

## Kaynaklar

1. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002; 324:772.
2. Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. *International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Arch Intern Med* 1998; 158:610.
3. Task F, Ferraris VA, Brown JR, et al. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:944–982.
4. Cui Z, Whitaker BI, Schreiber GB, et al. Online blood utilization data collection: the national blood collection and utilization survey. *Transfusion* 2010; 50:246a–1246a.
5. Moskowitz DM, McCullough JN, Shander A, et al. The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective? *Ann Thorac Surg* 2010; 90:451–458.
6. Xydas S, Magovern CJ, Slater JP, et al. Implementation of a comprehensive blood conservation program can reduce blood use in a community cardiac surgery program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:926–935.
7. Martin K, Keller E, Gertler R, Tassani P, Wiesner G. Efficiency and safety of preoperative autologous blood donation in cardiac surgery: a matched-pair analysis in 432 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jun;37(6):1396-401. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.053.
8. Kasper SM, Gerlich W, Buzello W. Preoperative red cell production in patients undergoing weekly autologous blood donation, *Transfusion*, 1997, vol. 37(pg. 1058-1062)
9. Yomtovian R, Kruskall MS, Barber JP. Autologous-blood transfusion: the reimbursement dilemma. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74:1265.
10. Fontaine MJ, Winters JL, Moore SB, et al. Frozen preoperative autologous blood donation for heart transplantation at the Mayo Clinic from 1988 to 1999. *Transfusion* 2003; 43:476.
11. Vassallo R, Goldman M, Germain M, et al. Preoperative autologous blood donation: Waning indications in an era of improved blood safety. *Transfus Med Rev* 2015; 29:268.
12. Kanter MH, van Maanen D, Anders KH, et al. Preoperative autologous blood donations before elective hysterectomy. *JAMA* 1996; 276:798.

13. Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL. A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:1299.
14. Savoia HF, Metz J, Maxwell EL, Hauesler MN, Mellor J, Kiely S. Utilization of preoperative autologous blood donation in elective surgery. *ANZ J Surg.* 2002;72(8):557-60.
15. Rock G, Berger R, Bormanis J, Giulivi A, ElSaadany S, Afzal M, Beard J, Neurath D, Jones TG. A review of nearly two decades in an autologous blood programme: The rise and fall of activity. *Transfus Med.* 2006;16(5):307-11.
16. Yazer MH, Waters JH. How do I implement a hospital-based patient blood management program. *Transfusion* 2012; 52:1640–1645.
17. Goodnough, L.T, Shander, A. & Spence, R. (2003) Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion*, 43, 668–676.
18. Mann M, Sacks HJ, Goldfinger D. Safety of autologous blood donation prior to elective surgery for a variety of potentially “high-risk” patients. *Transfusion* 1983; 23:229.
19. Owings DV, Kruskall MS, Thurer RL, Donovan LM. Autologous blood donations prior to elective cardiac surgery. Safety and effect on subsequent blood use. *JAMA* 1989; 262:1963.
20. Spiess BD, Sassetti R, McCarthy RJ, et al. Autologous blood donation: hemodynamics in a high-risk patient population. *Transfusion* 1992; 32:17.
21. Priye S, Sathyanarayan J, Shivaprakash S, Reddy D. Perioperative management of patient with Bombay blood group undergoing mitral valve replacement. *Indian J Anaesth.* 2015;59(12):811-3.
22. Ben Amor I, Rekik T, Louati N, Lahiani W, Rekik H, Peyrard T, Menif H, Gargouri J. [Difficulties of the care of public antigen alloimmunization]. *Transfus Clin Biol.* 2016;23(2):103-5.
23. Stenhouse MA, Milner LV. *Yersinia enterocolitica*. A hazard in blood transfusion. *Transfusion* 1982; 22:396.
24. Masuda H, Moriyama Y, Hisatomi K, Toda R, Shimokawa S, Iguro Y, . Preoperative autologous donation of blood for a simple cardiac anomaly: analysis of children weighing under twenty kilograms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 783–9.
25. Hibino N, Nagashima M, Sato H, Hori T, Ishitoya H, Tomino T. Preoperative autologous blood donation for cardiac surgery in children. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008;16(1):21-4.
26. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O’Connell D, Forgie MA, Wells PS, Fergusson D. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003602.
27. Elawad, A.A, Fredin, H.O., Laurell, M. & Jonsson, S. (1991) Elderly patients responses to preoperative autologous blood collection. *Medical Journal of Australia*, 155, 147–150
28. Baron JF. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in cardiac surgery: the Japanese experience. *Semin Hematol.* 1996 Apr;33(2 Suppl 2):64-7; discussion 68.
29. Kulier AH, Gombotz H, Fuchs G, Vuckovic U, Metzler H. Subcutaneous recombinant human erythropoietin and autologous blood donation before coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg.* 1993;76(1):102-6.
30. Ulusal Kan Ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi.

# 6

## KAN KORUYUCU CERRAHİ TEKNİKLER

*Ersin Kadiroğulları*

### **Kan Koruyucu Cerrahi Teknikler ve Intraoperatif Kan Yönetimi Teknikleri**

Operasyon aşaması, kalp cerrahisinde kan kullanımının azaltılmasını sağlamada en önemli aşamadır diyebiliriz. Cerrah operasyon sırasında kanama kontrolü konusunda ne kadar dikkatli olsa da bu tek başına yeterli değildir. Multidisipliner yaklaşım bu işin olmazsa olmazıdır. Diğer multidisipliner takım üyelerinin (anesteziist, klinik kardiyolog ve perfüzyonist) hepsinin ayrı ayrı sorumlulukları vardır ve ekip üyelerinin uyum içinde çalışması gerekir (Tablo 1). Kanama ve hemostaz süreci birçok farklı faktörden etkilenebilir. Kalp cerrahisine alınacak hastalarda preoperatif detaylı öykü alınması, anemi varlığı, hemostatik parametrelerin incelenmesi, tüm bunlara bakılarak kanama/transfüzyon riskinin belirlenmesi, kullandığı ilaçlara göre operasyon zamanlamasının yapılması ve tüm bu değerlendirmeler sonrası optimal cerrahi teknik ve yöntemin kararlaştırılması son derece önemlidir. Bu yaklaşım kanamayı ve kan ürünü kullanımını en aza indirecektir.

Klinik Kardiyolog	Kalp cerrahi	Anesteziist	Perfüzyonist
Ameliyat zamanlaması	Ekibi yönetmek	Uygun koagülasyon	Normotermi sağlanması
Preoperatif antitrombotik ve antikoagülan tedavinin düzenlenmesi	Ameliyat tecrübesi ve operatif teknik seçimi	Sistematik Hemostaz takibi	Minimal hemodilüzyon
Preoperatif anemi tedavisi	Titiz bir kanama kontrolü	Hemodinamik takip	Perfüzyon çıkışı KPB devresinde kan bırakmamak
	Sabırla pıhtı oluşmasını beklemek		

**Tablo.1 Kalp takım üyelerinin kalp cerrahisi sırasındaki görevleri**

Kalp ameliyatı sırasında kullanılan birçok cerrahi teknik ve cihaz kan ürünü kullanımını azaltmaktadır. Off-pump cerrahi, minimal invaziv kalp cerrahisi, minimal invaziv ekstrakorporeal dolaşım devreleri (MİECC) ve topikal hemostatikler kan ürünü kullanımını azaltmaktadır. Bu uygulamaların avantajları ve dezavantajları beraber değerlendirilip, uygulanmasına karar verilmelidir (Tablo 2). Ayrıca, bu uygulamalar kalp cerrahisi kliniklerinin rutin programına girdiği zaman etkileri ve güvenilirlikleri daha da artacaktır.

	Avantajları	Dezavantajları
Off-pump cerrahi	KPB’ın yan etkileri; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek doz Heparin</li> <li>• Hemodilüsyon</li> <li>• Kan hücrelerine travmadan kaçınılması.</li> </ul> Aort ve sağ atriyumda doku travması olmaması.	Cerrahi tecrübe gerektirmesi Özellikli malzeme gerekmesi İnkompakt revaskülarizasyon Zayıf kalitede anastomoz
Minimal invaziv kalp cerrahisi	Minimal doku travması ve diseksiyonu	Cerrahi tecrübe Özellikli malzeme

Tablo 2. Kan koruyucu operatif tekniklerin avantajları-dezavantajları

### Off-Pump Cerrahi

Off-pump koroner baypas cerrahisi 1960’lardan beri yapılan bir tekniktir. <sup>[1]</sup> Atan kalpte baypas cerrahisi tecrübe ve daha çok sabır isteyen bir operasyondur. Kardiyopulmoner baypas (KPB)’a girilmemesi, hastaya minimal dozda heparin yapılması, hemodilüsyon ve kan hücrelerinin travmatize olmaması off-pump cerrahinin “kan yönetimi” açısından avantajlarıdır. Bunca olumlu etkisine rağmen kılavuzlar tarafından off-pump cerrahi önerisi ‘seçilmiş hastalar yarar görebilir’ şeklindedir. <sup>[2]</sup> Otuz yıllık literatür tarandığında on-pump ile off-pump cerrahi karşılaştıran, 115 civarında randomize kontrollü çalışma, 30’un üstünde de metaanaliz bulunmaktadır. <sup>[3]</sup> Bu çalışmalarda kan ürünü kullanımı ile ilgili ortak bir sonuç yoktur. Randomize kontrollü çalışmaları içeren bir metaanalizde eritrosit süspansiyonu kullanımı ve kan ürünü kullanımı off-pump cerrahi grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. <sup>[4]</sup> Yine başka bir metaanalizde, hastanın komorbiditesi ve yaşam beklentisine göre off-pump cerrahinin seçilebileceği bildirilmiş, ancak kan ürünü kullanımı ve drenaj miktarlarında heterojenite olduğu belirtilmiştir. <sup>[5]</sup> Ayrıca, cerrahın kendi günlük pratiğinde hangi tekniği kullanıyorsa ona göre karar vermesinin doğru olacağı vurgulanmıştır. Yine bazı çok merkezli çalışmalarda transfüzyon ihtiyacının off-pump cerrahide daha az olduğu bildirilmiştir. <sup>[6,7]</sup> Ancak bu çalışmaların dezavantajı, kalp cerrahisi merkezlerinin transfüzyon protokollerinin aynı olmaması ve neye göre yapıldığının tam olarak belirtilmemesidir.

Sonuç olarak; off-pump cerrahide KPB’a girilmediği için; heparinizasyon daha düşük dozlarla sağlanacak, hemodilüsyon olmayacak, kan hücreleri mekanik travma ile karşılaşmayacaktır. Bu da kanama riskini düşürecek ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltacaktır. Off-pump cerrahinin bu avantajlarına rağmen kalp cerrahisi ekibinin rutin kullanımında olan tekniği seçmesi daha doğru bir karar olacaktır. Çünkü, koroner baypas cerrahisi sonrası kaliteli bir anastomozun uzun dönem açıklığı da kan ürünü kullanımı kadar önemlidir. Rutin olarak on-pump cerrahi yapan bir cerrahın, mortalite ve morbiditesi yüksek, kanama ve transfüzyon riski yüksek hastalarda off-pump cerrahi yapması kan ürünü kullanımı ve ona bağlı komplikasyonları azaltabilir.

## Minimal İnvaziv Kalp Cerrahisi

Minimal invaziv kalp cerrahisi kozmetik üstünlüğünün yanında, minimal doku diseksiyonu nedeniyle daha az kanama ve kan ürünü kullanımı sağlar. Özellikle minimal invaziv mitral kapak cerrahisi yapılan hastalarda, konvansiyonel yöntemle göre drenaj miktarları ve kan ürünü kullanımı daha az bulunmuştur. Ancak bu katkı kanama nedeniyle revizyon yapıma oranlarına yansımamıştır. [8,9] Minimal invaziv aort kapak cerrahisi yapılan hastaları içeren ve 3 adet randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği derlemede, konvansiyonel yöntemle göre kan ürünü kullanımında bir fark bulunamamıştır. [10] Ancak gözlemsel birçok çalışmada minimal invaziv aort cerrahisinde de kan ürünü kullanımının az olduğu belirtilmektedir. [11] Kalp cerrahisi merkezlerinde minimal invaziv kalp cerrahisi sayısı artıkça, daha çok randomize kontrollü çalışma yapılacak ve bu konu hakkında kesin ve net bir bilgi verme imkânı doğacaktır. Aortik kök cerrahisinde de minimal invaziv kesilerin kan ürünü kullanımını azalttığını bildiren metaanalizler yayınlanmaya başlamıştır. [12] Ayrıca minimal invaziv cerrahi tekniklerle kombine kullanılan MİECC'ler, hızlı yerleştirilen aort kapaklar ve kısa süreli anestezi ajanları sayesinde erken (ultrafast-track) ekstübasyon yapılarak hastaların kan ürünü kullanımının ve hastanede kalış sürelerinin azalacağını bildiren çalışmalar yapılmıştır. [13]

Minimal invaziv cerrahi teknikle kardiyopulmoner baypas sistemleri de modifiye edilmiş ve kan koruma protokolleri daha da belirgin hale geçmiştir. Piyasada çeşitli ürünler olsa da temel felsefe prime volüm azaltılması, kapalı devre kullanımı ve cerrahi aspiratın ayrılması, sentrifugal pompa ve biyouyumlu devreler olarak gerçekleşmekte ve her bir parça kan kullanımında azalmaya doğrudan katkıda bulunmaktadır. Minimal invaziv cerrahi tekniğinde bu türlü mini devrelerin kullanılması konusunda çok merkezli çalışmalar devam etmektedir.

Minimal invaziv kardiyovasküler cerrahi girişimler olarak; transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), endovasküler aort tamirleri (EVAR, TEVAR), mini torakotomi ve transapikal yaklaşım ile yapılan neokorda ve paravalvuler kaçak tamirleri, atriyal ve ventriküler septal defektlerin kapama cihazı ile kapatılması gibi girişimlerin sayısı da gün geçtikçe artmakta ve kan ürünü kullanımını azalttığı yönünde çalışmalar yayınlanmaktadır. [14-16]

Sonuç olarak; kan koruyucu operatif teknikler kan transfüzyonunun minimal düzeye indirilmesi için alınan en önemli önlemlerdendir. Bu aşamada kalp cerrahinin yanı sıra anestezi ve perfüzyon ekibine de büyük bir görev ve sorumluluk düşmektedir. Multidisipliner bir ekibin; cerrahi teknik, detay ve araç-gereçlerin seçiminde ortak karar vermesi hayati önem taşır. İlerleyen yıllarda minimal invaziv cerrahilerin yanı sıra, endovasküler ve transapikal tedavilerin de artacağı ve kan ürünü kullanımını azaltacağı aşikardır.

Minimal invaziv cerrahi gerek teknoloji gerekse cerrahi deneyim olarak evrimleşmesini sürdürmektedir. Yeterli güvenlik verisinin çeşitli çalışmalarda toplanmış olması yaygınlaşmasını sağlayacaktır. Azalmış cerrahi travma ve özellikle kan yönetiminin etkinliği bu yaygınlaşmanın en çarpıcı öğeleri olacaktır. Eşlik eden perkütan teknolojiler, hidrit girişimler ve girişimsel kardiyologlarla işbirliği cerrahi tekniklerin yararlarının daha büyük hasta grubunda hitap etmesini sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961; 41:378–386.
2. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):79-111.
3. Gaudino M, Angelini GD, Antoniadis C, Bakaeen F, Benedetto U, Calafiore AM, et al; Arterial Grafting International Consortium (ATLANTIC) Alliance. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 21;7(16): e009934.
4. Puskas JD, Martin J, Cheng DC, Benussi S, Bonatti JO, Diegeler A et al. ISMICS consensus conference and statements of randomized controlled trials of off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery. *Innovations (Phila)* 2015; 10:219–29.
5. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16, 900 patients investigated in randomized controlled trialsdagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49:1031–41.
6. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366:1489–97.
7. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Breuer M, Boning A, Ursulescu A et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1189–98.
8. Sundermann SH, Sromicki J, Rodriguez Cetina Biefer H, Seifert B, Holubec T, Falk V et al. Mitral valve surgery: right lateral minithoracotomy or sternotomy? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1989–95.e4.
9. Falk V, Cheng DC, Martin J, Diegeler A, Folliguet TA, Nifong LW et al. Minimally invasive versus open mitral valve surgery: a consensus statement of the international society of minimally invasive coronary surgery (ISMICS) 2010. *Innovations (Phila)* 2011; 6:66–76.
10. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:1499–511.
11. Bakir I, Casselman FP, Wellens F, Jeanmart H, De Geest R, Degrieck I, et al. Minimally invasive versus standard approach aortic valve replacement: a study in 506 patients. *Ann Thorac Surg*. 2006 May;81(5):1599-604.
12. Harky A, Al-Adhami A, Chan JSK, Wong CHM, Bashir M. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Root Replacement - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2018 Nov 17.
13. Di Eusanio M, Vessella W, Carozza R, Capestro F, D'Alfonso A, Zingaro C, et al. Ultra fast-track minimally invasive aortic valve replacement: going beyond reduced incisions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 May 1;53(suppl\_2): ii14-ii18.
14. Santarpino G, Vogt F, Pfeiffer S, Dell'Aquila AM, Jessl J, Cuomo F et al. Sutureless versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implant: A Propensity Score Matching Study. *J Heart Valve Dis*. 2017 May;26(3):255-261.
15. Canning P, Tawfik W, Whelan N, Hynes N, Sultan S. Cost-effectiveness analysis of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in a high-volume center. *J Vasc Surg*. 2019 Feb 15.
16. Aydin U, Sen O, Kadirogullari E, Onan B, Yildirim A, Bakir I. Surgical Transapical Approach for Prosthetic Mitral Paravalvular Leak Closure: Early Results. *Artif Organs*. 2017 Mar;41(3):253-261.

# 7

## TAZE TAM KAN KULLANIMI

*Yüksel Atay - Tülin Öztürk - O. Nuri Tuncer*

### **Kalp Cerrahisinde Taze Tam Kan Kullanımı**

Kalp cerrahisinin kanama riski ve transfüzyon ihtiyacının diğer cerrahilerden fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum hastaların preoperatif dönemde almış oldukları antitrombotik tedaviler, operasyon sırasında uygulanan heparin, invaziv işlemlerin çokluğu, kardiyopulmoner baypas (KPB) ve gereğinde derin hipotermik sirkülatuar arrestin (DHSA) uyarımış olduğu enflamasyon nedeniyle artmış kanama riski ile açıklanabilir. [1] Artmış kanama riski ve transfüzyon KPB'dan hemen sonra intravasküler volümde akut değişikliğe neden olarak hemodinamik bozukluk yaratmaktadır ve bu durum artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. [2] Preoperatif ve intraoperatif alınan tedbirler ayrıca postoperatif dönemde hedefe yönelik ve kısıtlı kan ürünü kullanımı ile mortalite ve morbiditeyi azaltmak mümkündür.

Tam kan, transfüzyon uygulaması pratiğinin ilk 250 yılında kullanılan ilk tek orijinal ürün olarak bilinmektedir. Taze tam kan transfüzyonu, Birinci ve İkinci Dünya savaşlarında ayrıca Kore Savaşı'nda direkt transfüzyon aletleri ya da cerrahi anastomozlar aracılığı ile çok fazla kullanılmıştır. [3] Dr. Oswald Hope Robertson [4] tarafından ilk kan bankasının kurulması ve teknolojideki hızlı gelişmeler bu pratiği değiştirmiştir. Eritrosit, plazma, trombosit gibi kan ürünlerinin ayrı ayrı paketlenilebilmesi ile birlikte tam kan transfüzyon için tek seçenek olmaktan çıkmıştır. Uygulamadaki bu büyük değişim depolama sürelerini uzatarak, kaynak kullanımını artırarak, atıkları azaltarak, ayrıca kişiselleştirilmiş tedavilere olanak sağlayarak transfüzyonun lojistik özelliğini büyük ölçüde değiştirmiştir.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde tam kan kullanımı giderek azalmaktadır. Toplandıktan birkaç saat sonra başlayan özellikle faktör V ve faktör VIII düzeylerinde azalma, trombosit sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma tam kanın hemostatik etkinliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca toplanmış tam kanda saatler içerisinde potasyum ve laktat miktarında artış, glukoz ve pH düzeylerinde azalma gözlenmektedir. Bu durum tam kan transfüzyonu sonrası metabolik durum ve elektrolit dengesinde bozulmaya neden olmaktadır. [5,6] Yukarıda sayılan tüm bu olumsuz durumlar kan bankalarının tam kan depolamasını ve klinisyenlerin de kullanmasını kısıtlayan başlıca etmenlerdir. Bununla birlikte günümüzde sınırlı sayıda da olsa kalp cerrahisi ve yeni doğanın değişim transfüzyonu için bazı merkezlerde tam kan kullanımı mevcuttur.

Taze tam kan; donasyondan sonra ilk 24 saat içerisinde (tercihen 4-6 saat) transfüzyonu yapılan tam kan olarak tanımlanmaktadır. Tam kan toplandıktan sonra oda ısısında ve kan bankalarında 24 saat saklanabilmektedir. [7] Bununla birlikte taze tam kan hazırlamak için

gereken testleri tamamlamak için gereken süre nedeniyle 48 saatten kısa sürede tam kan sağlamak mümkün değildir. Buna karşılık, kan bileşenlerinin bir kombinasyonu ile taze tam kan sağlanabilecek her şeyi sağlamak mümkündür ve buna rekonstrükte tam kan adı verilir. Bu nedenle artık günümüzde, toplanan bütün kanın neredeyse tamamı bileşenlerine ayrılır ve her bileşen için en uygun koşullar altında depolanır. Bu, orijinal tam kan ünitesinin tüm aktivitesini muhafaza etmeyi mümkün kılar ve transfüzyon terapisi için çok sayıda farklı bileşenin mevcut olmasını sağlar.

Yapılan bazı çalışmalar, açık kalp cerrahisi sonrası hastalara taze tam kan ya da trombosit süspansiyonu vermenin trombosit sayısı ve hemoraji açısından bir fark olmadığını bildirilmiştir ve iki grup arasında trombosit fonksiyonları açısından yapılan tromboelastogram testlerinde de anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak kollajen kaynaklı trombosit sayısında azalma ise taze tam kan kullananlarda rekonstrükte tam kan kullananlara oranla daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Rekonstrükte tam kan komponentlerin donasyon zamanı eskidikçe kollajen kaynaklı trombosit sayısında azalma daha az görülmüştür. Benzer şekilde trombin-antitrombin kompleksi oluşumuna bakıldığında, taze tam kan grubunda rekonstrükte kan uygulanan gruba göre daha fazla trombin oluştuğu gösterilmiştir. [5] Bu bilgiler bazı çalışmalarda taze tam kanın hemoraji kontrolünde rekonstrükte kana neden daha üstün olduğunu açıklamaktadır.

Bahsedilen üstün hemostatik özelliklerinden dolayı taze tam kan 1990'lı yıllarda erişkin ve pediatrik kalp cerrahisinde rutin olarak kullanılmıştır. [6] Sonrasında yapılan çalışmalarda özellikle pediatrik kalp cerrahisinde gerek prime volümü olarak gerekse perioperatif olarak taze tam kan kullanımının postoperatif dönemde transfüzyon miktarını azalttığını göstermiştir. Aynı dönemlerde yapılan diğer çalışmalarda ise özellikle prime volüme olarak eritrosit ve taze donmuş plazma yerine taze tam kan kullanımının daha fazla volüm yükü oluşturduğu, daha uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı, daha uzun yoğun bakım ve hastane yatış sürelerine neden olduğu bildirilmiştir. [8-10] Özellikle immünokompetan hastalarda bildirilen ölümcül greft versus host hastalığı (GVHD) nedeniyle taze tam kan transfüzyonuna endişeyle yaklaşılmaya başlanmıştır.

Günümüzde yapılan çalışmaların ortak sonucu taze tam kan kullanımının komponentlere olan tek üstünlüğünün tek donörden toplanmış olması nedeniyle donör maruziyetinin az olmasıdır. Ayrıca gelişmiş ülkelerde hastane şartlarında kullanımı neredeyse terk edilmiştir. Taze tam kan kullanımı ile ilgili güncel veriler daha çok hastane dışında savaş ve travma sırasında kullanıma ait verilerdir.

Literatür bilgileri ışığında taze tam kan kullanımının hematokrit değerleri üzerine herhangi bir üstünlüğü yoktur. [11] Transfüzyon paketlerinin kompozisyonu için evrensel bir kriter olmadığından, ciddi derecede kanaması olan hastalar, önemli ölçüde farklı süreler boyunca depolanan eritrosit konsantreleri ve trombosit konsantreleri ile tedavi edilebilir. Her ne kadar taze tam kan için tek bir donörün yeterli olması donör maruziyetini azaltsa da bu ürünün işlenmesinin 6 saat içinde gerçekleşmesi gerektiğinden taze kanın rutin temini zordur.



## ÖNERİLER

1. Tüm bu bilgiler ışığında günümüzde rutin kalp cerrahisi sırasında taze tam kan kullanımı uygun değildir.
2. Kan komponentlerinin kullanımı yeterli olarak görülmektedir ve taze tam kan kullanımı gerek kalp damar cerrahisi gerekse anestezi kılavuzlarında taze tam kan kullanımı önerilmemektedir. [1,12]
3. Yine de kanama açısından riskli hastalarda taze tam kan kullanımının kanamayı azaltma üzerine olumlu etkileri literatürde belirtilmiştir.
4. Kan bankaları açısından bakıldığında taze tam kan hazırlığı için gerekli testlerin yapılması ve kullanıma hazır hale getirilmesi zaman alıcı ve zor bir işlemdir.
5. Taze tam kan kullanımı lojistik olarak karmaşık ve zor süreç olup kan merkezi, kan bankası ve destekledikleri kalp damar cerrahi servisi arasında sürdürülebilir bir çalışma protokolü ile ancak uygulanabilir.

## Kaynaklar

1. *Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic S, the European Association of Cardiothoracic A, Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(1):88-120.*
2. *Scott BH. Blood transfusion in cardiac surgery: is it appropriate? Ann Card Anaesth. 2007;10(2):108-12.*
3. *Zielinski MD, Jenkins DH, Hughes JD, Badjie KS, Stubbs JR. Back to the future: the renaissance of whole-blood transfusions for massively hemorrhaging patients. Surgery. 2014;155(5):883-6.*
4. *Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century--part 1. Transfus Med. 2012;22(5):308-14.*
5. *Jobes D, Wolfe Y, O'Neill D, Calder J, Jones L, Sesok-Pizzini D, et al. Toward a definition of "fresh" whole blood: an in vitro characterization of coagulation properties in refrigerated whole blood for transfusion. Transfusion. 2011;51(1):43-51.*
6. *Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, Bunin GR, Nicolson S, Jobes D, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. Blood. 1991;77(5):930-6.*
7. *Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB, et al. Whole Blood Transfusion. Military medicine. 2018;183(suppl\_2):44-51.*
8. *Gruenewald CE, McCrindle BW, Crawford-Lean L, Holtby H, Parshuram C, Massicotte P, et al. Reconstituted fresh whole blood improves clinical outcomes compared with stored component blood therapy for neonates undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized controlled trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2008;136(6):1442-9.*

9. *Jobes DR, Sesok-Pizzini D, Friedman D. Reduced transfusion requirement with use of fresh whole blood in pediatric cardiac surgical procedures. The Annals of thoracic surgery. 2015;99(5):1706-11.*
10. *Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, Leonard SR, Nikaidoh H, Nizzi F, et al. Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants. The New England journal of medicine. 2004;351(16):1635-44.*
11. *Valleley MS, Buckley KW, Hayes KM, Fortuna RR, Geiss DM, Holt DW. Are there benefits to a fresh whole blood vs. packed red blood cell cardiopulmonary bypass prime on outcomes in neonatal and pediatric cardiac surgery? J Extra Corpor Technol. 2007;39(3):168-76.*
12. *Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(6):332-95.*

# 8

## ANTİFİBRİROLİTİKLER

*Şahin Şenay - Serdar Akansel*

Kanama ve bu sebeple yapılan kan transfüzyonu, kalp cerrahisinde sıkça görülen durumlardır. <sup>[1]</sup> Buna ek olarak, hastaların bir kısmında aşırı kanama nedeniyle reoperasyon gereksinimi oluşmaktadır. <sup>[2]</sup> Kan ve kan ürünlerinin kullanımı ve reoperasyon, kalp cerrahisinde mortalite ve morbidite artışı ile ilişkili bulunmuştur. <sup>[2,3]</sup> Bu sebeple kanamayı önleyecek ya da var olan kanamayı azaltacak yöntem ve ajanlar, güncel araştırmaların konusu olmaya devam etmektedir. Kanamanın durdurulması konusunda en önemli faktör kanama oluşmadan önce hasta parametrelerinin iyi aydınlatılması ve preoperatif optimizasyondur. <sup>[3]</sup> Bu çalışmada kalp cerrahisinde kullanılan antifibrinolitikler genel olarak derlenmiştir.

### Antifibrinolitikler

Antifibrinolitikler, kalp cerrahisi yapılan hastalarda kan kaybını, kan transfüzyonu ve reoperasyon gereksinimini azaltmaktadır. <sup>[4,5]</sup> Kalp cerrahisinde kullanılan antifibrinolitikler, aprotinin ve lizin analogları olan  $\epsilon$ -aminokaproik asit (EAKA) ve traneksamik asittir (TA). <sup>[6-8]</sup> Bahsedilen üç temel faydadan reoperasyon gereksinimini azaltma durumu, bu grup içindeki ajanlardan olan EAKA için gösterilememiştir. <sup>[4]</sup> Ancak grubun diğer ajanları olan aprotinin ve TA için bu üçlü etki gösterilmiştir. <sup>[4,9]</sup>

Antifibrinolitikler (aprotinin, TA ve EAKA) kalp cerrahisinde kanama, kan transfüzyon gereksinimini ve kanama nedeniyle reoperasyon oranlarını azalttığı için Anestezi ve Kalp Cerrahisi ortak kılavuzlarında da sınıf I öneri (kullanılmalıdır) olarak güncellenmiştir. <sup>[2,3]</sup> Kalp cerrahisi hastalarında kullanımı mutlaka düşünülmelidir. Antifibrinolitik ajanların sistematik kullanımı yanında lokal kullanımları da mevcuttur, ancak yapılan çalışmalarda üstünlükleri gösterilemediği için rutin kullanımı önerilmemekle birlikte lokalize dirençli kanamalarda kullanılabilirliği bildirilmiştir. <sup>[3]</sup>

#### *a. Traneksamik asit:*

Çok merkezli ATACAS (The Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery) çalışmasında, kalp cerrahisi uygulanan 4631 hasta üzerinde TA ile plasebo etkisi karşılaştırılmıştır. <sup>[9]</sup> TA grubunda, kan transfüzyon gereksiniminin ( $p < 0.001$ ) ve major kanama ya da kardiyak tamponad sebebiyle reoperasyon oranının (% 1,4 ve % 2,8,  $p = 0.001$ ) daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla beraber, TA'nın konvülsiyon gibi postoperatif nörolojik olaylarda artışa sebep olduğu gösterilmiştir. <sup>[9,11]</sup> Bazı çalışmalar, TA'nın serebral kan akımını azalttığını

ve serebral enfarkt riskini arttırdığını tespit etmiştir. <sup>[12,13]</sup> ATACAS çalışmasında, konvülsiyon için suçlanan trombojenik komplikasyon oranları, TA ve plasebo grubunda benzer bulunmuştur. <sup>[9]</sup> Klinik pratikte kullanım için, 10 mg/kg bolusu takiben 1 mg/kg/saat infüzyondan 40 mg/kg bolus sonrası 4 mg/kg/saat dozlarına kadar değişik doz rejimleri bildirilmiştir. <sup>[14]</sup> Ancak düşük doz TA kullanımıyla efektif sonuçlar elde edildiği de raporlanmıştır. <sup>[15]</sup>

#### *b. Aprotinin:*

Aprotinin ile ilgili yayımlanan bir çok metaanaliz, kanama nedeniyle reoperasyon (RR=0.40; 95% CI: 0.25 to 0.66; p<0.001) ve kan transfüzyonu gereksiniminde azalma (RR=0.70; 95% CI: 0.64 to 0.76; p<0.001) tespit etmiştir. <sup>[4]</sup> Aprotinin grubunda kontrol grubuna göre eritrosit süspansiyonu kullanımı ortalama olarak 1,1 paket azalmıştır (95%CI: 0.69 to 1.47, p<0.001). Aprotininin diğer antifibrinolitiklere göre, kan ürünü kullanımını azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. <sup>[4]</sup> Bununla birlikte, aprotinin kullanımının mortalite üzerindeki etkisi ile ilgili farklı raporlar bulunmaktadır. Düşük ve yüksek doz aprotinin kullanımının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında mortalite üzerinde olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığı (RR:0.96, 95% CI 0.65-1.40) gösterilmiştir. <sup>[10]</sup> 28 çalışmadan 4913 hastanın verileri incelenerek oluşturulan başka bir metaanaliz çalışmasında da, benzer sonuçlar elde edilmiştir. <sup>[4]</sup> Ancak aprotinin, TA ve EAKA etkilerini araştıran BART çalışması (The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), diğer gruplara göre aprotinin grubunda tespit edilen yüksek mortalite oranları (RR:1.53; 95% CI, 1.06 to 2.22) nedeniyle erken sonlandırılmıştır. <sup>[16]</sup> Bu sonuçları destekleyen benzer gözlemsel çalışmaların olması <sup>[17,18]</sup> aprotininin ABD, Kanada ve Avrupa Birliği ülkeleri ve bazı diğer ülkelerde piyasadan kaldırılmasına sebep olmuştur. Daha sonra, aprotinin ile ilgili bu olumsuz sonuçları raporlayan çalışmaların güvenilirliği tartışılmış, çalışmalarda sınırlamaların sonuçları etkileyebilecek kapasitede olduğu sonucuna varılmıştır. <sup>[19]</sup> 2011 yılında Kanada’da, 2012 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından tekrar ruhsatlanarak piyasaya sürülmüş ve halen Kanada, İsveç, Hollanda ve Büyük Britanya’da ilaç kullanılmaktadır. Son veriler ışığında hayati tehlike oluşturabilecek kanama durumlarında kullanılmasının düşünülebileceği doğrultusunda yorumlar mevcuttur. Aprotinin kullanımı sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonlardan (greft trombozu, böbrek yetmezliği) haberdar olunmalıdır. Aprotinin dozu “kallikrein inhibe edici ünite” (KIU) ile hesaplanır. Tam doz ( $2 \times 10^6$  KIU bolus,  $5 \times 10^5$ /sa sürekli infüzyon) ya da yarı doz protokolleri mevcuttur. <sup>[14]</sup>

#### *c. ε-aminokaproik asit*

Diğer antifibrinolitiklere göre daha sınırlı sayıda literatür bilgisi olmakla beraber, diğer antifibrinolitiklere benzer etkileri gösteren metaanalizler bulunmaktadır. EAKA’nın kan transfüzyon gereksinimini % 37 azalttığı (RR, 0.63; 95% CI, 0.44 to 0.90; p=0.010) <sup>[20]</sup>, kanama miktarını azalttığı (RR:0.75, 95% CI 0.58–0.96) <sup>[16]</sup> metaanalizlerde gösterilmiştir. Ancak reoperasyon oranlarında azalma tespit edilmemiştir. <sup>[4,21]</sup> Hızlı bir şekilde idrarla atıldığından

stabil plazma konsantrasyonu için intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması gerekir. Yetişkin için 10 g yükleme dozunu takiben 1g/sa infüzyon önerilmektedir. [22]

## ÖNERİLER

TA ve EAKA; kanamanın önlenmesi ve transfüzyon oranlarının azaltılması gibi hedefler için kalp cerrahisinde kullanılmalıdır. Aprotinin kullanımının da faydası kanıtlanmış olmasına rağmen olası yan etkiler göz önüne alınmalı, kullanım kararı hasta odaklı ve kullanıcı deneyimlerine göre şekillendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients. *Transfusion* 2015; 55: 805-14.
2. Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, Lahtinen J, Airaksinen KE, Juvonen T. Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 50-5.
3. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C et al. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):88-120.
4. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD001886.
5. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e3054.
6. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 716-30.
7. Risch A, Dorscheid E, Stein G, Seyfert UT, Grundmann U. The effect of aprotinin and tranexamic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesist* 2000; 49: 279-85.
8. Dentz ME, Slaughter TF, Mark JB. Early thrombus formation on heparin-bonded pulmonary artery catheters in patients receiving epsilon aminocaproic acid. *Anesthesiology* 1995; 82: 583-6.
9. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48.
10. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:442-8.

11. 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. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1375-83.
12. Tsementzis SA, Meyer CH, Hitchcock ER. Cerebral blood flow in patients with a subarachnoid haemorrhage during treatment with tranexamic acid. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1992; 35: 74-8.
13. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD001245. 16.
14. Gerstein, N. S., Brierley, J. K., Windsor, J., Panikkath, P. V., Ram, H., Gelfenbeyn, K. M., ... & Gerstein, W. H. (2017). Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 31(6), 2183-2205.
15. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;82:383-92.
16. Senay S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. Efficiency of preoperative tranexamic acid in coronary bypass surgery: an analysis correlated with preoperative clopidogrel use. *Heart Surg Forum*. 2010 Jun;13(3):E149-54..
17. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:327-38.
18. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
19. McMullan V, Alston RP. III. Aprotinin and cardiac surgery: a sorry tale of evidence misused. *Br J Anaesth* 2013;110:675-8.
20. Brown, J. R., Birkmeyer, N. J., & O'Connor, G. T. (2007). Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*, 115(22), 2801-13.
21. Henry, D., Carless, P., Fergusson, D., & Laupacis, A. (2009). The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *Cmaj*, 180(2), 183-193.
22. Nilsson IM: Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980; 14:41-7.
23. Stanworth, S. J., Brunskill, S. J., Hyde, C. J., McClelland, D. B. L., & Murphy, M. F. (2004). Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *British journal of haematology*, 126(1), 139-152.

# 9

## AKUT NORMOVOLEMİK HEMODİLÜSYON

*Uğur Kısa - Murat Acarel*

Kalp cerrahisinde postoperatif kanama en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve ulusal kan stoğunun toplam %15-20'si açık kalp cerrahisi transfüzyon talepleri için kullanır. <sup>[1]</sup> Açık kalp cerrahisinde hem riskleri ortadan kaldırmak hem de daha güvenli cerrahi prosedür sağlamak için kan ve kan ürünü kullanımı en aza indirilmelidir. <sup>[2]</sup>

Yüksek maliyet yanında hemolitik, alerjik, febril reaksiyonlar, enfeksiyöz hastalıkları bulaştırma riski, immünoşüpresyon ve transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı sendromu oluşturması gibi sorunları ortaya çıkarabileceğinden allojenik kan transfüzyonu (AKT) işleminde sakınmak, perioperatif süreçte en önemli hedef haline gelmiştir. Allojenik kan transfüzyonundan kaçınmak veya ihtiyacı en aza indirmek için geliştirilmiş stratejilerden biri de akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) tekniğidir. <sup>[3]</sup>

Açık kalp cerrahisinde sıklıkla kullanılan kan kurtarma tekniklerinden biri olan ANH oldukça güvenilir ve düşük maliyetli olduğu için kolay uygulanabilen bir yöntemdir, ek personel gerektirmez ve hastalar için ciddi olumsuz etkileri yoktur. ANH'nin kan dolaşımını azaltarak mikrosirkülasyonu düzenlediği, hasarı azalttığı ve enflamatuvar yanıtı azaltarak birçok organdaki fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir. <sup>[4]</sup> Birçok çalışma, ANH uygulaması ile homolog kan kullanımı ihtiyacının azaldığını bildirmiştir. Bu oran %18 ile %90 arasında değişmektedir. <sup>[5]</sup>

Akut normovolemik hemodilüsyon; hastanın anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra kardiyopulmoner baypas (KPB) için heparinizasyondan önce, periferik venden, santral katetlerden veya arter kanülünden kan alınması ve normovolemiyi sağlamak amacıyla kristaloid (1:3) veya kolloid (1:1) gibi kan içermeyen asellüler solüsyonlar ile replase edilmesi ve gerekli olduğunda kanın hastaya geri verilmesidir. <sup>[6]</sup>

### **Akut Normovolemik Hemodilüsyonun Endikasyonları <sup>[7-10]</sup>**

Birincil gereklilik; Htc seviyesinin %36 üzerinde olması ve 1 lt veya daha fazla kan kaybı beklenen cerrahi vakalar.

- Koroner arter baypas greftleme
- Kalp transplantasyonu
- Atriyal septal defekt (ASD)
- Ventriküler anevrizma onarımı

- Kapak replasman cerrahisi
- Konjenital kardiyak cerrahi
- Majör aortik rekonstrüksiyonlar
- Torakoabdominal aortik anevrizma cerrahisi
- Aorto-femoral ve femoro-popliteal baypaslar
- Venöz trombektomi

### **Akut Normovolemik Hemodilüsyonun Kontrendikasyonları [7, 11]**

- Ciddi derecede anemi (Hb <11 gr/dl)
- Kritik lezyonları olan koroner arter hastalığı
- Ciddi hipertansiyon
- EF %45'in altında olan hastalarda açık kalp cerrahisi
- Sol ventrikül diastolik sonu basınç veya pulmoner kapiller köşe basıncı (PKKB) 20 mmHg'nin üzerinde olanlar
- Dinlenme esnasında dispne
- EKG'de iskemik değişiklikler (ST segmentinde elevasyon veya depresyon, T negatifliği, ventriküler aritmi)
- Kararsız angina,
- Kardiyak debi artışı mümkün olmayacak ya da kardiyak debi artışı istenmeyen olgularda
- Hepatik fonksiyon bozukluğu (karaciğer sirozu vb.)
- Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Hiperfibrinolizis
- Renal fonksiyon bozukluğu
- Ciddi restriktif ve obsrütif akciğer hastalığı; oda havası solurken arteriyel O<sub>2</sub> basıncı 65 mmHg'nin altında ve arteriyel O<sub>2</sub> saturasyonu %85'in altında olan hastalar.
- Serebral perfüzyonu bozan ciddi karotis arter hastalığı
- Yeterli monitörizasyon yapılamayan veya damar erişim yolu yetersiz olanlar

### **Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Avantajları [7-13]**

- Allojenik kan transfüzyonunda azalma
- Eritrositler, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin hastaya geri dönmesi
- Ayrıca kişinin dolaşım sistemindeki eritrositler dilüe edildiği için operasyonda esnasında daha az kan elemanı kaybı olacaktır.
- İlimli hemodilüsyon ile viskozite ve periferik vasküler direnç azalması, doku perfüzyonu ve dokuya oksijen sunumunu artması.



