



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PEDİYATRİK KALP CERRAHİSİNDE TROMBOELASTOGRAF**  
**KULLANIMI ve STANDART LABORATUVAR TETKİKLERİ İLE**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ASIM ESEN**

**ANKARA**

**2005**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PEDİYATRİK KALP CERRAHİSİNDE TROMBOELASTOGRAF  
KULLANIMI ve STANDART LABORATUVAR TETKİKLERİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ASİM ESEN**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Elif A. Akpek**

**ANKARA**

**2005**

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, konjenital kalp cerrahisi uygulanan hastaların koagülasyon sistem değişikliklerinin değerlendirilmesinde, (1) tromboelastograf ile standart laboratuvar tetkikleri arasında bir fark olup olmadığını araştırmak, ve (2) siyanotik ve asiyanotik patolojiye sahip hastaların bu farklı yöntemlere nasıl cevap verdiğini incelemektir.

Başkent Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu'nun izni ve çocukların ailelerinden onay alındıktan sonra, açık kalp cerrahisi uygulanarak biventriküler düzeltme ameliyatı planlanan ve yaşları 3 ay ile 10 yıl arasında olan 24 çocuk prospektif düzende çalışmaya alındı. Tüm hastalarda anestezi indüksiyon ve idamesi ile kardiyopulmoner bypass ve cerrahi teknikler standart tutuldu.

Standart laboratuvar tetkikleri olarak protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), platelet sayısı, fibrinojen ve D-dimer değerleri; tromboelastograf değerlendirilmesi için ise Roteg<sup>®</sup> ile ilk pıhtı başlangıcı (R), pıhtı oluşum zamanı (K), alfa açısı ( $\alpha$ ), ve maksimum pıhtılaşma (maksimum amplitüd, MA) ölçüldü. Kan örnekleri santral venöz kateterden 3 zaman diliminde yapıldı: (1) indüksiyondan hemen sonra, cerrahi başlamadan önce ( $t_1$ ), (2) ameliyatın sonunda yoğun bakıma çıkmadan önce ( $t_2$ ), ve (3) yoğun bakımda 24'üncü saat ( $t_3$ ).

Ameliyat sırasında ve sonrasında alınan standart laboratuvar tetkiklerinde platelet sayısında zaman içerisinde hafif bir düşme, PTZ değerlerinde ise normal üzerinde hafif bir artış tespit edildi. Fibrinojen ve aPTT değerlerinde ise önemli bir değişiklik kaydedilmedi. ACT değerleri her iki grupta da normal sınırlarda olmak üzere siyanotik grupta anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p= 0.015$ ). TEG ölçümlerinde ilk pıhtı başlangıcı, pıhtı oluşum zamanı ve alfa açısının EXTEG değerleri siyanotik ve asiyanotik gruplarda anlamlı fark gösterdi. TEG ve standart laboratuvar parametrelerinin hiçbirisinin yoğun bakımda ilk 24 saatlik kanama miktarı ile ilişkileri anlamlı bulunmadı.

TEG ölçümleri ile standart laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılmasında, başlangıç platelet sayılarının hem INTEG hem de EXTEG ölçümlerindeki ilk pıhtı başlangıcı (R), pıhtı oluşumu (K), ve maksimum amplitüd (MA) başlangıç değerleri ile korelasyonu bulundu

( $p < 0.05$ , hepsi için). Protrombin zamanı başlangıç değeri ise sadece ilk pıhtı başlangıcı ile ilişkili bulundu. Ameliyat sonundaki ölçümlerin değerlendirmesinde, hiçbir laboratuvar tetkiki ile TEG ölçümleri ilişkili bulunmadı.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanan çocukların ameliyat sırasında ve sonrasında yapılan koagülasyon sistem değerlendirmesinde, siyanotik ve asiyanotik çocukların TEG ölçümlerinde, standart laboratuvar tetkikleri ile gösterilemeyen anlamlı değişiklikler kaydedilmiştir.

***Anahtar kelimeler:*** Pediyatrik kalp cerrahisi; Koagülasyon sistemi; Tromboelastografi

## ABSTRACT

The aim of this study was, (1) to evaluate whether there were differences between the thromboelastography and standard laboratory test results of congenital heart surgery patients' coagulation profile, (2) to evaluate the differences in cyanotic and acyanotic patients in this manner.

After the approval of Başkent University Ethics Committee and written consent from the parents of the patients were obtained, 24 patients, ages between 3 months-10 years, who were assigned for biventricular correcting surgery using cardiopulmonary bypass, were included to our study.

Standard laboratory tests included prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), platelet count and fibrinogen and d-dimer values. Thromboelastography tests included first beginning of the clot formation by Roteg, clot formation time (K), angle of alpha ( $\alpha$ ), and maximum clotting (maximum amplitude, MA). Blood samples were obtained from the central venous line at 3 different times:

( $t_1$ ) = immediately after the induction, before the surgery started, ( $t_2$ ) = at the end of the operation, before transporting to the pediatric cardiac surgery ICU, ( $t_3$ ) = postoperative 24<sup>th</sup> hour in the ICU.

The standard laboratory tests' results during and after the operation, indicated a mild decrease in platelet number and an increase in prothrombin time. There were no significant differences in fibrinogen and aPTT values. Activated clotting time values were in normal ranges in both of the groups however the ACT values of the cyanotic group patients were significantly lower than acyanotic ones ( $p=0.015$ ). Thromboelastography measurements were found significantly different for first clot formation, clot formation time and  $\alpha$  angle EXTEG degrees between the acyanotic and cyanotic groups. Neither TEG nor the standard laboratory parameters were found related to the drainage amounts in 1<sup>st</sup> 24 hours in the ICU.

When TEG results and standard laboratory tests were compared, beginning platelet numbers were found to be correlated both for the INTEG and EXTEG measurements for the first clot formation beginning, clot formation time and maximum amplitude ( $p<0.05$ , for all). Induction PT values were found to be related only with the 1<sup>st</sup> clot formation. No correlation was found between the laboratory test results and TEG measurements at the end of the operation.

In conclusion, in children with congenital cardiac anomalies assigned for the open heart surgery, TEG measurement results showed significant differences when compared to standard laboratory tests both during and after the surgery.

**Key words:** Pediatric cardiac surgery; Coagulation system; Thromboelastography

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. KOAGÜLASYON SİSTEMİ	2
1.1. Primer hemostaz	4
1.1.a. Vazokonstriksiyon	4
1.1.b. Trombosit adezyonu	4
1.1.c. Trombosit agregasyonu	5
1.2. Koagülasyon kaskadı	5
1.2.a. Koagülasyon faktörleri	5
1.2.b. Fibrin formasyonu	7
1.3. Fibrinolizis	8
2. KOAGÜLASYON SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER	9
2.1. Kanama zamanı	9
2.2. Protrombin Zamanı	9
2.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	10
2.4. Trombin Zamanı (TT)	10
3. KALP CERRAHİSİNDE KOAGÜLASYON	10
3.1. Kardiyopulmoner <i>bypass</i> ' ta fibrinolizis	12
3.2. Kardiyopulmoner <i>bypass</i> ' ta trombositler	12

3.3. Hipotermi	13
3.4. <i>Bypass</i> hattının etkisi	14
4. TROMBOELASTOGRAFİ	14
HASTALAR ve YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	32
SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36



## KISALTMALAR

KPB	Kardiyopulmoner <i>bypass</i>
TEG	Tromboelastografi
TF	Doku faktörü ( <i>tissue factor</i> )
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
vWF	vonWillebrand faktör
IL	Interleukin
TNF $\alpha$	Tümör nekroz faktörü- alfa
NO	Nitrik oksid
GP	Glikoprotein
ACT	<i>Activated coagulation time</i>
PTZ	Protrombin zamanı
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
INR	<i>International normalization ratio</i>
XC	Aortik kros klemp
TDP	Taze donmuş plazma
YB	Yoğun bakım

## TABLO DİZİNİ

	sayfa
<b>Tablo 1.</b> ROTEG® ile değerlendirilen parametreler	16
<b>Tablo 2.</b> Hastaların demografik ve cerrahi özellikleri	24
<b>Tablo 3.</b> Rutin laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilen koagülasyon durumu	25
<b>Tablo 4.</b> Tromboelastografi ile elde edilen koagülasyon parametreleri	28
<b>Tablo 5.</b> Hastaların KPB sonrası kanama miktarı ve kan ve TDP transfüzyon ihtiyaçları	29
<b>Tablo 6.</b> Hastaların kanama miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyaçlarının asiyanotik ve siyanotik hastalarda karşılaştırması	30
<b>Tablo 7.</b> Hastaların arteriyel kan gazı değerleri, sıvı ve elektrolit takibi	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa
<b>Şekil 1.</b> Klasik koagülasyon kaskadı	7
<b>Şekil 2.</b> Koagülasyon yolları ile ilişkili TEG verileri	17
<b>Şekil 3.</b> Hemostaz kinetiğinin TEG ile değerlendirilmesi	18
<b>Şekil 4.</b> Tromboelastografide tanısal paternler	19
<b>Şekil 5.</b> Tüm hastaların INTEG ile değerlendirilen koagülasyon durumu	26
<b>Şekil 6.</b> Tüm hastaların EXTEG ile değerlendirilen koagülasyon durumu	27

## GİRİŞ

Normal çalışan bir koagülasyon sistemi sağlıklı yaşam için vazgeçilemez bir olgudur. Öyle ki, bir savunma sistemi olarak da adlandırılmaktadır. Herhangi bir sebeple ortaya çıkan kanamanın durdurulması kadar, lezyon yerinde oluşan pıhtının temizlenmesi de önemlidir. Koagülasyon ve fibrinolizis arasında hassas bir denge mevcuttur (1,2).

Hemostazda rol alan ana elemanlar arasında damar duvarı, kan akımı, trombositler, koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri, fibrinolizis faktörleri ve inhibitörleri, akut faz proteinleri, fosfolipidler, prostoglandinler ve sitokinler sayılabilir. Bu elemanlar arasında sürekli bir etkileşim mevcuttur. Aynı zamanda, bu elemanların bir çoğu düşük hızda ve sürekli olarak tüketilir ve sentezlenir (1-3).

Genel olarak, cerrahi uygulamalarda hemostazın önemli olmasının yanısıra, pediyatrik kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında hemostaz ayrı bir öneme sahiptir. Bu önem başlıca, yaş grubunun gelişimi bakımından tüm vücut sistemlerinde devam etmekte olan bir geçiş dönemi olmasından, uygulamaların doğrudan kalp ve damarlara yönelik olmasından, siyanotik kalp hastalığı varlığından, kardiyopulmoner *bypass* ve total sirkülatuvar arrest uygulamalarından kaynaklanmaktadır (3,4).

Kardiyovasküler cerrahi sonrası kanamanın kontrol altına alınmasında, standart protokoller ve hastaların klinik durumunun yanısıra, standart laboratuvar tetkikleri ile ölçülen koagülasyon profili dikkate alınan esaslardır.

Planlanan çalışmanın amacı, konjenital kalp cerrahisi uygulanan hastaların koagülasyon sistem değişikliklerinin değerlendirilmesinde, (1) tromboelastograf ile rutin laboratuvar tetkikleri arasında bir fark olup olmadığını araştırmak, ve (2) siyanotik ve asiyanotik patolojiye sahip hastaların bu farklı yöntemlere nasıl cevap verdiğini incelemektir.

## GENEL BİLGİLER

### 1. KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Hemostaz, kanamayı durdurmak üzere pıhtı oluşumu ve lizisinin, patolojik pıhtılaşma (tromboz) oluşturmadan kontrollü bir şekilde aktivasyonudur. Bir diğer ifade ile de, kan damarlarındaki tüm sıvıların korunmasını sağlayan dolaşım sistemi özelliğidir. Bu amaçla vasküler faktörler, trombositler, ve koagülasyon proteinleri gibi çok sayıda ve çeşitte komponent rol almaktadır. Bunların bir kısmı dolaşımında çok az miktarda bulunur, çoğu da inaktif formdadır. Bu komponentler, lüzumu halinde depolardan yüksek miktarlarda salınabilir ve hızla sentezlenebilir. Ayrıca, tetikleyici bir faktörle karşılaşıldığında çok kısa bir sürede aktiflenebilirler. Dolaşımında çok küçük konsantrasyonlarda olmaları, bu komponentler arasında önemli bir etkileşim olmasını önler (1,2).

Koagülasyon kabaca üç aşamada gerçekleşir ve sonlanır.

1. Hasar sonrası ilk olarak damar duvarı, trombositler ve bazı plazma proteinlerinin rol aldığı primer hemostaz,
2. Hemen arkasından, dakikalar içinde koagülasyon faktörlerinin işe katılmasıyla oluşan sekonder hemostaz,
3. Yine dakikalar içinde fibrinolizisin başlaması ve saatler içinde de oluşan pıhtının parçalanması.

