

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**İKİLİ ANTIPLATELET TEDAVİSİ ALTINDA OPERE OLAN KORONER ARTER
HASTALARINDA TRANEKSAMİK ASİT VE DESMOPRESSİN ASETATIN
KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECT OF TRANEXAMIC ACID AND DESMOPRESSIN ACETATE ON
COAGULATION IN CORONARY ARTERY PATIENTS OPERATED UNDER
DUAL ANTIPLATELET THERAPY**

Uzmanlık Tezi

Dr. Doğuş HEMŞİNLİ

TRABZON - 2012

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**İKİLİ ANTIPLATELET TEDAVİSİ ALTINDA OPERE OLAN KORONER ARTER
HASTALARINDA TRANEKSAMİK ASİT VE DESMOPRESSİN ASETATIN
KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECT OF TRANEXAMIC ACID AND DESMOPRESSIN ACETATE ON
COAGULATION IN CORONARY ARTERY PATIENTS OPERATED UNDER
DUAL ANTIPLATELET THERAPY**

Uzmanlık Tezi

Dr. Doğuş HEMŞİNLİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali CİVELEK**

TRABZON - 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Kanama.....	4
2.2. Kan Transfüzyonu ile Geçen Enfektif Ajanlar.....	6
2.3. Kan Transfüzyonu Reaksiyonları.....	7
2.3.1. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu.....	7
2.3.2. Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu.....	7
2.3.3. Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları.....	8
2.3.4. Allerjik Reaksiyonlar.....	8
2.3.5. Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı.....	8
2.3.6. Alloimmunizasyon.....	9
2.3.7. Graft-Host Hastalığı.....	9
2.4. Kardiyopulmoner Bypassın Hematolojik Sisteme Etkisi.....	10
2.4.1. Hemodilüsyonun Etkisi.....	11
2.4.2. Yabancı Yüzeylerle Temasın Etkisi.....	11
2.4.3. Hipoterminin Etkisi.....	12
2.4.4. Heparinin Etkisi.....	13
2.4.4.1. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Heparin Monitörizasyonu.....	14
2.4.4.2. Heparin Direnci.....	15
2.4.4.3. Heparin Tedavisinin Komplikasyonları.....	16
2.4.4.4. Heparine Bağlı Trombositopeni (HIT).....	16
2.4.4.5. Protamin.....	17
2.4.4.6. Protaminin Yan Etkileri.....	17
2.5. Koagülasyon İçin Farmakolojik Yaklaşımlar.....	19

2.5.1. Aprotinin	19
2.5.2. Epsilon Amino Kaproik Asit ve Traneksamik Asit	20
2.5.3. Dezmpressin Asetat.....	20
2.6. Hemostaz.....	21
2.6.1. Hemostazın Tanımı ve Basamakları	21
2.6.2. Primer Hemostaz	22
2.6.3. Sekonder Hemostaz.....	24
2.6.4. Fibrinolizis	26
2.7. Akut Koroner Sendromda Klopidoğrel ve Asa Kullanımı.....	29
2.7.1. Akut koroner Sendrom Patogenezi	30
2.7.2. Klopidoğrel'in Etki Mekanizması	32
2.7.3. Asetilsalisilik Asidin Etki Mekanizması.....	32
2.7.4. Klopidoğrel ve ASA Kullanan AKS Hastalarında Acil Koroner Bypass	32
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	84
7. ÖZET	90
8. SUMMARY	92
9. KAYNAKLAR.....	94
10. EKLER	103

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Transfüzyonla Bulaşabilen Ajanlar	7
Tablo 2. Antitrombin 3 Eksikliğinin Etyolojisi	16
Tablo 3. Protaminin Yan Etkileri	18
Tablo 4. Oluşturulan Gruplar ve Uygulanan İlaçların Doz ve Zaman Bilgileri	37
Tablo 5. Gruplara İlişkin Demografik Veriler ve EF Değerleri (Ortalama \pm SS)	40
Tablo 6. Grupların DM, HT, KOAH ve KAS Varlığı ve Euroscore Değerlerine Ait Bilgiler	41
Tablo 7. Gruplardaki hastaların Preoperatif Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testlerine Ait Bilgiler	41
Tablo 8. Preoperatif Hematolojik Tetkiklere Ait Bilgiler	41
Tablo 9. Distal Anastamoz Sayısı, KPİ Süresi, Kros Klemp (KK) Süresi ve Kapatma Süresine Ait Bilgiler	42
Tablo 10. Tx ve Kontrol Gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 11. Tx ve Des Gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 12. Tx + Des ve Kontrol Gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 13. Tx + Des ve Des gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 14. Grupların Kan Örneği Alınma Zamanına Göre vWF Değerleri (Ortalama \pm SS)	44
Tablo 15. Grupların Kan Örneği Alınma Zamanına Göre PAP Değerleri (Ortalama \pm SS)	45
Tablo 16. Tx ve Tx + Des Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri	46
Tablo 17. Tx ve Des Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri	46
Tablo 18. Tx + Des ve Kontrol Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri	47
Tablo 19. Des ve Kontrol Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri	47
Tablo 20. Tx ve Kontrol Gruplarının T4 Zamanındaki PAP Değerleri	47
Tablo 21. Tx Grubunda PAP Değerlerinin Zamanla Değişimine Ait Veriler	48
Tablo 22. Tx + Des grubunda PAP değerlerinin zamanla değişimine ait veriler	48
Tablo 23. Des Grubunda PAP Değerlerinin Zamanla Değişimine Ait Veriler	49
Tablo 24. Kontrol Grubunda PAP Değerlerinin Zamanla Değişimine Ait Veriler	49
Tablo 25. Grupların Drenaj Miktarlarıyla İlgili Veriler (Ortalama \pm SS)	49
Tablo 26. Tx ve Kontrol Gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması	50

Tablo 27.	Tx + Des ve Kontrol gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması	51
Tablo 28.	Tx ve Des Gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo 29.	Tx + Des ve Des Gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması	51
Tablo 30.	Tx Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması.....	52
Tablo 31.	Tx + Des Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması.....	53
Tablo 32.	Des Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması.....	53
Tablo 33.	Kontrol Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması.....	53
Tablo 34.	Grupların Postoperatif Hb Değerlerinin Zamana Göre Değişimi (Hb: g/dl).....	54
Tablo 35.	Tx ve Kontrol Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	54
Tablo 36.	Tx+Des ve Kontrol Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	55
Tablo 37.	Tx ve Des Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	55
Tablo 38.	Tx+Des ve Des Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	55
Tablo 39.	Grupların Postoperatif Htc Değerleri.....	56
Tablo 40.	Tx ve Kontrol Gruplarının Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	57
Tablo 41.	Tx + Des ve Kontrol Grupların Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	57
Tablo 42.	Tx ve Des Gruplarının Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	57
Tablo 43.	Tx + Des ve Des Gruplarının Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması.....	58
Tablo 44.	Grupların Postoperatif Trombosit Sayıları (x 1000).....	58
Tablo 45.	Hasta Gruplarında Kullanılan Kan Ürünlerinin Ünite (ü) olarak Miktarları	59
Tablo 46.	Hasta Gruplarında Kullanılan Kan Ürünlerinin Maliyetleri (TL)	59
Tablo 47.	Tx ve Kontrol Grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler	60

Tablo 48.	Tx ve Des grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler	60
Tablo 49.	Tx + Des ve Des Grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler.....	61
Tablo 50.	Tx + Des ve Kontrol Grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler.....	61
Tablo 51.	Hastaların Entübe Kalış, Yoğun Bakımda Yatış ve Taburculuk Süreleri ile İlgili Veriler (h).....	62
Tablo 52.	Tx ve Des Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h).....	62
Tablo 53.	Tx ve Kontrol Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Kalış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h).....	63
Tablo 54.	Tx +Des ve Des Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h).....	63
Tablo 55.	Tx + Des ve Kontrol Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h).....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Trombositlerin Aktivasyonu ve Kollajene Adezyonu Modeli.....	23
Şekil 2. Koagülasyon Kaskadı	26
Şekil 3. Fibrinolizis.....	27

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Disk sekinde Olan Normal Trombositler ile Psödopodları Olan Aktive Olmuş Küremsi Şekildeki Trombositlerin Elektron Mikroskopik Görüntüleri.....	24
Resim 2. Trombosit Aktivasyonunun Gelişim Süreci	31

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Grupların Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması	42
Grafik 2. Grupların vWF Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Grafik 3. Grupların PAP Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Grafik 4. Grupların Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması	50
Grafik 5. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması	52
Grafik 6. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Hb Değerlerinin Karşılaştırılması	54
Grafik 7. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Htc Değerlerinin Karşılaştırılması	56
Grafik 8. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması	58
Grafik 9. Gruplarda Kullanılan Kan Ürünü Miktarlarının Karşılaştırılması	59
Grafik 10. Gruplarda Kullanılan Kan Ürünü Maliyetlerinin Karşılaştırılması	60
Grafik 11. Grupların Entübe Kalış, YBÜ’de Yatış ve Taburculuk Sürelerinin Karşılaştırılması	62

KISALTMALAR

KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ST	: ST segmenti
MI	: Myokard İnfarktüsü
COX	: Siklooksijenaz
ASA	: Asetilsalisilik Asit
ADP	: Adenozin difosfat
vWF	: von Willebrand Faktör
PEEP	: Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç
DİC	: Yaygın Damar içi Pıhtılaşma
EACA	: Epsilon-aminokapriok asit
CPD	: Sitrat-fosfat-dekstroz
HİV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HTLV	: İnsan T-hücreli Lösemi Virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
BUN	: Kan Üre Nitrojen
ALT (SGPT)	: Alanin Amino Transferaz
AST (SGOT)	: Aspartat Amino Transferaz
Cre	: Kreatinin
HHV	: Human Herpes Virüs
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
C5	: Kompleman 5
ACT	: Aktive Pıhtılaşma Zamanını
KK	: Kros Klemp
SVB	: Santral Venöz Basınç
TT	: Trombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PT	: Protrombin Zamanı

INR	: İnternational Ratio
KZ	: Kanama Zamanı
PTCA	: Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
IgE	: İmmunglobülin E
H1	: Histamin 1 Reseptörü
H2	: Histamin 2 Reseptörü
TL	: Türk Lirası
Mg	: Miligram
MI	: Mililitre
Tpa	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TXA2	: Tromboksan A2
GP Ib	: Glikoprotein Ib
GP Ia/IIa	: Glikoprotein Ia/IIa
GP IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
GP V	: Glikoprotein V
GP VI	: Glikoprotein VI
GP IX	: Glikoprotein IX
HMWK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
PL	: Fosfolipit
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
TFPI	: Doku Faktörü Yolak İnhibitörü
CAPRIE	: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
FDA	: Food and Drug Administration
CURE	: Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events
Euroscore	: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
NO	: Nitrik Oksit
PGI2	: Prostaglandin I2
AA	: Araşidonik Asid
PGG2	: Prostaglandin G2
PGH2	: Prostaglandin H2
OKS	: Oral Kontraseptif

İABP	: İntraaortik Balon Pompası
EKG	: Elektrokaydiyogram
DM	: Diabetes Mellitus
AKG	: Arteriyel Kan Gazı
LİMA	: Sol İnternal Mammarian Arter
İMA	: İnternal Mammarian Arter
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
Plt	: Tombosit
TDP	: Taze Donmuş Plazma
PAP	: Plasmin-Antiplasmin kompleksi
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
HT	: Hipertansiyon
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
CABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisinde teknolojik ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen kanama önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kalp ve damar sistemi ile ilgilendiği için kalp cerrahisinde kan kaybı olasılığı daha yüksektir ve oluştuğunda hemodinamik bozulmaya, yetersiz doku perfüzyonuna ve geri dönüşü zor vital organ yetmezliklerine neden olabileceği için diğer cerrahi branşlardan daha önemlidir. Cerrahi kanama kontrolü eksikliğine bağlı olmayan kanamalarda temel sorun fibrinolitik sistemin aktive olması ya da koagülasyon faktörleri ve trombositlerin eksikliği veya disfonksiyonudur. Kardiyopulmoner Bypass (KPB), hipotermi, hemodilüsyon, banka kanı transfüzyonu ve kalp akciğer makinasındaki aspirasyon sistemleri koagülasyon sorunlarının gelişmesindeki temel nedenlerdir. Asetil salisilik asit (ASA) ve kullanımı giderek artan klopidogrel gibi antiagregan ilaçları alan koroner arter hastalarının bazılarında anjina, iskemik EKG değişimleri, iskemiye bağlı aritmiler, hemodinamik instabilite ya da perkütan koroner girişim sırasında gelişen komplikasyonlar gibi nedenlerle söz konusu olabilen acil koroner bypass operasyonlarında ise kanama ve buna bağlı olarak yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonu çok daha ciddi bir sorun haline gelmektedir (1,2).

Kan ürünü maliyeti, kan ve kan ürünleri ile geçen enfektif ajanlar ve transfüzyonun sebep olabileceği komplikasyonlar gibi nedenlerle açık kalp operasyonlarındaki kan kayıplarını azaltmak son derece önemlidir. Buna karşılık son yıllarda kan ve kan ürünlerinin maliyetindeki artışın yanı sıra, yapılan koroner bypass operasyonlarının sayısının artmasına paralel olarak kan ürünü ihtiyacı artmış, eldeki donör kanı miktarı ise azalma eğilimi göstermiştir. Bütün bu sebepler kalp cerrahisi hastalarında kan ve kan ürünü kullanımının azaltılması gereğini doğurmuştur (1).

Traneksamik asit; fibrinoliz inhibitörü olan bir hemostatiktir. Hemostatik etkisi, plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu ile fibrinolizin arttığı durumlarda fibrin yıkımını engellerek ortaya çıkar. Desmopressin asetat ise hemostatik etkilerini Faktör VIII ve von

willebrand faktör (vWF) düzeylerini dolayısıyla trombosit adezyonunu arttırarak gösterir (9,10).

Koroner arter hastalarında prognoza olan olumlu etkilerinden dolayı ASA ve özellikle klopidogrel kullanımını giderek artmakta, bu ajanların etkisi altındayken acil koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda kanama yönetimi ciddi sorun oluşturmaktadır. Bu hastalarda kanama kontrolünü sağlamak için standart olarak uygulanan bir tedavi şekli yoktur. Hastalara traneksamik asit, desmopressin asetat gibi ilaçlar kan kaybını azaltmak amacıyla uygulanabilmekte veya hiçbir ajan uygulanmadan izlenebilmektedir. Literatürde tedaviler arasında sonuçları karşılaştırabilecek randomize klinik çalışmalara rastlanmamış, değişik kliniklerde farklı tedavi yöntemleri olmasına rağmen hiçbir tedavi yöntemi rutin uygulama protokollerine girmemiştir.

Çalışmamızın amacı ASA ve klopidogrel kullanırken acil koroner bypass operasyonu geçiren ve operasyondan sonra traneksamik asit ve desmopressin asetat başlanmış ya da kanamayı önleyici hiçbir tedavi uygulanmamış olan hastalarda hematolojik verileri ve drenaj miktarlarını gözleyip bu ajanların kanama kontrolü, kan ve kan ürünü ihtiyacı ve maliyeti, yoğun bakımda ve hastanede yatış süreleri üzerine olan etkilerini belirleyerek bahsedilen hasta grubu ile ilgili bir tedavi protokolü önerebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Kalbin dokunulmaması gereken bir organ olduğu düşünöldüğü için, kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi 20. yüzyılın başlarına kadar gecikmiş ve kalp yaralanmalarına bile müdahale edilmemiştir. Kalbi ruhun makinesi olarak gösteren, yaşayan ve ölen en son organ olarak ifade eden Ambrose Pare'nin bu sözlerinden tam üç asır sonra bile kalbe müdahale etmek imkansız olarak görölmüştür (3).

Uzun çalışmalardan sonra Dr. John Gibbon 6 Mayıs 1953'te kalp akciğer makinesini ilk kez kullanarak ilk başarılı açık kalp ameliyatını gerçekleştirmiştir. Fikirlerin eski olmasına rağmen kalp-akciğer makinesinin kullanımının bu kadar gecikmesinin sebebi heparin ve protamin sülfatın bulunması, kan gruplarının keşfi, modern anestezinin gelişmesinin beklenmek zorunda kalınmasıdır (3).

Antikoagölasyon; kardiyopulmoner bypassın en önemli ihtiyaçlarından biridir. Antikoagölasyonu sağlayan heparini, Johns Hopkins hastanesinde fizyolog olan Dr. William Howell'ın laboratuvarında çalışan bir tıp öğrencisi olan Jay McLean 1916 yılında bulmuştur. Aynı yıllarda Olsen ve Chargaff heparinin nötralizasyonunun protamin ile yapılabileceğini göstermiştir. Isıyla koagüle olmayan düşük moleköl ağırlıklı basit bir protein olan protaminin klinikte kullanılan formu balık sperminden (özellikle somon balığından) izole edilmektedir.

Modern anestezinin gelişmesi de kalp ve toraks cerrahisi girişimlerini başlatmıştır. İnsanlar üzerindeki ilk başarılı endotrakeal anestezi uygulaması Trendelenburg tarafından 1869 yılında gerçekleştirilmiştir. 1921 yılında kapalı sistem anestezi aygıtlarının Denis Jackson tarafından geliştirilmesini takiben 1928'de siklopropan, 1930'da pentothal klinik uygulamaya girmiştir.

Landsteiner'in 1901'de kan gruplarını açıklaması ve 1937'de de Rh grubunun bulunmasıyla kan transfüzyonları başarılı bir şekilde uygulanmaya başlamıştır (3).

2.1. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Kanama

Açık kalp ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık %3'üne erken dönemde kanama veya kardiyak tamponat nedeniyle reeksplorasyon uygulanmaktadır. Son yıllarda ameliyatların daha kısa sürmesi, daha az travmatik oksijenatör ve ekstrakorporeal dolaşım hatlarının kullanılması ve otolog kan transfüzyonu gibi gelişmelerle hemorajiye bağlı reeksplorasyon oranlarında azalma olmuştur (11).

Açık kalp ameliyatlarından sonra 800- 1200 cc/24 saatlik kanama normal sınırlar olarak kabul edilebilir. Postoperatif dönemde 5cc/kg/saat düzeylerinde devam eden kanama durumunda kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrinojen yıkım ürünleri, trombosit sayısı ve aktive koagülasyon zamanı bakılmalıdır. Bu arada yapılan heparin dozu tekrar gözden geçirilerek protamin ihtiyacının olup olmadığı araştırılmalıdır (11). Bazı vakalarda ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanması kanamayı durdurabilmektedir. Ameliyattan sonra ılımlı kanamanın devam ettiği olgularda kanama durana kadar PEEP'in her beş dakikada bir 2.5 cm H₂O arttırılması denenebilir. Ancak PEEP değeri 20 cm H₂O'dan daha fazla arttırılmamalıdır. Kanama kontrol altına alındığında PEEP 2 veya 3 saat kadar bu değerde tutulur ve daha sonrasında 1-2 saat içinde yavaş yavaş normal seviyeye düşürülür. PEEP uygulaması ile akciğerler kanama alanlarında basınç oluşturur ve kanamanın durmasını sağlar. Ancak masif kanamalarda PEEP uygulamasının yeri yoktur(12).

Açık kalp ameliyatlarından sonra meydana gelen kanamaların çoğunda cerrahi olarak düzeltilebilen nedenler mevcutsa da heparinin eksik nötralizasyonu, trombositopeni, tromboasteni, hiperfibrinolizis, izole pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) olabileceği de unutulmamalıdır. Trombositlerin sayılarında azalma ve fonksiyonlarında bozukluk en sık karşılaşılan sorundur. Kardiyopulmoner bypass sırasında hemodilüsyon ve artmış travma sonucunda trombosit sayısı azalır. Kardiyopulmoner bypassın uzadığı durumlarda trombosit sayısındaki düşüş daha da fazla olur. Sorunsuz bir açık kalp ameliyatından sonra genellikle trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altına düşmez, ancak trombosit fonksiyonları deprese olur ve kanama zamanı ameliyat sonrası bir kaç saat uzun olarak devam eder (11-13). Preoperatif dönemde kullanılan asetilsalisilik asit, dipridamol, sulfinpirazon, indosin, tiklopidin, klopidogrel ve bazı antibiyotikler gibi ilaçlar da kanama zamanının uzamasına neden olurlar.

Persistan fibrinoliz fibrin yıkım ürünlerindeki yükselme ve öglobulin lizis zamanındaki kısalma ile saptanır (14). İzole pıhtılaşma faktörü eksikliği ise nadiren oluşur. En sık faktör V ve VIII'in eksikliği ile karşılaşılır. Bu durumlar saptandığında hastaya taze donmuş plazma infüzyonu verilmelidir (15). DİC, trombosit sayısında ve fibrinojende ani düşüş ve fibrin yıkım ürünlerinde belirgin artış ile karakterizedir. Genellikle kardiyopulmoner bypass dışında bakteriyel endokardit gibi altta yatan başka bir sebep mevcuttur. Hastada anemi mevcutsa taze donör kanı verilmelidir. Kanamanın devam ettiği olgularda ise taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin transfüzyonu yapılabilir (12-15).

Heparin ile antikoagülasyon sağlanmadan açık kalp operasyonları yapılamaz. Heparinize kanın ekstrakorporeal perfüzyon dolaşımına ait sentetik yüzeylere ve doku yüzeylerine temas etmesi sonucu trombotik uyarı olur. Sonuç olarak koagülasyon proteinleri, fibrinolitik proteinler, trombositler ve yara hemostazını sağlayan kan hücreleri aktive edilirler. Bu nedenlerle açık kalp operasyonlarında diğer operasyonlara göre çok daha büyük miktarlarda intraoperatif ve postoperatif kan kayıpları görülür.

Çok miktarda kan transfüzyonunun kısa süre içinde yapılması; yüksek oranda kan uygunsuzluğu, azalmış organ fonksiyonları, allerjik reaksiyonlar, mikroembolizasyon, sitrat toksisitesi ve diğer metabolik bozukluklara neden olabilir (16). 1/18 000-280 000 transfüzyonda majör hemolitik transfüzyon reaksiyonu denilen ve DİC, hipotansiyon ve renal yetmezlik ile karakterize ağır bir klinik tablo meydana gelebilir. Eritrositlere karşı oluşturulan minor antikorlar genellikle sarılık ve oligemi ile sonuçlanan karaciğer, dalak ve böbreklerde aglütinasyon ve hemolize neden olurlar. Allerjik reaksiyonlar, döküntüler, ateş, ürtiker, kaşıntı ve eritem yaparlar. Bunların yanında depo kanında giderek artan oranda parçalanmış eritrositler, sferositler, hayalet eritrositler, trombosit agregatları, dejenere lökositler, fibrin, lipid-protein ve trombosit mikropartikülleri birikir ki bunların çoğu 170 mikrometre çaplı porlar olan standart kan filtreleri ile uzaklaştırılmaz. Sitratfosfat-dekstroz, adenin ve dihidroksiaseton ile korunan kanlar asidotiktir ve adenozin trifosfat ve 2,3-difosfogliserik asid içerirler. Sitrat-fosfat-dekstroz (CPD) tamponu ile korunan kanda eritrositler giderek parçalanır ve ekstraselüler potasyum ve amonyum iyonları artar. Hematokrit oranının yaklaşık %70 olduğu eritrosit süspansiyonları ise daha az metabolik değişiklik içerirler.

Başarılı açık kalp operasyonları için kan ve kan ürünleri transfüzyonu sıklıkla gereklidir ve ihtiyaç olduğunda kullanılmamalıdır. Bununla birlikte ekonomik ve medikal maliyetler nedeni ile otolog kan mümkün olduğunca korunmalı ve homolog kan transfüzyonları kullanımı azaltılmalıdır. Preoperatif otolog kan alınması kan transfüzyonu ile geçen patojenlerin oranını önemli oranda azaltır. Ancak, açık kalp operasyonuna alınan hastaların çok küçük bir bölümünde preoperatif otolog kan alınabilir.