- Depolanmış kan ürünlerindeki biyokimyasal değişikliklerin gözlenmemesi
- Transfüzyona bağlı enfeksiyöz, hemolitik, alerjik reaksiyonların gözlenmemesi ve immüno-modülatör etkisi olmaması
- Ototransfüzyonun (cellsaver) kontrendike olduğu malignite veya enfeksiyon varlığında uygulanabilmesi
- Operasyon odasında monitörizasyon eşliğinde uygulandığından güvenilir bir yöntem olması

### **Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Dezavantajları [7,13]**

- Ek monitörizasyon ve ekipman gerektirmesi
- Operasyon odasında ek zaman harcamaya (2-4 Ü kan alındığında) neden olması.

Akut normovolemik hemodilüsyonla ilgili yapılan metaanalizde akut normovolemik hemodilüsyon uygulanmış hasta grubunda allojenik kan transfüzyonu ihtiyacının daha az olduğu ve postoperatif kan transfüzyonu gereksiniminin daha az olduğu bulgularına ulaşılmıştır. [14] Akut normovolemi ile metaanalize ait çalışmaların 2000 yılından önce yapılmış olması daha güncel çalışmalarla desteklenmesi gerekliliğini düşündürmektedir. Bununla birlikte güncel transfüzyon teknikleri ve kan koruma yöntemleri ile kıyaslama yapılabilmesi için birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. [15]

### **ÖNERİLER**

1. Akut normovolemik hemodilüsyon seçilmiş vakalarda perioperatif transfüzyonları azaltmak için bir yöntem olarak kullanılabilir.
2. Otolog kan transfüzyonu olan, nadir kan grubu olan, birçok alloantikoru olan, özel nedenlerle allojenik transfüzyonu reddeden hastalarda uygulanabilir.
3. Ciddi derecede anemi (Hb <11 gr/dl veya Htc < 33 %) varlığında yapılmamalıdır.
4. Kritik lezyonları olan koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon; kardiyak cerrahide EF %45'in altında olanlar ve sol ventrikül diyastolik sonu basınç veya pulmoner kapiller köşe basıncı (PKKB) 20 mmHg 'nin üzerinde olanlara yapılmamalıdır.
5. Hepatik fonksiyon bozukluğuna (örn; karaciğer sirozu vb.) bağlı azalmış koagülasyon faktörleri, trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu veya hiperfibrinolizis bulunan hastalarda ANH hemostaz bozukluğunu artırabileceğinden yapılmamalıdır.
6. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olgularda dilüsyonel sıvıların atılımında bozulma olabileceğinden yapılamamalıdır.
7. Ciddi restriktif ve obsrükatif akciğer hastalığı; oda havası solurken arteriyel O<sub>2</sub> basıncı 65 mmHg'nin altında ve arteriyel O<sub>2</sub> satürasyonu %85'in altında olan hastalarda yapılmalıdır.

8. Bununla birlikte uygun hasta seçimi ve operasyon sırasında hazırlık işlemi ortalama (1 ünite için) 12-18 dk. olması göz önüne alınmalıdır.
9. Merkezler ANH uygularken kendi prensiplerini (hasta seçimi, damar yolu, ANH volümü, replase edilecek solüsyon tipi, kan toplama ve saklama) belirlemeli ve onlara sadık kalmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Paone G, Likosky DS, Brewer R, et al; Membership of the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:87-93.
2. Huseyin S, Yüksel V, Guclu O, Turan FN, Canbaz S, Ege T, et al. Comparison of early period results of blood use in open heart surgery. *J Res Med Sci.* 2016 May 9;21:28
3. Karaaslan K, Durmuş M et al. The effects of acute normovolemic hemodilution during coronary artery bypass surgery. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Dergisi* 2005;13:77-83
4. Li X, Wang LJ, Tang N, Yue H, Huang Y, Lu J, et al. Effects of isovolumetric hemodilution treatment and superoxide dismutase on ischemic reperfused hearts in rabbit. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998 Jul;18(2-3):157-63.
5. Akman H, Kocaoğlu Y, Arıboğan A, Oral U. Spinal füzyon olgularında akutnormovolemik hemodilüsyon. *Türk Anest ve Rean. Cem Mec* 1996; 24:250-6.
6. Goldberg J, Paugh P, Timothy A. Greater Volume of Acute Normovolemic Hemodilution May Aid in Reducing Blood Transfusions After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015 November ; 100(5): 1581-1587
7. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31:857-68.
8. Cutler BS. Avoidance of homologous transfusion in aortic operations: The role of the autotransfusion, hemodilution, and surgical technique. *Surgery* 1984;95:717-23.
9. Martin E, Hansen E, Peter K. Acute limited normovolemic hemodilution: A method for avoiding homologous transfusion. *World J Surgery* 1987;11:53 -9.
10. Stehling L, Zauder HL. Controversies in transfusion medicine perioperativhemodilution. *Transfusion* 1994; 34:265-8.
11. Stehling L. Autologous transfusion. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia 5th ed.* New York:Churchill Livingstone; 2000. p.1645-61.
12. Ernst E, Matrai A, Kollar L. Placebo-controlled, double-blind study of haemodilution in peripheral arterial disease. *Lancet* 1987; 1:1449-51.
13. Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogenic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; 86:387-91.
14. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Barile L, Fominskiy E, Di Tommaso N, Castro LEA, Landoni G, De Luca M, et al, Bignami E, Sala A, Zangrillo A, Monaco F.
15. Is Acute Normovolemic Hemodilution Useful in Modern Cardiac Anesthesia? Howle RC. *MBChB, FRCA Anesthesia & Analgesia: March 2017 - Volume 124 - Issue 3 - p 1013*

# 10

## HEPARİN-PROTAMİN YÖNETİMİ

Suna Gören - Tuğra Gençınar

### Heparin-Protamin Yönetimi, Heparin Alternatifleri

Kardiyopulmoner baypas (KPB) teknolojisindeki gelişmeler sonucu kullanılan malzemelerin daha az tromboemboli riski taşınması, ameliyat tekniklerinin geliştirilmesi, minimal invaziv cerrahi ve hibrit yaklaşımların artması ile tedavi metotlarının geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Bu ve diğer nedenlerden dolayı, 50 yıldan uzun bir süredir kullanılmasına rağmen KPB sırasında en uygun koagülasyon yönetimi konusundaki arayış günümüzde halen sürmektedir.

KPB ile gerçekleştirilen cerrahilerde gerekli antikoagülasyonu sağlamak için çoğunlukla heparin kullanılmaktadır. Heparinin tercih edilme nedenleri arasında etkisinin hızlı başlaması, antikoagülan etkisinin yatak başı testler ile kolay izlenebilir olması ve gerektiğinde protamin ile nötralize edilebilmesi yer alır.

### Heparin Kullanımı

Heparin (*unfractionated heparin*, UFH) indirekt trombin inhibitörüdür ve farmakodinamiği büyük ölçüde plazmadaki Antitrombin-III'ün (AT-III) seviyesine ve fonksiyonuna bağlıdır. Heparin AT-III'e bağlanır ve AT-III'ün trombin ve faktör Xa'yı inhibe edici etkisini katalize ederek 1000 katından fazla artırır. <sup>[1,2]</sup>

KPB öncesi yeterli antikoagülasyonu sağlamada UFH'nin başlangıç dozunu hesaplamak için, hastanın vücut ağırlığına göre sabit doz uygulaması (300-400 IU/kg) veya doz-yanıt ilişkisi ile tam kanın heparine duyarlılığını gösteren yatak başı testler kullanılabilir. İlk bolus dozu uygulandıktan sonra UFH, KPB süresince istenen antikoagülasyon düzeyini sürdürecektir şekilde ek dozlar halinde tekrarlanır. <sup>[3,4]</sup> UFH'nin ilk dozunun uygulanma şekli de antikoagülasyonun yeterli düzeyde sürdürülmesinde etkili olabilmektedir. Grima <sup>[5]</sup> 20 hastada yaptığı randomize çalışmada, KPB sırasında yeterli düzeyde antikoagülasyonun KPB'den önce bölünmüş dozlarda verilen UFH ile (100 IU/kg x 3 doz), tek bir bolus dozuna göre (300 IU/kg) daha iyi korunduğunu saptamıştır.

Antikoagülasyonun yeterliliği KPB'ye başlamadan önce tam kan ile yapılan fonksiyonel bir koagülasyon testi kullanılarak değerlendirilmelidir. Pıhtılaşma zamanını gösteren bu ölçümler KPB öncesi ve KPB süresince belli aralıklarla tekrarlanarak antikoagülasyonun istenilen düzeyde sürdürüldüğü gösterilmelidir. <sup>[3,4]</sup> UFH'in vücut ağırlığına göre hesaplanan bolus

doz uygulaması, yeterli antikoagülasyon elde edilmesi için tercih edilen yöntemdir. Ancak uygulanan heparine oluşan yanıtın bireysel farklılıklar göstermesi, kullanılan bolus dozundan bağımsız olarak KPB'den önce pıhtı inhibisyonunu gösteren bir terapötik fonksiyonel test değerinin elde edilmesini gerektirir.

Aktive edilmiş pıhtılaşma süresi (*activated clotting time*, ACT) en sık kullanılan testtir. Maksimal düzeyde aktive edilmiş pıhtılaşma süresini ölçen testler; ACT değişkenliğini azalttığı, hipotermiye daha az duyarlı olduğu ve tek aktivatör kullanan testlere göre anti-faktörXa aktivitesi ile daha iyi korelasyon gösterdiği için uygun olacaktır. KPB sırasında ACT değerinin 480 saniyenin üzerinde tutulması hedeflenir. Bu eşik değeri kullanılan cihazın ölçüm özelliklerine, heparin dozunu belirleme yöntemine ve heparin çeşitlerinin farmakodinamiğindeki farklılıklara göre değişebilir. Maksimum düzeyde aktive edilmiş tam kan veya mikroküvet teknolojisini kullanan cihazlar için, 400 saniye üzerindeki değerlerin çoğunlukla terapötik değer olarak kabul edilmesi uygundur. [3,6,7]

ACT ölçümünde kullanılan cihazlar arasında gözlenen değer değişkenliğinin yanı sıra birçok klinik faktör de ACT değerini etkileyebilmektedir. Bunlar arasında hasta özellikleri, KPB ile ilgili özellikler ve kullanılan ilaçlar (faktör eksikliği, hipotermi, hemodilüsyon, hipofibrinojemi gibi) yer alır. [3,8] ACT izlemindeki bu sınırlamalar, özellikle KPB sırasında yanlış yüksek değer ölçümüne, buna bağlı düşük dozda heparin uygulanmasına ve mikroemboli oluşumuna neden olabilir.

Heparin doz-yanıt ilişkisini temel alan testlerin kullanımı ile heparin duyarlılığının azaldığı belirlenebilmektedir. Ancak bu testlerin, KPB başlatılmadan yeterli bir ACT elde edilmesi için gereken heparin dozunun belirlenmesinde, vücut ağırlığına göre yapılan hesaplamadan daha yararlı klinik sonuçlar sağladığı gösterilememiştir. [9]

KPB sırasında ACT ölçümüne ek olarak trombin oluşumu, fibrinoliz ve nötrofil aktivasyonunda belirgin bir azalma sağladığı için heparin konsantrasyonunun da izlenmesi yararlı olabilir. Tam kan heparin konsantrasyon analizleri, ACT'ye göre plazma anti-Xa seviyeleri ile istatistiksel olarak daha iyi korelasyon göstermektedir. [10] Özellikle heparin rezistansı olan hastalarda kanamayı azaltmak için ACT'ye göre daha iyi bir yol gösterici olabilir. Ancak bu yaklaşımın postoperatif kanama ve kan transfüzyonu gereksinimi üzerine etkileri belirgin farklılık göstermektedir. Despotis ve arkadaşları, [11] KPB sırasında ACT değeri >480 saniye olacak şekilde hastaları iki gruba randomize ederek ACT bazlı (5.000 IU UFH ek dozları kullanılarak) ve heparin konsantrasyonuna dayalı yaklaşımı karşılaştırdıklarında, toplam heparin dozunun heparin konsantrasyonuna göre antikoagülasyon uygulanan hastalarda daha yüksek olduğunu, ancak daha düşük dozda protamin ihtiyacı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca ACT bazlı (kontrol) gruba göre daha az kan ürünü transfüzyonu gereksinimi olduğunu göstermişlerdir. Newsome ve arkadaşları [12] ise, 686 hastanın retrospektif analizi sonucunda, ACT bazlı izlem ile heparin konsantrasyon izlemini karşılaştırdıklarında, daha az postoperatif kanama ve transfüzyon gereksinimi nedeniyle ACT bazlı izlemi tercih ettiklerini bildirmişlerdir.

Heparinin antikoagulan etkilerini değerlendirmek için altın standart anti-faktörXa aktivitesinin ölçümüdür. <sup>[3,4]</sup> Faktör Xa, UFH için ana hedeftir ve laboratuvar testleri ile plazmada kolayca ölçülebilir. Ancak bu testler yüksek kan heparin düzeylerinde ve yatak başı testi olarak henüz kullanıma uygun değildir.

### **Heparin Rezistansı**

UFH'nin farmakodinamisi önemli oranda plazmadaki AT-III düzeyine ve işlevine bağlıdır. UFH preparatlarındaki etki farklılıklarının yanı sıra hastaların heparine olan yanıt da değişkenlik gösterebilmektedir. Preoperatif hiperkoagülabilité veya AT-III yanıtında azalma olan hastalarda, KPB'den önce terapötik ACT değeri elde etmek için daha yüksek kan heparin seviyeleri gereklidir. <sup>[2,3]</sup> KPB için önerilen dozlarda heparin uygulanmasına rağmen ACT değeri 480 sn üzerine ulaşmayan hastalarda azalmış heparin duyarlılığı veya heparin direnci söz konusudur. Hedeflenen ACT değerine ulaşmak için ek heparin dozu uygulamasına gereksinim duyulur. Fakat bu uygulama postoperatif dönemde rezidüel heparin riskini artırabilmektedir. Rekombinant AT-III verilmesi ile heparine duyarlılık artırılabilir de bu ilaç sadece AT-III yetersizliği söz konusu olduğunda kullanılmalıdır. <sup>[4,13]</sup> Postoperatif kanama üzerine olumlu bir etkisi gösterilemediğinden, KPB sonrası kanamayı azaltmak amacı ile profilaktik olarak uygulanması önerilmemektedir. <sup>[4,14-16]</sup> Heparine duyarlılığı iyileştirmek amacı ile taze donmuş plazma kullanımı alternatif bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

### **Heparin Rebound'u**

Yeterli dozda protamin uygulanmış olmasına rağmen, postoperatif dönemde kanda saptanabilir düzeyde rezidüel heparin varlığı sonucu ortaya çıkar ve genellikle heparin dozunun 400 IU/kg'ı aştığı durumlarda karşılaşılr. <sup>[3]</sup> Yüksek dozda heparin gerektiren ve KPB süreleri uzun olan hastalarda bu riskin artması nedeniyle, ilk protamin dozunun verilmesinin ardından ACT kontrolü ile KPB'nin sonlandırılmasından sonra 6. saate kadar uygulanan düşük doz protamin infüzyonu (25 mg/s) kanama kontrolünün bir parçası olarak düşünülebilir. <sup>[17]</sup>

### **Heparin Kontrendikasyonları ve Alternatifleri**

KPB için heparin kullanımının ana kontrendikasyonları, heparine bağlı trombositopeni (heparin induced trombocytopenia, HIT) ve heparine karşı bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. HIT, trombosit faktörü 4 (PF4)-heparin kompleksini tanıyan IgG antikorlarının oluşması ile karakterizedir. Heparine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ise Tip I, II veya IV şeklinde olabilir ve oldukça nadir görülür. <sup>[18,19]</sup>

Trombozlu veya tromboz olmadan seyreden HIT (Tip-II), trombositleri aktive edebilen PF4-heparin immün kompleksi oluşan hastalarda ortaya çıkar. Hastalarda heparin maruziyetinden sonra PF4-heparin kompleksleri yüksek oranda oluşsa da HIT insidansı oldukça düşük-

tür (%1-2).<sup>[18,19]</sup> Heparin uygulanmasını takip eden 5-14. günler arasında trombosit sayısında %50'den fazla düşüş veya trombotik bir klinik tablo varsa, HIT teşhisi için heparin-trombosit antikor testinin yapılması uygun olur. Heparin-trombosit antikorları için seropozitif olan bireyler hem tromboz hem de kanama riski altındadır. Serotonin salınım testleri (SRA) veya heparin ile indüklenmiş trombosit aktivasyonu (HIPA) ile yapılan fonksiyonel testleri içeren serum testleri, PF4-heparin antikor testinin yetersiz olduğu durumda, trombositopeni öyküsü olan ve klinik HIT risk skorları yüksek olan HIT'li hastaları belirlemede faydalı olabilir.<sup>[3]</sup>

Heparin alternatifi bir ilacın kullanım kararı KPB için planlanan girişimin aciliyeti ve heparin antikorlarının trombositleri aktive edebilme kapasitesine bağlıdır. Heparin-trombosit antikorları için seropozitif olan veya yakın zamanda HIT öyküsü bulunan hastalarda, fonksiyonel antikor testi negatif olana kadar (yaklaşık 60-90 gün) KPB uygulaması gerektiren elektif kalp ameliyatlarını ertelemek uygun olur. HIT tanısı almış ve KPB ile acil operasyona gerek duyulan hastalarda ise heparin yerine bivalirudin ile antikoagülasyon uygun bir seçenektir.<sup>[3,4]</sup> HIT için seropozitif olan, KPB ile acil operasyon gerektiren ve önemli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, plazmaferez veya antitrombosit ilaçlar (örneğin, tirofiban, iloprost gibi) ile birlikte heparin uygulaması veya argatroban düşünülebilir.<sup>[3,4]</sup> Heparin kullanımı ile bu hastalarda kanama riskinin arttığına göz önünde bulundurulması gerekir.

Heparin alternatifi olarak en kapsamlı araştırılmış ilaç bivalirudin'dir.<sup>[20-22]</sup> Rekombine ve doğrudan trombin inhibitörü olup pıhtılaşma kaskadını etkili bir şekilde inhibe eder. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 25 dakikalık kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.<sup>[23]</sup> Bivalirudin ile antikoagülasyonun izlenmesi, heparine göre daha zordur. Ekarin pıhtılaşma süresi (ECT) terapötik bivalirudin konsantrasyonları ile güçlü bir korelasyon göstermektedir.<sup>[3]</sup> ECT kadar doğru olmasa da daha yaygın kullanılan selit ACT'nin ECT ile kabul edilebilir bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>[24]</sup> Ayrıca, bivalirudin kullanımı farmakolojik özellikleri nedeniyle cerrahi ve perfüzyon yaklaşımlarında stazı önleyici ek tedbirler alınmasını gerektirir.<sup>[4,19,25]</sup> Bivalirudinin antidotu olmadığından, KPB sonrası ve postoperatif dönemde kanama riskini artırır. KPB sonrası aşırı kanama gözlenen hastalarda, modifiye ultrafiltrasyon, hemodiyaliz ve rekombinant faktör VIIa'nın uygun kan ürünleri replasmanı ile birlikte kombine tedavisi hemostazın iyileştirilmesi için yarar sağlayabilir.<sup>[3,19,26,27]</sup> Bu özellikleri nedeni ile bivalirudin, HIT antikorları taşıyan, cerrahisi ertelenemeyen ve kanama riski kabul edilebilir düzeyde olan hastalarda kullanımı uygun bir seçenek olabilir.

### **Protamin Yönetimi**

KPB uygulanan kardiyak cerrahi hastalarında UFH ile sağlanan sistemik antikoagülasyonun nötralize edilmesi için protamin kullanılmaktadır. Yeterli miktarda verildiğinde, protamin heparini nötralize eder ve postoperatif kanama riskini azaltır. Ancak heparinin antikoagülan etkisinin nötralizasyonu için protamin doz aşımı söz konusu olduğunda da kanamaya ve transfüzyon gereksiniminin artmasına neden olur. Protamin heparine bağlanarak AT-III

kompleksinden ayırır ve AT aktivitesinin normale dönmesini sağlar. [4,28] Ancak aşırı dozda verildiğinde trombosit fonksiyonunu inhibe eder ve KPB sonrası ACT'yi uzatır. [29,30] Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği (EACTS) tarafından protaminin toplam uygulama dozu protamin/heparin (mg /100 IU) oranı 2,6/1'in üzerinde olduğunda, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve artmış kanama riskine yol açtığını tanımlanmıştır. [3,31]

Uygun protamin dozunu belirlemek için genellikle kullanılan yöntem ilk veya total heparin dozuna göre yapılan hesaplamadır. İlk heparin dozuna göre yapılan hesaplamada KPB sırasındaki tüketim dikkate alınmış olur. Protamin uygulamasının, protamin/heparin oranı 1/1'i aşmayacak şekilde tavsiye edilmektedir. Protamin/heparin doz oranının 1'den yüksek olması ameliyat sonrası ilk 12 saat içindeki kan kaybı ile ilişkilidir. [4, 28,32] Bu nedenle KPB sonrası protamin dozunun, tercihen titrasyon testleri kullanılarak sınırlandırılması veya ACT ile izlemi önerilmektedir. [28,33,34]

Protamin immünolojik ve enflamatuvar değişikliklere yol açabilir ve hipotansiyon, bradikardi, pulmoner vazokonstriksiyon ve alerji ile seyreden anafilaktik yanıtı neden olabilir. Yan etkileri çoğu hastada yavaş infüzyon şeklinde uygulama, profilaktik aspirin kullanımı ve anti-histaminik ilaçlar ile önlenabilir. Ciddi anafilaktik reaksiyon oldukça nadir görülür. Protamin uygulamasına başladıktan kısa bir süre sonra pulmoner hipertansiyon ve dolaşım kollapse gelişen, protamine karşı anafilaktik yanıt riski yüksek olan hastalarda, protamin uygulaması durdurulmalı ve yeterli antikoagülasyon ile KPB'nin yeniden başlatılması dahil resüsitatif önlemlerin uygulanması hayat kurtarıcı olabilir. [3,4,28]

Protamin verilemeyen hastalarda alternatif olarak kullanılabilen Heparinaz-I, KPB sonuna heparinin etkisini sonlandırmasına rağmen transfüzyon gereksinimini arttırması ve hastanede kalış süresini uzatması nedeniyle protamine göre daha düşük güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir. [35]

## **ÖNERİLER**

1. Antikoagülasyon, fonksiyonel tam kan testi ile pıhtılaşma zamanı veya ACT şeklinde ölçülmelidir. Antikoagülasyon yeterliliği KPB'ye başlamadan ve KPB sırasında düzenli aralıklarla ölçüm yapılarak gösterilmelidir.
2. UFH'nin bolus dozunun vücut ağırlığına göre hesaplanması yeterli antikoagülasyon elde edilmesi için uygun bir yaklaşımdır. Heparine alınan yanıt bireysel değişkenlik gösterir ve kullanılan bolus dozundan bağımsız olarak KPB başlatılmadan önce pıhtı inhibisyonunun terapötik fonksiyonel bir test ile gösterilmesini gerektirir. Maksimum düzeyde aktive edilmiş pıhtılaşma sürelerini ölçen ACT testlerinin kullanılması uygundur.
3. ACT, KPB sırasında 480 saniyenin üzerinde tutulmalıdır. Bununla birlikte, bu minimum eşik değer bir yaklaşımdır. Tam kanın "maksimum aktivasyonu" veya mikroküvet teknolojisi kullanan aletler için, 400 saniyenin üzerindeki değerler sıklıkla terapötik olarak kabul edilir.

4. Heparin doz-yanıt ilişkisinin kullanımı heparine karşı duyarlılığın azaldığını belirleyebilir. KPB sırasında ACT'ye ek olarak heparin konsantrasyonunun izlenmesi düşünülebilir, çünkü bu strateji trombin oluşumunda, fibrinolitik ve nötrofil aktivasyonunda belirgin bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.
5. Trombosit sayısında %50'den fazla düşme veya heparin uygulaması sonrası 5-14. günler arasında yaşanan trombotik bir olayda, HIT teşhisi için heparin-trombosit antikor testinin yapılması uygundur.
6. Trombositopeni öyküsü olan ve klinik risk skorları yüksek olup antikor test sonucunun desteklemediği HIT'li hastaları belirlemede fonksiyonel serum testleri faydalı olabilir.
7. Heparin-trombosit antikorları için seropozitif olan veya yakın zamanda HIT öyküsü bulunan hastalarda, antiijen testi negatif olana kadar KPB gereken elektif kalp ameliyatlarının ertelenmesi uygundur.
8. HIT tanısı konmuş ve KPB ile acil cerrahi gereken hastalarda, antikoagülasyon amacı ile heparin yerine bivalirudin kullanımı, postoperatif kanama riski kabul edilebilir ise uygun bir alternatiftir.
9. Protamin dozunun kan heparin düzeyine göre titre edilerek hesaplanması, bu yöntemin kullanımı kanama ve kan transfüzyonu gereksiniminde azalma sağladığı için faydalı olabilir.
10. Protamin/heparin oranı 2,6/1'den daha düşük olmalıdır, bu oranın üzerindeki toplam protamin dozları trombosit fonksiyonunu inhibe eder, ACT'yi uzatır ve kanama riskini artırır.
11. Yüksek dozlarda heparin gerektiren ve KPB süreleri uzun olan hastalarda heparin rebound riski nedeniyle, KPB sonundan 6 saat sonraya kadar düşük doz protamin infüzyonu (25 mg/saat) kanama kontrolü için kabul edilebilir bir uygulamadır.
12. Protamin uygulamasından kısa bir süre sonra protamine karşı anafilaktik yanıt riski yüksek olan hastalarda dolaşım kollapsı ve pulmoner hipertansiyon ile karşılaşıldığında, protamin verilmesi durdurulmalı ve yeterli antikoagülasyon ile KPB'nin yeniden başlatılması dahil resüsitatif önlemlerin uygulanması hayat kurtarıcı olabilir.

### **Kaynaklar**

1. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
2. Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2013;116:1210-22.
3. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 2018;50:5-18.
4. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:88-120.



5. Grima C. *The effects of intermittent prebypass heparin dosing in patients undergoing coronary artery bypass grafting.* *Perfusion* 2003;18:283–9.
6. Machin D, Devine P. *The effect of temperature and aprotinin during cardiopulmonary bypass on three different methods of activated clotting time measurement.* *J Extra Corpor Technol* 2005;37:265–271.
7. Leyvi G, Shore-Lesserson L, Harrington D, Vela-Cantos F, Hossain S. *An investigation of a new activated clotting time “MAX-ACT” in patients undergoing extracorporeal circulation.* *Anesth Analg* 2001;92:578–583.
8. Garvin S, FitzGerald DC, Despotis G, Shekar P, Body SC. *Heparin concentration-based anticoagulation for cardiac surgery fails to reliably predict heparin bolus dose requirements.* *Anesth Analg* 2010;111:849–855.
9. Bolliger D, Tanaka KA. *Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery.* *Semin Thromb Hemost* 2017;43:386-396.
10. Koster A, Fischer T, Praus M, Haberzettl H, Kuebler WM, Hetzer R, et al. *Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management.* *Anesthesiology* 2002;97:837-41.
11. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW Jr, Alsoufiev A, Kater K, Goodnough LT, et al. *The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:46-54.
12. Newsome J, Stipanovich K, Flaherty S. *Comparison of heparin administration using the Rapidpoint Coag and Hepcon HMS.* *J Extra Corpor Technol* 2004; 36:139–144.
13. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP et al. *2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines.* *Ann Thorac Surg* 2011; 91:944-82.
14. Avidan MS, Levy JH, Scholz J, Delphin E, Rosseel PM, Howie MB, et al. *A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass.* *Anesthesiology* 2005;102:276–84.
15. Slaughter TF, Mark JB, El-Moalem H, Hayward KA, Hilton AK, Hodgins LP, et al. *Hemostatic effects of antithrombin III supplementation during cardiac surgery: results of a prospective randomized investigation.* *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:25–31.
16. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Woodward MK, Paez A, Pelissero G. *Preoperative antithrombin supplementation in cardiac surgery: a randomized controlled trial.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1393–9.
17. Teoh KH, Young E, Blackall MH, Roberts RS, Hirsh J. *Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery?* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:211-9.
18. Warkentin TE. *Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients.* *Semin Thromb Hemost* 2015;41:49–60.
19. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K, Patel P, Evans AS, Goeddel LA, et al. *Heparin-Induced thrombocytopenia: A review for cardiac anesthesiologists and intensivists.* *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:511-520.

20. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL 2nd, Kirshner R, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:533–9.
21. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: Results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:572–7.
22. Hasija S, Talwar S, Makhija N, Chauhan S, Malhotra P, Chowdhury UK, et al. Randomized Controlled Trial of Heparin Versus Bivalirudin Anticoagulation in Acyanotic Children Undergoing Open Heart Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:2633–40.
23. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99:830–839.
24. Zucker ML, Koster A, Prats J, Laduca FM. Sensitivity of a modified ACT test to levels of bivalirudin used during cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2005;37:364–368.
25. Gatt P, Galea SA, Busuttill W, Grima C, Muscat J, Farrugia Y. Bivalirudin as an Alternative Anticoagulant for Cardiopulmonary Bypass During Adult Cardiac Surgery-A Change in Practice. *J Extra Corpor Technol* 2017;49:49–53.
26. Hassen K, Maccaroni MR, Sabry H, Mukherjee S, Serumadar S, Birdi I. Management of refractory bleeding post-cardiopulmonary bypass in an acute heparin-induced thrombocytopenia type II renal failure patient who underwent urgent cardiac surgery with bivalirudin (Angiox®) anticoagulation. *Perfusion* 2018;33:235–240.
27. Koster A, Buz S, Krabatsch T, Dehmel F, Kuppe H, Hetzer R, et al. Effect of modified ultrafiltration on bivalirudin elimination and postoperative blood loss after on-pump coronary artery bypass grafting: assessment of different filtration strategies. *J Card Surg* 2008;23:655–658.
28. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120:914–27.
29. Koster A, Börgermann J, Gummert J, Rudloff M, Zittermann A, Schirmer U. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: results of a randomized double-blind controlled pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:290–295.
30. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998;87:781–785.
31. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antitrombotic and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73–92.
32. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JW, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2016;116:251–61.
33. Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: a meta-analysis. *Neth J Med.* 2013;71:123–7.
34. Kjellberg G, Holm M, Fux T, Lindvall G, van der Linden J. Calculation Algorithm Reduces Protamine Doses Without Increasing Blood Loss or the Transfusion Rate in Cardiac Surgery: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:985–992.
35. Stafford-Smith M, Lefrak EA, Qazi AG, Welsby IJ, Barber L, Hoeft A, et al. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2005;103:229–40.

# 11

## ÖZEL HASTA GRUPLARINDA ANTİKOAGÜLASYON YÖNETİMİ

*Ozan Onur Balkanay - Seden Kocabaş*

### **Özel Hasta Gruplarında Antikoagülasyon Yönetimi (HIT, ITP, KBY, MDS, Hemofili)**

Kan ürünü gerekliliğinin yüksek olduğu ve postoperatif dönemde antikoagülan tedavi kullanılan kalp cerrahisi prosedürlerinde hemostaz büyük önem taşımaktadır. Hastalarda sadece 1-2 ünite eritrosit süspanasyonu kullanılması bile morbidite, mortalite ve klinik maliyetlerde anlamlı bir farklılık oluşturabilmektedir. <sup>[1]</sup> Hastalarda kan transfüzyon gereksiniminin artması, kanama ve reoperasyon oranları ile ilişkili faktörler; ileri yaş, ikili antitrombosit tedavi kullanımı, trombosit fonksiyon bozukluğu, preoperatif anemi, acil cerrahi, kompleks cerrahi, kadın cinsiyet, redo cerrahi, düşük vücut yüzey alanı gibi parametreler sayılabilir.<sup>[2-4]</sup> Bu faktörlerin yanı sıra özellikli durumlarda hem hemostazın sağlanması hem de tromboza eğilimin arttığı durumları düzeltmek gerekebilir. Bu bölümde heparinle indüklenmiş trombositopeni (HIT), immün trombositopeni (ITP), kronik böbrek yetmezliği (KBY), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve hemofili gibi klinik tablolarda antikoagülasyon yaklaşımı ele alınacaktır. Klinik tablolarda antikoagülasyon için standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), vitamin K antagonistleri (warfarin) ve direkt oral antikoagülanlar (DOAK) kullanılmaktadır. DMAH grubunda enoksaparin, tinzaparin, bemiparin, fondaparinux gibi ajanlar yer alır. Bu ajanlar aktif faktör X(Xa)'u inhibe eder. DOAK grubunda da apiksaban, edoksaban, rivaroksaban gibi faktör Xa inhibitörleri ile dabigatran gibi direkt trombin inhibitörleri yer almaktadır.

#### *Heparinle indüklenmiş trombositopeni (HIT)*

HIT, heparine bağlı gelişen ve istenmeyen ilaç reaksiyonudur. HIT gelişim riskini arttıran birçok faktör kalp cerrahisi yapılacak hastalarda da mevcuttur ve HIT prevalansı bu hasta popülasyonunda yaklaşık olarak %1-3 civarındadır. <sup>[5,6]</sup> HIT nadir gelişen ancak ölümcül olabilen bir klinik tablodur. Heparin ile karşılaşma sonrasında yaklaşık 1-2 hafta içerisinde gelişir ve heparin-trombosit faktör 4 kompleksine karşı gelişen antikorlar klinik tabloda kilit rol oynarlar. <sup>[7]</sup> HIT kliniğinin oluşmasında fraksiyone edilmemiş heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin tetiklemesi söz konusu olabilmektedir. HIT kliniğinin meydana gelmesi için hastalarda antikor gelişimi sonrasında tekrar heparin ile karşılaşma gereklidir. HIT gelişme riski, uygulanan heparinin tipi, miktarı ve uygulama yolundan bağımsızdır. HIT gelişimi durumunda trombositopeni varlığı söz konusu olduğu gibi, trombositlerde aktivasyon ve bu nedenle belirgin şekilde artmış hem arteriyel hem de venöz tromboz riski söz konusudur. <sup>[8]</sup> Bu nedenle antikoagülasyon gereksinimi mevcuttur. Bu hasta grubunda, HIT antikorla-

rının trombositleri aktive etmeye devam etmeleri nedeniyle, tek başına heparinin kesilmesi tromboz riskini azaltmaya yetmez.<sup>[9-11]</sup> HIT antikorlarının yarı ömrü yaklaşık 40-100 gün civarındadır. Klinik şüphe halinde 4T skorlamasına göre HIT olasılığı değerlendirilmelidir (Tablo 1).<sup>[12]</sup> Bu skorlamada 0-3 puan düşük, 4-5 puan orta, 6-8 puan yüksek HIT olasılığını göstermektedir. Değerlendirmesinde, trombositopeni, trombosit düşüşü zamanı, tromboz ve diğer trombositopeni nedenlerinin varlığı olmak üzere 4 ana başlık mevcuttur.

Puan	0	1	2
<b>Trombositopeni</b> • Trombosit düşüşü veya • En düşük trombosit sayısı	<%30 10x10 <sup>9</sup> /L	%30-50 10-19x10 <sup>9</sup> /L	>%50 20-100x10 <sup>9</sup> /L
<b>Trombosit sayısında düşüş zamanı</b> (Heparin uygulaması sonrasında)	İlk 4 gün**	• Net bilinmiyor veya • 10 gün sonra veya • İkincil uygulamada ilk gün***	• İlk 5-10 gün veya • İkincil uygulamada ilk gün****
<b>Tromboz</b>	Yok	• Tekrarlayan nitelikte, ilerleyici veya • Sessiz tromboz kliniği veya • Eritemli cilt lezyonları	• Kanıtlanmış yeni tromboz kliniği varlığı veya • Deri nekrozu gelişimi veya • Heparin bolus uygulaması sonrasında gelişen akut bir sistemik reaksiyon
<b>Diğer trombositopeni nedenleri</b>	Var	İhtimal var	Yok

Tablo 1. Heparinle indüklenmiş trombositopeni olasılığını belirlemede 4T skorlaması\*

- \* : Toplam puan 0-3 düşük, 4-5 orta, 6-8 yüksek HIT olasılığı  
 \*\* : Yakın zamanda ilave heparin uygulaması olmayacak şekilde  
 \*\*\* : 31-100 gün önce heparin uygulanması öyküsüne ilave olarak  
 \*\*\*\* : Son 1 ay içinde heparin uygulanması öyküsüne ilave olarak

HIT gelişen, kardiyak veya vasküler cerrahi nedeniyle antikoagülasyon verilmesi gereken hasta gruplarında tedavi planlaması zor olmaktadır. HIT şüphesi söz konusu olduğunda 4T

skorlamasında düşük olasılık saptanmışsa (3 puan veya altında) ileri HIT laboratuvar testleri öncelikli olarak istenmez ve heparin tedavisi endikasyona göre düzenlenir (devam edilmesi veya kesilmesi), heparin dışı antikoagülanlar ise mümkünse kesilir. 4T skorlamasına göre orta veya yüksek olasılık saptanmışsa (4 puan veya üstü) öncelikle heparin kesilir, heparin dışı antikoagülan tedavisi başlanır. İmmünolojik tahlil yapılır ve sonucu negatif gelirse düşük 4T skoru gibi hareket edilir. Eğer immünolojik tahlil sonucu pozitif gelirse doğrulamak için fonksiyonel tahlil yapılabilir. 4T skoruna ve immünolojik tahlil sonucuna göre çok yüksek olasılık söz konusu ise fonksiyonel tahlil yapılmayabilir, çünkü bu hastalarda fonksiyonel tahlil sonucu negatif de gelse yalancı negatiflik olasılığı düşünülerek tablo HIT olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel tahlil sonucu negatif gelirse ve 4T skoru ve immünolojik tahlil sonucuna göre çok yüksek olasılık söz konusu değilse düşük 4T skoru gibi hareket edilir.

### *Antikoagülasyon yönetimi*

Bu hastalarda preoperatif ve postoperatif heparin ve DMAH kullanımından kaçınılmalıdır. Akut HIT gelişimi durumunda heparin/antikoagülasyon kullanımını gerektirecek bir kalp/vasküler cerrahi girişimi (mümkünse) HIT antikoruna negatifleşene kadar ertelenmelidir. Kalp cerrahisi ertelenemiyor ise kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında antikoagülasyon için bivalirudin veya argatroban alternatif olarak kullanılabilir.

Heparin dışı antikoagülan ajanlar içerisinde bivalirudin, argatroban, danaparoid, fondaparinux ve DOAK'lar sayılabilir. <sup>[13]</sup> Bu ajanlar içerisinde bivalirudin, fondaparinux, apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban'ın akut HIT tedavisinde kullanım onayının olmadığı hatırd tutulmalıdır. Ayrıca apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban'ın akut HIT tedavisindeki dozlaması da çok net olarak ortaya koyulmamıştır. Seçilecek tedavi ajanı ve uygulama miktarları hastaya özgü yapılacak değerlendirmeye göre belirlenmelidir.

### **HIT kliniğinde uygulanan ilaçlar;**

**Argatroban**, sentetik bir L-arginin türevidir ve direkt trombin inhibitörü olarak etki gösterir. İntravenöz yolla kullanılır. Hepatobiliyer atılım gösterir ve yarılanma ömrü 40-50 dk. civarındadır. Bolus doz kullanılmadan uygulanır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekliliği vardır. HIT tedavisinde karaciğer yetmezliği söz konusu olmadığı durumda kullanılan doz 2 mcg/kg/dk'dır. Bilirubin değeri 1,5 mg/dL'nin üzerinde ise ya da kalp yetmezliği, anazarka tarzı ödem varsa 0,5-1,2 mcg/kg/dk dozunda uygulanır. Hedef aPTT değeri olarak başlangıç değerinin 1,5-3 katı önerilir ve 100 saniyeyi geçmemesine dikkat edilir.

**Bivalirudin**, direkt trombin inhibitörü olarak etki gösterir. İntravenöz yolla kullanılır. Enzimatik olarak yıkılım gösterir ve yarılanma ömrü 25 dk. civarındadır. Bolus doz kullanılmadan 0,15 mg/kg/saat dozundan infüzyon olarak uygulanır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu söz konusu ise doz azaltılması uygun olabilir. Hedef aPTT değeri olarak başlangıç değerinin 1,5-2,5 katı olmalıdır.

**Danaparoid**, indirekt Faktör Xa inhibitörü olarak etki gösterir. Intravenöz yolla kullanılır. Böbreklerden atılım gösterir ve yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat civarındadır. Bolus doz uygulaması; 60 kg altında 1500U; 60-75 kg aralığında 2250U; 75-90 kg aralığında 3000U; 90 kilo üzerinde 3750U şeklindedir. Başlangıç infüzyon dozu ilk 4 saat boyunca 400 U/saat, daha sonraki 4 saat boyunca 300 U/saattir. Böbrek fonksiyonları normal ise 200 U/saat idame infüzyonu, böbrek yetmezliği varsa bu doz 150 U/saat düzeyine düşürülür. Laboratuvar doz skalasında Danaparoid'e özgü anti-Xa aktivitesinin 0,5-0,8 U/mL aralığında olması hedeflenir.

