

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TOTAL DİZ PROTEZİ UYGULANAN HASTALARDA
TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ KAN KAYBI
VE HASTA YATIŞ SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BURAK ÇAĞRI AKSU

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Çağatay ULUÇAY

Uzm. Dr. Budak AKMAN

İSTANBUL 2016

TEZ DEĞERLENDİRME TUTANAĞI


Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda gerekli uzmanlık süresini ve rotasyonlarını tamamlayan uzmanlık öğrencisi;

Dr. Burak Çağrı Aksu'nun

“Total diz protezi uygulanan hastalarda traneksamik asit kullanımının kan kaybı ve hasta yatış süresi üzerine etkisi” konulu tezi 05/09/2016 tarihinde jürimiz tarafından değerlendirilmiş ve “bilime katkı sağlayan orijinal bir çalışma olduğu, tez yazım kurallarına uygun yazıldığı ve aday tarafından başarılı bir şekilde savunulduğu” için başarılı bulunmuştur.

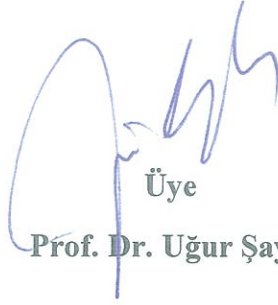
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Sınavı'na girmesi uygun görülmüş olup, bu tutanak düzenlenerek imza altına alınmıştır.

05/09/2016



Jüri Başkanı

Prof. Dr. Faik Altıntaş



Üye

Prof. Dr. Uğur Şaylı



Üye

**Doç. Dr. Oğuz Şükrü
Poyanlı**

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih
05/09/2016
İmza
Adı Soyadı
BURAK GAZİ AKSU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Faik Altıntaş'a, Prof. Dr. Uğur Şaylı'ya, Prof. Dr. Tahsin Beyzadeoğlu'na, Doç. Dr. Melih Güven'e, Doç. Dr. Çağatay Uluçay'a, Doç. Dr. Turhan Özler'e ve Uzm. Dr. Budak Akman'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte birçok hastanın sağlığına kavuşmasına vesile olduğumuz asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Korcan Yüksel, Uzm. Dr. A. Onur Kocadal, Uzm. Dr. Ayberk Önal, Dr. Alp Taştan, Dr. M. Eşref Encan ve Dr. Berhan Yıldırımka'ya; başta 9. Kat sorumlu hemşiresi Fatoş Gülpü ve onun namında değerli hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin biyoistatistik değerlendirme aşamasında büyük yardımı olan Yrd. Doç. Dr. Elif Çiğdem Kaspar'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan, her konuda desteklerini esirgemeyen aileme ve beni karşılaştığım zorluklarda cesaretlendirerek asistanlığım boyunca gösterdiği hoşgöründen dolayı sevgili eşim Dr. Feyza Aksu'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET (İngilizce)	x
ÖZET	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Total Diz Protezi Endikasyonları	3
2.2. Total Diz Protezi Kontraendikasyonları	4
2.1.1. Kesin Kontraendikasyonlar	4
2.2.2. Rölatif Kontraendikasyonlar	5
2.3. Diz Eklemının Kanlanması	5
2.4. Eklem Replasmanında Kan Kaybı	6
2.5. Eklem Replasmanında Turnike Kullanımı	8
2.6. Cerrahide Kan Koruma Stratejileri	8
2.6.1. Cerrahi Öncesi Otolog Kan Bağışı	8
2.6.2. Peroperatif Kan Kurtarma	9
2.6.3. Hemodülisyon	9
2.6.4. Hematopoez	10
2.6.5. Hemostetik Ajanlar	10
2.6.6. Allojenik Kan Transfüzyonu	10
2.7. Kanama ve Pıhtılaşma Mekanizması	11
2.7.1. Kanama	11
2.7.2. Pıhtılaşma Mekanizması ve Hemostaz	11
2.7.3. Vazokonstriktif Faz	12
2.7.4. Trombosit Agregasyonu	12
2.7.5. Koagülasyon Fazı	13
2.7.6. Pıhtı Retraksiyonu	18

2.8. Lizis	18
2.8.1. Plazma Fibrinolitik Sistemi	18
2.8.2. Hücresel Fibrinoliz	19
2.9. Aprotinin	19
2.10. Traneksamik Asit	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
4.1. İstatistiksel Değerlendirme	26
4.1.1. Cinsiyet ve Tedavi Grubu Karşılaştırması	26
4.2. Gruplar Arası Farkların İstatistiksel Sonuçları	27
4.3. Maliyet Değerlendirmesi	27
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR	34
7. EKLER	
7.1. Etik Kurul Onayı	42
7.2. Özgeçmiş	43

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Allojenik kan transfüzyonu ile ilişkili yan etkilerin insidansı	7
Tablo 2.2. Pıhtılaşma faktörleri ve eşanlıamları	14
Tablo 4.1. Çalışma parametralerinin gruplara göre ortalama değerleri	26
Tablo 4.2. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı	26
Tablo 4.3. Çalışma Parametrelerinin Gruplar Arası İstatistiksel Sonuçları	27
Tablo 5.1. TDA Sonrası Kan Kaybı: I.V. TA ve Plasebo Karşılaştırması	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Diz eklemının kanlanması	6
Şekil 2.2. Pıhtılaşma mekanizması	12
Şekil 2.3. Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu	15
Şekil 2.4. Pıhtılaşma mekanizmasındaki ekstresek yol	16
Şekil 2.5. Pıhtılaşma mekanizmasındaki intresek yol	17
Şekil 3.1. Hastaların gruplara göre dağılımı	23
Şekil 4.1. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu Sayısının Hastalara Göre Dağılımı	28
Şekil 4.2. Gruplara Göre Kan Transfüzyon Oranları	28

SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ark.	Arkadaşları
dk	Dakika
DVT	Derin Ven Trombozu
EACA	Epsilon aminokaproik asit
Hgb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
I.V.	İntravenöz
I.M.	İntramusküler
mL	Mililitre
PE	Pulmoner Tromboemboli
SD	Standart sapma
SF	Serum Fizyolojik
TA	Traneksamik Asit
TDA	Total Diz Artroplastisi
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
YTO	Yüksek Tibial Osteotomi
"	Türk Lirası

ABSTRACT

Aksu, BÇ. (2016). Effects of Tranexamic Acid On Blood Loss and Length of Hospital Stay After Total Knee Arthroplasty. Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, MSc thesis, Istanbul.

Introduction: Excessive blood loss in total knee arthroplasty (TKA) is normal and many patients need blood transfusion. Surgery and the use of pneumatic tourniquets lead to an increase in the fibrinolytic system activity. Use of tranexamic acid (TA) in TKA has proven to be an effective way to reduce blood loss. We evaluated the effectivity of post-operative oral TA administration following peroperative single dose of intravenous TA and its effects on length of hospital stay in patients who had undergone TKA.

Materials and methods: In this retrospective case-control study we evaluated 125 patients (49 TA and 76 control group) which have undergone unilateral TKA. The treatment group had received 10-15mg/kg of intravenous TA peroperatively and followed by 500mg oral TA administration at every 6 hours postoperatively for 24 hours. Outcome measures were hematocrit and hemoglobin levels 24 hours postoperatively, total blood loss in intraarticular drains at 24 hours, costeffectiveness of TA use over allogenic blood transfusion and length of hospital stay of the patients.

Results: There was a statistically significant reduction in blood drained at 24 hours ($P<,001$) as well as significant decrease in the fall of both hemoglobin ($P<,001$), hematocrit ($P<,001$) levels and the need for allogenic blood transfusion has also decreased ($P=0,009$) within the TA group. No significant difference at the length of stay in hospital was found. No complication occurred.

Keywords : arthroplasty, knee, tranexamic acid, total knee replacement, transfusion

ÖZET

Aksu, BÇ. (2016). Total Diz Protezi Uygulanan Hastalarda Traneksamik Asit Kullanımının Kan Kaybı ve Hasta Yatış Süresi Üzerine Etkisi. Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık tezi, İstanbul.

Giriş: Total diz artroplastisi (TDA)'de aşırı kan kaybı normaldir ve hastaların çoğu kan transfüzyona ihtiyaç duyar. Cerrahi ve turnike kullanımı fibrinolitik sistemin aktive olmasına neden olur. TDA'da traneksamik asit (TA) kullanımının kan kaybını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tek taraflı TDA yapılan hastalarda cerrahi sırasında tek doz intravenöz TA uygulanmasını takiben oral TA verilmesinin etkinliğini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif vaka-kontrollü çalışmada TDA uygulanmış 125 hastayı (49 TA ve 76 kontrol grubu) inceledik. Tedavi grubu cerrahi sırasında 10-15 mg/kg tek doz intravenöz TA almış ve sonrasında 6 saate bir 500mg oral TA 24. saate kadar verilmişti. Cerrahi sonrası 24. saat hematokrit, hemoglobin seviyeleri, 24 saat süresince drenajdan gelen mayi miktarı, TA'nın allojenik kan transfüzyonuna göre maliyeti ve hastaların hastanede yatış süreleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Cerrahi sonrası 24. saate drenajdan gelen mayi miktarında anlamlı azalma ($P<,001$) aynı şekilde hematokrit, hemoglobin seviyeleri TA grubunda anlamlı oranda düşme ($P<,001$) ve allojenik kan transfüzyonu ihtiyacındada azalma görüldü ($P=0,009$). Hastanede yatış sürelerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Herhangi bir komplikasyon gerçekleşmedi.

Anahtar Kelimeler: artroplasti, diz, traneksamik asit, total diz replasmanı, transfüzyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Total diz artroplastisi (TDA) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ileri yaş nüfusun artması, tıbbi bakım şartları ve biyomedikal teknolojilerinin sürekli gelişiminin bir yansıması olarak uygulanma sıklığı giderek artan bir cerrahi işlemdir. TDA sonrası ulaşılması öngörülen hedef hastaların cerrahi öncesi döneme kıyasla fonksiyonel kapasitelerini arttırarak bu sayede hayatın akışına daha çok dahil olmalarını sağlamaktır. TDA ileri gonartroz tanısı almış hastalarda cerrahi ve cerrahi dışı yöntemler değerlendirildiğinde şüphesiz en başarılı ve kalıcı çözümü sunmaktadır. Hastanın iyileşmesinde TDA işleminin kurallarına uygun bir şekilde yapılmasının yanı sıra cerrahi sonrası yakın tıbbi takip ve uygun tedavi protokollerinin dikkatli bir biçimde planlanması ve karşılaşılabilecek sorunların henüz ortaya çıkmadan öngörülerek uygun yaklaşımın belirlenmesi özellikle TDA uygulanan hasta popülasyonunda büyük önem arz etmektedir.

Elektif TDA cerrahisindeki en önemli sorunlardan biri kan kaybı ve bununla ilişkili olan Hgb, Htc seviyesindeki düşümedir. Literatürdeki çalışmalarda TDA ameliyatı geçiren hastalarda 1790 ml'ye varabilen kan kayıpları görüldüğü ve bununla ilişkili olarak hastaların %38'e varan oranlarda kan transfüzyonu gereksiniminin olduğu gösterilmiştir (1). Aneminin düzeltilmesinde en sık başvurulan yöntem allojenik kan transfüzyonlarıdır. Ancak kan transfüzyonu enfeksiyon, allerjik reaksiyonlar, hastanede kalış süresini uzaması, maliyet artışı gibi önemli dezavantajları da beraberinde getirmektedir (2). Diz protezi gibi ortopedinin majör cerrahilerinde ameliyat sırasında çeşitli kan koruyucu stratejiler tanımlanmış olmasına rağmen bu uygulamaların etkinliği ve maliyetlerini karşılaştıran kanıt seviyesi yüksek çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bu nedenle de fikir birliği yoktur. Ortopedik cerrahide kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmada en önemli basamak ameliyat içi ve ameliyat sonrası dönemdir. Ameliyat içi yöntemlere minimal invaziv cerrahi, titiz cerrahi disseksiyon, hipotansif anestezi teknikleri örnek verilebilir. Ameliyat sonrası dönemde ise antifibrinolitik ajanların kullanımını son yıllarda giderek öne çıkarmaktadır.

Farmakolojik olarak antifibrinolitik tedavilerin en başında TA gelmektedir (3). Traneksamik asit (TA) bir antifibrinolitik ilaç olup kanamanın azaltılması ve toplam kan kaybının düşürülmesi için çeşitli cerrahiler sırasında kullanılmaktadır (4). TA plazminojenin plazmine bağlanan lizin bölgesini bloke ederek fibrinolizisi engeller.

Sonuç olarak TA fibrin monomerleri ve fibrinojendeki proteolitik aktiviteyi azaltarak pıhtı stabilizasyonuna yardımcı olur (5, 6).