2.2. Kan Transfüzyonu ile Geçen Enfektif Ajanlar

Açık kalp operasyonlarında kan kayıplarını azaltmak için maliyetin ardından gelen ikinci sebep kanla geçen patojenlerin taşınma riskidir. Gelişmiş testler ile homolog donörlerden kan kaynaklı patojenlerin geçiş riski önemli oranlarda düşürülmüştür. Hepatit B ve C için transfüzyonla geçiş riski 1/63 000 ve 1/103 000 iken Human immunodeficiency virus (HIV) ve insan T-hücreli lösemi (HTLV) virüsünün transfüzyon ile geçiş riski 1/493 000 ve 1/641 000'dir. Riskin çok düşük olmasına rağmen birçok hasta transfüzyon ile geçen HIV enfeksiyonundan korkmaktadır. Transfüzyonla geçen viral hastalıkların %88'ini Hepatit B ve C virüsleri oluşturur. Sitomegalovirüs de (CMV) kan transfüzyonu ile sıklıkla geçebilir, fakat immun yetmezliği olmayan kişilerde ateş, hepatosplenomegali, atipik lenfositler gibi hafif semptomlara yol açar. Tüm bunların yanında homolog kan transfüzyonu immun sistemi baskılayarak postoperatif bakteriyel enfeksiyon riskini arttırır (17). HCV, HIV ve HTLV için yapılan testlerde donör kanında bu virüslerin kendileri değil, bunlara karşı oluşan antikorlar aranmaktadır. Bu virüslerde enfeksiyon ile ölçülebilir antikor oluşumu arasında bir "pencere periyodu" vardır. Testler bu antikorlar için ne kadar sensitif olursa pencere periyodu da o kadar kısalmış, ancak tam olarak sıfır olamaz. Transfüzyonla geçen patojenlerin geçiş riski her bir kan ürünü ünitesinde artar. 1/420 000 ünite kanda geçebilen bir hastalık riskinin 10 ünite kan verilen bir hasta için 1/42 000 olacağını hatırlanması gerekir. Kan transfüzyonu ile bulaşabilen viral, bakteriyel ve paraziter hastalıklar Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Transfüzyonla Bulaşabilen Ajanlar

Hepatit (C,B,A,D vd.)	Parvovirüs
HIV	Malaria
HTLV	Chagas
CMV	Sifiliz
E-Barr	Babesiosis
HHV	Toxoplasma
Creutzfeldt –Jakob	Batı Nil Virüsü

2.3. Kan Transfüzyonu Reaksiyonları

2.3.1. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Bu reaksiyon eritrosit membranı üzerindeki antijenlere karşı antikor taşıyan eritrositler transfüze edildiğinde oluşur. Kompleman aktive olur ve eritrositler hemolize uğrar. Normalde alıcıda anti-A veya anti- B antikorları varken yanlışlıkla A, B veya AB kan grubundan kan transfüzyonu yapıldığında görülür. Fakat A, B veya O'dan başka Rh, Kell, Kidd ve Duffy gibi birçok kan grupları vardır ki bunlar da akut hemolitik reaksiyona yol açabilirler (18,19).

2.3.2. Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Bu reaksiyonlar eritrosit membranındaki bir antijene karşı daha önceden sensitize olmuş bir alıcıya kan transfüzyonu yapıldığında meydana gelir. Fakat burada transfüzyon sırasında ölçülebilir bir antieritrosit antikoru yoktur. Transfüzyondan sonraki 3-14. günlerde cevap gelişir ve antikor titresi yükselir. Eritrosit membranı etkilenir ve eritrositlerin dolaşımdaki ömürleri kısalır. Atipik antikorlar görüntülenebilir ve direkt antiglobulin testi bu vakalarda pozitifleşebilir. Dolaşımdaki eritrosit ömrü kısalmaz fakat antikor oluşur ve tespit edilirse bu “gecikmiş serolojik transfüzyon reaksiyonu” olarak adlandırılır (20). Bu durumda sadece serolojik testler anormaldir. Yani pozitif bir direk antihuman globulin testi veya pozitif Coombs testi söz konusudur. Ciddi intravasküler hemolizle seyreden akut renal yetmezlik ve ölümler görülebilirse de vakaların çoğunda herhangi bir semptom yoktur veya sadece postoperatif ateş vardır. Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu sıklığı 1/9 100 ile 1/13 700 ünite kan transfüzyonudur (21).

2.3.3. Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Bu reaksiyonlar ateş ve döküntü ile karakterizedir. Bazı hastalarda sırt ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik gelişebilir. Semptomlar transfüzyondan sonraki ilk 5 dakika içinde veya 1-2 saat içinde oluşabilir. Bunlar sıklıkla alıcıda var olan antilökosit antikorlarına bağlıdır. Bununla birlikte donör plazması da bunda rol oynayabilir. Antikorlar donör lökositleri veya trombositleri ile reaksiyona girerler (22). Ateş daha ciddi bir reaksiyon olan akut hemolizin bir bulgusu olabileceğinden birçok otorite böyle bir reaksiyon oluştuğunda transfüzyonun durdurulmasını önermektedir. Son zamanlarda donör plazmasındaki sitokinlerin bazı reaksiyonlardan sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (23). Bu sitokinler, donör lökositlerinden kanın saklanması sırasında plazmaya bırakılması ile oluşur. Lökositlerin alınan kandan hemen uzaklaştırılması veya transfüzyondan önce plazmadan temizlenmesi bu reaksiyonların önlenmesinde yardımcı olabilir.

2.3.4. Allerjik Reaksiyonlar

Transfüzyonundan sonra plazma proteinleri nedeniyle alıcıların %3 ila 10'unda anafilaktik bir reaksiyon olan ürtiker gelişebilir. Bazen ciltte kızarıklık, hipotansiyon, substernal ağrı ve dispne ile seyreden anafilaktik şok şeklinde de görülebilir. Aşırı formu nadirdir ve bir senede 1/20 000 olarak bildirilmiştir (18).

2.3.5. Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı ilk olarak 1980 yılında kardiyak operasyonlar sırasında gelişen bir transfüzyon komplikasyonu olarak belirlenmiştir. Bu fenomende elde edilen son bilgilere göre, donör plazmasında nötrofil ve insan lökosit antijenlerine (HLA) karşı oluşmuş komplemanı fikse eden antikorlar vardır. Bunlar kompleman parçalarını özellikle C5'i aktive ederek pulmoner kapillerlerin permeabilitesinde artışa neden olarak kardiyak kökenli olmayan pulmoner ödeme yol açar. Bu fenomenin şiddeti subklinik formdan ölümcül forma kadar değişebilir. Röntgende kardiyak genişleme olmaksızın tüm akciğer alanlarında diffüz infiltrasyon ile karakterizedir. Dispne, produktif olmayan öksürük, ateş, döküntü ve hipotansiyon görülür. Bu nadir görülen fakat şiddetli

reaksiyondan korunabilmek için çok doğum yapmış kadınların donör olarak kullanılmaması önerilmektedir (26).

2.3.6. Alloimmunizasyon

Transfüzyonun bir komplikasyonu olarak eritrosite, trombosit, lökosit ve plazma protein antijenlerine karşı alloimmunizasyon gelişebilir. Eritrosit antijenlerine karşı oluşan alloimmunizasyon akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olarak gerekli transfüzyonun yapılmasını geciktirebilir veya uygun kan bulunmasını güçleştirebilir. Trombosit antijenlerine karşı oluşan alloimmunizasyon tekrarlayan trombosit transfüzyonlarına, transfüzyon sonrası purpuraya veya yeni doğanda alloimmun trombositopeniye neden olabilir. Nötrofillere ve diğer beyaz hücrelere karşı gelişen alloimmunizasyon ateşli hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonlarına, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarına ve yeni doğanda alloimmun nötropeniye yol açabilir. Plazma proteinlerine karşı alloimmunizasyon gelişirse IgA eksikliği olan hastalarda donör IgA'ya karşı anafilaktik reaksiyona, faktör VIII eksikliğine (antihemofilik faktör), ürtiker reaksiyonlarına yol açabilir. Ayrıca fibrin glue kullanıldığında sıgır trombin ve faktör VI ile karşılaşınca hastalarda koagülopatilere neden olabilir (27,28).

2.3.7. Graft-Host Hastalığı

Bu hastalık, immunokompetan donör T lenfosit ve NK lenfosit, alıcının immun sistemine yerleşirse meydana gelir. Transfüzyondan 3 ile 30 gün sonra ateş ve döküntü gelişir, eritrodermaya ilerler, pansitopeni, kemik iliği aplazisi, kilo kaybı, diare ve sarılık başlar (29). Transfüzyon bağımlı graft-host hastalığı tamamen ölümcüldür (30). Donörde, alıcılıkine benzer antijenler vardır ve bu durumda donör hücreleri yabancı olarak tanınmaz ve yok edilemezler. Gamma radyasyon ile kan ürünlerine radyasyon uygulanması bu durumu önleyebilir fakat filtreler ile lökositlerin azaltılması koruyucu değildir (31,32).

2.4. Kardiyopulmoner Bypassın Hematolojik Sisteme Etkisi

Koroner bypass cerrahisi, tüm dünyada erişkinler arasında en sık uygulanan kardiyak cerrahi prosedürlere dendir. Koroner dolaşımı iyileştirmeye yönelik kardiyak girişimler, ilk zamanlarda az sayıda merkezde ve sınırlı sayıda yapılırken günümüzde bu tür merkezlerin ve yapılan operasyonların sayısı hızla artmıştır.

Kalp cerrahisinde, cerrahi tekniklerin başarı ile uygulanabilmesi için genellikle ameliyat sahasının kansız ve hareketsiz olması istenir. Bu gereksinim, kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonunu geçiçi olarak üstlenen Kardiyopulmoner Bypass (KPB) pompası ile kalp ve akciğer dolaşımı devre dışı bırakılarak gerçekleştirilir ve dolaşımın KPB pompasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass denir (33). Fizyolojik olmayan bu durum, vücut sistemleri ve vital organlar üzerinde strese yol açar. Organ hasarını en aza indirmek için, vücut dışı dolaşım ile birlikte antikoagülasyon, hemodilüsyon ve hipotermi uygulamaları yapılır. Bu uygulamalar, hematolojik sistemi olumsuz yönde etkileyerek pıhtılaşma mekanizmalarını bozar ve aşırı postoperatif kanamalara yol açabilir (34).

Kardiyopulmoner bypass sonrası kanama sebepleri

En sık (% 95-99)

- Eksik cerrahi hemostaz
- Edinsel geçici platelet disfonksiyonu

Nadir (% 1-5)

- İlaça bağlı platelet disfonksiyonu (aspirin, heparin vs.)
- Trombositopeni (ilaca bağlı, antikorlar, sepsis, posttransfüzyon purpurası, yağ embolisi)
- Vitamin K bağımlı faktör eksikliği (warfarin kullanımı, karaciğer disfonksiyonu)
- Tüketim koagülopatisi (sepsis, kardiyojenik şok)

Diğer sebepler

- Primer fibrinolizis
- Heparin (yetersiz nötralizasyon, rebound etki)
- Protamin fazlalığı

Kardiyopulmoner bypass'a bağlı hemostatik sistemdeki anormallikler; koagölasyon sisteminin aktivasyonuna, hemodilüsyona ve tüketim koagölopatisine bağlıdır. Heparinize kanın, KPB sırasında perfüzyon sistemindeki yabancı yüzeylerle ve damar dışı endotelize olmayan cerrahi kesi alanlarıyla sürekli teması sonucu koagölasyon sistemi aktive olur.

Cerrahi kesi alanı, ekstresek koagölasyon sistemini aktive ederken, perfüzyon sistemi intrinsek yolu aktive ederek trombotik bir aktivasyon başlatır (35).

KPB sırasında cerrahi sahadan alınan kanın perfüzyon sistemine konulması ekstrakorporeal dolaşım içindeki trombin oluşumunu ciddi oranda artırır. Bu güçlü trombotik uyarı yüksek doz heparin ile kontrol edilir. Heparinin kardiyopulmoner bypassın başlangıcında bolus dozda 300-400 U/kg uygulanmasına rağmen, trombin devamlı olarak üretilir ve dolaşımında yer alır (36). Trombin konsantrasyonunu hemen ölçebilen bir test yoktur, bu nedenle trombin formasyonunu baskılayacak heparin miktarı ampirik olarak hesaplanır. Kardiyak cerrahlar aktive pıhtılaşma zamanını (ACT), trombin formasyonunu ve makroskobik pıhtı oluşumunu baskılayacak yeterli heparin konsantrasyonunu belirlemede pratik bir test olarak geliştirmiştir (36,37).

2.4.1. Hemodilüsyonun Etkisi

Kardiyopulmoner bypassta, devrelerdeki havanın çıkarılması amacıyla kullanılan solüsyonlar, vücuttaki kan ile karışınca ciddi bir hemodilüsyon meydana gelir. Hemodilüsyona bağlı olarak hematokrit değerleri % 22-25'e düşer (34). Bu durum tüm kan komponentlerini etkiler. Bypass bitiminde, hematokrit değerleri normale getirilerek volüm fazlalığı Santral Venöz Basınç (SVB) ölçümleriyle dengelense de, plazma içeriği ameliyat öncesi dönemle aynı kalmaz. Trombosit ve pıhtılaşma faktörleri özellikle de faktör V ve VII azalmıştır. Plazma proteinlerinin, pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin cerrahi sahadan kayıplarının yanı sıra, ekstrakorporeal yüzeylere yapışmaları, dolaşımındaki miktarlarının daha da azalmasına neden olarak kanamayı artırır (38).

2.4.2. Yabancı Yüzeylerle Temasın Etkisi

Yabancı yüzeylerle temas sonucu aktive olan trombositlerde, degranülasyon meydana gelmekte, trombositler, subendotelial dokuya, KPB hatlarına, dolaşımındaki

monosit ve nötrofillere bağlanmakta, şekil değişikliğine uğramaktadır. Bypass süresinin uzaması bu durumun daha da kötüleşmesine neden olur.

Kardiyopulmoner bypass sonrası kanamalardan, sadece trombosit sayısındaki düşüş değil, trombositlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler de sorumludur. Kardiyopulmoner bypass pompasının devrelerindeki kanın, oksijenatörde hava kabarcıkları ile, cerrahi alandaki kanın ise aspiratör ile teması koagülasyon faktörlerinde mekanik hasar ve yapı bozuklukları oluşturabilir (38). Kardiyopulmoner bypass hatlarının yüzeyleri ile uzun süreli temas, FXII'nin aktifleşmesine neden olur. Bu olay intrensek yoldan pıhtılaşma mekanizmasını tetiklerken, prekallikreinin kallikreine ve yüksek molekül ağırlıklı kininojenin bradikinine dönüşümüne yol açar. Bu iki madde, pıhtılaşma sistemi ve inflamatuvar süreçlerin daha güçlü bir biçimde harekete geçmesini sağlar. Kallikrein nötrofilleri aktive ederken, bradikinin trombositleri inhibe etme özelliğine sahiptir. Faktör XII, kompleman sisteminin klasik yoldan aktivasyonuna katkıda bulunur. Kardiyopulmoner bypassa girişi takiben, monosit ve nötrofillerde adezyon meydana geldiği, lökosit adezyon reseptörü (CD11b/CD18) duyarlılığında artış olduğu ve böylece ekstravasküler alana lökosit migrasyonu gerçekleştiği belirtilmiştir. Aktive olmuş lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, elastaz ve katepsin G'nin proinflamatuvar etkileri olduğu, fibrin yapısını bozarak yeni oluşan pıhtının stabilizasyonunun sağlanamadığına dikkat çekilmiştir. Literatürde lökosit sayısı yüksek olan hastalarda, kardiyopulmoner bypass sonrası ilk 24 saatte daha fazla drenaj olduğu bildirilmiştir (39).

2.4.3. Hipoterminin Etkisi

Vücut ısısının her 10°C azaltılması metabolik oksijen gereksinimini yarı yarıya düşürür. Bu nedenle kardiyopulmoner bypassda dokunun iskemiye toleransını arttırmak için 27-28°C'lik hipotermi uygulaması yapılır. Hipotermi, koagülasyon sistemini beş farklı yolla etkiler;

1. Splanknik dolaşımında trombosit göllenmesi olur.
2. Geçici trombosit disfonksiyonu meydana gelir. Trombositlerin biçimi değişir, yapışkanlığı azalır, ADP ile oluşan agregasyonu inhibe olur, tromboksan ve prostosiklin sentezi azalır. Trombosit disfonksiyonu, hipoterminin derecesi ile ilişkilidir (İn-vitro olarak 33°C altında trombosit agregasyonu bozulur).

3. Heparin benzeri inhibitör olan, protamin ile nötralize edilemeyen Faktör Xa daha aktif olur.
4. Koagülasyon faktörlerini aktive eden enzimatik bölünmenin hızı yavaşlar.
5. Hipotermi fibrinolizisi artırır. Vasküler endotelde hipotermi oluşturduğu hasar
6. tromboplastin salınımına yol açar. Bu da fibrin formasyonunu teşvik ederek fibrinolizisi aktive eder.

Hipotermide, enzimatik olayların yavaşlaması, antikoagulan etkinin uzaması gibi istenen etkiler oluşturulurken, ameliyat çıkışında hastanın yetersiz ısıtılması, pıhtılaşmanın da yetersiz kalmasına neden olabilir. Bu nedenle vücut ısısı 35°C nin altındaki hipotermik hastalar hemostatik etkilenmenin azaltılması için ısıtılmalıdırlar (34).

2.4.4. Heparinin Etkisi

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan hastaya dönmeden önce oksijenatörün ve tubing setin yabancı yüzeyleri ile temas eder. Bu yüzden kardiyak cerrahi prosedürleri sırasında güvenli bir antikoagülasyon amacıyla heparin kullanılır. Heparin kardiyopulmoner bypass için genellikle 300-400 ünite/kg dozunda uygulanarak aktive edilmiş pıhtılaşma zamanının (ACT) 400 saniyenin üzerine çıkarılması sağlanır. Heparin, güçlü bir plazma proteaz inhibitörü olarak faktör XIIa, IXa, Xa, XIa ve trombinin etkileyen antitrombinin aktive ederek pıhtılaşmayı önler. Antitrombinin trombine bağlanma oranı diğer koagülasyon proteazlarından çok daha yüksektir. Bu yüzden trombin, antitrombinin ilk hedefidir. Heparin, antitrombinin etkisini 1000 kat artırır, ancak bu etki sadece katalitik bir etkidir ve heparin, trombin-antitrombin kompleksinin bir parçası değildir. Ayrıca intrinsek yolun faktör VIII'i ve ortak yolun faktör V'i de trombin tarafından aktive edilir. Fibrin pıhtı oluşumu, aktive heparin-antitrombin III kompleksi tarafından dolaşımda giderek daha fazla azaltılan trombin seviyesi ile düşürülür. Pıhtılaşma kaskadına ait birçok diğer kofaktör de antitrombin III tarafından inhibe edilir (40). Heparinin diğer bir takım indirek etkileri de antikoagülasyona katkıda bulunur. Trombositlerin adezyon ve adezivitelerinin de heparin tarafından geri dönüşümlü olarak inhibe edildiği düşünülmektedir.

Kardiyopulmoner bypassa bağlı kanama problemleri direk ve indirek olarak heparin ile ilgili trombosit anormallikleri, heparin direnci, heparinin rebound etkisi ve heparine bağlı trombositopeni ile ilgilidir. Antitrombin-heparin kompleksi trombinlerin

trombositleri aktive etmesini önlemez ve trombinin fibrine bağlanmasını inhibe etmez (33). Böylece heparinin trombozu inhibe etme yeteneği tam değildir ve fibrinolizise yol açar. Heparin direnci terimi antitrombinin düşük plazma konsantrasyonları için kullanılır. Heparin infüzyonunun kardiyopulmoner bypasstaki hastalarda uzun süre yapılması plazma antitrombin konsantrasyonunu azaltabilir (41). Konjenital olarak antitrombin konsantrasyonları düşük olanlarda, kaşektik bireylerde, prematüre infantlarda ve ileri derecede karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda heparin direnci vardır. Bu hastalarda, alışılan veya çok yüksek dozlardaki heparin infüzyonları bile aktive edilmiş pıhtılaşma zamanını hedeflenen düzeyde yükseltmez. Bunun çaresi taze donmuş plazma ile antitrombin konsantrasyonunun yükseltilmesidir.

Heparin rebound terimi, kardiyak cerrahiden sonra heparinin protamin ile nötralize edilmesinden 1-3 saat sonra bile heparinin antikoagülan etkisinin görülmesidir. Heparin ilk olarak hızla endotel hücreleri ve makrofajlara yapışarak dolaşımdan kaldırılır. Sonra heparinin temizlenmesi renal klerense bağlı olarak yavaş bir şekilde olur. Heparinin yarılanma ömrü bireyden bireye değişebilir ve hipotermi heparin klerensinin hızını azaltır. Heparin konsantrasyonu düştükçe endotel hücrelerine bağlanmış olan heparin salınır. Protamin daha küçük bir molekül olduğundan dolaşımdaki endotele bağlı heparin salınımı olmadan önce tamamen temizlenebilir. Eğer heparinin rebound etkisinden şüphelenilirse düşük doz protamin antikoagülan etkisinden korkmaksızın verilebilir. Heparin-antitrombin III ve trombin-heparin- antitrombin III komplekslerinin klerensleri daha çok retiküloendotelial sistemde olur. Bununla birlikte konvansiyonel olarak ölçülen heparinin yarılanma ömrü doz bağımlıdır. Daha yüksek dozlarda daha uzun yarılanma ömürleri görülür (42). Genel olarak intravenöz uygulanan 100 ünite/kg heparinin yarılanma ömrü 1 saattir.

2.4.4.1. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Heparin Monitörizasyonu

Heparinin monitörizasyonunu sağlayan bir çok teknikte plazma örneklerinin rutin intraoperatif kullanımı son derece sıkıcı ve yavaştır. 1975 yılında Bull ve arkadaşları aktive pıhtılaşma zamanını otomatik ve efektif olarak gösteren bir heparin doz-cevap eğrisi yapmışlardır (43). Bu metod bugün tüm dünyada kalp cerrahisi operasyonlarında hızlı ve güvenli heparin monitörizasyonu için kullanılmaktadır. Bull ve arkadaşlarının yaptığı

tabloya göre başlangıçta ACT'yi 480'nin üzerine çıkarabilmek için gerekli heparin dozu 3,5 mg/kg'dır. Yine kardiyopulmoner bypass sırasında yapılan her 1 mg. heparini nötralize etmek için de 1,3 mg. protamine gereksinim vardır. Bu bilgiler tüm dünyada güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır, ancak unutulmamalıdır ki hipotermi, trombosit inhibisyonu, hemodilüsyon, ve aprotinin uygulaması gibi pek çok faktörün ACT üzerinde değişik etkileri vardır. Teorik olarak kardiyopulmoner bypass sırasında güvenli bir antikoagülasyon ACT seviyesi 480'nin üzerinde olduğunda sağlanmıştır. ACT seviyesi 300'ün altına indiğinde ise ekstrakorporeal membranda ve dolaşımında katastrofik pıhtılaşma süreci başlamaktadır. Bunun aksine eğer ACT seviyesi 600'ün üzerinde ise kanama riski yükselmektedir.