**Fondaparinux**, indirekt faktör Xa inhibitörü olarak etki gösterir. Subkütan yolla kullanılır. Böbreklerden atılım gösterir ve yarılanma ömrü yaklaşık 17-24 saat civarındadır. Uygulama dozu vücut ağırlığı 50 kg altında günde bir kez 5 mg, 50-100 kg aralığında günde bir kez 7,5 mg, 100 kg üzerinde ise günde bir kez 10 mg şeklindedir. Laboratuvar takibi yoktur.

**Apiksaban**, direkt faktör Xa inhibitörü olarak etki gösterir. Oral olarak alınır. Hepatik yolla atılım gösterir ve yarılanma ömrü 8-15 saat civarındadır. HIT ve tromboz varlığında 1 hafta boyunca 10 mg günde iki kez, sonrasında 5 mg günde iki kez dozunda uygulanır. İzole HIT varlığında ise trombosit sayısı normale dönene kadar 5 mg günde iki kez dozunda kullanılır.

**Dabigatran**, direkt trombin inhibitörü olarak etki gösterir. Oral olarak alınır. Böbreklerden atılım gösterir ve yarılanma ömrü 12-17 saat civarındadır. HIT ve tromboz varlığında en az 5 günlük parenteral bir heparin dışı antikoagülan uygulamasını takiben günde iki kez 150 mg dozunda kullanılır. İzole HIT varlığında da trombosit sayısı normale dönene kadar günde iki kez 150 mg dozunda kullanılır.

**Rivaroksaban**, direkt faktör Xa inhibitörü olarak etki gösterir. Oral olarak alınır. Böbreklerden atılım gösterir ve yarılanma ömrü 5-9 saat civarındadır. HIT ve tromboz varlığında 3 hafta boyunca günde iki kez 15 mg dozunda, daha sonra da günde bir kez 20 mg dozunda uygulanır. İzole HIT varlığında ise trombosit sayısı normale dönene kadar günde iki kez 15 mg dozunda kullanılır.

### **İmmün trombositopeni (ITP)**

Altta yatan ana tetikleyici neden tam olarak bilinmediğinden idiyopatik olarak adlandırılmıştır. Hastaların büyük kısmında klinik tabloda purpura bulunmaması nedeniyle artık immün trombositopeni (ITP) terminolojisi kullanılmaktadır.<sup>[14]</sup> ITP, trombosit yüzeyine bağlanarak fagositolarına neden olan IgG tipi otoantikörler ile karakterize, trombositopeninin bulunduğu bir klinik tablodur. İzole olarak primer ITP şeklinde olabildiği gibi, başka bir hastalık ile ilişkili olarak sekonder ITP olarak da karşımıza çıkabilir. Bu hastaların tedavisinde, antikoagülasyonun sağlanması ve trombosit sayısının yükseltilmesi hedefdir.<sup>[15]</sup> Klinik olarak hem trombositopeniye bağlı kanama riskinde artış, hem de tromboza eğilim görülebilir. Trombozdan sorumlu mekanizmalar; immatür protrombotik trombositler, antikörlerin aynı zamanda endotel hücrelerini hedef alabilmesi, tromboza eğilimi arttıran antifosfolipid antikörlerin hastalarda bulunması olarak sayılabilir. Yeni tanı konmuş yetişkinler için altta yatan olası

HCV ve HIV için test yapılmalı, trombosit sayısı  $30 \times 10^9/L$ 'den düşükse tedavi uygulanmalıdır. İlk basamak tedavisinde uzun periyodlarla kortikosteroid kullanımı, daha kısa periyotlarla IVIg uygulaması tercih edilir. <sup>[16]</sup> Ancak hızlı bir trombosit sayısı yükseltilmesi hedefleniyorsa kortikosteroidlere ek olarak IVIg uygulaması da tercih edilebilir. Kortikosteroid tedavisine yanıtız hastalarda laparoskopik veya açık cerrahi teknikle splenektomi gerçekleştirilmesi önerilir.

### *Antikoagülasyon yönetimi*

Bu konu ile ilgili randomize klinik çalışma verisi yoktur. Bununla birlikte fraksiyone edilmemiş heparinin (UFH) birçok olguda belirgin bir komplikasyonla karşılaşılmeden kullanıldığı bildirilmektedir. Ayrıca fondaparinux UFH alternatifi olarak önerilebilmektedir. UFH ve DMAH'lardan farklı olarak fondaparinux pür antitrombin III bağımlı faktör Xa inhibitörü olduğundan trombosit fonksiyonu üzerine bir etkisi yoktur. Bu nedenle potansiyel olarak trombositopenik hastalarda ciddi kanama gelişimi riskini daha az artırır. Literatürde yarı doz fraksiyone edilmemiş heparin ve fondaparinux kullanımının kanama komplikasyonu olmadan uygulanabildiği belirtilmektedir. Bivalirudin kullanımı da HIT tedavisinde kullanıldığı şekliye bir alternatif olabilir. Hasta eğer remisyonda ise standart tedavi protokolü ile antikoagülasyon gerçekleştirilir. Eğer hastada trombosit sayısı  $30 \times 10^9 / L$ 'den düşük ise veya aktif kanama kliniği mevcutsa öncelikli olarak steroid ve IVIg tedavisi uygulanmalı, mümkünse antikoagülasyon ertelenmelidir. Değilse tercih edilecek ajan bivalirudin olmalıdır. Buna alternatif olarak ise tek başına fraksiyone edilmemiş heparinin yarı doz kullanımı veya fondaparinux ile kombinasyonu düşünülebilir.

### **Kronik böbrek yetmezliği (KBY)**

Kronik böbrek yetmezliği varlığında temel tedavi planını ve dozları belirlemek amacıyla kreatininin klirens oranı  $50 \text{ mL/dk}$ 'dan fazla,  $30-50 \text{ mL/dk}$  arasında ve  $15-29 \text{ mL/dk}$  arasında olan gruplar olarak 3 ana alt grupta değerlendirilebilir. <sup>[17]</sup> Burada kreatininin klirensinin ölçümü için kullanılan formül sıklıkla Cockcroft-Gault eşitliğidir. <sup>[18]</sup>

Bu eşitlikte;

*Kadınlarda:*  $[(140-\text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı}] / (72 \times \text{Serum Kreatininin düzeyi}) \times 0.85$ ;

*Erkeklerde:*  $[(140-\text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı}] / (72 \times \text{Serum Kreatininin düzeyi})$  formülü kullanılmaktadır.

### *Antikoagülasyon yönetimi*

KBY hastalarında vitamin K antagonistleri (VKA) dışı oral antikoagülanlar ya da VKA'den hangisinin tercih edilmesi gerektiği net değildir. Bunun temel nedeni, birçok randomize kontrollü çalışmada özellikle son dönem böbrek yetmezliği hastalarının çalışma dışı bırakılması ve bu nedenden kaynaklanan veri eksikliği gösterilebilir. Orta düzeyde etkilenmiş böbrek fonksiyonları söz konusu olduğunda, venöz tromboemboli ve atriyal fibrilasyon var-

lığında (kapak patolojisi/replasmanı olmayan) DOAK ajanları warfarin ile kıyaslandığında daha düşük major kanama oranlarına sahip olduğu görülmektedir. <sup>[19]</sup> DOAK'lar kısmen böbrek eliminasyonu göstermektedir. Fondaparinux yarılama ömrü KBY'de artar.

Kreatininin klirens oranı 50 mL/dk'dan fazla olan hastalar için kullanım endikasyonu bulunan durumlarda herhangi bir DOAK kullanımı kendi prospektüs önerileri doğrultusunda tercih edilebilir. Kreatininin klirens oranı 30-50 mL/dk. arasında olan olgularda DOAK kullanımında doz azaltılmalıdır. Ayrıca ilaç düzeyi takibi gerekliliği doğar. Kreatininin klirens oranı 15-29 mL/dk. aralığındaki hastalarda ise dabigatran kullanımı kontrendikedir. Anti Faktör Xa ajanlarını doz azaltılması ile birlikte kullanmak gerekir ve ilaç düzeyinin ayarlanması için değerlendirmelirdir. <sup>[19]</sup> Burada unutulmaması gereken, DOAK'ların 30 mL/dk. altındaki kreatininin klirensi varlığında kullanımının güvenilirlik ve etkinlik verilerinin net olmadığıdır. Bu nedenle ancak ilaç kan düzeyi takibi ile kullanımı değerlendirilebilir.

### **Myelodisplastik sendrom (MDS)**

MDS'ler, myeloid kök hücre klonal hastalıklarını içeren heterojen bir gruptur. <sup>[20]</sup> Genellikle ileri yaş hastalığı olarak karşımıza çıkan MDS'ler içerisinde, trombositopeni antikoagülasyon tedavilerin riskini arttırmaktadır. MDS'lerde majör kanamaya bağlı mortalite oranlarının %10 civarında olduğu ve trombosit sayısının  $20 \times 10^9/L$  altında olduğu durumlarda bu oranın arttığı bildirilmektedir. <sup>[20]</sup>

#### *Antikoagülasyon yönetimi*

MDS gelişimi durumunda genellikle beklenen yaşam süresi kısalmıştır. Bu durum göz önünde bulundurularak, uzun dönem profilaktik antitrombosit kullanımlarında net fayda elde edilemeyebilir. Antikoagülasyon tedavisini yönlendirecek yeterli klinik veri mevcut olmadığından bu hastalarda tedavi planlamasında tüm riskler göz önünde bulundurularak hastaya özgü karar alınmalıdır.

### **Hemofili**

Kalıtısal kanama bozukluğu örnekleri olan hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalığı gibi klinik tablolarda antikoagülasyon ayrı bir önem arz etmektedir. Bu hastalarda net bir kanıtı dayalı kılavuz verisi bulunmamakla birlikte kanama riski ile tromboembolik olay riski göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Bu hastalarda spontan veya travmaya sekonder kanama riski artmıştır. Bu hastalar her ne kadar tromboza karşı kısmen korunmuş da olsa, arteriyel ve venöz tromboz yine de görülebilmektedir.

#### *Antikoagülasyon yönetimi*

Bu hasta grubunda seçilecek antikoagülan tedavi ajanının etkisinin daha kolay geri döndürülebilir olması, yarı ömrünün kısa olması temel beklenti olmalıdır. Kullanılacak ajan olarak fondaparinux tercih edilmez. Parenteral olarak, fraksiyone edilmemiş heparin veya DMAH tercih edilir. <sup>[21,22]</sup> Oral tedavide, VKA veya dabigatran kullanılması tercih edilir. Fak-



tör VIII, Faktör IX ve vonWillebrand Faktör aktivite düzeyleri %30'un üzerinde olduğunda antikoagülasyon kullanımı daha güvenli olmaktadır. Burada Faktör VIII ve IX düzeyleri ile ilgili minimum hedefler şu şekilde kabul edilmektedir:

- Tekli antitrombosit tedavi için; %1'in altında kullanılmalıdır, %1-5 aralığında hastaya özgü risklere göre hareket edilmelidir, %5'in üzerinde tekli antitrombosit tedavi kullanılabilir.
- İkili antitrombosit tedavi için; %15'in altında kullanılmalıdır, %15-30 aralığında hastaya özgü risklere göre hareket edilmeli, %30'un üzerinde ise kullanılabilir.
- Antikoagulan tedavi için; %30'un altında kullanılmalıdır. Antitrombosit ve antikoagulan kullanımı gerekliliği, yapılacak risk hesaplaması ile hastaya özgü olarak belirlenmelidir.

Sonuç olarak, tüm hastalara yaklaşımda temel kriter olarak belirlenen "hastaya özgü alınacak klinik tedavi kararı" HIT, ITP, KBY, MDS, hemofili gibi özel hasta gruplarında daha önemlidir. Tüm bu tedavi yöntemlerinin uygulanması ve yakın takibinde kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji, anesteziyoloji ile hematoloji kliniklerini içeren multidisipliner yaklaşımın önemi büyüktür. Bu konuda klinik kararlara yol gösterecek yüksek kanıt düzeyinde veriler elde edilebilecek çalışmalara gereksinim vardır.

### **Kaynaklar**

1. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, et al.; Membership of the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2014;97:87-94.
2. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion* 2006;46:1120-9.
3. Ranucci M, Aronson S, Dietrich W, Dyke CM, Hofmann A, Karkouti K, et al.; European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists. Patient blood management during cardiac surgery: do we have enough evidence for clinical practice? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:249.e1-32.
4. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-82.
5. Thielmann M, Bunschowski M, Tossios P, Selleng S, Marggraf G, Greinacher A, et al. Perioperative thrombocytopenia in cardiac surgical patients - incidence of heparin-induced thrombocytopenia, morbidities and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1391-5.
6. Selleng S, Selleng K, Wollert HG, Muellejans B, Lietz T, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2008;6:428-35.

7. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:79-111.
8. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J* 2018;94:453-7.
9. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-7.
10. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999;106:629-35.
11. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004;104:3072-7.
12. Crowther MA, Cook DJ, Albert M, Williamson D, Meade M, Granton J, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2010;25:287-93.
13. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360-92.
14. Küçükaya RD, Adıgüzel C, Tetik A, Ar C, Beyan C, Kaya E, et al., editors. *Edinsel Kanama Bozuklukları ve Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara: Türk Hematoloji Derneği; 2011.
15. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:568-75.
16. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
17. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:287-94.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
19. Parker K, Thachil J. The use of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Br J Haematol* 2018;183:170-84.
20. Sorigue M, Nieto J, Santos-Gomez M, Sarrate E, Jiménez MJ, Morales-Indiano C, et al. Indications and use of, and incidence of major bleeding with, antithrombotic agents in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2018;73:24-8.
21. Odonkor P, Srinivas A, Strauss E, Williams B, Mazzeffi M, Tanaka KA. Perioperative Coagulation Management of a Hemophilia A Patient During Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac and Vasc Anesth* 2017;21:312-20.
22. Tang M, Wierup P, Terp K, Ingerslev J, Sorensen B. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15:101-7.

# 12

## KRISTALOİD VE KOLLOİD SOLÜSYONLARIN KULLANIMI

*Bariş Durukan - Türkan Kudsioglu*

### **Kalp Cerrahisinde Volüm Tedavisi**

#### *Giriş*

Kalp cerrahisinde sıvı tedavisinin amacı (kristalloid veya kolloid) yeterli kan basıncını, kalp debisini, doku perfüzyonunu ve oksijenasyonunu sürdürmektir. Sıvı tedavisi; intraoperatif, kardiyopulmoner baypas (KPB)'da prime solüsyonu kullanımı ve postoperatif süreçler olarak üç aşamada gruplanır. Kristalloid ve kolloid seçimi konusunda tartışmalar hala sürmektedir ve en uygun sıvı tedavisi hakkında ortak görüş henüz sağlanamamıştır.

Bu durumun olası nedenleri:

- KPB'nin, sistemik enflamatuvar yanıt ve koagülasyon-fibrinolitik kaskadını indüklemesi, iskemi-reperfüzyon hasarının oluşması
- Hipotermi, kardiyotomi gibi süreçlerin neden olduğu kanamanın intraoperatif hemodinamik değişkenliğe neden olması
- KPB sonrası oluşan endotelial hasarının interstisyel ödem oluşturması ve bu nedenle sıvı tedavisinin volüm arttırıcı etkisinin yetersiz kalması
- Postoperatif dönemde düşük debi ve hemodinamik değişkenlik gibi durumlardır.

### **Kristalloid ve Kolloidlerin Kullanımı**

#### *Kristalloidler*

Kristalloidler, elektrolitlerin eklenmesiyle plazmaya göre izotonik, hipotonik veya hipertonic olarak sınıflandırılan steril su çözeltileridir. Plazmaya benzer elektrolit bileşimi içeren dengeli elektrolit solüsyonları tampon (örn. laktat) çözeltiler eklenerek oluşturulmaktadır.

Kalp cerrahisinde rutin kullanılan kristalloid solüsyonları; ringer solüsyonu, ringer laktat ve normal salin (%0,9) gibi izotonik sıvılardır. Kristalloidler koagülopati, anafilaksi ve enfeksiyon riskinin az ve maliyetinin ise düşük olması nedeniyle ilk tercih edilen sıvılardır. Dekstroz içeren hipotonik sıvılar rutin erişkin kalp cerrahisinde kullanılmamaktadır. Normal salin (%0,9) yüksek volümlerde verildiğinde, serum osmolaritesini değiştirdiği, kan gereksinimini artırdığı, hiperkloremik asidoza ve postoperatif akut renal yetmezliğe neden olabileceği gösterilmiştir. [1] Bu nedenle daha çok ringer laktat ya da ringer solüsyonu gibi dengeli izotonik solüsyonlar önerilmektedir. [1]

Intraoperatif sıvı tedavisinde normovolemiyi sürdürmek için dengeli kristalloid çözeltilisi genellikle 1,5/1,0 oranında uygulanır. Glukolat-asetat (plazmalyte 148) ya da laktat içeren

(ringer laktat) dengeli kristalloidlerden hangisinin hemostazı daha çok etkilediği tartışmalıdır.<sup>[2]</sup> Çok merkezli, prospektif ve çift kör yapılan bir çalışmada salin (%0,9) ve plazmalıye 148'in postoperatif kanama ve kan kullanımı üzerine olan etkileri değerlendirilmiş; 12 saatlik drenaj, kan transfüzyonu, yoğun bakım ve hastane kalış sürelerinde iki grup arasında fark görülmemiştir.<sup>[2]</sup> Ancak dengeli kristalloidlerin saline göre böbrek kan akışını sürdürülmesinde olumlu etkileri ile metabolik asidoz ve atriyal fibrilasyon görülme oranının daha az olması gibi avantajları vurgulanmaktadır.<sup>[3]</sup>

### *Kolloidler*

En sık kullanılan kolloid solüsyonları hidroksietil nişasta (HES) solüsyonları, albumin ve jelatindir. Kullanımı çeşitli dezavantajları nedeniyle terkedilmiş olsa da klinik alışkanlık olarak halen taze donmuş plazma (TDP) da verilmektedir. Ancak TDP kullanımının volüm genişletme tedavisinde yeri olmadığı unutulmamalıdır. HES solüsyonları daha eski heta ve hekza nişasta ile en son nesil olan tetra nişasta solüsyonlarıdır. Yeni nesil HES'lerde (130/0,4) farmakokinetik özellikler ve güvenlik profili iyileştirilmiştir.<sup>[4]</sup> Genel olarak kolloid solüsyonlarının volüm genişletme açısından kristalloidlere oranla daha etkili ve aynı hemodinamik sonuca ulaşmak için daha düşük volümlerde verilebildiği belirtilmektedir.<sup>[5]</sup>

Kristalloidler plazmada hızlı dağılmakta ve plazma volümünü %20-25 artırarak hemodilüsyona neden olmaktadır. Starling modeline göre kristalloidlerin kolloidlere göre 2-3 kat daha fazla verilmesi gereklidir.<sup>[6]</sup> Ancak bu oran birçok randomize kontrollü çalışmada 1:1,2-1,4 olarak tespit edilmiştir.<sup>[3]</sup> Kristalloidlerin %30-60'ının interstisyel alana kaçması bu aradaki farka neden olmaktadır.<sup>[7]</sup> Metaanaliz ve sistematik değerlendirmelerde özellikle kritik hastalarda kolloidlerin belirgin bir avantaj sağlamadığı görülse de özellikle KPB sonrası dönemde kapiller kaçağı olan hastalarda kolloidler kullanılmaktadır.<sup>[5]</sup> Çünkü kolloidler onkotik basıncı artırmakta ve daha düşük volümler ile kardiyak indeksi düzeltebilmektedir.<sup>[8]</sup>

Maliyet açısından bakıldığında kristalloidlerin daha ucuz olduğu hatta %5 albumin'in saline göre yaklaşık 50 kat daha pahalı olduğu görülmektedir. Ayrıca protein bazlı kolloidler dolaşımdaki kalsiyuma bağlanarak negatif inotropik etkiye sebep olabilmekte, albumin ise enfeksiyon riskini ve alerjik reaksiyonları arttırabilmektedir.<sup>[9]</sup>

Kalp cerrahisinde kolloid ve kristalloid kullanım oranları ile ilgili Avrupa'da 18 büyük cerrahi merkezi kapsayan yeni bir anket çalışması yapılmıştır. İntraoperatif yönetimde, merkezlerin %74'ü dengeli kristalloid solüsyonlarını, %15'i kristalloid ve sentetik kolloid kombinasyonlarını, %11'i ise diğer kombinasyonları kullandığı, %32'si ise hiç kolloid tercih etmediği bildirmiştir. Kolloid olarak %60 merkez jelatin, %24 merkez HES ve %16 merkez albumin tercih etmektedir. Volüm gereksinimi olan hastalarda merkezlerin %42'si kristalloid, %40'ı kolloid ve %10'u albumin eklemeyi ya da miktarını arttırmayı tercih etmiştir. KPB prime solüsyonu olarak ise merkezlerin %51,5'u dengeli kristalloid solüsyonları, %31'i ise kristalloid ve kolloid kombinasyonlarını kullanılmıştır. Kolloid olarak %48'i jelatin, %24'ü HES ve %18'i (%4-5'lik) albumin solüsyonları kullanmıştır.<sup>[10]</sup>

Kolloid kullanımında önemli çekinceler renal fonksiyonların bozulması, renal replasman tedavi gereksinimi, kanama eğilimi ve artmış mortalite riskidir. Bu konuda birçok randomize kontrollü ve metaanaliz çalışmaları ve sistematik değerlendirmeler vardır.<sup>[9,10]</sup>

2013 yılında “European Medicines Agency” nin yoğun bakımdaki kritik hastalarda, sepsis ve yanık durumlarında güvenlik sebebiyle (böbrek yetmezliği sıklığının ve mortalitenin artması) HES solüsyonlarının kullanımını yasaklaması çok sayıda yeni metaanaliz yapılmasına ve farklı hasta gruplarının karşılaştırılmasına neden olmuştur. Bu süreçte perioperatif HES kullanım oranı %90’dan %10’un altına inmiştir.<sup>[11]</sup> Ancak kalp cerrahisi hastalarını diğer grup hastalardan farklı değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir.<sup>[12]</sup> Örneğin kristalloidler, HES, dextran ve jelatinin karşılaştırıldığı farklı grup hastaları (vasküler, kalp, abdominal, ortopedik cerrahi, travma ve kritik hastalar) içeren bir metaanalizde kolloidlerin mortalite ve renal replasman tedavisini artırdığı görülmüş, ancak alt grup analizlerde kalp cerrahisi geçiren hastalarda kolloid kullanımının hiçbir olumsuz sonuca yol açmadığı gösterilmiştir.<sup>[13]</sup>

Tarihi önemi olan TDP ile ilgili Cochrane derlemesinde, KPB prime solüsyonu olarak profilaktik kullanımını destekleyecek veri elde edilememiştir.<sup>[14]</sup> İntraoperatif sıvı tedavisinde ise tercih edilmemektedir. Genel olarak TDP kullanımı önerilmemektedir.

Kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu %30 civarında görülmekte ve buna bağlı olarak hastanede yatış süresi uzamakta, mortalite ve maliyetlerde artışa neden olmaktadır. Çalışmalarda böbrek yetmezliğine bağlı mortalite ise %60'lara kadar çıkabildiği rapor edilmiştir.<sup>[15]</sup> HES solüsyonlarının renal fonksiyonlara olumsuz etkisinin gösterildiği çalışmalarda, bu etkinin doz bağımlı olduğu ve 30 ml/kg’ın üzerinde kullanıldığında riskin arttığı belirtilmiştir.<sup>[16]</sup> Bunun aksini gösteren çok sayıda çalışma da vardır.<sup>[15]</sup> Açık kalp cerrahisi uygulanan 1265 hastayı içeren retrospektif bir analizde akut renal hasar oranı kristalloidlere göre HES grubunda daha düşük saptanmıştır. Ayrıca kronik böbrek yetersizliğinin tüm aşamalarında da anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>[17]</sup> Prospektif bir çalışmada 17742 hasta; kristalloid, albumin ve HES verilerek karşılaştırılmış, HES’in yeni diyaliz gereksinimi, postoperatif inme, 30 günlük ve 6 aylık mortaliteyi etkilemediği saptanmıştır. Albumin ise salin ile karşılaştırıldığında, yukarıda bahsi geçen tüm riskleri daha fazla artırdığı, HES ile karşılaştırıldığında ise sadece yeni diyaliz gereksinimini ve postoperatif mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> SAFE (Saline vs. Albumin Fluid Evaluation) çalışmasında ise %4’lük albuminin mortalite ve akut böbrek hasarını artırmadığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup>

Kanama eğilimi açısından yapılan değerlendirmelerde de çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan bir metaanalizde son jenerasyon (130/0,4) HES solüsyonlarında, eski jenerasyonlara oranla kan transfüzyonu ve kanamanın daha düşük olduğu gösterilmiştir. HES’in albumin, jelatin ve salinden farklı olmadığı, ayrıca yoğun bakım kalış süresinin jelatin ve saline oranla daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>[12]</sup> Koagülasyon sisteminin tromboelastografi ile değerlendirildiği kolloid ve kristalloidlerin karşılaştırıldığı bir metaanalizde ise HES solüsyonları ile maksimum amplitüd değerlerinde azalma, kanama miktarında artış tespit edilmiştir. Albumin ile HES karşılaştırıldığında, albumin grubunda daha az kanama ve reoperasyon saptanmış, salin grubunda ise reoperasyonda azalma görülmemiştir. Sonuç olarak koagülasyon yeterliliği

HES grubunda albumin ve saline oranla daha düşük olarak gözlenmiştir. [17] Kolloid ve kristalloidlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada kolloid grubunda, 1000 ml'den fazla kolloid kullanıldığında; taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve trombosit solüsyonlarının kullanımı artmıştır. Cerrahi mortalite açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. [17]

Kalp cerrahisine diğer bir özellikli sıvı kullanım durumu, prime solüsyon hazırlanmasıdır. Prime solüsyonu olarak kristalloid ve kolloid çeşitleri kullanılmaktadır. Ancak postoperatif kanama ve kan kullanımı açısından karşılaştırmalı çalışmaların çoğunda fark görülmemiştir. [19-21]

Kolloid kullanımında plazma ozmolalitesi ani değişimlere neden olabileceği için nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. Hiperozmolar durum hücre büzülmesine, ozmotik demiyelinizasyona, kan beyin bariyeri yıkımına ve nefrozise neden olabilmektedir. [22] Prime solüsyonuna albumin eklenmesi, KPB hattı ve oksijenatör duvarını kapladığı için, trombosit sayısındaki düşüşü azaltmaktadır. [15] Prime solüsyonu olarak HES ile dengeli kristalloidler karşılaştırıldığında renal fonksiyonlar, kanama ve postoperatif komplikasyon açısından bir fark gösterilmemiştir. [23] Albumin ile dengeli kristalloid solüsyonları karşılaştırıldığında kanama ve kan kullanımı, ekstübasyon süresi ve hastane yatış süresinde bir fark görülmemiştir. [24] Ancak albümin ve jelatin (%3,5) solüsyonlarının HES solüsyonlarına eklenmesinin postoperatif kanamayı azalttığı görülmüştür. [25,26]

Genel olarak, prime solüsyonu ve KPB ile ilişkili hemodilüsyon arttıkça kan ve kan ürünü gereksinimi de artmaktadır. Bu nedenle yeni KPB sistemlerinde küçülmeye gidilmekte ve dolayısıyla prime volümü azaltılmaya çalışılmaktadır. [27] Kalp cerrahisi 2017 EACTS/EACTA rehberinde ise yeni jenerasyon HES solüsyonlarının kanamayı azaltmak amaçlı kullanılması önerilmemekte, kanama ve transfüzyonu azaltmak için ise hemodilüsyon kısıtlaması vurgulanmaktadır. [28]

## **ÖNERİLER**

1. Kalp cerrahisi süreçlerinde hedefe yönelik hemodinamik tedavi önemli olmasına rağmen hedefe yönelik sıvı kullanımının kan kullanımını etkilemediği<sup>26</sup>
2. Sıvı tedavisinde kristalloid ve kolloid seçimi konusunda tartışmaların hala sürdüğü,
3. İntraoperatif, KPB sırasında ve postoperatif sıvı seçimi farklılaşabildiği, bu süreçlerde preoperatif risk faktörleri, hemodilüsyon, yüksek hematokrit değerleri, hemostazın yeterliliğinin göz önüne alınmasının yararlı olduğu,
4. Kanama ve kan gereksinimini azaltmak için prime solüsyonu (KPB) olarak HES kullanımının bir üstünlüğü olmadığı,
5. Kanama ve kan transfüzyonunu azaltmak için hemodilüsyondan kaçınılması gerektiği,
6. Postoperatif kanama ve kan ve ürünlerinin gereksinimi açısından kolloid ve kristalloid seçimi konusunda ortak bir görüş olamamasına rağmen; HES solüsyonlarının böbrek fonksiyonları, artmış mortalite nedeniyle sıvı tedavisinde kullanılmasının kısıtlanması gerektiği,
7. Eğer tercih kristalloid yönünde ise dengeli elektrolit solüsyonları, kolloid yönünde ise 30 ml/kg'ı geçmeyecek şekilde yeni nesil HES solüsyonlarının kullanılabilceği,

8. Postoperatif dönemde idame sıvısı olarak dengeli solüsyonların (ringer, ringer laktat) tercih edilmesi gerektiği,
9. Taze donmuş plazmanın volüm tamamlama tedavisinde kesinlikle yeri olmadığı,
10. Tüm sıvı tedavi süreçlerinde sıvı seçiminin yanı sıra; zamanlama, monitörizasyon (özellikle dinamik, transözofageal ekokardiyografi) ile değerlendirmenin önemli olduğu görülmüştür.

### **Kaynaklar**

1. Bhaskaran K, Arumugam G, Vinay Kumar PV. A prospective, randomized, comparison study on effect of perioperative use of chloride liberal intravenous fluids versus chloride restricted intravenous fluids on postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting surgeries. *Ann Card Anaesth.* 2018; 21(4):413-18.
2. Reddy SK, Bailey MJ, Beasley RW, Bellomo R, Mackle DM, Psirides AJ et al. Effect of 0.9 % Saline or Plasma-Lyte 148 as Crystalloid Fluid Therapy in the Intensive Care Unit on Blood Product Use and Postoperative Bleeding After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(5):1630-38.
3. Shaw A, Raghunathan K. Fluid management in cardiac surgery: Colloid or crystalloid? *AnesthesiolClin* 2013; 31:269–80.
4. Durukan AB, Gürbüz HA, Durukan E, Salman N, Tavlaşoğlu M, Serter FT et al. An evaluation of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 use in fluid therapy following coronary artery surgery. *Turk Gogukalp-Dama*2013;21:276-83.
5. Perel P, Roberts I, Ker K: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000567.
6. Hahn RG, Lyons G: The half-life of infusion fluids: An educational review. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:475-82.
7. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome. A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine* 2016;95:31 (e4498).
8. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, de Jong JR, Girbes AR et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006;32:1030-38.
9. Dingankar AR, Cave DA, Anand V, Sivarajan VB, Nahirniak S, Sheppard C et al. Albumin 5% versus crystalloids for fluid resuscitation in children after cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:846-53.
10. Protsyk V, Rasmussen BS, Guarracino F, Erb J, Turton E, Ender J. Fluid management in cardiac surgery-Results of a survey in European cardiac anesthesia Departments. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:1624-29.
11. Ryhammer PK, Tang M, Hoffmann-Petersen J, Leonaviciute D, Greisen J, StorebergGissel M et al. Colloids in Cardiac Surgery-Friend or Foe? *J CardiothoracVasc Anesth* 2017;31:1639-48.
12. Jacob M, Fellahi JC, Chappell D, Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Critical Care* 2014;18:656.
13. Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg* 2016;103:14-26.

14. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Montedori A et al. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Sys Rev.* 2015;7:CD007614.
15. Kingeter AJ, Kingeter MA, Shaw AD. Fluids and organ dysfunction: A narrative review of the literature and discussion of 5 controversial topics. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:2054-66.
16. Momeni M, NkoyEna L, Van Dyck M, Matta A, Kahn D, Thiyir D et al. The dose of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 for fluid therapy and the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: A retrospective matched study. *PLoSOne* 2017;12:e0186403.
17. Tobey R, Cheng H, Gao M, Li Z, Young JN, Boyd D et al. Postoperative AKI and blood product transfusion after synthetic colloid use during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:853.62
18. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J* 2004;350:2247-56.
19. Bethlehem I, Wierda K, Visser C, Jekel L, Koopmans M, Kuiper MA. Influence of two colloidal extracorporeal primes on coagulation of cardiac surgical patients: a prospectively randomized open-label pilot trial. *J Extra Corpor Technol* 2014;46:293-9.
20. Cho J-E, Shim J-K, Song J-W, Song J-W, Lee H-W, Kim D-H et al. Effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 as a priming solution on coagulation and inflammation following complex heart surgery. *Yonsei Med J* 2014;55:625-34.
21. Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Niemi T, Pesonen E, Kuitunen A, Raivio P et al. The use of balanced HES 130/0.42 during complex cardiac surgery; effect on blood coagulation and fluid balance: a randomized controlled trial. *Perfusion* 2015;30:224-32.
22. Malmqvist G, Lingehall HC, Appelbad M, Svenmarker S. Cardiopulmonary bypass prime composition: beyond crystalloids versus colloids. *Perfusion* 2018;Epub Ahead Of Print doi: 10.1177/0267659118793249
23. Gurbuz HA, Durukan AB, Salman N, Tavlasoglu M, Durukan E, Ucar HI, Yorgancioglu C. Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study. *J Cardiothorac Surg.* 2013 Apr 8;8:71.
24. Russell JA, NavickisRJ, WilkesMM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: Meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:429-37.
25. Kamra C, Beney A. Human albumin in extracorporeal prime: effect on platelet function and bleeding. *Perfusion* 2013;28:536-40.
26. Van der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, Trenchant A, Schartz D, Defrance P et al. 3.5% urea-linked gelatin is as effective as 6% HES 200/ 0.5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth* 2004;51:236-41.
27. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, Ferraris V, Hassan N. Patient blood management in pediatric cardiac surgery: A review. *Anesth Analg* 2018;127:1002-1016.
28. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C et al. 2017 EACTS/ EACTA Guidelines on patient management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:88-120.
29. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FR, Fukushima JT, Park CH et al. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med* 2016;44:724-33.



# 13

## MİNİMAL İNVAZİV SETLERİN KULLANIMI ve RETROGRAD OTOLOG PRİMING

*Serdar Günaydın - Alike Tekeli*

### **Minimal İnvaziv Ekstrakorporeal Sirkülasyon**

Kalp-akciğer makinesinin (IBM®) 6 Mayıs 1953 yılında John Gibbon tarafından atriyal septal defekt onarımı sırasında başarılı bir şekilde kullanılmasının ardından, kardiyopulmoner baypas (KPB) sistemleri kardiyovasküler cerrahi ameliyatlarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. <sup>[1]</sup> Yaklaşık 70 yıldır kardiyovasküler cerrahların hayatını kolaylaştıran, birçok operasyonun güvenle yapılmasını sağlayan bu sistemin en büyük avantajı; ameliyat sırasında duran bir kalp ve kansız bir ortam sağlamasıdır. Ancak, KPB sırasında kanın endotelize olmayan yüzeylerle ve hava ile temas etmesi sonucu ortaya çıkan sistemik enflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır. <sup>[2-5]</sup> SIRS'ın dışında ya da SIRS ile ilişkili, hemodilüsyon, hemostatik sistemin fazla aktivasyonu ve kardiyopulmoner perfüzyon sisteminin mekanik etkilerine bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin tükenmesi gibi diğer yan etkiler de mevcuttur ki bu etkiler, perioperatif dönemde kan transfüzyon ihtiyacını ciddi oranda arttırmaktadır. <sup>[6-8]</sup>

KPB sistemi kullanılmaya başladıktan sonra tek odaklanılan konu, KPB'in yarattığı yan etkilerin azaltılması olmuştur. <sup>[9]</sup> KPB sırasında gelişen yan etkilerin ekstrakorporeal sistemlerin biyolojik uyumluluğunun artırılması, antioksidan ve antiinflamatuvar gibi çeşitli ajanların kullanılması, termoregülasyon ve filtrasyon teknikleri ile azaltılabileceği bildirilmiş ancak bu yöntemlerin kullanımına yönelik tam bir fikir birliği oluşmamıştır. <sup>[10,11]</sup>

Minimal invaziv ekstrakorporeal dolaşım sistemi (MiECC) konvansiyonel KPB'in modifikasyonlarının tek bir kombine sistemde toplanmasına ve biyoyumluluğun artırılmasına olanak sağlayacak bir sistem olarak geliştirilmiştir. <sup>[12]</sup> Sistemin MiECC olarak tanımlanabilmesi için içermesi gereken komponentler; kapalı devre olması, biyolojik olarak inaktif kan temas yüzeyi olan kısaltılmış devreler, azaltılmış prime volüm, sentrifugal pompa, membran oksijenatör, ısı değiştirici, kardiyopleji sistemi, venöz "bubble" tuzağı/venöz hava filtresi ve atık kan yönetim sistemleridir. <sup>[9]</sup> Sisteme gerektiği zamanlarda vakum eklenebilir. Venöz rezervuar MiECC sisteminde bulunmaz. Tam anlamıyla kapalı, venöz rezervuarı olmayan, kısa ve biyoyumluluğu artırılmış bir sistem olduğundan dolayı konvansiyonel KPB'da görülen kanın yüzey temas hasarı, prime volüm ve kullanılan heparin dozu (150IU/kg) azalmıştır. Bu avantajlardan dolayı MiECC kullanılan hastalarda hemodilüsyonun, peroperatif kan kaybının ve kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu anlam-

da MiECC ve konvansiyonel KPB'ın karşılaştırıldığı iki tane metaanaliz mevcuttur. <sup>[13,14]</sup> MiECC kullanımının konvansiyonel KPB kullanımı ile karşılaştırıldığı 24 çalışmanın (n=2770) meta analizinde eritrosit süspansiyonu (ES) kullanım oranının MiECC kullanılan hastalarda azaldığı (p<0.001) ancak kanama nedeni reoperasyon oranının azalmadığı tespit edilmiştir. <sup>[13]</sup> Yine 29 çalışmanın meta analizinde ise MiECC kullanımının transfüzyon ihtiyacını belirgin olarak azalttığı (OR 0.35, 95% CI 0.23-0.53) ancak diğer metaanaliz ile benzer şekilde kanama nedeni reoperasyon oranını azaltmadığı gösterilmiştir. <sup>[14]</sup>

2007 yılında The Society of Thoracic Surgeons (STS) ve Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCVA) derneklerinin yayınladığı kardiyak cerrahide perioperatif kan transfüzyonu ve kan koruması kılavuzunda, <sup>[15]</sup> düşük prime ve MiECC kullanımının KPB kullanımı sırasında görülen hematokrit düşüşlerini önlemede bazı hastalarda yarar görebileceği rapor edilmiştir, ancak 2011 yılında aynı kılavuzun güncellemesi yapılmış ve bu öneri özellikle hemodilüsyonun çok ciddi komplikasyonlara neden olabileceği pediatrik hastalarda ve Yahova şahitlerinde “yapılmalıdır” olarak güncellenmiştir. <sup>[9,16]</sup> Son olarak 2018 yılında yayımlanan 2017 EACTS/EACTA erişkin kardiyak cerrahi girişimler için önerilen hasta kan yönetimi kılavuzunda MiECC sistemi kullanımının ES transfüzyonu ihtiyacını azalttığı rapor edilmiş ve allojenik kan transfüzyonunu azaltmak amacıyla MiECC sistemi kullanımı “yapılması makuldür” olarak önerilmiştir. <sup>[17]</sup>

### *Retrograd ve Antegrad Otolog Priming*

Kardiyopulmoner baypasa başlamadan önce sistem içerisindeki havayı çıkarmak amacıyla prime solüsyonu ile doldurulmalıdır. Erişkin hastada yaklaşık 1650 ml olan prime solüsyonu dolaşıma karışır ve bu solüsyon normovolemik hemodilüsyona neden olur. Hemodilüsyon, başta eritrositler olmak üzere kanın şekilli elemanlarında azalmaya yol açar ve hemodilüsyonel anemi nedeniyle kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olur. Hemodilüsyonel aneminin istenmeyen etkilerinden korunabilmek için geliştirilen yöntemlerden bir tanesi retrograd otolog priming (ROP)'dir. Bu yöntem ile KPB hatları hastanın kendi kanı ile doldurulur ve prime solüsyonu mümkün olan en az seviyeye indirilerek hemodilüsyonun azaltılmaya çalışılır. <sup>[18]</sup> Perfüzyon sonlandırıldıktan sonra torbalanan prime solüsyonunun sisteme yeniden verilerek sistemdeki hasta kanının hastaya gönderilmesi, oksijenatör ve tubing set içerisinde hasta kanı bırakılmamasının hedeflendiği işleme Antegrad Otolog Prime (AOP) denilmektedir. AOP işlemi aort kanülünden ya da venöz kanülden sağ atriya verilebilir. AOP ve ROP hemodilüsyonun azaltılmasına yönelik uygulanabilen basit, ucuz ve etkili yöntemlerdir. <sup>[19]</sup>

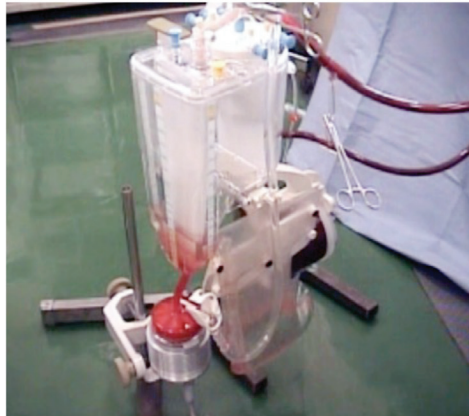
Yapılan meta analizlerde ROP yönteminin kan transfüzyon ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. <sup>[20-22]</sup> ROP ve AOP yöntemlerinin kan transfüzyonlarını azaltmak amacıyla kan koruma yöntemleri arasında kullanılması 2017 EACTS/EACTA kılavuzunda “yapılması makuldür” olarak önerilmiştir. <sup>[17]</sup>

Kliniğimiz tarafından geliştirilen mini devre dizaynı yıllar içinde portabl ve komprime şekle getirilmiş ve verimli bir şekilde hastanenin her yerinde kullanılabilir olmuştur (Resim 1).