TA diğer antifibrinolitiklerle karşılaştırıldığında düşük yan etki profili ile birlikte yüksek etki gücüne sahiptir (5). TA'in derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PE) gibi komplikasyonların görülme oranını artırması ile ilgili endişeler olmasına rağmen birçok yayında bu komplikasyonlar ile anlamlı ilişkisi olmadığı ve bu açıdan güvenli olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Yapılmış çalışmalar TA'in majör komplikasyon olmadan kanama miktarını ve allojenik eritrosit süspansiyonu ihtiyacını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (3, 7, 9-14). TDA'de TA'in: 1- Topikal intraartiküler; 2- Oral 3- İntravenöz (I.V.) olmak üzere 3 ayrı kullanım şekli vardır. Cerrahi sonrası eklem içi lokal uygulama [2gr TA 100cc Serum Fizyolojik (SF) ile], cerrahi öncesi I.V. yavaş infüzyon (10-15mg/kg TA 100 cc SF içinde) şeklinde uygulamaları ile birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda her iki uygulamanın da kanamayı ve eritrosit süspansiyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bazı yazarlar lokal TA uygulamasının kanama kontrolünde yeterli olduğunu savunmuşlardır (15). Diğer taraftan başka yazarlar I.V. uygulamanın lokal uygulamadan daha iyi kanama kontrolü yaptığını ortaya koymuşlardır (16).

Yaptığımız retrospektif vaka kontrollü çalışmada turnikeli TDA cerrahisinde operasyon sırasında I.V. ve sonrasında oral TA verilmiş hastalarda 24 saat sonunda; hematokrit (Htc), hemoglobin (Hgb) seviyelerini, eklem içi drenaj gelen mayi miktarını, yatış süresi boyunca allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacını ve hastane yatış sürelerini TA verilmemiş hastaların sonuçları ile karşılaştırdık. Bunlara ek olarak allojenik kan transfüzyonu ile antifibrinolitik kullanımının mali açıdan değerlendirmesini yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Total Diz Protezi Endikasyonları

Total diz protezi dizde ileri evre gonartroza bağlı ağrıyı ve hareket kısıtlılığını gidermek için bütün dünyada sıkça kullanılan tedavi yöntemidir. Total diz artroplastisinde amaç ağrıyı gidermek, stabil ve fonksiyonel bir hareket açıklığı sağlamak ve mevcut deformiteyi düzeltmektir (17, 18).

Diz osteoartritinde tedavi seçenekleri konservatif ve cerrahi olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Aktivitenin kısıtlanması, kilo verme, yürümeye yardımcı cihaz kullanma, antienflamatuar ilaçların kullanılması, eklem içi enjeksiyonlar ve fizik tedavi konservatif tedavi seçenekleri arasındadır. Açık ve artroskopik eklem debridmanı, sinoviyektomi, yüksek tibial osteotomi ve artrodez total diz protezi dışındaki cerrahi tedavilerdir. Total diz protezi uygulamasından önce uygun konservatif tedavi metotları denenmeli ve artroplasti dışındaki cerrahi tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. TDA'nin temel endikasyonu son evre osteoarriti olan ve yukarıda bahsedilen tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen hastalardır.(19).

Yaşlı hastalarda ve sistemik tutulumu olan romatoid artrit hastalarında aktivite düzeyi ile ters orantılı olduğu için diz protezinin sağ kalım süresi daha uzundur (19, 20). Yaşlı hastalarda dejeneratif eklem hastalığı olmasa da kondrokalsinozis veya psödogut gibi hastalıklardan kaynaklanan ağrılarda da eklemde kıkırdak kaybı varsa total diz protezi uygulanabilir (19).

Fleksiyon kontraktürü 20°nin üzerinde olan artrozlu hastalarda yürüyüş şekli değişir ve ekstansiyon kuvvetinde kayıp olur. Bu durumda cerrahi endikasyon vardır. Ayrıca ileri derecede varus ve valgus deformiteli dizlerde koronal planda oluşabilecek instabiliteyi önlemek için total diz protezi yapılır.

1. Osteoartrit: Orta-ileri yaşlarda sıklığı artar ve genellikle idiopatiktir. Ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeniyle hastanın fonksiyonel kapasitesini düşürür ve cerrahi gerektirir. TDA planlanırken yaş, aktivite derecesi, meslek, cinsiyet ve kilo gözönünde bulundurulması gereken etkenlerdir.

2. Romatoid artrit: Bu hastalarda hastalığın herhangi bir döneminde diz eklemi tutulumu olması muhtemeldir. Bu tutulumun %70 kadarı bilateraldir. (3). Bu hastalarda cerrahi sinovektomi, osteotomiler, artroskopik debridman düşünülebilecek tedavi girişimleri olmakla birlikte etkinlikleri sınırlı ve genellikle kısa sürelidir. Sonuç olarak bugün için gerek ağrının giderilmesinde gerekse fonksiyonların ve hareketliliğin kazanılması için en etkili yöntem TDA uygulamasıdır (21).

3. Posttravmatik Artrit: Eklem içi veya diğer travmatik eklem yaralanmaları sonucunda gelişen artrozlarda TDA uygulanabilir (22).

4. Yüksek Tibial Osteotomi (YTO) Sonrası: Bozulmuş olan yük dağılımını düzelterek gonartrozun ilerlemesi ve bundan kaynaklanan ağrının giderilmesinde; 55 yaş altı, tek kompartman tutulumu ve en az 90⁰ fleksiyon açıklığına sahip hastalarda yüksek tibial osteotomi etkili bir yöntemdir. Ancak uygun endikasyonlar dışında yapılmış olan YTO'de dejeneratif süreç ilerleyeceğinden hastanın şikayetlerinde artma olacaktır. Bu hastaların şikayetlerinin giderilmesinde TDA iyi bir seçenektir (23, 24).

Önceden yüksek tibial osteotomi uygulanmış hastalarda TDA öncesi planlama dikkatle yapılmalıdır. Lateral kompartman üstünde ve infrapatellar bölgede yara izine rastlanabilir. Bu durum patellar eversiyonu ve lateral kompartmanın açılımını zorlaştırabilir. Açılım için lateral retinaküler gevşetme, rektus snip veya tuberositas tibia osteotomisi gerekebilir (24).

YTO sonrası tibianın intramedüller kanalı tibia platosuna göre daha mediale kaymıştır. Bu durumda ekstramedüller dizilim kılavuzu kullanılmalıdır (24).

5. Patellofemoral Osteoartrit: İzole ileri patellofemoral osteoartriti olan hastalarda patellofemoral protez uygulanmalıdır. Ancak izole patellofemoral artrit nadir görülmesi ve devam eden dejeneratif süreçte diz içindeki diğer kompartmanların da dejenere olması ile total diz protezi uygun bir seçenek olmaktadır (25, 26).

2.2. Total Diz Protezi Kontraendikasyonları

2.2.1. Kesin Kontraendikasyonlar

Aktif Enfeksiyon

Aktif enfeksiyon TDA'nin kesin kontraendikasyonları arasında yer almaktadır. Aktif veya rekürren enfeksiyon varlığında TDA yerine artrodez uygulanmalıdır (22).

Ekstansör Mekanizma Yetersizliği

Diz protezinin uzun sağ kalımı açısından en önemli parametrelerden biri ekstansör mekanizmanın sağlam olmasıdır. Bu yüzden ekstansör mekanizma yetersizliği olan hastalarda TDA yerine artrodez uygulaması daha iyi bir seçenektir (27).

2.2.2. Rölatif Kontraendikasyonlar

Artrodez

Ağrısız ve uygun pozisyonda olan bir dize tekrar hareket kazanması için artroplasti yapılmamalıdır. Diz çevresi kas dengesi ve bağ yapıların durumunun uygun stabilite sağlanmasına olanak vereceği vakalarda TDA uygulanabilir. Gevşeme en büyük problemdir ve bu hastalarda yeniden artrodez her zaman mümkün olmayabilir (22).

Vasküler Problemler

Ameliyat yapılacak tarafta belirgin aterosklerotik damar hastalığı olması ve periferik dolaşım bozukluğu operasyon için risk teşkil eder (22).

Nöropatik (Charcoat) eklemler, kontrolsüz diyabet, morbid obezite ve tüberküloz artriti rölatif kontraendikasyon grubunda yer alan diğer durumlardır.

2.3. Diz Eklemının Kanlanması

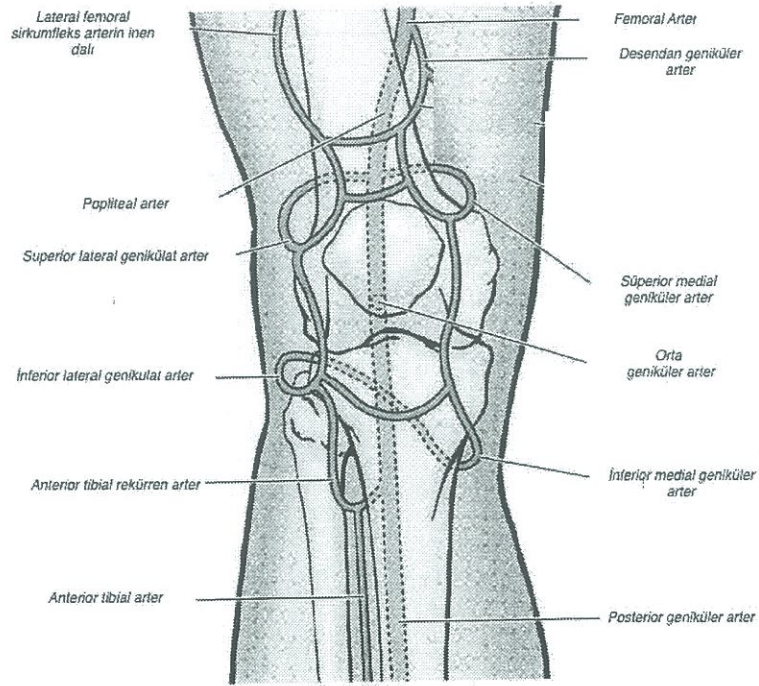
Diz eklemının beslenmesinde popliteal arterin superior, inferior ve orta geniküler dallarının yanı sıra az da olsa femoral arterin inen geniküler dalının, lateral sirkumfleks femoral arterin inen dalının, sirkumfleks fibuler arterin, ön ve arka tibial reküren arterlerin görev aldığını görürüz (Şekil 2.1.).

Popliteal arter, femoral arterin adduktor kanaldan çıktıktan sonra fossa poplitea içerisindeki devamına verilen isimdir. Popliteus kasının alt kenarı hizasında ön ve arka tibial dallarına ayrılarak sonlanır. Popliteal arterin ön yüzünde yağ dokusu, eklem kapsülü ve popliteus kasının fasyası bulunurken arka yüzünde yukarıda semimembranosus kası aşağıda ise gastroknemius ve plantaris kasları bulunur. Ayrıca yine arka yüzeyi popliteal ven ile komşudur ve venin de yüzeyinde tibial sinir uzanır. Popliteal arterin superior, middle ve inferior geniküler dalları eklem beslenmesinden

esas olarak sorumlu olan dallarıdır. Bunlara ek olarak hamstringlere, adduktör magnus'a, gastroknemius'a, soleus'a ve plantaris'e musküler dallar verir.

Bunlar dışında femoral arterin inen geniküler dalı rete patella adı verilen patella çevresindeki zengin damar ağının oluşumuna katılan önemli bir daldır ve minimal invazif TDA sırasında vastus medialis kası içerisinde seyrederek patella'nın üst medial köşesine doğru uzanan bu damarın korunması komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olacaktır (28).

Hasarlarıyla en sık karşılaşılan ve insan vücudundaki en karmaşık yapıya sahip eklemlerden biri olan diz eklemine anatomisinin çok iyi bilinmesi, cerrahlara tanı sırasında çok yardımcı olabileceği gibi ameliyatlarda da komplikasyonların gerçekleşme riskinin azaltılmasında oldukça önemli bir yer tutacaktır.



Şekil 2.1. Diz eklemine kanlanması

2.4. Eklem Replasmanında Kan Kaybı

TDA sonrası kan kaybı görülebilir. TDA uygulanan hasta total kan hacminin neredeyse 1/3'ü olan 2300 ml'ye kadar kan kaybedebilir (29). Bu kayıp hastada genel ve lokal riskler ortaya çıkarabilir. Yaşlanan popülasyon gün geçtikçe daha çok majör ortopedik girişime maruz kaldığından bu hastalar kan kaybının getireceği sonuçlara iskemik kalp hastalığı ve akciğer hastalığı gibi ilgili komorbiditeler nedeniyle daha az

tolerans göstermektedir. Kan transfüzyonu belirgin kan kaybı olan hastalarda rutin uygulanmaktadır ve TDA yapılan hastaların cerrahi tekniğe ve hastaya göre değişkenlik göstermekle birlikte ortalama %45'i 1-3 ünite(300-1000ml) kadar kan transfüzyonu almaktadır (30-32).