Kısaca koagülasyona katılan komponentlere göz atarsak;

*Trombositler*, muhtemelen koagülasyonda rol alan en önemli kan hücresi grubudur.  $0,3 \times 0,5 \mu\text{m}$  büyüklüğünde, diskoid şekilli olan bu hücreler esas olarak kemik iliğinde ve yüksek oranda özelleşmiş matür megakaryositlerde yapılır. Biyosentezi, plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunan trombopoetin ile indüklenir. Plazmada yaklaşık olarak  $150,000-450,000/\mu\text{lt}$  miktarında bulunur. Trombositlerin üçte ikisi kanda, kalan üçte biri de dalakta depolanmış olarak bulunur. Dolaşım ömrü 7-10 gün arasında değişir.

Hücre iskeleti, aktif olarak hücre şeklini değiştirmeyi sağlayan aktin ve spektrin gibi filamentlerden zengindir.

Normal durumda trombojenik değillerdir. Herhangi bir uyararla aktifleşmeleri halinde koagölasyonda etkin rol alırlar. Aktiflenmiş trombositlerden çok sayıda sitokin, bazı proteinler ya da düşük molekül ağırlıklı maddeler salıverilir (1,2).

*Koagölasyon faktörleri* ve bunların inhibitörleri plazma proteinleridir. Primer sentez yerleri karaciğerdir. Dolaşımda inaktif formda bulunurlar.

*Damar duvarı*, 3 ana tabakadan oluşur: İntima, media ve adventisya. İntima esas olarak endotel hücreleri ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri, bu hücrelerin lümeneye bakan yüzeyleri ve bu yüzdeki reseptörler, proteoglikanlar ve enzimler kan ile uyumludur. Ancak IL-1 ve TNF $\alpha$  gibi maddelerle uyarılırlarsa prokoagölün ve antifibrinolitik özellik kazanırlar. Subendotelyum ve bazal membran çok güçlü tromboz uyarıcı dokulardır.

Damar duvarına ait bazı hemostatik özellikler arasında, vazokonstriksiyon, vWF üretimi, t-PA üretimi, trombomodulin üretimi, çeşitli proteinler ve hücreler için reseptörleri bulundurmak, NO üretimi, PGI<sub>2</sub> üretimi, FX ve FIX aktivasyonu ve bu faktörleri bağlama, antitrombinin trombomodulin ile bağlanmasını engelleme, trombinin trombomodulin ile bağlanmasını engelleme, vb. gibi etkiler sayılabilir.

*Kan akımının* yavaş olması trombozla yakından ilişkilidir. Arterlerdeki akım hızı venlere göre daha yüksektir. Ayrıca lümenin orta kısımlarındaki akım, duvara yakın kısımlardakine göre daha hızlıdır. Orta kısımlarda büyük hücreler daha fazla bulunurken, trombosit gibi küçük hücreler kenarlarda daha fazla bulunur. Bu durum, trombositlerin esas etki alanları olan duvar ile ve endotel üzerindeki glikokalikle daha yakın olmasını ve daha etkin olmasını sağlar.

*Diğer kan hücreleri:* Eritrositlerin ve lökositlerin en temel etkileri kan viskozitesi üzerinden gerçekleşir. Ayrıca, trombositlerin damar duvarına daha yakın olmalarını da sağlarlar. Çeşitli hormonlar, interlökinler, koagölasyon aktivatörleri sekrete ederler. Koagölasyon faktörleri için reseptörler ve doku faktörleri sunarlar. Damarsal yapıların invazyonu ile aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunurlar.

## **1.1. Primer Hemostaz**

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

### **1.1.a. Vazokonstriksiyon**

Özellikle küçük damarlarda kan kaybının önlenmesinde etkilidir. Kan damarlarının kasılması otonom sinir sistemi, düz kas hücreleri ve serotonin, epinefrin, norepinefrin gibi bazı mediyatörlerin kompleks etkileşimi ile olur. Vazodilatasyon ise, esas olarak prostaglandinler, özellikle de PGI<sub>2</sub> ile ilişkilidir. Vasküler tonusda çeşitli mekanizmalar söz sahibidir. Bunların en önemlileri renin-anjiyotensin sistemi ve NO aracılı olanlardır.

Vazokonstriksiyon çok hızlı gelişir ve küçük damarlarda kanamanın durdurulmasında etkilidir. Ancak büyük damarlarda yetersiz kalabilir ve olaya başka mekanizmaların, özellikle de trombositlerin katılımı gerekir.

### **1.1.b. Trombosit adezyonu**

Trombositlerin hasarlı kan damarları gibi fizyolojik olmayan yüzeylerle teması halinde oluşan, oldukça kompleks bir olaydır. Kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ve subendotelyal yapılar esas rolü oynar. Çeşitli dokularda farklı kollajen tipleri vardır ve hepsinin adezyon uyarıcı etkisi de birbirinden farklıdır. Kollajen ve trombositler arasındaki etkileşim trombosit yüzeyindeki reseptörler ve glikoproteinler aracılığı ile olur. Daha ileri etkileşimlerde vWF ve fibrinojen gibi plazma proteinleri, akım durumu ve sürtünme kuvvetleri de rol alır. Trombositleri aktif hale getiren diğer etkenler arasında trombin, ADP, tromboksan A<sub>2</sub>, serotonin, epinefrin ve aktive trombositler sayılabilir.

Düşük sürtünme kuvveti etkisi altında, kollajen için primer reseptörler GPIa-IIa, GPVI ve GPIV'dür. Yüksek sürtünme kuvveti altında ise, vWF'e ihtiyaç vardır ve GPIb-IX-V kollajen için gereken reseptörlerdir. Yine GPIIb/IIIa'nın aktivasyonu da kollajen tarafından sağlanır. vWF, megakaryositler, özellikle de endotelyal hücrelerde sentezlenen, plazmanın en büyük glikoproteinlerinden biridir. Ayrıca subendotelyum ve trombosit granülleri de

vWF'den zengindir. Trombositlerin kollajene sıkıca tutunmasını sağlayan vWF, bir tür moleküler tutkal işlevi görür.

### **1.1.c. Trombosit agregasyonu**

Primer hemostazın son safhası trombosit agregasyonu ile sıkı ilişki içindedir. Çeşitli etkenlerle aktif hale gelen trombositler agregasyonu sağlar ve hızlandırır.

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

### **1.2. Koagülasyon kaskadı**

Daha önce ifade edildiği gibi plazmada, koagülasyon faktörleri ve bunların inhibitörleri de dahil, çok sayıda protein vardır. Bunların etkileşimi çok sıkı kontrol altındadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu, vücuttaki birçok sistemde olduğu gibi, substratların özel bölgelerinden proteolitik olarak parçalanması ile gerçekleşir (2,7).

#### **1.2.a. Koagülasyon Faktörleri**

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

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

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



- 1- Doku faktörü ile aktivasyon: Ekstrinsik yol
- 2- Fizyolojik olmayan yüzeylerle temas: İntirinsik yol

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

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

Doku faktörü intrasellüler, transmembran ve ekstrasellüler zincirlerden ibarettir. Hücrelerin hasarı ya da stimülasyonu ile yeniden sentezlenebilir. Sentezin fizyolojik uyarıcıları arasında IL- 1, TNF $\alpha$ , trombin, C5a gibi birçok sitokin vardır (8).

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

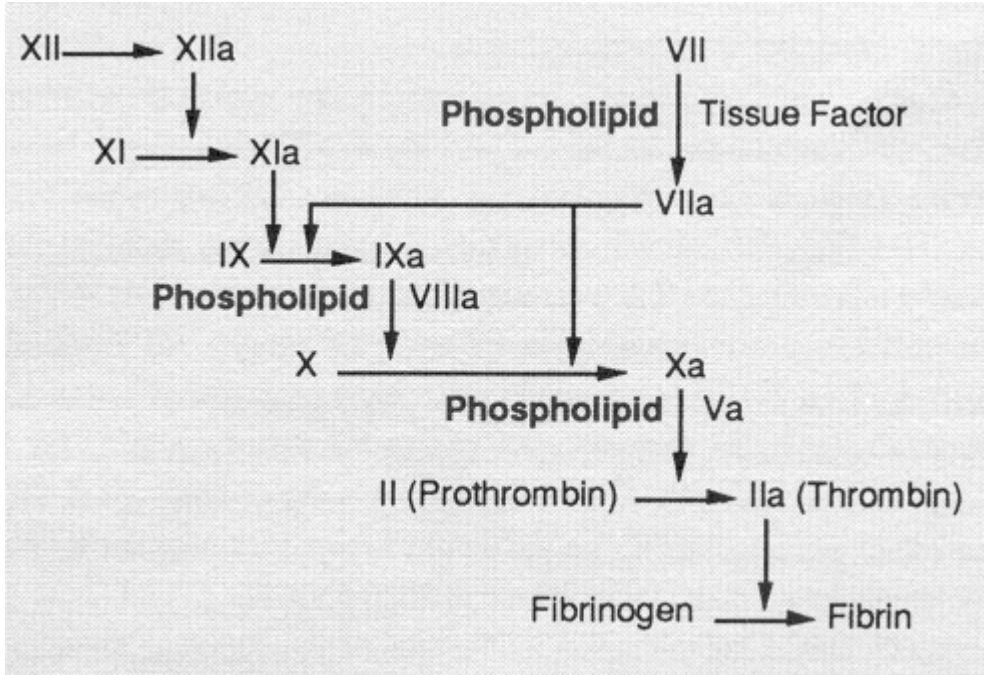
Gerçekte bu sistem daha komplekstir. Sisteme, proteaz inhibitörleri ile pozitif ve negatif *feedback* reaksiyonları da dahildir. FVIII, FIX ve FXI'in rolleri hakkında da son zamanlarda yeniden birçok araştırma yapılmıştır.

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

Kontakt faz pozitif *feedback* reaksiyonları ile karakterizedir. Kallikreinin aktive ettiği FXIIa'nın varlığında, yüksek molekül ağırlıklı kininojenin etkisiyle prekallikreinden kallikrein oluşur. Yine kallikreine aktive olan FXIIa, FXI'i aktive eder. FXI, tek başına koagülasyon faktörü olarak adlandırılacak bir proteindir. Eksikliğinde (Hemofili C)

bazen orta şiddette bazen de daha şiddetli kanamalar ortaya çıkabilir. FXIa FIX'u, FIXa' da FX'u aktive eder. Kaskaddaki tüm adımlar kalsiyuma gereksinim duyar ve fosfolipid bağımlıdır (1).

Kontakt aktivasyon nonfizyolojik yüzeylerle temas durumunda çok önemli rol oynar. Kardiyopulmoner *bypass*'da bu etkileşim, bir proteaz inhibitörü olan aprotininle etkin bir şekilde engellenebilir.



Şekil 1. Klasik koagülasyon kaskadı

### 1.2.b. Fibrin formasyonu

Koagülasyon kaskadının son fazı fibrin oluşumudur. Fibrinojen büyük, multimerik bir plazma proteindir. Yapısındaki  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  zincirleri birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmıştır. Fibrinojenin trombinle fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılan parçalara ayrılmasıyla 'eriyebilir fibrin' oluşur. Fibrinojendeki bu önemli yapısal değişiklik polimerizasyonu başlatır. Belirli bir moleküler büyüklüğe ulaşıldığında fibrinin

eriyebilirliği önemli derecede azalır. Bu durum, ađ şeklinde, erimesi güç bir polimer oluşumu ile sonuçlanır ve pıhtı yapımı gerçekleşir (1,2,7).

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

Pıhtının gücü ve stabilitesi, yani fiziksel özellikleri, hemostaz işindeki temel fonksiyon olan kanamayı mekanik olarak engelleyebilme kapasitesini belirler. Pıhtı aslında bir zarar kontrol aracı olarak, damar hasarının düzelmesi sürerken yavaşça eriyen geçici bir durdurucudur.

### **1.3. Fibrinolizis**

Fibrinolizis sistemi pıhtı lizisinden sorumludur. Ancak kollajen yıkımı, angiogenesis, tümör metastazı ve matriks metalloproteazların proteolitik kaskadı da bu sistem içinde yer alır.

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

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

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

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

## **2. KOAGÜLASYON SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER**

Normal hemostatik mekanizma kan damarlarının kasılması, trombosit tıkaçı oluşumu ve koagülasyonu içerir. Koagülasyon bozukluklarını değerlendirmede PT, PTT, TT ve kanama zamanı yardımcı olur. Bunların yanında trombosit sayısı ve periferik yaymada kullanılır.