Resim 1: Minimal invaziv Ekstrakorporeal Devre olarak geliştirilen Tip III ve Tip IV için uygun dizayn.

Tarafımızca yapılan çalışmalarda minimal invaziv ekstrakorporeal dolaşım devrelerinde kan korunmasına yönelik oldukça anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Kan ve taze donmuş plazma kullanımının azalması yanında, postoperatif kanamada ve aritmi oranlarında anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. [23,24] Benzer şekilde retrograd otolog priming tekniğiyle ilgili olarak kullanılan ve modifiye edilen özel torbalar (Resim 2) günlük kullanım pratiğine kolaylıkla girmiş ve yaptığımız çalışmalar da etkin sonuçlar alınmış ve hasta kan yönetimi protokollerimizde değişmez parçalardan biri haline gelmiştir. [24-27]



Resim 2: Retrograd otolog priming uygulaması düzeneğinde özel torba kullanımı

## ÖNERİLER

MİECC sistemleri ile ROP ve AOP tekniklerinin özellikle kan koruması gerektiren, kanama riski ve transfüzyon riski yüksek hastalarda kullanılması makuldür. Bu yöntemin uygulanmasında perfüzyonist-cerrah ve anesteziist işbirliği önemlidir.

### Kaynaklar

1. Gibbon JH Jr. *The development of the heart-lung apparatus*. *Am J Surg* 1978; 135:608-19.
2. Schonberger JP, Everts PA, Hoffmann JJ. *Systemic blood activation with open and closed venous reservoir*. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1549-55
3. Butler J, Rocker GM, Westaby S. *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass*. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9
4. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
5. Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, Fonner E Jr. *Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia*. *Ann Thorac Surg* 2009;88:40-5.
6. Despotis GJ, Avidan MS, Hougue CV. *Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation*. *Ann Thoracic Surg* 2001;72:1821-1831.
7. Besser MV, Klein AA. *The coagulopathy of cardiopulmonary bypass*. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010;47:197-212.
8. Bakır ÖM , Özer Z, Eskandari G, Sucu N, Yapıcı D, Aköz K. *Kalp cerrahisinde kan transfüzyonu için belirleyici olabilecek preoperatif değişkenler*. *GKDA Derg* 2012;18:57-62.
9. Anastasiadis K, Murkin J, Antonitsis P, Bauer A, Ranucci M, Gyax E et al. *Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTiS)*. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2016;1-16.
10. Ak K. *Kardiyopulmoner bypass ve optimal koşulları*. Aslı Dönmez, editör. *Kalp ve Anestezi*. İnterTıp; 2015. p. 121-140.
11. Ak K, Isbir S, Tekeli A, Ergen A, Atalan N, Dogan S, Civelek A, Arsan S. *Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 477-83.
12. Anastasiadis K, Bauer A, Antonitsis P, Gyax E, Schaarschmidt J, Carrel T. *Minimal invasive Extra-Corporeal Circulation (MiECC): a revolutionary evolution in perfusion*. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014;19:541-2.
13. Anastasiadis K, Antonitsis P, Haidich AB, Argiriadou H, Deliopoulos A, Papakonstantinou C. *Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int J Cardiol* 2013;164:158-69.
14. Harling L, Warren OJ, Martin A, Kemp PR, Evans PC, Darzi A, et al. *Do miniaturized extracorporeal circuits confer significant clinical benefit without compromising safety? A meta-analysis of randomized controlled trials*. *ASAIO J* 2011;57:141-51.

15. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, 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 May;83(5 Suppl):S27-86.
16. Ferraris VA, Brown JR, Despositos GJ, et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-982.
17. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):88-120.
18. Zelinka ES, Ryan P, McDonald J, Larson J. Retrograde autologous prime with shortened bypass circuits decreases blood transfusion in high-risk coronary artery surgery patients. *The Journal of Extra-corporeal Technology*, 2004;36: 343-347.
19. Hou X, Yang F, Liu R, Yang J, Zhao Y, Wan C, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:1061-6.
20. Sun P, Ji B, Sun Y, Zhu X, Liu J, Long C, et al. Effects of retrograde autologous priming on blood transfusion and clinical outcomes in adults: a meta-analysis. *Perfusion* 2013;28:238-43.
21. Saczkowski R, Bernier PL, Tchervenkov CI, Arellano R. Retrograde autologous priming and allogeneic blood transfusions: a meta-analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;8:373-6.
22. Vandewiele K, Bove T, De Somer FM, Dujardin D, Vanackere M, De Smet D, et al. The effect of retrograde autologous priming volume on haemodilution and transfusion requirements during cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013;16:778-83.
23. Gunaydin S, Sari T, McCusker K, Schonrock U, Zorlutuna Y. Clinical evaluation of minimized extracorporeal circulation in high-risk coronary revascularization: impact on air handling, inflammation, hemodilution and myocardial function. *Perfusion* 2009; 24(3):153-62.
24. Gunaydin S, McCusker K, Vijay V. Clinical and biomaterial evaluation of a new condensed dual-function extracorporeal circuit in reoperation for coronary artery bypass surgery. *Int J Artif Organs* 2009;32(11):802-10.
25. Gunaydin S, McCusker K, Vijay V. Perioperative blood conservation strategies in pediatric patients undergoing open-heart surgery: impact of non-autologous blood transfusion and surface-coated extracorporeal circuits. *Perfusion* 2011; 26(3):199-205.
26. Gunaydin S, Gourlay T. Novel ultrafiltration technique for blood conservation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2013;95(6):2148-51.
27. Budak AB, McCusker K, Gunaydin S. A cardiopulmonary bypass-based blood management strategy in adult cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2017, 20(5): 195-198



# 14

## OTOTRANSFÜZYON

*Muharrem Koçyiğit*

### **Kalp Cerrahisinde Ototransfüzyon**

Kalp cerrahisinde preoperatif anemi, intraoperatif kanama ve hemodilüsyon gibi nedenlerden dolayı anemi ile karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte intraoperatif kan kaybının ve kan transfüzyonunun yüksek olduğu işlemlerdir. Kalp cerrahisi girişimlerinde hasta kan yönetimi ile intraoperatif hemostazın korunması, kanama ve kan transfüzyonunun azaltılması amaçlanır. <sup>[1]</sup> Bu amaçla kullanılan kan kurtarma diğer adıyla ototransfüzyon cihazları hasta kan yönetiminin bir parçasını oluşturmaktadır. <sup>[2]</sup>

Allojenik kan transfüzyonları sonrası viral hepatit bulaşma riskinin %10'lara çıkması sonucu 1970'li yıllarda modern kan kurtarma cihazları popülerite kazanmaya başlamıştır. <sup>[3]</sup> Günümüzde sık kullanılan kan koruma cihazlarının çalışma prensipleri benzerdir: toplama, yıkama, infüzyon şeklindedir. <sup>[1]</sup>

Kalp cerrahisi sırasında hem cerrahi alandan alınan kan hem de operasyon sonrası kardiyopulmoner baypas (KPB) devresinde kalan kan, ototransfüzyon cihazı tarafından toplanır, işlemlerden geçirilir ve tekrar hastaya verilir. Böylece allojenik kan ürünlerinin kullanımı özellikle eritrosit süspansiyonu (ES) kullanımı azalır. <sup>[1-4]</sup>

#### *Ototransfüzyon kullanımı ile ilgili çalışmalar ve öneriler*

Torasik Cerrahi Derneği ve Kardiyovasküler Anestezistler Derneğinin 2011 yılında yayınladıkları kan koruma ile ilgili klinik kılavuzda KPB sonrası kan transfüzyonunu azaltmak amaçlı ototransfüzyon kullanılmalıdır diye belirtilmiştir. <sup>[5]</sup> Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Anestezistler Derneği'nin 2017 yılında yayınladıkları kılavuzda ise kalp cerrahisinde ototransfüzyon cihazlarının rutin kullanımının kan transfüzyonunu engelleme bakımından bazı hastalarda yarar sağladığı belirtilmiştir. <sup>[4]</sup> 2010 yılında yayınlanan, 18 çalışmayı kapsayan ve 1257 hastanın dâhil edildiği Cochrane analizinde ise ototransfüzyon kullanımının kan transfüzyonu riskini azalttığı gösterilmiştir (RR 0.78, 95% CI 0.68–0.91). <sup>[6]</sup> Wang ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları kalp cerrahisi geçiren 2282 hastayı kapsayan 31 randomize çalışmanın metaanalizinde, ototransfüzyon kullanımı ile hastalara ES transfüzyon oranının azaldığı (OR 0.60, 95% CI:0.39 –0.92, P=0.02) belirtilmiştir. Ancak taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyon gereksinimi bakımından ototransfüzyon kullanılmayan gruba göre fark görülmemiştir. (Sırasıyla OR 1.16, 95% CI: 0.82–1.66, p=0.40 ve OR 0.90, 95% CI: 0.63–1.28, p=0.55). <sup>[7]</sup> Retrospektif olarak 964 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada, ototransfüzyon kullanılan grupta ES kullanımının, ototransfüzyon

kullanılmayan gruba göre belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (RR 0.76, 95% CI 0.7–0.83; p <0.001). Taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyon gereksinimi bakımından ise gruplar arasında istatistiksel fark gösterilememiştir. [8]

KPB ile fibrinojen düzeyi azalmakta, trombin-antitrombin III kompleksi artmaktadır. KPB sırasında ve sonrasında mediyastendeki kanın hastaya direkt verilmesi trombin seviyesini artırır ve hemostazı bozabilir. KPB sonrası hatlarda kalan kanın hastaya geri verilmesi kan kaybını ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltabilir ancak koagülasyon faktörlerinin azalmasına neden olabilir. KPB sonrası hatlardaki kanın ototransfüzyon işleminden geçirilmesi ile verilecek olan kanda hemoliz oranı daha düşük olmakta, 2,3 DPG düzeyi artmakta ve eritrositlerin reolojik parametreleri bozulmamaktadır. [9] Ancak trombosit sayısı azalabilir. ROTEM® tromboelastometre ile değerlendirildiğinde ototransfüzyon kullanılan grupta pıhtı oluşum süresi uzamakla birlikte kullanılmayan gruba göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. [10]

KPB sürecinin enflamatuvar sitokinleri artırarak postoperatif organ fonksiyon bozukluğu ve komplikasyonlara yol açabilen sistemik enflamatuvar yanıtı neden olduğu bilinmektedir. Buna karşılık ototransfüzyon kullanımı ile postoperatif IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. [11] Başka bir çalışmada ise ototransfüzyon kullanılan hastalarda IL-8, lökosit-elastaz, nöron spesifik enolaz ve S-100 proteinlerinin arttığı, dolayısıyla bu cihazların pro-enflamatuvar faktörleri yeterli düzeyde yıkamadığı ve tam etkili olmadığı bildirilmiştir. [12] Bununla birlikte pro-enflamatuvar ile anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin daha önemli olduğu, ototransfüzyon kullanımı ile pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin düzeylerinin azaldığı, anti-enflamatuvar sitokin/pro-enflamatuvar sitokin oranının iyileştiği gösterilmiştir. [13]

Yine ototransfüzyon kullanılan hastalarda IL-6, elastaz, myeloperoksidaz ve akciğer hasarı biyobelirteçi olan claracell16 proteini ile sRAGEs düzeylerinin kullanılmayan gruba göre daha az olduğu, postoperatif akciğer hasarının daha az geliştiği, yoğun bakımdaki mekanik ventilasyon sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. [14] Ayrıca postoperatif yoğun bakımda, mediyastende biriken kanın ototransfüzyon cihazına aktarılıp, temizlendikten sonra hastaya geri verilmesi, yağ embolisi ve enflamatuvar sitokinlerin azaltılması ve olası kan transfüzyon miktarının azaltılması açısından bazı hastalarda yarar sağlayabilmektedir. [5]

### *Ototransfüzyon Tekniği*

Ototransfüzyon sistemlerinde kan konik veya silindirik hazneye aktarılır ve asıl ototransfüzyon cihazların teknolojik yapısı olan yaklaşık dakikada 5000 döngü olarak santrifüj işlemi ile komponentlerin ayrımı yapılır. Eğer santrifüj öncesi haznede yeteri kadar kan biriktirilmedi ise santrifüj sonrasında düşük hematokrit düzeyi ve yüksek lökosit miktarı görülebilir. Eğer haznede çok fazla miktarda kan varsa santrifüj sonrası eritrositler atılabilir. Santrifüj sonrasında eritrositler normal salin ile yıkanır ve yarı geçirgen bir membrandan filtre edilir. Serbest hemoglobin, plazma, trombosit, lökosit ve heparin ayrılır. Yıkama işleminde haznenin 3 katı kadar salin ile yıkanmalıdır, yağ partikülleri fazla olduğu düşünülüyorsa hazne miktarının 6 katı kadar salin ile yıkanmalıdır. Eğer yıkama işlemi normal salin yerine yanlışlıkla distile su



ile yapılırsa hemoliz görülebilir. Yıkama işleminden sonra eritrositler normal salin ile birleştirilerek hematokrit düzeyi yaklaşık %50-80 olarak infüzyon torbasına aktarılır, hastaya hemen veya 6 saat içinde transfüze edilir. [1]

Ototransfüzyon kullanımı ile kalp cerrahisinde taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyon gereksiniminin artmadığı belirtilse de bazı çalışmalarda aksine arttığı bildirilmiştir. Ototransfüzyonda büyük hacimlerde kanın kullanılması (>1000 ml) dilüsyonel koagülopati, trombositlerin, plazma proteinleri ve koagülasyon faktörlerinin eliminasyonuna neden olduğundan bozulmuş koagülopati ile sonuçlanabileceği saptanmıştır. [15]

Son yıllarda Advancis (İngiltere) tarafından kullanıma sunulan HemoSep® ile sistemde santrifüj yerine torba içinde dakikada yaklaşık 120 kez sallama ile membranlar sisteminden kanın temizlendiği gösterilmiştir. Bu sistem ile trombositlerin, albuminin ve fibrinojenin düzeylerinin istatistiksel olarak diğer sistemlere göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. [16]

Kalp cerrahisi dışında damar cerrahisi girişimlerinde de ototransfüzyon cihazı kullanılabilmektedir. Günümüzde abdominal aort anevrizmalarında endovasküler tedavi giderek artmakta, kan kullanımı çok nadir olmaktadır. [17] Özellikle rüptüre aort anevrizma cerrahisinde ototransfüzyon kullanımı belirgin olarak kan transfüzyonunu azaltmaktadır. [18] Ototransfüzyon sisteminin kullanımı maliyet açısından değerlendirilirken 1 ünite Eritrosit süspansiyonunun hazırlanma maliyeti ve kan transfüzyonunun yapabileceği komplikasyonlar göz önüne alınmalıdır.

## **ÖNERİLER**

Kalp cerrahisinde ototransfüzyon sistemlerinin kullanımı makuldür. Maliyet/etkinlik açısından bakıldığında ön planda kanama ve transfüzyon riski yüksek hastalarda kullanılması düşünülmelidir. Ototransfüzyon sayesinde kan transfüzyonu azaltılabilir dolayısıyla kan transfüzyon komplikasyonları önenebilir.

## **Kaynaklar**

1. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2010; 105:401-16.
2. Blaudszun G, Butchart A, Klein AA. Blood conservation in cardiac surgery. *Transfus Med.* 2018; 28:168-80
3. Sikorski RA, Rizkalla NA, Yang WW, Frank SM. Autologous blood salvage in the era of patient blood management. *Vox Sang.* 2017; 112:499-510.
4. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of EACTS and EACTA, Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32:88-120.

5. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. *The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, The International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines.* *Ann Thorac Surg.* 2011; 91:944-82.
6. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. *Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4:CD001888.
7. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. *The Efficacy of an Intraoperative Cell Saver During Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Trials.* *Anesth Analg.* 2009; 109:320-30.
8. Vonk AB, Meesters MI, Garnier RP, Romijn JW, van Barneveld LJ, Heymans MW, et al. *Intraoperative cell salvage is associated with reduced postoperative blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery: a cohort study.* *Transfusion.* 2013; 53:2782-9.
9. Vonk AB, Muntajit W, Bhagirath P, van Barneveld LJ, Romijn JW, de Vroeghe R, et al. *Residual blood processing by centrifugation, cell salvage or ultrafiltration in cardiac surgery: effects on clinical hemostatic and ex-vivo rheological parameters.* *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012; 23:622-8.
10. Campbell J, Holland C, Richens D, Skinner H. *Impact of cell salvage during cardiac surgery on the thrombelastomeric coagulation profile: a pilot study.* *Perfusion.* 2012; 27:221-4.
11. Damgaard S, Nielsen CH, Andersen LW, Bendtzen K, Tvede M, Steinbrüchel DA. *Cell Saver for On-pump Coronary Operations Reduces Systemic Inflammatory Markers: A Randomized Trial.* *Ann Thorac Surg.* 2010; 89:1511-7.
12. Takayama H, Soltow LO, Aldea GS. *Differential Expression in Markers for Thrombin, Platelet Activation, and Inflammation in Cell Saver Versus Systemic Blood in Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery.* *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 21:519-23.
13. Gäbel J, Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. *Cell salvage of cardiotomy suction blood improves the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines after cardiac surgery.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44:506-11.
14. Engels GE, van Klarenbosch J, Gu YJ, van Oeveren W, de Vries AJ. *Intraoperative cell salvage during cardiac surgery is associated with reduced postoperative lung injury.* *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 22:298-304.
15. Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Baskaran B, Siddiqi M, Al-Sabti H. *Discriminatory power of the intraoperative cell salvage use in the prediction of platelet and plasma transfusion in patients undergoing cardiac surgery.* *Transfus Apher Sci.* 2015; 53:208-12.
16. Gunaydin S, Robertson C, Budak AB, Gourlay T. *Comparative evaluation of blood salvage techniques in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.* *Perfusion.* 2018; 33:105-9.
17. Mahmood E, Matyal R, Mueller A, Mahmood F, Tung A, Montealegre-Gallegos M, et al. *Multifactorial risk index for prediction of intraoperative blood transfusion in endovascular aneurysm repair.* *J Vasc Surg.* 2018; 67:778-84.
18. Shantikumar S, Patel S, Handa A. *The Role of Cell Salvage Autotransfusion in Abdominal Aortic Aneurysm Surgery.* *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 42:577-84.

# 15

## ULTRAFİLTRASYON

*Levent Mavioğlu - Ümit Karadeniz*

Kalp cerrahisinde intraoperatif kanama; böbrek yetmezliği, sepsis, atriyal aritmi, mekanik ventilatör desteğinin ve hastanede kalış süresinin uzaması ve mortalite oranlarının artması gibi prognozu etkileyen olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir. [1] Kardiyopulmoner baypas (KPB) eşliğinde kompleks kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda intraoperatif ve postoperatif koagülopati riski daha yüksektir. Hemodilüsyon, koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengesizlik, özellikle KPB'ın neden olduğu trombosit fonksiyon bozukluğu en önemli hemostatik sorunlardır. [2]

KPB sırasında oluşan hemodilüsyon, postoperatif dönemde organ fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek total vücut sıvı miktarının artması ve kapiller kaçış ile karakterize enflamatuvar bir yanıt başlatmaktadır. KPB sırasında salınan sitokinler (IL-1,6,8,10,1β, TNF-α gibi) ve diğer enflamatuvar medyatörler (dipopolisakkarit-binding protein (LBP), C3a, C5a ve terminal kompleman kompleksi (C5b9) gibi) reperfüzyon hasarı ve miyokart fonksiyon bozukluğu gelişimine yol açarak, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilmektedir.

Hemodilüsyonel anemi KPB'ın bir sonucu olup, aneminin derecesi hastanın bazal hematokrit (Hct) değeri ve hatlardaki prime volüm miktarı ile ilişkilidir. KPB sırasında en uygun Hct değeri ile ilişkili olarak ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Plazma kolloid onkotik basınçta azalma, total vücut sıvı miktarında artma, vital organlarda interstisyel ödem, hipoksi, hipotansiyon, koagülopati, renal fonksiyon bozukluğu, miyokardiyal ve serebral iskemi ve mortalite hemodilüsyonun istenmeyen olumsuz etkileridir. Hemodilüsyonun olumsuz etkilerinin ve allojenik kan ürünleri transfüzyon riskinin azaltılmasında ve kanın şekilli elemanlarının korunmasında (hücre koruma teknikleri) birçok teknik geliştirilmiştir.

UF, plazma suyunun yarı geçirgen bir membran yoluyla tam kandan süzöldüğu bir işlemdir. Öncelikle plazma suyunun çıkarılması için bir yöntem olmasına rağmen, aynı zamanda kırmızı kan hücrelerinin, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin hacmini dolaylı olarak arttırması için etkili bir kan koruma aracıdır. UF sadece aşırı sıvıyı KPB devrelerinden uzaklaştırmak için kullanıldığında hemokonsantrasyon olarak adlandırılmıştır.

KPB sırasında UF, aşırı hemodilüsyonu azaltmada, Hct'i arttırmada ve hemostatik dengenin yeniden sağlanmasında oldukça etkin olmuş ve geniş kullanım alanı bulmuş bir hemokonsantrator tekniktir. Birçok çalışmada postoperatif kanama ve allojenik kan ürünü transfüzyonunda azalma sağladığı gösterilmiştir. [3,4] Bu etkisinin yanı sıra UF'nin bazı tiplerinin

dolaşan sitotoksik ve proenflamatuvar mediyatör miktarında da azalma sağladığına dair veriler mevcuttur. [5,6]

#### *UF Avantajları:*

1. Protein segmentini çıkarmadan yapılan hemokonsantrasyon, tam kan, albumin ve pıhtılaşma faktörleri dahil plazma bileşenlerini korur.
2. Albümin fraksiyonunun konsantrasyonu kolloid onkotik basıncı artırır ve sıvıyı intravasküler alan içine çekerek ödemi azaltır.
3. Damar dışındaki akciğer sıvı miktarını azaltarak KPB'den sonra solunum fonksiyon bozukluğunu azaltır. [7]
4. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, ameliyat öncesi diyalizle birlikte kullanılması, elektrolit ve kan üre azot seviyelerini optimize eder, hasta anestezi için hazırlanır. [8]

#### *UF Teknikleri:*

Günümüzde arterio-venöz ve veno-venöz olmak üzere iki ana hat bağlantısı ile yapılabilen UF yöntemlerinin birçok ultrafiltre (hemokonsantratörler) tipi (Minntech HPH / Jostra BC20-60-140 / Dideco DHF02-06-SH1.4 / Fresenius HF 3000-5000 / Terumo HC05-11) bulunmaktadır. Yöntem olarak ise 3 farklı şekilde uygulanmaktadır;

1. Konvansiyonel UF (KUF); KPB'nin herhangi bir döneminde uygulanabilen yöntemdir.
2. Modifiye UF (MUF); 1991'de ilk olarak Naik ve ark.'ı tarafından tanımlanan bu yöntem, özellikle pediatrik grupta KPB sonrasında oluşan hemodilüsyonu tersine çevirmek için yapılan hemokonsantratör tekniğidir. [9] Son yıllarda erişkin hastalarda da uygulanmaktadır. KPB sonrasında hedeflenen Hct değerine ulaşana kadar yaklaşık 10-20 dk. süre uygulanır.
3. Zero-balance UF (Sıfır-dengeli UF) (Z-BUF); İlk olarak Journois ve ark.'ı tarafından tanımlanan bu yöntem, KUF'a benzemektedir. [10] Sıklıkla ısınma döneminde ultrafiltrasyonla uzaklaştırılan volüm dengeli elektrolit solüsyonu (Plasmalyte, Duosol veya Prisma-SATE BK0/3.5) ile 1:1 oranında replase edilir. Böylece prosedür sırasında volüm miktarı değişmez. Amaç hemokonsantrasyondan çok elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması ve enflamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılmasıdır.

Birçok çalışmada UF'nin yararlı etkileri gösterilmiş olmasına karşın, klinik sonuçların iyileştirilmesinde sınırlı ve akut böbrek hasarını azaltmada fayda sağlamadığını gösteren araştırmalar da vardır. [11-13] Özellikle bu karmaşık sonuçlar, az sayıda hasta üzerinde yapılan ve UF'nin uygulaması ilgili metodolojik sorunları içeren çalışmalarla ilgilidir. Bazı araştırmalar, konvansiyonel (KUF) ve MUF'u birleştirerek, her iki tekniğin bireysel faydalarının yorumlanmasını imkânsız hale getirmektedir. Hipertansiyon, hipokalemi, hemoliz, hava embolisi, hipotermi, hemodinamik değişkenlik, serebral iskemi, maliyetin artması, immünolojik re-

aktivitede artış, cerrahi sürede uzama heparin etkisinin nötralizasyonunda gecikme (MUF) UF'nin istenmeyen etkileridir. [14]

2011 yılında güncellenen The Society of Thoracic Surgeons ve The Society of Cardiovascular Anesthesiologists'in birlikte yayınladığı Kan Koruma Klinik Uygulama Kılavuzuna göre; KPB kullanılan erişkin hastalarda kan koruma ve postoperatif kanamayı azaltmak için, MUF kullanımı sınıf I (uygulanmalıdır) (kanıt düzeyi A) endikasyonla önerilirken, KUF ve Z-BUF ise sınıf IIb (bazı hastalarda yararlı olabilir) (kanıt düzeyi A) endikasyonla önerilmektedir. [15] 2017 yılında yayınlanan EACTS/EACTA Erişkin Kalp Cerrahisinde Hasta Kan Yönetimi Kılavuzu'nda ise UF'nin özellikle MUF'un postoperatif kan transfüzyon oranında azalma (-0.73 ünite; 95% CI-1.16-0.31) sağladığı belirtilmiş ancak herhangi bir sınıf önerisinde bulunulmamıştır. [16]

Mongero ve ark.'ı tarafından yapılan çok merkezli retrospektif derlemede 197 merkezden toplam 73506 kardiyak girişim incelenmiş ve UF'nin KPB sonrasında Hct değeri üzerine etkisi araştırılmıştır. UF sırasında uzaklaştırılan sıvı miktarı (UFV) ile KPB sırasındaki son Hct değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak lineer olmayan bir ilişki ( $\chi^2 = 172.5$ ,  $df = 24$ ,  $p < 0.0001$ ) saptanmıştır. [17] Çalışmanın sınırlamaları ise SCOPE veri tabanından elde edilen verilerde eksiklik, bireylerin hidrasyon derecesinin bilinmemesi ve renal fonksiyonların değerlendirilmemesi olarak belirtilmiştir. Aynı araştırmacıların çok merkezli, retrospektif başka bir çalışmasında 195 merkezden 40650 hasta incelenmiş, UF yapılan ( $n=20325$ ) ve UF yapılmayan ( $n=20325$ ) iki grup oluşturulmuştur. Çalışmada birincil ölçüt değeri olarak VYA-normalize edilmiş UF volümüne göre intraoperatif transfüzyon ( $>1$  ünite eritrosit süspansiyonu) riski değerlendirilmiş. UF kullanımının (mediyan UF volümü 1,3 lt olmasına rağmen), intraoperatif eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyon oranında artış ile ilişkili olduğu bulunmuş (% 32,1-% 28,1,  $p < 0.001$ ) ve kalp cerrahisi sırasında UF kullanımının, ES transfüzyon riskini azaltmadığı sonucuna varılmış. [18] Yan S ve ark. [19] randomize kontrollü çalışmalarında, KPB sonrası pompada kalan kanın UF ile işlemden geçirilmesinin, Hb değerine etkisi ve plazma serbest hemogloblin (pFHb) düzeyi ve postoperatif böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlar. Pompa kanının UF ile Hb seviyesini iyileştirdiği, hacim yükünü azalttığı, serbest fraksiyone Hb seviyesini artırdığı görülmüş, ancak postoperatif böbrek hasarı ile bir ilişki bulunmamıştır. Naveed ve ark.'ının [20] yaptıkları prospektif randomize kontrollü (RCT) çalışma da tek merkezden 80 hasta iki gruba ayrılmış (MUF ve kontrol), postoperatif drenaj açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ( $554,2 \pm 192,5$ -  $439,2 \pm 89,5$  ( $p=0.001$ ), MUF grubunda Hct değerleri daha yüksek, transfüzyon gereksinimi ise daha az bulunmuştur. Papadopoulos ve ark.'ının [21] yüksek riskli (EuroScore II: %17,5) 50 hastada yaptıkları çalışmada MUF uygulanan ve uygulanmayan iki grup arasında postoperatif kanama açısından (24 saatlik kanama miktarı; MUF grubunda 890 ml, kontrol grubunda 1075 ml,  $p=0,0039$  ve 48 saatlik MUF grubu 900 ml, kontrol grubu 1400 ml  $p=0.0026$ ) anlamlı fark olduğunu saptamışlardır. Kanama nedeniyle tekrar operasyona alınma sıklığında ise fark olmadığı görülmüştür. Günaydın ve ark.[22] özgün UF (HemoSep) tekniğini

kullanarak yaptıkları prospektif RCT çalışmada; HemoSep grubunda ES transfüzyon oranı (HemoSep  $1\pm 0.8$ , kontrol  $2.4 \pm 1$ ,  $p=0.032$ ) ve transfüzyon gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadıklarını, postoperatif kanama açısından ise anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Torina ve Weber de çalışmalarında MUF'un postoperatif kanamayı azalttığını vurgulamışlardır. <sup>[23,24]</sup> Çok merkezli başka bir RCT'da MUF uygulanan grupta Hct ve Hb değerlerinde belirgin bir artış sağlandığı görülmüş ancak farklı olarak kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve postoperatif kanama açısından ise iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır. <sup>[25]</sup> 2006 yılında yayınlanan metaanalizde (10 RCT içeren) 1004 hasta (kontrol grubu  $n=495$ , UF grubu  $n=509$ ) değerlendirilmiş, bunlardan sadece 3 çalışmanın kalite skorunun 1'in üzerinde olduğu (zayıf metodoloji ve raporlama) belirtilmiştir. UF'nin (KUF, MUF) erişkin hastalarda kan koruma yöntemi olarak kullanılabilirliğine bakıldığında gruplarda ciddi heterojenite olsa da ( $p=0.042$ ) UF uygulanan hastalarda kan ürünü kullanımında özellikle MUF uygulananlarda önemli bir azalma (ortalama ağırlıklı fark (WMD) [95% CI]-0,73 ünite [-1.16,-0.31]  $p = 0.001$ ) saptanmıştır. <sup>[4]</sup> Postoperatif kanama açısından UF yine özellikle MUF uygulanan hastalarda kanamanın anlamlı derecede daha az (-70 ml, [-118, -21];  $p = 0.005$ ) olduğu bulunmuştur.

## ÖNERİLER

1. Erişkin kardiyak cerrahi hastalarında UF'nin kan koruma ve postoperatif kanamayı azaltma yöntemi olarak rutin kullanımı ile ilgili kesin öneri de bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır.
2. Bazı çalışmalarda genel olarak yararı gösterilirken, bazı çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir.
3. Özellikle MUF olmak üzere UF'nin, hasta kan yönetimi açısından seçilmiş hasta (örn. volüm yükü bulunan, fazla miktarda kristalloid kardiyoplejisi kullanılan) hastalarda uygulanması makuldür.

## Kaynaklar

1. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1037-46.
2. 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.
3. Beckman S, Lynn P, Miller S, et al. Evaluation of coagulation factors and platelet function from an off-line modified ultrafiltration technique for post-cardiopulmonary bypass circuit blood recovery. *Perfusion* 2013; 283: 214–222.

4. Boodhwani M, William K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens F. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 892–897.
5. Lang S, Syed M, Dziura J, et al. The effect of modified ultrafiltration on angiopoietins in pediatric cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1699–1704
6. Song L, Yinglong L, Jinping I. Effects of zero-balanced ultrafiltration on procalcitonin and respiratory function after cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2007; 22: 339–343.
7. Magilligan DJ, Oyama C. Ultrafiltration during cardiopulmonary bypass: Laboratory evaluation and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 1984; 37:33.
8. Magilligan DJ. Indications for ultrafiltration in the cardiac surgical patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 83:183.
9. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1991; 6: 41–50.
10. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 965–976.
11. Menkis A, Martin J, Cheng D, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)* 2012; 7: 229–241.
12. Foroughi M, Argani H, Hassntash S, et al. Lack of renal protection of ultrafiltration during cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Surg* 2014; 55: 407–413.
13. Olmos-Rodríguez M, Ballester-Hernández J, Arteta-Bárcenas M et al. Effect of priming solution and ultrafiltration on post-operative bleeding and blood transfusion in cardiac surgery. Randomized controlled trial. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2015; 62: 81–89.
14. Wang S, Palanzo D, Ündar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures. *Perfusion*. 2012 Sep;27(5):438-46.
15. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force: Victor A. Ferraris, Jeremiah R. Brown, George J. Despotis, John W. Hammon, T. Brett Reece, Siby P. Saha et al. The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion: Linda J. Shore-Lesserson, Lawrence T. Goodnough, C. David Mazer, Aryeh Shander, Mark Stafford-Smith, and Jonathan Waters, The International Consortium for Evidence Based Perfusion: Robert A. Baker, Timothy A. Dickinson, Daniel J. FitzGerald, Donald S. Likosky, and Kenneth G. Shann. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:944–82.
16. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA Guideline on patient blood management. Task Force on patient blood management for adult cardiac surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the EACTA. *JCVA* 32(1); 88-120).

17. Mongero LB, Stammers A, Tesdahl E, Stasko A, Weinstein S. The effect of ultrafiltration on end-cardiopulmonary baypas hematocrit during cardiac surgery. *Perfusion*. 2018 Jul;33(5):367-374.
18. Mongero LB, Tesdahl EA, Stammers A, Weinstein S. The influence of ultrafiltration on red blood cell transfusion during cardiopulmonary baypas. *Perfusion* 1-7. 2018
19. Yan S, Zhao Y, Lou S. Ultrafiltration and reinfusion of residual cardiopulmonary baypas pump blood: A prospective non-randomized controlled study. *Artif Organs*. 2018 Dec 27.
20. Naveed D, Khan RA, Malik A, Shah SZ, Ullah I, Hussain A. Role of Modified Ultrafiltration In Adult Cardiac Surgery. A Prospective Randomized Control Trial. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016;28(1)
21. N Papadopoulos, F Bakhtiary, V Grün, CF Weber, C Strasser and A Moritz. The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion* 28(4) 306–314.
22. Gunaydin S, Gourlay T. Novel Ultrafiltration Technique for Blood Conservation in Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:2148–51
23. Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KA, Eghtesady P, Oliveira PP, Sposito AC et al. Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery baypas grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:663–70.
24. Weber CF, Jambor C, Strasser C, Moritz A, Papadopoulos N, Zacharowski K, Meiningner D. Normovolemic modified ultrafiltration is associated with better preserved platelet function and less postoperative blood loss in patients undergoing complex cardiac surgery: A randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1298-304
25. Boodhwani M, Hamilton A, Varennes B, Mesana T, Williams K, Wells GA, Nathan H, Dupuis JY, Babaev A, Wells P, Rubens D. A multicenter randomized controlled trial to assess the feasibility of testing modified ultrafiltration as a blood conservation technology in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:701-6.



# 16

## KANAMA DURDURUCULAR

*Cem Alhan - Alper Kararmaz*

### Kanama Durdurucu Ajanlar

#### 1. Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma (TDP), tek bir tam kan bağışından ya da plazmaferez yöntemiyle elde edilen, kanın şekilli elemanlarından ayrıştırılmış, koagülasyon faktörleri ve eriyik haldeki diğer komponentlerini içeren sıvı kısımdır. TDP'nin klinik pratikte kullanımı son yıllarda artmıştır. <sup>[1]</sup> TDP'nin etkileri ve klinik yararlarıyla ilgili literatür bilgisi, kısıtlı randomize kontrollü çalışmalardan edinilmiştir. Çalışma tasarımları ve takip stratejilerindeki farklılıklar, yol gösterici metaanalizlerin elde edilmesini olanaksız kılmıştır. Bununla beraber randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesini sunan çalışmalarda, profilaktik TDP kullanımının kan kaybını azaltmada ya da kan transfüzyon gereksinimini azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir. <sup>[2,3]</sup> Kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası TDP kullanımını araştıran 10 çalışmanın derlemesinde de klinik sonuçlarda farklılık saptanmamıştır. <sup>[3]</sup> Profilaktik TDP kullanımının yanı sıra, oral antikoagülasyon ya da koagülopatinin etkilerini geri çevirmek amaçlı kullanılan terapötik TDP kullanımlarında da, kan kaybında azalma tespit edilmemiştir. <sup>[3,4]</sup>

#### *Öneriler;*

TDP'nin profilaktik ya da terapötik kullanımının kan kaybında anlamlı azalmaya yol açtığına dair kanıt yoktur. TDP, kalp cerrahisinde kan kaybını azaltmak ya da eritrosit süspansiyonu gereksinimini azaltmak amacıyla profilaktik olarak kullanılmamalıdır. Oral antikoagülanların etkisini geri çevirmek amaçlı kullanımda bazı hastalarda (INR 2,5 üzerinde) yararı görülebilir. Koagülasyon faktörü eksikliği ile ilişkili kanama durumlarında ve viskoelastik test rehberliğinde, kanamayı ve kan ürünleri kullanımını azaltma amaçlı TDP uygulanması maküldür.

#### 2. Faktör XIII

Faktör XIII (FXIII), standart laboratuvar testleri ile saptanamayan, koagülasyon kaskadının sonunda rol alarak fibrin monomerleri arasında çapraz bağlantı ile sıkı ve güçlü bir pıhtı oluşumunu sağlayan bir koagülasyon faktörüdür. FXIII'ün fonksiyonel aktivitesini değerlendirmek için spesifik immunolojik testler kullanılabilir. FXIII eksikliğinin tespiti için de klinik pratikte Tromboelastografi kullanılabilir. <sup>[4]</sup> Kalp cerrahisi sonrası, FXIII seviyesinin azaldığı ve düşük FXIII seviyelerinin artmış kanama ile ilişkili olduğu saptanmıştır. <sup>[3,4]</sup>

Kalp cerrahisinde FXIII kullanımının, kanamayı ve kan ürünü gereksinimini azalttığına dair, küçük bir hasta grubu üzerinde yapılmış prospektif bir çalışma yayınlanmıştır. [5] Bu konuda yapılan daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarda ise, FXIII kullanımının kalp cerrahisinde kanamada azalmaya sebep olduğu, ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir. [5] Bununla beraber, FXIII seviyesi normal değerler %70'inden daha az olanlarda, %70 üzeri olanlara göre postoperatif kanamanın daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Protamin verilmesinden hemen sonra FXIII uygulanan bu çalışmada, yan etki oranlarında (tromboembolik olay ve ölüm) kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. [5-7]

#### *Öneriler;*

Kalp cerrahisinde FXIII kullanımının kanama ve kan transfüzyonu gereksinimini ve kanama nedeniyle reoperasyonları azalttığına dair bir kanıt yoktur. FXIII'ün profilaktik kullanımını önerilmeyenken, postoperatif plazma FXIII seviyesi normalin %70'inden daha az olan bazı hastalarda verilmesi düşünülebilirken, %30 altında ise verilmesi makuldür.

### **3. Fibrinojen**

Fibrinojen, ciddi kanama ve hemodilüsyon sırasında miktarı ilk azalan koagülasyon faktörlerindedir. [8] Preoperatif fibrinojen seviyesi <1,5g/l olan ve hipofibrinojenemili hastalarda kalp cerrahisi sonrası kanama miktarı artmaktadır. [9] Kalp cerrahisi sonrası 2,2g/l'den düşük plazma fibrinojen seviyesinin aşırı kanama ile ilişkili olduğu saptanmıştır. [10] Ayrıca fazla miktarda kullanılan (>5 ünite) eritrosit süspansiyonu (ES) ile düşük fibrinojen düzeyleri arasında da ilişki (OR: 1.5 [1.3-1.7], 95% CI, p < 0.0001) tespit edilmiştir. [11]

Kalp cerrahisinde, fibrinojenin preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kullanımıyla ilgili farklı sonuçlar raporlanmıştır. KABG (koroner arter bypass greftleme) operasyonu öncesi fibrinojen replasmanı yapılan hastalarla yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre kanama miktarı, kan transfüzyonu gereksinimi ve kanama nedeniyle reoperasyon oranlarında azalma saptanmamıştır (p=0.29). [12] Bununla beraber, kalp cerrahisi sonrası ilk 24 saatte fibrinojen infüzyonu yapılan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kan transfüzyon gereksiniminde azalma tespit edilmiştir (p<0.001). [13] Bu sonuçlara benzer başka çalışmalar [36] olmakla beraber, daha sonra yayınlanan iki farklı randomize kontrollü çalışmanın sonuçları önceki raporları desteklememektedir. [14,15] 34 merkezden 519 hastanın katılımıyla gerçekleştirilen bir randomize kontrollü çalışmada, KPB sonrası fibrinojen başlanan grupta kontrol grubuna göre daha fazla kan transfüzyon gereksinimi olduğu saptanmıştır. [16] Fibrinojen kullanımının tromboembolik ya da ölüm gibi komplikasyonların oranlarında artışa yol açmadığını belirten yayınlar [17] olmakla beraber literatür verilerindeki bu çelişki, fibrinojenin profilaktik olarak kullanılmaması görüşünü desteklemektedir.

#### *Öneriler;*

Kalp cerrahisinde kanama ya da kan transfüzyon gereksinimini azaltmak amacıyla profilaktik olarak fibrinojen kullanılmamalıdır. Kanaması olan ve kan fibrinojen düzeyi 1,5-2 g/l'nin altında hastalarda fibrinojen ekstresi kullanımı makuldür.