Allojenik kan transfüzyonu sıvı yüklenmesi, otoimmün hemoliz, enfeksiyon, immünosupresyon ve transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı gibi riskler taşımaktadır (Tablo 2.1.) (33). Allojenik kan transfüzyonlarının maliyeti de yapılan testler, güvenlik önlemleri ve artan kan donasyon uyumsuzlukları nedeniyle artmaktadır. Bu nedenlerle transfüzyon risklerini ve artan maliyetleri kontrol edebilmek için allojenik kan transfüzyonunun cerrahi prosedürler sırasında azaltılması hedeflenmelidir (34).

TDA cerrahisi turnikeli veya turnikesiz uygulanabilir. Turnikeli olarak uygulanan TDA'nde ameliyat içi kan kaybı olmamaktadır. Ancak turnike açıldıktan sonra post operatif dönemde kan kaybı meydana gelmektedir. Sonuç olarak kan kaybını azaltmak için turnikeli TDA ameliyatından sonra koagülasyon ve fibrinolitik sisteminin farmakolojik olarak manipülasyonuna ihtiyaç olduğu açıktır.

Tablo 2.1. Allojenik kan transfüzyonu ile ilişkili yan etkilerin insidansı (33)

Yan Etki	İnsidans
Viral Enfeksiyon	
Hepatit A	1:2 000 000
Hepatit B	1:31 000 – 1:81 000
Hepatit C	1:1 935 000 – 1:3 100 000
HIV	1:2 135 000 – 1:4 700 000
Bakteriyel Kontaminasyon	1:14 000 – 1:28 000
Parazit Enfeksiyonu	1:4 000 000
Prion hastalığı	Nadir
Febril non hemolitik reaksiyon	1:500
Ürtiker	1:50 – 1:100
Anafilaktik Reaksiyon	1:23 000
Hemolitik transfüzyon reaksiyonu	1:9 000
Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı	1:3 000 – 1:5 000
Transfüzyon ilişkili sıvı yüklenmesi	1:17 000
Transfüzyon sonrası purpura	1:143 000

2.5. Eklem Replasmanında Turnike kullanımı

Ekstremitte cerrahilerinde pnömatik turnike kullanımı ameliyat için görüşü kolaylaştıran kansız bir saha oluşturur. Ancak turnike kullanımı hemodinamik değişiklikler, ağrı, metabolik değişiklikler, tromboemboli gibi potansiyel problemler doğurabilir. Turnike basıncı genellikle sistolik kan basıncının 1,5 katı olacak şekilde şişirilir (35). İki saatten fazla süren turnike uygulaması geçici kas fonksiyon bozukluğuna ve periferik sinir hasarına neden olabilir. Turnike kullanımı santral venöz basınçta ve arteriyel kan basıncında artışa neden olmaktadır ve sol ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalar iyi tolere edemeyebilirler (36).

Carli ve ark.'nın çalışmasına göre turnike fayda sağlayabildiği gibi kişisel toleransa bağlı olarak derin iskemik ağrıya neden olabilir. Bu iskemik ağrı turnike şişirilmesinden 3-6 dk sonra olur ve kişiye göre değişebilir (37).

TDA cerrahisi sırasında turnike kullanılması cerrahiye kolaylık sağlamasına rağmen çeşitli komplikasyonlara da davetiye çıkarabilir. Özellikle 2 saati aşan sürelerde hipoksiye bağlı kas nekrozu ve sinir arazlarının görülme riski artmaktadır. Turnike kullanımından sonra tromboemboli ve buna bağlı PE gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar görülebilir (36, 38). Turnike kullanımı sonrası kardiyak arrest görülen hastaların otopsilerinde massif akciğer embolisi tespit edilmiştir (38). Ayrıca turnike kullanımı venöz dönüşte yaptığı kan hacmi artışı ile (preload) kardiyak yüklenmeye yol açabilmektedir.

Turnike kullanımının bir diğer olumsuz etkisinde, hastalarda fibrinolitik sistem aktivitesinde artışa yol açarak cerrahi sahada pıhtı stabilizasyon süresinin uzamasına dolayısıyla kan kaybı ve hematoma gibi istenmeyen durumlarla karşılaşma riskini doğurmaktadır.

2.6. Cerrahide Kan Koruma Stratejileri

2.6.1. Cerrahi Öncesi Otolog Kan Bağışı

İnsan immün-yetmezlik virüsü (HIV)'nün tanımlanmasından önce nadiren kullanılan bir yöntemdir. Bu stratejide hasta cerrahi müdahale öncesi yaklaşık 1,5 ay içinde cerrahi sırası veya sonrasında kendisine geri verilecek olan 1 ya da 2 ünite kan verir. Bağışlanan her ünite için ortalama 1.2 ile 1.5 g/dL Hgb düşüşü beklenir. TKA

öncesi Hgb değeri 15 ve üzeri olan hastalar veya Hgb değeri 13-15 g/dL olup 65 yaşın altında olan hastalara uygulanan otolog kan bağışını takiben kan bankasından cerrahi sonrası allojenik kan transfüzyonu riski daha düşüktür.(39). Buna karşın primer TKA uygulanmış anemik olmayan hastalarda (Hgb < 12 g/dL) anlamlı bir faydasının bulunmadığı da savunulmaktadır (40).

2.6.2. Peroperatif Kan Kurtarma

Cerrahi sırasında, sonrasında ve her iki yöntemin birlikte kullanılmasıyla kan kaybının önüne geçilmesi ve allojenik kan transfüzyonunun en aza indirilmesini hedefleyen bir yöntemdir. Cerrahiye bağlı kanama sonucu ortaya çıkan kanın özel ekipman ile toplanarak hastaya geri verilmesi toplam kan kaybını belirgin oranda düşürmektedir (41). Cerrahi sonrası reinfüzyon dreni kullanımı ile de reinfüzyon uygulanmayan hastalara oranla allojenik kan transfüzyonu oranının 10 kat daha az olduğu gösterilmiştir (42).

Cerrahi sırasında toplanan kanda eritrosit canlılığı sementli eklem artroplastisi uygulanmış hastalarda %88 iken (43) Amerikan Kan Bankaları Birliğinin allojenik kan ve cerrahi öncesi otolog kan bağışısı sonrası kullanılacak kan ürünlerindeki standartı %70'tir.

Cerrahi öncesi ve sonrası kan kurtarma tekniklerinin kombine kullanımını sağlayan yöntem ile maliyet artışı olsa da allojenik kan transfüzyonunun risklerini cerrahi öncesi otolog kan bağışısıyla elde edilen oranlara düşürmek mümkündür (44).

2.6.3. Hemodülisyon

Hastanın kanını dilüe edip akut normovolemik hemodülisyon oluşturulmasını sağlayan ve bu sayede kan kaybının önüne geçmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Cerrahiden hemen önce hastadan kan alınarak oluşturulan açık kristaloid infüzyonu ile kapatılır. Bu şekilde cerrahi sırasında kaybedilen kanın daha dilüe olması ve daha az eritrosit kaybı hedeflenir. Cerrahi sonrası erken dönemde toplanmış olan kan hastaya geri verilir. Bu teknikle transfüzyonu yapılan kan hücreleri daha sağlıklıdır. Ancak araştırmalar bu tekniğin allojenik kan transfüzyon ihtiyacını azaltmadığını göstermekte ve diğer kan koruyucu yöntemlerle birlikte kullanılmasını önermektedir (45).

2.6.4. Hematopoez

Hematopoez için demir ve eritropoetin α olmak üzere iki farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Uzun yıllardır kullanılmasına rağmen demir preparatları eritropoetin α 'ya kıyasla daha yavaş ve daha az etkilidirler. Oral demir preparatları ucuz olmalarına karşın uzun süre kullanımı hastalar tarafından genellikle tolere edilememektedir. Buna karşın eritropoetin α progenitör hücreleri uyararak eritrosit üretimini arttırmakta ancak pahalı bir yöntem olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Cerrahi öncesi otolog kan bağıışı ile birlikte kullanıldığında bu iki yöntemin ayrı ayrı kullanılmasına kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (46). Hgb değeri 13 ila 10 g/dL arasında olan hastalarda eritropoetin kullanım endikasyonu mevcut olup bu yöntem cerrahi öncesi otolog kan bağıışında bulunmak istemeyen ve/veya dini nedenlerle kan transfüzyonu yapılmamasını talep eden hastalar için de uygundur.

2.6.5. Hemostatik Ajanlar

Hemostaz sağlamada kullanılan farmakolojik topikal ajanlar (trombin, kollajen, fibrin doku yapıştırıcısı gibi) ve antifibrinolitikler bu gruptadır. Fibrin doku yapıştırıcılarının TDA'de kullanımının tromboemboli riskinde artma olmaksızın kan kaybını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (47).

2.6.6. Allojenik Kan Transfüzyonu

Güvenilirliği zaman içinde giderek artmış olup günümüzdeki kan bankalarında çok çeşitli virüsler için tarama yapılabilmektedir. Transfüzyon kararını verirken artık cerrahlar önceden belirlenmiş sınır hemoglobin değerine değil, hastaya uygulanacak cerrahi işlemi, hastanın ko-morbiditelerini ve yaşını göz önünde bulundurmaktadırlar. Kimi hastalara kan bankası yerine belirli bir vericiden kan transfüzyonu yapılması immünomodülasyon ve eritrosit canlılığı açısından üstün olsa da HIV, Hepatit B ve C gibi enfeksiyöz ajanlarla enfeksiyon gelişme riski bankadan alınan standart allojenik kana oranla daha yüksektir. Ayrıca belirli vericiden planlanan kan ürünlerinin kullanılmaması durumunda boşa gitmesi mali açıdan da negatif bir faktördür (48).

2.7. Kanama ve Pıhtılaşma Mekanizması

2.7.1. Kanama

Kanın herhangi bir nedenden dolayı bulunduğu damar sistemi (arter,ven, kapiller) dışına çıkmasına kanama denir (49).

Damar dışına çıkmış olan kan vücut içinde kalabilir veya vücut dışına çıkabilir. Kanama, içinden çıktığı damarın özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

- Arteriyel kanama: Parlak, açık kırmızı renktedir. Kalp atımı ile aynı zamanda ve fişkirir tarzdadır.

- Venöz kanama: Koyu kırmızı renktedir. Kanamanın koyu olmasının nedeni oksijen saturasyonunun düşük olmasından dolayıdır. Akışı sürekli ve düşük basınçlıdır.

- Kapiller kanama: Yavaş, devamlı ve sızıntı şeklinde olan açık renkli kanamalardır.

Kanama, kanamanın ne zaman gerçekleştiğine göre de sınıflandırılabilir:

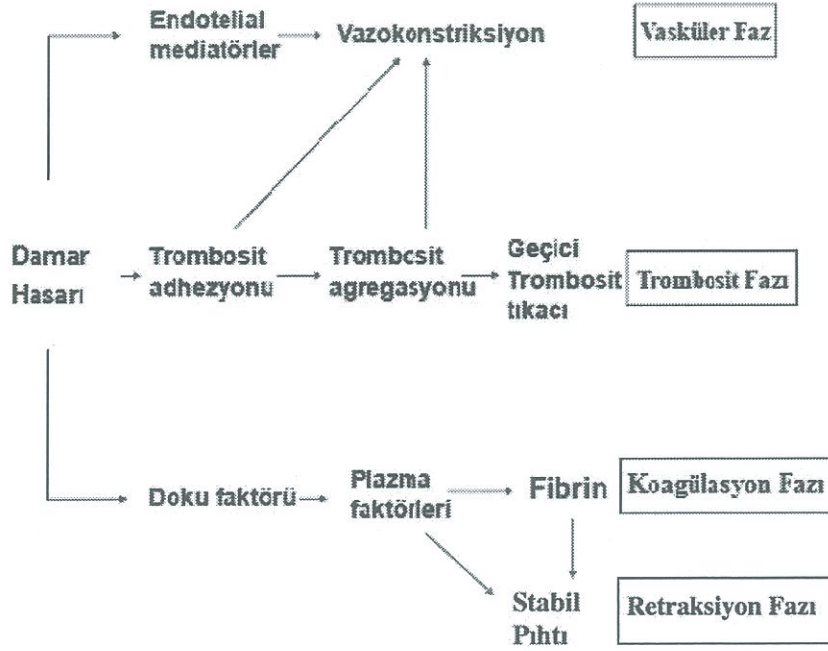
- Primer kanama: Yaralanma anında veya operasyon sırasında olan kanamadır.

- Reaksiyonel kanama: Primer kanamadan sonrası ilk 24 saat içinde (genellikle 4-6 saat arası) gerçekleşen kanamadır.

- Sekonder kanama: Enfeksiyon sonucu ilk kanamadan 7-24 gün sonra oluşan kanamadır. Bu kanamanın nedeni bölgeye yerleştirilmiş drenaj tüpü, kemikteki kırık, enfekte alandaki ligatür veya kanser olabilir (49).