### **2.1. Kanama Zamanı**

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

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

### **2.2. Protrombin Zamanı**

Protrombin zamanı koagülasyon sisteminin ekstrinsik yolunu değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Genellikle preoperatif dönemde kullanılan antikoagülanların etkisini değerlendirmek için kullanılır. Protrombin zamanı ile faktör VII, X, V, II ve I değerlendirilir. Ayrıca K vitamini defisiti, karaciğer hastalığı ve pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen antikorların varlığında da PT uzar (1).

### **2.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)**

Koagülasyon sisteminin intrinsik yolunun değerlendirilmesi yanında heparin ve benzeri antikoagülanların etkilerinin değerlendirilmesinde de kullanılır. ‘Parsiyel Tromboplastin’ in anlamı, kullanılan ayırıcın doku faktörü içermemesi, sadece fosfolipid içermesindedir. Hemofili A ve B nispeten daha sık görülen hastalıklar olduğundan aPTT PT’ ye göre daha önemli kabul edilir (1).

### **2.4. Trombin Zamanı (TT)**

Trombin zamanı yada trombin pıhtılaşma zamanı fibrinojen/fibrin polimerizasyonunu gösteren basit bir testtir. Trombinin plazmaya eklenmesinin fibrin oluşumuna sebep olmasına dayanır.

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

## **3. KALP CERRAHİSİNDE KOAGÜLASYON**

Kardiyopulmoner *bypass* (KPB), 50 yılı aşkın bir süredir kalp cerrahisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Kalp cerrahisi sonrasında hastaların ~% 20’ si kanar ve % 2-6’ sı kanama nedeniyle tekrar ameliyata alınır (12,13). Kanayan hastaların yaklaşık yarısı cerrahi nedenlerle kanarken geriye kalan kısmı da koagülopatilere bağlı olarak kanar. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere ve kullanılan malzemelerdeki iyileşmelere rağmen kan ve kan ürünü transfüzyonu hala önemli miktarlardadır. Bu durum hasta profilinin değişmesine bağlı olabilir. Çünkü artık, daha komplike cerrahi işlemler daha yaşlı ve genel durumu daha bozuk hastalara uygulanmaktadır.

Kanama nedeniyle ameliyata alınmak, morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyen güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Bu hastalarda, operatif mortalite, akut respiratuar distres sendromu, uzamış mekanik ventilasyon, sepsis ve atriyal aritmiler özellikle artmıştır (14,15). Ek olarak, tekrarlayan ameliyatlara ve artan kan transfüzyonu, kan ile geçen hastalıklar ve yara enfeksiyonu riskini de artırır (16).

Kardiyopulmoner *bypass* hattındaki yabancı yüzeylerle kanın teması hemostatik ve inflamatuvar sistemde yoğun bir aktivasyona sebep olur. Kan ile yabancı yüzeylerin temasının devam etmesi, normal hemostatik cevabın abartılı olmasına, buna bağlı olarak, fibrinolitik sistemin aktivasyonunda olduğu gibi koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin tüketilmesine yol açar. Sistemik heparin kullanımı koagülasyon sisteminin aktivasyonunu tam olarak önleyemez. Yabancı yüzeyle kanın temasının yanında, hemodilüzyon, hipotermi, mekanik travma, preoperatif dönemde kullanılan bazı ilaçların hemostatik etkileri ve hastaların mevcut yandaş hastalıkları perioperatif koagülasyon anormalliklerini etkiler (2).

Kan yabancı yüzeyle temas ettiğinde, kan proteinleri hızlıca yabancı yüzeye yapışırlar. Bu proteinler arasında FXII, FVII, vWF, fibrinojen, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), IgG, albumin, fibronektin ve Hb bulunur (17-20). Yakın zamana kadar, FXII yoluyla intrinsik yolun aktivasyonunun, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda major yol olduğu düşünülüyordu. Ancak yapılan bazı çalışmalarda intrinsik yolda hafif, ekstrinsek yolda ciddi aktivasyon olduğu görüldü ve KPB esnasında koagülasyonu tetikleyen esas yolun TF/FVIIa yoluyla ekstrinsek yol olduğu sonucuna varıldı (21,22). Endotel hücreler ve monositler TF yolunun aktivasyonunda major rol oynar (23). İn vitro çalışmalar göstermiştir ki, TNF, IL-1 ve lipopolisakkarit gibi inflamatuvar mediatörler endotel hücreleri ve monositler üzerinde TF sunumunu indüklerler (24,25).

Kardiyopulmoner *bypass*' in başlamasıyla F II, V, VII, IX, X ve XIII' ün plazma konsantrasyonları azalır. F V' deki azalma olması beklenenden daha fazladır. Ancak bu azalmaya rağmen hala koagülasyon için gereken miktarlardadır. Tüm koagülasyon faktörleri KPB' tan sonraki 12 saat içinde normal seviyelerine gelirler (26).

### **3.1. Kardiyopulmoner *bypass*' ta fibrinolizis**

Kardiyopulmoner *bypass*' ta fibrinolitik yanıt heterojen ve multifaktöryeldir (27). Kardiyopulmoner *bypass* esnasında gelişen yaygın mikrovasküler koagülasyon ve trombin üretimi fibrinolizisin aktivasyonu ile, bu da plazminojenin üretiminde ve plazmine dönüşümünde artışla sonuçlanır. Fibrinolitik aktivite KPB esnasında belirgin olarak artar ve *bypass*'ın sonlanmasından kısa bir süre sonra normale döner (28). Pompa, oksijenatör, kardiyopleji solüsyonu (yüksek potasyum, düşük ısı) ve ameliyat sahasından aspire edilen kan fibrinolizis' in aktivasyonunda rol oynarlar (29-32).

Fibrinolizis, endotel hücrelerinin aktivasyonu ve t-PA salıvermeleri ile de aktiflenebilir (33). Kardiyopulmoner *bypass*' ın başlamasıyla t-PA seviyesi' de artar ve en yüksek seviyesine 30' uncu dakikada ulaşır. Sonra yavaş yavaş azalır. Protamin verilmesinden sonra bir artış daha olur. Doku plazminojeni aktivatörü'nün yükselmesiyle aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ 1) seviyeleri de azalır. Ancak cerrahinin sonlanmasından sonra artar. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1' deki bu postoperatif artış, arteriyel trombus, greft tıkanması, derin ven trombozu, strok ve miyokard infarktüsü riskinde artışla birliktelik gösterir

### **3.2. Kardiyopulmoner *bypass*' ta trombositler**

Kardiyopulmoner *bypass*' ta trombositlerin sayı ve fonksiyonu olumsuz etkilenir. Trombositopeni esas olarak prime solüsyonu ile dilüsyona bağlıdır (26). Kardiyopulmoner *bypass*' ın başlamasından kısa bir süre sonra preoperatif değerlerin % 50' sine kadar düşer (26,34). Halloway ve ark.' nın yaptığı çalışmada trombositopeni' nin derecesinin hemodilüsyonun yapabileceğinden daha fazla olduğu görülmüştür (35). Diğer muhtemel trombositopeni sebepleri arasında yabancı yüzeylere adezyon, mekanik hasar ve organ sekestrasyonu sayılabilir (36). Düşük trombosit sayısı ameliyattan sonraki birkaç gün sürer. Artış trombosit turnover'ına bağlıdır.

Kardiyopulmoner *bypass*' ın indüklediği bir çok hemostatik anormallik olmasına rağmen, cerrahi nedenlere bağlı olmayan postoperatif kanamanın ana sebebinin, önceden var olmayan trombosit disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Kanama zamanı KPB'

in başlamasından kısa bir süre sonra uzar ve *bypass* boyunca daha da artar. Protamin verilmesinden sonra azalır ve yaklaşık 4 saat içinde normale döner (26,37). Trombosit disfonksiyonu yabancı yüzeylerle temasa, adezyonun geçici aktivasyonuna ve tüketime bağlı gibi görünmektedir (26,38,39). Trombositlerin adenosin difosfat (ADP) yada kollojenle uyarılan agregasyonu da bozulmuştur (26,37).

Kardiyopulmoner *bypass*, trombosit reseptör defekti de oluşturmaktadır. Kardiyopulmoner *bypass*' tan sonra trombositlerin agregasyonunu ve aktivasyonunu ilgilendiren yapısal değişiklikler olur (38). Trombositlerin aktivasyonu ile trombosit membranında glikoprotein bağlayan bölgeler ortaya çıkar. Bu bölgeler hücreler arası etkileşimde rol oynar (36). vWF' de bağlayan membran proteini glikoprotein Ib (GP Ib), KPB' ın en geç ikinci saatinde azalır (40,41). Glikoprotein Ib' deki azalma, trombosit aktivasyonunun büyüklüğü ile korelasyon gösterir(41,42). Fibrinojen bağlayan GP IIb/IIIa' nın da azaldığı bildirilmiştir(41,43). Trombosit agregasyonu ile ilişkili olan GP IV' de hipotermik KPB sırasında azalır. Ancak bu azalma diğerleri kadar belirgin değildir(36).

Trombositler aktiflendiğinde granüller hücre yüzeyine doğru hareket eder ve içlerindeki adezyon ve agregasyon için önemli çok sayıda maddeyi salıverir(26,34,44).  $\alpha$  granüller, trombosit faktör 4 (PF4),  $\beta$  tromboglobulin ve vWF salıverir(26). *Bypass* yada hipotermi esnasında kanama zamanı ile artmış PF4 ve  $\beta$  tromboglobulin arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(26).

### **3.3. Hipotermi**

Birçok merkez genel organ koruması için KPB esnasında hipotermi kullanır. Ancak hipotermi hem trombositlerde hemde koagülasyon faktörlerinde disfonksiyon oluşturur(45-51). Normotermi ile karşılaştırıldığında hipotermi, trombosit sayısını ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca hipotermi AT III' ü artırır, FXa inhibitörünü artırır, koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu yavaşlatır, fibrinolizisi artırır, endotelial TF salıverilmesini artırır ve protein C ve S seviyelerini azaltır(47-51).



### 3.4. Bypass hattının etkisi

Çeşitli komponentlerden oluşan *bypass* hattıda trombositlerin tahribine yol açar(52). Oksijenatörler gaz değişimi için geniş bir hava-kan yüzeyine sahiptir. *Bypass*' ın bir saatten uzun sürmesi halinde membran oksijenatörler bubble oksijenatörlere göre, trombosit sayı ve fonksiyonu ile diğer kan komponentlerinin korunması açısından daha iyidirler(37,53). Cerrahi sahadaki kanın aspirasyonu esnasında oluşan türbülans ve travma sonucu trombositlerin sayısı ve yüzey proteinleri azalır(36).

## 4. TROMBOELASTOGRAFİ

Tromboelastografi (TEG) Hartert tarafından 1948'de geliştirilmiştir. Standart laboratuvar testlerine alternatif arayışlar nedeni ile 1970-80'lerde koagülasyon laboratuvarlarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Son zamanlarda ameliyat sırasında koagülasyon durumunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (54).

Klasik tromboelastografin çalışma prensibi, hareket eden bir küvet içerisine yerleştirilen kanın fizyolojik olmayan bir yüzey ile temasına bağlı aktive olan koagülasyonunun oluşturduğu elastisite değişikliğinin bir sensör aracılığı ile tespit edilmesine dayanır. Klasik TEG nispeten uzun sürede (30-60 dak) sonuç verir, potansiyel hemostaz bozukluklarını ayırt edemez, genel bir değerlendirme sağlar ve heparinize hastalarda iyi yanıt vermez. Oysa ki, akut ve birden fazla kanama problemi olan hastaların sonuçları hiçbir zaman izole bozukluklarda olduğu gibi spesifik reaksiyon paternleri göstermez. Hemostatik bozukluğun ayırıcı tanısına yönelik bir yaklaşımın, spesifik tedavi için kanıt ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesini sağlayacağı düşüncesi ile modifiye edilmiş TEG yöntemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla, aktivatör veya inhibitörlerin eklenmesi ile ayırıcı tanıda heparin etkisini (heparinaz eklenmesi ile), pıhtı güçlenmesinde platelet ve fibrinojen katkısını (ReoPro eklenmesi ile), ve hiperfibrinolizin tanısını (aprotinin eklenmesi ile) değerlendirmek mümkün olmuştur. Aynı zamanda reaksiyon süreleri kısaltılabilmektedir(54,55).