Kardiyopulmoner bypass sırasındaki antikoagülasyon için başlangıçtaki heparin uygulama dozu 3 mg/kg'dır. Eğer hasta operasyondan önce 24 saatten daha uzun süredir heparin kullanıyorsa bu hastada muhtemelen heparin rezistansı gelişmiş olacağından heparin başlangıç dozu 5 mg/kg olmalıdır. Kardiyopulmoner bypass sırasında ACT seviyesi her 30 dakikada bir ölçülerek 480 saniyenin üzerinde tutulmalıdır.

2.4.4.2. Heparin Direnci

Heparin direnci genellikle operasyon sırasında ACT'yi 600'ün üzerine çıkaracak dozda heparin yapılmasına rağmen ACT'nin 300'ün altında kalması ile fark edilebilir. Bu durumda ilave heparin dozları yapılmasına rağmen ACT seviyesi 300'ün altındadır. Ancak taze donmuş plazma verilerek bu durum aşılabilir. Heparin direncinin en sık sebebi preoperatif dönemde uzamış heparin uygulamasıdır. Heparin uygulaması sırasında oluşan heparin-antitrombin III kompleksleri retikuloendotelial sistemde temizlenirler. Bu durum hastanın antitrombin III depolarını boşaltır. Heparin direncine neden olabilecek diğer nadir durumlar Tablo-2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Antitrombin 3 Eksikliğinin Etyolojisi

Siroza bağlı karaciğerde azalmış sentez
İlaçlar (L asparaginaz, Östrojenler, Heparin)
Artmış atılım (DİC, Cerrahi)
Prematürite
Otozomal dominant geçişli AT III eksikliği
Karaciğer hastalığı
Dilusyonel (Kardiyopulmoner bypass, Otolog kan alınması, Konjenital)

2.4.4.3. Heparin Tedavisinin Komplikasyonları

Kardiyopulmoner bypasstan sonraki kanama üzerine birçok faktör etki eder ve bu durum postoperatif morbiditenin önemli bir nedenidir. Hipotermi ve hemodilüsyonun tehlikeli etkileri yanında artmış kanama heparinin antikoagülan etkisini nötralize edecek protamin yeterli dozda yapılmadığında da meydana gelir. Heparin ile ilgili en sık karşılaşılan yan etki artmış kanamadır. Heparin plazma koagülasyonuna etkilerinin dışında fibrinolizisi stimüle edecek doku plazminojen aktivatörünü de salgılatır. Heparin direk trombositler üzerine bağlanarak onların pıhtı oluşturma yeteneklerini azaltır ve böylece kanama diyatezini artırır. Diğer yan etkileri arasında sistemik vasküler rezistansı düşürmesine bağlı hipotansiyon yapıcı etkisi, anafilaktoid reaksiyonlar ve disemine intravasküler koagülasyon sayılabilir.

2.4.4.4. Heparine Bağlı Trombositopeni (HIT)

Heparine karşı oluşan antikorlar nadiren trombositlerin patolojik agregasyonuna neden olur (14). Bu tablo trombosit sayısının $100\ 000\ \text{mm}^3$ ün altında olduğu klinik trombositopeni ile sonuçlanır ve özellikle operasyondan önce PTCA/endarterektomi uygulanmasına bağlı olarak veya kararsız anjinayı kontrol edebilmek için preoperatif heparin uygulanan hastalarda görülür. Heparine bağlı trombositopeni iki farklı formda görülebilir. Heparinle karşılaştıktan sonra 5 gün içinde oluşan Tip 1 HIT immün bir yanıt değildir ve nadiren klinik olarak saptanan trombozlar oluşur. Trombosit sayısındaki düşüş asemptomatiktir ve nadiren $100\ 000\ \text{mm}^3$ ün altına düşer. Heparin tedavisi kesildiğinde kendiliğinden düzelir. Tip II ise heparin ile ilk karşılaşmadan sonraki 5 ile 22. günler arasında görülebilen ve immün yanıtla ilgili olan klinik bir durumdur. Daha derin bir

trombositopeni vardır ve trombosit sayısı progresif olarak düşer. Bunlarda intravasküler trombozlar bulunabilir. Heparin-trombosit faktör 4 (PF4) kompleksi oluşur ve bu kompleks endotelde hasar meydana getirir. Sonuçta doku faktörü (TF) aktive olarak koagülasyon sistemi aktifleşir. Hastaların %30'unda strok, MI, DVT ve mezenter tromboz gibi arteriel ve venöz trombozlar görülebilir. Bu hastalarda trombotik trombositopenik purpura (TTP) için patognomonik bulgular olan ateş, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, renal ve nörolojik disfonksiyon bulunmaz. Tip II HIT'in mortalitesi yüksektir. Trombositopeni ve heparin antikörlerinin varlığıyla tanı koyulur. Dissemine intravasküler koagülopati (DIC) ayırıcı tanıda elimine edilmelidir. Tedavide heparin kesilerek direkt trombin inhibitörleri (Lepirudin, Argatroban, Bivalüridin, Danaparoid) verilir.

Heparine bağlı trombositopeni gelişimi heparin dozundan bağımsızdır. Tanısı sıklıkla klinik olarak konulabilir. Postoperatif dönemde açıklanamayan arteriyel veya venöz obstrüksiyonlar gelişirse bu sendromdan şüphelenilmelidir. Trombosit sayısında ani gelişen ve açıklanamayan %30' luk kayıp ilk bulgu olabilir. Eğer bu durum kalp cerrahisinden hemen önce gelişirse klinisyen kardiyopulmoner bypassta alternatif antikoagülasyon yöntemlerini gözden geçirmelidir.

2.4.4.5. Protamin

Protamin; somon balığı sperminden elde edilen katyonik bir proteindir ve 30 yıldan daha uzun süredir heparinin antikoagülan etkisini nötralize etmek için kullanılmaktadır. Protamin heparine bağlanınca heparin antitrombin III ile kompleks oluşturamaz ve koagülasyon oluşur. Trombin fonksiyonları ve koagülasyon kaskadı normale döner. Bununla birlikte hastadan hastaya değişen heparinin metabolizma hızı ve değişik protamin preparatlarının değişen klinik etkinlikleri gibi bir çok sebepten dolayı heparinin protamin ile tam olarak nötralize edilmesi mümkün olmayabilir. Klinik uygulamada, her 1 mg. heparini nötralize etmek için 1,3 mg. protamin gerektiği görüşüne göre hareket edilir (44).

2.4.4.6. Protaminin Yan Etkileri

Kardiyopulmoner bypassın sonunda protamin uygulanması bir çok protamin reaksiyonuna yol açabilir. Protaminin nadir fakat son derece tehlikeli olan hipotansiyon

yapıcı yan etkisi az miktarda protamin uygulanınca bile oluşabilir. Bu reaksiyon kompleman aktivasyonu ile oluşan iki farklı immünolojik mekanizma ile açıklanmaktadır. İlkinde C3a ve C5a seviyeleri artar, sonuçta potent bir vazokonstriktör madde olan ve pulmoner vasküler yatakta yoğun olarak bulunan tromboksan B₂ salınır.

Daha nadir görülen gerçek bir anafilaktoid reaksiyon ise IgE'ye bağlı anafilaktoid protamin reaksiyonudur. IgE antikoru protaminin kendisine karşı salgılanır. IgE'ye bağlı anafilaktoid protamin reaksiyonu gelişen hastaların hemen hepsi nötral protamin-çinko insülin ile tedavi olan diyabetik hastalardır. Antiprotamin IgE antikoru ise bu kişilerde var olan balık allerjisine bağlıdır. Protamin somon balığı derivesinden elde edildiği için balık allerjisi olan kişilerde bulunan antikoru protamin ile çapraz reaksiyon yaparak anafilaksiye neden olabilmektedirler. Vazektomi operasyonu uygulanmış hastalarda bulunan antisperm antikoru da somon balığı spermi derivesinden elde edilen protamin ile çapraz reaksiyon gösterebilirler.

Benzer şekilde klinik olarak izlenebilen pulmoner vasküler vazokonstrüksiyon ve sistemik vasküler rezistans kaybı protamin-heparin kompleksine karşı oluşan IgE antikoruyla bağlı olabilir. Bu reaksiyon anafilaktoid reaksiyon olarak adlandırılmakla beraber tam olarak immünolojik cevabı içermemektedir. IgE bağımlı reaksiyon sadece protamine karşı iken IgE bağlantılı bu anafilaktoid reaksiyonda protamin kadar heparin de rol almaktadır.

Protaminin neden olduğu en sık yan etki sistemik hipotansiyondur ve protaminin çok hızlı verilmesi ile ilgilidir (45). Bu orta şiddetteki reaksiyonun sıklıkla periferik mast hücrelerinin ani degranülasyonuna sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu degranülasyon patolojik sistemik histamin salınımına neden olur. Pulmoner venöz sistemde aniden yükselen tromboksan B₂ seviyesi, kompleman aktivasyonu ile artan C5a seviyesi bu reaksiyonda gözlenmez. Bu hayatı tehdit etmeyen hipotansif etki hastalara H1 ve H2 reseptör blokörlerinin daha önceden uygulanması ile önlenir. Protamine bağlı yan etkiler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Protaminin Yan Etkileri

Tip 1 Hızlı verilmesine bağlı hipotansiyon
Tip 2 Anafilaktik reaksiyonlar
Tip 3 Katastrofik pulmoner vazokonstrüksiyon

2.5. Koagülasyon İçin Farmakolojik Yaklaşımlar

Kanama ve kan transfüzyonu açık kalp cerrahisinin önemli riskleridir. Hemodilüsyona ve kardiyopulmoner bypass komponentlerine bağlı olarak oluşan koagülopati bu riski iki kat arttırmaktadır. Kardiyopulmoner bypassın nonfizyolojik, yabancı yüzeyleri ile temas ileri derecede trombosit agregasyonuna, koagülasyon kaskadının aktivasyonuna, fibrinolitik ve inflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olur.

1987 yılında Roystan ve arkadaşlarının ayrıca Van Oeveren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda aprotininin açık kalp cerrahisinde uygulanmasının kanamayı ve kan transfüzyonlarını azalttığı gösterilmesinden sonra bu ilaca ve diğer antifibrinolitiklere (epsilon amino kaproik asid, traneksamik asid) olan ilgi giderek artmıştır (46,47). Bu ilaçların her biri açık kalp cerrahisindeki kanamayı azaltarak kan transfüzyonunu önlemede önemli rol oynayabilirler.

2.5.1. Aprotinin

Düşük molekül ağırlıklı bir serin proteaz inhibitörüdür. İlk olarak 1953 yılında akut pankreatitin tedavisinde kullanılmıştır. Aprotininin kalp cerrahisinde kullanımı 1963 yılında Tice ve arkadaşlarının raporlarına dayanmaktadır (48). Hammersmith grubu tarafından tarif edilen yüksek doz aprotinin tedavisi (5-6 milyon ünite toplam doz) ile kalp cerrahisi uygulanan hastalardaki kanama ciddi oranda azalmaktadır (49). Aprotinin yüksek oranda bazik bir polipeptid olup sığıracı akciğerinden izole edilir.

Aprotininin iki aşamalı eliminasyonu vardır. Yarı ömrü 0,7 saat olan ilk aşamada ekstrasellüler kompartmanda dağılırken yarı ömrü 7 saat olan ikinci aşamada ise böbrekler ve kıkırdakta birikir. Hammersmith protokolünde 10 000 KIU intravenöz test dozu verildikten sonra 2 milyon ünite aprotinin preoperatif dönemde infüze edilir. İki milyon KIU (280 mg) aprotinin prime solüsyonu içine konurken, saatte 0,5 milyon ünite (70 mg) gidecek şekilde infüzyona operasyonun sonuna kadar devam edilir. Bu şekilde uygulanan aprotinin plazma kallikreinini ve plazmini inhibe eder. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yarı doz Hammersmith protokolünde kanama riski yüksek hastalardaki kanamayı efektif olarak azalttığı gösterilmiştir.

Aprotinin nonspesifik bir serin proteaz inhibitörüdür. Bu nedenle koagülasyon kaskadının birçok basamağında etkilidir. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda

kanamayı muhtemelen antiplazmin ve antikallikrein etkileri ile azaltmaktadır. KPB'ın yabancı yüzeyleri ile temas eden kanda koagülasyon aktive olur. Faktör XII aktivasyonu ve kallikrein artar, bunlar plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlar. KPB sırasında ekstresek yol ile de plazminojen aktive edilir. Artmış fibrinolitik aktivite fibrin yıkım ürünlerinin konsantrasyonunu arttırarak antikoagülasyona eğilimi arttırır. Plazmin trombosit adezyon reseptörü olan glikoprotein Ib'yi bloke ederek KPB sırasında ve sonrasında trombositlerin adhezyonunu azaltır (50). Aprotinin kallikreinin aktivasyonunu bloke ederek pıhtılaşma sürecinin en başında ve plazmini bloke ederek en sonunda koagülasyonu önler.

2.5.2. Epsilon Amino Kaproik Asit ve Traneksamik Asit

Klinikte epsilon amino kaproik asit (EACA) ilk olarak 1959'da kullanılmıştır. Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi ise 1964'de bulunmuştur. Her ikisi de sentetik antifibrinolitiklerdir ve benzer farmakolojik özellikler gösterirler. Plazminojen veya plazmin ile geri dönüşümlü kompleksler oluştururlar. Plazminojenin lizin bağlanma alanı EACA veya traneksamik asit ile birleşirse plazminojenin yeri değişir ve böylece aktif formu olan plazminde yer değiştirerek fibrin yüzeyden uzaklaşır. Plazminojenin fibrine bağlanmasının bloke olması ile plazminojenin aktivasyonu da önlenir ve fibrinoliz bloke edilmiş olur. Halbuki aprotinin irreversible olarak bağlandığı aktif plazmin enzimini inhibe etmektedir. EACA ve traneksamik asitin her ikisi de normal fibrin pıhtının yıkımını önlerler. Fakat pıhtılaşma oluşana kadar bu ajanlar etkisizdir. EACA ve traneksamik asitin kallikrein aktivitesini inhibe edici özellikleri yoktur. Dolayısıyla aprotinin gibi genel antiproteolitik aktiviteleri de yoktur. Traneksamik asitin EACA'dan tek önemli farkı 10 kat daha kuvvetli bir antifibrinolitik olmasıdır (51). EACA'nın doz hesaplaması 100-250 mg/kg infüzyon iken, traneksamik asitte bu dozun 1/10'u uygulanır. Her iki ilacın da yarılanma ömrü 1-2 saattir ve idrar yoluyla hızla aktif formları şeklinde atılırlar.

2.5.3. Dezmpressin Asetat

Dezmpressin asetat, vazopressin hormonunun sentetik bir analogudur. Dezmpressin endojen depolardan von willebrand faktör ve faktör VIII salınımını arttırır. Bu maddeler trombosit adezyonunu arttırıcı rol oynarlar. Sioand ve arkadaşları bir invitro

çalışma modelinde dezmopressinin Gp1b reseptörünü arttırdığını göstermişlerdir ki bu reseptör von willebrand faktörünün trombositlerdeki reseptörüdür. Dezmopressin ayrıca fibrinolitik sistemi aktive eden doku plazminojen aktivatörü sekresyonunu da stimule etmektedir. Czer ve arkadaşları KPB ile kardiyak operasyon uygulanan hastalarda dezmopressin kullanımının hastaların kanamaya bağlı reoperasyon ve kan transfüzyonu ihtiyaçlarını önemli oranda azalttığını göstermişlerdir. Salzman ve arkadaşları da bu konuda yapılan ilk prospektif, randomize çift kör çalışmada 24 saatlik kan kaybında %40 azalma ve transfüzyon ihtiyacında ise %34 azalma saptamışlardır (52). Bu çalışmada dezmopressin 0,3 mg/kg dozunda KPB bittikten sonra verilmiştir. Bu sonuçlar dolaşımda artan von willebrand faktörü seviyeleri ile korelasyon göstermektedir.

2.6. Hemostaz

2.6.1. Hemostazın Tanımı ve Basamakları

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sonra, organizmanın kan akımını sürdürebilmesi yaşamsal öneme sahiptir. Hemostaz, bütünlüğü veya yapısı bozulmuş damardan olabilecek kanamaları durduran, damarın bütünlüğünü onarmak için gerekli olan fibrin ağını sağlayan ve onarma işlemi tamamlandıktan sonra fibrin ağını uzaklaştıran kompleks bir olaydır. Bütünlüğü bozulan damar veya damarlardan meydana gelen kanamayı durdurmak için organizmada hemostaz mekanizmaları kendiliğinden harekete geçer. Hemostaz, birbiri ile ilişkili 4 fizyolojik olay ile sağlanır. Bu fizyolojik olaylar sırasıyla;

1. Vazokonstrüksiyon
2. Trombosit tıkaçı oluşturulması
3. Koagülasyon sonucu kan pıhtısının meydana gelmesi (fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılması)
4. Pıhtı oluşumunun durdurularak, pıhtı erimesinin sağlanmasıdır.

Hemostaz mekanizmasının işleyişinde; damar yapıları, trombositler, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem rol almaktadır. Hemostaz primer ve sekonder hemostaz olarak iki aşamada gerçekleşir. Primer hemostaz; vazokonstrüksiyon, trombositlerin adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonundan oluşur. Sekonder hemostaz ise doku faktörü aracılığı ile fibrin tıkaçının meydana gelmesinden oluşur (53).

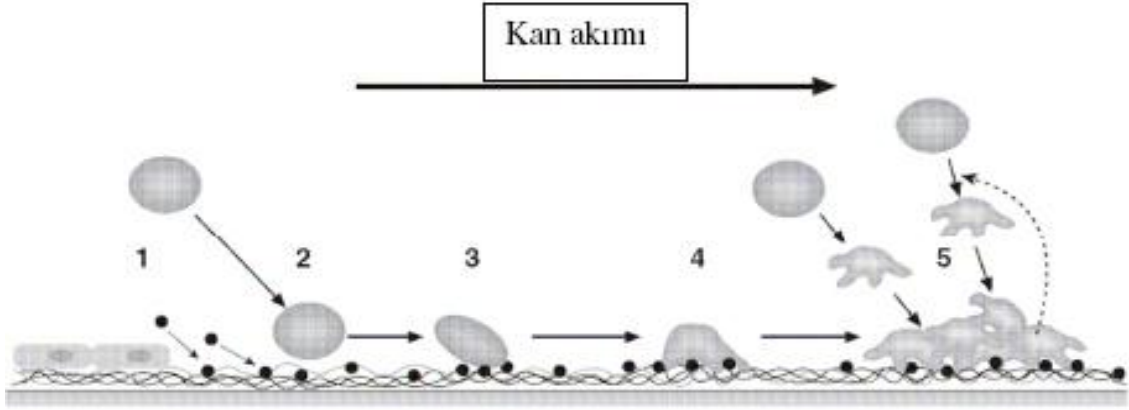
2.6.2. Primer Hemostaz

Sağlam damar endoteli, trombosit yapışmasını ve kan pıhtılaşmasını baskılayarak antikoagülan etki gösterir. Hasarlanmış damar endoteli ise, lokal pıhtı oluşumuna katkıda bulunan, prokoagülan bir yapıya sahiptir. Bütünlüğü bozulan endotelyal hücrelerden sentez edilen ve salgılanan; Von Willebrand Faktör (vWF), Prostosiklin, Doku tipi Plazminojen Aktivatörleri (TPA), fibronektin, elastin, Antitrombin III (Heparin Kofaktör) gibi doku faktörleri kanın pıhtılaşmasında aktive edici rol oynar.

Bütünlüğü bozulan damarlarda, kanamanın durması veya azalması, vazokonstriksiyon ile başlar. Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon, o damarda kan akımının yavaşlamasına neden olur. Vazokonstriksiyon; alfa adrenerjik sistem, endotel kaynaklı endotelin ve trombositlerden salgılanan Tromboksan A2 (TXA2) ile oluşur (54,55).

Dolaşımdaki trombositler, endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile fark ederek zedelenen endotele yapışırlar. Yapışma, büyük ölçüde trombositlerin yüzey reseptörleri ile, subendotelyal alandan açığa çıkan kollajen arasında bir köprü görevi gören Von Willebrand Faktör' ün etkileşimi ile olur.

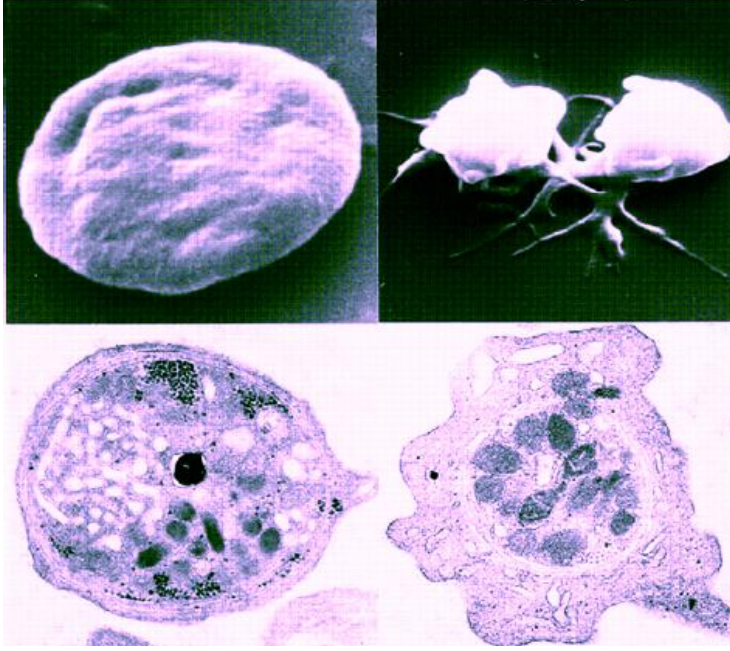
Subendotelyal alana yapışan trombositler, aktive olup şekil değiştirirler. Bu şekil değişikliği trombositlerdeki granül içeriğinin serbestleşmesine neden olur. Trombosit granüllerinden salınan kalsiyum, koagülasyon zinciri için gereklidir. Adenozin Di Fosfat (ADP) ise, trombosit kümeleşmesini ve diğer trombositlerden ADP salınımını artırır.



Şekil 1. Trombositlerin Aktivasyonu ve Kollajene Adezyonu Modeli, (56).

1. vWf moleküllerinin kollajen yüzeyine bağlanması,
2. Yüzeyde hareket eden trombositler. GP Ib-V-IX kompleksi ve vWf etkileşimi,
3. Trombositlerin kollajene GP Ia/IIa aracılığı ile bağlanması,
4. Trombositlerin GP VI ve kollajenle indüklenen aktivasyonu,
5. GP IIb/IIIa ve ligandları olan vWf ve fibrinojen aracılığıyla trombosit agregatı oluşumu.

Trombosit aktivasyonu, trombosit yüzeyinde bir fosfolipit kompleksinin belirmesine neden olur. Bu kompleks, pıhtılaşmanın intrinsek yolunda kalsiyum ile pıhtılaşma faktörlerinin bağlanmaları için uygun bir yer oluşturur. Yapışma ve salınım safhalarını trombosit kümeleşmesi izler. ADP nin yanı sıra, trombositlerden salınan vazokonstriktör TXA2 de trombosit kümeleşmesinin önemli bir uyarandır. Dakikalar içinde serbestleşen maddeler, daha fazla trombositleri bir araya toplayarak (agregasyon) primer hemostatik tıkaçı oluştururlar. Bu olaya primer hemostaz denir.



Resim 1. Disk şeklinde Olan Normal Trombositler ile Psödopodları Olan Aktive Olmuş Küresel Şekildeki Trombositlerin Elektron Mikroskopik Görüntüleri, (56).