2.7.2. Pıhtılaşma Mekanizması ve Hemostaz

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sonra organizmanın kan akımını sürdürebilme yeteneği yaşamsal bir öneme sahiptir. Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanmasında rol alan fizyolojik süreçlerin bütününe denir. (Şekil 2.2.). Hemostaz vazokonstriktif faz, trombosit fazı, koagülasyon fazı ve pıhtı retraksiyonu olmak üzere dört aşamada meydana gelir (50).



Şekil 2.2. Pıhtılaşma mekanizması (50)

2.7.3. Vazokonstriktif Faz

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan sonra travmanın damar üzerindeki etkisi ile damar duvarı kasılır. Kasılma sinirsel refleksler, lokal myojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal hümorale faktörler sonucu değişir. Sinirsel refleksler hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duysal uyarılar ile başlatılır. Vazokonstriksiyonun büyük kısmı travma sonucu vasküler düz kasların kasılmasıyla sağlanmasına rağmen küçük damarlardan vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A₂ sorumludur (51-55).

2.7.4. Trombosit Agregasyonu

Trombositler yaralanmış damar bölgesiyle karşılaştıklarında bir dizi değişim geçirirler. Yüzeylerinde çeşitli ışınal çıkıntılar oluşur ve yapışkanlıkları artar. Aynı anda kendi aralarında da kümeleşirler. Zedelenen damarda endotel tabakası, normalde olan düz yapısını kaybeder. Bunun sonucunda trombositler derhal damar duvarında yapışırlar. Adhezyon sırasında trombositler birbirine sıkıca tutunma özelliği de kazanırlar. Bunun sonucunda adhezyon yapan ilk tabakanın üstüne ikinci tabaka

kümeleşir. Daha sonra ikinci tabakanın üstüne üçüncü tabaka gelir. Bu olay küçük bir trombosit tıkaç oluşuncaya kadar sürer (49, 56, 59).

2.7.5. Koagülasyon Fazı

Hemostazın üçüncü basamağıdır. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Hasarlanma hafifse pıhtılaşma 60-120 saniyeye kadar çıkabilir. Pıhtılaşma reaksiyonu plazmada çözünür plazma proteini fibrinojenin çözünmez hale(fibrin) dönüşmesi ile olur (52).

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen maddelerin bir kısmı pıhtılaşmaya yardımcı olurken (prokoagülan), diğerleri ise (antikoagülan) pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Pıhtı mekanizmasının işlevini prokoagülan ve antikoagülan maddeler arasındaki denge belirler. Normal vasküler sistemde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz, ancak damar hasarlandığında bu bölgedeki prokoagülanlar aktiflenerek antikoagülanlara baskın hale gelir ve pıhtıyı oluşturur (51).

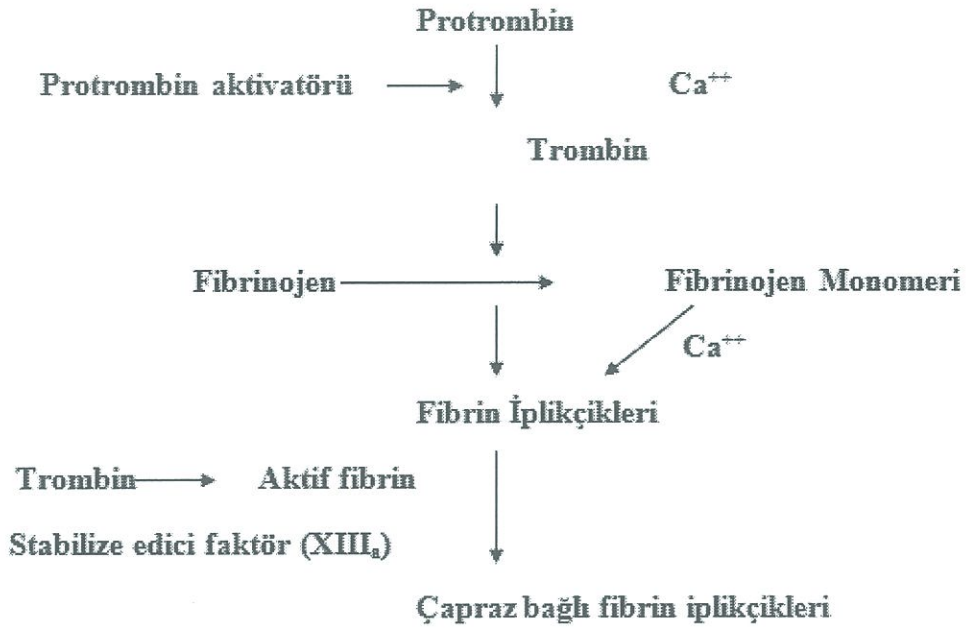
Pıhtılaşma mekanizmasında etkili olan faktörlere kan –pıhtılaşma faktörleri adı verilir (Tablo 2.2.). Çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formları olan bu faktörler aktive edildiklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma mekanizmasında seri reaksiyonlara yol açarlar. Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu romen rakamıyla gösterilir ve aktif formları için romen rakamının ardına ‘‘a’’ harfi konulur. Örneğin faktör VIII aktif formu, faktör VIIIa olarak gösterilir (51, 58, 59). Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa2-globülin özellikte bir plazma proteindir. Plazmada yaklaşık olarak 15mg/dl konsantrasyonda bulunur. Stabil olmayan bir proteindir ve kolaylıkla daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığında olan trombindir. 340.000 molekül ağırlığında ve plazmada normal konsantrasyonu 100-700 mg/dl olan fibrinojen ise karaciğerde sentezlenir (51).

Tablo 2.2. Pıhtılaşma faktörleri ve eşanımları (51)

Pıhtılaşma Faktörü	Eşanımları
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku faktörü	Faktör III; doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Faktör V	Proakselenin; labil faktör, Ac-globulin; (Ac-G)
Faktör VH	Serum protrombin konverson akseleratörü (SPCA)prokonvertin; stabil
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF); Antihemofilik globulin (AHG)
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC); Christmas faktörü
Faktör X	Stuart faktörü; Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin art esedarı (PTA); antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü; HMWK (high-molecular-weight-kininogen)

Koagülasyon fazı üç basamakta gerçekleşir:

1. Damarın yırtılması veya kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Sonuç aktive olan tüm maddelerin protrombin aktivatörü denen bir kompleks oluşturmasıdır.
2. Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalizler
3. Trombin bir enzim görevi yaparak fibrinojeni fibrin iplikçilerine çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur (Şekil 2.3.) (51, 58).



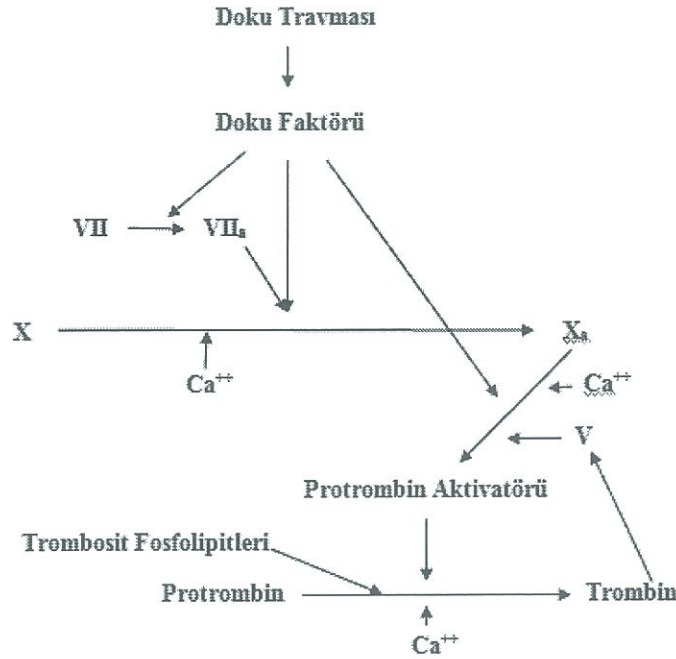
Şekil 2.3. Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu (51)

Damar duvarı ve/veya damar içi yapıların travmaya uğraması, hasarlanmış endotel hücrelerinin damar endoteli dışında bulunan kollajene ve diğer doku elemanlarıyla teması pıhtılaşma mekanizmasını aktive eder. Bu aktivasyonda protrombin aktivatörü iki yol ile gerçekleşir :

- Kanın kendi içinde başlayan intrinsek yol
- Damar duvarı ve çevre dokuların travmaya uğraması sonucu gelişen

ektrensek yoldur (51, 58-60).

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrinsek yol damar duvarı ve ekstravasküler sıvıların travmaya uğraması ile başlar. Hasarlı dokudaki doku membranından gelen fosfolipidler ve proteolitik enzim içeren doku faktörü (doku tromboplastini) olarak adlandırılan çeşitli faktör kompleksi serbestlenir. Doku faktör kompleksi faktör VII ile kompleks oluşturur ve ortamdaki Ca^{+2} iyonları ile faktör X üzerine enzimatik etki göstererek faktör Xa 'yı oluşturur. Faktör Xa doku faktöründeki fosfolipidler ve/veya trombositlerden serbestlenen fosfolipidlerle birlikte, faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur ve birkaç saniye içinde protrombin trombine parçalanır (Şekil 2.4.) (51).



Şekil 2.4. Pıhtılaşma mekanizmasındaki ekstrinsek yol

İntrensek yol kan elemanlarının travmaya uğraması ve hasarlı damar duvarındaki kollajenle teması sonucu aktive olur. Bu aktivasyon kanda bulunan faktör XII'yi ve trombositleri aktive eder. Faktör XII kollajenle temas ederek faktör XIIa olarak adlandırılan proteolitik bir enzime dönüşür. Bu aşamada trombositlerde kollajene yapışarak trombosit faktör 3 olarak adlandırılan ve lipoprotein içeren trombosit fosfolipidleri ortama serbestlenir. Faktör XIIa faktör XI'i enzimatik olarak aktive edebilmesi için ortamda yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikreine gereksinim vardır. Faktör XIa enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder. Faktör XI, faktör VII, trombosit fosfolipidleri ve travmaya uğramış trombositlerden salınan faktör 3'ün aktivasyonu sonucu faktör X aktive edilir. Faktör Xa, faktör V, trombosit ve doku fosfolipidlerinin birleşmesi sonucu oluşan protrombin aktivatörü kompleksi protrombinin trombine parçalanmasını başlatır (Şekil 2.5.) (51, 60).

2.7.6. Pıhtı Retraksiyonu

Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dakika içinde pıhtıdaki sıvının çoğu ayrılarak serumu oluşturur. Serumu plazmadan ayıran özelliği içinde fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörlerinin bulunmamasıdır. Pıhtı retraksiyonunda trombositler önemli rol oynar ayrıca pıhtının kasılmaması dolaşımdaki trombosit sayısındaki azalmanın bir göstergesidir (51).

Elektron mikrofafi çalışlarında trombositlerin farklı fibrin ağlarının bağlanmasında etkili olduğu bildirilmektedir. Trombositlerin yapısında bulunan kontraktıl proteinler (trombosteinin), aktin ve myozin moleküllerini aktive ederek pıhtının kasılmasında etkili olur. İntrensek yolun ilk iki basamağı dışında bütün reaksiyonların başlamsı ve aktive olması için ortamda Ca^{+2} 'a ihtiyaç vardır (51).

Plazma proteinleri plazminojen olarak adlandırılan bir globülin içerir ve bu proteinin aktivasyonu plazminin oluşumunu sağlar. Yaralanan dokular ve damar endoteli doku plazminojen aktivatörünü (t-Pa) yavaş olarak salgılar ve bu aktivatör plazminojeni plazmine çevirerek pıhtının ortadan kalkmasına neden olur. Çevre kanda bulunan fibrinojen, faktör V, faktör VII gibi maddelerde plazminle ortamdan kaldırılır (51).

2.8. Lizis

Fibrinin doku ve damar içinde eritilmesi ve uzaklaştırılmasına fibrinolizis denir.

Endojen fibrinolizis 2 yoldan gerçekleşir :

2.8.1. Plazma fibrinolitik sistemi:

Bu sistemde plazminojeni plazmine çeviren aktivatörler, idrardan elde edilen ürokinaz damar duvarı endotelinden salgılanan vasküler plazminojen aktivatörü (PA) ve doku aktivatörleri yer alır. Fibrinolizisi sağlayan madde plazmindir. Plazmin vücutta plazminojen olarak bulunur. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojeni aktif bir proteinaz olan plazmine çevirir. Fibrinolizisi sınırlayan en etkin plazminojen aktivatör inhibitörü trombositlerden salgılanan plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1)'dir. PAI-1, t-PA ve ürokinaz ile kompleks yapar ve fibrinolizin kontrolsüz bir şekilde oluşmasını engeller. PAI-1'den başka plasentada PAI-2 ve idrarda PAI-3 bulunmaktadır. PAI-1 plazminojen aktivasyonunu inhibe ederken oluşan plazmin ise alfa-2 antiplazmin tarafından inhibe edilir. Alfa-2 antiplazmin karaciğerde

sentez edilir. Plazmin ile kompleks yapar ve plazminin fibrine bağlanmasını engeller (53).