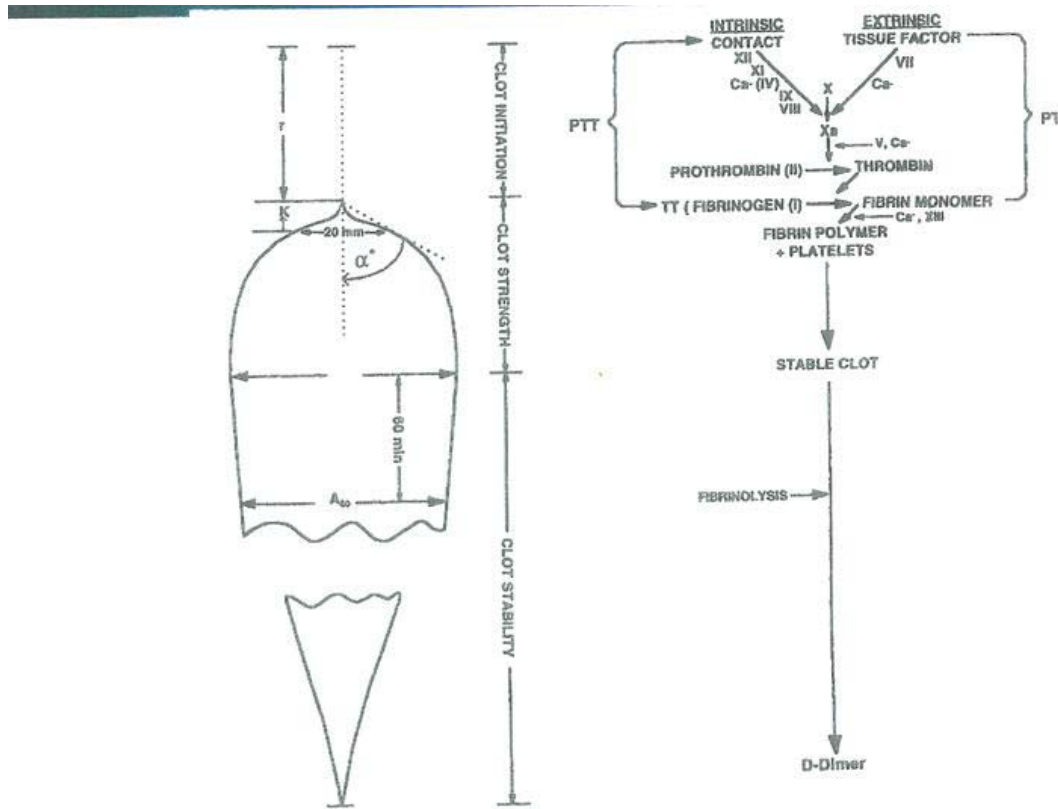
Rotasyon tromboelastografi (ROTEG<sup>®</sup>) pıhtılaşma bozukluklarının lokalizasyonunda ayırıcı tanı sağlayan bir yöntemdir. Temel çalışma prensibi ise, sabit bir kuvvet içerisindeki kanın pıhtılaşma veya lizisine bağlı olarak oluşturduğu tork değişikliğinin kuvvet içindeki rotasyon gösteren bir aks ve buna bağlı sensör tarafından algılanmasına dayanır. ROTEG<sup>®</sup> ile değerlendirilen parametreler Tablo 1’de sunulmuştur(54).

**Tablo1.** ROTEG® ile değerlendirilen parametreler

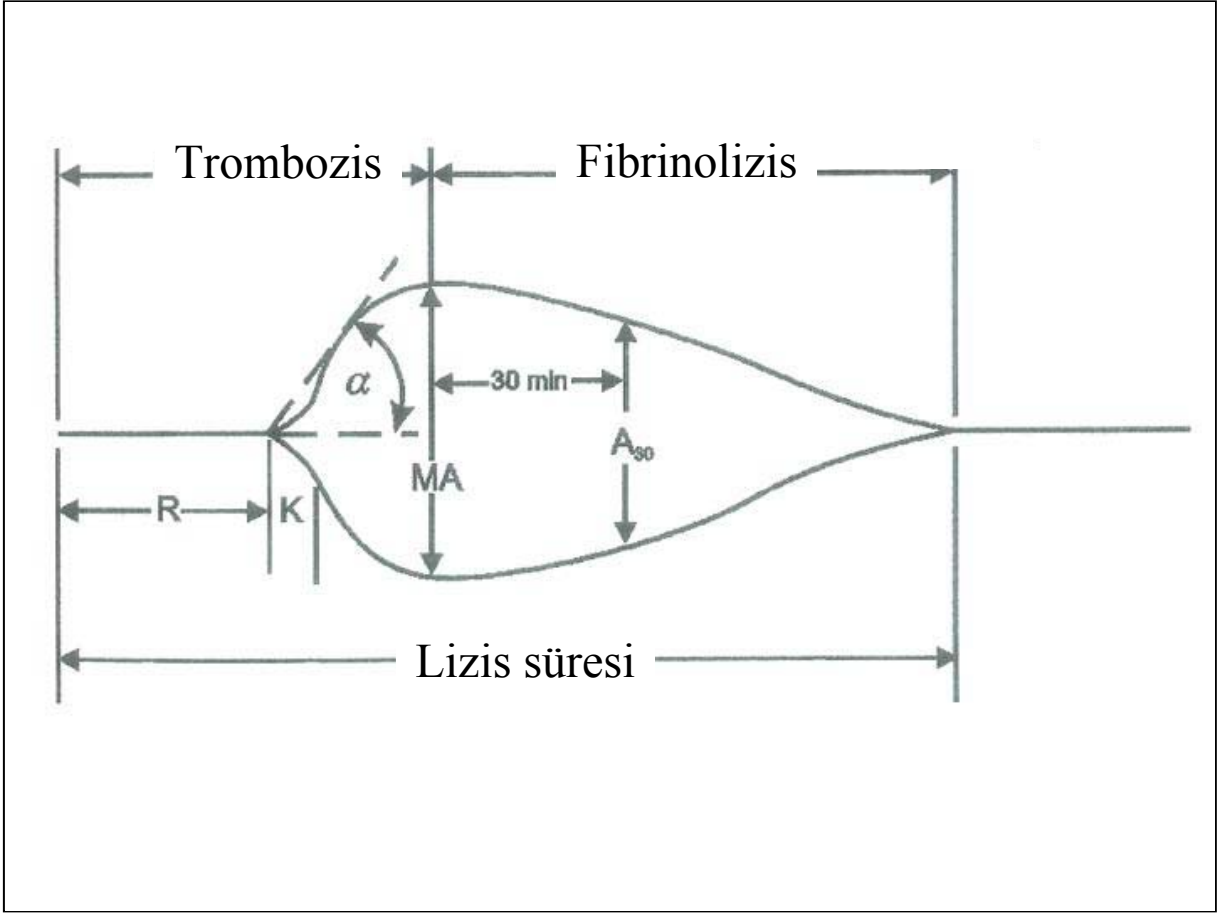
<b>Test</b>	<b>Prensip</b>	<b>Tanımsal bilgi</b>
<b>EXTEG</b>	Doku faktörü ile aktivasyon	<u>Tarama testi:</u> Platelet fonksiyonu ve plazmatik koagülasyon, fibrin polimerizasyon, heparine hassas değil
<b>INTEG</b>	İntrinsik koagülasyon aktivatörü ile aktivasyon	<u>Tarama testi:</u> Platelet fonksiyonu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

INTEG, genel tarama amacı ile, tedavi izleminde ve HEPTEG ile birlikte kullanılır. Normal dışı sonuçları, ciddi intrinsik koagülasyon faktör(ler) eksikliklerini; heparin, LMWH, hirudin ve diğer antikoagulanları; platelet fonksiyon defektlerini ve hiperfibrinolizi işaret eder. Kullanımını sınırlayan noktalar olarak, von Willebrand faktör ve/veya koagülasyon faktörlerinin hafif eksikliklerine; aspirin, tiklopidin, klopidogrel, veya GP Ib defektine bağlı gelişen hafif platelet fonksiyon defektlerine karşı hassas değildir.

EXTEG de, yine genel tarama amacı ile, tedavinin izleminde ve FIBTEG veya APTEG ile birlikte kullanılır. Normal dışı sonuçları, ciddi ekstrinsik koagülasyon faktör(ler) eksikliklerini; yüksek konsantrasyonda heparin, LMWH, hirudin ve diğer antikoagulanları; platelet fonksiyon defektlerini ve hiperfibrinolizi işaret eder. Koagülasyon faktörlerinin hafif eksikliklerine (ör. kumadine bağlı gelişen INR 2.5 sınırları) karşı hassas değildir.



Şekil 2. Koagülasyon yolları ile ilişkili TEG verileri



**Şekil 3.** Hemostaz kinetiğinin TEG ile değerlendirilmesi

R = İlk pıhtı başlangıcı: Kanın TEG içine yerleştirilmesinden ilk fibrin oluşumu gözlenene kadar geçen süreyi ölçer.

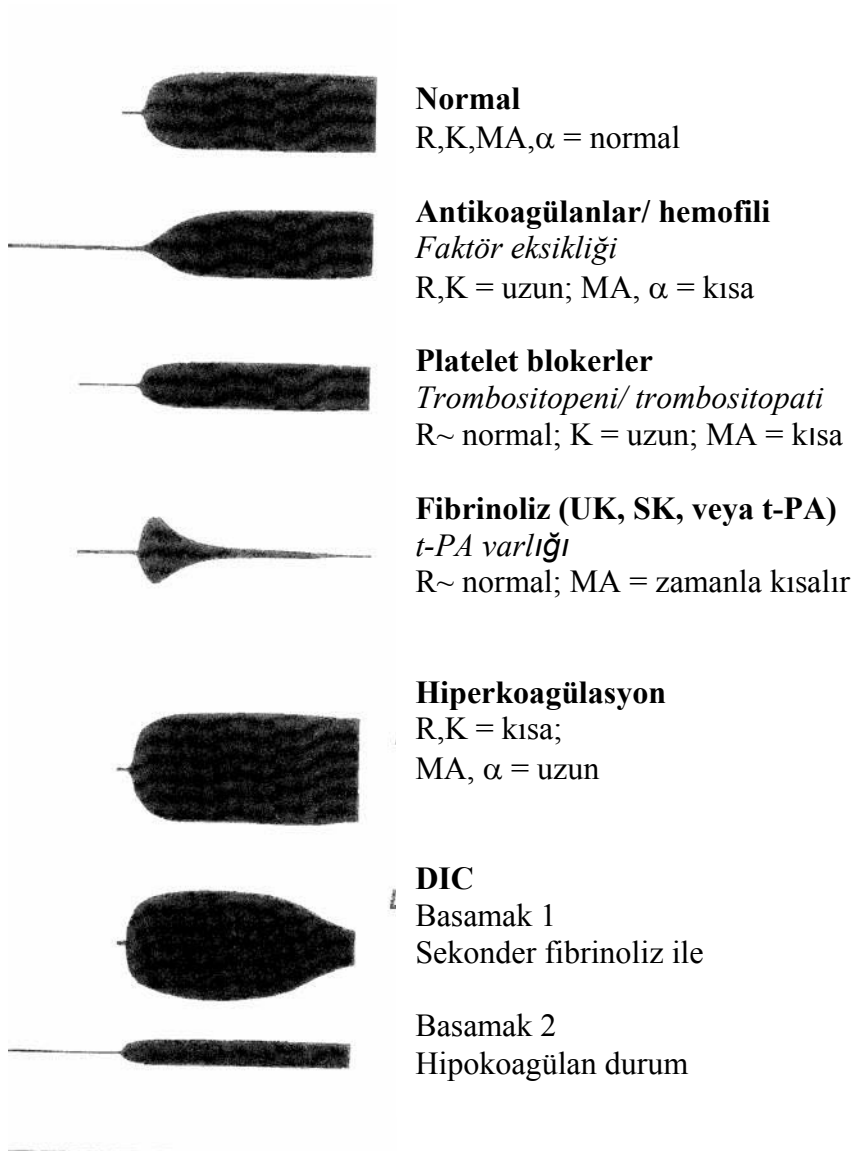
$\alpha$  = Alfa açısı: Fibrin oluşumunun hızını (kinetiğini) ölçer. Pıhtının kuvvetlenme süresini işaret eder.

K = Pıhtı oluşum zamanı: Belli bir kuvvette pıhtı oluşması için geçen süre.

MA = Maksimum amplitüd: Fibrinin maksimum dinamik özelliklerinin ve plateletlerin GPIIb/IIIa aracılığı ile bağlanmasının direkt fonksiyonudur; fibrin pıhtının en son kuvvetini yansıtır.