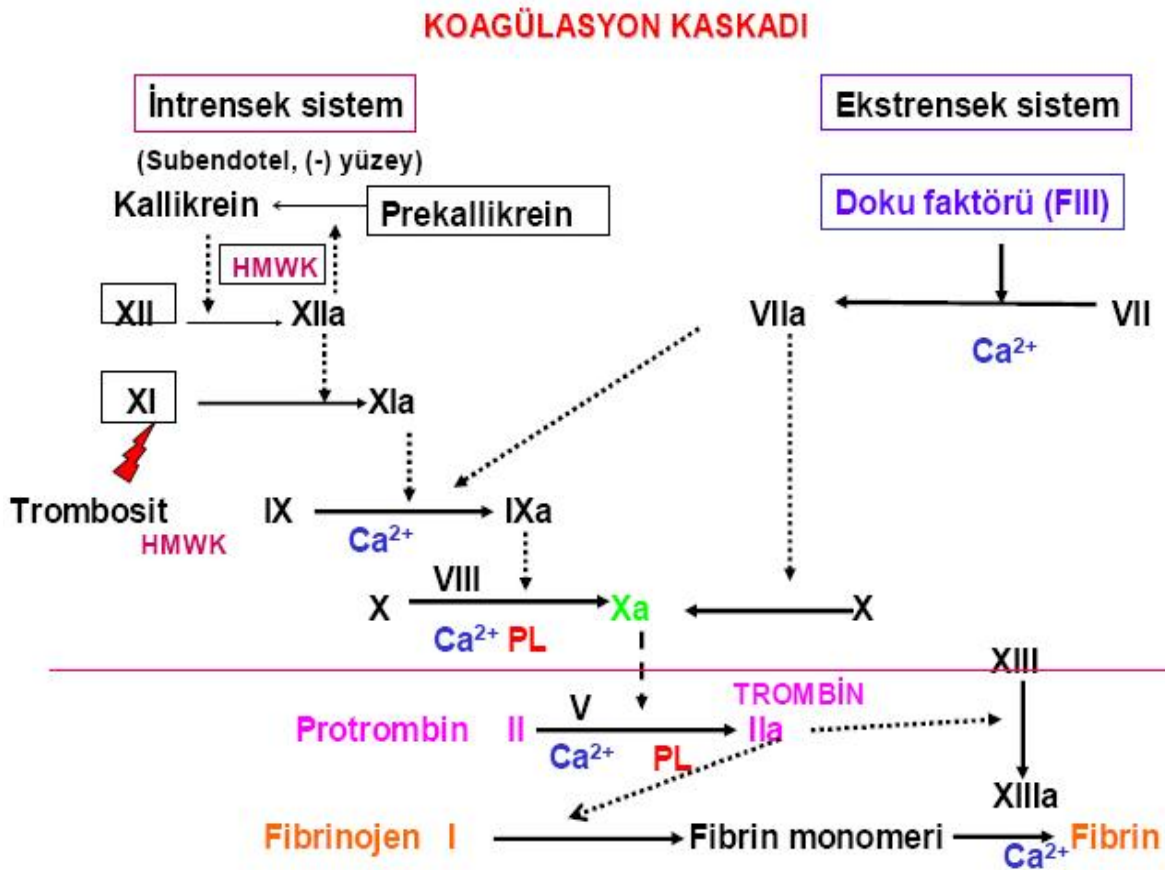
Primer kümeleşme, geri dönüşümlüdür. Kalıcı hemostatik tıkaçın oluşması için koagülasyon sisteminin devreye girerek fibrin oluşturması şarttır. Böylece oluşan trombosit-fibrin yumağı ile sağlam bir tıkaç oluşturulabilir. Hemostazın sağlanmasında, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon birbirinden ayrılmaz bir bütündür (53).

2.6.3. Sekonder Hemostaz

Doku hasarlanmasını takiben, monositler, endotel hücreleri ve endotel altından açığa çıkan doku faktörü aracılığıyla, koagülasyon sistemi ekstrensek yoldan aktive edilmiş olur. Doku faktörü, ekstrensek yolun ilk basamağı olan faktör VII'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks ortak yolaktaki faktör X'u aktive eder. (Koagülasyon sisteminde, ekstrensek yol aracılığıyla ortaya çıkan az miktarda trombin, intrinsek yoldaki faktör XII'yi aktive ederek koagülasyonu kuvvetlendirir). İntrensek yol, vasküler travmayı takiben endotel bütünlüğü bozulmuş herhangi bir yüzey ile faktör XII'nin aktivasyonu sonucu devreye girer. İntrensek yolun aktivasyonu ile fibrin ağının oluşumunu sağlayan bir dizi kimyasal olay başlar. Faktör XII'nin aktivasyonunu sırasıyla, faktör XI, faktör IX, faktör VIII ve son olarak da faktör X'un aktivasyonu izler. Faktör X koagülasyonun ortak

yolunda ilk adımdır. Koagülasyonun asıl başlatıcısı, ekstrinsek yolaktır. İntrensek yolak ise koagülasyonun şiddetini güçlendirmektedir. Gerek faktör VII, gerekse de faktör VIII ile aktive olmuş faktör X, protrombini trombine çeviren katalizör olan faktör V'i aktive eder. Faktör X; faktör V, kalsiyum ve trombosit fosfolipidi ile birlikte Protrombinaz Kompleksi oluşturarak protrombini trombine çevirir. Trombin'in proteolitik etkisiyle fibrinojenden tek basamakta fibrin oluşur. Faktör XIII'ün etkisiyle, fibrin monomerleri polimerize olurlar ve suda çözünmeyen gerçek fibrin meydana gelir. (Trombin, bu olayda rol oynayan faktör XIII'ün aktivasyonunu katalize eder). Trombin bir yandan da trombosit yüzey reseptörüne bağlanarak, ADP ve TXA₂'nin de katkısıyla daha fazla kümeleşmeye neden olur.

Bunu izleyen trombosit kontraksiyonu geri dönüşümsüz bir şekilde kaynaşmış trombosit kümesi yaratacak sekonder hemostatik tıkaçı oluşturur. Bu olaya sekonder hemostaz denir. Pıhtılaşma; intrinsek ve ekstrinsek ön olaylar sonucunda aktive olan faktör X'un, kalsiyum, Faktör V, trombosit fosfolipidi eşliğinde, protrombini trombine dönüştürmesi, trombinin de fibrinojeni fibrine çevirmesi olarak özetlenebilir (53,54,55). Pıhtılaşma mekanizması, şekil 2'de koagülasyon kaskadı adı altında şematize edilmiştir (53).



Şekil 2. Koagülasyon Kaskadı, (53).

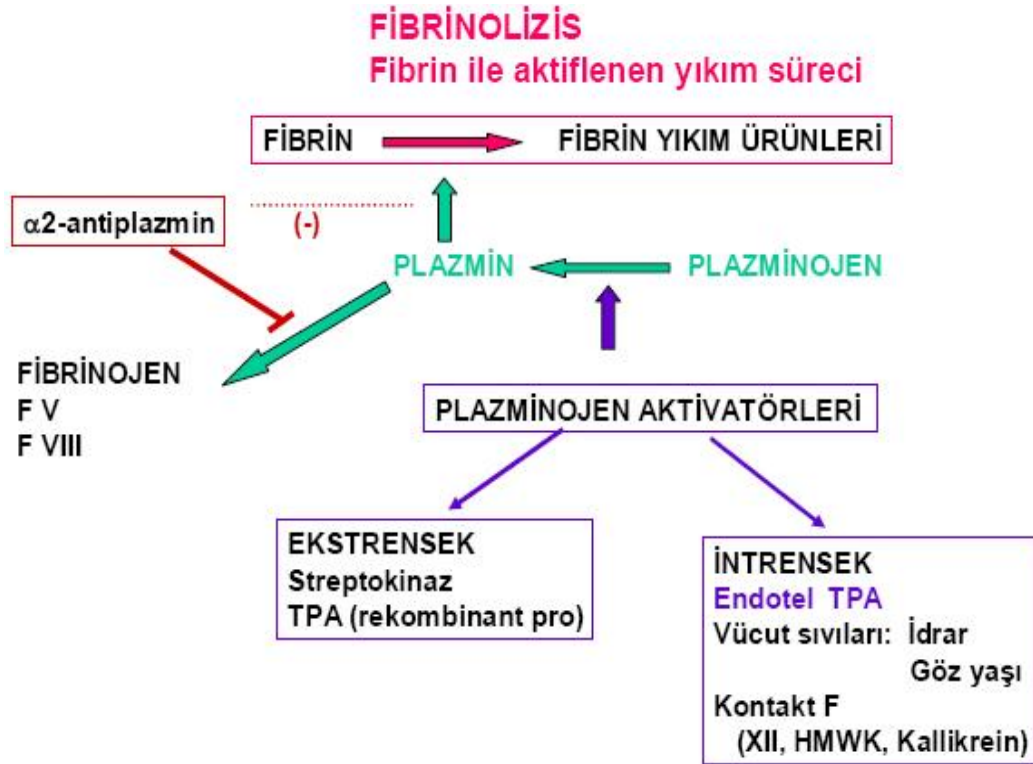
Vücutta pıhtı oluşumu ve pıhtı erimesi arasında bir denge mevcuttur. Koagülasyonu aktive eden her yol, aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulmakta, bu şekilde hemostatik mekanizmanın sadece hasar bölgesinde aktive olması ve tamir süreci tamamlanır tamamlanmaz zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması mümkün hale gelmektedir.

2.6.4. Fibrinolizis

Fibrinolizis, kan akımının ve damar açıklığının yeniden sağlanması için plazmin tarafından fibrinin proteolitik olarak parçalanmasını sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Plazminojen, doku sıvılarında ve kanda bulunan beta globulin yapısında bir proenzimdir. Damar duvarındaki (intrensek aktivasyon), dokulardaki (ekstresek aktivasyon) veya ekzojen aktivatörler (travma, egzersiz, emosyonel stres vb) tarafından plazmine çevrilir. Fibrinolizisin major aktivasyonu, endotelial hücrelerden salınan doku plazminojen

aktivatörü aracılığıyla olur. Fibrin, doku plazminojen aktivatörü'nün aktivasyonu için en güçlü uyarandır. Doku plazminojen aktivatörünün aktifleşmesiyle, plazminojen, proteolitik aktif formu olan plazmine dönüşür. Plazmin; fibrinojen, fibrin, faktör V ve faktör VIII'i parçalar. Fibrinin yıkılmasıyla fibrin yıkım ürünleri oluşur (Şekil 3).

Doku plazminojen aktivatörleri, plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) tarafından, dolaşan plazmin ise alfa 2 antiplazmin ve alfa 2 makroglobulin tarafından inaktive edilir. Bu durum fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin aşırı yıkımını önler.



Şekil 3. Fibrinolizis, (52).

Koagülasyon sistemi aktive olduğunda koruyucu mekanizmalar devreye girer. Koagülasyon ile fibrinolizis arasında yakın bir ilişki vardır. Fibrinolitik sistemler koagülasyonla birlikte stimüle olmaktadır. Örneğin faktör XII'nin stimülasyonu, aynı zamanda plazminojenin plazmine çevrilmesini aktive etmektedir. Trombin de plazmin için zayıf bir aktivatördür. Doku travması, yanık, tümör, cerrahi gibi durumlarda doku-plazminojen aktivatörü aşırı miktarda dolaşıma katılmakta ve koagülasyon mekanizması engellenerek patolojik fibrinolizis meydana gelmektedir. Plazminojen aktivasyonunun

kontrol mekanizması, hem koagülyasyona bağımlı (sekonder fibrinolizis), hem de koagülyasyondan bağımsız (primer fibrinolizis) olarak gerçekleşir.

Primer fibrinolizis, dolaşımdaki plazminojenin plazmine direk aktivasyonunu içerir. Koagülyasyondan bağımsız olan bu direkt aktivasyon mekanizması, sekonder fibrinolizise göre daha karmaşıktır. İskemi, periferik vazokonstriksiyon ve aşırı egzersiz, plasminojen-plazmin sisteminin kuvvetli aktivatörüdür. Sekonder fibrinolizis, faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar. Enzimatik olarak etkisiz olan plasminojenin, koagülyasyonun son ürünü olan fibrine karşı yüksek afinitesi vardır (53,54,55).

Fibrinolizis; damar içinde, venöz tromboziste olduğu gibi lokalize veya dissemine intravasküler koagülyasyonda olduğu gibi yaygın olabilir. Kalp cerrahisini takiben perikardiyal boşluklarda, kalbin çevresinde biriken kanda veya travmalarda oluşan hemotoraksda görüldüğü gibi ekstravasküler olarak da meydana gelebilir. Eğer damar içi pıhtı gelişmişse fibrinolizis sonucu dolaşımda fibrin yıkım ürünleri görülür. Koagülyasyon faktörleri ve dolaşımdaki plazminojen seviyesi azalır. Plazmin seviyesi ise normal veya hafifçe yüksek olabilir. Pıhtı oluşumu damar dışında ise, dolaşımda fibrin yıkım ürünleri serbest olarak bulunmaz (53,54,55).

Pıhtı erimesi, pıhtı oluşmasını aştığında kompanse edilemeyen hiperfibrinolitik bir durum meydana gelir. Bunun sonucunda kanamalar görülür. Yetersiz heparinizasyon sonucu pompa yüzeylerinde koagülyasyona bağlı pıhtılaşma faktörleri aşırı azalır ve tükenirse KPB'ı takiben hastalarda hiperfibrinolizis ve kanama görülür (53).

Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın endotel ile kaplı olmayan yüzeylerle sürekli teması faktör XII, faktör XI, Yüksek Moleküler Ağırlıklı Kininojen (HMWK) ve prekallikrein gibi proteinlerin aktif hale dönüşmesine sebep olarak koagülyasyon zincirinde intrinsek yolu aktifleştirir. Ayrıca KPB sırasında kanın mediastinal dokularla teması ve cerrahi travma, ekstrinsek yolun aktifleşmesine sebep olarak trombin oluşmasını sağlar. Faktör XII temas aktivasyonu, trombin, hipotermi, endotel hücre harabiyeti ve kanın mediastinal dokularla teması fibrinolitik sistemin aktive olmasına sebep olur (58,59).

Antikoagülyasyon için kullanılan heparin ve daha az oranda heparin antidotu protamin moleküllerinin, hem koagülyasyon sistemi hem de trombositler üzerinde baskılayıcı etkileri vardır (59). Kardiyopulmoner bypass sırasında, yüksek doz standart heparin ile antikoagülyasyon sağlanmasına rağmen trombin oluşumu engellenemez. Artmış trombin fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşmesini sağlar. Trombin; faktör V, faktör VIII,

faktör XIII ve trombosit aktivasyonuna sebep olur. Artmış trombin, Doku Faktörü Yolak İnhibitörü (TFPI) salınımını artırarak hemostatik sistemi baskılayıcı etki yaratır. Doku faktörü yolak inhibitörü; doku faktörü'nü inhibe eder ve TPA salınımını artırır. Doku plazminojen aktivatörü, plazminojenin plazmine dönüşümünü ve böylece fibrinolizisi başlatır. Plazmin, fibrinojen ve fibrin monomerlerini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür ve dolaşımdaki faktör V ve faktör VIII'i inaktive eder (58,59).

Kardiyopulmoner bypass'ı takiben ve KPB sırasında fibrinolizisin, kompanse veya kompanse olmayan formlarının olabileceği açıktır. Antikoagülasyon yeterli ise primer fibrinolizis, dolaşımdaki aktivatör maddelerin salınımı ile meydana gelebilir. Aktif koagülasyon görülmez ve koagülasyon faktörlerinde azalma olmaz. Antikoagülasyon yeterli değilse koagülasyon faktörlerinde azalma görülür ve sekonder fibrinolizis gelişir. Bu nedenle KPB sırasında yeterli antikoagülasyon önemlidir (53).

Kalp cerrahisinde, kanama artışına neden olabilecek risk faktörleri; uzun KPB süresi, kombine prosedürler, kapak ameliyatları, kadın cinsiyet, ileri yaş, preoperatif düşük hemoglobin değeri, reoperasyon, preoperatif antikoagulan ilaç kullanımı, renal yetersizlik, düşük ejeksiyon fraksiyonu vb. olarak sıralanabilir. Düzeltilebilecek problemlerin preoperatif dönemde belirlenmesi ve tedavisinin yapılması kanama sağaltımı açısından önemlidir (38).

2.7. Akut Koroner Sendromda Klopidoğrel ve Asa Kullanımı

Akut koroner sendrom, tedavisinde kaydedilen yeni gelişmelere rağmen, ciddi mortalite ve morbidite riskini korumaya devam etmektedir. Akut koroner sendrom patofizyolojisinde trombosit adezyon ve agregasyonu önemli rol oynamaktadır. ASA'nın kardiyovasküler olay ve mortaliteyi azaltıcı yönde yararlı etkisi kanıtlanmıştır. Klopidoğrel ise trombosit aktivasyon ve agregasyonunu azaltan değişik bir mekanizmaya sahiptir ve akut koroner sendrom tedavi rejiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Birçok klinik çalışmada, ASA ve klopidoğrel ile uygulanan antitrombosit tedavinin perkütan koroner girişim sonrasında majör kardiyovasküler olayları önlemede yalnızca aspirin kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü tedavi kılavuzunda ASA ile birlikte klopidoğrel kullanımı önerilmektedir (61). ST yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisinde de klopidoğrel etkisini araştırmaya yönelik çalışmalar

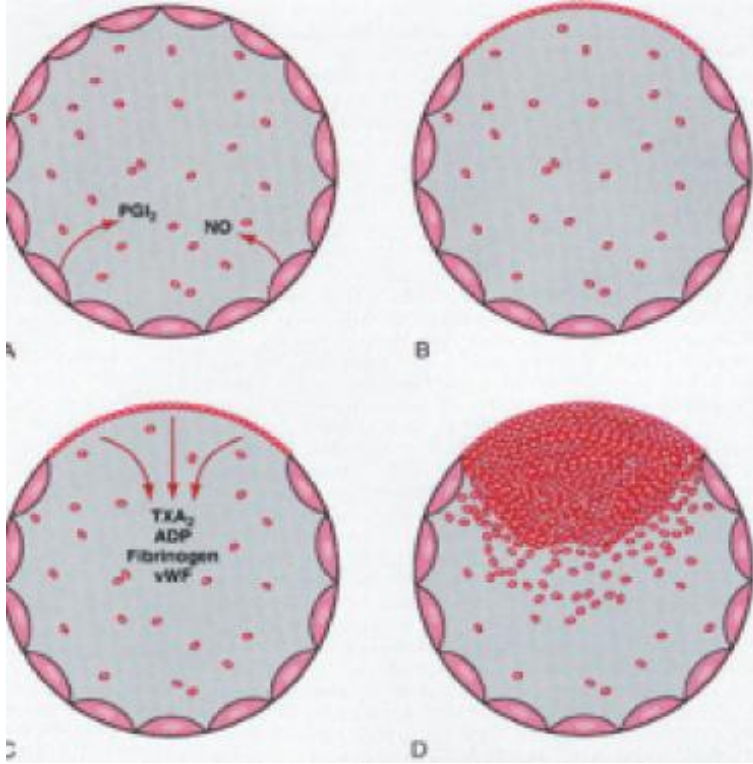
başlamıştır ve yakın zamanlı iki randomize çalışmada klopidogrel'in yararlı etkisi ortaya konmuştur (60,62).

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemi semptomlarının oluşturduğu klinik durumları adlandırmak için kullanılmaktadır (4). Kararsız angina, ST yükselmesiz ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü AKS tanımlaması içinde yer alan üç ayrı klinik durumdur (5).

Son yıllarda AKS patogenezi hakkındaki bilgilerin artması, tedavide yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bir tienopiridin türevi olan klopidogrel'in semptomatik aterosklerotik hastalıkta, perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda, kararsız angina ve ST yükselmesiz MI'lı hastalarda ölüm ve iskemik komplikasyonları önlediği gösterilmiştir (6-7-8). Günde 75 mg tek doz klopidogrel kullanımının aspirine göre olumsuz kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını gösteren CAPRIE çalışmasından sonra FDA tarafından günlük tek doz 75 mg klopidogrel kullanımı onaylanmıştır (6). Takip eden CURE çalışması sonrasında ise AKS'de 300 mg yükleme dozunun kullanımı onaylanmıştır (63).

2.7.1. Akut koroner Sendrom Patogenezi

Akut koroner sendromun patogenezinden temel olarak, aterosklerotik plağın yırtılmasının ardından trombüs oluşumuna bağlı olarak koroner arterin kısmi veya tam tıkanıklığı sorumludur. Kompleks ve çok faktörlü bir olay olan tıkanıklığın oluşumunda trombositler önemli role sahiptir (4). Öncelikle vasküler plağın yırtılması lipid içeriği zengin trombojenik çekirdeği açığa çıkarmakta ve hasarlanmış damar bölgesine doğru olan trombosit adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Daha sonra, mekanik ve kimyasal yollarla trombosit aktivasyonu başlamaktadır (5). Tromboksan veya adenosin difosfat (ADP) ile oluşan trombosit aktivasyon ve agregasyonu koroner trombozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.



Resim 2. Trombosit Aktivasyonunun Gelişim Süreci, (64).

- A: Normal şartlar altında, vasküler endotel hücreleri tek sıralı olup trombosit inhibe eden PGI₂ ve NO gibi mediyatörler salgılamaktadır.
- B: Vasküler hasar bölgesinde endotel hücrelerinin kaybı ve trombositlerin adezyonu görülmektedir.
- C: Adezyon gösteren trombositler aktive olarak granül içeriklerini serbestleştirirler (TXA₂, ADP, fibrinojen, vWF gibi).
- D: Aktifleşen trombositlerden salgılanan maddeler diğer trombositlerin de hasar bölgesine gelmesini ve trombosit agregasyonunun başlamasını uyarırlar ve damarı tıkaabilecek trombosit pıhtısı meydana gelir.

Akut myokard infarktüsünden hemen sonra başlanan ve devam edilen ASA'nın mortaliteyi, ölümlle sonuçlanmayan reinfarktüs ve inmeyi azalttığı bilinmektedir (65). ASA, siklooksijenaz-1 enzimini geri dönüşümsüz asetilasyon ile inaktive ederek tromboksan A₂ sentezini bloke etmekte ve trombosit inhibisyonuna neden olmaktadır. Fakat, ASA, ADP, trombin ve serotonin gibi AKS patogenezinde görevli diğer mediyatörlere bağlı trombosit agregasyonu üzerine etki etmemektedir. Ayrıca, koroner arter hastalığı olan kişilerin %30'una yakınının ASA'ye göreceli olarak dirençli veya yanıtsız olduğu bilinmektedir. Klopidoğrel ise ASA'den daha güçlü bir trombosit

inhibitördür ve ASA ile birlikte kullanıldığında sinerjik antitrombosit etki göstermektedir (66).

2.7.2. Klopidoğrel'in Etki Mekanizması

Bir tienopiridin türevidir olan klopidoğrel, ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombosit etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y₁₂'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir (67). Adenozin difosfat, aktive trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması için fibrinojeni indüklediği için ADP'nin klopidoğrel ile bloke edilmesi trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır (68,69).