#### 4. Protrombin kompleksi

Protrombin kompleks konsantresi (PKK), üretimi K vitamini bağımlı olan Faktör II, VII, IX, X gibi koagülasyon faktörlerini içerir. Oral antikoagülanlar (Vit K antagonisti- VKA) ile optimal tedavi, umulan bir antitrombotik etki ile istenmeyen bir kanama eğilimi arasındaki dengeye dayanır. <sup>[18]</sup> VKA tedavisi altında yüksek INR değerlerine (>4-5) sahip hastalarda, acil cerrahi girişim gereksinimi olduğunda PKK ya da TDP ile VKA etkisini tersine çevirmek amaçlanır.

INR değeri 2.1'in üzerinde olduğu 40 hasta üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, preoperatif ve postoperatif verilen PKK ve TDP sonuçları karşılaştırılmıştır. TDP'ye kıyasla PKK ile, hedef INR düzeyine daha hızlı ulaşıldığı ve kanama miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir (p=0.007). Ancak kan transfüzyon gereksiniminde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. <sup>[18]</sup> Bununla beraber, Cochrane verileri üzerinde yapılan sistematik bir derlemede, TDP ve PKK arasında kanama ve kan transfüzyon gereksinimi açısından bir fark saptanmamıştır. <sup>[19]</sup> 108 hastalık bir pulmoner endarterektomi grubunda yapılan karşılaştırmada, kanama miktarı açısından PKK'nın üstün olduğu saptanırken (p=0.008), kan transfüzyon gereksiniminde fark görülmemiştir. <sup>[20]</sup> 450 hastanın verileri üzerinden yapılan gözlemsel bir çalışmada, PKK'nın TDP'ye postoperatif kan kaybını azaltmada (p<0.0001) ve kan transfüzyon riskini azaltmada (OR:0.50; 95% CI: 0.31–0.80) üstün olduğu saptanmış, ancak PKK replasmanı yapılan grupta, postoperatif akut böbrek yetmezliği (OR 1.44, 95 % CI 1.02–2.05) ve renal replasman tedavisi gereksiniminin (OR 3.35, 95 % CI 1.13–9.90) daha fazla olduğu saptanmıştır. <sup>[21]</sup> PKK dozu ile bu komplikasyonların gelişimi arasında ilişki saptanmamasının yanı sıra, trombotik ve tromboembolik olay gelişimi açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. <sup>[21]</sup>

#### Öneriler;

Koagülasyon faktörü eksikliği ve VKA tedavisi ile ilişkili kanama durumlarında, kanamayı azaltmak ve kan transfüzyon gereksinimini azaltmak amaçlı PKK uygulanması düşünülebilir. PKK, koagülasyon faktörlerinin daha hızlı ve daha düşük hacimde normal seviyeye ulaşması açısından TDP'ye tercih edilmelidir.

#### 5. Desmopressin

Desmopressin (DDAVP), endotelial hücrelerden von Willebrand faktörü (vWF) salınımını indükleyen bir vazopressin analogudur. <sup>[22]</sup> Kalp cerrahisinde perioperatif DDAVP kullanımını, postoperatif kan kaybında hafif bir azalmaya yol açtığı savunulmuştur. <sup>[23]</sup> Bu çalışmalarda alt grup analizi yapıldığında, kan kaybında azalmanın preoperatif 7 gün içinde aspirin kullanan, 140 dakikanın üstünde KPB süresi olan ya da trombosit disfonksiyonu olan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. <sup>[23]</sup> vWF hastalığı, üremi ya da aort stenozunun sebep olduğu makaslama kuvveti (shear stress) ve uzamış KPB süresi trombosit disfonksiyonuna sebep olan faktörlerdendir. <sup>[23]</sup> KPB süresinin postoperatif kanama üzerine etkisini değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada, 90 dakikanın üzerinde kan kaybının arttığı ancak DDAVP

grubunda uzamış KPB süresine rağmen kan kaybında artış olmadığı saptanmıştır. [24] DDVAP'nin trombojenik riskini değerlendirmek için yapılan alt-analizlerde, miyokart enfarktüsü (MI), inme ve tromboembolik komplikasyonlarda artış olmadığı görülmüştür. [25,26]

### *Öneriler;*

Kan kaybını azaltmak amacıyla profilaktik olarak DDVAP kullanılmamalıdır. Ancak kanamalı hastalarda, kalıtsal veya edinilmiş bir kanama bozukluğu temelinde trombosit disfonksiyonu varsa, kan kaybını ve transfüzyon gereksinimini azaltmak için DDAVP kullanımı maküldür.

## **6. Rekombinant Faktör VIIa**

Doku hasarı sonrası, doku faktörünün etkisiyle oluşan Faktör VIIa (FVIIa), Faktör X'u aktive ederek koagülasyon kaskadında rol oynar. Erişkin ve pediatrik kalp damar cerrahisinde, geleneksel önlemlere refrakter kanamaların yönetimde kullanılabilceği öne sürülmüştür. [27,28] Postoperatif kanamalı KABG hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, FVIIa kullanımı ile kanamanın azaldığı ( $p < 0.001$ ), ancak tromboembolik olay insidansında artış olduğu saptanmış (OR: 6.19, 95% CI; 1.19–31.99;  $p = 0.029$ ), FVIIa'nın seçilmiş hastalarda çok dikkatli kullanılabilceği savunulmuştur. [29] Buna ek olarak, pediatrik hasta grubu üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, FVIIa kullanılan grupta intravasküler tromboz oranının daha fazla olduğu (OR) 4.4, 95% CI; 2.3–8.4;  $p < 0.0001$ ) tespit edilmiştir. [30] Başka bir çalışmada, FVIIa kullanımının kan transfüzyon oranlarında azalmaya yol açmadığı, ancak tromboembolik olaylarda artışa (RR 1.14, 95% CI 0.89–1.47) yol açmasına rağmen daha düşük mortalite oranlarıyla (RR 0.91, 95% CI 0.78–1.06) ilişkili olduğu saptanmıştır. [31]

### *Öneriler;*

Kalp cerrahisi pratiğinde kanamayı azaltmak amacıyla profilaktik olarak FVIIa kullanılmamalıdır. Geleneksel yöntemlere refrakter ve cerrahi olmayan, hayatı tehdit eden kanamalarda, FVIIa'nın kullanımı bazı hastalarda fayda sağlayabilir.

## **7. Topikal Hemostatik Ajanlar**

Kalp cerrahisinde, konvansiyonel yöntemlerle kanama kontrol altına alınmadığı durumlarda, topikal hemostatik ajanlar (THA) koagülasyon sistemini desteklemek amacıyla kullanılabilir. [32] Operasyon sahasındaki diffüz mikrovasküler kanamaların kontrol altına alınmasında, konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilir. Bu durumlarda THA, kanamayı durdurmak ya da azaltmak amacıyla kullanılabilir. [33]

Kalp cerrahisinde THA kullanımı, ülkelere ve kliniklere göre farklılık göstermektedir. Bunda rehber kılavuz önerilerinin yetersizliği etkili olabilir. Ancak son dönemlerde THA'lar ile ilgili tecrübe ve literatür bilgisi artmaktadır. Kan koruyucu önlemleri içeren rehberlerden biri, STS (The Society of Thoracic Surgeons) tarafından yayınlamıştır. [34] STS kılavuzu,

THA'ların anastomoz hattındaki mikro kanamalara yönelik lokal kompresyon ve sızdırmazlık sağlamak amacıyla kullanımı için Sınıf IIB (kullanılması bazı hastalarda fayda sağlayabilir) önerisi sunulmuştur. [32]

Topikal hemostatik ajanlar, özelliklerine göre aktif (kanama durdurucu ajanlar içeren) ve pasif (kanama durdurucu ajan içermeyen) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kullanımda olan bazı ürünler, her iki grubun özelliklerini taşıdıkları için üçüncü bir başlık altında incelenmektedir.

### **a. Aktif topikal hemostatik ajanlar:**

Aktif THA'lar, içerdikleri yüksek konsantrasyonlu trombin sayesinde, kanama bölgesinde fibrinojenin fibrine dönüşümünü uyarak koagülasyon sistemine katkıda bulunurlar. [35] Bu grubun içinde, sadece trombin içeren ya da mekanik bir ajanla kombine edilmiş trombin içeren THA'lar bulunmaktadır. THA, içerdiği trombinin koagülasyon kaskadının sonundaki rolü sebebiyle, hipofibrinemi dışındaki koagülasyon faktörü eksikliklerinde, trombosit fonksiyon bozulduğu ya da antitrombotik ilaç kullanan koagülopatili hastalarda ideal kanama durdurucu ajan olabilir. [36] Sığır kaynaklı trombinin (Thrombin) potansiyel antijenik etkileri, insan kaynaklı trombinlerde (Evithrom) ise enfeksiyöz ajanların bulaş riski söz konusudur. Bu sebeplerle geliştirilen rekombinant insan trombinleri (Recothrom) ile bulaş riski ve antijenite sorunu azaltılmıştır. [37]

Bu grup ajanları ile ilgili yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, Thrombin ve Evithrom ile benzer hemostatik başarının elde edildiği, ancak Recothrom grubunda hemostatik başarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. [38]

#### *Öneri:*

Kalp cerrahisinde cerrahi sahada kanama riski yüksek olan hastalarda, insan kaynaklı trombinin kullanılması makuldür.

### **b. Pasif topikal hemostatik ajanlar:**

Bu grupta temel olarak, mekanik THA ve sentetik dolgu ürünleri olmak üzere iki ayrı ajan incelenmektedir.

#### **b1. Mekanik THA:**

Bu gruptaki ajanlar (kollajen, sellüloz, jelatin ve polisakkaritler) koagülasyon faktörü içermemektedir, ancak kompresyon ve trombosit kümeleşmesini sağlayacak fiziksel özelliklere sahiptir. Bu sayede, kanama sahasında ekstrinsek koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve trombositlerin bu fiziksel matrikse yapışmasına yardımcı olurlar. [39] Polisakkarit içeriği sayesinde, dokudaki serbest suyu absorbe edip kanama sahasında dolgu görevi de görmektedir. Bu özellikleri nedeniyle, koagülasyon sisteminde problem olmayan hastalardaki minimal kanamalarda, ilk seçenek olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. [35,40]

Bu gruptan olan polisakkaritler üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, kontrol grubuna göre polisakkarit THA (Arista) kullanan grupta kan kaybının (1.594 mL ve 2.112 mL,  $p<0.001$ ) ve kan transfüzyon oranının daha az olduğu (2.4 units ve 4.0 unite,  $p<0.001$ ) tespit edilmiştir. [41]

### Öneriler;

Sığır kollajen türevli mekanik THA'lar, yüksek kanama riski olan kardiyak ve aort prosedürlerinde oksitlenmiş selüloz ürünlerine tercih edilmesi maküldür.

### b2- Sentetik doku yapıştırıcıları:

Sentetik doku yapıştırıcıları, kardiyak ve vasküler cerrahide dikiş hattında, iğne deliklerinden olan kanamanın kontrol altına alınması amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca disseksiyon cerrahisinde intimal flebin medial tabakaya yapıştırılması gibi, dokular arasında adhezyon sağlamak amacıyla da kullanılabilir. [35] Bentall operasyonlarında CoSeal ile yapılmış bir gözlemsel çalışmada da, eritrosit süspansiyonu ve TDP transfüzyon oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma (761 mL ve 1,248 mL,  $p =0.02$ ; 413 mL ve 779 mL,  $p =0.009$ ) tespit edilmiştir. Ayrıca postoperatif drenaj miktarında da anlamlı azalma (985 mL ve 1,709 mL,  $p =0.002$ ) tespit edilmiştir. [42]

Sığır serum albümini ve gluteraldehitten oluşan BioGlue ile anastomotik sahada hemostaz sağlama oranlarının arttığı (%60.5 ve %39.2) bildirilmiştir. [43] Bununla birlikte BioGlue'nun sinir ve ileti dokusuna zarar verebileceği ve vasküler iyileşmeyi bozabileceği bildirilmiştir. [44,45] Bu sebeple, bu ürünlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

### Öneri;

Kanama riskinin yüksek olacağı tahmin edilen hastalarda anastomoz ve sütür sahalarına sentetik doku yapıştırıcı uygulamak bazı hastalarda fayda sağlayabilir.

## c. Aktif ve pasif özelliklere sahip hemostatik ajanlar

Bu grup ajanlar, mekanik ve aktif hemostatik ajanların kombine kullanımını içerir. Kanama sahasında trombüs oluşumuna katkıda bulunurlar. [35]

### c1. Akışkan hemostatik ajanlar (Trombin içeren mekanik ajanlar):

Bu grup içerisinde sığır kollajeni ile insan trombini karışımı, hayvan kaynaklı jelatin ile sığır ya da rekombinant insan trombini karışımları bulunur. [40] Randomize kontrollü çalışmalar, kardiyotorasik cerrahide akışkan hemostatik ajanların diğer hemostatik ajanlarla benzer etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. [46,47]

### Öneriler;

Trombin ve kollajen içeren hemostatik ajanlar, kardiyak cerrahi sırasında mikrovasküler kanamayı kontrol etmede tek başına cerrahi hemostazdan daha üstündür. Bu sebeple, kanama riski olan hastalarda kullanılmalıdır.

## c2. Fibrin doku yapıştırıcıları

Fibrin doku yapıştırıcıları, fibrinojen ve trombin içermektedir. Kanama alanında pıhtı formasyonunun oluşumunu sağlarlar. Koagülopatili ve antikoagülan kullanan hastalarda kullanılabilir. [36] Bu grup içerisinde TISSEEL, THROMBOGEN ve Tissucol gibi hemostatik ajanlar bulunmaktadır. Kardiyak cerrahide hemostazın sağlanmasında, fibrin doku yapıştırıcıların efektif olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır. [48] Hemostazdaki başarısına rağmen bu ürünlerin kullanımının güvenliği ile ilgili çekinceler bulunmaktadır. Ancak fibrin doku yapıştırıcıları ile ilgili yapılan iki ayrı çalışmada, mortalite oranlarında artış olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, daha fazla kontrollü çalışma yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. [40,49]

### Öneri;

Kalp ve aort cerrahisinde iğne deliği kanamalarını sınırlayabilmek amacıyla fibrin doku yapıştırıcı uygulaması maküldür.

### Kaynaklar

1. Stanworth, S. J., Brunskill, S. J., Hyde, C. J., McClelland, D. B. L., & Murphy, M. F. (2004). Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *British journal of haematology*, 126(1), 139-152.
2. Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T. The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia* 2004;59:550-8.
3. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012;52:1673-86; quiz.
4. Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost* 2010;104:385-91.
5. 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.
6. Ternstrom L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res* 2010;126:e128-33.
7. Gödje, O., Haushofer, M., Lamm, P., & Reichart, B. (1998). The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 46(05), 263-267.
8. Bolliger, D., Görlinger, K., & Tanaka, K. A. (2010). Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(5), 1205-1219.
9. Bolliger D, Gonsahn M, Levy JH, Williams WH, Tanaka KA. Is preoperative fibrinogen predictive for postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting surgery? *Transfusion* 2009;49:2006-7; author reply 7-8.

10. Kindo, M., Minh, T. H., Gerelli, S., Perrier, S., Meyer, N., Schaeffer, M., ... & Pottecher, J. (2014). Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thrombosis research*, 134(2), 360-368.
11. Karkouti, K., Callum, J., Crowther, M. A., Mccluskey, S. A., Pendergrast, J., Tait, G., ... & Beattie, W. S. (2013). The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesthesia & Analgesia*, 117(1), 14-22.
12. Jeppsson, A., Waldén, K., Roman-Emanuel, C., Thimour-Bergström, L., & Karlsson, M. (2015). Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 116(2), 208-214.
13. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo- controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:40–50.
14. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002066.
15. Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, Spanjersberg AJ, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Moons KG et al. Effect of fibrinogen concentrate on intraoperative blood loss among patients with intraoperative bleeding during high-risk cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:738–47.
16. Rahe-Meyer, N., Levy, J. H., Mazer, C. D., Schramko, A., Klein, A. A., Brat, R., ... & Gill, R. (2016). Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(1), 41-51.
17. Fassl J, Lurati Buse G, Filipovic M, Reuthebuch O, Hampl K, Seeberger MD et al. Perioperative administration of fibrinogen does not increase adverse cardiac and thromboembolic events after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;114:225–34.
18. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010;99:251–60.
19. Johansen M, Wikkelso A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010555.
20. Ortmann E, Besser MW, Sharples LD, Gerrard C, Berman M, Jenkins DP et al. An exploratory cohort study comparing prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 2015;121:26–33.
21. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, Maselli D, Papesso F, Cottini M et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care* 2016;20:5.



22. Levi, M., Cromheecke, M. E., de Jonge, E., Prins, M. H., de Mol, B. J., Briët, E., & Büller, H. R. (1999). *Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. The Lancet*, 354(9194), 1940-1947.
23. Wademan BH, Galvin SD. *Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014;18:360–70.
24. Temeck BK, Bachenheimer LC, Katz NM, Coughlin SS, Wallace RB. *Desmopressin acetate in cardiac surgery. A double-blind, randomized study. South Med J* 1994;87:611–5.
25. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM et al. *Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD001884.
26. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E et al. *Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. Anesthesiology* 2008;109:1063–76.
27. Gill R, Herbertson M, Vuyksteke 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;120:21–7.
28. Singh SP, Chauhan S, Choudhury M, Malik V, Choudhary SK. *Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: single-center experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:148–54.
29. Habib AM, Calafiore AM, Cargoni M, Foschi M, Di Mauro M. *Recombinant activated factor VII is associated with postoperative thromboembolic adverse events in bleeding after coronary surgery. Interact CardioVasc Thorac Surg* 2018; doi:10.1093/icvts/ivy067.
30. Christoff AS, Winlaw DS, Curtin J, Barnes EH, Egan JR. *Recombinant activated factor VII in neonatal cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg* 2019; doi:10.1093/ejcts/ezy483.
31. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. *Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD005011.
32. Samudrala S. *Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. AORN J* 2008;88(Suppl):2–11.
33. Gabay M, Boucher BA. *An essential primer for understanding the role of topical hemostats, surgical sealants, and adhesives for maintaining hemostasis. Pharmacotherapy* 2013;33:935–55.
34. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. *2011 update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg* 2011;91:944–82.
35. Spotnitz WD, Burks S. *State-of-the-art review: hemostats, sealants, and adhesives II. Update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. Clin Appl Thomb Hemost* 2010;16:497–514.
36. Moss R. *Management of surgical hemostasis: an independent study guide. 2013. Available at [http://www.aorn.org/websitedata/cearticle/pdf\\_file/13603-0001.pdf](http://www.aorn.org/websitedata/cearticle/pdf_file/13603-0001.pdf). Accessed April 12, 2016.*

37. Lew WK, Weaver FA. Clinical use of topical thrombin as a surgical hemostat. *Biologics* 2008;2:593–9.
38. Doria C, Fischer CP, Wood CG, et al. Phase 3, randomized, double-blind study of plasma-derived human thrombin versus bovine thrombin in achieving hemostasis in patients undergoing surgery. *Curr Med Res Opin* 2008;24:785–94.
39. Spotnitz WD. Hemostats, sealants, and adhesives: a practical guide for the surgeon. *Am Surgeon* 2012;78:1305–21.
40. Spotnitz WD, Burks S. Hemostats, sealants, and adhesives: components of the surgical toolbox. *Transfusion* 2008;48: 1502–16.
41. Bruckner B, Blau L, Rodriguez L, et al. Microporous poly- saccharide hemisphere absorbable hemostat use in cardio- thoracic surgical procedures. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:134.
42. Natour E, Suedkamp M, Dapunt OE. Assessment of the effect on blood loss and transfusion requirements when adding a polyethylene glycol sealant to the anastomotic closure of aortic procedures: a case-control analysis of 102 patients undergoing Bentall procedures. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:105–10.
43. Coselli JS, Bavaria JE, Fehrenbacher J, et al. Prospective randomized study of a protein-based tissue adhesive used as a hemostatic and structural adjunct in cardiac and vascular anastomotic repair procedures. *J Am Coll Surg* 2003;197: 243–52.
44. LeMaire SA, Ochoa LN, Conklin LD, et al. Nerve and con- duction tissue injury caused by contact with BioGlue. *J Surg Res* 2007;143:286–93.
45. LeMaire SA, Schmittling ZC, Coselli JS, et al. Bioglue surgical adhesive impairs aortic growth and causes anastomotic strictures. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1500–6.
46. Oz MC, Cosgrove DM, Badduke BR, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1376–82.
47. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, et al. Prospective, ran- domized clinical trial of the FloSeal Matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1520–6.
48. Alizadeh Ghavidel A, Mirmesdagh Y, Samiei N, Gho- lampour Dehaki M. Haemostatic role of Tacho- Sil surgical patch in cardiac surgery. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014;6: 91–5.
49. Goerler H, Oppelt P, Abel U, Haverich A. Safety of the use of Tissucol Duo S in cardiovascular surgery: retrospective analysis of 2149 patients after coronary artery baypas graft- ing. *Eur J Cardi- thorac Surg* 2007;32:560–6.
50. Lamm P, Adelhard K, Juchem G, et al. Fibrin glue in coro- nary artery baypas grafting operations: casting out the Devil with Beelzebub? *Eur J Cardiothorac* 2007;32:567–72.

# 17

## KANAYAN HASTA YÖNETİMİ

Serkan Ertugay - Nihan Yapıcı

### 1. Transfüzyon Kriterleri

Açık kalp ameliyatları, kanama ve hemodilüsyon nedeniyle yüksek oranda kan ve kan ürünleri tüketilen girişimlerdir.<sup>[1]</sup> Perioperatif transfüzyon sıklığı giderek azalmakla birlikte ameliyatın karmaşıklığına, süresine, önceden mevcut anemi olması ve hastanın yaşı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.<sup>[2]</sup> Transfüzyonun bilinen negatif sonuçları ve ilave maliyetleri nedeniyle, kişisel yaklaşım ve kararlarla değil belirli kriterlere bağlı, kılavuzlar eşliğinde, en uygun şekilde yapılması gerekliliği doğmaktadır.<sup>[3]</sup> Son on yılda ‘Hasta Kan Yönetimi’ kavramı giderek daha fazla kabul görmekte ve bu konuya yönelik kılavuzların hazırlanmaları ve uygulamaya konulması yaygınlaşmaktadır.<sup>[4]</sup>

Bu bölüm, transfüzyon uygulamaları ile ilgili öneriler sunmak amacıyla güncel bilgelere dayanılarak hazırlanmıştır. İçeriğin öneri olduğu ve uygulamaların hasta bazında değişiklikler gösterebileceği dikkate alınmalıdır.

#### *Amaçlar:*

1. Kan ve kan ürünleri uygulamasında ortak görüş ve farkındalık oluşturulması,
2. Kalp cerrahisinde kan ve kan ürünleri tedavisinin belirlenmiş standartlarda yapılmasının sağlanması,
3. Kan bileşenlerinin kullanımının sınırlandırılması,
4. Kan ürünlerinin güvenli, uygun ve etkin kullanımının sağlanmasıdır.

#### *Temel İlkeler:*

1. Transfüzyon, akut kan kayıplarının yerine konulması, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinin giderilmesi ve anemiye bağlı hipoksinin düzeltilmesi amacıyla yapılır.
2. Kanın uygun klinik kullanımı açısından, morbidite ya da mortalitenin diğer yöntemler ile önlenemeyeceği durumlarda transfüzyon yapılmalıdır.
3. Transfüzyon ve kan ürünleri uygulama kararı ayrıntılı bir değerlendirmenin ardından hastanın gereksinimlerine göre bireyselleştirilerek verilmelidir.
4. Sadece bir laboratuvar değerini düzeltmek için transfüzyon yapılmamalıdır.
5. Transfüzyon ancak hastaya sağlayacağı yarar olası risklerden daha fazla ise uygulanmalıdır.
6. Transfüzyon öncesinde, transfüzyon sırasında ve sonrasında hasta monitörize edilmelidir.
7. Transfüzyon, tüm süreçte ortaya çıkabilecek komplikasyonlara müdahale edecek donanım ve personel varlığında yapılmalıdır.<sup>[5]</sup>

## ÖNERİLER

Anemi özellikle yaşlı hastalarda sık görülen bir durumdur ve kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında kan transfüzyonu gereksinimi, akut böbrek hasarı (ABH), uzamış ventilasyon zamanı, yoğun bakım yatışı, mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir.<sup>[3,6-8]</sup>

Preoperatif anemisi olan hastalarda rutin transfüzyon önerilmemektedir. Bununla birlikte, acil cerrahi operasyon ve hayati tehlike içeren semptomatik anemi durumunda, Hb (Hemoglobin) seviyelerini artırmak için preoperatif kan transfüzyonu düşünülebilir.<sup>[9]</sup> Hangi Hb düzeyinde transfüzyon yapılacağına hastanın ayrıntılı değerlendirmesi, (yaşı, planlanan operasyonun tipi ve semptomlar) ile karar verilebilir. Transfüzyon alternatifleri öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Postoperatif transfüzyon uygulaması için eşik değerler klinisyenler arasında çok çeşitlilik göstermektedir. Anemiden bağımsız olarak yaşlı ve genç hasta grupları karşılaştırıldığında, yaşlı hastalarda eritrosit transfüzyonu alma oranının yüksek olması, bu hasta grubunda transfüzyon için daha yüksek eşik değerleri kullanıldığını göstermektedir. Son yıllarda çeşitli hasta gruplarında transfüzyon eşik değerlerinin belirlenmesi için “kısıtlayıcı” ve “serbest” transfüzyon yönetimlerinin karşılaştırılmasına dayanan birçok çalışma yayınlanmıştır.<sup>[3]</sup> Bu çalışmalarda yöntemleri tanımlamak için farklı Hb eşik değerleri kullanılmış, kısıtlayıcı yöntemde eşik değerler 7 g/dl ile 9,7 g/dl, serbest yöntemde ise 8g/dl ile 11.3g/dl arasında değişim göstermiştir. Çalışmaların çoğunda, kalp ameliyatı veya büyük cerrahi sonrası kısıtlayıcı transfüzyon yönetimini destekleyen özenli ve raporlanmış sonuçlar bildirilmiş veya kısıtlayıcı yöntemin serbest yönetimden daha altta olmadığını bildiren sonuçlar ortaya konmuştur.<sup>[3,10,11]</sup> Yine de kalp cerrahisinde özellikle yaşlı, yandaş hastalığı fazla olan, kompleks ya da acil cerrahi uygulanacak kısıtlı ya da serbest hastalarda yönetimlerin etkinlik ve sonuçlarına dair daha fazla yayına gereksinim vardır.

*Güncel bilgiler ışığında postoperatif dönemde Eritrosit Süspansiyonu replase edilmesi için öneriler:*

### Eritrosit Süspansiyonu

- I. Hasta Kan Yönetimi protokolleri oluşturulmalı ve uygulanması sağlanmalıdır.
- II. Hb  $\geq 10$ g/dl ve/veya Hct  $\geq 30\%$  ise transfüzyon yapılmamalıdır.<sup>[4]</sup>
- III. Hb değerleri  $\geq 8$  g/dl ve/veya Hct  $\geq 24\%$  ise güçlü bir klinik endikasyon olmadıkça transfüzyonlardan kaçınılmalıdır. Bu endikasyonlar;
  - i. Acil cerrahi
  - ii. Akut koroner sendrom
  - iii. Yoğun bakımda semptomatik hasta;
    1. Yüksek inotropik ilaç ve/veya mekanik dolaşım desteğine rağmen düşük kalp debisi
    2. Venöz oksijen satürasyonu  $< 65\%$
    3. Arteriyel kan laktat  $> 4.0$  mmol / L
    4. Global perfüzyon bozukluğunu gösteren klinik (periferik dolaşım, bilinç)

- iv. Şiddetli aktif kanama
  - v. Son organ iskemisi belirtileri (EKG’de miyokart iskemisi, bilinç bozukluğu, inme, anüri vb.).
  - vi. Yaşlı hastalar daha yüksek risk altında kabul edilmelidir ve Hb> 8 g/dl olsa bile transfüzyondan faydalanabilirler.<sup>[4,12]</sup>
  - vii. Transfüzyon kararı verilse bile ‘sadece 1 ünite’ transfüzyon yapılarak, klinik bulgular tekrar değerlendirilir.<sup>[9]</sup>
- IV. Hb 7-8 g/dl ve/veya Hct %21–24 aralığında ise hasta bazında dokuya oksijen sunumu değerlendirilerek transfüzyon yapılmasına karar verilebilir.<sup>[3]</sup>
- V. Hb <7 g/dl ve veya Hct <%21 olduğunda transfüzyon makuldür.<sup>[4]</sup>
- VI. Kritik son organ iskemisi/hasarı riski olan hastalarda hemoglobini  $\geq 7$  g / dl tutmak için transfüzyon kararı değerlendirilir.<sup>[4,12,13]</sup>
- VII.Hb 6 g/dl altında ise transfüzyon yapılması mantıklıdır. Özellikle beyin oksijen iletiminin risk altında olduğu durumlarda (geçirilmiş serebrovasküler olay, diyabet, serebrovasküler hastalık, karotis darlığı öyküsü vb.) daima transfüzyon yapılmalıdır.
- VIII.Her yaştaki eritrosit süspansiyonlarının her yaştaki hastada kullanılması tavsiye edilir, çünkü saklama süresi sonuçları etkilemez. Bulaşıcı komplikasyonları azaltmak için lökosit filtre edilmiş ürünlerin kullanılması önerilir.<sup>[13]</sup>

*Postoperatif dönemde koagülopatinin düzeltilmesi için diğer kan ürünlerinin kullanımı ile ilgili öneriler:*

### **Taze Donmuş Plazma**

- a. Kanamayı önlemek veya volüm genişletmek ya da albümin seviyesi yükseltmek amacıyla taze donmuş plazmanın (TDP) profilaktik olarak kullanımı kesinlikle önerilmez. KPB’tan sonra TDP verilmesine ilişkin karar, sıklıkla koagülopatinin klinik bulgularına, hasta özelliklerine, kardiyopulmoner baypas süresine ve ekibin deneyimlerine dayanır. TDP transfüzyonu kararında hasta ve klinik özelliklere bakıldığında; TDP alan hastaların daha yaşlı, preoperatif hemoglobin değerlerinin daha düşük, uzun ekstrakorporeal dolaşım süreleri olduğu, daha komplike bir ameliyat geçirdikleri ve klinik kanama belirtilerinin önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada hemostatik test sonuçlarının yokluğunda, sadece klinik değerlendirmeye dayanan TDP transfüzyonu, tromboelastometre bazlı bir algoritma ile geriye dönük olarak doğrulandığında hastaların %95’inde uygun karar verildiği görülmüştür. Transfüzyonun protokollerinin içeriğinde, klinik kanama varlığı ve ekibin kanısı, TDP transfüzyonu için karar algoritmasının bir parçası olarak ihmal edilmemelidir.<sup>[14]</sup>
- b. Warfarin dozunun ayarlanması ve/veya K vitamini uygulaması ile düzeltilebilecek bir koagülopati varlığında TDP kullanımı ilk planda düşünülmemelidir.
- c. Kanamanın olmadığı bir durumda anormal pıhtılaşma panosunun normalleştirilmesi amacıyla TDP transfüzyonu önerilmez.<sup>[15]</sup>

### *TDP kullanımı endikasyonları;*

- i. Masif kan transfüzyonu veya majör cerrahiye bağlı anormal hemostaz.  
Büyük miktarlarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanan hastalarda masif transfüzyon algoritmasının bir parçası olarak plazma transfüzyonu uygun bir seçim olabilir. <sup>[13,15,16]</sup>
- ii. Plazma transfüzyonu, daha güvenli fraksiyone ürünler bulunmadığında çoklu veya tek pıhtılaşma faktörü eksiklikleri bağlamında ciddi kanaması olan hastalarda uygundur. <sup>[13,15,16]</sup>
- iii. Vitamin K Antagonistleri (VKA) tedavisine bağlı kanamalarda ya da VKA etkilerinin acilen tersine çevrilmesi gerektiğinde Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) bulunmadığında TDP kullanılabilir. <sup>[13,15,16]</sup>
- iv. VKA'nın etkisinin acil olarak tersine çevrilmesi için PCC (4 faktörlü veya aktive form) uygulanması tercih edilir, ancak PCC'de yeterli seviyelerde faktör VII bulunmadığında plazma transfüzyonu uygundur.<sup>[13]</sup>
- v. Antitrombin III (AT III) eksikliği düşünüldüğünde, düzey bakılmıyorsa ya da AT III konsantresi yok ise TDP kullanılabilir. <sup>[6,9,15]</sup>
- vi. Kanamanın pıhtılaşma faktörü yetersizliği ile ilişkili olduğu hastalarda, kanamayı ve transfüzyonları azalttığı için PCC veya TDP uygulaması düşünülebilir. <sup>[9,17]</sup>

Son yıllarda bazı çalışmalarda kalp cerrahisi sonrası belirgin kanaması olan hastalarda PCC'nin uygulamasının, perioperatif kan transfüzyonlarını azaltmada TDP'den daha etkili görüldüğü bildirilmiştir. PCC'nin birinci sırada kullanılmasının hastalarda transfüzyon sayısını azalttığı, tromboembolik olaylar ve yan etkilerde fark olmadığı gibi sonuçlara sınırlı sayıda çalışmada değinilmektedir.<sup>[18]</sup> Kalp cerrahisinde baypas sonrası koagülopatinin tedavisi gibi etiket dışı kullanımda PCC güvenliğini kesin olarak belirlemek için uygun şekilde tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. <sup>[17-19]</sup>

### **Trombosit Süspansiyonu:**

Trombosit sayısı  $50 \times 10^9 / L$ 'nin altında olan kanama hastalarında veya kanama komplikasyonları olan antitrombosit tedavisi alan hastalarda transfüze edilmelidir.

- i. Büyük volümde kan transfüzyonlarına eşlik eden trombositopeni
- ii. DİK ve majör cerrahiye eşlik eden tüketim <sup>[6,9,20]</sup>

### **Kriyopresipitat:**

Kalp cerrahisi, kriyopresipitat kullanımının önemli bir bölümünü oluşturur. Mevcut kılavuzlar, kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasında fibrinojen replasmanı için hastanın viskoelastik testlerle izlenmesini önermektedir. Bununla birlikte, perioperatif ortamda kriyopresipitatın etkinliği konusunda az sayıda çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, torasik aort ameliyatı geçiren 30 hasta sadece TDP veya TDP + kriyopresipitat ile tedavi edilmiş, ikinci gruptaki hastalarda önemli ölçüde daha az kanama ve daha az TDP kullanımı saptanmıştır. <sup>[21]</sup>

- i. Majör kanama olmasa da klinik olarak önemli kanaması olan ve 1,5-2 g/L'nin altındaki fibrinojen konsantrasyonu olan hastalar için kriyopresipitat transfüzyon düşünülebilir. Tedaviden sonra hastanın klinik durumunu tekrar değerlendirilmeli, fibrinojen ölçülmeli ve gerekirse ilave dozlar verilmelidir.<sup>22</sup>
- ii. Spesifik faktör konsantreleri varsa, düşük fibrinojen seviyelerine bağlı kanamayı kontrol etmek için kullanılmamalıdır.<sup>23</sup>

### **Kaynaklar**

1. Levy JH, Steiner ME. How to interpret recent restrictive transfusion trials in cardiac surgery: More new data or new more data? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Nov 2. pii: S0022-5223(18)32883-6.
2. Tempe DK, Khurana P. Optimal Blood Transfusion Practice in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Dec;32(6):2743-2745
3. Dhir A, Tempe DK. Anemia and Patient Blood Management in Cardiac Surgery-Literature Review and Current Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Dec;32(6):2726-2742.
4. Scolletta S, Simioni P, Campagnolo V, Celiento M, et al. Granducato Research Group. Patient blood management in cardiac surgery: The "Granducato algorithm". *Int J Cardiol.* 2019 Jan 11. pii: S0167-5273(18)36327-7.
5. Kan Transfüzyonu Uygulama Kılavuzu 2018 <http://www.tard.org.tr/akademil?p=kilavuzdetay&bl-D=34&session=12060113370748-24120226741496>.
6. Güler T. Kardiyak Cerrahide Transfüzyon Kararı. *GKDA Derg* 2012;18(2):27-45
7. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, Isbell JM, Rich JB et al. Investigators for the Virginia Cardiac Services Quality Initiative. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jul;156(1):66-74.e2.
8. Arias-Morales CE, Stoicea N, Gonzalez-Zacarias AA, Slawski D, Bhandary SP, Saranteas T, Kaminotis E, Papadimos TJ. Revisiting blood transfusion and predictors of outcome in cardiac surgery patients: a concise perspective. *F1000Res.* 2017 Feb 20;6. pii: F1000 Faculty Rev-168.
9. Boer C, Meesters M.I, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A. The Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,* 2018. 32 (1), pp. 88-120.
10. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2018 Sep 27;379(13):1224-1233.
11. Mazer CD, Whitlock RP, Shehata N. Restrictive versus Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2576-2577.

12. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. *Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage*. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2025-2035.
13. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J; International Consortium for Evidence Based Perfusion, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):944-82.
14. Meesters MI, Koning NJ, Romijn JWA, Loer SA, Boer C *Clinical decision versus thromboelastometry based fresh frozen plasma transfusion in cardiac surgery*. *Br J Anaesth*. 2017 Mar 1;118(3):458-459.
15. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, Cardigan R, Kallis Y, Stanworth SJ, Thachil J9, Zahra S. *British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding*. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(1):54-67.
16. Pavenski K, Stanworth S, Fung M, Wood EM, Pink J, Murphy MF et al. *Quality of Evidence-Based Guidelines for Transfusion of Red Blood Cells and Plasma: A Systematic Review*. *International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG)*. *Transfus Med Rev*. 2018 Jun 1. pii: S0887-7963(18)30017-8.
17. Roman M, Biancari F, Ahmed AB, Agarwal S, Hadjinikolaou L, Al-Sarraf A, et al. *Prothrombin complex concentrate in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis*. *Ann Thorac Surg*. 2018 Nov 17. pii: S0003-4975(18)31661-8.
18. Bhatt HV, Subramaniam K. *PRO: Prothrombin Complex Concentrate Should Be Used in Preference to Fresh Frozen Plasma for Hemostasis in Cardiac Surgical Patients*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Apr;32(2):1062-1067.
19. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03715348>. *A Pragmatic Pilot Randomised Phase II Controlled Trial of Prothrombin Complex Concentrates (PCC) Versus Fresh Frozen Plasma (FFP) in Adult Patients Who Are Undergoing Heart Surgery*.
20. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, Mumford AD, Stanworth SJ, Tinigale H; *British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions*. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):365-394.
21. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. *Cryoprecipitate therapy*. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):922–934.
22. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, Hill J, Murphy MF; *Guideline Development Group. Blood transfusion: summary of NICE guidance*. *BMJ*. 2015 Nov 18;351:h5832.
23. Levy JH Goodnough LT. *How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding*. *Blood* 2015 125:1387-1393



## 2. Viskoelastik Testler Rehberliğinde Koagülasyon Yönetimi

Viskoelastik testler (VET) hasta başı testlerden bir tanesi olup, tromboelastografi veya tromboelastometre olarak adlandırılır. Kanın in vitro ortamda pıhtılaşması sırasındaki viskoelastik özelliklerini grafiksel olarak monitörize eden testlerdir. Kalp cerrahisinde koagülopatiyeye bağlı kanama, cerrahi nedenlere bağlı kanamalara göre daha kötü klinik sonuçlar doğurmaktadır. [1] VET ile koagülopatinin altında yatan neden saptanarak hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş kan ürünü kullanımı sağlanabilmektedir. Bu sayede allojenik kan ürünü kullanımı azaltılarak komplikasyon riski azaltılabilir. [1-5]

Kardiyopulmoner baypas (KPB) koagülasyon sistemi üzerinde pıhtılaşma faktör eksikliği, fibrinojen eksikliği, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu ve fibrinolizise yol açar. [6] Geleneksel testler koagülopatiyi detaylı analiz etmemekle birlikte, testin uygulanması ve sonuçlanması süre almaktadır. Koagülopatinin spesifik tanısı VET ile daha kısa sürede, daha doğru şekilde konulabilir. Kalp cerrahisi bu testlerin en yaygın ve etkin kullanıldığı alanlardan bir tanesidir.

Tüm dünyada aktif olarak kullanılan üç ve yeni kullanılmaya başlanacak bir adet cihaz vardır. Bunlar içinde en yaygın kullanılanlar Tromboelastogram (TEG®, Haemonetics, Niles, IL) ve Rotasyonel Tromboelastometre'dir (ROTEM®, TEM Innovations, Munich, Germany). Her iki cihaz da benzer mekanizmalar ile çalışırken, TEG ile aynı anda 2 test, ROTEM ile 4 test yapılabilir. Tam kan bir hazne içine konularak kanala yerleştirilir. Test başladığında cihaz içinden hazneye bir iğne batırılır. Cihaz, iğneyi veya kabı belli açı ve frekansta hareket ettirir. Kanda pıhtılaşma başladıkça bu iğnenin hareketi zorlaşır. İğnenin hareketindeki amplitüd, elektromanyetik veya optik dönüştürücü sayesinde grafik şeklinde yazdırılır ve oluşan diyagram yorumlanır. Her iki cihazın birbirlerine göre teknik avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte, kanıtlanmış klinik üstünlükleri bulunmamaktadır. [7] Her iki cihazın teknolojileri (TEG 6S ve ROTEM Sigma) güncellenmiş versiyonları klinik kullanıma sunulmuştur. [8]

### *Hasta Seçimi:*

VET'in rutin olarak her hastada kullanılması önerilmemektedir. Aşağıdaki gibi kanamakta olan veya kanama riski taşıyan hastalarda kullanılması klinik fayda sağlayabilir. Mevcut testler antikoagülan tedavilerin (Vitamin K antagonisti veya direkt oral antikoagülanlar) rezidüel etkisini monitörize etmek için kullanılmaz.