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

Tromboelastografinin uygulama alanları karaciğer transplantasyonu, kardiyovasküler cerrahi, kalp destek sistemleri, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA), travma, obstetrik, yoğun bakım ve ortopedik cerrahi olarak sayılabilir. TEG ölçümü ile koagülasyon basamaklarının ilişkisi Şekil 2’de gösterilmiştir. Sağlıklı bir hastada izlenen normal hemostaz sürecinin kinetiği TEG ölçümüne standart bir şekil olarak yansımaktadır (Şekil 3). Bu standart şekil, değişik koagülasyon bozuklukları varlığında farklı durumda kendini göstermektedir. Normal TEG şeklinin değişiklik gösterdiği noktası hemostaz sürecinin hangi basamağında bozukluk olduğunu işaret etmektedir (Şekil 4). Ancak, birden çok faktörün etkisine bağlı olarak gelişen koagülopati durumlarında bu şeklin yorumu ve dolayısıyla tanı koymak zorlaşabilmektedir(54,55,56).



**Şekil 4.** Tromboelastografide tanısal paternler

## HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu'nun 26.04.2005 tarih ve KA05/90 no'lu izni ve çocukların ailelerinden onay alındıktan sonra, açık kalp cerrahisi uygulanarak biventriküler düzeltme ameliyatı planlanan ve yaşları 3 ay ile 10 yıl arasında olan 24 çocuk prospektif düzende çalışmaya alındı. Ameliyat öncesi dönemde kritik durumda olan (mekanik ventilasyon veya inotrop ihtiyacı ile tanımlandı), son hafta içinde herhangi bir enfeksiyon nedeni ile antibiyotik tedavisi alan, önceden kardiyak cerrahi geçiren, antifibrinolitik ajan uygulanan, intraoperatif ultrafiltrasyon ve/veya sirkulatuvar arrest planlanan hastalar çalışmaya alınmadı ve ameliyat sonrası dönemde de cerrahi kanama nedeni ile revizyona alınan, yüksek inotrop ihtiyacı ( $> 10$  mcg/kg/dk) gösteren hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Ameliyattan önce hastalara 6 saat süreyle katı gıdalar ve 3 saat süreyle berrak sıvılar verilmedi. Premedikasyon için tüm hastalara ameliyattan bir saat önce midazolam (Dormicum®) 0.5 mg/kg p.o. ve hidrokisizin (Atarax®) 1 mg/kg p.o. verildi.

Hastalar ameliyathane odasına alındıktan sonra rutin iki kanallı EKG (DII, V5), nabız oksimetresi ve non-invaziv kan basıncı ölçümü ile monitörizasyon yapıldı. Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu için intravenöz yolu önceden sağlanmış olan hastalarda IV ketamin 1 mg/kg ve fentanil 10 m $\mu$ /kg, damar yolu olmayan hastalarda ise %2-8 sevofluranı (Sevorane®) takiben intravenöz yol sağlanarak aynı şekilde IV ketamin 1 mg/kg ve fentanil 10 m $\mu$ /kg uygulandı. Endotrakeal entübasyonun sağlanması için IV panküronyum (Pavulon®) 0.15 mg/kg verildi ve ameliyat sırasında gerektiğinde tekrarlandı. Hastalar entübasyondan sonra ameliyat süresince O<sub>2</sub>/hava %40-100 karışımı ile end-tidal CO<sub>2</sub> değerleri 32-40 mmHg olacak şekilde ventile edildi. Direkt kan basıncı monitörizasyonu için arteriyel kanülasyon ile santral venöz basınç takibi ve kan örneklerinin alınması için sağ internal juguler ven kanülasyonu gerçekleştirildi. İntraoperatif vücut sıcaklığı takibi rektal ve nazofaringeal proplar aracılığı ile yapıldı. Anestezi idamesinde izofluran (Forane®) %0.5 ve IV fentanil 20 m $\mu$ /kg/saat infüzyonu uygulandı. Bütün hastalar intraoperatif dönemde renal dozda dopamin (2 m $\mu$ /kg/dakika) infüzyonu aldı. Hastaların

intraoperatif idame sıvı gereksinimleri, kan şekeri takipleri yapılarak Isolyte® ile karşılandı.

Tüm hastalarda kardiyopulmoner *bypass* ve cerrahi teknik standart tutuldu. Kardiyopulmoner *bypass* (KPB)'tan önce sistemik antikoagülasyon için heparin 3 mg/kg verilerek ACT (*Activated coagulation time*) > 400 saniye olacak şekilde ayarlandı. Pompa başlangıç solüsyonu hematokrit %28-30 olacak şekilde laktatlı ringer, taze tam kan ve/veya taze donmuş plazma (prime solüsyonu  $\cong$  700-800 mL) ve heparin, furosemid, potasyum ve sodyum bikarbonat kullanılarak hazırlandı. KPB başlangıcında tüm hastalara metilprednizolon 10 mg/kg, midazolam (Dormicum®) ve panküronyum (Pavulon®) 0.15 mg/kg uygulandı. Soğuma ve ısınma dönemlerinde nitroprussid sodyum (Nipruss®) infüzyonu uygulandı. Eksternal (su blanketi) ve internal (KPB) soğutma kullanılarak sistemik hipotermi sağlandı. Miyokard korunması için soğuk potasyumlu kardiyoplejik solüsyon (20 mL/kg) ve topikal soğutma yöntemleri uygulandı. Hiçbir hastada ultrafiltrasyon, *cell-saver* gibi kan koruyucu yöntemler, lökosit azaltıcı teknikler veya antifibrinolitik ajanlar kullanılmadı. KPB sırasında sistemik perfüzyonun yeterliliği idrar çıkışı ve arteriyel kan gazları ile takip edildi. KPB süresince hematokrit değerlerini %25-30 arasında korumak için gerektiğinde kan eklendi. Cerrahi tamiri takiben, yeterli vücut sıcaklığı (36-37°C), hemodinamik stabilite ve hemostaz sağlandıktan sonra KPB'a son verildi ve heparinin etkisi protamin kullanılarak antagonize edildi. Protamin dozu KPB süresince uygulanan toplam heparin dozunun 2 katı olacak şekilde ayarlandı. Kontrol ACT değeri, başlangıç değerinin %10 üzerinde gelirse verilen toplam protamin dozunun 1/5'i tekrarlanması planlandı. Ameliyatın sonunda hastalar pediyatrik kardiyovasküler yoğun bakım ünitesine nakledildi.

İntraoperatif sıvı ve kan gereksinimi santral venöz basıncın takibi, arteriyel kan gazı değerleri ve kanama miktarına göre anesteziyolog tarafından düzenlendi. Kan ürünleri tranfüzyonu için tam kan ve/veya taze donmuş plazma tercih edildi.

Ameliyat sonrası yoğun bakıma alınan tüm hastalar pediyatrik kardiyolog, kardiyovasküler cerrah ve hemşirelerden oluşan bir ekip tarafından takip edildi. Hastaların sıvı takibi ve kan ürünlerinin uygulanması aynı ekip tarafından belirlendi; rutin yoğun bakım protokolleri, klinik durum, arteriyel kan gazları ve laboratuvar tetkik sonuçlarına göre karar verildi.



Analjezi/sedasyon, ventilatör ayarları ve ekstübasyon kararı da aynı şekilde yoğun bakım ekibinin takibine ve sorumluluğuna bırakıldı.

Çalışmanın amacı olan koagülasyon durumunun değerlendirilmesi santral venöz kateterden 3 zaman diliminde alınan kan örnekleri ile yapıldı:

1. İndüksiyondan hemen sonra, cerrahi başlamadan önce ( $t_1$ ),
2. Ameliyatın sonunda yoğun bakıma çıkmadan önce ( $t_2$ ),
3. Yoğun bakımda 24'üncü saat ( $t_3$ )

Standart laboratuvar tetkikleri olarak protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), platelet sayısı, fibrinojen ve d-dimer değerleri takip edildi. Tromboelastografi için Roteg® (Pentapharm GmbH, Muenchen) kullanıldı. Tromboelastograf değerleri olarak ilk pıhtı başlangıcı (R), pıhtı oluşum zamanı (K), alfa açısı ( $\alpha$ ), ve maksimum pıhtılaşma (maksimum amplitüd, MA) ölçüldü. Eş zamanlı olarak arteriyel kan gazı değerlendirmeleri yapıldı. Ameliyat süresince ve ameliyat sonrası ilk 24 saat yoğun bakımda sıvı takibi, kanama miktarı, verilen kan ve kan ürünlerinin miktarı kaydedildi. İnotropik destek, ekstübasyon, yoğun bakım ve taburculuk süreleri not edildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde Windows için SPSS 10.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U test, ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırmalarda Friedman ve Wilcoxon testleri, oranların karşılaştırılması için de ki-kare testi kullanıldı. Standart laboratuvar tetkiklerinin TEG ölçümleri ile ilişkisi Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak sunuldu.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 2’de sunulmuştur. Kardiyak patolojiye göre karşılaştırıldığında altı siyanotik ve 18 asiyanotik çocuk çalışma dahilinde idi. Eşlik eden hastalıklar bakımından, komplet atriyoventriküler defekt (CAVSD) tanısı olan bir hastada Down sendromu ve Morgagni hernisi birlikte mevcuttu. Demografik özellikler bakımından siyanotik ve asiyanotik hastalarında fark bulunmadı. Sadece KPB sırasındaki en düşük sıcaklık siyanotik grupta daha düşüktü ( $23.3 \pm 2.0$  vs.  $26.1 \pm 1.3$ ,  $p= 0.006$ ).

Ameliyat sırasında ve sonrasında alınan rutin laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 3’de verilmiştir. Zaman içerisinde platelet sayısında hafif bir düşme, PTZ değerlerinde ise normal üzerinde hafif bir artış tespit edildi. Fibrinojen ve aPTT değerlerinde ise önemli bir değişiklik kaydedilmedi. ACT değerleri her iki grupta da normal sınırlarda olmak üzere siyanotik grupta anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p= 0.015$ ). Hemoglobin ve hematokrit değerleri de siyanotik grupta daha yüksekti ( $p=0.001$  ve  $p<0.001$ , sırası ile).

Ameliyat sırasında ve sonrasında hastaların tamamı için TEG değerlendirmesinde kaydedilen değişiklikler Şekil 5 ve 6’da gösterilmiştir. İlk pıhtı başlangıcı, hem INTEG hem de EXTEG’de tüm ölçüm zamanlarında uzun bulundu. Pıhtı oluşum zamanı, maksimum amplitüd ve alfa açısı, EXTEG’in tüm ölçümlerinde ve INTEG’in yoğun bakımdaki 24-st ölçümünde normal sınırlarda iken, INTEG’in ameliyat sonu ölçümü yüksek pıhtı oluşum zamanı ile düşük maksimum amplitüd ve alfa açısı gösterdi. TEG değerlerinin siyanotik ve asiyanotik hastalardaki karşılaştırmaları ise Tablo 4’da sunulmuştur.

Hastaların ameliyat sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat kaydedilen kanama miktarı ve uygulanan kan ve TDP transfüzyon miktarları ile birlikte Tablo 5’de, kardiyak patolojilerine göre (asiyanotik vs. siyanotik) karşılaştırmaları ise Tablo 6’da gösterilmiştir. Kanama miktarı asiyanotik ve siyanotik hastalarda hiçbir dönemde farklı bulunmadı. Tüm hastalara pompaya uygulanan ortalama kan miktarı  $0.14 \pm 0.06$  ünite ve TDP miktarı ise  $0.12 \pm 0.09$  ünite idi. Pompaya uygulanan TDP miktarı siyanotik grupta anlamlı olarak daha fazla idi ( $p=0.015$ ). Ameliyat sırasında KPB’dan çıktıktan sonra uygulanan ortalama kan transfüzyonu miktarı  $10.7 \pm 4.7$  mL/kg idi ve asiyanotik/siyanotik grupta bu miktar farklı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hiçbir hastaya perioperatif platelet solüsyonu verilmedi. Ameliyat

sonrası yoğun bakım izleminde asiyanotik ve siyanotik gruplar arasında 24 saatlik kan transfüzyonu miktarı ( $p=0.04$ ) ve 24 saatlik TDP transfüzyon miktarı ( $p<0.001$ ) bakımından fark bulundu.

**Tablo 2.** Hastaların demografik ve cerrahi özellikleri

N	24
Yaş (yıl)	2.44 ± 2.45 (1 - 9)
Ağırlık (kg)	9.87 ± 6.09 (4.5 - 32)
Boy (cm)	81.5 ± 19.3 (61 -132)
Vücut yüzey alanı (BSA) (m <sup>2</sup> )	0.45 ± 0.19 (0.20 -1.08)
XC süresi (dak)	62 ± 31 (16 -144)
KPB süresi (dak)	94 ± 36 (42 -193)
Ameliyat süresi (dak)	230 ± 40 (180 - 325)
En düşük sıcaklık (°C)	25.3 ± 2.0 (20 - 28)
Ekstübasyon zamanı (st)	31.9 ± 33.1 (5 - 120)
Yoğun bakım süresi (gün)	4.5 ± 3.8 (1 - 15)
Hastane kalış süresi (gün)	10.4 ± 7.4 (5 - 32)
Kardiyak patoloji	
ASD / PAPVC	2
VSD	8
VSD + DSM	2
DSM	1
PAVSD	1
CAVSD	4
TOF	3
TOF + CAVSD	2
TGA (Senning)	1

Veriler, ortalama ± SD (minimum- maksimum).