2.7.3. Asetilsalisilik Asidin Etki Mekanizması

Asetilsalisilik asidin, antitrombotik etkileri elli yıldan uzun süredir bilinmektedir (70,71,72). Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz (COX) enziminde 529. pozisyondaki serin molekülünü asetilleyerek enzimi inaktif hale getirir. Asetilenmiş inaktif COX araziidonik asidin prostoglandin G₂ oluşturmak üzere oksitlenmesini katalize edemez. Sonuçta güçlü bir trombosit agregasyon mediyatörü ve vazokonstriktör madde olan tromboxan A₂ sentezini irreversibl olarak bloke eder. Böylece trombosit agregasyonunu azaltır. Nukleusu bulunmayan hücreler olan trombositler yeni ve asetillenmemiş COX sentezleyemeyeceklerinden asetilsalisilik asidin antiplatelet etkisi trombosit ömrü boyunca (7-10 gün) devam eder. Bu durum asetilsalisilik asidin plazma yarı ömrünün 20 dakika gibi kısa bir süre olmasına rağmen terapötik etkinliğinin uzun sürmesinin sebebidir. Tek bir doz asetilsalisilik asit uygulamasından itibaren trombosit fonksiyonu 4-7 gün süre ile bozulur. Kanama zamanı testindeki uzama ise 24-48 saat içinde normale döner. Bu durumun sebebi ise kemik iliğinden dolaşıma inhibe olmamış trombositlerin salınmasıdır.

2.7.4. Klopidoğrel ve ASA Kullanan AKS Hastalarında Acil Koroner Bypass

Akut koroner sendrom nedeniyle klopidoğrel ve ASA kullanan hastaların bazılarında anjina, iskemik EKG değişimleri, iskemiye bağlı aritmiler, hemodinamik instabilite ya da

perkütan koroner girişim sırasında gelişen komplikasyonlar gibi nedenlerle acil operasyon söz konusu olabilmektedir. AKS'da kullanılan antiagregan ajanların etkisi altındayken acil koroner bypass operasyonu geçirmek zorunda kalan hastalarda ise hem operasyon sırasında hem de postoperatif dönemde kanama çok daha büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu durum mortalite ve morbidite riskini, kan ve kan ürünü kullanımını ve bunlara bağlı komplikasyonları arttırdığı gibi yoğun bakım yatış süresinin uzaması, revizyon gerekliliği ve oluşturduğu diğer sorunlar nedeniyle maliyeti de ciddi oranda arttırmaktadır. Koroner arter hastalarında prognoza olan olumlu etkilerinden dolayı ASA ve özellikle klopidogrel kullanımı giderek artmakta, bu ajanların etkisi altındayken acil koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda kanama yönetimi ciddi sorun oluşturmaktadır. Bu hastalarda kanama kontrolünü sağlamak için standart olarak uygulanan bir tedavi şekli yoktur. Hastalara traneksamik asit, desmopressin asetat gibi ilaçlar kan kaybını azaltmak amacıyla uygulanabilmekte veya hiçbir ajan uygulanmadan izlenebilmektedir. Literatürde tedaviler arasında sonuçları karşılaştırabilecek randomize klinik çalışmalara rastlanmamış, değişik kliniklerde farklı tedavi yöntemleri olmasına rağmen hiçbir tedavi yöntemi rutin uygulama protokollerine girmemiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Prospektif, randomize ve çift kör olarak planlanan bu klinik çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonunun 23.06.2010 tarih ve 298 sayıyla verdiği onay ve hastaların bilgilendirilmiş onamlarının alınmasından sonra yapıldı. Çalışmada kullanılan PAP (Plasmin + $\alpha 2$ antiplasmin kompleksi) ve vWF (von willebrand faktör) kitlerinin maliyeti Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin 02.02.2010 tarih ve B.30.2.KTÜ.0.06.01/104 sayılı kararıyla sağlanan destek ile karşılandı.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalında 01/07/2010 ile 25/09/2011 tarihleri arasında akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle klopidogrel ve ASA kullanırken anjina, iskemik EKG değişimleri, iskemiye bağlı aritmiler, hemodinamik instabilite ya da perkütan koroner girişim sırasında gelişen komplikasyonlar gibi nedenlerle acil olarak operasyona alınacak 80 erişkin hasta üzerinde planlandı. Çalışmanın veri toplama aşamasında traneksamik asit verilmeyen desmopressin asetat ve kontrol gruplarında traneksamik asit verilen gruplara göre postoperatif drenaj miktarının, kullanılan kan ve kan ürünlerinin belirgin şekilde fazla olduğu görüldü. Bunun üzerine elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilecek yeterli sayıya ulaştığı görülerek etik kaygılar nedeniyle çalışmanın erken sonuçlandırılmasına karar verildi ve toplam hasta sayısı 54 olarak belirlendi.

Kronik renal yetersizliği (diyaliz hastası) veya kompanse renal yetmezliği (plazma kreatin düzeyinin >2 mg/dl olması), hepatik disfonksiyonu (aktif hepatit, siroz vb), kollojen doku hastalığı, malignitesi, pulmoner emboli hikayesi, derin ven trombozu, herhangi bir sistemle ilgili akut enfeksiyonu, allerji ve hematolojik bozukluk öyküsü olan hastalar, gebeler, oral kontraseptif (OKS) yada östrojen preparatı kullananlar, warfarin, heparin gibi hematolojik sistem üzerine etki eden ilaç kullanan hastalar, koroner dışı

kardiak cerrahi gereken hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hiçbir hastaya operasyon öncesi ya da sonrasında intraaortik balon pompası (İABP) uygulanmadı.

Tüm hastaların preoperatif koagülasyon testleri operasyondan bir gün önce yapıldı. Hastaların preoperatif değerlendirilmesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemoglobin, hematokrit ve lökosit değerleri, trombosit sayıları, INR, protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanlarını (PTT) içeren hematolojik testleri normal sınırlar içindeydi. Operasyondan bir gün önce IVY yöntemi ile hastaların kanama zamanı ölçülerek kaydedildi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, yaş, boy, ağırlık), yandaş hastalık varlığı, ejeksiyon fraksiyonu yüzdesi, Euroscore risk skorlama değerleri operasyondan önce kaydedildi.

Tüm hastalarda standart anestezi ve ameliyat tekniği ile standart miyokardiyal koruma yöntemleri uygulandı. Premedikasyon olarak anestezi indüksiyonundan yaklaşık yarım saat önce, 3 mg midazolam intramuskuler olarak yapıldı. Operasyon salonuna alınan hastalara non invaziv kan basıncı, EKG ve pulse oksimetreyi içeren standart monitorizasyonun ardından yüz maskesi ile 6 L/dk oksijen verildi. İntravenöz 2 µg/kg fentanil ve 2 mg midazolam ile sedoanaljezi yapılan hastalara 18-20 G branül ile aktif olarak kullanmadığı koldan radial arter monitörizasyonu yapıldı.

Anestezi indüksiyonu 4-6 µg/kg fentanil, 3-6 mg/kg tiyopental ve 0.8 mg/kg rokuronyum ile sağlandı. Entübasyondan sonra mekanik ventilatörde ventilasyon, end-tidal karbondioksit izleminde normokapni sağlayacak (8 ml/kg tidal volüm ve 12-15 solunum/dk) şekilde devam ettirildi.

İndüksiyonu takiben anestezi idamesi, %50 Oksijen ve hava karışımı içinde % 1-2 konsantrasyonda sevofluran ve gereğinde intravenöz yoldan uygulanan 1-2 µg/kg fentanil ile sağlandı. Sağ veya sol vena jugularis internaya 3 yollu santral venöz basınç (SVB) kateteri yerleştirilerek SVB monitorizasyonu yapıldı. Nazogastrik sonda ile mide dekompresyonu yapılan hastalara nazofaringeal ısı monitörizasyonu yapıldı.

Heparinizasyondan önce arteriyel kan gazı (AKG) ve ACT değerlerine bakıldı. Göğüs median sternotomi ile açıldı. İnternal mammarian arterin çıkarılması bittiği anda hasta heparinize edildi. 300 ünite/kg heparin, santral venöz yoldan uygulanarak ACT > 400 sn olması sağlandı. Heparin uygulamasından sonra ACT değerinin 400 sn'nin üzerine çıkarılmadığı durumlarda ek doz heparin (100 ünite/kg) iv yoldan uygulandı.

Kardiyopulmoner bypass, asendan aortdan arteryel kanül ve sağ atrium aurikulasından venöz two stage kanül ile yapıldı. Kardiyopleji aort kökünden konan kardiyopleji kanülü yardımıyla verildi. Tüm hastalarda roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. Miyokard koruması; sistemik orta derecede hipotermi (28-31 °C nazofaringeal), yüzeysel soğutma ve aort kökünden kros klemp konduktan sonra verilen kan kardiyoplejisi ile sağlandı. İndüksiyon için kardiyopleji içerisine 2 ampul (20cc) %7.5 potasyum klorür, 2 ampul (20cc) %15 magnezyum sülfat, 2 ampul (20cc) %8.4 sodyum bikarbonat konuldu. Kardiyopleji 20 dakikada bir verildi. İndüksiyondan sonraki kardiyoplejiye 500 cc kan içine 1ampul (10cc) potasyum, 1ampul (10cc) magnezyum ve 1ampul (10cc) sodyum bikarbonat konuldu. Daha sonraki kardiyoplejilere konulan ilaçların dozu yarı yarıya azaltıldı. Perfüzyon akım oranı 2.2 ile 2.4 lt./m²/dk olarak ayarlandı. Distal anastomozlar yapıldıktan sonra aort klemp kaldırıldı. Kalbin spontan veya elektriksel defibrilasyonu sonucu çalışmasını takiben proksimal anastomozlar yapıldı ve nazofaringeal ısı 37°C olduğunda, uygun hemodinami, santral venöz basınç (SVB), kan gazı ve elektrolit değerleri sağlandığında kardiyopulmoner bypasstan çıkıldı. LAD revaskülarizasyonu için tüm hastalarda sol internal mammarian arter (LİMA) kullanıldı. Diğer koroner arterlerin revaskülarizasyonu için safen ven grefti uygulandı. KPB'dan çıkıldıktan ve venöz kanüller çekildikten sonra intravenöz protamin sülfat başlanarak heparin nötralize edildi. Ameliyat sırasında kan gazları ve elektrolit seviyelerine göre kardiyopulmoner bypass süresince gerekli ilaveler yapıldı.

Kardiyopulmoner bypass sırasında anestezi idamesi iv yoldan uygulanan 1-2 µg/kg fentanil, 0.02-0.03 mg/kg midazolam ve gerektiğinde 0.2-0.5 mg/kg rokuronyum bolusları ile devam ettirildi. Arteriyel kan gazı ve ACT ölçümleri 20 dk aralıklarla tekrarlandı. Kardiyopulmoner bypass'da uygulanan ılımlı hipotermi (28-32°C) değerlerinin bypass bitiminde normale getirilmesi (nazofaringeal ısı 37°C) için hastalar ısıtıldı. Kardiyopulmoner bypass'dan ayrıldıktan sonra ventilasyon 8 ml/kg tidal volüm, % 100 inspiratuar oksijen konsantrasyonu, 12-15/dk sıklığında devam ettirildi. Bypass öncesi uygulanan heparinin 100 ünitesine (1 mg) karşılık 1-1,3 mg intravenöz protamin ile 15 dakikada antagonizasyon gerçekleştirildi. Gereksinim halinde ek doz 0.5-1 mg/kg intravenöz protamin tekrarlanarak ACT değerinin 80-120 sn aralığına dönmesi sağlandı.

Tüm hastalar grupların ilaç kullanımından habersiz aynı cerrahi ekip tarafından opere edildi. Çalışmaya alınan hastalar dört gruba ayrıldı. İlk gruptaki hastalara (Traneksamik

asit grubu: Tx) traneksamik asit infüzyonu cilt insizyonu ile başlatıldı ve 30 dk da 10 mg/kg yüklemmeden sonra 1mg/kg 10 saat infüzyonla devam edildi. İkinci gruptaki hastalara da (Traneksamik asit + Desmopressin asetat grubu: Tx + Des) aynı şekilde traneksamik asit infüzyonunun yanı sıra desmopressin asetat protamin infüzyonu sonrasında 0.3 µg/kg dozunda 20 dk infüzyonla verildi. Üçüncü gruba (Desmopressin asetat grubu: Des) sadece desmopressin asetat protamin infüzyonu sonrasında 0.3 µg/kg dozunda 20 dk infüzyonla verildi. Kontrol grubu olan dördüncü grupta (Kontrol Grubu) traneksamik asit yada desmopressin asetat kullanılmadı.

Tablo 4. Oluşturulan Gruplar ve Uygulanan İlaçların Doz ve Zaman Bilgileri

Gruplar	İlaçlar	Yükleme	İdame
1	Tx	10mg/kg, 30 dk	1mg/kg, 10 saat
2	Tx + Des	10mg/kg, 30 dk + 0,3µg/kg, 20 dk	1mg/kg, 10 saat
3	Des	0,3µg/kg, 20 dk	-
4	Kontrol	-	-

Yoğun bakım ünitesine çıkmadan önce hastaların KPB süresi, kros klemp süresi, uygulanan toplam heparin dozu, bypass yapılan damar sayısı, İnternal Mammarian Arter (IMA) kullanımı, kapatma süresi (protamin ile heparin nötralizasyonundan sternum kapanana kadar geçen süre) gibi değişkenleri kaydedildi.

Hastalar operasyon bitiminde, entübe halde yoğun bakım ünitesine alınarak mekanik ventilasyona devam edildi. Drenler, düşük basınç (10-15cm H₂O) altında aralıklı emme uygulayan vakumlu sistemlere bağlanarak göğüs boşluğundaki kanın dışarıya drenajı sağlandı. Sıvı açığının yerine konmasında, (hemodinamik parametreler, SVB ölçümleri, kan gazı analizlerinden yararlanılarak) kristaloid solüsyonlar kullanıldı. Hastaların yoğun bakımda gelişte, 3. 12. ve 24. saatlerdeki Hb, Htc değerleri ve trombosit sayıları kaydedildi.

Hastalara postoperatif Htc % 24'ün altına düştüğünde eritrosit transfüzyonu, trombosit sayısı 50 binin altına düştüğünde trombosit transfüzyonu yapıldı. TDP ise yoğun bakım protokolümüze göre ilk saatte 250 ml ve daha fazla drenajı olan hastalara verildi. Ameliyathaneden yoğun bakıma geliş 0. saat kabul edilerek toraks ve mediasten drenlerinden 0-3. saatler arası, 3-12. saatler arası, 12-24. saatler arası ve toplam drenaj miktarları, kullanılan kan ve kan ürünü miktarları ve kan ürünü maliyetleri kaydedildi.

Kan ürünü maliyetlerinin hesaplanmasında 2011 SUT verileri kullanılarak kan ürünlerinin kan bankasından çıkış fiyatları esas alındı. Buna göre 1 ünite eritrosit süspansiyonu 220 ml. ve kan bankasından çıkış fiyatı 117 TL, Bir ünite TDP 200 ml. ve kan bankasından çıkış fiyatı 60 TL, 1 ünite trombosit süspansiyonu 300 ml ve kan bankasından çıkış fiyatı 450 TL olarak hesaplandı. Hastalarda, intravasküler tromboz yönünden akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve derin ven trombozu takibi yapıldı. Yoğun bakımda entübe olarak izlenen hastalar, rutin tedavi ve bakımları yapıldıktan sonra ekstübasyona uygunluk kriterleri içinde mekanik ventilatörden ayrıldı (94). Drenlerden 8 saat süreyle 100 ml'nin altında seröz renkte drenaj olması durumunda hastaların drenleri çekildi (95). Yoğun bakım takipleri tamamlanan ve klinik durumları stabil olan hastalar kalp damar cerrahisi servisine alındı. Servis takiplerinde sorunu olmayan hastalar medikal tedavileri düzenlenerek taburcu edildi. Hastaların entübe kalış süreleri, yoğun bakımda yatış süreleri ve taburculuk süreleri (operasyondan taburcu olana kadar geçen süre) kaydedildi.

Hastalardan preoperatif bir gün önce, intraoperatif heparinin protamin ile antagonize edilmesinden sonra, postoperatif yoğun bakıma geldikten sonra traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonlarının bittiği 6. saatde ve infüzyonların bitiminden bir gün geçtikten sonra yoğun bakıma gelişin 30. saatinde yaklaşık 6 ml kan alındı. Alınan kanlar 2 ml'lik sitrathlı tüplere konularak 10 dakikada KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı ve + 4 derecede 3200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra elde edilen plazmanın 1 ml si 1,5 ml lik ependorf tüplerine alınarak – 80°C'de saklandı. Çalışmadan bir gün önce bütün numuneler + 4°C'de bekletildikten sonra PAP ve vWF değerleri ticari ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS for Windows programı ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak, niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Ölçümle belirlenmiş parametrelerin değerlendirmelerinde verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Grupların ölçümsel veriler yönünden karşılaştırılmasında veriler parametrik koşulları sağlamadığından Kruskal Wallis varyans analiz testi kullanıldı. P değeri 0.05 olarak belirlendi. Post hoc ikili

karşılaştırmalarda yanılma düzeyi aşağı çekilerek Mann Whitney U testi kullanıldı. Yeni P değeri 0.05 değerinin yapılan ikili karşılaştırma sayısına bölünmesi ile hesaplandı ve $0.05/3=0.016$ olarak belirlendi.

Gruplara ait verilerin zaman içindeki değişimlerini değerlendirmek için Freidman testi kullanıldı. Bu verilerin post hoc ikili karşılaştırmalarında yanılma düzeyi aşağı çekilerek Wilcoxon testi kullanıldı. Yeni P değeri $0.05/6=0.008$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 47'si erkek, 7'si kadın toplam 54 hasta alındı. İlk gruba 15 erkek, 3 kadın; ikinci gruba 14 erkek, 2 kadın; üçüncü ve dördüncü gruplara 9'ar erkek ve 1'er kadın hasta alındı. Gruplardaki hastaların yaş ortalamaları, cinsiyetleri, ağırlıkları, boyları, beden kitle indeksleri (BMI) ve preoperatif dönemde yapılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara İlişkin Demografik Veriler ve EF Değerleri (Ortalama ± SS)

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
Yaş (yıl)	65,83±6,14	65,63±11,31	66,40±9,38	57,90±14,64
Kadın sayısı (%)	3 (%16)	2 (%12)	1 (%10)	1 (%10)
Ağırlık (kg)	79.22±13,13	80,88±14.11	81.90±12,78	77.20±9,30
Boy (cm)	165,67±6,33	167,31±7.35	167,10±6,59	164,10±5,80
BMI	28,88±3,65	28,86±5,08	29,31±4,07	28,90±2,91
EF (%)	42,50±9,11	50,63±9,81	51,00±11,22	46,50±11,55

Tüm hastalar diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve karotis arter stenozu (KAS) varlığı açısından araştırıldı. Ayrıca preoperatif risk değerlendirilmesi amacıyla Euroscore puanları hesaplandı. Hastaların ortalama Euroscore değerlerinin çoğunlukla düşük-orta risk grubunda yer aldığı görüldü. Bahsedilen risk faktörleri ve Euroscore puanları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların DM, HT, KOAH ve KAS Varlığı ve Euroscore Değerlerine Ait Bilgiler

	Tx (n=18)	Tx + Des(n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
DM sayı (%)	6 (%33)	5 (%31)	4 (%40)	3 (%30)
HT sayı (%)	11 (61)	9 (%56)	6 (%60)	6 (%60)
KOAH sayı (%)	4 (%22)	6 (%37)	3 (%30)	3 (%30)
KAS sayı (%)	0 (%0)	1 (%6)	2 (%20)	1 (%10)
Euroscore	3,22±1,59	2,94±1,76	2,50±1,65	2,70±2,05

Hastaların preoperatif karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kanama kontrolü üzerine etki edebilecek muhtemel patolojilerin belirlenebilmesi için değerlendirildi. Elde edilen veriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplardaki hastaların Preoperatif Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testlerine Ait Bilgiler

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
BUN (mg/dl)	23,61±11,92	20,44±6,36	18,80±5,20	21,20±6,56
Cr (mg/dl)	1,494±1,63	1,068±0,19	0,980±0,20	1,080±0,16
SGOT(mg/dl)	27,50±10,47	24,56±11,18	31,60±18,79	27,80±14,28
SGPT(mg/dl)	28,89±13,02	24,69±12,08	26,00±12,95	29,30±8,27

Hastaların operasyon öncesi hematolojik tetkikleri yapılarak (Hb ve Htc değerleri, trombosit sayıları, PTT, PT, INR değerleri ve kanama zamanları) kaydedildi. Preoperatif hematolojik tetkiklere ait veriler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 8).

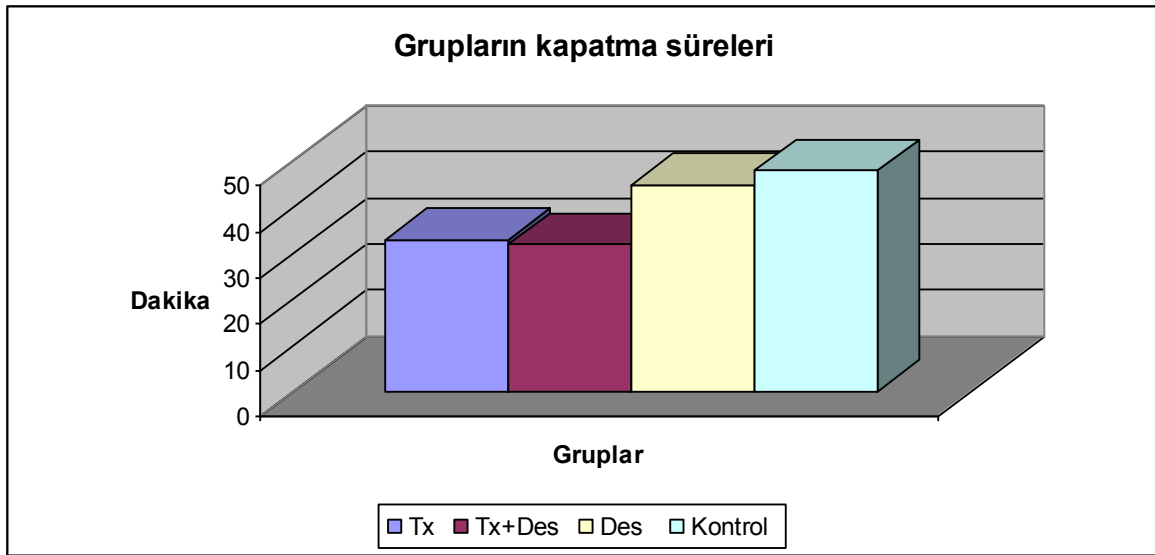
Tablo 8. Preoperatif Hematolojik Tetkiklere Ait Bilgiler

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
Hb (g/dl)	14,04±1,80	13,56±1,55	14,37±1,00	13,93±1,43
Htc (%)	41,13±5,75	40,119±4,28	42,21±2,84	41,40±3,86
Plt (10^3)	222,8±60,65	231,75±99,51	194,70±68,83	230,30±67,71
PTT (sn.)	31,33±5,01	30,32±1,77	29,86±2,02	29,94±1,47
PT (sn.)	13,29±0,98	13,82±0,74	12,89±1,03	13,29±0,70
INR	1,11±0,79	1,12±0,05	1,05±0,10	1,09±0,09
Kanama Z. (dk.)	9,94±1,19	9,62±1,27	9,45±1,18	9,40±1,10

Operatif verilerden bypas yapılan damar sayısı, kardiyopulmoner bypas (KPB) süresi, kros klemp (KK) süresi gibi veriler açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen kapatma süresinin (protamin ile heparin nötralizasyonundan sternum kapanana kadar geçen süre) Des ve Kontrol gruplarında, Tx ve Tx + Des gruplarına göre anlamlı şekilde uzun olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Distal Anastamoz Sayısı, KPB Süresi, Kros Klemp (KK) Süresi ve Kapatma Süresine Ait Bilgiler

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
Distal anast. Sayısı	3,33±0,97	3,13±0,71	2,90±0,73	3,09±0,83
KPB S. (dk.)	121,89±19,45	115,06±23,72	116,50±36,40	116,33±24,94
Kros Klemp S.(dk.)	64,17±12,87	64,69±16,17	62,30±18,09	64,44±16,94
Kapatma S. (dk.)	33,00±5,66	32,19±6,31	45,00±4,08	48,00±7,14



Grafik 1. Grupların Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması

Kapatma süresi ile ilgili olarak gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında; Tx verilen grubun kapatma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kısa olduğu görüldü ($p < 0,016$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tx ve Kontrol Gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tx (n=18)	Kontrol (n=10)	P
Kapatma süresi (dk)	33,00±5,66	48,00±7,14	0.000

Tx verilen grubun kapatma süresinin sadece Des verilen gruba göre de anlamlı şekilde kısa olduğu görüldü ($p < 0,016$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tx ve Des Gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tx (n=18)	Des (n=10)	P
Kapatma süresi (dk)	33,00±5,66	45,00±4,08	0.000

Kapatma süresinin Tx + Des verilen grupta da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kısa olduğu görüldü ($p < 0,016$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tx + Des ve Kontrol Gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tx + Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
Kapatma süresi (dk)	32,19±6,31	48,00±7,14	0.000

Kapatma süresinin Tx + Des verilen grupta sadece Des verilen gruba göre de anlamlı şekilde kısa olduğu görüldü ($p < 0,016$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tx + Des ve Des gruplarının Kapatma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	P
Kapatma süresi (dk)	32,19±6,31	45,00±4,08	0.000

Kapatma süresi sadece Tx verilen grupla Tx + Des verilen grup arasında farklılık göstermiyordu. Benzer şekilde sadece Des verilen grupla Kontrol grubu arasında da kapatma süresi bakımından farklılık yoktu ($p > 0,016$).