2.8.2. Hücresel fibrinoliz:

Lökositlerden salgılanan proteolitik enzimlerden kaynaklanır.

2.9. Aprotinin

Aprotinin doğal olarak meydana gelen bir proteolitik enzim inhibitörüdür. Sığırların lenf nodlarından kallikrein inaktivatörü olarak bulunmuştur. Düşük aktivitede tiroid, böbrek ve trakea ile özefagus muköz membranlarında, keçi ve koyunların bazı organ ekstraktlarında da görülür (62). Biyolojik fonksiyonu açısından aprotininin mast hücresi içinde meydana geldiği ve intrasellüler bir birleşik olarak bulunduğu indirekt immüno Floresans yöntemi ile tespit edildi. Bu nedenle bağ dokusu hücrelerini fazla sayıda içeren organlar (özellikle akciğer, parotis ve pankreas) aprotinin zengindir.

Güçlü baz özelliği olan aprotininin molekül ağırlığı 6512 dalton olup tek bir polipeptid zincirinde sıralı 58 amino asidi içerir. Bu zincir üç adet disülfid bağı ile kapazlanır, ve reaktif ucu Lys-15-Ala-16 tarafıdır.

Aprotinin sığırların akciğerinden, pankreas ve parotis bezinden fraksiyonel presipitasyon, jel filtrasyon ve ion-exchange kromatografi gibi klasik yöntemlerle izole edilir. Bir gram akciğer dokusunda yaklaşık olarak 1.500 KIÜ, pankreas ve parotis de 400 KIÜ aprotinin bulunur. Aprotinin ticari preparatının aktivite ve konsantrasyonu genellikle kallikrein inaktivatör ünitesi olarak belirlenir ve 100.000 KÜ, 14 mgr polipeptid veya 2.15 mikromol/l aprotinine eşdeğerdir. Aprotinin aktivite kaybı olmadan 0.15 mol/l NaCl gibi tuz veya tampon solüsyonunda ve oda sıcaklığında en az 18 ay kalabilir.

Plazminojen aktivatörlerini ve plazminin etkisini inhibe eder. Faktör VIII ve Faktör IX'u antagonize ettiği için plazma tromboplastin oluşumunu ve protrombinin trombine dönüşümünü inhibe eder. Trombositlerin trombin tarafından agregasyonunu önler. Bu etki, moleküler düzeyde adezyon ve agregasyondan sorumlu olan von Willebrand (GP Ib) reseptörleri ile fibrinojen reseptörlerinin plazmin tarafından kaldırılmasını engellemesine bağlıdır (63).

Aprotinin'in en çarpıcı özelliği geniş inhibitör etkisidir. Tripsin ve kemotripsin yanında değişik kökenli kallikreini ve plasmini de kuvvetli bir şekilde inhibe eder. Bu enzimler kallikrein, kininojen, kininojen-kinin sistemi, kompleman sistemi ve fibrinolitik sistemi üzerine temel bir rol oynar.

Aprotinin'in inhibitör etkisi, enzimin aktif serin tarafı ile olusturduğu aprotinin-proteinaz kompleks sekline bağlıdır. Aprotininin degisik proteazlarla olusturduğu bu kombinasyonlarda farklı "K" sabit degeri mevcuttur. Aprotininin tripsin ile kuvvetli bir kompleks olusturur (K sabiti küçüktür). Buna karsın plazmine bağlanması sıkı degildir (K sabiti büyüktür) ve muhtemelen bu bağlantı geri dönüşümlüdür. Aprotinin sadece izole enzimleri bağladığı gibi üçüncü bir bağ ile daha öncesinden kompleks olusturmuş enzimleri de bağlar. Bunun sonucunda aprotinin, serbest plazmini etkili bir sekilde inhibe eder ve streptokinaz ile trombolitik tedavi sırasında plazminojenin aktivasyonunda ara kademe olan plazmin-streptokinaz kompleksini de bağlar. Aprotinin'in terapotik kullanımı, insan tripsin, plazmin, plazma, doku ve idrar kallikreini üzerine olan inhibitör etkisine dayanır. Plazmin ve doku kallikreini plazma kallikreininin daha ileri düzeylerde inhibe edilir.

Enflamasyon sırasında önemli miktarda elastaz ve katepsin-G, polimorfonükleer hücrelerden salgılanır. Hem elastaz hem de katepsin-G aprotinin ile reaksiyona girer. Ancak katepsin-G, aprotinin ile çok az miktarda inhibe edilir.

Aprotinin tedavisi sırasında ve sonrasında serumda aprotinine özel antikor saptanmamıştır. Aprotinin zayıf bir immünojen olarak bilinmektedir .

Hayvan ve insanlarda aprotininin plazma seviyesi IV enjeksiyonlardan sonar ekstrasellüler sıvıda hemen dağılımı ve özellikle böbreklerde birikmesi nedeniyle hızla azalır ve idrarla atılır. Toksikitesi oldukça düşüktür. Ancak yüksek bazik özelliği nedeniyle histamin salınımına yol açıp anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Çogunlukla tekrar verilisinde veya tedavinin ikinci saatinde görülür ve görülme insidansı %0.1 dir (62).

Aprotinin lökosit, trombosit ve makrofajların degisik uyarılara karsı cevaplarını etkiler. Ancak bu reaksiyonların mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Aprotinin 300-10000 KİU/ml arası konsantrasyonlarda çok çeşitli etkiler gösterir. İnsulin gibi proteohormonların yıkımını geciktirir. Bu nedenle insulin rezistans diabetlerde kullanılabilir. Böbrek ve beyinde hücre membranlarının bütünlüğünü korur ve hücre ömürlerini uzatır, doku yıkımından kaynaklanan parçalanmış hücrelerden olusan toksik etkiyi önler, invivo miyokard perfüzyonunun düzeltilmesine etkisi vardır ve organ korunmasında faydaları görülmüştür. Düşük dozlarda malign hücreleri inhibe etmektedir. Travmatik hemorajik soklarda aprotinin ile yapılan terapotik çalışmalarda mortalitede istatikselsel olarak önemli bir fark bulundu. Ayrıca aprotininin sokda görülen dissemine intravasküler koagülasyon ve hiperfibrinolizisi azaltması bakımından da

önemi vardır. Aprotinin indirekt etki ile ödem formasyonunu azaltır. Bu polimorfonükleer lizozomlardan oluşan enzimlerin veya kinin jenerasyonundan olan kallikrein inhibisyonu ile açıklanır. Aprotininin böbrek fizyolojisi üzerine gözlenen etkileri renal doku kallikreini ve ya üriner kallikreinin inhibasyonu ile olur.

Ki'nin formasyonunun inhibisyonu ile aprotininin anoksiye bağlı harap olmuş miyokardiyumu indirekt olarak koruduğu ve harap olmuş dokudan veya dışarıdan salınan kininin nötralizasyonu ile hücre duvarının bütünlüğünü devam ettirdiği ileri sürüldü (62).

Aprotininin oral kullanımda etkisizdir. I.V. veya topikal olarak kullanılabilir. Sistemik kullanımında başlangıç yükleme dozu 15000-20000 KIU/kg'dir. Bu kısa sürede IV infüzyonla verilir. Takiben 200000 KIU her 4 saatte bir veya 50000KIU/ saat dozunda devamlı infüzyon şeklinde verilir.

Aprotininin IV verilmesini takiben yarılanma süresi 2 saattir. Normal durumlarda aprotinin kan-beyin bariyerini geçemez. Plasentaya geçisi sınırlıdır. Aprotinin'in heparinle beraber invitro kullanımında bulanıklık ve çökme görülür. Bu etki, solüsyonun tuz yoğunluğu artırılarak önlenir. Dolandığı aprotinin konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle invivo bu etki görülmez.

2.10. Traneksamik Asit

TA 1962'de Utako Okamoto tarafından bulunmuştur. Sentetik bir antifibrinolitik ve farmakolojik özellikleri e-aminokaproik asit (EACA)'e benzer.

Plazmin inhibitör etkisi EACA'ten yaklaşık 10 kat daha güçlüdür. Fibrinolizi izleyen kanamalı durumların koruyucu tedavilerinde kullanılır. Oral yolla alındığında (20mg/kg) hızlı absorbe olur ve 2-3 saat sonra kanda maksimum konsantrasyona ulaşır. I.V. uygulandığında hemen maksimum konsantrasyona ulaşır ve 6. saatten sonra düşmeye başlar. Yarı ömrü 3 saattir. TA topikal olarak da kullanılmaktadır (64-66).

Plazminojen veya plazmin ile geri dönüşümlü kompleksler oluşturmaktadır. Plazminojenin lizin bağlanma alanına EACA veya TA ile birleşirse plazminojenin yeri değişir ve aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek fibrin yüzeyinden uzaklaşır.

Plazminojenin fibrine bağlanmasını bloke olması ile plazminojenin aktivasyonu da önlenir ve fibrinoliz bloke edilmiş olur (67, 68).

TA renk görme bozukluğu olan hastalarda, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), TA allerjisi, subaraknoid hemoraji ve tromboembolik hastalık geçirenlerde

kontraendikedir. Mesene proksimali kaynaklı kanamalarda ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında uzun süre kullanımda pıhtı formasyonu sonucunda kortikal nekroza bağlı akut böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.

Erişkinlerde 24 saatte 2-4 gr, 2-3 enjeksiyonla uygulanır. Çocuklarda 20mg/kg/gün dozunda verilir ve I.V. enjeksiyonlar çok yavaş yapılmalıdır. İlacın biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez (65, 66).

Dağılım hemen tümüyle ekstrasellülerdir. Plazma proteinlerine çok az bağlanır. Yaklaşık olarak %3 oranında plazminojene bağlanır. TA kan-beyin bariyerini aşar, sinovyal sıvıya, sinovyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer. Çeşitli dokularda 17 saat, serumda ise 7-8 saat süreyle antifibrinolitik konsantrasyonlarda bulunur. İlaç idrar yolu ile atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğunda vücutta birikebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir. (69, 70).

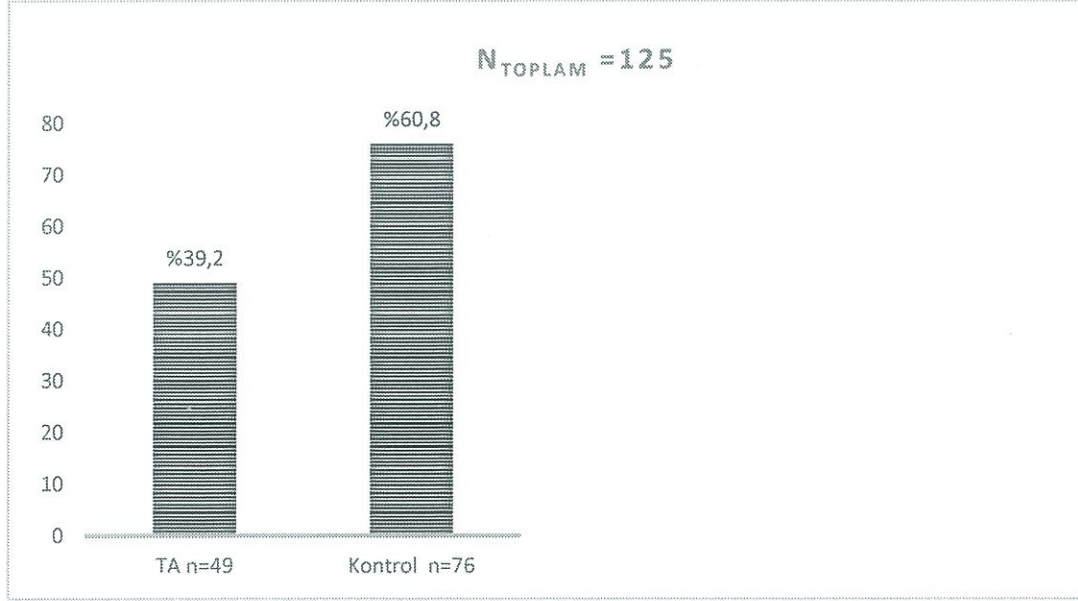
TA'in yan etkisi olarak bacakta kramp, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler görülebilmektedir. Hızlı I.V. uygulama yapıldığında nadiren hipotansiyon ve baş dönmesi görülebilmektedir.