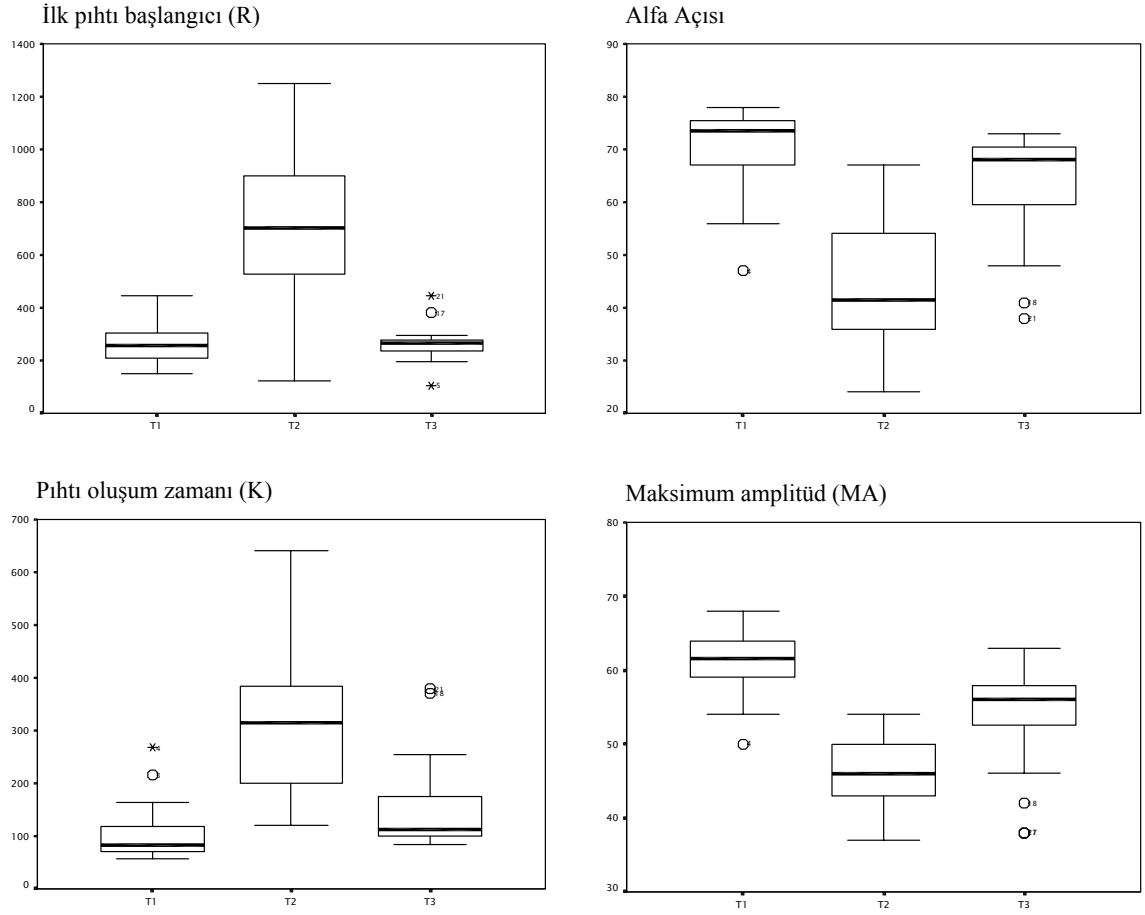
BSA = *Body surface area*; XC = Aorta klemp; KPB = Kardiyopulmoner *bypass*; ASD = Atriyal septal defekt; PAPVC = Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş; VSD = Ventriküler septal defekt; DSM = *Discrete* subaortik membran; PAVSD = Parsiyel atrioventriküler septal defekt; CAVSD = Komplet atrioventriküler septal defekt; TOF = Fallot Tetralojisi; TGA = Büyük arterlerin transpozisyonu (*Transposition of the great arteries*).

**Tablo 3.** Rutin laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilen koagülasyon durumu

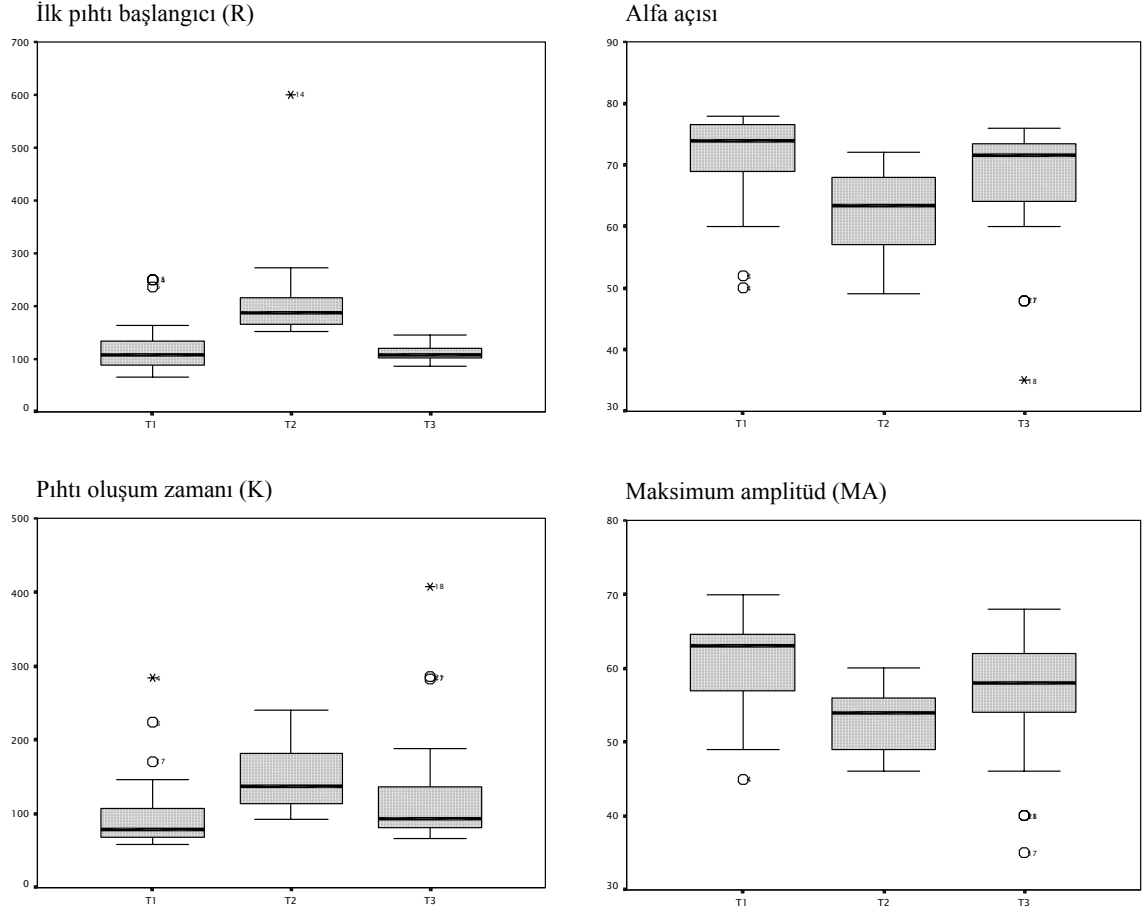
		Asiyanotik	Siyanotik	P değeri
ACT (sn)	Başlangıç değeri	112 ± 17	94 ± 7	<b>0.015</b>
	Ameliyat sonu	137 ± 14	137 ± 16	0.919
	YB- 24 st	16.8 ± 2.3	16.4 ± 1.9	0.974
PTZ (sn)	Başlangıç değeri	15.5 ± 3.6	15.1 ± 1.4	0.759
	Ameliyat sonu	17.3 ± 1.1	16.4 ± 1.3	0.177
	YB- 24 st	16.8 ± 2.3	16.4 ± 1.9	0.974
aPTT (sn)	Başlangıç değeri	38.4 ± 17.2	35.5 ± 8.3	0.431
	Ameliyat sonu	33.4 ± 4.5	34.0 ± 4.8	0.871
	YB- 24 st	31.6 ± 2.9	30.8 ± 3.0	0.494
INR	Başlangıç değeri	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.2	0.859
	Ameliyat sonu	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.052
	YB- 24 st	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.768
Platelet sayısı (K/ $\mu$ L)	Başlangıç değeri	296 ± 69	209 ± 100	0.087
	Ameliyat sonu	122 ± 22	203 ± 214	0.923
	YB- 24 st	138 ± 50	96 ± 61	0.251
Fibrinojen (mg/dL)	Başlangıç değeri	217 ± 54	257 ± 71	0.117
	Ameliyat sonu	227 ± 128	214 ± 28	0.343
	YB- 24 st	352 ± 93	320 ± 64	0.454
D-dimer ( $\mu$ g/mL)	Başlangıç değeri	0.46 ± 0.37	1.2 ± 1.0	0.052
	Ameliyat sonu	1.41 ± 0.99	1.2 ± 0.9	0.494
	YB- 24 st	3.65 ± 3.35	4.4 ± 5.6	1.000
Hb (g/dL)	Başlangıç değeri	10.4 ± 1.1	14.7 ± 2.8	<b>0.001</b>
	Ameliyat sonu	12.1 ± 1.1	12.4 ± 1.1	0.673
	YB- 24 st	12.3 ± 1.1	14.1 ± 1.3	<b>0.015</b>
Hematokrit (%)	Başlangıç değeri	31.4 ± 3.4	47.0 ± 8.4	<b>0.022</b>
	Ameliyat sonu	36.4 ± 3.4	37.9 ± 4.5	0.415
	YB- 24 st	36.9 ± 3.4	43.1 ± 4.2	<b>0.002</b>

Veriler, ortalama  $\pm$  SD.

ACT = *Activated coagulation time*; PTZ = Protrombin zamanı; aPTT = Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; Hb = Hemoglobin; INR = *International normalization ratio*



Şekil 5. Tüm hastaların INTEG ile değerlendirilen koagülasyon durumu



Şekil 6. Tüm hastaların EXTEG ile değerlendirilen koagülasyon durumu

**Tablo 4.** Tromboelastografi ile elde edilen koagülasyon parametreleri

		Asiyantotik	Siyantotik	P değeri
İntrinsik koagülasyon aktivatörü ile aktivasyon (İNTEG)				
İlk pıhtı başlama zamanı (R) (sn)	Başlangıç değeri	261±72	246±38	0.626
	Ameliyat sonu	692±243	705±367	0.770
	YB- 24. st	260±71	270±14	0.280
Pıhtı oluşum zamanı (K) (sn)	Başlangıç değeri	86±24	152±78	<b>0.040</b>
	Ameliyat sonu	296±136	354±156	0.673
	YB- 24. st	130±73	200±95	0.077
Maksimum amplitüd (MA)(mm)	Başlangıç değeri	61.5±4.0	58.1±4.7	0.137
	Ameliyat sonu	46.6±4.6	45.5±3.7	0.721
	YB- 24. st	55.1±6.7	51.5±7.0	0.137
Alfa açısı ( $\alpha$ ) ( $^{\circ}$ )	Başlangıç değeri	72±4	63±11	<b>0.047</b>
	Ameliyat sonu	46±13	40±10	0.626
	YB- 24. st	66±9	58±10	0.104
Doku faktörü ile aktivasyon (EXTEG)				
İlk pıhtı başlama zamanı (R) (sn)	Başlangıç değeri	124±60	119±25	0.415
	Ameliyat sonu	204±101	221±33	<b>0.033</b>
	YB- 24. st	106±13	123±7	<b>0.002</b>
Pıhtı oluşum zamanı (K) (sn)	Başlangıç değeri	82±26	155±83	<b>0.018</b>
	Ameliyat sonu	137±38	182±43	<b>0.022</b>
	YB- 24. st	112±63	181±120	0.199
Maksimum amplitüd (MA)(mm)	Başlangıç değeri	62.1±4.9	56.8±7.7	0.090
	Ameliyat sonu	53.4±3.8	51.0±3.6	0.280
	YB- 24. st	57.1±8.0	52.3±9.1	0.251
Alfa açısı ( $\alpha$ ) ( $^{\circ}$ )	Başlangıç değeri	73±4	63±10	<b>0.027</b>
	Ameliyat sonu	64±6	56±6	<b>0.022</b>
	YB- 24. st	69±8	60±14	0.156

Veriler, ortalama  $\pm$  SD;  
YB = Yoğun bakım

**Tablo 5.** Hastaların KPB sonrası kanama miktarı ve kan ve TDP transfüzyonu ihtiyaçları

	<b>KPB sırasında</b>	<b>KPB sonrası</b>	<b>YB - 1 st</b>	<b>YB - 4 st</b>	<b>YB - 24 st</b>
Kanama miktarı (mL/kg)*	-	-	1.6±2.4 (0 – 8.7)	5.7±4.5 (0 - 14.2)	17.9±11.7 (4 – 54.0)
Kan transfüzyonu (mL/kg)	0.14±0.06 <sup>#</sup> (0.03 - 0.3)	10.7±4.7 (2.3 - 20.4)	2.0±1.9 (0 - 5.6)	3.0±3.0 (0 - 8.8)	5.1±4.3 (0 - 14)
TDP transfüzyonu (mL/kg)	0.12±0.09 <sup>#</sup> (0 - 1.27)	0.75±3.6 (0 - 18)	0.42±1.4 (0 - 5.5)	1.18±3.1 (0 - 13.3)	8.33±14.5 (0 - 45.5)
İdrar miktarı (mL/kg)	15.2±9.9	30.7±12.1	4.2±2.7	18.9±11.9	56.9±28.6
Verilen sıvı miktarı (mL/kg)	22.5±5.6	10.4±7.9	1.6±2.8	8.9±7.8	48.8±28.6

Veriler, ortalama ± SD (minimum – maksimum).