Çalışmaya alınan tüm hastalarda internal mammarian arter (İMA) grefti kullanıldı. Hastaların hiçbirinde trombotik komplikasyon (myokard infarktüsü, serebrovasküler oklüzyon, venöz tromboemboli) gelişmedi. Hiçbir hasta kanama yada başka bir sebeple reoperasyona alınmadı. Hastaların hiçbiri hayatını kaybetmedi.

Hastalardan preoperatif bir gün önce, intraoperatif heparinin protamin ile antagonize edilmesinden sonra, postoperatif yoğun bakıma geldikten sonra traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonlarının bittiği 6. saatde ve infüzyonların bitiminden bir gün geçtikten sonra yoğun bakıma gelişin 30. saatinde yaklaşık 6 ml kan alındı. Alınan kanlar 2 ml'lik sitrathlı tüplere konularak 10 dakika da KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı ve + 4 derecede 3200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra elde edilen plazmanın 1 ml'si 1,5 ml'lik ependorf tüplerine alınarak - 80°C'de saklandı. Çalışmadan bir gün önce bütün numuneler + 4°C'de bekletildikten sonra PAP ve vWF değerleri ticari ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı (Tablo 14 ve Tablo 15).

Hastalardan alınan kan örneklerinin alınma zamanları:

T1 (1. Örnek): Preoperatif, ameliyattan 1 gün önce.

T2 (2. Örnek): İntraoperatif, protamin ile heparin nötralizasyonu sonrası.

T3 (3. Örnek): Postoperatif, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) gelişin 6. saatinde (traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonları bittikten hemen sonra).

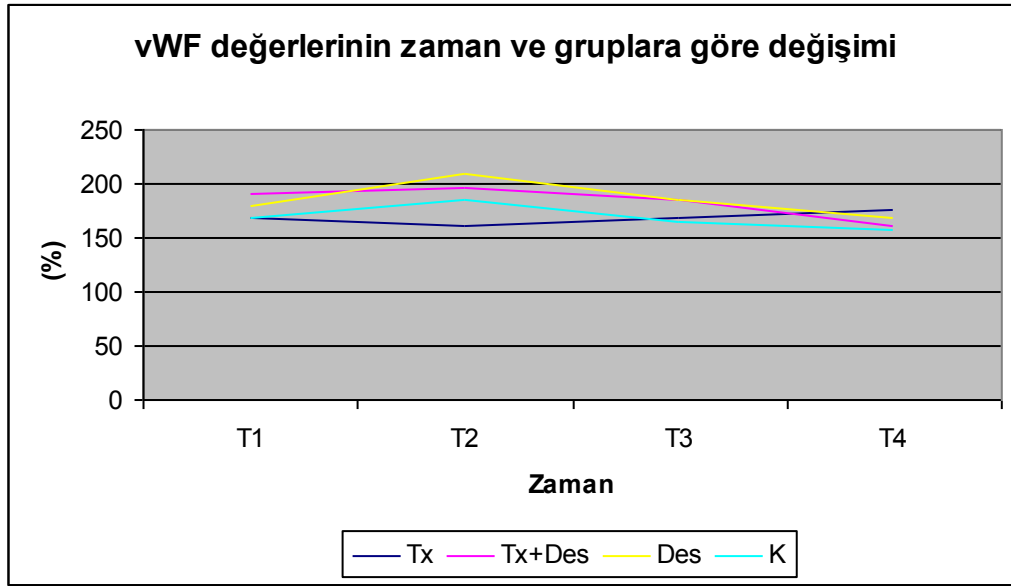
T4 (4. Örnek): Postoperatif, YBÜ'ne gelişin 30. saatinde (traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonları bittikten 24 saat sonra).

vWF değerleri:

Tablo 14. Grupların Kan Örneği Alınma Zamanına Göre vWF Değerleri (Ortalama ± SS)

vWF (%)	Tx(n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
T1	168,88±31,90	190,27±19,68	180,45±47,32	168,86±33,92
T2	162,22±31,80	197,98±29,00	209,33±24,92	186,32±25,60
T3	169,54±134,29	185,42±122,37	186,19±124,31	164,89±131,56
T4	176,31±40,05	162,90±21,78	168,05±16,65	157,95±29,40

vWF değerleri bakımından gruplar örnek alınma zamanlarına göre birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Yani hasta gruplarımıza traneksamik asit ve/veya desmopressin asetat verilmesiyle yada bu ajanların hiçbirinin kullanılmamasıyla vWF değerlerinde kayda değer bir değişim oluşmamıştı ($p > 0,05$).

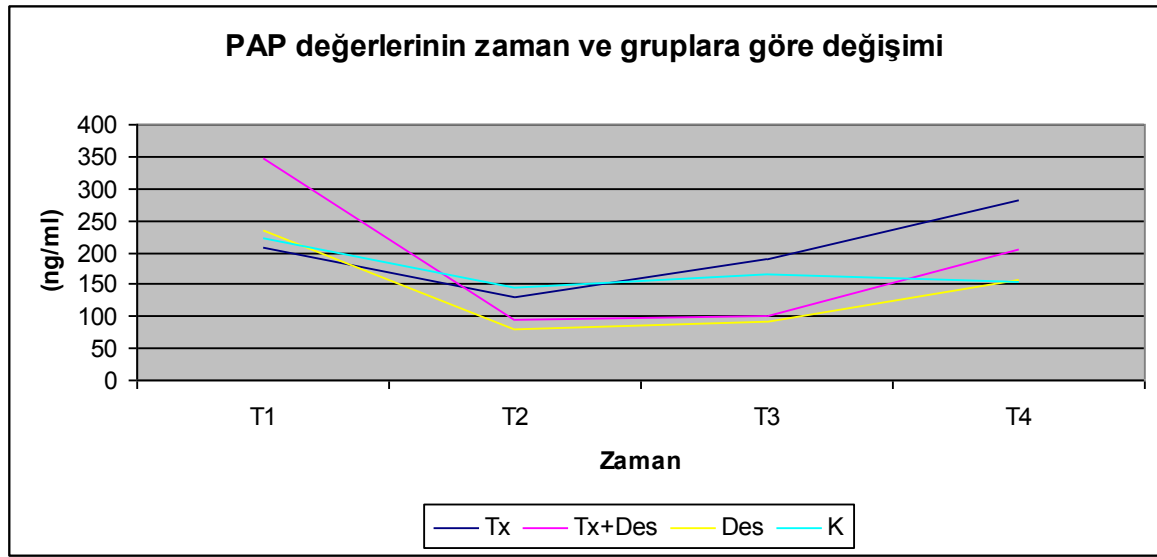


Grafik 2. Grupların vWF Değerlerinin Karşılaştırılması

PAP değerleri:

Tablo 15. Grupların Kan Örneği Alınma Zamanına Göre PAP Değerleri (Ortalama \pm SS)

PAP (ng/ml)	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
T1	208,35 \pm 87,52	347,91 \pm 58,86	233,19 \pm 124,17	223,60 \pm 22,96
T2	129,19 \pm 57,54	94,09 \pm 48,13	80,87 \pm 43,52	144,87 \pm 52,43
T3	191,50 \pm 32,62	101,69 \pm 40,03	92,23 \pm 50,46	167,38 \pm 52,88
T4	282,28 \pm 37,31	204,91 \pm 101,95	156,33 \pm 96,63	155,22 \pm 52,50



Grafik 3. Grupların PAP Değerlerinin Karşılaştırılması

Her bir zaman diliminde gruplar arasında PAP değerleri bakımından farklılık olup olmadığı incelendi.

T1 zamanında yani preoperatif dönemde gruplar arasında PAP değerleri bakımından farklılık yoktu ($p > 0.016$).

T2 zamanında yani protamin ile heparin nötralizasyonundan hemen sonraki dönemde de gruplar arasında PAP değerleri bakımından farklılık yoktu ($p > 0.016$).

T3 zamanında yani yoğun bakıma geldikten 6 saat sonra Tx verilen grupta PAP değerleri en yüksek olarak bulundu ve bu değerler kontrol grubuna yakındı, Tx grubuyla Kontrol grubu arasında farklılık yoktu ($p > 0.016$). Tx ve Tx + Des grupları , Tx ve Des grupları arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.016$). Yani Tx grubundaki PAP değeri Tx + Des grubundan da sadece Des verilen gruptan da anlamlı derecede yüksekti (Tablo 16 ve Tablo 17).

Tablo 16. Tx ve Tx + Des Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri

PAP (ng/ml)	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	P
T3	191,50 ± 32,62	101,69±40,03	0.003

Tablo 17. Tx ve Des Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri

PAP (ng/ml)	Tx (n=16)	Des (n=10)	P
T3	191,50±32,62	92,23±50,46	0.002

T3 zamanında Tx + Des verilen grupta PAP değerleri Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.016$), (Tablo 18).

Tablo 18. Tx + Des ve Kontrol Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri

PAP (ng/ml)	Tx+Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
T3	101,69±60,03	167,38±52,88	0.012

T3 zamanında Des verilen grupta da PAP değeri Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.016$), (Tablo 19).

Tablo 19. Des ve Kontrol Gruplarının T3 Zamanındaki PAP Değerleri

PAP (ng/ml)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)	P
T3	92,23±109,46	167,38±52,88	0.009

T4 zamanında, yani YBÜ'ne geldikten 30 saat sonra ölçülen PAP değerleri incelendiğinde Tx verilen grupta Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik bulundu ($p < 0.016$), (Tablo 20).

Tablo 20. Tx ve Kontrol Gruplarının T4 Zamanındaki PAP Değerleri

PAP (ng/ml)	Tx (n=16)	Kontrol (n=10)	P
T4	282,28±37,31	155,22±52,50	0.008

T4 zamanında yapılan ikili karşılaştırmalarda diğer gruplar arasında PAP değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.016$).

Her bir grup ayrıca kendi içinde zaman değişkenine göre vWF ve PAP değerleri bakımından değerlendirildi. vWF değerleri bütün gruplarda zaman değişkenine göre farklılık göstermiyordu ($p > 0.016$). PAP değerleri incelendiğinde ise Tx grubunda T1 ve T2 değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.016$). Heparin verilmesiyle birlikte preoperatif değere göre PAP değeri anlamlı derecede düşmüştü ve bu durum protamin nötralizasyonundan hemen sonra da değişmemişti. Bu grupta PAP değeri T3 ve T4 arasında da anlamlı derecede farklıydı ve T4 de T3 e göre anlamlı derecede yüksek ve preoperatif değerlere yakındı ($p < 0.016$), (Tablo 21).

Tablo 21. Tx Grubunda PAP Değerlerinin Zamanla Değişimine Ait Veriler

	T1	T2	T3	T4	P
Tx	208,35±87,52	129,19±57,54			0.004
Tx			191,50±32,23	282,28±37,10	0.003

Tx + Des grubunda T1 ve T2 değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.016$). Heparin verilmesiyle birlikte preoperatif değere göre PAP değeri anlamlı derecede düşmüştü ve bu durum protamin nötralizasyonundan hemen sonra da değişmemişti. Bu grupta T1 ve T3 değerleri arasında da farklılık anlamlıydı. Postoperatif yoğun bakımda 6. saatte alınan örneklerde de PAP değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı derecede düşüktü. Yani postoperatif 6. saatte koagülatif aktivite preoperatif değerlere hala ulaşamamıştı.

Tx + Des grubunda T2 ve T4 değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.016$). Yine benzer şekilde T3 ve T4 değerleri arasında da anlamlı farklılık vardı ($p < 0.016$). Sonuç olarak Tx + Des verilen grupta PAP aktivitesi preoperatif değere göre anlamlı derecede düşmüş, postoperatif 6. saatten sonra 30. saate kadar anlamlı şekilde artarak preoperatif değerlere yaklaşmıştı. Postoperatif 30. saatle preop değerler arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.016$), (Tablo 22).

Tablo 22. Tx + Des grubunda PAP değerlerinin zamanla değişimine ait veriler

	T1	T2	T3	T4	P
Tx+Des	347,91±58,86	94,09±48,13			0.002
Tx+Des	347,91±58,86		101,69±60,03		0.002
Tx+Des		94,09±48,13		204,91±101,95	0.003
Tx+Des			101,69±60,03	204,91±101,95	0.002

Des grubunda T1 ve T2 değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.016$). Yani heparin verilmesi ile Des grubunda koagülasyon baskılanmış ve PAP seviyesinde preoperatif değere göre belirgin şekilde düşüş meydana gelmiş ve bu durum protamin ile nötralizasyondan hemen sonrada değişmemişti. Bu grupta PAP seviyeleri diğer zamanlarda ise anlamlı farklılık göstermemişti ($p > 0.016$). Buna göre desmopressin asetatın tek başına kullanımı koagülan sistemde belirgin bir toparlanma sağlayamamıştı (Tablo 23).

Tablo 23. Des Grubunda PAP Değerlerinin Zamanla Değişimine Ait Veriler

	T1	T2	T3	T4	P
Des	233,19±124,17	80,87±43,52			0.000

Kontrol grubunda da T1 ve T2 değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p<0.016$). Yani heparin verilmesi ile Kontrol grubunda da koagülasyon baskılanmış ve PAP seviyesinde preoperatif değere göre belirgin şekilde düşüş meydana gelmiş ve bu durum protamin ile nötralizasyondan hemen sonrada değişmemişti. Bu grupta PAP seviyeleri diğer zamanlarda ise anlamlı farklılık göstermemişti ($p>0.016$), (Tablo24).

Tablo 24. Kontrol Grubunda PAP Değerlerinin Zamanla Değişimine Ait Veriler

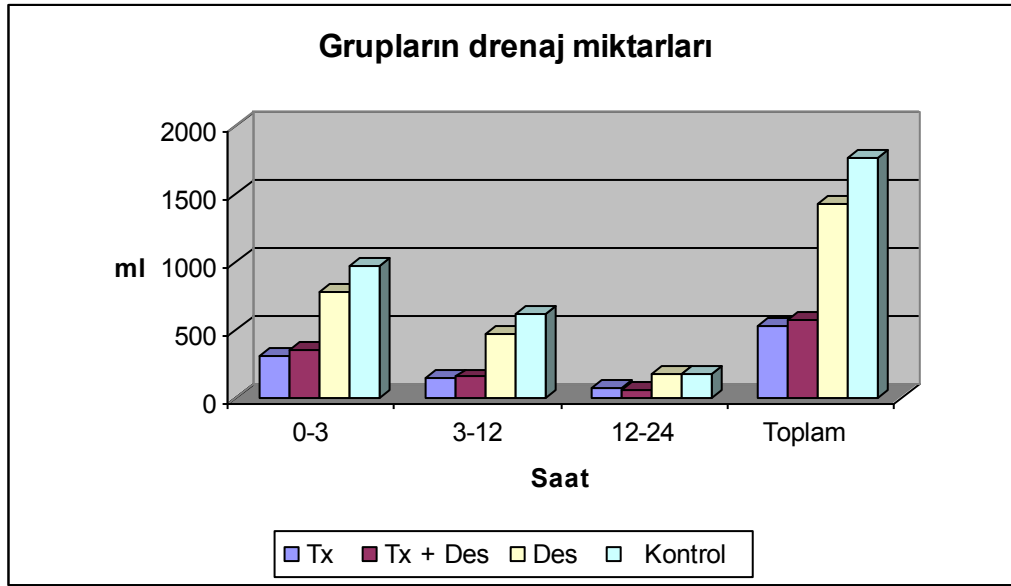
	T1	T2	T3	T4	P
Kontrol	223,60±22,96	144,87±52,43			0.005

Drenaj miktarları

Hastalar operasyon sonrası yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra ilk 3 saatte, 3-12.saatler arasında 12-24. saatler arasında ve drenler alınmadan önceki toplam drenajları ölçülerek kaydedildi. Gruplar bu değerler açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Grupların Drenaj Miktarlarıyla İlgili Veriler (Ortalama ± SS)

Postop saatler	Tx(n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
0-3	306,11±57,10	353,75±39,47	785,00±129,74	972,50±134,60
3-12	152,78±44,16	156,25±41,33	472,50±121,02	612,50±123,74
12-24	73,33±35,85	64,06±20,34	172,50±54,58	182,50±69,77
Toplam drn (ml)	535,00±116,80	574,06±75,59	1430,00±257,60	1767,50±293,22



Grafik 4. Grupların Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

Postoperatif drenaj miktarları ile ilgili olarak gruplar ikişerli olarak birbirleri ile karşılaştırıldığında;

Tx grubunda ortalama drenaj miktarları bütün zaman dilimlerinde Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük kalmıştı ($p < 0.016$), (Tablo26).

Tablo 26. Tx ve Kontrol Gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

Postop saatler	Tx (n=18)	Kontrol (n=10)	P
0-3	306,11±57,10	972,50±134,60	0.000
3-12	152,78±44,16	612,50±123,74	0.000
12-24	73,33±35,85	182,50±69,77	0.000
Toplam drn (ml)	535,00±116,80	1767,50±293,22	0.000

Tx + Des grubunda da ortalama drenaj miktarı bütün zaman dilimlerinde Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük kalmıştı ($p < 0.016$), (Tablo 27).

Tablo 27. Tx + Des ve Kontrol gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

Postop saatler	Tx+Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
0-3	353,75±39,47	972,50±134,60	0.000
3-12	156,25±41,33	612,50±123,74	0.000
12-24	64,06±20,34	182,50±69,77	0.000
Toplam drn (ml)	574,06±75,59	1767,50±293,22	0.000

Tx ve Des verilen gruplar karşılaştırıldığında sadece Tx verilen grupta ortalama drenaj miktarlarının bütün zaman dilimlerinde sadece Des verilen gruba göre anlamlı derecede düşük kaldığı görüldü ($p<0.016$), (Tablo 28).

Tablo 28. Tx ve Des Gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

Postop saatler	Tx (n=18)	Des (n=10)	P
0-3	306,11±57,10	785,00±129,74	0.000
3-12	152,78±44,16	472,50±121,02	0.000
12-24	73,33±35,85	172,50±54,58	0.000
Toplam drn (ml)	535,00±116,80	1430,00±257,60	0.000

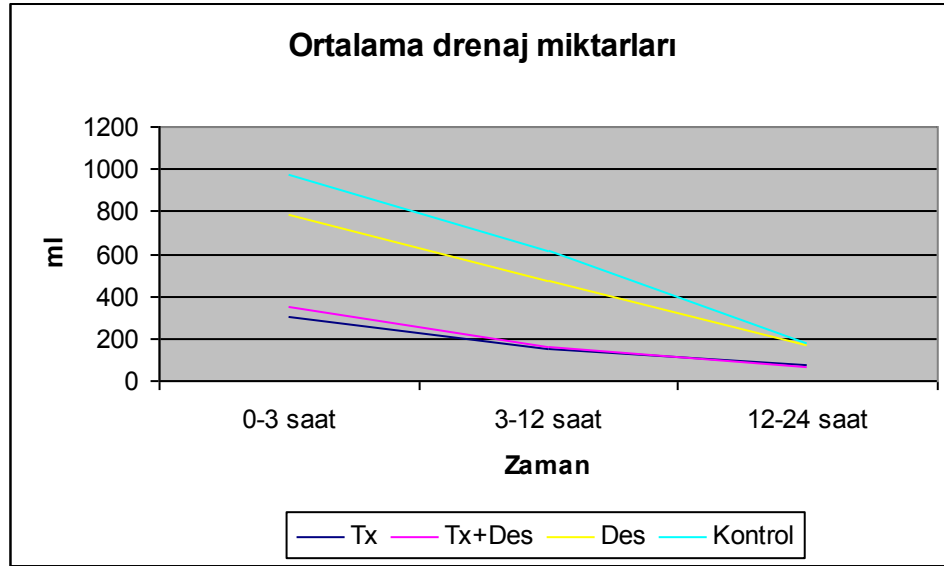
Tx + Des ve Des verilen gruplar karşılaştırıldığında Tx + Des verilen grupta ortalama drenaj miktarlarının bütün zaman dilimlerinde sadece Des verilen gruba göre anlamlı derecede düşük kaldığı görüldü ($p<0.016$), (Tablo 29).

Tablo 29. Tx + Des ve Des Gruplarının Üç Farklı Zaman Diliminde Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

Postop saatler	Tx+Des (n=16)	Des (n=10)	P
0-3	353,75±39,47	785,00±129,74	0.000
3-12	156,25±41,33	472,50±121,02	0.000
12-24	64,06±20,34	172,50±54,58	0.000
Toplam drn (ml)	574,06±75,59	1430,00±257,60	0.000

Bütün zaman dilimlerinde sadece Tx verilen grupla Tx + Des verilen grubun drenaj miktarları arasında farklılık yoktu ($p>0.016$). Benzer şekilde Des verilen grupla Kontrol grubu arasında da drenaj miktarları farklılık göstermiyordu ($p>0.016$).

Gruplar kendi içlerinde hastaların postoperatif yoğun bakımda ilk 3 saatde, 3-12. saatler arasında, 12-24. saatler arasındaki drenaj miktarlarının değişimi açısından da incelendiler. Buna göre tüm gruplarda drenaj miktarlarının postoperatif ilk saatlerden 24. saate doğru anlamlı şekilde azaldığı görüldü.



Grafik 5. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

Tx grubunda her üç zaman diliminde de drenaj miktarındaki azalma anlamlı bulundu ($p < 0.008$), (Tablo 30).

Tablo 30. Tx Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

	0-3 saat	3-12 saat	12-24 saat	P
Tx	306,11±57,10	152,78±44,16		0.002
Tx	306,11±57,10		73,33±35,85	0.000
Tx		152,78±44,16	73,33±35,85	0.001

Tx + Des grubundaki ortalama drenaj miktarları her üç zaman diliminde de anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0.008$), (Tablo 31).

Tablo 31. Tx + Des Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

	0-3 saat	3-12 saat	12-24 saat	P
Tx +Des	353,75±39,47	156,25±41,33		0.001
Tx +Des	353,75±39,47		64,06±20,34	0.000
Tx +Des		156,25±41,33	64,06±20,34	0.000

Des grubundaki ortalama drenaj miktarları her üç zaman diliminde de anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.008$), (Tablo 32).