1. Kanamakta olan hasta
2. Uzamış KPB süresi (120 dk. üzeri)
3. Antitrombosit veya antikoagülan tedavi alan hastalar
4. Kompleks kardiyak cerrahi
5. Ventrikül destek sistemi veya kalp transplantasyonu uygulanan hastalar
6. Derin Hipotermik Sirkülatuar Arrest uygulanan hastalar [9]

7. Akut travma hastaları (kardiyak veya vasküler)
8. Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar
9. Bilinen koagülopatisi olan hastalar

#### *Testin yapılması:*

Kanayan, kanama riski olan veya kan ürünü kullanımı açısından riskli grupta bulunan hastalarda VET yapılması önerilmektedir. Klasik olarak heparin nötralize edildikten sonra, kanaması devam eden veya kanama riski yüksek hastalarda VET başlatılabilir. Test kapları içindeki solüsyonlar (kaolin veya doku faktörü) sayesinde test hızlandırılabilir. Test süresi 20 dk. civarında olup, konvansiyonel testlerden daha kısa sürede sonuç vermektedir. Bu sayede hasta yoğun bakıma çıkana dek testin ilk sonuçları elde edilebilir ve gerekli kan ürünleri replase edilebilir. VET'lerde kullanılan parametreler ve normal değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

#### *TEG için:*

1. *Klasik kap ile (Kaolin):* Genel koagülasyon profilini gösterir. Protamin sonrası yapılı, gereğinde tedavi yanıtını görmek için tekrarlanabilir. Doku faktörü eklenmiş kap (Rapid TEG) ile test süresi daha da kısaltılabilir.
2. *Heparinazlı kap ile (Kaolin+Heparinaz):* İki kap ile aynı anda yapılan test sayesinde rezidü heparin etkisi ortaya konabilir. Ayrıca KPB sırasında test edilerek, protamin sonrası ortaya çıkacak koagülopati önceden de tanınabilir.
3. *Fonksiyonel Fibrinojen Testi:* Trombosit fonksiyonlarının tamamen baskılanması (abciximab, GPIIb/IIIa inhibitörleri) ile pıhtıdaki fibrinojen etkisi ortaya çıkarılabilir.
4. *Trombosit Haritalama:* Trombosit fonksiyonları reaktifler (abciximab) ile tamamen baskılandıktan sonra, yine reaktifler ile (Araşidonik asit, ADP) indüklenerek trombositlerin inhibisyon derecesi saptanır. Antitrombosit ilaç etkisini monitörize etmeye yarar.

#### *ROTEM için:*

1. *INTEM:* İntrensek yolak üzerinden pıhtı oluşumunu, fibrin polimerizasyonunu ve fibrinolizisi gösterir.
2. *HEPTEM:* Heparinaz içerir, INTEM ile birlikte değerlendirildiğinde heparin etkisini ortaya koyar.
3. *EXTEM:* Doku faktörü içerir. Ekstrensek yolak üzerinden pıhtı oluşumunu, fibrin polimerizasyonunu ve fibrinolizisi gösterir.
4. *FIBTEM:* Doku faktör ve trombosit inhibitörü içerir. Fibrinojen aktivitesini kalitatif olarak gösterir.
5. *APTEM:* Aprotinin içerir. Fibrinolitik aktiviteyi gösterir. EXTEM ile birlikte değerlendirilir.

Parametre		Anlamı	Normal Değeri	
TEG (Kaolin)	ROTEM		TEG	ROTEM
<b>R</b>	<b>CT</b>	Kanda ilk fibrin oluşumuna (2mm amplitüd) kadar geçen süreyi verir. (dk. veya saniye)	2-8 dk.	137-246 sn.
<b>K</b>	<b>CFT</b>	Pıhtının belli bir güce (20 mm amplitüd) ulaşmasına dek geçen süreyi verir. (saniye)	1-3 dk.	EXTEM: 46-148 sn. INTEM: 40-100 sn.
<b>Alfa açısı (<math>\alpha</math>)</b>		Pıhtının oluşum ve kuvvetlenme hızını verir. (derece)	55-78°	EXTEM: 63°-810° INTEM: 71°-820°
<b>MA</b>	<b>MCF</b>	Fibrin ile trombosit arasındaki maksimal dinamik özelliği yansıtan, maksimum fibrin pıhtı gücünü gösterir. (milimetre)	51-69 mm	EXTEM:49-71 mm INTEM: 52-72 mm FIBTEM: 9-25 mm
<b>EPL LY30</b>	<b>ML 60</b>	Maksimum pıhtı oluşumundan 30-60 dk. sonra amplitüdeki azalma oranı. Fibrinolizis derecesi.	< %8 < %15	< %15
<b>CI</b>		Koagülasyon indeksi, genel pıhtılaşma profilini verir. Hipo-hiperkoagulatif durum.	-3 ile +3 arası	

Tablo 1: VET’lerde kullanılan parametreler ve normal değerleri. Kısaltmalar: R: reaksiyon zamanı. MA: maksimal amplitüd. LY30: 30. dakikadaki lizis. EPL: beklenen lizis yüzdesi. CI: koagülasyon indeksi. CT: Koagülasyon zamanı. CFT: pıhtı güçlenme zamanı. MCF: maksimal pıhtı gücü. ML: maksimal lizis oranı.

#### *Klinik Faydası:*

VET’lerin kalp cerrahisinde etkin kullanımı ve klinik faydası ile ilgili çok sayıda makale yayınlanmış olup, bunlar içerisinde iki tane randomize kontrollü çalışma ve birçok meta-analiz mevcuttur. Weber ve ark. yaptığı tek merkezli randomize kontrollü çalışma 100 hasta alındıktan sonra belirgin etkinlik nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Çalışmada VET grubunda kan ürünü kullanımının belirgin azaldığı ve klinik sonuçların daha iyi olduğu saptanmıştır. [10] VET’lerin klinik kullanımı ile ilgili en iyi tasarlanmış çalışmalardan biri Karkouti ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır. Çok merkezli, randomize kontrollü olan bu çalışmaya 12 hastaneden, 7432 hasta dâhil edilmiş, çalışmanın sonucunda VET uygulanan hastalarda eritrosit ve trombosit süpsansiyonu kullanımının azaldığı, majör kanamanın daha az olduğu saptanmıştır. Çalışma neticesinde VET’lerin koagülopatiyi tedavi etmede daha faydalı olduğu,

kullanımının yaygınlaşması gerektiği vurgulanmıştır. [3] Ülkemizde de VET'lerin etkinliğinin değerlendirildiği ve kan ürünü kullanımının azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. [11] Bunun yanında VET etkinliğini değerlendirmek için birçok metaanaliz yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan metaanalizler ve klinik sonuçları listelenmiştir.

1. Deppe ve ark, 17 çalışma ve 8332 hastayı içeren metaanalizlerinde kanayan hastalarda VET temelli koagülasyon yönetiminin, allojenik kan ürünü kullanımını azalttığı, re-eksplorasyon oranını düşürdüğü, tromboembolik olayları ve postoperatif böbrek yetmezliğini azalttığı saptanmıştır. Ancak mortalite ve hastane yatışı üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur. [2]
2. Wikkello ve arkadaşlarının Cochrane veri tabanı ile yaptığı metaanalizde 15 çalışma ve 1185 hasta sonuçları değerlendirilmiştir. Mortalite ve tüm kan ürünlerinin kullanımı VET grubunda daha düşük olduğu bulunmuşsa da re-eksplorasyon oranları benzer saptanmıştır. Bu çalışmanın dezavantajı ise olay sayısının az olmasından dolayı kanıt seviyesinin düşük olmasıdır. [12]
3. Diğer bir metaanaliz ise Serraino ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu analize 15 çalışma ve toplam 8737 hasta dahil edilmiş ve sonucunda kan ürünü kullanımının VET grubunda azaldığı ancak mortalite, inme, ventilatör desteği, re-eksplorasyon gereksinimi ve hastane kalış süresi gibi önemli klinik sonuçların benzer olduğu saptanmıştır. Bu nedenle VET'lerin kalp cerrahisinde rutin kullanımı konusunda kanıtların zayıf olduğu vurgulanmıştır. [4]

Yakın zamanda yayınlanan Fransa Perioperatif Hemostaz Çalışma Grubu'nun VET derlemesinde bu çalışmaların tamamı analiz edilmiş ve yorumlanmıştır. Sonuç olarak, VET'lerin koagülopati ve kanama yönetiminde mutlaka algoritmaya dahil edilmesi önerilmiştir. [8] Avrupa Kardiyotorasik Cerrahlar Derneği'nin 2017'de yayınladığı Hasta Kan Yönetimi Kılavuzunda rutin her hastada kullanımı önerilmezken, kanamakta olan hastalarda 'yapılması makuldür' şeklinde belirtilmiştir. [13] Benzer şekilde Avrupa Anesteziyoloji Derneği'nin 2017 kılavuzunda kanamakta olan hastalarda VET rehberliğinde hemostaz yönetimi 'yapılmalıdır' şeklinde önerilmektedir. [14]

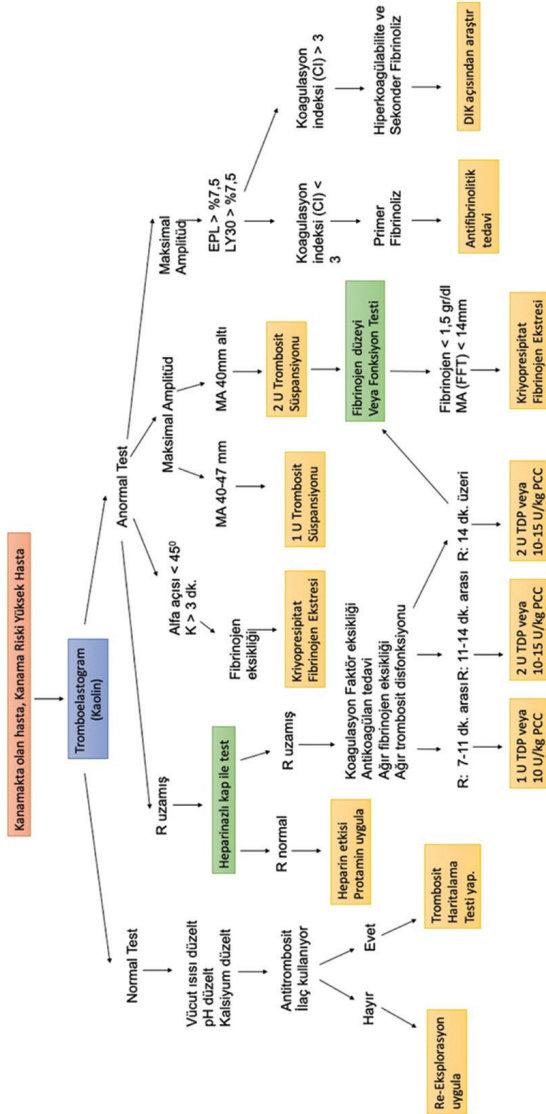
Tüm bu bilgiler ışığında VET'lerin kalp cerrahisinde kanamakta olan veya kanama riski yüksek seçilmiş hastaların yönetiminde kullanılmasını önermekteyiz. VET rehberliğinde koagülopati tedavi algoritmaları aşağıdaki gibidir. (Resim 1 ve 2)

### **ÖNERİLER**

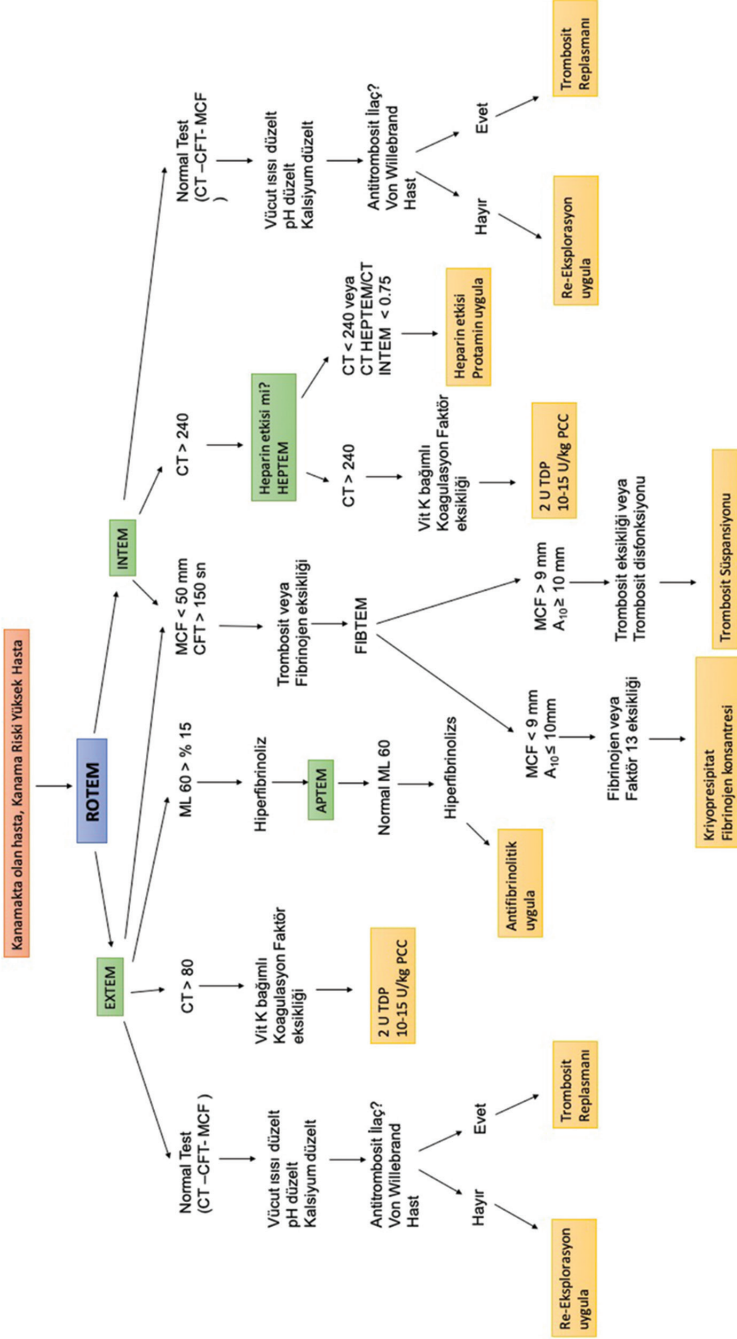
1. Kanamakta olan hastaların koagülopati tedavisinde VET kullanılması önerilir.
2. Rutin her hastaya uygulanması önerilmemektedir, seçilmiş hasta grubunda kanamayı önleme amacıyla uygulanabilir.
3. Cihazlar arasında klinik üstünlük olmamakla birlikte, hangi cihazın kullanılacağına ekibin bilgisi, deneyimi ve temin koşullarına göre karar verilebilir.

4. Test cihazı, 24 saat boyunca aktif olarak kullanılabilir şekilde, yoğun bakımda veya kan merkezinde konumlandırılabilir. Eğitilmiş tekniker aracılığıyla test uygulanmalıdır.
5. Test sonuçları profesyonelce analiz edilmeli, yorumlanmalı ve tedaviler algoritmaya göre uygulanmalıdır.

## Viskoelastik Test Rehberliğinde Koagülopati Tedavi Algoritmaları



Resim 1: TEG cihazı ile yapılan test sonucuna göre takip edilmesi önerilen algoritma. [15]



Resim 2: ROTEM cihazı ile yapılan test sonucuna göre takip edilmesi önerilen algoritma. [16,17]

## Kaynaklar

1. Hall TS, Brevetti GR, Skoutlitchi 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 Dec;7(6):352-7.
2. Deppe AJ, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*. 2016 Jun 15;203(2):424-33.
3. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial *Circulation*. 2016; 134:1152–1162.
4. Serraino GF ve Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis *British Journal of Anaesthesia* 2017;18 (6): 823–33.
5. Fleming K, Redfern RE, March RL, Bobulski N, Kuehne M, Chen JT et al. TEG-Directed Transfusion in Complex Cardiac Surgery: Impact on Blood Product Usage. *J Extra Corpor Technol*. 2017; 49:283–290.
6. Thiele RH, Raphael J. A 2014 Update on Coagulation Management for Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Jun;18(2):177-89.
7. Zaky A. Thromboelastometry Versus Rotational Thromboelastography in Cardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017, Vol. 21(3) 206–211.
8. Rouillet S, de Maistre E, Ickx B, Blais N, Susen S, Faraoni D et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Feb 3. pii: S2352-5568(17)30283-7.
9. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Nov;140(5):1117-24.e2.
10. Weber CF, Görlinger K, Meiningner D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):531-47.
11. Yildirim F, Tuncer B, Özbakkaloglu A, Kurdal AT, Öztürk T, Iskesen I. Thromboelastogram reduces blood use by inspecting coagulation in heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016 Jun;24(5):441-4.
12. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM ve Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017, 72, 519–531.
13. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C et al. 2017 EACTS/ EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):88-120.

14. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395.
15. Thakur M, Ahmed AB. A REview of Thromboelastography. *Int J Periop Ultrasound Appl Technology* 2012;1(1)25-29.
16. Crochemore T, Piza FMT, Rodrigues RR, Guerra JCC, Ferraz LJR, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein*. 2017;15(3):380-5.
17. Williams B, McNeil J, Crabble A, Tanaka KA. Practical Use of Thromboelastometry in the Management of Perioperative Coagulopathy and Bleeding. *Transfusion Medicine Rewievs* 31 (2017) 11-25.

### 3. Postoperatif Re-eksplorasyon Kararı

Açık kalp cerrahisi sonrası en sık komplikasyonlardan biri kanamadır ve en sık re-eksplorasyon (yeniden açma) gerektiren klinik durumdur. Kanamanın değerlendirilmesinde; kanamanın miktarı, hemodinamik durum, transfüzyon miktarı, ekokardiyografik bulgular ve cerrahın görüşü etkin faktörlerdir. Sadece kan transfüzyonu uygulanan hastalarda postoperatif majör morbidite ve mortalite riski artmakla birlikte re-eksplorasyon uygulananlarda bu risk daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. <sup>[1,2]</sup> Re-eksplorasyon gerektiren hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 1’de belirtilmiştir. <sup>[2-5]</sup> Tüm serilere bakıldığında re-eksplorasyon gereksinim oranı %2-8 arasında görülmektedir. <sup>[1,3]</sup> Kanama için re-eksplorasyon uygulanan hastaların büyük kısmında (%60-75) cerrahi nedenler saptanmaktadır. <sup>[1,3,6]</sup> Bu bölümdeki amaç kanama yönetimi ve re-eksplorasyon stratejileri hakkında önerilerde bulunmaktır.

Tablo 1.

1.	Perioperatif inme
2.	Postoperatif atriyal fibrilasyon
3.	Perioperatif böbrek yetmezliği ve diyaliz ihtiyacı
4.	Uzamış mekanik ventilatör desteği
5.	Pnömoni
6.	Sepsis
7.	Uzamış yoğun bakım kalış süresi
8.	Uzamış hastane yatışı



## **Kanamamanın Tanınması**

Açık kalp cerrahisi sonrası kanama yönetiminde, birincil amaç cerrahi nedenlerle kanayan hastanın en erken zamanda tanınmasıdır. Kanama; hemodinamiyi bozan veya etkilemeyen dirençli drenaj şeklinde görülebileceği gibi, anlamlı olmayan drenaj miktarı ile tamponad yaratabilir. Tamponad gelişen hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır. [4] Perikardın sol duvarının rutin olarak parsiyel açılması tamponad gelişimini önleyebilir. [7]

Mediasten ve toraks içine yerleştirilmiş olan drenlerin etkin çalışması kanamamanın tanınmasını ve re-eksplorasyon kararını etkileyebilir. Bu nedenle drenlerin çalışır durumda kalması sağlanmalıdır. Koagülasyon parametreleri bozuk veya kanaması olan hastaların takibinde hem hekim hem yoğun bakım hemşiresinin aktif iş birliği gereklidir. [8] Aktif tüp drenaj sistemlerinin kullanımı mediasten ve perikart içerisinde kan birikimini (Retained Blood Syndrome gelişimi) ve dolayısıyla re-eksplorasyon gereksinimi azaltabilir. [9] Öyle ki, drene edilememiş kan ve pıhtı birikimi, ikincil girişim ihtiyacını ve hastane içi mortaliteyi doğrudan arttırmaktadır. [10]

Kanama, multifaktöryel bir klinik durum olması, yönetim stratejisi ve tedavi farklılıklarından dolayı tanımlanması, sınıflaması ve algoritma oluşturulması zor bir klinik durumdur. Amerikan Torasik Cerrahi Derneği (AATS) tarafından hazırlanan raporda perioperatif kanama 5 evrede değerlendirilmiş ve kanama sınıfının klinik sonuçlarla uyumlu olduğu saptanmıştır. [11]

Açık kalp cerrahisi sonrası hemodinamik kötüleşmenin birçok nedeni olabilese de aşağıdaki bulgular kanamayı düşündürülebilir;

1. Hipotansiyon: Ortalama arter basıncının 60 mmHg altında olması ve desteğe rağmen yükselmemesi, inotrop ihtiyacının artması.
2. Taşikardi
3. Volüm veya kan ürünü replasmanına belirgin ancak geçici yanıt
4. Israrlı drenaj: Saptanabilir drenaj kesilmesine rağmen hemodinamik kötüleşme
5. Santral venöz basınç değişikliği: Önce düşüklük ardından belirgin yükselme
6. Oligüri veya anüri: Övolem ve normal böbrek fonksiyonlarına rağmen idrar miktarının belirgin azalması veya kesilmesi
7. Aktif drenaj ile birlikte kardiyak arrest
8. Ekokardiyografik bulgular (perikardiyal effüzyon, tamponad, hiperdinamik kalp)

## **Kanamamanın Miktarı**

Kanama miktarı, hastanın yönetiminde en önemli kriterdir. Ranucci ve ark. analizinde ilk 12 saatteki drenaj miktarındaki her 100 ml'lik artışın mortaliteyi %12 artırdığı saptanmıştır. [12]

Kanama miktarına göre re-eksplorasyon kararı vermede birçok fikir ve yaklaşım stratejileri önerilmiştir. Genel yaklaşım kan hacmi ile değerlendirme yönünde iken bazı çalışmalarda kanama miktarı hastanın ağırlığına göre değerlendirilmiştir. <sup>[12,13]</sup> Bu noktada cerrahın kanama ile ilgili görüşü en önemli belirleyici unsurlardandır. Ancak Avrupa Kardiyotorasik Cerrahlar Derneği'nin (EACTS) ve Avrupa Anesteziyoloji Derneği'nin (ESA) güncel kılavuzlarında bu konu ile ilgili öneri bulunmamaktadır. <sup>[14,15]</sup> Kalp cerrahisi için klasikleşmiş kitaplarda dahi öneriler değişkenlik göstermektedir. <sup>[16-18]</sup>

1. Kalp Damar Cerrahisi; <sup>[16]</sup>
  - a. İlk 2 saatte > 250-300 ml/saat
  - b. Sonrasında >150 ml/saat
  - c. Arteriel kanama bulguları, klinik ve/veya ekokardiyografik tamponad
2. Cardiac Surgery; <sup>[17]</sup>
  - a. İlk saatte 500 ml
  - b. 2. Saatte 400 ml/saat
  - c. 3. Saatte 300 ml/saat
  - d. 4. Saatte toplam 1000 ml kanama
  - e. İlk 12 saatte 1500 ml üzeri kanama
  - f. Akciğer filminde progresif mediastinal genişleme
  - g. Akut tamponad bulguları
  - h. Öncesinde kanama az olup aniden 300 ml/saat ve üzeri kanama
3. Cardiac Surgery in the Adult; Edmunds: <sup>[18]</sup>
  - a. İlk saatte 400 ml üzeri,
  - b. 2-3. Saatlerde 300 ml/saat üzeri,
  - c. 4. Saatte 200 ml /saat üzeri kanama.

Tüm bu bilgiler ışığında aşağıdaki kanama miktarlarında hastaya re-eksplorasyon uygulanmasını önermekteyiz. Hastanın ağırlığına göre (1,5-2 ml/kg/saat) kanama miktarının tabiki düşünülebilir. Koagülasyon sistemini bozan kesin bulguların varlığında (uzamış KPB, antitrombosit veya antikoagülan kullanımı, masif transfüzyona bağlı DIK, hipotermi) veya kesin koagülopati tanısı konmuş (VET ile) hastalarda) kanama nedenleri düzeltilene dek drenaj miktarı esnetilebilir.

- İlk saat 300 ml/den fazla kanama
- İlk 2 saatte 250 ml /saat kanama (toplamda 500 cc)

- İlk 3 saatte 200 ml/ saat üzeri kanama (toplamda 750 cc)
- Toplamda 1000 ml ve üzeri kanama
- Masif kanama ve kardiyak arrest
- Tamponad kliniği

### **Re-eksplorasyon zamanlaması**

Re-eksplorasyon zamanı kanayan hastanın prognozunu doğrudan etkilemektedir. Tanının gecikmesi kötü hemodinamik durumun uzamasına, kan kaybının artmasına ve dolayısıyla kan ürünü kullanımının artmasına neden olarak mortalite ve morbidite riskini artırmaktadır. [19] Re-eksplorasyonun geciktiği olgularda tamponad kliniği ve kardiyak arrest daha fazla görülmekte ve mortalite riskini daha da artırmaktadır. [4]

Haney ve ark. çalışmasında, kanama için re-eksplorasyon uygulanan 209 hasta birebir eşleştirilerek kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve ilk 12 saat veya sonrasında re-eksplorasyon uygulanan hastalarda mortalite sırasıyla %5,3 ve %20,3 olarak bulunmuştur. [4] Karthik ve ark. çalışmasında ise re-eksplorasyon zamanı ile komplikasyonların ilişkisi analiz edilmiş ve gerek morbidite gerek mortalite oranlarının 12. saatten sonra operasyona alınan hastalarda istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu görülmüştür. [20] Yine koroner baypas uygulanmış hastalarda yapılan analizde ilk 12 saatten önce ve sonra re-eksplorasyon uygulananlarda mortalite oranları sırasıyla %7 ve %29,4 bulunmuştur. [21] Ruel ve ark geniş seri ile yaptıkları analizde, re-eksplorasyon uygulanan hastalarda mortalite 3,5 kat artarken, re-eksplorasyonun ertesi gün uygulandığı hastalarda bu riskin 3 kat daha arttığı görülmüş. [5]

Sonuç olarak, koagülopati nedeni olmayan, ısrarlı kanayan hastanın erken tanınması ve vakit kaybetmeden operasyona alınması şiddetle önerilmektedir. Erken re-eksplorasyon ile kanama ve dolaylı komplikasyonlar azaltılabilir.

### **Yoğun Bakımda Re-Eksplorasyon**

Kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım ünitesinde planlanmamış re-eksplorasyon nadir uygulanmakla birlikte komplikasyon ve mortalite riski yüksektir. [22] Bu hastalara hızlı ve doğru şekilde müdahale edilmeli, bunun için donanımların kolay erişilebilir yerde olması gereklidir. Ameliyathane ile yoğun bakım arasında mesafenin uzak olduğu kliniklerde, hemodinamik parametrelerin transporta uygun olmadığı hastalarda, abondan kanama ve kardiyak arrest durumlarında acil re-eksplorasyon yoğun bakımda uygulanabilir.

İleri cerrahi onarım (kardiyopulmoner baypas ile) gerekli ise yoğun bakımda ilk müdahalesi yapılan ve abondan kanama odağı kontrol edilen hastada hasta güvenli şekilde ameliyathaneye transfer edilerek operasyon tamamlanabilir.

Yoğun bakımda sürekli bulundurulması önerilen malzemeler:

1. Cerrahi alet seti: Bistüri (20 No), tel makası, tel portegüsü
2. Sternum ekartörü
3. Aspirasyon seti
4. Steril cerrahi örtü seti
5. Elektro koter seti
6. Taşınabilir ameliyat lambası

### **Re-eksplorasyona Bağlı Komplikasyonlar**

Re-eksplorasyona uygulanan hastalarda bazı komplikasyonların (atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, uzamış yoğun bakım ve hastane kalışı, yara yeri enfeksiyonu) riskinin arttığı bilinmektedir. <sup>[5]</sup> Ancak bu riskin kanamaya mı yoksa re-eksplorasyon cerrahisine mi bağlı olduğu belirsizdir. Öyle ki Magruder ve ark. çalışmasında kanayan hastalar alt grup olarak analiz edilmiş, kanayan ancak re-eksplorasyon uygulanmayanlar ve uygulananlar karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği, yara yeri enfeksiyonu, ventilasyon, strok ve mortalite açısından farklılık bulunmamıştır. <sup>[23]</sup> Bir diğer çalışmada ise kan ürünü kullanımının mı yoksa re-eksplorasyonun mu komplikasyonlara yola açtığı araştırılmış, her ikisinin de morbidite ve mortaliteye katkı sağladığı sonucuna varılmıştır. <sup>[1]</sup>

Sonuç olarak, re-eksplorasyon cerrahi komplikasyon risklerini beraberinde getirirse erken ve doğru hastada uygulandığında bu risk en aza inecektir. Kanamakta olan ve koagülopati nedenleri dışlanmış hastada re-eksplorasyon uygulamaktan kaçınılmamalıdır.

### **ÖNERİLER**

1. Optimal cerrahi hemostaz sağlanmalıdır.
2. Yoğun bakım takibinde drenajların etkin çalışması sağlanmalıdır. Aktif drenaj sağlayan sistemlerinin kullanılması düşünülebilir.
3. Drenaj miktarı gerek hekim gerek hemşire tarafından yakın takip edilmelidir.
4. Re-eksplorasyon için önerilen drenaj miktarları:
  - İlk saat 300 ml/den fazla kanama
  - İlk 2 saatte 250 ml /saat kanama (toplamda 500 cc)
  - İlk 3 saatte 200 ml/ saat üzeri kanama (toplamda 750 cc)
  - Toplamda 1000 cc ve üzeri kanama
  - Masif kanama ve kardiyak arrest
  - Tamponad kliniği

5. Kanama erken tanınmalı ve re-eksplorasyon vakit kaybetmeden uygulanmalıdır.
6. Masif kanama ve kardiyak arrest durumunda yoğun bakımda re-eksplorasyon uygulanabilir. Bunun için gerekli malzemeler sürekli olarak yoğun bakımda hazır bulundurulabilir.

### **Kaynaklar**

1. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH ve ark. *Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both?* *Ann Thorac Surg.* 2011 Jun;91(6):1780-90
2. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G; *Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group.* *Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery.* *Ann Thorac Surg.* 2013 Aug;96(2):478-85.
3. Fröjd V, Jeppsson A. *Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery.* *Ann Thorac Surg.* 2016 Jul;102(1):109-17.
4. Haneya A, Diez C, Kolat P, Suesskind-Schwendi Mv, Ried M, Schmid C ve ark. *Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac surgery: impact of timing and indication on outcome.* *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;63(1):51-7.
5. Ruel M, Chan V, Boodhwani M, McDonald B, Ni X, Gill G. *How detrimental is reexploration for bleeding after cardiac surgery?* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Sep;154(3):927-935.
6. Ateş M, Kayacıoğlu İ, Şaşkın H, Şensöz Y, Yangel M, Ekinci A ve ark. *Revision Operations due to Hemorrhage after Open Heart Surgery: Two Years Follow-up.* *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003; 11:207-210.
7. Sadeghi HM. *Prevention of Peri-operative Cardiac Tamponade for Bleeding after C.A.B.G: Risk Factors, Outcomes and the Effect of Left Partial Pericardiotomy and Early Re-exploration.* *BIOSCIENCES BIOTECHNOLOGY RESEARCH ASIA, December 2016. Vol. 13(4), 2195-2200.*
8. Lopes CT, Brunori EH, Santos VB, Moorhead SA, Lopes Jde L, de Barros AL. *Predictive factors for bleeding-related re-exploration after cardiac surgery: A prospective cohort study.* *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2016 Apr;15(3): e70-7.
9. Grieshaber P, Heim N, Herzberg M, Niemann B, Roth P, Boening A. *Active Chest Tube Clearance After Cardiac Surgery Is Associated With Reduced Reexploration.* *Ann Thorac Surg.* 2018 Jun;105(6):1771-1777.
10. Balzer F, von Heymann C, Boyle EM, Wernecke KD, Grubitzsch H, Sander M. *Impact of retained blood requiring reintervention on outcomes after cardiac surgery.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Aug;152(2):595-601.
11. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M ve ark. *Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 May;147(5):1458-1463.

12. Colson PH, Gaudard P, Fellahi JL, Bertet H, Faucanie M, Amour J ve ark. *Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study PLoS One.* 2016 Sep 2;11(9):e0162396.
13. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P ve ark. *The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jun;39(6):924-30.
14. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C ve ark. *2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):88-120.
15. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G. *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395.
16. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T, Editörler. *Kalp ve Damar Cerrahisi. MN Medikal& Nobel Tıp Kitabevi* 2013.
17. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. *Cardiac Surgery. 3rd Edition. New York, Wiley;1993;221.*
18. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult. 3rd Edition. Mc Graw-Hill, NewYork* 2008.
19. Canádyová J, Zmeko D ve Mokráček A. *Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac operation. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 14 (2012) 704–708.
20. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. *Reexploration for bleeding after coronary artery baypas surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. Ann Thorac Surg.* 2004 Aug;78(2):527-34.
21. Choong CK, Gerrard C, Goldsmith KA, Dunningham H, Vuylsteke A. *Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery baypas surgery results in adverse outcomes. Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 May;31(5):834-8.
22. LaPar DJ, Isbell JM, Mulloy DP, Stone ML, Kern JA, Ailawadi G ve ark. *Planned cardiac reexploration in the intensive care unit is a safe procedure. Ann Thorac Surg.* 2014 Nov;98(5):1645-51.
23. Magruder JT, Belmustakov S, Ohkuma R, Collica S, Grimm JC, Crawford T ve ark. *Attributable harm of severe bleeding after cardiac surgery in hemodynamically stable patients. Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Feb;65(2):102-109.

# 18

## DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLOPATİ

*Elif Başağan Moğol*

### **Kalp Cerrahisi ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması**

Kalp cerrahisinde görülen kanamanın en sık nedeni cerrahi hemostazdan çok temeldeki biyolojik olaylardır. **Yaygın Damar İçi Pıhtılaşmasına** (DİK) kadar ilerleyen süreçlerin sonucudur. <sup>[1]</sup> Bu durumu önceden görmek ve hemostatik sistem yıkıma uğramadan izleyip tedavi etmek çok önemlidir. DİK, aşırı ve kontrolsüz aktive olmuş koagülasyonun doğal anti-koagülasyon sistemleri tarafından durdurulamaması sonucu, küçük ve orta büyüklükteki damarlarda trombin ve fibrin birikimlerine bağlı tromboembolik olaylar, iskemiye bağlı organ disfonksiyonu ve/veya ciddi kanamaların olduğu bir sendromdur. Her zaman altta yatan bir nedene bağlıdır. Normalde endotel hücreleri bazı sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) tarafından uyarılarak doku faktörünün (TF) salınımına neden olur. Doku faktörü ekstrinsek yolda faktör VII'i aktif hale (VIIa) dönüştürür. Daha sonra faktör VIIa, intrinsek yoldaki faktör IX'u IXa'ya ve ana yoldaki faktör X'u da Xa'ya çevirerek pıhtılaşmayı intrinsek ve ana yoldan beraber başlatmış olur. Ancak, doku faktörünün salınması ile birlikte onu kontrol eden ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) olarak bilinen diğer bir madde de endotelden salgılanır. Zedelenen endotelin altındaki subendotel tabakası (kollajen); prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen yardımcılarıyla, faktör XII'yi aktif hale geçirir (XIIa). Bu durum bir kısır döngü oluşturarak sürekli XIIa yapımına ve daha sonra da faktör XI'in aktivasyonuna (XIa) yol açarak pıhtılaşmanın tekrar intrinsek yoldan başlamasına neden olur. Sonuçta bu durum kendisini, antitrombin (AT) ve doku faktörü yolu inhibitörü gibi doğal antikoagülanların azalması şeklinde göstermektedir. Doğal antikoagülanların azalmasına ek olarak yine uyarılmış endotelden aşırı plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) salgılanması da fibrinolitik mekanizmanın inhibisyonuna neden olmaktadır. Tüm bu olaylar aşırı trombin oluşumuna ve sonuçta damar içinde yaygın mikrotrombozlara neden olmaktadır. Trombin aynı zamanda etkin bir trombosit aktivatörüdür. Bu nedenle oluşan trombosit aktivasyonu onların aşırı kullanılmasına ve sonuçta trombositopeniye ve trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olur. Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) de bu bozukluğu arttırmaktadır. Devamlı tromboz oluşumu, fibrinolitik sisteminin de aktivasyonuna neden olarak hipofibrinopeniye ve tüketilmiş koagülasyon faktörleri ile birlikte kanamaya neden olur. DİK'in kliniğinde hiperkoagülasyon baskınsa primer semptom tromboembolik olaylar ve iskemiye bağlı çoklu organ yetmezliği şeklinde görülürken hiperfibrinolitik baskınsa kanama görülür. <sup>[2-4]</sup> Kalp cerrahisinde görülen DİK çoğunlukla non-enflamatuvar tipte olup, buna bağlı mortalite %17-40'dir. <sup>[1,5,6]</sup>

Mortalitesi %25-75 arasında olan DİK iki klinik tablo şeklinde görülebilir;

- **Açık** (dekompanse, akut, overt)
- **Açık olmayan** (kompanse, pre-DİK, kronik, non-overt)

Aortun anevrizmatik genişlemesi DİK gelişmesine zemin hazırlayan bir patolojidir. İntramural trombozun kronik varlığı DİK patojenezinde enflamatuvar yol için önemli bir rol oynayabilir veya proteinazın kaynağı olabilir. Bölgesel intravasküler koagülasyon mural tromboz tarafında başlayabilir. Aort anevrizması bulunan olguların %22’de kronik DİK olduğu gösterilmiştir. [7]

Akut Stanford tip A aort diseksiyonu için hipotermik sirkülatuvar arrest uygulanarak gerçekleştirilen arkus aort cerrahisinde mortalite ve morbidite çok yüksektir. Perioperatif dönemdeki prokoagülan durum nedeniyle yoğun trombin oluşumu (Trombin-Antitrombin kompleksi (TAT) düzeyinde artış) ve tüketim koagülopatisi vardır. Postoperatif dönemde de bu durum devam edebilir. Bu prokoagülan, arkus aorta diseksiyonu hastalarında görülen mikrovasküler trombozis, pıhtılaşma faktörlerinin yıkımında ve kanama eğiliminde payı olan mekanizma olabilir. [8]

#### *Klinik:*

Açık DİK’de kanama (yara yeri, intravenöz kateterler, derin doku) ön plandadır. Açık olmayan DİK’de klinik tabloda venöz ve arteriyel sistemdeki trombotik olaylar vardır. [1]

#### *Semptomlar:*

Majör kanama (%5-12), ateş (%58), hipotansiyon (%50), mikroanjiyopatik hemolitik anemi (%15) görülür. Kardiyovasküler sistemle ilgili bulgular arasında; asidoz, şok, akut miyokart enfarktüsü, geçici iskemik ataklar vardır. Etkilediği organla ilgili bulgulara rastlanır. [1]

#### *Sıklık:*

Hastanede yatan hastaların %1’inde, aort anevrizması olan hastaların %2-4’de DİK (%0,5-1 açık DİK) ortaya çıkmaktadır. Hastaneye DİK tanısı ile gelen hastaların %19-24’i cerrahi veya travma hastasıdır. [1,3,6]

#### **Kalp cerrahisinde DİK oluşumuna neden olan etkenler:**

1. Cerrahi sırasında salınan doku enzimlerinin sistemik dolaşıma karışması.
2. KPB sırasında kan ve KPB devreleri arasındaki temas, doku faktörünün salınımı trombin oluşumunu artırır. Tüm bunlar heparinizasyona rağmen fibrin oluşumu, fibrinoliz ve trombosit aktivasyonuna neden olur.
3. Büyük aort anevrizmalarındaki türbülant akım koagülasyonu lokal olarak aktive eder, kronik DİK görülebilir.
4. Aort diseksiyonlarında yalancı lümen oluşmasıyla intima hasarlanır ve trombüslerin oluşmasına yol açar. Kan akımı non-endotelize yalancı lümenle karşılaşınca koagülasyon sistemini harekete geçiren büyük miktarda sitokin salınımına neden olur. Bu da pıhtılaşma faktörlerinin tükenmesine yol açar. Operasyondan önce DİK veya DİK benzeri tablo görülebilir.
5. DİK gelişen aort anevrizmalı olgulardaki risk faktörleri:
  - a. Diyabet
  - b. Kronik böbrek yetmezliği gibi komorbiditeler
  - c. Kadın cinsiyet



- d. İleri yaş
  - e. Aile öyküsünde aort anevrizması bulunması
  - f. Hastalık süresinin uzunluğu
  - g. Mural trombüs varlığı
  - h. Anevrizmanın tipi
  - i. Stent girişimi
6. Kronik aort anevrizması olan hastalarda eğer kronik DİK varsa, diğer operasyonlar (diş çekimi, vb) sırasında ortaya çıkabilir.
  7. Aort diseksiyonu cerrahisi nedeni ortadan kaldırır ve DİK tedavisinde de ilk adım atılmış olur.
  8. Ven intimasının debridmanı (ICD lead'nin çıkarılması sırasında, vb) DİK'e yol açabilir. [1,6,9-11]

**Tanı:**

Yaygın damar içi pıhtılaşması tanısında kullanılan testler Tablo 1'de yer almaktadır. [2] Hiçbir test tek başına tanı için özgül değildir, bu nedenle 'trombin oluşumunu gösteren' (D-dimer, fibrin monomer, TAT) ve 'pıhtılaşma faktör ve trombosit tüketimi gösteren' testler (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, fibrinojen, trombosit) birlikte kullanılmalıdır. Bu nedenle skorlama sistemleri ile tanı konulmaktadır (Tablo 2). [3]