KPB = Kardiyopulmoner *bypass*; YB = Yoğun bakım; TDP = Taze donmuş plazma.

\* KPB sırasında ve ameliyat sırasında kanama miktarı hesaplanmadı

# KPB sırasında kan ürünleri transfüzyonu ünite/kg olarak hesaplandı

TEG ve standart laboratuvar parametrelerinin hiçbirisinin yoğun bakımda ilk 24 saatlik kanama miktarı ile ilişkileri anlamlı bulunmadı. TEG ölçümleri ile standart laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılmasında, başlangıç platelet sayılarının hem INTEG hem de EXTEG ölçümlerindeki ilk pıhtı başlangıcı (R), pıhtı oluşumu (K), ve maksimum amplitüd (MA) başlangıç değerleri ile korelasyonu bulundu ( $p < 0.05$ , hepsi için). Protrombin zamanı başlangıç değeri ise sadece ilk pıhtı başlangıcı ile ilişkili bulundu. Başlangıç aPTT değerinin hiçbir TEG ölçümü ile korelasyonu bulunmadı. Ameliyat sonundaki ölçümlerin değerlendirmesinde, hiçbir laboratuvar tetkiki ile TEG ölçümleri ilişkili bulunmadı.

Hastaların arteriyel kan gazı değerleri ve sıvı/elektrolit takipleri de Tablo 7’de gösterilmiştir. Siyanotik ve asiyanotik hastalar karşılaştırıldığında, siyanotik grupta başlangıç ölçümlerindeki pH ( $7.30 \pm 0.10$  vs.  $7.45 \pm 0.05$ ,  $p = 0.009$ ), pO<sub>2</sub> ( $48 \pm 14$  vs.  $190 \pm 25$  mmHg,  $p = 0.000$ ), baz açığı ( $-7.1 \pm 2.2$  vs.  $-1.5 \pm 2.6$ ,  $p = 0.001$ ) ve oksijen saturasyonu (%  $75 \pm 12$  vs.  $98 \pm 1$ ,  $p = 0.000$ ) değerlerinin düşük olduğu gözlemlendi. Hiçbir hastada ameliyat sırasında ve sonrasında elektrolit bozukluğu, idrar problemi ve/veya diyaliz ihtiyacı olmadı. Hiçbir hastada ultrafiltrasyon ve diğer kan koruyucu yöntemler kullanılmadı.



Ameliyat sırasındaki kritik olaylar olarak, bir hastada ritm bozukluğu nedeni ile kardiyoversiyon ihtiyacı ve başka bir hasta da KPB'ya başlamadan hemen önce desatürasyon kaydedildi, takiplerinde hemodinamik ve ek sorun gelişmedi. Ameliyattan sonra, 3 hasta ekstübasyon sonrasında değişik nedenler ile solunum arresti olup reentübasyon ihtiyacı gösterdi, takiplerinde ek sorun olmadı ve taburcu edildiler. Cerrahi sebep veya kanamaya bağlı re-eksplorasyona alınan hasta olmadı. Çalışma süresince VSD tanısı ile ameliyata alınan bir hasta (%2.5) pulmoner hipertansif kriz nedeni ile kaybedildi.

**Tablo 6.** Hastaların kanama miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyaçlarının asiyanotik ve siyanotik hastalarda karşılaştırması

		Asiyanotik	Siyanotik	P değeri
Kanama miktarı (mL/kg)	YB- 1 st	1.7±2.3	1.5±2.6	0.444
	YB- 4 st	5.4±4.0	6.3±5.8	0.968
	YB- 24 st	18.7±12.2	15.9±11.1	0.519
Kan transfüzyonu (mL/kg)	YB- 1 st	1.7±1.9	2.8±1.6	0.251
	YB- 4 st	2.2±2.9	5.3±2.1	<b>0.040</b>
	YB- 24 st	4.5±4.6	6.7±3.0	0.343
TDP transfüzyonu (mL/kg)	YB- 1 st	0.5±1.6	0	0.708
	YB- 4 st	0.8±1.9	2.2±5.4	0.923
	YB- 24 st	3.3±10.7	23.4±14.9	<b>&lt;0.001</b>
Hb (g/dL)	YB- 1 st	10.4 ± 1.1	14.7 ± 2.8	<b>0.001</b>
	YB- 4 st	12.1 ± 1.1	12.4 ± 1.1	0.673
	YB- 24 st	12.3 ± 1.1	14.1 ± 1.3	<b>0.015</b>
Hematokrit (%)	YB- 1 st	31.4 ± 3.4	47.0 ± 8.4	<b>&lt;0.001</b>
	YB- 4 st	36.4 ± 3.4	37.9 ± 4.5	0.415
	YB- 24 st	36.9 ± 3.4	43.1 ± 4.2	<b>0.002</b>

Veriler, ortalama ± SD.

TDP = Taze donmuş plazma; Hb = Hemogloblin; YB = Yoğun bakım

**Tablo 7.** Hastaların arteriyel kan gazı değerleri, sıvı ve elektrolit takibi

	<b>KPB öncesi</b>	<b>KPB sonrası</b>	<b>YB- 24 st</b>
pH	7.41±0.09	7.44±0.09	7.44±0.11
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	33.6±9.4	41.6±9.4	35.9±8.7
pO <sub>2</sub> (mmHg)	159.2±125.4	119.9±92.4	109.6±75.7
Baz açığı	-2.7±3.4	4.6±3.6	0.8±4.8
Serum bikarbonat (mmol/L)	21±3	28±4	24±4
Serum sodyum (mmol/L)	140±2	146±2	145±5
Serum potasyum (mmol/L)	3.9±0.4	3.9±0.3	3.6±0.5
İyonize kalsiyum (mmol/L)	1.2±0.1	1.3±0.2	1.1±0.1
İdrar miktarı (mL/kg)	3.8±3.5	30.7±12.1	56.9±28.6
Verilen sıvı miktarı (mL/kg)	16.6±7.7	10.4±7.9	48.8±28.6

Veriler, ortalama ± SD. =

pCO<sub>2</sub> = Parsiyel karbondioksit basıncı; pO<sub>2</sub> = Parsiyel oksijen basıncı; KPB = Kardiyopulmoner *bypass*;

YB = Yoğun bakım.

## TARTIŞMA

Son yıllarda masif kanama ve transfüzyonla sonuçlanabilen kompleks cerrahilerin daha fazla uygulanır olmasıyla koagülopatiye daha sık rastlanır olmuştur. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, kendilerine ait komplikasyonlar dışında enfeksiyon riski de taşır (57,58). Bu ve benzeri komplikasyonlardan dolayı transfüzyon mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Tromboelastograf kullanımı klinisyene hemostatik süreçteki anormalliği daha erken fark etme, erken müdahale şansı ve daha iyi sonuç alma imkanı verir (54).

Tromboelastograf, koagülasyon sistemini değerlendirmek, kan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacını değerlendirmek, çeşitli hematolojik hastalıklarda hastayı daha yakından izlemek, kristalloidlerin ve kolloidlerin koagülasyona etkilerini incelemek, postoperatif sonuçları iyileştirmek gibi genel amaçlar yanında, KVC ameliyatları, organ transplantasyonları ve peroperatif dönemde ciddi kanama beklenen ameliyatlar gibi özel durumlarda olmak üzere kanama ve koagülasyonla ilişkilendirilebilecek pek çok durumda kullanılmıştır (54,59-68).

Oldukça yoğun bir şekilde kullanılıyor olmasına karşın siyanotik ve asiyanotik çocuklarda tromboelastograf verileri açısından karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada ortaya çıkan sonuçlardan biri K değerinin ameliyat başında yapılan INTEG ölçümünde, siyanotik çocuklarda asiyanotik çocuklara göre anlamlı olarak uzun bulunmasıdır. INTEG' deki diğer anormal bulgu da siyanotik çocuklarda asiyanotiklere göre  $\alpha$  açısının anlamlı olarak küçük olduğudur. Bu iki anormal değere karşın pıhtılaşmanın ilk başladığı ana kadar geçen süre yani R değeri ve oluşan pıhtının gücünü gösteren maksimum amplitüd yani MA değerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

INTEG ölçümlerindeki bu sonuçlar, daha önce de belirtildiği gibi, intrinsik yolun koagülasyon faktörlerinde bir sorun olduğunu veya heparin, hirudin gibi bir antikoagülan kullanıldığını yada trombosit sayısında veya fonksiyonunda bir bozukluk olduğunu gösterir.

Siyanotik konjenital kalp hastalığı bulunması halinde trombosit sayısının hafif derecede azaldığı sıkça yazılmıştır (69-72). Ayrıca ciddi trombosit sayı düşüklüğünün

(<50000/mm<sup>3</sup>) polistemiyle ilişkili olduğu da bildirilmiştir (73). Yine trombosit sayısındaki bu etkilenmenin yanında, trombosit fonksiyon anormallikleri (71,74) ve bu anormalliklerin düzeltici ameliyatlardan sonra düzeldiği bildirilmiştir (75).

Siyanotik konjenital kalp hastalığı varlığında, düşük sistemik arteriyel oksijen saturasyonuna bir cevap olarak ortaya çıkan polistemi, kanda viskozite artışına, bu da akımın ve doku perfüzyonunun etkilenmesine sebep olur (76). Bu vasküler stazın sonucu, trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine yol açan DIC' tir (3). Bu hastalarda viskozite artışına ve akım yavaşlamasına bağlı koagülasyona eğilim, trombosit sayısının azalması, trombosit fonksiyonundaki bozulma ve plazmadaki koagülasyon faktörlerinin tüketilmesine bağlı kanamaya eğilim görülür.

Tromboelastograf ölçümleriyle eş zamanlı yaptığımız laboratuvar tetkiklerinde, siyanotik ve asiyanotik çocuklar arasında, sadece üç parametrede, ACT, Hb ve Htc de istatistiki anlam ifade eden farklılık tespit edilmiştir. Siyanotik çocukların giriş ACT' si asiyanotiklere göre anlamlı olarak daha düşüktür. Hb ve Htc değerlerinde ise siyanotik çocuklarda asiyanotiklere göre giriş kanı ve YB' daki 24. saatlerdeki kanda anlamlı bir yükseklik olduğu görülmüştür. Diğer laboratuvar testleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Trombosit sayısının normal sınırlarda olması, trombosit sayısı açısından siyanotik ve asiyanotik çocuklar arasında istatistiki anlam ifade eden bir farklılık olmaması, PTZ, fibrinojen ve D-Dimer değerlerinde de istatistiki anlam ifade eden bir farklılık bulunmaması INTEG ölçümlerindeki anormalliğin trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

EXTEG ölçümlerinde ise; siyanotik çocuklarda R değeri ameliyat sonu ve YB 24. saat ölçümlerinde, K değeri ameliyata giriş ve ameliyat sonu ölçümlerinde anlamlı olarak yüksek;  $\alpha$  açısı ise ameliyata giriş ve ameliyat sonu ölçümlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Yine daha önce ifade edildiği gibi EXTEG ile trombosit fonksiyonları, plazmatik koagülasyon ve fibrin polimerizasyonu ölçülür.