Tablo 32. Des Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

	0-3 saat	3-12 saat	12-24 saat	P
Des	785,00±129,74	472,50±121,02		0.005
Des	785,00±129,74		172,50±54,58	0.005
Des		472,50±121,02	172,50±54,58	0.005

Kontrol grubunda da ortalama drenaj miktarları her üç zaman diliminde de anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.008$), (Tablo 33).

Tablo 33. Kontrol Grubunun 3 Farklı Zaman Dilimindeki Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

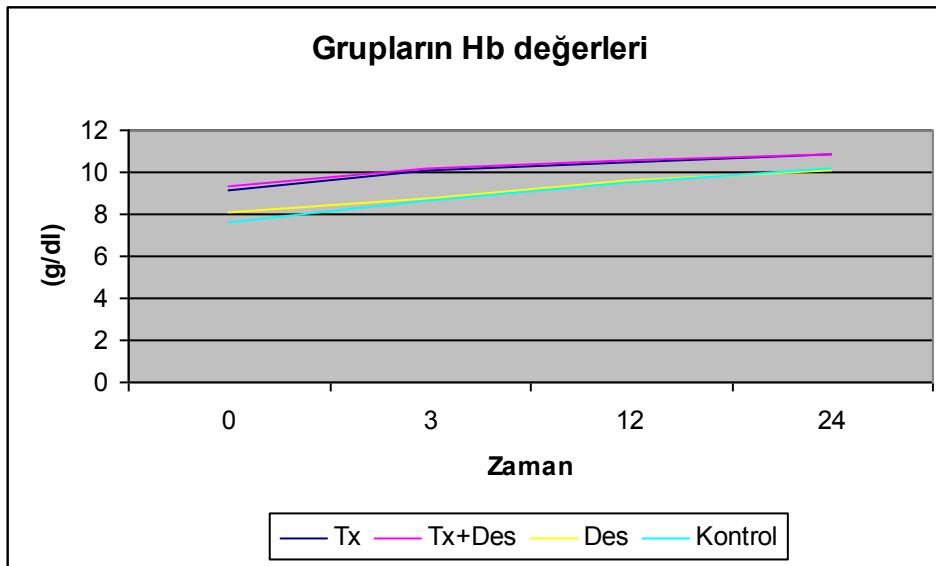
	0-3 saat	3-12 saat	12-24 saat	P
Kontrol	972,50±134,60	612,50±123,74		0.005
Kontrol	972,50±134,60		182,50±69,71	0.005
Kontrol		612,50±123,74	182,50±69,71	0.005

Hemoglobin değerleri

Hastalar postoperatif yoğun bakıma geldiklerinde ve yoğun bakımda 3. saat, 12. saat ve 24. saatlerde hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri ölçülerek kaydedildi. Gruplar bu değerlere ait verilere göre karşılaştırıldığında postoperatif yoğun bakıma geliştiki, 3. 12. ve 24. saatlerdeki hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p<0.05$), (Tablo 34).

Tablo 34. Grupların Postoperatif Hb Değerlerinin Zamana Göre Değişimi (Hb: g/dl)

Saatler	Tx	Tx+Des	Des	Kontrol
0	9,11±1,11	9,35±1,47	8,07±0,37	7,66±0,63
3	10,11±0,72	10,19±1,23	8,780±0,71	8,70±0,42
12	10,48±0,71	10,56±1,07	9,60±0,50	9,52±0,59
24	10,88±0,55	10,86±0,88	10,07±0,56	10,19±0,43



Grafik 6. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Hb Değerlerinin Karşılaştırılması

Grupların Hb değişimleri birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Tx grubunda bütün zamanlarda Hb değerleri Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.016$), (Tablo 35).

Tablo 35. Tx ve Kontrol Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

Saatler	Tx (n=18)	Kontrol (n=10)	P
0	9,11±1,11	7,66±0,63	0.001
3	10,11±0,72	8,70±0,42	0.000
12	10,48±0,71	9,52±0,59	0.001
24	10,88±0,55	10,19±0,43	0.004

Tx + Des grubunda 0. 3. ve 12. saatlerdeki Hb değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.016$) (Tablo 34). 24. saatteki Hb değerleri açısından ise bu iki grup arasında farklılık yoktu ($p>0.016$), (Tablo 36).

Tablo 36. Tx+Des ve Kontrol Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

Saatler	Tx+ Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
0	9,35±1,47	7,66±0,63	0.001
3	10,19±1,23	8,70±0,42	0.000
12	10,56±1,07	9,52±0,59	0.004

Tx ve Des gruplarının Hb değerleri zamana göre karşılaştırıldığında 0. saatte gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.016$). Ancak 3. 12. ve 24 saatlerde Tx grubunun Hb değerleri Des grubununkilerden anlamlı derecede yüksekti ($p<0.016$), (Tablo37).

Tablo 37. Tx ve Des Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

Saatler	Tx (n=18)	Des (n=10)	P
3	10,11±0,72	8,78±0,71	0.000
12	10,48±0,71	9,60±0,50	0.002
24	10,88±0,55	10,07±0,56	0.002

Tx + Des ve Des gruplarının Hb değerleri zamana göre karşılaştırıldığında 0. 3. ve 12. saatlerde Hb değerleri Tx + Des grubunda Des grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.016$), (Tablo 38). 24. saatte ise bu iki grup arasında Hb değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p> 0.016$).

Tablo 38. Tx+Des ve Des Gruplarının Hb Değişimlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

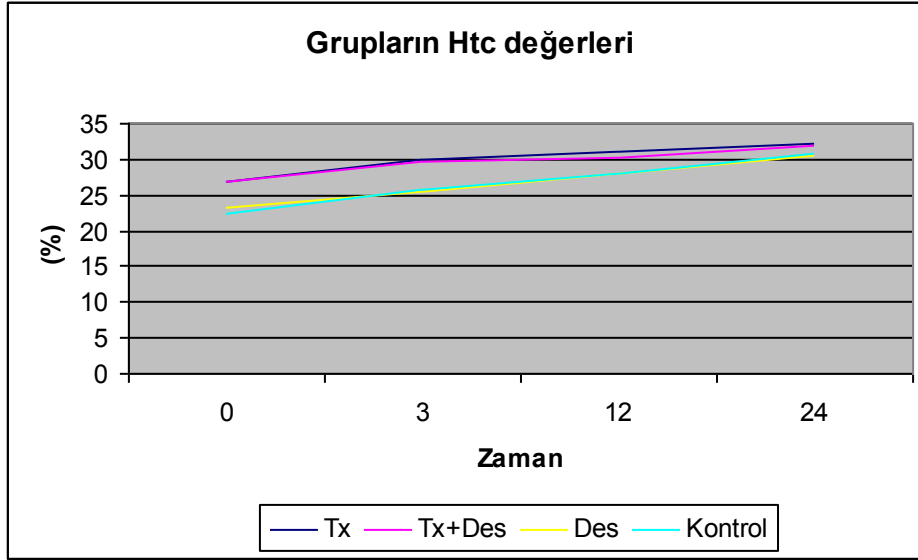
Saatler	Tx+Des (n=18)	Des (n=10)	P
0	9,35±1,47	8,07±0,37	0.007
3	10,19±1,23	8,78±0,71	0.002
12	10,56±1,07	9,60±0,50	0.012

Hematokrit değerleri (Htc %)

Grupların Htc değerleri karşılaştırıldığında postoperatif yoğun bakıma gelişteki, 3. 12. ve 24. saatlerdeki hematokrit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p < 0.05$), (Tablo 39).

Tablo 39. Grupların Postoperatif Htc Değerleri

Saatler	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
0	26,90±3,54	26,94±4,34	23,11±1,02	22,41±1,71
3	30,04±2,27	29,56±3,49	25,40±1,75	25,75±1,42
12	31,06±1,76	30,36±3,02	28,04±0,92	28,11±1,51
24	32,16±1,60	32,05±2,17	30,44±2,37	30,67±1,05



Grafik 7. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Htc Değerlerinin Karşılaştırılması

Grupların Htc değerleri ikişerli olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Tx grubunun Htc değerleri bütün saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.016$), (Tablo 40).

Tablo 40. Tx ve Kontrol Gruplarının Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

Saatler	Tx (n=18)	Kontrol (n=10)	P
0	26,90±3,54	22,41±1,71	0.000
3	30,04±2,27	25,75±1,42	0.000
12	31,06±1,76	28,11±1,51	0.001
24	32,16±1,60	30,67±1,05	0.006

Tx + Des ve Kontrol grubu karşılaştırıldığında Tx + Des grubunun Htc değerleri 0. ve 3. saatlerde Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.016$), (Tablo 41). Bu iki grubun Htc değerlerinde 12. ve 24. saatlerde farklılık bulunmadı ($p>0.016$).

Tablo 41. Tx + Des ve Kontrol Grupların Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

Saatler	Tx+Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
0	26,94±4,34	22,41±1,71	0.006
3	29,56±3,49	25,75±1,42	0.002

Tx ve Des gruplarının Htc değerleri karşılaştırıldığında 0. 3. ve 12 saatlerdeki değerlerin Tx grubunda Des grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.016$), (Tablo 42). 24. saatte ise gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0.016$).

Tablo 42. Tx ve Des Gruplarının Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

Saatler	Tx (n=18)	Des (n=10)	P
0	26,90±3,54	25,40±1,75	0.014
3	30,04±2,27	25,40±1,75	0.000
12	31,06±1,76	28,04±0,92	0.000

Tx + Des ve Des gruplarının Htc değerleri karşılaştırıldığında 3. ve 12. saatlerdeki değerlerin Tx + Des grubunda Des grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.016$), (Tablo 43). Gruplar arasında 0. ve 24. saatlerde ise farklılık yoktu ($p>0.016$).

Tablo 43. Tx + Des ve Des Gruplarının Htc Değerlerinin Zamana Göre Karşılaştırılması

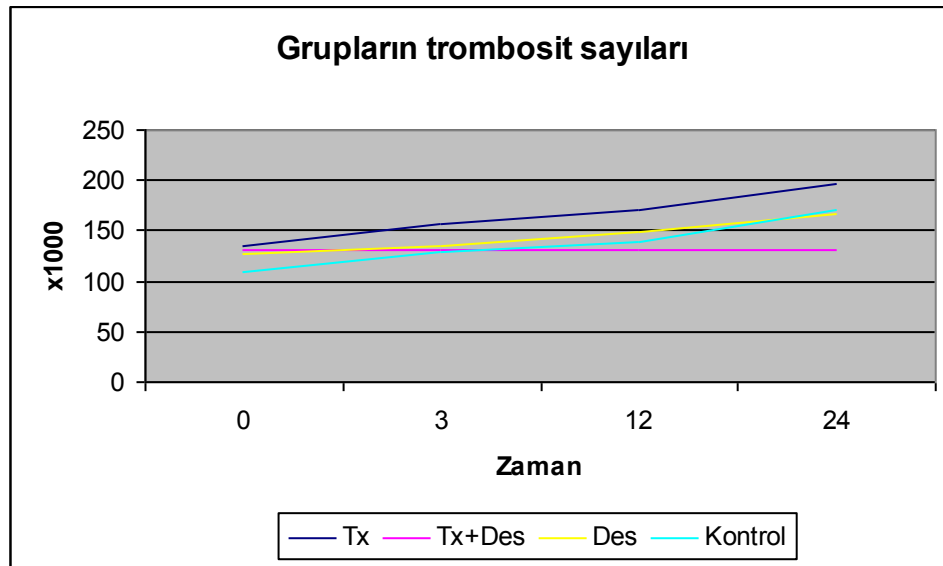
Saatler	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	P
3	29,56±3,49	25,40±1,75	0.001
12	10,56±1,07	9,60±0,50	0.012

Trombosit sayıları (x 1000)

Grupların trombosit sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında da, zaman dilimlerine göre yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 44).

Tablo 44. Grupların Postoperatif Trombosit Sayıları (x 1000)

Saatler	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
0	135,22±37,55	131,13±47,96	127,20±53,87	109,90±47,56
3	155,83±51,63	139,94±47,85	135,70±46,03	128,50±38,42
12	170,78±68,25	143,25±51,25	148,50±35,26	139,00±36,23
24	196,44±73,76	168,50±60,95	166,40±36,01	171,00±46,49



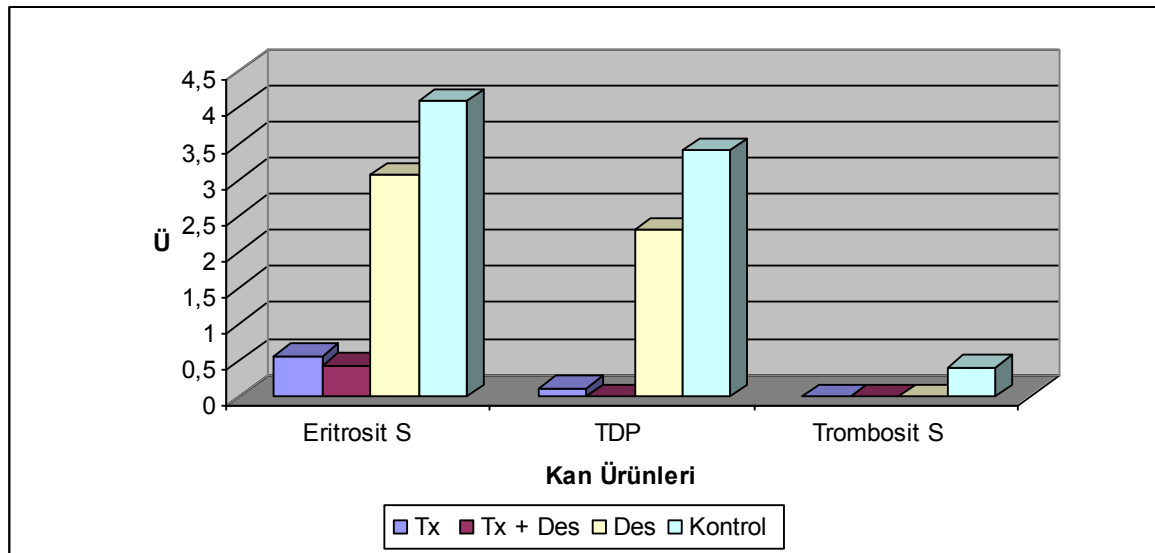
Grafik 8. Grupların Zaman Dilimlerine Göre Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması

Kan ve kan ürünü kullanımı

Hastalarda postoperatif dönemde yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları kaydedildi ve kullanılan kan ürünü miktarları açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p<0.05$), (Tablo 45).

Tablo 45. Hasta Gruplarında Kullanılan Kan Ürünlerinin Ünite (ü) olarak Miktarları

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
Eritrosit Süsp	0,56±0,32	0,42±0,56	3,06±1,07	4,09±1,22
TDP	0,11±0,32	0,00±0,00	2,30±1,49	3,40±1,50
Trombosit Süsp	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,40±0,69

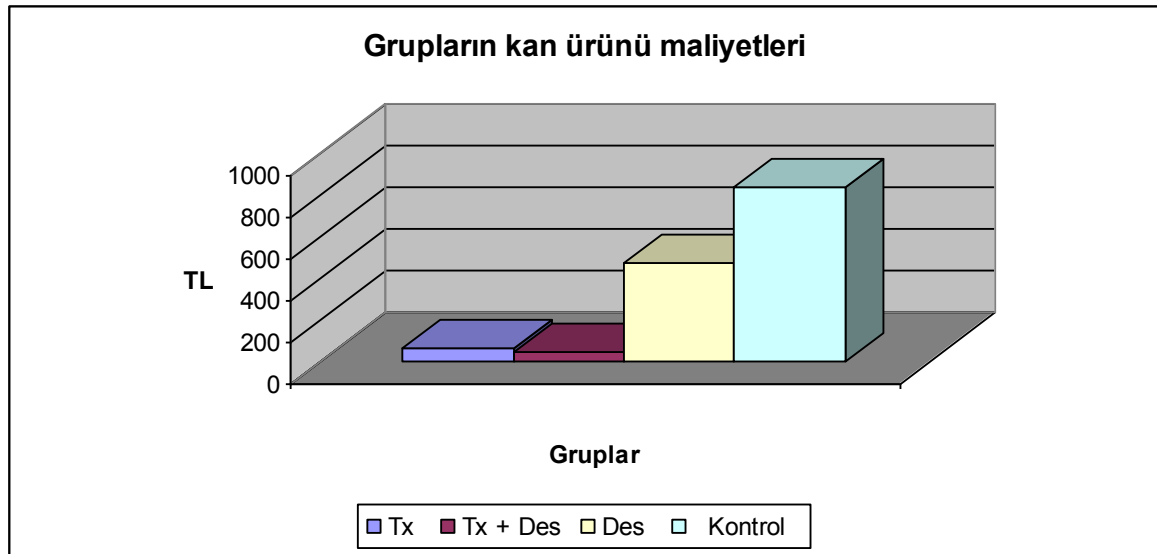


Grafik 9. Gruplarda Kullanılan Kan Ürünü Miktarlarının Karşılaştırılması

Hastalarda postoperatif dönemde yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünlerinin maliyetleri de kaydedildi ve kullanılan kan ürünlerinin maliyetleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p<0.05$), (Tablo 46).

Tablo 46. Hasta Gruplarında Kullanılan Kan Ürünlerinin Maliyetleri (TL)

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
Kan Ürünü Maliyeti	66,78±71,90	44,25±59,00	479,60±204,07	842,80±536,50



Grafik 10. Gruplarda Kullanılan Kan Ürünü Maliyetlerinin Karşılaştırılması

Kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve maliyetleri ile ilgili olarak gruplar ikişerli olarak birbirleri ile karşılaştırıldığında;

Tx grubuyla kontrol grubu arasında kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve maliyetleri açısından anlamlı şekilde farklılık olduğu görüldü ($p < 0.016$), (Tablo 47).

Tablo 47. Tx ve Kontrol Grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler

	Tx (n=18)	Kontrol (n=10)	P
Eritrosit Süsp (ü)	0,56±0,32	4,09±1,22	0.000
TDP (ü)	0,11±0,32	3,40±1,50	0.000
Kan Ürünü Mal. (TL)	66,78±71,90	842,80±536,50	0.000

Tx grubuyla Des grubu arasında da kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve maliyetleri açısından anlamlı şekilde farklılık olduğu görüldü ($p < 0.016$), (Tablo 48).

Tablo 48. Tx ve Des grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler

	Tx (n=18)	Des (n=10)	P
Eritrosit Süsp (ü)	0,56±0,32	3,06±1,07	0.000
TDP (ü)	0,11±0,32	2,30±1,49	0.000
Kan Ürünü Mal. (TL)	66,78±71,90	0,00±0,00	0.000

Tx + Des grubuyla Des grubu arasında kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve maliyetleri açısından anlamlı şekilde farklılık olduğu görüldü ($p<0.016$), (Tablo 49).

Tablo 49. Tx + Des ve Des Grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler

	Tx +Des (n=16)	Des (n=10)	P
Eritrosit Süsp (ü)	0,42±0,56	3,06±1,07	0.000
TDP (ü)	0,00±0,00	2,30±1,49	0.000
Kan Ürünü Mal. (TL)	44,25±59,00	479,60±204,07	0.000

Tx + Des grubuyla kontrol grubu arasında da kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve maliyetleri açısından anlamlı şekilde farklılık olduğu görüldü ($p<0.016$), (Tablo 50).

Tablo 50. Tx + Des ve Kontrol Grupları Arasındaki Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin Miktarları ve Maliyetlerine Ait İstatistiksel Bilgiler

	Tx +Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
Eritrosit Süsp (ü)	0,42±0,56	4,09±1,22	0.000
TDP (ü)	0,00±0,00	3,40±1,50	0.000
Kan Ürünü Mal. (TL)	44,25±59,00	842,80±536,50	0.000

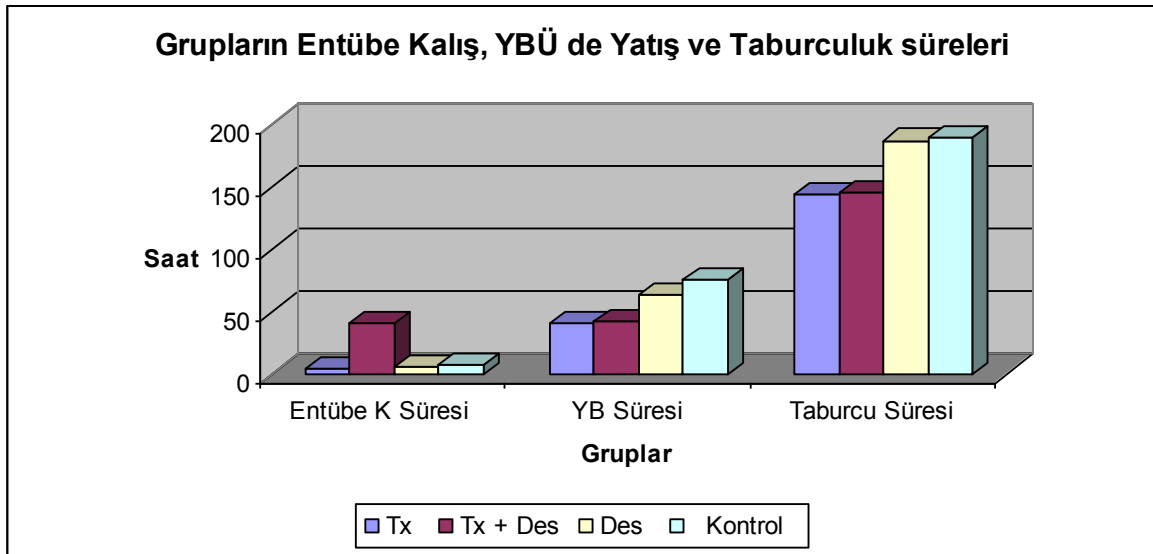
Tx grubuyla Tx + Des grubu arasında ve benzer şekilde Des grubuyla Kontrol grubu arasında kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve maliyetleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Entübe kalış, Yoğun bakımda yatış ve Taburculuk süreleri

Hastaların postoperatif dönemde entübe kalış süreleri, yoğun bakımda yatış süreleri ve taburculuk süreleri (operasyondan taburcu olana kadar geçen süre) kaydedildi. Gruplar bu veriler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi ($p<0.05$), (Tablo 51).

Tablo 51. Hastaların Entübe Kalış, Yoğun Bakımda Yatış ve Taburculuk Süreleri ile İlgili Veriler (h)

	Tx (n=18)	Tx + Des (n=16)	Des (n=10)	Kontrol (n=10)
Entübe Kal.S.	4,24±0,76	4,081±0,71	6,61±0,51	6,91±0,78
YBÜ Yatış S.	41,11±5,85	42,50±7,13	64,20±22,22	75,90±20,66
Taburculuk S.	144,1±12,1	145,3±9,2	187,3±21,6	189,6±21,6



Grafik 11. Grupların Entübe Kalış, YBÜ'de Yatış ve Taburculuk Sürelerinin Karşılaştırılması

Hastaların entübe kalış süreleri, yoğun bakımda yatış süreleri ve taburculuk süreleri açısından gruplar ikişerli olarak birbirleri ile karşılaştırılınca;

Tx grubunda entübe kalış, yoğun bakımda yatış ve taburculuk sürelerinin Des grubuna göre belirgin şekilde kısa olduğu görüldü ($p < 0.016$), (Tablo 52).

Tablo 52. Tx ve Des Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h)

	Tx (n=18)	Des (n=10)	P
Entübe Kal.S.	4,24±0,76	6,61±0,51	0.000
YBÜ Yatış S.	41,11±5,85	64,20±22,22	0.000
Taburculuk S.	144,1±12,1	187,3±21,6	0.000

Aynı şekilde Tx grubunda entübe kalış, yoğun bakımda yatış ve taburculuk sürelerinin Kontrol grubuna göre de belirgin şekilde kısa olduğu görüldü ($p<0.016$), (Tablo 53).