Heparin, kumarin türevleri, salisilatlar veya antiagreganlarla birlikte kullanıldığında diğer antifibrinolitikler gibi TA'in de etkisi azalabilmektedir (69, 70). Ayrıca TA aprotininden daha ucuz ve allerjik reaksiyon riski daha az olmakla birlikte EACA'ten 10 kat daha potenttir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve hasta seçimi

T.C. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında görevli toplam 6 cerrah tarafından 01.01.2013-01.01.2016 tarihleri arasında TDA uygulanmış 256 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi; 30 hasta turnikesiz opere edildiği için, 4 hasta daha önce geçirilmiş tromboembolik olay nedeniyle, 38 hasta bilateral TDA cerrahisi nedeniyle, 5 hasta cerrahi öncesi son 1 hafta içinde antiagregan ve/veya antikoagülan ilaç kullanımı nedeniyle, 41 hasta iskemik kalp hastalığı nedeniyle ve 13 hasta dosyalarında eksik veri bulunması nedeniyle çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Geriye kalan 125 hasta çalışmaya dahil edildi. 49 hasta TA uygulanan tedavi grubunu 76 hasta ise kontrol grubunu oluşturmaktadır (Şekil 3.1). TA grubunun yaş ortalaması 68,55 (52-86) iken kontrol grubunda yaş ortalaması 70,6 (50-89)'dır. Çalışma dahilinde 108 (%86,4) kadın hastanın 46'sı TA, 62'si kontrol grubundayken; 17 (%13,6) erkek hastanın 3'ü TA, 14'ü kontrol grubundadır.



Şekil 3.1. Hastaların Gruplara Göre Dağılımı

Cerrahi teknik ve cerrahi sonrası bakım

Cerrahilerin tamamında aynı marka, arka çağraz bağı koruyan ve sementli implant uygulanmıştır (Smith and Nephew Genesis II CR, Memphis, TN, ABD). Hastaların tamamında TDA uygulaması medial parapateller yaklaşım ve turnike ile yapılmıştır. Ortalama turnike süresi 72 (50-85 dk) dakikadır. Turnike basıncı Graham formülüne göre belirlenmiştir (71).

TA dozları kullanılan ticari preparatın (Transamine™) prospektüsünde belirtilen dozolojiye uygun şekilde kullanılmıştır. Turnikenin açılmasından 20 dakika önce (sementleme sırasında), 10-15 mg/kg'dan TA (Transamine™ %5 250mg 5ml ampül) 100 ml SF ile seyreltilerek 10 dakikada infüzyon şeklinde I.V. yolla ameliyat sırasında uygulanmıştır. İlk uygulamadan 6. saat sonra 500mg TA (Transamine™ 500mg tablet) oral yolla başlanmış ve her 6 saatte bir 500mg'lık 1'er tablet uygulanarak ameliyat sonrası 24. saatte TA uygulamasına son verilmiştir.

Kliniğimizde standart olarak TDA sonrası kan bankamızdan allojenik eritrosit süspansiyonu verilme kriteri Hgb seviyesi 8.0g/dL'nin, Htc seviyesi %24'ün altına düşmesi veya Hgb 10 g/dl, Htc %30 altında semptomatik anemi tablosu veya anemi ile ilişkili organ disfonksiyonu olmasıdır (72).

Cerrahi sonrası dönemde ağrı yönetimi hasta kontrollü analjezi (PCA) cihazı ile I.V. meperidin (sürekli ve isteğe bağlı bolus) kullanılarak sağlanmış; bütün hastalarda PCA'ye ek olarak parasetamol 3x1gr I.V. yolla rutin uygulanmıştır. Non-steroid anti-enflamatuar (NSAİİ) uygulaması hastanın 4 ve üzeri VAS (Visual Analog Scale) skoru bulunması ve klinik durumunun buna uygun olması koşuluyla I.M. diklofenak sodyum (Dikloron™) veya I.V. deksketoprofen trometamol (Arveles™) ile yapılmıştır.

DVT profilaksisine cerrahi sonrası hasta servise alınır alınmaz uygulanan pnömatik kompresyon cihazı ve yatak içi egzersizler ile başlanmış, cerrahi sonrası 12. saatte düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) günde 2 defa 0,3 ml derialtı uygulanarak [enoksaparin sodyum (Clexane™)] devam edilmiştir. Hastaların hastanede yattığı süre boyunca farmakolojik DVT profilaksisi LMWH'le sağlanmış, taburculuk sonrası 10 gün boyunca oral antikoagülan (rivaroxaban) ile profilaksiye devam edilmiştir.

Antibiyotik profilaksisine insizyondan 30-60 dakika önce uygulanan I.V. 2 gr sefazolin sodyum (İespor™) ile başlandı ve 24 saatte toplam 4 gr'a tamamlandı. Drenin

çekilmesi ile beraber antibiotik profilaksisi sonlandırıldı. Penisilin allerjisi bulunan hastalara cerrahi profilakside 1x400 mg I.V. teikoplanin (Targocid™) uygulandı.

Hastaların drenleri cerrahi sonrası 1. günde çekilmiş, destekli olarak olarak mobilizasyonları sağlanmış, diz hareket açıklığı ile kuadriseps egzersizleri cerrahi sonrası 1. günde başlanmıştır.

Hastalara hastanede yatış süreleri boyunca her gün düzenli olarak derin ven trombozu, kardiyak aritmi, nefes darlığı açısından fizik muayene yapıldı ve taburculuk sonrası poliklinik kontrollerinde aynı muayeneler tekrarlandı.

Verilerin Toplanması

Hastanede yatış süresi, allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyonu miktarı, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 24. saat Htc, Hgb değerleri, elektronik ortamdaki hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Drenden gelen toplam mayi miktarı ölçümü dren üzerinde bulunan (Hemovac, Zimmer) hacim ölçüm referanslarına bakılarak hasta dosyalarına yatış sırasında kaydedilmiş olup bu veriler hasta takip formlarından alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayarda SPSS 23.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uyan verilerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. Değişkenlerin önce ve sonra düzeyleri arasında farklılık olup olmadığının karşılaştırılmasında ise bağımlı örneklem t testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmaya kontrol grubu (n=76) ve tedavi grubu (n=49) olmak üzere toplam 125 hasta dahil edilmiş olup; bu iki grupta değerlendirilen istatistiksel parametreler (Tablo 4.1.): Ameliyat öncesi Htc (Preop Htc), ameliyat öncesi Hgb (Preop Hgb), ameliyat sonrası 24. saatte bakılan Htc (Postop 24. saat htc), ameliyat sonrası 24. saatte bakılan Hgb (Postop 24. saat Hgb), ameliyat sonrası 24. saatte drenaj gelen mayi miktarı (24. saat drenaj gelen mayi), hastanede yatış süresi, cerrahi öncesi ile cerrahi sonrası 24. saat arasındaki Htc farkı (Htc pre-post fark), cerrahi öncesi ile cerrahi sonrası 24. saat arasındaki Hgb farkı (Hgb pre-post fark) ve yatış süresince verilen allojenik eritrosit süspansiyonu miktarı (Toplam kan transfüzyonu)'dır (Şekil 4.1., 4.2.).

Tablo 4.1. Çalışma parametresinin gruplara göre ortalama değerleri

Değişken	Kontrol n=76	TA n=49	P*
Htc Pre-Post Fark	8,63 (2,86)	6,13 (3,38)	<0,001
Hgb Pre-Post Fark	2,92 (0,98)	1,73 (1,89)	<0,001
Yatış Süresi	5,1 (1,44)	4,9 (1,17)	0,428
24.Saat Drenden Gelen	383,55 (135,25)	283,16 (130,44)	<0,001
Toplam Kan Transfüzyonu	0,68 (0,66)	0,37 (0,64)	0,009

Parantez içindeki değerler Standart Sapmaları belirtmektedir, *İki bağımsız örneklem t testi uygulanmış; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

4.1.1. Cinsiyet ve Tedavi grubu karşılaştırması

Ki-Kare Fisher Kesin olasılık testi ile değerlendirilmiş ve tedavi grubu ile cinsiyet dağılımı arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır p>0,05. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Kontrol	TA	Oran	P*
E	14	3	%13,6	0,063
K	62	46	%86,4	
Toplam	76	49	%100	

*Ki-Kare Fisher Kesin Olasılık Testi ile değerlendirilmiş olup p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

4.2. Gruplar Arası Farkların İstatistiksel Sonuçları

Tedavi grupları ile değişken ortalamaları arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için iki bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. Test sonucuna göre tedavi gruplarına göre yatış süresi ortalama farkı ($p>0,05$) dışındaki tüm değişkenlerin ortalama farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunun ortalaması tedavi grubuna daha fazla bulunmuştur. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Çalışma Parametrelerinin Gruplar Arası İstatistiksel Sonuçları

Değişken	Ortalama Fark	P*
Htc Pre-Post Fark	-2,51 %	< 0,001
Hgb Pre-Post Fark	-1,19 g/dl	< 0,001
Yatış Süresi	-0,2 gün	0,428
24. Saat Drenden Gelen	-100,40 mL	< 0,001
Toplam Kan Transfüzyonu	-0,32 adet	0,009

*İki bağımsız örneklem t testi uygulanmış; $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

İstatistiksel değerlendirme sonrası verilerin gücü değerlendirilmiş olup (post-hoc); Htc, Hgb ve Drenden Gelen Mayi Miktarı için çalışmanın gücü %99 olarak hesaplanmıştır. Kan transfüzyon oranları karşılaştırması için çalışmanın gücü ise %74 bulunmuştur.

4.3. Maliyet Değerlendirmesi

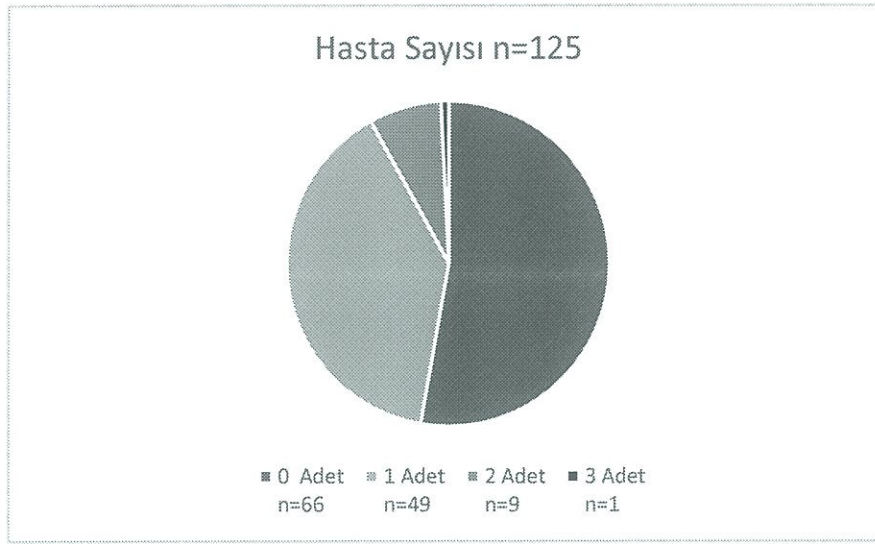
Allojenik Eritrosit Süspansiyonu transfüzyon sayılarına bakıldığında kontrol grubu ve TA grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,009$) (Tablo 4.4.).

Hastanemizde 1 adet allojenik eritrosit süspansiyonu ücreti 500 Türk Lirası ("')'dır. 1 adet Transamine 5% ampul (250mg)'ün fiyatı 1,7 "'; 1 adet 500 mg Transamine tabletin fiyatı 0,6 "'dır. Buna bağlı olarak TA grubundaki hastaların yatış süresi boyunca ortalama transfüzyon sayısı 0,37 ve maliyeti 185 " (0,37x500) iken kontrol grubunda ortalama transfüzyon sayısı 0,68 olup maliyeti 340 " (0,68x500)'dir. Sonuç olarak TA grubundaki hastaların transfüzyon maliyeti kontrol grubuna göre ortalama 155 " daha azdır.