<b>Faktör ve trombosit tüketimini gösteren testler</b>	Protrombin zamanı (uzama)
	Parsiyel tromboplastin zamanı (uzama)
	Trombin zamanı (uzama)
	Fibrinojen düzeyi (azalma)
	Trombosit sayısı (azalma)
<b>Trombin oluşumunu gösteren testler</b>	D-dimer (artma)
	Fibrin monomer (artma)
	Fibrinopeptit A ve B (artma)
	Protrombin fragman 1.2 (artma)
	Trombin-antitrombin kompleksi (artma)
<b>Yardımcı testler</b>	Fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri (artma)
	Antitrombin, PC, PS düzeyi (azalma)
	CRP ve sitokin düzeyleri (artma) (IL-1, -6, 8, TNF)

Tablo 1. Yaygın Damar içi Pıhtılaşma tanısı için kullanılan testler

Parametre	Skor			
	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Altta yatan hastalık	Yok		Var	
Trombosit sayısı ( $\times 10^9/l$ )	>100	<100	<50	
Fibrin testlerinde artış (D-dimer, FYÜ)	Artış yok		Orta artış	Belirgin artış
Protrombin zamanında uzama (sn)	<3	3 – 6	>6	
Fibrinojen (mg/dl)	>100	<100		

**Tablo 2. Yaygın Damar içi Pıhtılaşma tanısız skorlama sistemi (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH))**

Skor = 5 ve üzeri: ise belirgin DİK

Skor = 5'den küçük ise Henüz DİK değil, skor günlük tekrarlanır

**Yeni testler:** Özellikle travma ve cerrahi hastalarında soluble trombomodulin (sTM), doku plazminojen aktivatör-inhibitör kompleks (tPAIC) düzeylerinin bakılması yararlıdır. TAT,  $\alpha 2$ -plazmin inhibitör-plazmin kompleks (PIC) ile beraber dört test birlikte kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. <sup>[12]</sup>

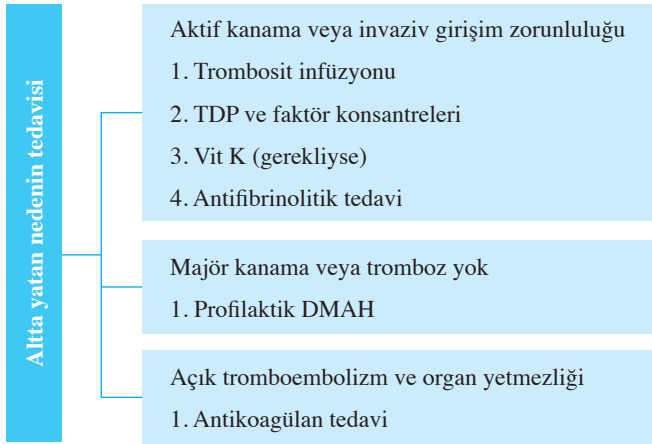
Bazı klinik durumlarda tanı koymak zor olabilir ve yeni kullanılmaya başlanan testlerden yararlanılabilir. Aort anevrizma olgularında çelişkili sonuçlar elde edilebilir, tedavi DİK'in nedenine göre yönlendirilmelidir. Fibrinolyze bağlı DİK tanısı koymakta skorlama sistemindeki testler yeterli olmayabilir, TAT ve PIC tanı koymada yardımcı olabilir. <sup>[10,12]</sup>

**Ayrırcı tanı:** Vitamin K eksikliği, karaciğer hastalıkları <sup>[1]</sup>

#### *Tedavi:*

- Transfüzyon tedavisi:** Hastanın kliniğine göre hareket edilmelidir. Genellikle uygulama:
  - Trombosit süspansiyonu (5-10 U); trombosit <  $50 \times 10^3/dl$
  - Kriyopresipitat veya fibrinojen solüsyonu (10U); fibrinojen <100 mg/dl
  - Eritrosit konsantrisi; Hct < %30
  - TDP; INR > 2 veya anormal aPTT;
- Antikoagülanlar:**
  - Heparin; tromboz varsa 5-10 U/kg/st
  - Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 0,5-1 mg/kg

3. **Doğal antikoagülan tedavi:** Antitrombin, rekombinan human aktive protein C
4. **Antifibrinolitik ajanlar:** Traneksamik asit, epsilon amino kaproik asit
5. **Yeni gelişen tedaviler:**
  - a. Rekombine doku faktörü yolu inhibitörü (r-TFPI)
  - b. Rekombine çözünebilen insan trombomodulin (rTM): Olumlu sonuçlar nedeniyle kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır
  - c. Rekombine Nematode Anticoagulant protein c2 (NAPc2). [2,3,13,14]



Şekil 1. Yaygın Damar içi Pıhtılaşmasının tedavi şeması [15]

Özellikle aort diseksiyonu operasyonlarında endotel hücre iskemisini ve mikrovasküler trombüs oluşumunu önlemeye yönelik tedavi uygulanmalıdır. Teorik olarak trombin üretimi perioperatif dönemde düşürülmelidir. Ancak kanama riski yüksek bir hastada antikoagülasyon zordur. Bu nedenle diseksiyonun değişik fazlarında farklı ilaçlar kullanılmalıdır. Tromboelastogram kullanılarak hastanın gereksinimlerine göre tedavinin yönlendirilmesi doğru bir seçim olabilir. Aort diseksiyonunda görülen DİK tedavisi için uygun hastalarda altta yatan nedenin tedavisi yani anevrizmanın endovasküler yolla ya da cerrahi olarak düzeltilmesi düşünülmelidir. [8,16]

## **Kaynaklar**

1. Vendrame LS, Guimaraes HP. Disseminated intravascular coagulation in cardiac surgery. In: Gabriel ET, Salerno T, editors. *Principles of pulmonary protection in heart surgery*. New York: Springer; 2010.p. 179-94.
2. *Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Rehberi 2011, IV. Bölüm Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu tanu ve tedavi kılavuzu*.
3. Gezer S. Dissemine intravasküler koagülasyonun tanu ve tedavisi. *Türk Hematoloji Derneği Hematolog* 2012; 2.2:97-111.
4. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intesiv Care* 2014;20:15-23.
5. Laursen MA, Larsen JB, Hvas AM. Platelet function in disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Platelets* 2018;29:238-48.
6. Wada H, Matsumoto T, Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for of disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol* 2012;5:643-52.
7. Zhang Y, Chen L, Shen M, Liu B, Zeng X, Shen T. Aortic aneurysm and chronic disseminated intravascular coagulation: a retrospective study of 235 patients. *Front Med* 2017;11:62-7.
8. Liu Y, Han L, Li J, Gong M, Zhang H, Guan X. Consumption coagulopathy in acute aortic dissection: principles and management. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2017;12:50-8.
9. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary baypas. *Anesth Analg* 2011;113:1319-33.
10. Guan X, Li j, Gong M, Lan F, Zhang H. The hemostatic disturbance in patients with acute aortic dissection. *Medicine* 2016;95:36-42.
11. Bernstein WK. Calm before the storm: an uncomplicated epicardial lead extraction resulting in DIC and platelet demise. *A&A Case reports* 2016;7:96-7.
12. Mei H, Jiang Y, Luo L, Huang R, Su L, Hou M, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: a multicenter prospective observational study. *Thrombosis Research* 2019;173:20-6.
13. Yamaguchi T, Kitajima Y, Miyauchi Y, Izawa K, Tanaka M, Hirata M, et al. Assessment of bleeding in patients with disseminated intravascular coagulation after receiving surgery and recombinant human soluble thrombomodulin: a cohort study using database. *Plos One*; 13:10-26.
14. Murata A, Okamoto K, Mayumi T, Muramatsu K, Matsuda S. Recent change in treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan: an epidemiological study based on a national administrative database. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2016;22:21-7.
15. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131;845-54.
16. Nienaber JJ, Duncan AA, Oderich GS, Pruthi RK, Nichols W. Operative and nonoperative management of chronic disseminated intravascular coagulation due to persistant aortic endoleak. *J Vasc Surg* 2014;59:426-9.

# 19 KAN ÜRÜNLERİNİN ÖZELLİKLERİ, FAYDALARI VE ZARARLARI

*İsmail Yürekli - Büşra Yetkin Tezcan*

Kan ürünleri; eritrosit süspansiyonu, plazma, trombosit ve granülosit süspansiyonları olarak 4 ana grupta toplanabilen, tam kandan veya aferez yoluyla hastadan elde edilebilen ürünlerdir. Günümüzde tam kan kullanımı, hastanın asıl gereksinimini karşılamak üzere yerini daha çok kan ürünü kullanımına bırakmıştır. Bu ürünler, hastanın özel eksiklikleri veya gereksinimleri doğrultusunda farklı işlemlerden geçirilerek (ışınlanma, yıkama, çözelti ekleme, vb.) çeşitlendirilebilir. Bu bölümde, konunun hedef kitlesinin Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanları olduğu göz önünde bulundurularak klinik kullanım ile ilgili bilgiler verilirken, kan ürünlerinin hazırlanma yöntemleri, içindeki standardize hücre sayıları gibi detaylar anlatım dışı tutulmuştur.

## 1. TAM KAN

Transfüzyon için hazırlanan tam kan, uygun bir bağışçıdan, steril ve apirojen antikoagulan ve torba kullanılarak alınan 350-450 ml hacmindeki kandır. Hematokrit değeri yaklaşık %38'dir. Temelde kan bileşenlerinin hazırlanması için kaynak olarak kullanılır. Taze alınmış tam kan tüm özelliklerini ancak kısa bir süre koruyabilir. Tam kandaki Faktör VIII, lökosit ve trombositler 24 saatten uzun süre saklandığında hızla bozulacağından hemostaz bozukluklarında tam kan kullanımı uygun değildir. 2 - 6°C'de arasında saklanmalıdır. Rutin olarak bileşen hazırlanan yerlerde tam kan, kaynak olarak kabul edilmeli ve transfüzyon uygulamalarında hiç yer almamalı ya da çok kısıtlı yer almalıdır. <sup>[1]</sup>

**Yararları:** Erişkin bir kişide bir ünite tam kan hemoglobin düzeyini 1gr/dl veya hematokrit düzeyini %3-4 artırır. <sup>[2]</sup> Hem oksijen taşıma kapasitesine sahiptir hem de kan hacmini genişletme amacıyla kullanılır. Hayatı tehdit eden kanamalarda hızlı resüsitasyon sağlar. <sup>[3]</sup>

**Zararları:** Dolaşım yüklenmesi, hemolitik ve hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon bulaşı, HLA (Human Lökosit Antijeni) ve eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon, yenidoğan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sitrat entoksikasyonu, masif transfüzyonlarda biyokimyasal dengesizlik (hiperkalemi), post-transfüzyon purpura, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyonla ilişkili Graft Versus Host hastalığıdır. <sup>[4]</sup>

## 2. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Eritrosit süspansiyonu tam kandan plazmanın çıkarılmasıyla hazırlanır. Eklenen antikoagülan solüsyonlar, pıhtılaşmayı önlemek ve eritrositlerin belli bir süre saklanmasını sağlamak üzere geliştirilmiştir. Türkiye’de en çok kullanılan antikoagülasyon koruyucu sıvı CPDA-1 (Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenin)’dir. Ek olarak ACD (Acid-Citrate-Dextrose) ve CPD (Citrate-Phosphate-Dextrose) kullanılabilir. Ayrıca CPD içeren torbalara toplanan tam kanın eritrositlerinin SAG-M (Saline, Adenin, Glikoz, Mannitol) ilaveli ayrı bir torbaya ayrılabilirdiği bir sistem de vardır. Sitrat, kalsiyuma bağlanarak kanın pıhtılaşmasını önler. Glikoz, saklama sırasında eritrositler tarafından kullanılır. 2 - 6°C’de arasında saklanır, raf ömrü kullanılan koruyucu solüsyona bağlıdır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu yetişkin hemoglobin değerini yaklaşık 1 gr/dl veya hematokrit düzeyini %3-4 yükseltir. [5]

Eritrosit süspansiyonu hematokrit değeri, ek çözeltinin özelliğine, santrifüj yöntemine ve kalan plazmanın miktarına bağlıdır. Ancak 0,70’i geçmemelidir. Her bir ünite, işlem sonunda minimum 43 gram hemoglobin içermelidir. Lökosit içeriği üniteye  $1,2 \times 10^9$ ’dan, ortalama trombosit içeriği üniteye  $20 \times 10^9$ ’dan azdır. [1]

**Yararları:** Eritrosit süspansiyonları sadece oksijen taşıma kapasitesinde ve eritrosit kitlesinde artış gereksinimi olan normovolemik hastalarda anemi tedavisinde kullanılır. Anemi nedeniyle, oksijen sunumunun tüketimin altına düştüğü durumlarda yararlıdır. Hacim yükü oluşturmaması yönüyle tam kana göre avantajlıdır. [4]

**Zararları:** Tam kandaki gibidir.

## 3. YIKANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Bileşen, tam kandan santrifüjle plazmanın ayrılması ve ardından eritrositlerin izotonik bir çözelti ile manuel veya otomatik yöntemlerle 3-4 kez yıkanması ile hazırlanır. Geriye plazma, lökosit ve trombositlerin büyük çoğunluğunun uzaklaştırıldığı bir eritrosit süspansiyonu kalır. [5] Eritrositlerin %20 kadarı da işlem sırasında kaybedilebilir. Kalan plazma miktarı yıkama yöntemine göre değişecektir. Yıkama işlemiyle antikorların da dahil olduğu plazma proteinlerinin %99’den fazlası, antikoagülan ve koruyucu maddeler, sitokinler ve elektrolitler uzaklaştırılmış olur. Hematokrit, klinik gereksinime göre ayarlanabilir. Her bir ünite, işlem sonunda minimum 40 gram hemoglobin içermelidir. Yıkama işlemi 2 saate yakın sürebileceğinden acil durumlarda kullanımı kısıtlıdır. [7]

**Yararları:** Yıkamış eritrositler, plazma proteinlerine karşı özellikle anti-IgA antikorları olan, kan ürünü transfüzyonunda şiddetli allerjik reaksiyon gözlenen hastalarda ve transfüzyon gereksinimi fazla olan pediatrik hastalarda potasyumun uzaklaştırılması amacıyla kullanılır. [8]

**Zararları:** Tam kandaki gibidir.

#### 4. LÖKOSİTİ AZALTIKMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Eritrositlerden, lökositlerin büyük bir kısmının uzaklaştırılması ile elde edilen bileşendir. Lökosit sayısının ünite de  $1 \times 10^6$ 'dan az olması şarttır. Her bir ünite minimum 40 gr hemoglobin içermelidir. [1]

**Yararları:** Lökositler, normal hazırlama işlemiyle eritrosit süspansiyonundan tamamen uzaklaştırılmaz. Kalan lökositler alıcıda febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları, HLA alloimmünizasyonu, Sitomegalovirüs (CMV), lökosit ilişkili Herpes virüs bulaşı ve transfüzyon ilişkili immünmodülasyona (TRIM) neden olabilir. Bu etkiler kalan lökosit sayısına, saklanma ısısına, alıcının geçirilmiş ve latent enfeksiyonları ile immün sistemine bağlıdır. Lökositin azaltılması bu komplikasyonların görülme sıklığını da azaltır. [7]

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonları, lökosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon gelişmesini önlemek amacıyla ya da lökosit antikorlarına sahip olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda kullanılır. Ayrıca en yüksek bulaşma riski, mononükleer ve polinükleer lökosit içeren taze kan bileşenleri ile olan CMV bulaşımının önlenmesinde, CMV negatif kanın alternatifi olarak kabul edilir. Bileşenin hazırlanması sırasında başka bir torbaya aktarılması gerekebileceğinden, her bir ünitenin uygun şekilde belirtilmesi ve çaprazlama işlemlerinde doğru örneğin kullanıldığından emin olunması gereklidir. [9]

**Zararları:** Tam kandaki gibidir.

#### 5. AFEREZ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Tam kandan kan ürünlerinin elde edilmesi zaman alıcı bir yöntemdir. Otomatik hücre ayırıcı cihazlar kullanılarak tek bir bağışçıdan aferez yöntemiyle eritrosit bileşeni direkt elde edilebilir. Bir eritrosit aferez işleminde aynı bağışçıdan bir ya da iki ünite eritrosit toplanabilir. Her bir ünite, minimum 40 gram hemoglobin içermelidir. Hazırlama yöntemi ve kullanılan cihaza bağlı olarak, trombosit, lökosit ve plazma içeriği değişebilir. [7]

Bağışçıdan alınan kandaki eritrositler, aferez cihazı yardımıyla tek başına ya da diğer kan bileşenleri (trombosit, plazma) ile eş zamanlı olarak toplanır. Kalan kan bileşenleri bağışçıya geri verilir. İşlem sırasında ya da sonrasında eritrositlere saklama çözültisi eklenir. Alınan eritrositin miktarına ve hedeflenen hematokrite bağlı olarak bu saklama çözültisinden 80 ile 120 ml arasında eklenebilir. Kontamine lökosit sayısını azaltmak için bileşen süzdürülebilir. [1]

**Yararları:** Hazırlama yöntemi ve kullanılan cihaza bağlı olarak bu teknoloji ile hazırlanan eritrositlerin önceden öngörülebilir, tekrarlanabilir ve standardize olması mümkündür. Alıcılar daha etkin kullanılmış olur, istenen sayıda ürün daha kısa sürede elde edilebilir.

**Zararları:** Bilinen eritrosit transfüzyon komplikasyonlarına ilaveten laboratuvar malzeme maliyetinde artışa neden olabilir. [7] Ayrıca vericide hemoglobin düşüklüğü açısından dikkatli olunmalıdır. [1]

## 6. TROMBOSİT SÜSPANSİYONU: TAM KANDAN (RANDOM)

Taze tam kandan hazırlanan, tam kanın trombosit içeriğini yüksek oranda ve etkin formda içeren bileşendir. [9] Trombositler canlılıklarını ve hemostatik aktivitelerini en uygun olarak garantileyen koşullar altında saklanır. Trombosit saklanması için kullanılan plastik torbalar, trombositlere gereken oksijeni sağlayabilecek gaz geçirgenliğine sahiptir. Saklama sırasında trombositlerin ajitasyonu yeterli, oksijen geçişini garanti edecek kadar etkin, fakat olabildiğince yumuşak olmalıdır. Saklama sıcaklığı 20 - 24 °C arasında olmalıdır. Hazırlanan trombositler için en fazla saklama süresi 5 gündür. Kullanım öncesi çalkalanması önerilir.

**Yararları:** Trombosit transfüzyon kararı sadece düşük trombosit sayısına bakılarak verilmemelidir. Trombosit eksikliğine bağlı klinik olarak önemli kanamalarla seyreden ciddi trombositopeni varlığı zorunlu bir endikasyon olarak kabul edilebilir. Trombosit transfüzyonu için diğer tüm endikasyonlar hastanın klinik durumuna bağlı ve az ya da çok görecelidir.

**Zararları:** Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu (başlıca titreme, ateş ve ürtiker) oluşabilir. Depolama öncesi lökosit azaltılmış trombositler kullanıldığında bu reaksiyonun görülme sıklığı azalabilecektir. Uyumsuz transfüzyonlarda anti-A-B'ye bağlı hemolitik reaksiyonlar, özellikle HLA ve HPA antijenlerine karşı alloimmünizasyon oluşabilir. Lökosit azaltılmış trombositler kullanıldığında HLA alloimmünizasyon riski de azalır, transfüze edilen diğer bileşenler de lökosit azaltılmış olmalıdır. Dikkatli bağışçı seçimi ve tarama testlerine rağmen viral bulaş (hepatit, HIV, vb) mümkündür. CMV bulaş riski lökositten arındırma ile azaltılabilir. Nadir durumlarda protozoal bulaş (malarya gibi) olabilir. Kanın bakteriyel kontaminasyonuna bağlı sepsis, post-transfüzyon purpura oluşabilir. TRALI, İmmün yetmezlikli hastalarda Graft versus Host Hastalığı görülebilir. [4]

## 7. TROMBOSİT SÜSPANSİYONU: AFEREZ

Otomatik hücre ayırıcı cihazlar kullanılarak tek bir bağışçıdan trombosit aferez yöntemiy-le elde edilen bileşendir. [10] 4-6 ünite random trombosit süspansiyonunun birleştirilmesinden "havuzlanmış" trombosit süspansiyonu elde edilir. Aferez trombosit süspansiyon transfüzyonu ile 10-60 dk. arasındaki ölçümde trombosit sayısı 20000- 40000/mm<sup>3</sup> yükselir. [11]

**Yararları:** Tam kandan elde edilen trombosit bileşenleri ile aynıdır. Aferez yöntemi ile, 3 ile 13 ünite tam kandan elde edilen trombosit sayısına eşdeğer sonuç tek bir işlemle elde edilir. Bu ürünlerin elde edilmesi ve çok sayıda bağışçı ile karşılaşmanın önlenmesi açısından yararlıdır. Hastanın maruz kaldığı bağışçı sayısının azalmasıyla viral bulaş riski de azalabilir. [3]

**Zararları:** Tam kandan elde edilen trombositler gibidir. [4]

## 8. TAZE DONMUŞ PLAZMA (TDP)

Pıhtılaşma fonksiyonlarının yeterince korunabileceği bir sürede ve uygun bir sıcaklıkta dondurularak gerek tam kan gerekse aferez ile toplanan plazmadan transfüzyon veya fraksi-



nasyon amacıyla hazırlanan bileşendir. <sup>[10]</sup> Bu bileşen stabil koagülasyon etkenleri, albümin ve immünoglobülinleri normal plazma düzeylerinde içerir. En uygun olan saklama sıcaklığı -25 °C veya altıdır. Saklama sıcaklığına göre izin verilen saklama süreleri -25 °C nin altında 36 ay, -18 °C ile -25 °C arasında 3 aydır. ABO kan grubu uyumlu plazma kullanılmalıdır.

Labil pıhtılaşma etkenlerini korumak amacıyla plazma eritildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Tekrar dondurulmamalıdır. Zorunlu durumlarda 2-6 °C'da da en çok 24 saat bekletilebilir. Kullanımdan önce uygun koşullarda kontrollü olarak eritilmeli ve torbanın sağlamlığı, herhangi bir hata veya sızıntı içerip içermemesi yönünden kontrol edilmelidir. Eritme işleminin sonunda çözünmemiş kriyopresipitat gözlenmemelidir. <sup>[10]</sup>

**Yararları:** Taze donmuş plazma özellikle çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği olan klinik durumlarda ve sadece virüs inaktivasyonu yapılmış, stabil, spesifik pıhtılaşma faktör konsantrasyonlarının olmadığı durumlarda ve Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) tedavisinde kullanılabilir. Temel kullanım alanı plazma fraksiyası için kaynak materyal şeklindedir. <sup>[3]</sup>

**Zararları:** Fazla miktarlarda TDP kısa sürede transfüze edilirse sitrat zehirlenmesi oluşabilir. Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları, dikkatli bağışçısı seçimi ve tarama testlerine rağmen viral bulaş (hepatit, HIV, vb.) kanın bakteriyel kontaminasyonuna bağlı sepsis, TRALI görülebilir. <sup>[4]</sup>

## 9. KRİYOPRESİPİTAT

TDP'nin yüksek devirde santrifüj edilmesi ve en çok 40 ml'ye kadar konsantrasyon edilmesiyle hazırlanan, plazmanın kriyoglobulin fraksiyonunu içeren bir bileşendir. Taze alınmış ve ayrılmış plazmada var olan Faktör VIII, vonWillebrand Faktör, fibrinojen, Faktör XIII'ün ve fibronektinin büyük bir bölümünü içerir. <sup>[10]</sup> En uygun olan saklama sıcaklığı -25°C veya altıdır ve saklama sıcaklığına göre izin verilebilen saklama süreleri -25°C nin altında 36 ay, -18°C ile -25°C arasında 3 aydır.

Kriyopresipitat torbası, depolama yerinden çıkarıldıktan hemen sonra ve kullanılmadan hemen önce 37°C'de uygun koşullarda kontrollü olarak eritilmelidir. Düşük sıcaklıkta plastik taşıyıcılar kırılabilir ve torbanın eritilmesi sırasında sızıntı yönünden dikkatle gözlenmeli ve varsa imha edilmelidir. Torba tekrar dondurulmamalıdır. <sup>[10]</sup>

**Yararları:** Faktör VIII eksikliğinde (uygun spesifik pıhtılaşma faktör konsantrasyonunun bulunmadığı durumda), yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gibi diğer kompleks eksiklik durumlarında, fibrinojen eksikliklerinde, Faktör XIII eksikliğinde, vonWillebrand hastalığı tedavisinde (uygun spesifik pıhtılaşma faktör konsantrasyonunun bulunmadığı durumda) yararlıdır. <sup>[3]</sup>

**Zararları:** Taze donmuş plazma ile aynıdır. <sup>[4]</sup>

## 10. KRİYOPRESİPİTATI ALINMIŞ PLAZMA

Kriyopresipitatin plazmadan uzaklaştırılması ile hazırlanan bir bileşendir. Taze donmuş plazmadan kriyopresipitat elde edilmesi sırasında ortaya çıkan yan üründür. <sup>[10]</sup> Belirgin şekilde azalmış labil Faktör V ve VIII düzeyleri hariç içerdiği albümin, immünglobulinler ve koagülasyon etkenleri taze donmuş plazmayla aynıdır. Fibrinojen konsantrasyonu da taze donmuş plazma ile karşılaştırıldığında azalmıştır. Kriyopresipitatu alınmış plazma klinik önemi olan beklenmedik antikorları içermemelidir. En uygun olan saklama sıcaklığı -25 °C veya altıdır ve saklama sıcaklığına göre izin verilebilen saklama süreleri; -25 °C nin altında 36 ay, -18 °C ile -25 °C arasında 3 aydır.

Kan grubu uyumlu plazma kullanılmalıdır. Ürün eritildikten hemen sonra kullanılmalı, tekrar dondurulmamalıdır. Üretildikten sonra dondurulmuşsa yeniden eritilmede topaklanma oluşabilir. Eritme işlemi sırasında bu topaklanma dikkatle manipüle edilerek açılmalıdır. Dondurma öncesi ve eritilme sonrası torba, sızıntı yönünden dikkatle gözlenmelidir. <sup>[13]</sup>

**Yararları:** Sadece Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)'da endikedir. <sup>[3]</sup>

**Zararları:** TDP ile aynıdır. <sup>[4]</sup>

## 11. GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU: AFEREZ

Tek bağışçı aferezi ile elde edilen, plazmada süspans edilmiş granülositten yoğun bir bileşendir. Granülosit transfüzyonunun klinik etkinliği tartışılmaktadır. Granülositlerin başlıca fonksiyonu mikroorganizmaların fagositozu ve ortadan kaldırılmasıdır. <sup>[10]</sup>

Granülosit bağışçıların, bağıştan önce aşağıda tanımlanan şekilde ilaç kullanmaları gerekir. Bu amaçla, ilaç kullanımına başlanmadan bağışçının bilgilendirilmesi ve onayının alınması zorunludur. Bunun için bağışçıya granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve/veya kortikosteroidlerin uygulanması gerekir. Rutin olarak kullanılan G-CSF dozu, bağıştan 8-12 saat önce 5µg/kg dır. Alternatif olarak, 8 mg oral deksametazon kullanılabilir. Bağıştan önce, tek veya bölünmüş dozlarda 60 mg oral prednizolon, minimal sistemik steroid etki, yüksek miktarda granülosit sağlar. <sup>[10]</sup> Elde edilen bu preparat saklamak için uygun değildir ve toplandıktan sonra en kısa zamanda transfüze edilmelidir. Aksi halde saklama, 20°C ile 24 °C'de 24 saat ile sınırlıdır ve çalkalanmamalıdır.

**Yararları:** Klinik etkinliği tartışmalıdır. Granülositler, sadece aşağıdaki durumların tamamını karşılayan nötropenik hastalarda tedavi amacıyla kullanılabilir:

1. Şiddetli nötropeni (granülosit sayısı <500/µL);
2. 24-48 saatlik ateş, pozitif bakteriyel veya fungal kan kültürü ya da uygun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ilerleyici parankimal enfeksiyon;
3. Myeloid hipoplazi

4. Kemik iliği fonksiyonlarının düzeleceğine yönelik beklenti. Granülosit fonksiyon bozukluğu belirlenmiş hastalar (örn: kronik granüloamatöz hastalık) ya da kemik iliği granülosit rezerv tükenmişliğine bağlı nötropenik, sepsisli yenidoğanlar, hemopoetik kök hücre transplantasyonu için beklerken ya da yaşamı tehdit eden enfeksiyon ataklarında granülosit transfüzyonu için aday olabilirler. Granülositlerin hem toplanması (bağışçı yan etkileri), hem de transfüzyonu (alıcı yan etkileri) sırasında oluşabilecek ciddi istenmeyen etkiler nedeniyle, granülosit transfüzyonunun hedefleri, tedavi başlamadan önce açıkça belirtilmelidir. [1]

#### **Zararları:**

**Ahıcdaki zararları:** Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları, HLA ve eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon oluşabilir. Sifilis bulaşabilir. Latent virusların (CMV, EBV, vb) immünsuprese hastalara ciddi bulaş riski vardır. Dikkatli bağışçı seçimine rağmen viral bulaş (hepatit, HIV, vb) mümkündür, nadir durumlarda protozoal bulaş da olabilir. Kanın bakteriyel kontaminasyonuna bağlı sepsis, post-transfüzyon purpura, sık kullanılan hastalarda hidroksi etil nişasta birikimi, TRALI görülebilir.

**Bağışçıdaki zararları:** Aferez nedeniyle; kan almaya bağlı hematom, tromboz, sinir yaralanması, bayılma, sitrat kullanımına bağlı intoksikasyon, bulantı ve bayılma görülebilir. Diğer yandan; volüm genişletici gibi rol oynayan HES alan bağışçılarda genişlemiş dolaşım hacmi nedeniyle periferik ödem ya da baş ağrısı görülebilir. HES'in birikerek kaşıntı ve alerjik reaksiyona neden olması da mümkündür. Kortikosteroidlere bağlı hipertansiyon, diyabet, katarakt ve peptik ülser görülebilir. G-CSF'ye bağlı olarak ise en sık görülen kısa dönem komplikasyon kemik ağrısıyken, nadir olarak dalak rüptürü ve akciğer yaralanması da oluşabilir. [1]

#### **Kaynaklar**

1. Council of Europe. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*. 18th ed. Strassbourg: Council of Europe Publishing; 2015.
2. Hillman RS, Kenneth AA: *Blood Component Therapy*. In: *Hematology in Clinical Practice*. 3rd ed. 2002, 407-16.
3. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB, et al. *Whole Blood Transfusion*. *Mil Med*. 2018;183(suppl 2):44-51.
4. Goodnough LT, Panigrahi AK. *Blood Transfusion Therapy*. *Med Clin North Am*. 2017;101:431-47.
5. Osterman JL, Arora S. *Blood Product Transfusions and Reactions*. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:1159-70.
6. Basu D, Kulkarni R. *Overview of blood components and their preparation*. *Indian J Anaesth*. 2014;58:529-37.

7. Shaz B, Hillyer C, Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis Clinical and Laboratory Aspects 3rd edition*. New York: Elsevier; 2018.
8. Schmidt AE, Refaai MA, Kirkley SA, Blumberg N. Proven and potential clinical benefits of washing red blood cells before transfusion: current perspectives. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* 2016;4:79–88.
9. Ertuğrul Öriç N, Yenicesu İ, editörler. *Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi* 2016.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı *Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi* 2011.
11. Ar C. Trombosit Transfüzyonu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi No:44, 2005;151-161*.

# 20

## POSTOPERATİF ANTİTROMBOSİT ve ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ YÖNETİMİ

*Evren Özçınar - Mehmet Ali Astarçioğlu*

Erişkin kalp cerrahisinde uygun olarak tanımlanmış hasta gruplarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için antitrombotik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların klinik sonuçları altta yatan sebeplerin tedavisine bağlıdır. <sup>[1]</sup> Kalp cerrahisinde optimal perioperatifve uzun dönem başarının anahtarı tıbbi tedavidir. Tıbbi tedavi erişkin kalp cerrahisini üç farklı evrede etkilemektedir: Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif. <sup>[2]</sup> Postoperatif evre, yeniden veya ilk kez tedavinin başlandığı dönemdir. İskemik olayların önlenmesi, aritmilerden korunmak ve tromboembolik olayların önüne geçilebilmesi için antitrombosit ve antikoagülan tedavi çok önemlidir. <sup>[3]</sup>

### ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

Antikoagülanlar ve antitrombositler ile antitrombotik tedavi, tromboembolik komplikasyon riskini azaltırken, intraoperatif ve postoperatif kanama komplikasyonunu arttırmaktadır. Tromboemboli ve kanama için risk değerlendirmesi bireysel olarak ele alınıp, hastanın durumu (elektif, acil veya çok acil), görüntüleme sonuçları ve tıbbi tedavi durumu dikkate alınarak yapılmalıdır. <sup>[4]</sup> Planlanmış cerrahi girişimin kalp ekibi toplantısı sonucunda ele alınması önerilir. Multidisipliner karar alma mekanizması ile kalp ekibinin, iskemik ve kanama riskine bağlı olarak, kalp cerrahisi operasyonu yapılacak hastanın preoperatif antitrombotik tedavisinin kesilmesi için en uygun zamanı kararlaştırması şiddetle önerilir.

### ANTİTROMBOSİT TEDAVİ

#### *Asetilsalisilik Asit Monoterapisi*

Asetilsalisilik asit (ASA) akut ve kronik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Kalp cerrahisi sonrası ASA kullanımı ile ilgili ilk randomize çalışmalar 1970'lerin sonlarında başlamıştır ve bugün itibarıyla 30 yıldan fazla bir sürede birçok sonuçlar elde edilmiştir. Konuyla ilgili ilk çalışmalar ASA'nın postoperatif dönemde kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir. Ancak geç uygulama nedeniyle (ameliyattan en az üç gün sonra) greft açıklığı açısından bir yarar gösterilememiştir. Cerrahiden sonraki ilk saatlerde uygulanmasını değerlendiren kontrollü çalışmalar daha sonraları yapılmış; erken ve geç dönemde greft açıklığını anlamlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir. Geniş bir prospektif gözlemsel çalışmada, koroner arter baypas greftleme (KABG) işlemi sonrası 48 saat içinde ASA başla-

nan hastalar ile almayan hastalar karşılaştırıldığında, ASA alan grupta mortalite oranı %1,3 iken almayan grupta mortalite oranı %4,0 (ASA+/ASA-, p<0.001) saptanmıştır. [5] Yedi çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemenin sonuçları ise KABG sonrası 6 saat içinde ASA başlanması kanama sıklığını arttırmadan daha iyi greft açıklığı sağladığını göstermektedir. [6] Sonraki çalışmalar ise greft açıklığı üzerine yararlı etkilerinin yanı sıra baypas cerrahisi sonrası gelişen olumsuz klinik olaylarda azalma sağladığını göstermiştir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda uzun süreli aspirin tedavisinin miyokart enfarktüsü, inme riskini azalttığı ve iskemik komplikasyonları önlediği bilinmektedir, ancak kanama komplikasyonu riskini arttırmaktadır. [4]

Bu nedenle, ASA'nın tüm KABG işlemi geçiren hastalara kanama ile ilgili şüphe ortadan kalkar kalkmaz, cerrahiden sonraki ilk 24 saat içinde (mümkünse ilk 6 saat içinde), günlük 81-325 mg dozlarında verilmesi önerilir. Greft tıkanması ve olumsuz kardiyak komplikasyonları azaltmak için de ömür boyu devam edilmesi gereklidir. KABG sonrası tekli antitrombosit tedavi alan hastalarda, ASA direncini önlemek için düşük bir aspirin dozu (günlük 81 mg) yerine daha yüksek bir aspirin dozu (günlük 325 mg) düşünülmelidir, ancak faydası tam olarak belirlenememiştir.

### *İkili Antitrombosit Tedavi*

ASA ve P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörleri (klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel) ile uygulanan ikili antitrombosit tedavi (İATT), sadece ASA tedavisine göre akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda trombotik komplikasyon riskini azaltır. [7-9] Klopidogrel yerine daha güçlü üçüncü kuşak P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörlerinden biri (tikagrelor veya prasugrel) kullanıldığında kanama komplikasyonu olasılığı artsa da trombotik komplikasyon riski daha azalır. [8-10]

Cerrahi sonrası yeniden ilaca başlama konusunda güncel kılavuzlar AKS'li tüm hastalarda revaskülarizasyon tedavisinden bağımsız olarak İATT tedavisini önermektedir. [1,2,11] Bu kılavuz önerisi KABG işlemi veya diğer koroner dışı kalp operasyonu uygulanacak hastalarda da kullanılabilir. Aynı zamanda, KABG işlemi sonrası İATT tedavisi mortalite riskini azaltmakta ve daha iyi greft açıklığı sağlamaktadır (OR 0.59; %95 CI 0.43-0.82). [12,13]

İATT kullanımının faydası, örneğin mortalite oranlarında %50'den fazla azalma, AKS'li hastalarda kararlı angina pektorisli hastalara göre daha fazladır ve klopidogrel'den daha potent etkiye sahip P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörlerinde daha fazla gözlenmektedir. [12-16] AKS'li hastalarda KABG sonrası İATT, kanama açısından güvenilir olduğu düşünüldüğü anda yeniden başlanmalıdır. Preoperatif dönemde ikili tedavi almayan hastalarda KABG sonrası rutin İATT başlanmasını destekleyen güncel bir kanıt bulunmamaktadır. Buna karşılık, koroner endarterektomi veya off-pump cerrahiye bağlı yüksek iskemi riski olan hastaların postoperatif dönemde İATT almaları önerilmektedir.

Yeniden İATT tedavisine başlamak için en uygun zamanlama cerrahi kanama açısından güvenilir olduğu düşünülen en erken zamandır. Yüksek iskemi riskli bir hastada, P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü tedavisine cerrahi sonrası 48 saat içinde yeniden başlanmalıdır. İskemi riskinin düşük

olduğu durumlarda ise P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü tedavisine postoperatif 3-4. günde başlanması güvenilir olarak değerlendirilebilir. (Ör. stent yerleştirilme zamanı >1ay veya stentleme işlemi gerçekleştirilmemiş AKS hastaları).<sup>[15,17]</sup>

Yakın zamanda koroner stent yerleştirilmesi (bir ay içerisinde) sonrası İATT uygulanan ve kalp cerrahisi sonrası postoperatif kanama olasılığı olmayan hastalarda P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörlerine başlanması önerilmektedir. Bu sürenin operasyon sonrası 48 saati geçmemesi ve önerilen tedavi süresi tamamlanana kadar İATT'ye devam edilmesi gerekmektedir.

P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> grubu ilaç seçiminde, prasugrel geçici iskemik atak veya inme öyküsü olan hastalarda tercih edilmemelidir.<sup>[10]</sup> İATT uygulamasında günlük ASA dozunun 81 mg olması önerilir. Üçlü tedaviye geçileceği zaman, hasta yakından izlenmeli, mümkün olduğunca tedavi süresi kısa tutulmalıdır. Üçlü tedavide, antikoagülasyon için hedef INR 2,0-2,5 düzeyinde tutulmalıdır. Uzun süreli tedavi için P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitörü olarak klopidogrel tercih edilir. İATT alırken AKS geçiren ve KABG uygulanan hastalarda, postoperatif İATT süresi 12 aya kadar devam edilmelidir.

## ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ VE KÖPRÜLEME

Kalp kapağı değişimi veya onarımı antitrombotik tedaviyi gerektirmektedir. En iyi antitrombotik tedavi stratejisi ve süresinin bilimsel kanıtları yetersizdir.<sup>[18]</sup>

### *Mekanik Protez Kapaklar*

Mekanik kapak yerleştirilecek hastaların yaşam boyu INR düzeyi takibi ile ayarlanacak vitamin K antagonisti (VKA) tedavisine gereksinim vardır.<sup>[19,20]</sup> Fraksiyonlanmamış heparin (UFH) ve VKA ile antikoagülan tedavisine postoperatif birinci günde başlanır ve tedavi dozundaki INR düzeyine kadar devam edilir. Ancak, koagülasyon durumu ve olası kanama olaylarına dikkat edilmesi gerekir. Kanama profilinin bozuk olduğu durumlarda, VKA tedavisine hasta koşullarının güvenilir olduğu durumda, tercihen 48 saat içinde başlanmalıdır. Preoperatif köprülemede olduğu gibi, mekanik kalp kapağı yerleştirilmesi sonrası tek kabul edilmiş yöntem intravenöz yolla UFH tedavisidir.<sup>[21]</sup> Subkütan DMAH ile köprüleme, lojistik ve fiyat avantajı nedeniyle yaygın bir şekilde hastane protokollerine girmiştir.<sup>[22,23]</sup> INR düzeyi için etkin tedavi aralığı elde edilince köprüleme sonlandırılır. Mekanik protez kapak yerleştirilen hastalarda INR hedefi hasta özelliğine (Ör. önceki tromboz öyküsü ve AF) ve protez trombojenitesi ve yerleştirilme yerine (aort, mitral veya triküspit) göre değişmektedir.<sup>[24]</sup> Mediyen hedef INR düzeyi 2.5 (2.0-3.0 aralığı) tromboemboli için ek risk faktörleri bulunmayan aort kapak protezi için önerilir.<sup>[24,25]</sup> Risk faktörleri olan hastalarda (Ör. AF, venöz tromboemboli, hiperkoagülabilité ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%35) ve/veya mitral/triküspit kapak protezinde (mediyen hedef INR>3.0) daha yüksek INR düzeyleri amaçlanır. RE-ALIGN (the Randomized, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran in Patients after Heart Valve Replacement) çalışması dabigatran ile VKA kullanımının mekanik kalp kapağı hastalarındaki güvenilirliği ve etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır.<sup>[26]</sup> Ancak, çalışma dabigatran grubunda majör kanama ve tromboembolik

komplikasyon risklerinin artmasına bağlı olarak erken dönemde sonlandırılmıştır. Bu yüzden, direkt oral antikoagülan (DOAK) tedavisinin mekanik kalp kapağı olan hasta grubunun tedavisinde günümüz kanıtlarına göre herhangi bir rolü olmadığı grlmştir.