EXTEG ölçümlerini değerlendirmek için kullanabileceğimiz laboratuvar tetkiklerinde, yani PTZ, trombosit sayısı, fibrinojen ve D-Dimer değerleride her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Siyanotik çocuklarda Hb ve Htc değerlerinin asiyanotiklere göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve ACT değerininde bununla ilişkili olabilecek bir biçimde anlamlı olarak düşük olduğu daha önce ifade edilmişti.

Bu sonuçlara göre siyanotik çocuklarda pıhtı oluşmaya başlaması, pıhtının belirli bir güce erişmesi ve pıhtının maksimum güce erişmesi (sırasıyla R;K ve  $\alpha$ ) ölçümleri yaptığımız dönemlerde asiyanotik çocuklara kıyasla anlamlı olarak uzun bulunmuştur. INTEG ölçümleri için söylenenler EXTEG ölçümlerinin sonuçları için de söylenebilir: bu sonuçlardan trombosit fonksiyonlarındaki bozukluk sorumlu olabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanan çocukların ameliyat sırasında ve sonrasında yapılan koagülasyon sistem değerlendirmesinde,

1. Tromboelastograf ölçümleri ile standart laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılmasında, platelet sayısının bazı TEG ölçümleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
2. Siyanotik ve asiyanotik çocukların TEG ölçümlerinde, standart laboratuvar tetkikleri ile gösterilemeyen anlamlı değişiklikler kaydedilmiştir.
3. Ameliyat sırasında ve sonrasındaki TEG ölçümleri ve laboratuvar tetkikleri ile 24 saatlik kanama miktarı ve kan transfüzyonu miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu bulgular, pediyatrik kalp cerrahisinde TEG kullanımının standart laboratuvar tetkiklerine göre daha hassas olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bu hassasiyetin ameliyat sonrası kanama ve kan transfüzyonu miktarları üzerine etkisinin olmaması nedeniyle koagülasyon sisteminin değerlendirilmesi için rutin TEG kullanımının değeri ve klinik öneminin açıklanabilmesi için daha büyük hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Hans-Jürgen Kolda. Haemostasis. Basel, Pentapharm Ltd.; 2001: 1.
- 2- Maslow A, Schwartz C. Cardiopulmonary *bypass*-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 103-33.
- 3- Tempe DK, Virmani S. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 752-65.
- 4- Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, Nagasawa T, Matsui A. Overproduction of microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1072-7.
- 5- Weiss HJ. Platelet physiology and abnormalities of platelet function (part 1). *N Engl J Med* 1975; 293; 531-41.
- 6- Weiss HJ. Platelet physiology and abnormalities of platelet function (part 1). *N Engl J Med* 1975; 293; 580-88.
- 7- Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-6.
- 8- Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 47-56.
- 9- Paperella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary *bypass* : a review. *I Care Med* 2004; 30: 1873-81.
- 10- Vassalli JD, Seppina AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991; 88: 1067-72.
- 11- Levin EG, Marzec U, Anderson J, et al. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cell. *J Clin Invest* 1984; 74: 1988-95.
- 12- Skubas NJ, Despotis GJ. Optimal management of bleeding complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5: 217-8.
- 13- Spiess BD. Maintenance of homeostasis in coagulation during cardiopulmonary *bypass*. *J Cardiothorac Anesth Vasc* 1999; 13(suppl): 2-5.
- 14- Sellman M, Intonti MA, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery *bypass* procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 521-7.

- 15- Ottino G, De Paulis R, Pensini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglia C, Costa P, Orzan F, Marea F. Major sternal wound infection after open heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 173-9.
- 16- Zachorias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest* 1996; 110: 1173-8.
- 17- Ziats NP, Pankowsky DA, Ticrney BP, et al. Adsorption of hageman factor (FXII) and other human plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 687-96.
- 18- Vromen L, Adams AL, Fisher GC, et al. Interaction of high molecular weight kininogen, factor XII and in plasma interfaces. *Blood* 1980; 55: 156.
- 19- Brash JL, Scott CF, Hove PT, et al. Mechanism of transient adsorption of fibrinogen from plasma to solid surfaces: role of the contact and fibrinolytic systems. *Blood* 1988; 71: 932-9.
- 20- Uniyal S, Brash JL. Patterns of adsorptions of proteins from human plasma onto foreign surfaces. *Thromb Haemost* 1982; 47: 285-90.
- 21- Kappelmayer J, Bertiabci A, Edmunds Lh Jr, et al. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993; 72: 1075-81.
- 22- Bosclair MD, Lane DA, Phlippou H, et al. Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary *bypass*. *Blood* 1993; 344: 1192-3.
- 23- Boyle EM, Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1549-57.
- 24- Bevilacqua MD, Pober SS, Majeau GL, et al. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the action of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 4533-7.
- 25- Mackman N, Brand K, Edgington T. Lipopolysaccharide-mediated transcriptional activation of the human tissue factor gene in THP-1 Monocytic cells requires both activator protein 1 and nuclear factor KB binding sites. *J Exp Med* 1991; 174: 1517-26.
- 26- Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary *bypass*: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-34.



- 27-Chandler WL, Fitch JCK, Wall MH, et al. Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary *bypass*. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1293-3.
- 28-Kucuk o, Kwaan HC, Fredericson J, et al. Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary *bypass* operation. 1986; 23: 223-9.
- 29-Spiess BD. The contribution of fibrinolysis to post*bypass* bleeding. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1991; 15(Suppl): 13-7.
- 30-Mammen E, Kocts MH, Washington B, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary *bypass* surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 281-92.
- 31-Tanaka K, Takao M, Yada I, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary *bypass* during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 181-88.
- 32-Pickering NJ, Brody JI, Fink GB, et al. The behavior of antithrombin III,  $\alpha$  2-macroglobulin and  $\alpha$  1-antitrypsin during cardiopulmonary *bypass*. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 459.
- 33-Stibbe J, Klufft C, Brommer EJP, et al. Enhancet fibrinolytic activity during cardiopulmonary *bypass* in open heart surgery in man is caused by extrinsic (tissue-type) plasminogen activator. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 375-82.
- 34-Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary *bypass*. *Blood* 1990; 76: 1680-97.
- 35-Holloway DS, Summaria L, Sanderasa J, et al. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary *bypass* patient. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62-7.
- 36-Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary *bypass*. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145-52.
- 37-Edmunds LH Jr, Ellison N, Colman RV, et al. Platelet function during cardiac operation: comparison of membran and bubble oxygenators. *J Thorac Card Surg* 1982; 83: 805-12.
- 38-Zilla P, Fasol R, Groscurth P, et al. Blood platelets in cardiopulmonary *bypass* operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379-88.
- 39-Gemmel CH, Ramirez SM, Yeo EL, et al. Platelet activation in whool blood by artificial surfaces: Identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leukocytes as material induced activation events. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 276-87.

- 40-Kondo C, Tanaka K, Takagi K, et al. Platelet dysfunction during cardiopulmonary *bypass* surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteines. *ASAIO J* 1993; 39: M550-3.
- 41-Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, et al. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary *bypass*. *Anesthesiology* 1991; 75: 563-70.
- 42-Somson S, Shore-Lesserson L. Platelet function and cardiopulmonary *bypass*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5: 273-81.
- 43-Holada K, Simak J, Kucera V, et al. Platelet membrane receptors during short cardiopulmonary *bypass*-a flow cytometric study. *Perfusion* 1996; 11: 401-6.
- 44-Harker LA. Bleeding after cardiopulmonary *bypass*. *N Engl J Med* 1986; 314: 1446-7.
- 45-Boldt J, Knothe C, Welters I, et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary *bypass*: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130-5.
- 46-Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary *bypass*. *Anesth Analg* 1999; 88: 1254-71.
- 47-Bert AA, Stearns GT, Feng W, et al. Normothermic Cardiopulmonary *bypass*. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 91-9.
- 48-Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, et al. Hypothermic-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175-81.
- 49-Yau TM, Carson S, Weisel RD, et al. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1155-63.
- 50-Reed L III, Bracey Am Jr, Hudson JD, et al. Hypothermia and blood coagulation; dissociation between enzyme activity and clotting factor levels. *Circ Shock* 1990; 32: 141-52.
- 51-Horror J. Transfusion medicine and coagulation disorders. In: Kaplan SA, Reich DL, Kanstad SN, edr. *Cardiac Anesthesia*. Philadelphia, PA: W.B Saunders; 1999: 111-54.
- 52-Campbell FW, Edmunds LH Jr. Platelet function and cardiopulmonary *bypass*. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley Jr, eds. *Cardiopulmonary bypass: Principles and practice*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1993: 407-35.
- 53-Boonstra PW, Vermeulen FEE, Leusink JA et al. Hematologic advantage of a membrane oxygenator over a bubble oxygenator in lung perfusion. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 297-300.
- 54-Mallet SV, Cox DJA. Thromboelastography. *BJA* 1992; 69: 307- 3.

- 55- Whitten CV, Greilich PE. Thromboelastography: Past, present and future. *Anesthesiology* 2000; 92: 1223-5
- 56- Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, Werkgartner G, et al. Thromboelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001 ;92: 572-7.
- 57- Miller RD, Bove JR. Acquired immuno deficiency syndrome and blood products. *Anesthesiology* 1983; 58: 493- 4.
- 58- Ward JW, Hoimberg SD, Allen JR, Cohn DL, Critchley SE, Kleinman SH, Lones BA, Ravenholt O, Davis JR, Quinn MG, Saffe HW. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV anti-body. *NEJM* 1988; 318: 473- 8.
- 59- Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 760- 5.
- 60- Sorensen ER, Lorme TB, Heath D. Thromboelastography: a means to transfusion reduction. *Nurs Manage* 2005; 36: 33-4.
- 61- Kong YG, Martin DJ, Marquez JM, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Starzl TE, Winter PM. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-96.
- 62- Dorman BH, Spinale FG, Bailey MK, Kratz JM, Roy RC. Identification of patient at risk for excessive blood loss during coronary artery *bypass* surgery: Tromboelastograph versus coagulation screen. *Anest Analg* 1993; 76: 694-700.
- 63- Spiess BD, Thromboelastography and cardiopulmonary *bypass*. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21 Suppl 14: 27- 33.
- 64- Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamamoorthy C. Efficiency of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing caerdic surgery. *J Cardiothrac Vasc Anesth* 1999; 13: 304- 8.
- 65- Bailey LA, Sistino JJ, Uber WF. Is platelet function as measured by thromboelastograph monitoring in whool blood affected by platelet inhibitors? *J Extra Corpor Technol* 2005; 37: 43- 7.
- 66- Fries D, Krismer A, Klinger A, Straif W, Klima G, Wenzel V, Haas T, Innerhofer P. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *BJA* 2005 May 27;[Epub ahead of print]

- 67-Engstrom M, Reinstrup P, Schott U. An in vitro evaluation of standart rotational thromboelastography in monitoring of effects of recombinant F VIIa on coagulopathy induced by hydroxyethyl starch. BMC Blood Disord.2005; 5: 3.
- 68-Heindl B, Delorenzo C, Spennagl M. High dose fibrinogen administration for acute theraphy of coagulation during massive perioperative transfusion. Anaesthesist 2005 Jun 3;[Epub ahead of print] German.
- 69-Henriksson P, Varendh G, Lundstorm NR. Haemostatic defects in cyanotic congenitale heart disease. Br Heart J 1979; 41: 23- 7.
- 70-Colon-otero G, Gilchrist GS, Hakomb GR, et al. Preoperative evaluation of hemostasis in patient with congenital heart disease. Mayo Clin Proc 1987; 62: 379- 85.
- 71-Maurer HM, McCue CM, Robertson LW, Haggins JC. Correction of platelet disfunction and bleeding in cyanotic congenital heart disease by simple red cell volume reduction. Am J Cardiol 1975; 35: 831-5.
- 72-Waldman JD, Czapek EE, Paul MH, et al: Shortened platelet survival in cyanotic heart disease. J Pediatr 1975; 87: 77-9.
- 73-Perloff JK, Rosove MH, Sietsana KH, Territo MC. Cyanotic congenital heart disease: A multisystem disorder. In: Congenital heart disease in adults. Peloff JK, Child JS (eds). 2th ed. Philadelphia. PA. WB Saunders, 1998, pp 199- 226.
- 74-Bhargava M, Sanyal SK, Thapar MK, Kumar S, Hooja V. Impairment of platelet adhesiveness and platelet factor 3 activity in cyanotic congenital heart disease. Acta Hematol 1976; 55: 216-23.
- 75-Ekert H, Sheers M: Preoperative and postoperative platelet function in cyanotic congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 97: 184-190.
- 76-Replagle RL, Meisellmann HJ, Merrill EW. Clinical implications of blood rheology studies. Circulation 1967; 36: 148-60.