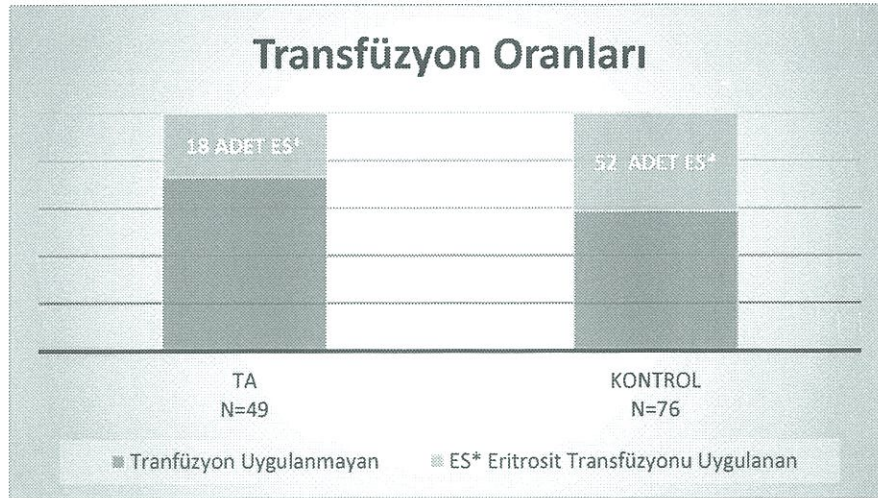
Tablo 4.4. Allojenik Eritrosit Süspansiyonu Maliyetlerinin Dağılımı

Değişken	Kontrol	TA
Hasta Sayısı	76	49
Ortalama Transfüzyon Sayısı	0,68 (0,66)	0,37 (0,64)
Maliyet*	340 (330)	185 (320)

*1 Ünite Allojenik Eritrosit Süspansiyonu maliyeti 500 ""dır; parantez içindeki veriler Standart Sapma değerleridir



Şekil 4.1. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu Sayısının Hastalara Göre Dağılımı



Şekil 4.2. Gruplara Göre Kan Transfüzyon Oranları

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

TDA cerrahisi sırasında büyük kemik kesileri, femur ve tibianın medüller kanallarının açılması, çevre yumuşak dokuların disseksiyonundan dolayı önemli miktarda kanama beklenir. Fibrinolitik ajan kullanılmayan tek taraflı TDA vakalarında ortalama 1790 mL'ye varan kan kayıpları bildirilmiştir (73-79). Kanama miktarlarının belirlenmesinde cerrahi tekniğinde etkisi olmakla birlikte birçok çalışmada kan kaybının takibi drenden gelen mayi ve kan Hgb seviyesi ölçülerek yapılmıştır (73-77). TDA'de cerrahisi sırasında turnike kullanımı kan kaybını azaltmakla birlikte cerrahi sonrası dönemde gerçekleşen kan kaybı miktarlarını fibrinolitik aktivitenin artışına bağlı olarak arttırmaktadır (80-82). Kan kaybının getirdiği olumsuzlukları gidermek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır, bunlardan başlıcaları; transfüzyon için belirlenen Hgb alt sınırının düşürülmesi; eritropoetin kullanılarak veya kullanılmadan uygulanan cerrahi öncesi otolog kan bağıışı; cerrahi sırasında ve/veya sonrasında kırmızı kan hücresi (RBC) ototransfüzyonu ve antifibrinolitik ajan kullanımı sayılabilir. Bu ajanlar içinde TA aprotinine göre daha düşük allerjik reaksiyon riski, ucuz oluşu ve EACA'ye göre de 8-10 kat daha potent olması nedeniyle tercih sebebidir. TDA'de TA kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte bu çalışmaların çoğu I.V. ve eklem içi uygulamalar üzerine yapılmıştır. Oral TA kullanımının etkinliğini gösteren çalışmalar oldukça azdır (83,84).

Bir sentetik antifibrinolitik olan TA, lizin aminoasidinin sentetik anaoloğu olup plazminojenin plazmine çevrilmesinde yarışmalı inhibitör olarak işlev görür. Ayrıca plazminojenin fibrine bağlanmasını da neredeyse tamamen engeller ve ortamda nekadar plazmin olursa olsun fibrinojen ve fibrine bağlanamayacağından fibrinolizisi geciktirir (85, 86). Sonuç olarak TA pıhtı oluşum hızını arttırarak değil oluşan pıhtının stabilizasyonunu sağlayarak kan kaybını azaltır.

TA 10 mg/kg I.V. uygulamayı takiben plazma konsantrasyonu yaklaşık 10 mg/l olup maksimum plazma konsantrasyonuna I.V. uygulama sonrası 5-15 dakika içinde ulaşılmaktadır (87, 88). Cerrahiye bağlı hiperfibrinoliziste etkili plazma konsantrasyonu 5-10 mg/l'dir (85).

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler turnikenin açılmasını takip eden saatlerde en fazla kan kaybının gerçekleştiğini öngörerek, TA kullanımının TDA uygulanan hastalarda artmış fibrinolitik aktiviteye bağlı cerrahi sonrası kan kaybının

azaltılmasında turnikenin indirilmesinden yaklaşık 20 dakika önce sementleme sırasında I.V. uygulanan 10-15 mg/kg TA ve cerrahi sonrası kilodan bağımsız olarak 6. saatte başlanan ve 24. saatte durdurulan toplam 3 adet 500mg TA tabletin oral yolla alınmasının etkin olduğunu göstermiştir. I.V. uygulamayı takiben, oral uygulama ile TA kullanımının 24 saate tamamlanmasındaki amaç; TA plazma yarı ömrünün ortalama 3 saat olması ve minimum 5 mg/L efektif plazma konsantrasyonunun 24 saat boyunca sağlanmasıdır. I.V. başlangıç uygulamasında dozun en fazla 15 mg/kg ile sınırlı tutulup ilaca bağlı yan etki riskinin düşürülmesi takip eden oral uygulamalar ile de I.V. uygulamaya bağlı oluşabilen yan etkilerden kaçınma ve uygulama kolaylığı amaçlanmıştır. Ayrıca oral uygulama sonrası TA'ın bağırsaktan emilerek antifibrinolitik etkisinin başlaması ortalama 2 saat sürmektedir. Bu nedenle ilk TA dozunun I.V. yoldan uygulanması hızlı antifibrinolitik etki başlangıcı için oral doza göre daha uygun görülmüştür. Zohar ve ark. oral TA ve I.V. TA uygulamasının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda I.V. uygulamanın cerrahi sonrası ilk 12 saatte kan kaybını azaltmada etkin olduğunu ancak cerrahiden 60 dakika önce başlanan oral TA uygulamasının ilk 12 saatteki kan kaybını etkili şekilde azalmadığını bildirmişlerdir (83). Retrospektif bir çalışmada da insizyondan 2 saat önce 2 gr oral TA verilmiş hastalar ile cerrahi sırasında 15 mg/kg I.V. TA verilmiş hasta grupları kıyaslanmış ve çalışma sonucunda oral TA uygulanan hasta grubunda allojenik kan transfüzyonu oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (89). Daha güncel prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ise oral TA ile I.V. TA kullanımının birbirlerine üstünlüğü görülmemiştir (84).

TDA cerrahisinde TA uygulanan hastalarda 24. saatin sonunda Hgb-Htc değerlerindeki düşüşün TA uygulanmayanlara göre daha az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1,7, 9-16). Oral TA uygulanan 27 hasta ile TA verilmeyen 26 hasta grubu karşılaştırılmış. TA alan hastalarda ameliyat öncesi değere göre ameliyat sonrası Htc değerinde %4,7 azalma görülürken, kontrol grubunda ise bu oran %6,8 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda TDA uygulanmış hastaların cerrahi sonrası 24. saatte Htc değerlerindeki düşüşün TA alan grupta kontrol grubuna göre %2,51 daha az olduğu, aynı şekilde TA alan grupla kontrol grubu Hgb seviyeleri karşılaştırıldığında TA grubunda ortalama Hgb düşüşünün 1,19 g/dL daha az olduğu görülmüş olup bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($P_{Htc} < .001$; $P_{Hgb} < .001$).

Benoni ve ark.'nın TDA sonrası I.V. TA uygulanan 43 hasta ile 43 hastalık kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada; TA grubunda drenen gelen mai miktarı 730 ± 280 ml kontrol grubunda ise 1410 ± 480 ml olarak tespit etmişlerdir. Böylece transfüzyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (91). Çalışmamızda cerrahi sonrası 24. saatte TA grubunda drenen gelen toplam mayi miktarları ortalama 283 ± 130 ml iken, kontrol grubunda 384 ± 135 ml'dir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup ($P<.001$), her iki grupta aynı tip negatif basınçlı dren (Hemovac, Zimmer) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların TA uygulanan diğer TDA çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. TDA Sonrası Kan Kaybı: I.V. TA ve Plasebo Karşılaştırması

Çalışma	Tedavi		Kontrol		P*
	Hastalar	Kayıp ^a (SD ^b)	Hastalar	Kayıp ^a (SD ^b)	
Hippla (1995)	15	847 (356)	13	1549 (574)	<.001
Benoni (1996)	43	730 (280)	43	1410 (480)	<.001
Jansen (1999)	21	678 (352)	21	1419 (607)	<.001
Tanaka (2001)	73	699 (178)	26	1470 (251)	<.01
Veien (2002)	15	409 (175)	16	761 (313)	<.001
Good (2003)	27	385	24	845	<.001
Camarasa (2006)	35	798 (406)	60	1270 (625)	<.001

^aKan kaybı; ^bStandart sapma; * $P<.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir

TA uygulanmış hastalarda drenen gelen mayide Htc ve Hgb konsantrasyonlarının daha düşük olacağı yani plazma/şekilli eleman oranının fibrinolizisin engellenmesine bağlı olarak artacağı düşünülebilir. Bu durum drenen gelen mayi miktarı ile Hgb-Htc düşüşü arasında ilişki kurulmasını önleyebilir. Bu nedenle düzenlenecek prospektif bir çalışma ile TA uygulanmış ve dren uygulanmayan hasta popülasyonu değerlendirilmelidir.

Tedavi ve kontrol grupları arasında hastanede yatış süreleri boyunca allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacının tedavi grubunda anlamlı oranda az olduğu kanıtlanmıştır ($p=0,009$). Kliniğimizde toplamda 3 adet eritrosit süspansiyonu uygulanan bütün hastalara 1 adet taze donmuş plazma da uygulanmıştır.

Güncel çalışmalar TA kullanımının transfüzyon sayısındaki azalmaya bağlı olarak hastaların cerrahi maliyetlerinde düşüşe yol açtığını göstermiştir (92, 93). Gillette

ve ark. yaptıkları çalışmada TA kullanımının transfüzyon maliyetlerini azaltmasının yanısıra yatış süresi, laboratuvar maliyetleri, ilaç maliyetlerini de azalttığını bildirmişlerdir (94). Oral TA ve I.V. TA kullanımı ile oluşan maliyetlerin kıyaslandığı bir çalışmada ise I.V. kullanıma göre oral preperat kullanılan hastalarda ortalama %200 oranında ilaç giderlerinde azalma ve dolaylı olarak hastane maliyetinde belirgin azalma tespit etmişlerdir (84). Bizim çalışmamıza göre TA alan her bir hastanın TA maliyeti ortalama 8,6 " (1x1 gr I.V. ve 3x500mg oral TA) olup kontrol grubuna göre TA uygulanan hastaların hastane maliyetleri buna bağlı ortalama 146,4 " daha azdır. Bir başka deyişle TA kullanımı transfüzyon ihtiyacının oluşturduğu maliyeti yaklaşık %33 oranında azaltmaktadır. Transfüzyona ilişkin verilerin güc analizi yapıldığında (post-hoc) sonuç %74'tür. Her ne kadar gruplar arası fark anlamlı olsa da bu çalışmada allojenik kan transfüzyon ihtiyacının değerlendirilmesi ve buna bağlı maliyet analizi sonuçlarının güvenilirliğinin artırılması için daha fazla sayıda hastaya gereksinim vardır.

Hastaneye yatış süreleri karşılaştırıldığında tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0,428). Hastanemizde TDA'nın 4 gün yatış içeren bir fiyatlandırma paketi dahilinde uygulanıyor olmasının bunda etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle TA uygulamasının hastanede yatış süresinde yapması beklenen düşüş bizce sınırlı kalmıştır.

Çalışmaya dahil edilen kontrol ve tedavi grubundaki hastaların hiçbirinde tromboembolik olay gözlenmemiştir. Yapılmış çeşitli çalışmalarda TA kullanılan hastalarda tromboembolik komplikasyon artışına ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır (82, 94-101). Her iki grupta da ileri tetkik gerektirecek DVT ve buna bağlı akciğer sorunları ile karşılaşmadık. Ayrıca cerrahi sonrası müdahale gerektiren koroner iskemi bulgusu gözlenmemiş olup; iskemik kalp hastalığı tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden bu çalışma TDA'de TA kullanımının iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda uygulanabilirliği hakkında bilgi vermemektedir.

TDA uygulanan hastalarda TA kullanımının diğer çalışmalardan farklı olarak cerrahi sırasında tek doz I.V. uygulamadan sonra oral uygulamaya geçerek, I.V. uygulamanın getireceği yan etkilerin azalacağını ve maliyetlerin düşeceğini öngördük. Ameliyat sonrası dönemde kan kaybının getireceği kardiovasküler-kardiopulmoner riskleri taşıyan yaşlı hastalarda uygulama güvenilirliğini göstermeyi hedefledik. Bir ilacın çalışma düzeyinden klinik pratik kullanıma geçişi birçok faktöre bağlıdır; birincisi, çalışma sonucu istediğimiz pozitif sonuçları vermelidir; ikincisi, hastanın

tedavisini kötü etkileyecek veya hayatını tehdit edebilecek yan etkilerinin olmamasıdır; üçüncüsü, yapılan uygulama kolay, basit, ucuz ve tekrar edilebilir olmalıdır.