Eşlik eden aterosklerotik hastalığı olan olgularda, düşük doz ASA (75-100 mg) ile VKA'nın birlikte kullanımı, kanıtlar sınırlı olmasına rağmen düşünülebilir, ancak yüksek kanama riski olan protez kapak hastalarında ASA kullanılmasına tedbirli yaklaşmak gerekir. [27] Mekanik kapağı olan ve İATT için kesin endikasyon taşıyan (r. yeni geirilmif stent yerleşimi veya AKS olayı) hastalara l oral antitrombotik tedavi gerekir. Kısa süre (bir ay) VKA, düşük doz ASA ve klopidogrel kombinasyonu verilir, ASA veya klopidogrel'den biri kesilerek tedaviye devam edilir. [24] Tikagrelor'un ve prasugrel'in tedavisi güvenlik kaygıları nedeniyle bu tip l uygulamada önerilmez. [24]

### *Biyolojik Protez Kapaklar*

Aort pozisyonuna biyoprotez kapak yerleştirilmesi sonrası erken dönem optimal antikoagülasyon stratejisi hala tartışılmaktadır. VKA veya tek başına ASA ile antitrombotik tedavi postoperatif ilk 3 aylık dönemde düşünülmelidir. STS (Society of Thoracic Surgery) Erişkin Kalp Cerrahisi veritabanından yapılan geniş ölçekli bir alışma, ASA veya VKA ile tek başına yapılan 3 aylık tedavilerin birbirine yakın ölüm, emboli ve kanama oranlarını yayınlamıştır. Kombine ASA ve VKA tedavisinde ölüm ve emboli oranlarını belirgin olarak azaltsa da kanama oranı belirgin olarak artmıştır. [28] Mitral ve triküspit kapağa biyoprotez yerleştirilen tüm hastalarda 3 ay VKA tedavisi önerilmektedir. Risk faktörü olmayan biyoprotezlerde VKA tedavisi 3 aydan sonra kesilmeli ve sadece aspirin ile devam edilmelidir.

### *Kapak Onarımı*

Kapak koruyucu aort kök cerrahisi, mitral veya triküspit kapak onarımı sonrası ilk 3 ay VKA ile oral antikoagülasyon, güçlü kanıtlar bulunmasa da önerilmektedir.

### **Transkateter Aort Kapak Yerleştirilmesi**

Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) işleminden sonra İATT veya oral antikoagülan tedavinin seçimi birçok faktöre bağlıdır:

1. Kapak yerleştirilmesi protrombotik ortama neden olması
2. TAVİ yapılan hastaların yüzde 30'unda daha önce stent implantasyonu uygulanmış olması
3. Yaşlı hasta popülasyonu, sıklıkla ek komorbiditelerin varlığı ve kanama için yüksek riskli hasta grubu olması

İATT, TAVİ sonrası kullanılan en yaygın antitrombotik tedavi stratejisidir ve hastaların %60'ında uygulanmaktadır. TAVİ işlemi sonrası hastaların %20'sine VKA tedavisi uygulanmaktadır. [29,30] Bununla birlikte, antitrombotik tedavi almakta olan TAVİ hastalarında, işlemden hemen sonra izlenebilen ve sadece oral antikoagülan tedavi ile geri döndürülebilen subklinik kapak trombozu da ciddi bir klinik sorundur. [31,32] Günümüzde genel görüş, antikoagülasyon için bir endikasyon olmadığı durumlarda TAVİ işleminin hemen ardından İATT başlanmasıdır.



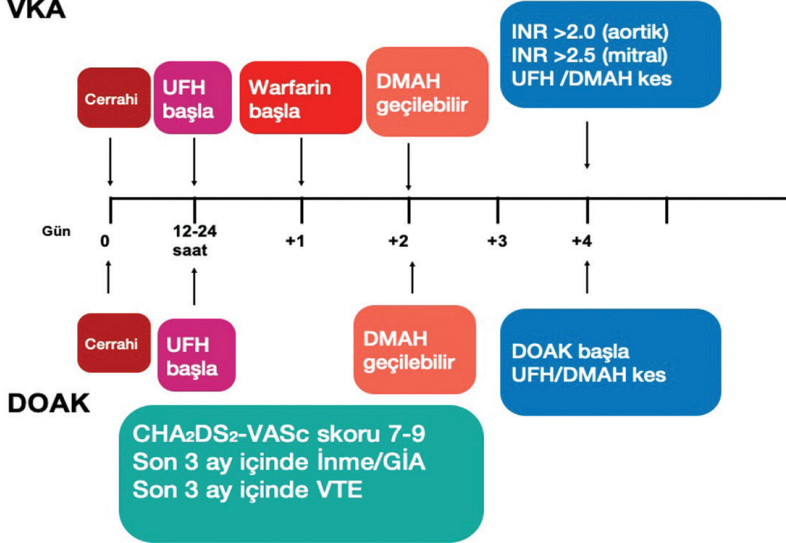
## Genel Öneriler

Kapak replasmanı veya onarımı dışında bir preoperatif DOAK endikasyonu bulunan hastada kalp cerrahisi operasyonu gerçekleştirilmesi planlanıyorsa, VKA veya DOAK tedavi dozu preoperatif dönemdeki gibi cerrahi sonrası yeniden başlanmalıdır. Preoperatif dönemde köprüleme endikasyonu olan hastalarda, postoperatif mekanik protez kalp kapağında kullanılan yöntemle köprüleme yapılmalıdır. VKA tedavisinin tersine, cerrahi sonrası DOAK tedavisine yeniden başlanacağı zaman, daha hızlı antitrombotik etki ve kanama riski artabileceğinden daha temkinli olmalıdır. [33, 34]

Postoperatif dönemde köprüleme ve oral antikoagülasyona (yeniden) başlama (Resim 1) (Kanama riski ortadan kalktığı durumlarda)

- Postoperatif dönemde köprüleme endikasyonu olan hastalarda, cerrahi sonrası 12-24 saatte UFH tedavisine başlanmalıdır.
- DMAH tedavisinin, UFH tedavisine alternatif köprüleme stratejisi olarak kullanılması uygundur ve cerrahiden 24-48 saat sonra başlanmalıdır.
- VKA tedavisine postoperatif 1.günde (yeniden) başlanmalıdır.
- Cerrahi sonrası DOAK tedavisine başlanmasının 72 saate kadar ertelenmesi uygundur.

### VKA



Resim 1: Postoperatif antikoagülan tedavi uygulama çizelgesi. UFH: anfraksiyone heparin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, DOAK: Direkt oral antikoagülan, GİA: Geçici iskemik Atak, VTE: Venöz tromboemboli.

## **Mekanik Protez Kalp Kapaklarında**

- Tüm hastalara VKA tedavisi yaşam boyu oral antikoagülasyon tedavisi olarak uygulanmalıdır.
- DOAK tedavisi mekanik kalp kapağı protezi olan hastalara önerilmez.
- Eşlik eden aterosklerotik hastalıklarında VKA tedavisine düşük doz ASA (75-100 mg/gün) eklenmesi önerilir.
- Yeterli INR düzeyi sağlanmasına rağmen tromboemboli gelişen durumlarda yaşam boyu düşük doz ASA (75-100 mg/gün) tedavisinin VKA tedavisine eklenmesi önerilir.
- Üçlü tedavinin [VKA+ASA(75-100 mg/gün)+klopidogrel(75mg/gün)] ancak 1 ay süre ile (yakın zamanlı stent yerleştirilmiş veya AKS sonrasında) kullanımı ve ardından VKA ve düşük doz ASA (75-100 mg/gün) veya klopidogrel (75mg/gün) ile devam edilmesi önerilir.
- INR düzeyi kontrolünün hastanın kendisinin yapması için eğitim ve kalite kontrolünün sağlanması uygundur.

## **Biyoprotez Kapak**

- Başka sebepler ile antikoagülasyon endikasyonu bulunan hastalarda cerrahi veya transkateretery yolla yerleştirilmiş biyoprotez kalp kapaklarının yaşam boyu oral antikoagülasyon ile tedavisi önerilir.
- Aort kapak biyoprotezinin cerrahi olarak yerleştirilmesinin ardından ilk 3 aylık dönemde oral antikoagülasyon tedavisinin uygulanması düşünülebilir.
- Kapak koruyucu aort cerrahisi veya aort kapak protezinin cerrahi yerleştirilmesi sonrası ilk 3 ay düşük doz ASA(75-100 mg/gün) kullanılması makuldür.
- Mitral veya triküspit kalp kapak onarımı veya biyoprotez kalp kapağı replasmanı sonrası ilk 3 ay VKA tedavisi ile oral antikoagülasyon verilmesi makuldür.

## **TAVİ**

- Diğer nedenlerle OAK tedavi ihtiyacı olmayan hastalarda, TAVİ işlemi sonrası ilk 3-6 ay İATT, ardından yaşam boyu ASA tedavisi uygulanması makuldür.
- Kanama açısından yüksek riskli hastalarda TAVİ işlemi sonrası ASA ile monoterapi uygulanması düşünülebilir.

## **Diğer endikasyonlar**

Preoperatif oral antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda kalp cerrahisi operasyonu yapılması gerektiğinde, VKA veya DOAK tedavisi cerrahi sonrası preoperatif tedavi stratejisine göre düzenlenmelidir.

## Kaynaklar

1. Sousa-Uva M, Head SJ, Mlojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:5–33.
2. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517–92.
3. Niebauer J. Is there a role for cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting? Treatment after coronary artery bypass surgery remains incomplete without rehabilitation. *Circulation* 2016;133:2529–37.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71–86.
5. Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309–17.
6. Musleh G, Dunning J. Does aspirin 6 h after coronary artery bypass grafting optimise graft patency? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2003;2:413–5.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
10. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH et al. Bleeding complications with the P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933–44.
11. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761–81.
12. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, Latter DA, Ruel M, Gupta M et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* 2015;15:112.
13. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013;28:109–16.

14. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–84.
15. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388–96.
16. van Diepen S, Fuster V, Verma S, Hamza TH, Siami FS, Goodman SG et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin monotherapy in diabetics with multivessel disease undergoing CABG: FREEDOM insights. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:119–27.
17. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37:189–97.
18. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285–91.
19. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:234S–64S.
20. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. The task force on patient blood management for adult cardiac surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53:79–111.
21. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084–93.
22. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507.
23. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015;19:203.
24. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.
25. Jones HU, Muhlestein JB, Jones KW, Bair TL, Lavasani F, Sohrevardi M et al. Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports. *Circulation* 2002;106(12 Suppl 1):119–22.

26. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Werf FV. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206-14.
27. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.
28. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.
29. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.
30. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003;89:527-30.
31. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:616-64.
32. Iung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J* 2014;35:2942-9.
33. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
34. Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Munoz-Garcia AJ, Nombela-Franco L, Cheema A, Kefer J et al. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1706-17.



# 21

## PEDİYATRİK HASTALARDA KAN YÖNETİMİ

*Arda Özyüksel - Filiz İzgi Coşkun*

### *GİRİŞ*

Pediyatrik kalp cerrahisinde (PKC) kanama komplikasyonları ve transfüzyon ihtiyacı erişkin hasta popülasyonuna göre daha fazla görülmekte olup bu farkın oluşmasında birçok faktörün etkisi mevcuttur:

1. **Gelişimsel faktörler:** vücut ağırlığı, gestasyonel yaş, hemostatik sistemin immatür olması,
2. **Fizyolojik faktörler:** tanı, siyanoz – intrakardiyak şant olup olmadığı, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans dengesi, komorbiditeler, ek sistemik/genetik hastalıklar,
3. **Uygulanan cerrahi prosedür ve kardiyopulmoner baypas (KPB) ile ilgili faktörler:** hemodilüsyon, koagülasyon faktör konsantrasyonlarındaki değişimler, cerrahi işlemin tü-rü-kompleksitesi ve süresi.

Tüm bu faktörler ile ilgili her merkezin kendine uygun geliştirdiği farklı perioperatif yönetim stratejileri mevcuttur. Günümüzde pediyatrik kalp cerrahisi yapan merkezlerin sayısı giderek artmakta olup, transfüzyon ve hasta kan yönetimi ile ilgili genelleme yapmak oldukça zorlaşmaktadır. Ayrıca pediyatrik literatüre baktığımızda ise bu konuyla ilgili gözlemsel ve yüksek dereceli kanıtlar da yetersizdir. Pediyatrik kalp cerrahisi geçiren hastalar için transfüzyon eşik değeri olarak kabul edilecek hemogloblin seviyesi çok net değildir. <sup>[1]</sup> Gerçekten de masif kanama veya şiddetli anemi gibi durumlarda kan transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir. Ancak, kan ve kan ürünü transfüzyonuyla olumsuz sonuçlar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. <sup>[2,3]</sup> Elde edilen bu veriler sonucunda kalp ameliyatı geçiren çocuklarda kan ürünü transfüzyonunu asgariye indirmenin yararlı olacağı çok nettir.

Transfüzyon; enfeksiyon, hemoliz, alerjik reaksiyonlar, postoperatif akciğer problemleri ve uzamış mekanik ventilasyon, graft-versus-host reaksiyonları ve immünmodülasyon gibi hem immün hem de immün olmayan birçok yan etkiye yol açabilmektedir. Pediyatrik yaş grubunda önemli bir farklılık da reoperasyonların sık olması ve çok sayıda kan ve kan ürününe maruz kalma sonrası oluşan allosensitizasyonun, ileride kalp naklinin söz konusu olması durumunda daha uzun bekleme süresi, artmış transplant öncesi ve sonrası artmış mortalite ile olan ilişkisidir.

Yukarıda bahsedilen tüm parametreler göz önüne alındığında hasta popülasyonları, uygulanan cerrahi yöntemler, KPB ve diğer preoperatif, intraoperatif ve postoperatif stratejilerdeki

farklılıklar sebebiyle merkezler arasında net bir görüş birliği ve kuvvetli kanıta dayalı algoritmalar oluşturulması zordur. Bu bölümde, başlığın amacına yönelik olarak, patofizyolojik özellikler üzerinde durulmayıp konjenital kalp cerrahisi hastalarındaki kan yönetimi ile ilgili literatürdeki öneriler sunulacaktır. Konunun sadeleştirilmesi ve özetlenebilmesi amacıyla bu öneriler 3 ana başlık altında incelenecektir: (i)preoperatif, (ii)intraoperatif ve (iii)postoperatif kan yönetimi. Tablo-1’de bu üç başlık altında incelenecek konuların özeti maddeler halinde sunulmaktadır.

### **Preoperatif**

- Otolog kan transfüzyonu
- Eritropoietin tedavisi

### **İntraoperatif**

- KPB hatlarında ve kan örneklerindeki kan hacminin en aza indirilmesi
- Akut normovolemik hemodilüsyon
- Antifibrinolitikler
- Retrograd otolog priming
- Mini devreler
- Mikropleji
- Ultrafiltrasyon
- Vakum destekli venöz drenaj
- KPB yüzey modifikasyonları
- Cell-saver (Ototransfüzyon) kullanımı
- Koagülasyon sağlayan ajanlar
- Topikal hemostatik ajanlar

### **Postoperatif**

- Transfüzyon algoritmaları
- Koagülasyon testleri
- Kan örneklerinde en az hacim kaybı
- Antifibrinolitik ajanlar
- Rekombinant koagülasyon faktörleri

Tablo-1: Pediatrik Kalp Cerrahisi Olgularında Kan Yönetim Stratejileri



## I. PREOPERATİF KAN YÖNETİMİ

Preoperatif planlamada detaylı anamnez, hasta risk faktörlerini değerlendirmesi, kanama ve pıhtılaşmayı etkileyecek tüm detayların sorgulanması önemlidir. Preoperatif anemi, demir eksikliği ve koagülopati testleri yapılmalı ve olası sorunlar mümkün olduğu ölçüde cerrahiden önce düzeltilmelidir. Tüm bu değerlendirmeler yetişkin kalp cerrahisiyle benzerlik gösterir ve aynı prensipler geçerlidir. Kalp cerrahisi geçirecek çocuklarda aneminin preoperatif dönemde değerlendirilmesi ve hemoglobün (Hb) – hematokrit (Hct) değerlerinin optimizasyonu mantıklı bir hedeftir. Kalp ameliyatı geçiren çocuklarda anemi ve taburculuk arasındaki ilişkiyi doğrulamak için KPB öncesi Hb konsantrasyonlarını optimize etmek doğru bir karardır. Bunun postoperatif sonuçlar üzerindeki etkisini ayırt etmek için preoperatif stratejileri daha iyi tanımlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, preoperatif anemi tanı ve tedavisine, multidisipliner yaklaşım (anestezi, çocuk kardiyoloji, çocuk kalp cerrahisi, yoğun bakım, pediatrik) önem taşımaktadır.<sup>[4-8]</sup> Elektif ameliyat planlanan hastalarda aneminin preoperatif değerlendirilmesi ile ilgili öneriler Tablo-2'de görülmektedir.

- Kanama/pıhtılaşma bozuklukları için detaylı tıbbi sorgulama, aile hikayesi
- Rutin laboratuvar testleri (biyokimya, idrar analizi, EKG, vb.)
- Hemogram (trombosit sayısı, MCV, MCHC, vb.)
- Hemogramda anormal durum varsa ileri tetkikler (demir, demir bağlama, ferritin, gerekirse periferik yayma, retikülosit sayısı, vb.)
- aPTT, INR, PT
- Von Willebrand antijeni/aktivitesi (yüksek riskli ve şüpheli olgularda)
- Hb <13 gr/dL ise demir ve vitamin (A, C, K, folik asit, B12) desteği
- Hb <12 gr/dL ise 600 ü/kg eritropoietin
- Menoraji varsa kontraseptifler (depo progesteronlar ile siklus baskılanması)
- İhtiyaç durumunda ileri tetkikler/pediatrik hematoloji konsültasyonu

Tablo-2: Elektif vakalarda preoperatif aneminin değerlendirilmesi için öneriler

Otolog kan alınması 3 yaş ve/veya 15 kg üzeri hastalarda sedasyon altında femoral veya eksternal jugüler venden 10 cc/kg flebotomi ve uygun kristalloid veya kolloid sıvı ile hacim kaybının replasmanı şeklinde uygulanabilir. Otolog kan, sitrat-fosfat-dekstrozu-adenin (CPDA) solüsyonunda 3 haftaya kadar bekletilebilir. Bu uygulama ile ilgili yeterli veri olmasının yanı sıra, cerrahiden en geç 7-10 gün öncesinde otolog kan alımı tamamlanmış olmalıdır. Bu uygulama ile birlikte ya da bağımsız olarak 300-600 U/kg rekombinant eritropoietin de uygulanabilir.

Preoperatif dönemde dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri hastanın daha önce geçirdiği operasyon ya da başka bir sebeple kullanmakta olduğu oral antikoagülan ve/veya antitrombosit ajanlardır. Özellikle pediatrik yaş grubunda yeterli kanıt olmamasına karşılık warfarin kullanan hastalarda INR değerinin tercihen 1.6 – 2 düzeyine gerilemesi, gerekirse bu dönemde heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin preparatları ile köprüleme sağlanması, aspirin kullanan hastalarda ise aspirin kesildikten sonra 5–7 gün beklenmesi sık kullanılan yaklaşımlardır.

## II. İNTRAOPERATİF KAN YÖNETİMİ

### 1. Cerrahi Teknik ve Topikal Hemostaz

Perioperatif kanamanın en öncelikli sebeplerinden biri kuşkusuz yeterli cerrahi hemostazın sağlanamamış olmasıdır. Özellikle redo vakalar, siyanotik hastalar ve yenidoğan grubunda dikkatli kanama kontrolü büyük önem taşır. Bununla birlikte Gelfoam, Floseal, Fibrin yapıştırıcı ve Sargicel gibi topikal hemostatik ajanlar da pediatrik kalp cerrahisinde kullanılabilir. Ancak bu ajanların etkinliği kanıtlamak için literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

### 2. Kardiyopulmoner Baypas Stratejileri

**a. Hemodilüsyon/hedef hematokrit değeri:** KPB uygulamalarının tarihsel gelişim sürecinin ilk dönemlerinde kan gereksinimlerini azaltmak; mikro dolaşımı ve dolayısıyla doku perfüzyonunu sağlamak amacıyla erişkin kalp cerrahisi hastalarında hemodilüsyonun yararlı olduğu düşünülmüştür. Bu öngörü ile yıllar boyunca Hct değerlerinin ameliyat sırasında %15 – 20'lere düşmesine müsaade edilmiştir. Ancak takip eden süreçte, pediatrik yaş grubunda postoperatif kognitif fonksiyonların önemli ölçüde etkilendiği saptanmıştır. <sup>[9]</sup> Literatürdeki randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ışığında pediatrik yaş grubunda nörokognitif gelişimin olumsuz etkilenmemesi için intraoperatif hedef Hct değerinin >%25 olması önerilmiş ancak diğer değişken parametreler sebebiyle (pH stratejisi, debi, yaş, tanı, vb.) net 'güvenli' bir Hct değeri belirlenememiştir. <sup>[10-15]</sup> Ancak yapılan retrospektif bir çalışmada, çocuklarda transfüzyon endikasyonunun profilaktik ve terapötik olmasına bağlı sonuçları karşılaştırılmış; terapötik transfüzyon uygulanan çocukların, aşırı hemodilüsyonu önlemek için profilaktik transfüzyon uygulanan çocuklara kıyasla anlamlı oranlarda postoperatif morbidite ve mortaliteye sahip oldukları belirlenmiştir. <sup>[16]</sup> KPB ve prime ile ilişkili hemodilüsyonun derecesi ne kadar yüksek olursa, kan transfüzyon uygulamaları için gereklilik de o ölçüde artar. <sup>[17]</sup> Hemodilüsyonu azaltmanın bir yolu da kullanılan hatların ve prime hacminin azaltılması ve 'minyatür' devreler kullanılmasıdır. Bu sayede trombosit aktivasyonunda azalma ve enflamatuvar süreçte gerileme sağlanabildiği gibi vücut ağırlığı 4–5 kg ve üzerinde olan hastaların büyük çoğunluğunda kansız prime ile cerrahi yapılabilmektedir. <sup>[18-20]</sup>

**b. Hemokonsantrasyon teknikleri:** Konvansiyonel ultrafiltrasyon (KUF) teknikleri (sürekli ve zero-balance UF) hastanın dolaşımındaki fazla sıvıyı uzaklaştırarak ve bununla birlikte hemodilüsyonu geri döndürerek KPB sırasındaki sıvı dengesini sağlar. Ancak KUF, KPB rezervuar hacmine ihtiyaç duyar ve yeterli seviyede hacim yoksa yapılamaz. Bu nedenle, KPB'nin sonlandırılmasından sonra uygulanabilen modifiye ultrafiltrasyon (MUF), maksimum hemokonsantrasyona izin verir ve erken dönemde transfüzyon ihtiyacını azaltabilir. [21,22] 15 kg ve altındaki pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen ve KUF ile MUF tekniklerini karşılaştıran bir RKÇ sonucunda standart bir sıvı hacmi geri alındığında, her iki yöntemin birbirlerine üstünlüğünün olmadığı sonucuna varılmıştır. [23] Literatürde her iki teknikle de ilgili farklı görüşler mevcut olup her ikisinin de güvenle uygulanabileceği görüşü hakimdir. [24,25]

**c. Prime sıvıların içeriği:** Prime volümüne kan ilave edip etmeme kararı, yapılacak cerrahinin türü, hastanın yaş ve vücut ağırlığının yanı sıra preoperatif ve KPB'de hedeflenen Hb değerine göre değerlendirilir. Eritrosit süspansiyonu (ES) ve taze donmuş plazma (TDP) ya da taze tam kan kullanılabilir. Bağış sonrası 48-72 saat içerisinde kullanılan taze tam kanın özellikle preoperatif Hb değeri düşük asiyanotik hastalarda kullanımı sık uygulanan bir yaklaşımdır.

**d. Hipotermi:** Santral sinir sisteminin metabolik hızını ve ihtiyaçlarını azaltmak için kullanılan hipotermi KPB'nin temel bileşenlerinden biridir. Daha çok arkus aorta onarımını içeren cerrahi işlemlerde kullanılan derin hipotermi ve pH stat uygulaması serebral korunma için önemli bir stratejidir. [26] Özellikle orta dereceli ve derin hipotermi uygulanan vakalarda trombosit fonksiyonlarında ve koagülasyon yollarındaki enzimatik aktivitede fonksiyon bozuklukları olması ve KPB süresinin uzaması sebebiyle intraoperatif ve postoperatif kanama riskinin arttığı bilinmektedir. Normotermik KPB uygulamalarının da hipotermik KPB kadar güvenli olduğunu belirten metaanalizler mevcut olmakla birlikte literatürde kesin görüş birliği yoktur. [27-29]

**e. Cell-saver kullanımı:** Özellikle kanama ihtimali yüksek komplike vakalarda intraoperatif cell-saver kullanımı da transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılacak seçeneklerden biridir. Literatürde daha çok gözlemsel çalışmalara dayanan veriler olmakla birlikte küçük bebeklerde bu seçeneğin de etkin ve güvenli olduğuna dair görüşler mevcuttur. [30,31]

**f. KPB'de antikoagülasyon ve nötralizasyon:** KPB uygulanması sürecinde hatların trombozunun ve oluşabilecek tromboembolik komplikasyonların önlenmesi amacıyla sistemik antikoagülasyon gereklidir. Bu amaçla en sık kullanılan ajan heparindir. Aktif pıhtılaşma süresi (activated clotting time-ACT) antikoagülasyonun yeterliliğini takip etmek için en sık kullanılan parametre olsa da dolaşımdaki heparin konsantrasyonu ile ilişkili olmadığından ve özellikle ortamdaki hemodilüsyon ve hipotermiden etkilenmediği için bu konuda yetersiz olabilir. Nötralizasyonda en sık kullanılan ajan olan protamin sülfat, heparine bağlanır, onu heparin-antitrombin kompleksinden ayırır ve antikoagülasyonu tersine çevirir. Ancak, prota-

min fazlalığı da trombosit disfonksiyonu ve serin proteaz inhibisyonu yoluyla kanamayı artırabilir. Protamin dozajı genellikle ACT ve heparin konsantrasyonu ile hesaplanır ve hastanın tahmin edilen kan hacmi dikkate alınır. [32,33]

**h. Antifibrinolitikler:** Kalp cerrahisi geçiren hastalarda heparin-protamin uygulanması ve KPB'nin etkileri sonrası postoperatif fibrinolitik önemli kanama sebeplerinden biridir. Her ne kadar PKC'de kullanımı konusunda kesin görüş birliği olmasa da traneksamik asit veya ε-aminokaproik asit fibrinolyze bağlı erken postoperatif kanamada uygulanabilir. [34-36] Bu ajanlar için çok farklı uygulama dozları ve hedef plazma konsantrasyon dozları önerilmiş olup optimal doz şeması hakkında net görüş birliği bulunmamaktadır. [37-43]

**ı. Hemostaz tetkikleri:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı/uluslararası normalleştirilmiş oranı (PTZ/INR) ve fibrinojen, pıhtılaşma durumunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmakla birlikte bu testler gerek perioperatif koagülopatiyi saptamak gerek de aktif kanama durumunda rehberlik etmek üzerine tanımlanmış tetkikler olmadığından kullanımları sınırlıdır. Son yıllarda ise hemostazın değerlendirilmesi amacıyla tromboelastografi (TEG) ve rotasyonel tromboelastometre (ROTEM) kullanımı gittikçe artmaktadır. [44] Erişkin hastalarda edinilen tecrübelerin pediatrik yaş grubunda da uygulanabilirliği konusunda birçok yayın mevcuttur. [45-49]

**i. Rekombinant koagülasyon faktörleri:** Geleneksel olarak koagülasyon faktörlerinin perioperatif ve postoperatif süreçte taze donmuş plazma ile replase edilmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak erişkin kalp cerrahisinde son yıllarda 'hedefe yönelik' stratejiler ile eksik olan faktörün replasmanı popülerlik kazanmıştır. Fibrinojen konsantreleri, rekombine faktör VII gibi ürünlerin pediatrik vakalarda kullanımı ile ilgili veriler vaka bazında olup henüz net görüş birliği bulunmamakta ve trombotik komplikasyonların görülebileceği de literatürde vurgulanmaktadır. [50-56]

## Sonuç

Pediyatrik kalp cerrahisinde hastalar arası değişkenlerin çok sayıda olması ve kanıta dayalı uygulamaların sınırlı olması sebebiyle kan yönetimi konusunda kesin algoritmalarından bahsetmek pek mümkün olmamaktadır. Tablo 3'de pediatrik kalp cerrahisinde transfüzyon algoritmaları, kanama ve hemostaz ile ilgili bilgi/kanıt eksikliğinin bulunduğu başlıklar özetlenmektedir. [57] Aynı kaynaktan [57] uyarlanan düşük ve yüksek riskli iki hasta profilindeki örnek algoritma da Resim 1 ve 2'de sunulmuştur. Bilinen önemli bir gerçek gereksiz postoperatif transfüzyonun istenmeyen sonuçlarının olduğudur. Doğru hastada, doğru zamanda, doğru endikasyonla, doğru kan veya kan ürünü ve doğru dozla verilmesi ileride randomize kontrollü çalışmalar eşliğinde oluşturulacak evrensel algoritmaların geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

### **Preoperatif Değerlendirme**

- İnteroperatif ve postoperatif tromboz ve kanamayı öngörmeyi sağlayacak preoperatif özellikler neler?

### **KPB ve Antikoagölasyon**

- KPB’de etkin trombin ve plazmin baskılanması için en iyi yöntem hangisi?
- Hemostazı arttıracak anti-inflamatuar müdahaleler neler?
- En iyi antikoagölasyon monitörizasyon stratejisi hangisi?
- Antikoagölasyonun alternatif hedefleri neler?
- Tam kan kullanımı mı kan ürünlerinin replasmanı mı sonuca daha etkili?
- Farklı yaş grupları ve farklı patolojilerde ROTEM hedefleri neler?

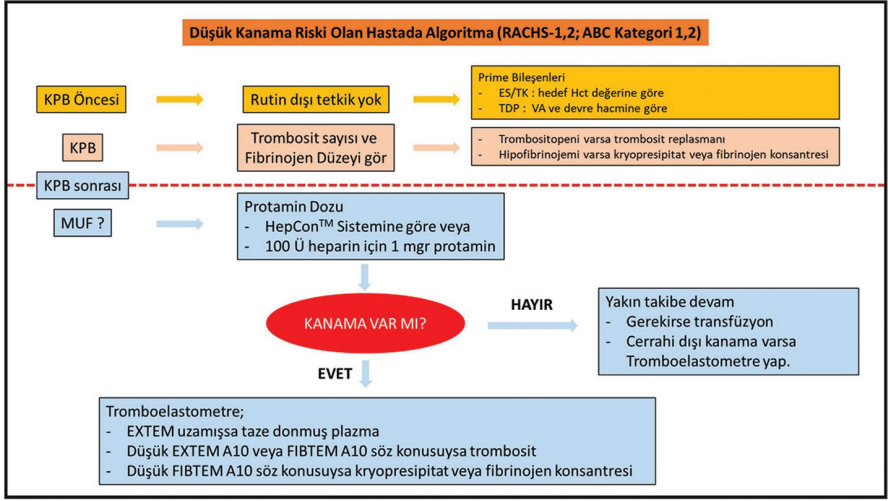
### **KPB Sonrası Yönetim**

- MUF’dan en çok fayda görecektir hasta grupları hangileri?
- Edinsel von Willebrand Hastalığı’nda desmopressin tedavisinin rolü ne?
- Yenidoğan, infant ve çocuklarda hemoglobin hedefleri ne olmalı?
- Siyanotik ve asiyanotik hastalarda hemoglobin hedefleri ne olmalı?

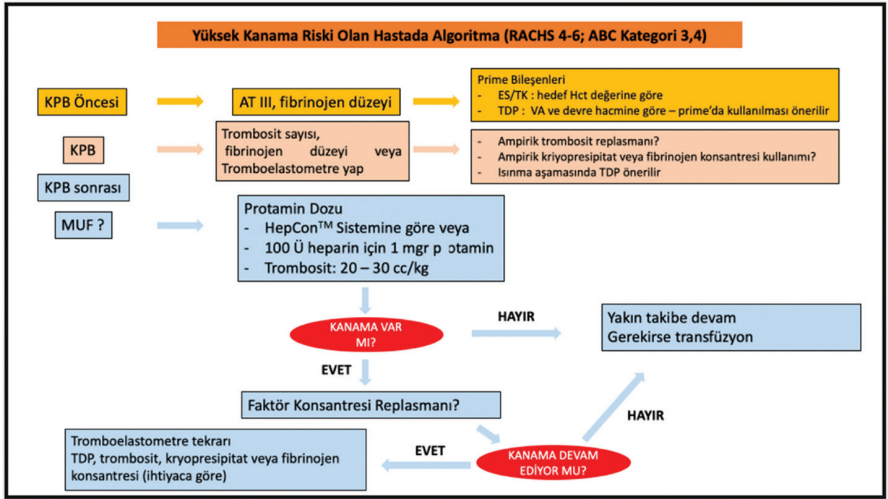
### **Klinik Kılavuz Oluşturulması**

- Uygun hemostaz sonuçlarının seçilmesi ve tanımlanması nasıl olmalı?
- Fibrinojen replasmanı taze donmuş plazma ile mi fibrinojen konsantresi ile mi yapılmalı?
- Antifibrinolitik doz uygulamaları nasıl olmalı? (Etkinlik–yan etki profili)
- Protrombin kompleks konsantrelerinin fayda–zarar dengesi nasıl ayarlanmalı?
- Faktör konsantrelerinin fayda–zarar dengesi nasıl ayarlanmalı?
- Perioperatif antitrombin-III kullanımında hedef düzey ve replasman sınırı ne olmalı?

Tablo-3: Pediatrik Kalp Cerrahisinde Transfüzyon Algoritmaları, Kanama ve Hemostaz ile İlgili Bilgi/Kamıt Eksikliği Bulunan Konular



Resim 1: Düşük Kanama Riski Olan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Hastanında Örnek Algoritma. KPB: kardiyopulmoner baypas, ES: eritrosit süspansiyonu, TK: tam taze kan, TDP: taze donmuş plazma, VA: vücut ağırlığı, MUF: modifiye ultrafiltrasyon (57 numaralı referanstan uyarlanmıştır).



Resim 2: Yüksek Kanama Riski Olan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Hastanında Örnek Algoritma. ATIII: antitrombin III, KPB: kardiyopulmoner baypas, ES: eritrosit süspansiyonu, TK: tam taze kan, TDP: taze donmuş plazma, VA: vücut ağırlığı, MUF: modifiye ultrafiltrasyon (57 numaralı referanstan uyarlanmıştır).

## **Kaynaklar**

1. Guzzetta NA. Benefits and risks of red blood cell transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:504–511.
2. Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, et al. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:910–916.
3. Redlin M, Kukucka M, Boettcher W, et al. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:537–542.
4. Chakravarthy M. Modifying risks to improve outcome in cardiac surgery: an anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth*. 2017;20:226–233.
5. Karkouti K, Wijesundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117:478–484.
6. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al; Association of Cardiothoracic Anaesthetists (ACTA). The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK—the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71:627–635.
7. Khan Z, Natarajan G, Sallaam S, et al. Association between anemia and packed cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:471–478.
8. Goobie SM, Faraoni D, Zurakowski D, DiNardo JA. Association of preoperative anemia with postoperative mortality in neonates. *JAMA Pediatr*. 2016;170:855–862 2017.
9. De Somer F, Foubert L, Poelaert J, Dujardin D, Van Nooten G, François K. Low extra-corporeal priming volumes for infants: a benefit? *Perfusion*. 1996;11:455–460.
10. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1765–1774.
11. Newburger JW, Jonas RA, Soul J, et al. Randomized trial of hematocrit 25% versus 35% during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:347–354.
12. Wypij D, Jonas RA, Bellinger DC, et al. The effect of hematocrit during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery: results from the combined Boston hematocrit trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:355–360.
13. Naguib AN, Winch PD, Tobias JD, et al. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:477–486.
14. Budak AB, McCusker K, Gunaydin S. A structured blood conservation program in pediatric cardiac surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:1074–1079.
15. Karimi M, Florentino-Pineda I, Weathered T, et al. Blood conservation operations in pediatric cardiac patients: a paradigm shift of blood use. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:962–967.

16. Willems A, Van Lerberghe C, Gonsette K, et al. The indication for perioperative red blood cell transfusions is a predictive risk factor for severe postoperative morbidity and mortality in children undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:1050–1057.
17. Richmond ME, Charette K, Chen JM, Quaegebeur JM, Bacha E. The effect of cardiopulmonary bypass prime volume on the need for blood transfusion after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1058–1064.
18. Redlin M, Huebler M, Boettcher W, et al. Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:875–881.
19. Ando M, Takahashi Y, Suzuki N. Open heart surgery for small children without homologous blood transfusion by using remote pump head system. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1717–1722.
20. Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, et al. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:284–289.
21. Karimi M, Sullivan JM, Linthicum C, Mathew A. Blood conservation pediatric cardiac surgery in all ages and complexity levels. *World J Cardiol.* 2017;9:332–338.
22. Draaisma AM, Hazekamp MG, Frank M, Anes N, Schoof PH, Huysmans HA. Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:521–525.
23. Thompson LD, McElhinney DB, Findlay P, et al. A prospective randomized study comparing volume-standardized modified and conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:220–228.
24. Golab HD, Kissler J, de Jong PL, van de Woestijne PC, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Clinical outcome and blood transfusion after infant cardiac surgery with a routine use of conventional ultrafiltration. *Perfusion.* 2015;30:323–331.
25. Kuranti N, Busangaroen P, Srimueang T, et al. Modified versus conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials comparing clinical outcome parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:861–867.
26. Luehr M, Bachet J, Mohr FW, Etz CD. Modern temperature management in aortic arch surgery: the dilemma of moderate hypothermia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:27–39.
27. Xiong Y, Sun Y, Ji B, Liu J, Wang G, Zheng Z. Systematic review and meta-analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2015;25:135–142.
28. DiNardo JA. Normothermic CPB for pediatric cardiac surgery, not ready for prime time. *Paediatr Anaesth.* 2015;25:111–112.
29. Kreuzer M, Sames-Dolzer E, Benedikt P, Mair R, Mair R. Double-arterial cannulation during aortic arch reconstruction in pediatric patients. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2018. doi: 10.1510/mmcts.2018.040.



30. Orliaguet GA, Bruyere M, Meyer PG, Blanot S, Renier D, Carli PA. Comparison of perioperative blood salvage and postoperative reinfusion of drained blood during surgical correction of craniosty-nosis in infants. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:797–804.
31. Kwak JG, Park M, Lee J, Lee CH. Multiple approaches to minimize transfusions for pediatric pa-tients in open-heart surgery. *Pediatr Cardiol.* 2016;37:44–49.
32. Gautam NK, Schmitz ML, Harrison D, et al. Impact of protamine dose on activated clotting time and thromboelastography in infants and small children undergoing cardiopulmonary baypas. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:233–241.
33. Willems A, Savan V, Faraoni D, et al. Heparin reversal after cardiopulmonary baypas: are po-int-of-care coagulation tests interchangeable? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:1184–1189.
34. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update. *Anesthesio-logy.* 2015;123:214–221.
35. Pasquali SK, Hall M, Li JS, et al. Safety of aprotinin in congenital heart operations: results from a large multicenter database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:14–21.
36. Faraoni D, Goobie SM. New insights about the use of tranexamic acid in children undergoing cardi-ac surgery: from pharmacokinetics to pharmacodynamics. *Anesth Analg.* 2013;117:760–762.
37. Faraoni D, Willems A, Melot C, De Hert S, Van der Linden P. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:781–786.
38. Faraoni D, Rozen L, Willems A, et al. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rota-tional thromboelastometry in children with congenital heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:290–297.
39. Yee BE, Wissler RN, Zanghi CN, Feng C, Eaton MP. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro. *Anesth Analg.* 2013;117:767–772.
40. Rozen L, Faraoni D, Sanchez Torres C, et al. Effective tranexamic acid concentration for 95% inhibi-tion of tissue type plasminogen activator induced hyperfibrinolysis in children with congenital heart disease: a prospective, controlled, in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:844–850.
41. Grassin-Delyle S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anest-hesiology.* 2013;118:853–862.
42. Wesley MC, Pereira LM, Scharp LA, Emani SM, McGowan FX Jr, DiNardo JA. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary baypas. *Anesthesiology.* 2015;122:746–758.
43. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults under-going cardiac surgery with cardiopulmonary baypas. *Anesthesiology.* 2014;120:590–600.
44. Perez-Ferrer A, Vicente-Sanchez J, Carceles-Baron MD, Van der Linden P, Faraoni D. Early throm-boelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015;115:896–902.

45. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270–382.
46. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology.* 2015; 122:241–275.
47. Müller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Levy JH. Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography. *Anesth Analg.* 2000;90:1324–1330.
48. Faraoni D, Willems A, Romlin BS, Belisle S, Van der Linden P. Development of a specific algorithm to guide haemostatic therapy in children undergoing cardiac surgery: a single-centre retrospective study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:320–329.
49. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015;114:91–102
50. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A; Surgical Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002066.
51. Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth.* 2016;117:41–51.
52. Galas FR, de Almeida JP, Fukushima JT, et al. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: a randomized pilot trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1647–1655.
53. Guzzetta NA, Russell IA, Williams GD. Review of the off-label use of recombinant activated factor VII in pediatric cardiac surgery patients. *Anesth Analg.* 2012;115:364–378.
54. Downey L, Brown ML, Faraoni D, Zurakowski D, DiNardo JA. Recombinant factor VIIa is associated with increased thrombotic complications in pediatric cardiac surgery patients. *Anesth Analg.* 2017;124:1431–1436
55. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363:1791–1800.
56. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, Ferraris V, Hassan N. Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery: A Review. *Anesth Analg* 2018;127(4):1002-1016.
57. Machovec KA, Jooste EH. Pediatric Transfusion Algorithms: Coming to a Cardiac Operating Room Near You. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; doi: 10.1053/j.jvca.2018.12.008.