Sonuç: Biz çalışmamızda I.V. uygulamayı takiben oral TA kullanımının total diz protezi uygulaması sonrası kan kaybını anlamlı olarak azalttığını ayrıca maliyet olarakta avantajlı olduğunu gösterdik. Oral TA kullanımının basit, ucuz, ilave ekipman ve insan gücü gerektirmediğinden I.V. kullanıma göre daha uygun olduğunu ve pratik klinik kullanımda yer alabileceğini düşünmekteyiz. Son yıllarda ortopedi camiyasında popülaritesi bütün cerrahi prosedürde giderek artan TA kullanımının ideal kullanım süresi, uygulama yolu ve dozunun belirlenmesinde ve özellikle cerrahları bu ilacın kullanımının sunacağı faydalardan uzak tutan ana faktör olan tromboembolik ve/veya kardiovasküler komplikasyonların değerlendirileceği daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(15):2503-2513.
2. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology.* 2000;93(1):242-255.
3. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(3):132-138.
4. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005-1032.
5. Roy, S.P., Tanki, U.F., Dutta, A. et al. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012: 2494.
6. Longstaff C. Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994;5(4):537-542.
7. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123(5):687-696.
8. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(1):150-154.
9. Hynes M, Calder P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *Knee.* 2003;10(4):375-377.
10. Veien M, Sørensen J V, Madsen F, Juelsgaard P. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(10):1206-1211.
11. Zohar E, Fredman B, Ellis MH, Ifrach N, Stern A, Jedeikin R. A comparative study of the postoperative allogeneic blood-sparing effects of tranexamic acid and of desmopressin after total knee replacement. *Transfusion.* 2001;41(10):1285-1289.

12. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005;45(8):1302-1307.
13. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta- analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31(5):529-537.
14. Bidolegui F, Arce G, Lugones A, Pereira S, Vindver G. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Open Orthop J*. 2014;8(July 2012):250-254.
15. Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez- Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(23):1937-1944.
16. Sarzaeem MM, Razi M, Kazemian G, Moghaddam ME, Rasi AM, Karimi M. Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(8):1521-1524.
17. Guyton J. Arthroplasty of Ankle and Knee. In: *Campbell's Operative Orthopaedics*. 10th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 2003:223-314.
18. Insall J, Henry J. Historic Development, Classification and Characteristics of Knee Prostheses. In: *Surgery of the Knee*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2001:1516-1547.
19. Thadani PJ, Spitzer AI. Primary total knee arthroplasty: indications and long-term results. *Curr Opin Orthop*. 2000;11(1):41-48.
20. Stuart MJ, Rand JA. Total knee arthroplasty in young adults who have rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(1):84-87.
21. Tew M, Forster IW. Effect of knee replacement on flexion deformity. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69(3):395-399.
22. Aydoğdu S, Sur H. Total Diz Protezleri. In: Ege R, ed. *Diz Sorunları*. Ankara, 1998;391-403.

23. Haddad FS, Bentley G. Total knee arthroplasty after high tibial osteotomy: a medium-term review. *J Arthroplasty*. 2000;15(5):597-603.
24. Parvizi J, Hanssen AD, Spangehl MJ. Total knee arthroplasty following proximal tibial osteotomy: risk factors for failure. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(3):474-479.
25. Mont MA, Haas S, Mullick T, Hungerford DS. Total knee arthroplasty for patellofemoral arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(11):1977- 1981.
26. Laskin RS, van Steijn M. Total knee replacement for patients with patellofemoral arthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(367):89-95.
27. Hungerford DS, Kenna R V, Krackow KA. The porous-coated anatomic total knee. *Orthop Clin North Am*. 1982;13(1):103-122.
28. Başarir K, Erdemli B, Tuccar E, Esmer AF. Safe zone for the descending genicular artery in the midvastus approach to the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2006;451:96-100.
29. Molloy DO, Archbold HAP, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(3):306-309.
30. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth*. 2003;90(5):596-599.
31. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1997;84(4):839-844.
32. Sehat K, Evans R, Newman J. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?. Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee*. 2000;7(3):151-155.
33. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev*. 2003;17(2):120-162.
34. Vamvakas EC, Taswell HF. Epidemiology of blood transfusion. *Transfusion*. 1994;34(6):464-470.
35. L VdS. Complication of arterial tourniquet. *South Afr J Anaesth Analg*; 2012;18(1):14-18.

36. Butterworth J, Mackey D, Wasnick j. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji. 5. Baskı. İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri / Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2015;791.
37. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 2002;100(3):259-269.
38. Gielen M. Cardiac arrest after tourniquet release. *Can J Anaesth*. 1991;38(4 Pt 1):541.
39. Hatzidakis AM, Mendlick RM, McKillip T, Reddy RL, Garvin KL: Preoperative otologous donation for total joint arthroplasty: An analysis of risk factors for allogenic transfusion. *J Bone Joint Surg Am* 2002;82:89-100.
40. 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;84:1299-1304.
41. Zarin J, Grosvenor D, Schurman D, Goodman S: Efficacy of intraoperative blood collection and reinfusion in revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:2147-2151.
42. Grosvenor D, Goyal V, Goodman S: Efficacy of postoperative blood salvage following total hip arthroplasty in patients with and without deposited autologous units. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:951-954.
43. Colwell CW Jr, Beutler E, West C, Hardwick ME, Morris BA: Erythrocyte viability and blood salvage during total joint arthroplasty with cement. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:23-25.
44. Clark CR, Spratt KF, Blondin M, Craig S, Fink L: Perioperative autotransfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21:23-35.
45. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D: Autologous transfusion techniques: A systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004;14:123-144.
46. Bezwada HP, Nazarian DG, Henry DH, Booth RE Jr: Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:1795-1800.
47. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H: The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and need for blood transfusion after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1580-1588.

48. Azar F, O'Connor M. Aaos Instructional Course Lectures. Blood transfusion. 2009;171.
49. Manning, JE. "Fluid and Blood Resuscitation" in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. JE Tintinalli Ed. McGraw-Hill: New York 2004:22.
50. Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(3):353-365.
51. Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology. 12th Ed. Philadelphia: Saunders;2011:451
52. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. Thromb Haemost. 2014;111(4):570-574.
53. Butenas S, Mann KG. Blood coagulation. Biochem Biokhimiia. 2002;67(1):3-12.
54. Pawlak DF, Itkin AB, Lapeyrolerie FM, Zweig B. Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. J Oral Surg. 1978;36(12):944-947.
55. Weksler BB, Goldstein IM. Prostaglandins: interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. Am J Med. 1980;68(3):419-428.
56. Dahlbäck B. Blood coagulation. Lancet. 2000;355(9215):1627-1632.
57. Mann KG. Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. Circulation. 2011;124(2):225-235.
58. Pallister CJ, Watson MS. Haematology. Classical blood coagulation pathway. Scion Publishing. UK, 2010; 336–347.
59. Scopp I, Fredrics H. Dental extractions in patients undergoing anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1958;11(5):470- 474.
60. Poller L, Thomson J. Evidence for “Rebound” hypercoagulability after stopping anticoagulants. Lancet. 1964;2(7350):62-64.
61. Lorand L, Konishi K. Activation of the fibrin stabilizing factor of plasma by thrombin. Arch. Biochem. Biophys. 1964; 58–67.
62. Duran E. Kardiyovasküler farmakoloji. Bölüm 6. Kalp Ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi ve Yayıncılık Tic. AS. 2004; 126-8.
63. Landis RC, Haskard DO, Taylor KM. New antiinflammatory and platelet preserving effects of aprotinin. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1808-13.
64. Dang PP, Schwarzkopf R. Tranexamic Acid and Total Knee Arthroplasty. Ann Orthop Rheumatol 2013;1(1):1001.

65. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med*. 1989;320(13):840-843.
66. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet*. 1987;2(8571):1289-1291.
67. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*. 1985;29(3):236-261.
68. Marin HM. Hemostatic mechanism in extracorporeal circulation. *Arch Surg*. 1964;88:988-998.
69. Fernández Lucas M, Liaño F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuño J. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron*. 1995;69(4):478-479.
70. Robblee J. Graft Occlusion Following Administration of tranexamic acid. *Anesth Analg*. 1995;80(4):141.
71. Van der Spuy L. Complications of the arterial tourniquet, *South Afr J Anaesth Analg* 2012;18(1):17.
72. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012;157:49.
73. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995;74:534.
74. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:434.
75. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999;83:596.
76. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83-B:702.
77. Veien M, Sorensen JV, Madsen F, et al. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized controlled study. *Acta Anaes- thesiol Scand* 2002;46:1206.

78. Good L, Petersen E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003;90:596.
79. Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement. *Br J Anaesth* 2006; 96:576
80. Fahmy NR, Patel DG. Hemostatic changes and post operative deepvein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Jt Surg Am* 1981;63-A:461-5.
81. Risberg E. Current research review. Surgery and fibrinolysis. *J Surg Res* 1979;26(6):698–715.
82. Hippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, et al. Tranexamic acid (Cyclokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995;74:534–7.
83. Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. The post-operative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesth Analg* 2004;6:1679-1683.
84. Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ. A randomized controlled trial of oral and intravenous Tranexamic acid in total knee arthroplasty: the same efficacy at lower cost? 2016;31:26-30.
85. Couturier R, Rubatti M, Credico C, Louvain-Quintard V, Anerkian V, Doubine S. Continuous or discontinuous tranexamic acid effectively inhibits fibrinolysis in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Apr;25(3):259-65.
86. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981;673:75–85.
87. Sano M, Hakusi H, Kojima C, Akimoto T. Absorption and excretion of tranexamic acid following intravenous, intramuscular, and oral administrations in healthy volunteers. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1976;7:375 – 82.
88. Benoni G, Bjorkman S, Fredin H. Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin Drug Invest* 1995;10(5):280–7.
89. Irwin A, Khan SK, Jameson SS, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in

- enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J.* 2013;95:1556.
90. Alipour M, Tabari M, Keramati M, Zarmehri AM, Makhmalbaf H. Effectiveness of oral Tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *Transfusian and Apheresis Science* 2013;(49):574-577.
 91. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Jt Surg Br* 1996;78(3):434–40.
 92. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, et al. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29(8):1512.
 93. Moskal JT, Harris RN, Capps SG. Transfusion cost savings with tranexamic acid in primary total knee arthroplasty from 2009 to 2012. *J Arthroplasty* 2015;39(3):365
 94. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8 Suppl):137-9
 95. Hippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JVV, Niemela HM, Mantyla SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anaesth Analg* 1997;84:839– 44.
 96. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, D’Haese JD, Camu F, Jochmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999;83(4):596– 601.
 97. Veien M, Sorensen JV, Madsen F, Juelsgaard P. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(10):1206– 11.
 98. Hynes M, Calder P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *Knee* 2003;10(4):375–7.
 99. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003;90(5):596–9.
 100. Engel JM, Hohaus T, Ruwoldt R, Menges T, Jurgensen I, Hempelmann G. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg* 2001;92(3):775– 80.
 101. Zohar E, Fredman B, Ellis MH, Ifrach N, Stern A, Jedeiken R. A comparative study op the postoperative allogeneic blood-sparing effects of tranexamic acid and of desmopressin after total knee replacement. *Transfusion* 2001;41(10):1285–9.



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1235

23/06/2016

Konu: Klinik Araştırmalar
Etik kurul Başvurusu hk.

İlgili Makama (Burak Çağrı Aksu)

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzm. Dr. Budak Akman'ın sorumlu olduğu "**Total Diz Protezi Uygulanan Hastalarda Traneksamik Asit Kullanımının Kanama Düzeyi ve Hasta Yatış Süresi Üzerine Etkisi**" isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası (**1225** kayıt Numaralı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **22.06.2016** tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (**KAEK Karar No: 632**).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Burak Çağrı	Soyadı	Aksu
Doğum Yeri	Niğde	Doğum Tarihi	17.08.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	36250953148
E-mail	drburakaksu@gmail.com	Tel	5321730135

Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora			
Yüksek Lisans			
Lisans	TIP	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008
Lise		Niğde Anadolu Lisesi	2001

Bildiği Yabancı Dilleri	Yabancı Dil Sınav Notu
İngilizce	

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Arşştırma Görevlisi Doktor	Yeditepe Üniversitesi Ortopedi A.D.	2011 - Halen
Pratisyen Hekim	Kemerkaya Sağlık Ocağı, Afyon	2008-2011

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

Bilimsel Çalışmaları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Diğer (Görev Aldığı Projeler/Sertifikaları/Ödülleri)