Tablo 53. Tx ve Kontrol Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Kalış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h)

	Tx(n=18)	Kontrol (n=10)	P
Entübe Kal.S.	4,24±0,76	6,91±0,78	0.000
YBÜ Yatış S.	41,11±5,85	75,90±20,66	0.000
Taburculuk S.	144,1±12,1	189,6±21,6	0.000

Tx + Des grubunda entübe kalış, yoğun bakımda yatış ve taburculuk süreleri Des grubuna göre anlamlı şekilde kısaydı ($p<0.016$), (Tablo 54).

Tablo 54. Tx +Des ve Des Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h)

	Tx +Des (n=16)	Des (n=10)	P
Entübe Kal.S.	4,08±0,71	6,61±0,51	0.000
YBÜ Yatış S.	42,50±7,13	64,20±22,22	0.000
Taburculuk S.	145,3±9,2	187,3±21,6	0.000

Aynı şekilde Tx + Des grubunda entübe kalış, yoğun bakımda yatış ve taburculuk süreleri Kontrol grubuna göre de belirgin şekilde kısaydı ($p<0.016$), (Tablo 55).

Tablo 55. Tx + Des ve Kontrol Grupları Arasındaki Entübe Kalış Süresi, Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Taburculuk Süresine Ait İstatistiksel Bilgiler (h)

	Tx + Des (n=16)	Kontrol (n=10)	P
Entübe Kal.S.	4,08±0,71	6,91±0,78	0.000
YBÜ Yatış S.	42,50±7,13	75,90±20,66	0.000
Taburculuk S.	145,3±9,2	189,6±21,6	0.000

Tx grubuyla Tx + Des grubu arasında ve Des grubuyla Kontrol grubu arasında ise entübe kalış, yoğun bakımda yatış ve taburculuk süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.016$).

5. TARTIŞMA

21. yüzyıl başlarında olduğumuz şu günlerde, kalp ve damar hastalıklarının tüm dünya genelinde sakatlık ve ölümlerin en önemli nedeni olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde her yıl 200 bin kişi koroner hastalıklar havuzuna katılmaktadır. Daha da önemlisi koroner arter hastalığı son yıllarda sigara, kötü beslenme, hareketsiz yaşam ve psikososyal stres gibi nedenlerle genç nüfusta hızla artış göstermektedir. Tedavide kaydedilen yeni gelişmelere paralel olarak klopidogrel gibi antiagregan ilaçların kullanımı giderek yaygınlaşmakta öte yandan toplumların sanayileşmesine bağlı olarak hastalığın daha geniş ve genç popülasyonları etkilemesi yapılan koroner bypass operasyonu sayısını arttırmaktadır. Bütün bu gelişmeler kan ve kan ürünlerine olan gereksinimi arttırmış, özellikle ASA ve klopidogrel gibi antiagregan ajanların etkisi altındayken acil koroner bypass operasyonu geçirmek zorunda kalan hastalarda intaoperatif ve postoperatif dönemde çeşitli zorluklara sebep olan yaygın doku sızıntısı şeklindeki kanamanın kontrol altına alınması, transfüzyon ile oluşan olumsuz etkilerden korunmak ve maliyet gibi nedenlerle kan ve kan ürünleri kullanımının azaltılması çözülmesi gereken önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır (76).

Koroner bypass cerrahisi sonrası görülen en yaygın problemlerden biri diffüz mikrovasküler kanamadır. Trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, pıhtılaşma faktörlerinin kaybı, serbest heparin düzeyinin yüksek olması, uzun kardiyopulmoner bypass süresi ve artmış fibrinolizis gibi faktörler bu kanamadan sorumlu tutulmaktadır (73,74,75). Ekstrakorporeal dolaşımın kullanıldığı protokollerde ise kanamaya neden olarak çoğunlukla fibrinolizis gösterilir. Kardiyopulmoner bypass operasyonlarında yapılan araştırmalar fibrinolizisin postoperatif ilk 24 saat boyunca hastaların en az yarısında devam ettiğini göstermiştir (77,78). Kardiyak cerrahide kanama nedeni ile reoperasyon, %2-7 gibi yüksek bir orana sahiptir ve bunun %50-80'inden medikal nedenler sorumlu tutulmaktadır (79). Aşırı kanama ve artmış kan transfüzyonu, mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili

olup, bu durum kalp cerrahisi uygulanan düşük risk grubundaki hastalar için de geçerlidir (80). Koroner arter hastalarının tedavisinde artan sıklıkta kullanılan klopidogrel gibi antiagregan ilaçlar da bu kanamaya ilave katkıda bulunmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda koroner bypas cerrahisinde kardiyopulmoner bypassın etkileri başta olmak üzere çeşitli nedenlerle ortaya çıkan kanamanın ciddi bir sorun olduğu tespit edilerek kanamanın ve yol açtığı sorunların en aza indirilebilmesi için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunun yanı sıra yine yapılan çalışmalarda ASA ve özellikle klopidogrel kullanımının koroner cerrahide kanama miktarını, kan ürünü kullanımını ve bunlara bağlı yan etkileri arttırdığı, entübe kalış süresini, yoğun bakımda ve hastanede yatış sürelerini uzattığı belirtilmiştir. Ancak bütün bu çalışmalara rağmen koroner arter hastalığında prognoza olan olumlu katkılarından dolayı kullanımı giderek artan ASA ve özellikle klopidogrelin etkisi altındayken acil koroner bypas cerrahisi geçirmek zorunda kalan hastalarda kanama kontrolünün nasıl sağlanabileceğine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Bu hastalarda kanama kontrolünü sağlamak için standart olarak uygulanan bir tedavi şekli yoktur. Hastalara traneksamik asit, desmopressin asetat gibi ajanlar verilebilirken hiçbir ajan verilmeden de izlenebilmektedir. Dolayısıyla tedaviler arasında sonuçları karşılaştırabilecek bir veri de literatürde bulunmamaktadır. Bu sebeplerden dolayı koroner arter hastalığı nedeniyle ASA ve klopidogrel kullanırken anjina, iskemik EKG değişimleri, iskemiye bağlı aritmiler, hemodinamik instabilite ya da perkütan koroner girişim sırasında gelişen komplikasyonlar gibi nedenlerle acil olarak koroner bypas operasyonu geçirmek zorunda kalan hastalardan oluşturduğumuz çalışma grubumuzda traneksamik asit ve/veya desmopressin asetat kullanımının postoperatif drenaj miktarına, kan ve kan ürünü ihtiyacına ve maliyetine olan etkileri, trombotik komplikasyon gelişimine olan etkileri, reoperasyon yada mortalite oranları üzerine olan etkileri, kapatma zamanı, entübasyon süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve taburculuk süresine olan etkilerini araştırdık.

Opere ettiğimiz hastaların preoperatif, postoperatif yoğun bakıma gelişte, 3. saatte, 12. saatte ve 24. saatteki hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerini, postoperatif yoğun bakım takibinde ilk 3 saat, 3-12 saat, 12-24 saat ve toplam drenaj miktarlarını, yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri miktarlarını ve bunların maliyetlerini kaydettik. Hastaları aynı zamanda kullanılan hemostatik ajanlar nedeniyle gelişebilecek olan trombotik komplikasyonlar ve kanama yada veya başka bir nedenle söz konusu olabilecek

reoperasyonlar açısından da gözlemleyerek elde edilen verileri kaydettik. Tx grubuyla Tx + Des grubu arasında ve aynı şekilde Des grubuyla Kontrol grubuyla arasında drenaj miktarları, postoperatif döneme ait hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri, kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarları ve bunların maliyetleri ile ilgili anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu durum bize desmopressin asetatın, ASA ve klopidogrel etkisi altında acil koroner bypas cerrahisi geçiren hastalarda kanama kontrolü üzerine çok fazla etkinliği olmadığını düşündürdü.

Desmopressin asetat etkinliğini endojen depolardan vWF ve faktör 8 salınımını uyarıp trombosit adezyonunu artırarak gösterir. Sioand ve arkadaşları bir invitro çalışma modelinde desmopressin asetatın Gp1b reseptörünü arttırdığını göstermişlerdir ki bu reseptör vWF'ün trombositlerdeki reseptörüdür (3).

ASA, antiagregan etkisini COX enzimini asetilleyerek böylece güçlü bir trombosit agregasyon mediyatörü ve vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A2 sentezini irreversibl olarak bloke ederek gösterir. Nukleusu bulunmayan hücreler olan trombositler yeni ve asetillenmemiş COX sentezleyemeyeceklerinden aspirinin antiplatelet etkisi trombosit ömrü boyunca (7-10 gün) devam eder. Bir tienopiridin türevi olan klopidogrel ise ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır.

Czer ve arkadaşları kardiyopulmoner bypas ile kardiyak operasyon uygulanan hastalarda desmopressin asetat kullanımının hastaların kanamaya bağlı reoperasyon ve kan transfüzyonu ihtiyaçlarını önemli oranda azalttığını göstermişlerdir (3). Salzman ve arkadaşları da bu konuda yapılan ilk prospektif, randomize çift kör çalışmada 24 saatlik kan kaybında % 40 azalma ve transfüzyon ihtiyacında ise % 34 azalma saptamışlardır (3). Buna karşılık Fremes ve arkadaşlarının yaptıkları metaanaliz de ise desmopressin asetatın drenaj miktarları ile kullanılan kan ürünleri üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Rocha ve arkadaşları da aprotinin ve desmopressin asetatı karşılaştırdıkları çalışmalarında sadece aprotinin kullanan hastalarında kan kaybı ve kan transfüzyonu ihtiyacında azalma tespit ettiklerini belirtmişlerdir (81). Ancak bu çalışmalardaki hastalar elektif şartlarda opere edilen ve antiagregan etkisi altında olmayan hastalardır. Çalışmamızdaki hastalar ise ASA ve klopidogrel etkisi altındayken bu ilaçları operasyondan önce kesmeye fırsat bulamadan acil olarak opere edilmiş olan hastalardır. Desmopressin asetatın hemostatik etkisi ile ilgili bulduğumuz sonuçlar Fremes ve arkadaşlarının sonuçlarıyla örtüşürken Czer ve Salzman'ın sonuçlarıyla çelişmektedir.

Bunun muhtemel sebebi desmopressin asetatın faktör 8 ve wVF aracılığıyla gösterdiği hemostatik etkinliğinin hastaların kullandığı ASA ve klopidogrel antiagregan etkileri nedeniyle engellenmiş olmasıdır.

Traneksamik asit verilen Tx ve Tx + Des gruplarıyla traneksamik asit verilmeyen Des ve Kontrol grupları arasında bütün zaman dilimlerine ait drenaj miktarları, hemoglobin ve hematokrit değerleri, kullanılan kan ürünleri ve bunların maliyetleri açısından oldukça anlamlı farklılıklar olduğunu saptadık. Bütün gruplar içinde sadece kontrol grubunda ortalama 0,40 ünite trombosit süspansiyonu kullanılmasına karşılık kullanılan trombosit süspansiyonu miktarı açısından diğer gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. Benzer şekilde postoperatif takiplerdeki trombosit sayıları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık tespit etmedik. Tx grubunda toplam drenaj miktarı $535,00 \pm 116,80$ ml, postoperatif hemoglobin değeri 9,11 g/dl, postoperatif hematokrit değeri % 26,90, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı $0,56 \pm 0,32$ ünite, kullanılan tdp miktarı $0,11 \pm 0,32$ ünite ve kan ürünü maliyeti $66,78 \pm 71,90$ TL; Tx + Des grubunda toplam drenaj miktarı $574,06 \pm 75,59$ ml, postoperatif hemoglobin değeri 9,35 g/dl, postoperatif hematokrit değeri % 26,94, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı $0,42 \pm 0,56$ ünite, kullanılan tdp miktarı 0 ünite ve kan ürünü maliyeti $44,25 \pm 59,00$ TL olarak gerçekleşti. Buna karşılık Des grubunda tüm saatlerdeki drenaj miktarı traneksamik asit verilen gruplardan belirgin şekilde fazlayken toplam drenaj miktarı $1430,00 \pm 257,60$ ml, postoperatif hemoglobin değeri 8,07 g/dl, postoperatif hematokrit değeri % 23,11, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı $3,06 \pm 1,07$ ünite, kullanılan tdp miktarı $2,30 \pm 1,49$ ünite ve kan ürünü maliyeti $479,60 \pm 204,07$ TL ve Kontrol grubunda toplam drenaj miktarı $1767,50 \pm 293,22$ ml, postoperatif hemoglobin değeri 7,66 g/dl, postoperatif hematokrit değeri % 22,41, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı $4,09 \pm 1,22$ ünite, kullanılan tdp miktarı $3,40 \pm 1,50$ ünite ve kan ürünü maliyeti $842,80 \pm 536,50$ TL olarak gerçekleşti. Gruplar arasında postoperatif döneme ait hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkların drenaj miktarlarındaki farklılıklarla uyumlu olduğunu gözlemledik. Bu sonuçlara göre Tx grubunda, Des grubuna göre toplam drenaj miktarında 895 ml, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında 2,50 ünite, kullanılan tdp miktarında 2,19 ünite ve kan ürünü maliyetinde 413 TL; Kontrol grubuna göre ise toplam drenaj miktarında 1232 ml, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında 3,53 ünite, kullanılan tdp miktarında 3,29 ünite ve kan ürünü maliyetinde 776 TL lik bir azalma

gerçekleşti. Tx + Des grubunda traneksamik asitle beraber kullanılan desmopressin asetatın hiçbir veriye istatistiksel açıdan anlamlı bir katkısının olmamasının yanısıra bu grupta sadece Des grubuna göre toplam drenaj miktarında 856 ml, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında 2,64 ünite, kullanılan tdp miktarında 2,30 ünite ve kan ürünü maliyetinde 435 TL; Kontrol grubuna göre toplam drenaj miktarında 1193 ml, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında 3,67 ünite, kullanılan tdp miktarında 3,40 ünite, ve kan ürünü maliyetinde 798 TL lik bir azalma gerçekleşti. Tüm grupların drenaj miktarlarının kendi içinde zamana göre değişimini incelediğimizde bütün gruplarda benzer şekilde ilk 3 saatteki drenajın en fazla olduğunu ve drenaj miktarlarının zaman ilerledikçe azaldığını, bununla uyumlu şekilde postoperatif hemoglobin ve hematokrit değerlerinin de yoğun bakımdaki ilk saatlerde en düşük olduğunu ve zaman ilerledikçe giderek yükseldiğini gözlemledik. Des ve Kontrol grubundaki hastalarda bütün zaman dilimlerindeki drenaj miktarlarının, kullanılan kan ürünleri ve maliyetlerinin de herhangi bir antiagregan almayan standart bir CABG hastasına göre de oldukça fazla olduğunu gördük. Çalışmamıza aldığımız hastaların hiçbirinde myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, venöz tromboemboli gibi trombotik bir komplikasyon gelişmediğini ve hiçbir hastanın kanama yada başka bir nedenle reoperasyona alınmadığını gözlemledik.

Literatürde kalp cerrahisi uygulanan hastalarda trombotik komplikasyonları arttırmadan kanamayı azaltmak için profilaktik olarak kullanılabilecek hemostatik ajanlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla kullanılan hemostatik ajanlar arasında aprotinin, traneksamik asit, epsilon aminokaproik asit, desmopressin asetat ve rekombinant faktör 7a sayılabilir. Kalp cerrahisinden sonraki kanamaların azaltılması amacıyla uygulanan stratejiler içinde antifibrinolitik ilaç kullanımı önemli bir yere sahiptir (9,10,82). Aprotinin bu konuda üzerinde en fazla araştırma yapılan ilaçtır. Aprotininin sistemik kullanımı sonrası özellikle böbrek yetmezliği yaptığının anlaşılmasından ve FDA tarafından Amerika'da sistemik kullanımının yasaklanmasından sonra sentetik antifibrinolitiklere (traneksamik asit ve epsilon-amino kaproik asit) olan ilgi son yıllarda tekrar artmıştır (3). Antifibrinolitik kullanımı ile ilgili literatürde farklı görüşler vardır (82,83,84). Özellikle de traneksamik asidin optimum dozu, zamanlaması ve veriliş yolu üzerine halen bir fikir birliğine varılmış değildir (85,86).

Levine ve arkadaşlarının 334 adet çalışmayı tarayarak yaptıkları metaanalizde CABG yapılan hastalarda profilaktik olarak traneksamik asit kullanımının net bir şekilde

trombotik komplikasyonları arttırmadan postoperatif drenaj miktarını, kan transfüzyonu ihtiyacını, kanamaya bağlı reoperasyon riskini azalttığı belirtilmiştir (87). Henry ve arkadaşlarının yaptıkları 211 randomize kontrollü çalışmayı ve 20.781 katılımcıyı içeren derlemede perioperatif allojenik kan transfüzyonunu azaltmak için antifibrinolitik ajanların kullanımı araştırılmış ve derlemenin sonucu olarak antifibrinolitik ilaçların ciddi yan etkilere yol açmadan postoperatif drenaj miktarını 260 ml ve eritrosit transfüzyonu ihtiyacını % 61 oranında azalttığı bildirilmiştir (86). Brown ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde, sistemik traneksamik asit uygulamasından sonra postoperatif kanamada 285 ml, kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarında % 25 oranında azalma olduğu, hastalarda mortalite, inme, MI, böbrek yetmezliği ve reoperasyon yönünden anlamlı bir artış oluşmadığı bildirilmiştir (87). Casati ve arkadaşlarının yaptıkları elektif şartlarda koroner cerrahi geçiren 1040 hastayı içeren kanıt düzeyi 1b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada aprotinin ve traneksamik asidin hemostatik etkileri karşılaştırılmış ve sonuç olarak traneksamik asidin kanama kontrolü, transfüzyon ihtiyacını azaltma, kanama nedeniyle yapılan reoperasyonlar açısından klinik olarak aprotinin kadar etkili ve daha ucuz olduğu belirtilmiştir (83). Yine Casati ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt düzeyi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada çalışan kalpte koroner cerrahi geçiren 40 hastada traneksamik asidin hemostatik etkileri araştırılmış ve fibrinoliz aktivasyonunu izlemek içinde D-dimer ve fibrinojen plazma seviyelerini takip edilmiş, antifibrinolitik tedavinin potansiyel bir sonucu olarak gelişebilecek trombotik olaylar kaydedilmiş ve sonuç olarak traneksamik asit grubunda ameliyat sonrası daha az kanama ve allojenik kan ürünlerine daha az ihtiyaç olduğu ve postoperatif daha düşük D-dimer plazma seviyeleri olduğu görülmüş, her iki grupta da trombotik komplikasyonlara rastlanmamıştır. Jares ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt düzeyi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada postoperatif ilk 24 saatte, kontrol grubu hastaların % 28'inde, traneksamik asit grubu hastaların % 9'unda kan ürünü transfüzyonu gerektirecek şekilde kan kaybı olduğu, görülmüştür. Traneksamik asidin myokard iskemisi veya diğer trombotik olaylarla ilişkisi saptanmamıştır (87). Pleym ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt seviyesi 1b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada cerrahiye kadar günde 1 kez 80 mg aspirin alan hastalar iki guruba ayrılarak birinci gruba kardiyopulmoner bypass öncesi 30 mg/kg bolus tarzında traneksamik asit verilip kontrol grubuna serum fizyolojik verilmiş ve postoperatif ilk 16 saatte traneksamik asit grubunda ortalama 475 ml, kontrol grubunda ortalama 713 ml

kanama olduğu görülürken trombotik komplikasyonlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (87). Bernet ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt seviyesi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada cabg öncesi cerrahiye kadar ASA kullanan 56 hasta iki gruba ayrılarak aprotinin ve traneksamik asidin etkileri karşılaştırılmış, hiçbir hastada perioperatif dönemde trombotik komplikasyonun gelişmediği çalışmada traneksamik asidin kanama kontrolünde klinik olarak aprotinin kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır (87). Mongan ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt seviyesi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada traneksamik asit ve aprotininin drenaj miktarı ve kan transfüzyonu açısından aralarında anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (87). Hardy ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt seviyesi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada elektif cabg planlanan 134 erişkin hastada traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asidin drenaj miktarına etkisi gözlemlenmiş ve traneksamik asit grubunun 438 ml (0-2675 ml), epsilon-aminokaproik asit grubunun 538 ml (0-3275 ml), kontrol grubunun 700 ml (75-3000 ml) kanadığı bildirilmiştir. Gruplar arasında trombotik komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (87). Fremes ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt seviyesi 1a olan metaanalizde desmopressin asetat, epsilon-aminokaproik asit, traneksamik asit ve aprotininin drenaj miktarına ve perioperatif mortalitelere etkileri araştırılmış, epsilon-aminokaproik asit ve traneksamik asit ile yapılan çalışmalarda plaseboda ortalama 225 ml daha az drenaj olduğu, aprotinin ile yapılan çalışmalarda plaseboda ortalama 251 ml daha az drenaj olduğu bildirilmiştir. Epsilon-aminokaproik asit ve traneksamik asit gruplarındaki ölüm oranlarının plasebo gruplarındaki ölüm oranlarının % 79'u kadar olduğu bulunmuş, sonuç olarak epsilon-aminokaproik asit ve traneksamik asidin kanamayı % 30 oranında azalttığı ve kanama kontrolünde aprotinin kadar etkili oldukları ancak perioperatif miyokard infarktüsü riskinde hafif bir artışa neden oldukları, desmopressin asetatın kanama kontrolünde çok da etkin olmadığı belirtilmiştir (87). Ovrum ve arkadaşlarının yaptıkları kanıt seviyesi 4 olan retrospektif kohort çalışmasında traneksamik asit grubu ortalama 565 ml, kontrol grubu 656 ml kanamış, traneksamik asit grubunda 5, kontrol grubunda 1 miyokard infarktüsü görülürken her iki grupta da 1'er serebrovasküler olay gözlenmiştir (84,87). Traneksamik asit kullanımı için güvenlik endişesi vurgulanan tek çalışma Ovrum ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada traneksamik asit kullanımı ile greftlerde akut tromboz geliştiği belirtilmiş ancak çalışma önyargılı bir çalışma olarak değerlendirilmiştir.

Bizim, traneksamik asidin drenaj miktarlarını ve kan transfüzyonunu azaltıcı etkisi ile ilgili ulaşılmış olduğumuz sonuçlar literatürdeki birçok araştırmacının sonuçları ile örtüşmektedir. Sadece Mongan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada traneksamik asit ve aprotininin CABG sonrası postoperatif drenaj miktarı ve kan transfüzyonuna etkisi olmadığı belirtilmiştir ve bu sonuç bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Araştırmacıların tamamına yakını CABG operasyonu sonrası antifibrinolitik kullanımının drenaj miktarını ve eritrosit süspansiyonu ihtiyacını azalttığını belirtmişler ancak TDP ve trombosit kullanımından bahsetmemişlerdir. Literatürde yapılmış olan tüm bu çalışmalar elektif şartlarda CABG yapılan hastaları içermektedir. Sadece Pleym ve Bernet'in yaptıkları çalışmalarda hastalar operasyona kadar ASA kullanmış bunların dışında hiçbir çalışma antiagregan etkisi altında opere olan hastalarda hemostatik ajanların etkinliğini gözlemlememiştir. Literatürdeki hiçbir çalışmada ise klopidogrel ve ASA etkisi altında opere olan hastalarda hemostatik ajanların etkinliği araştırılmamıştır. Çalışmamızda bulmuş olduğumuz sonuçlar traneksamik asit kullanımının ASA ve klopidogrel etkisi altında acil şartlarda CABG yapılan hastalarda postoperatif drenaj miktarını, kullanılan eritrosit ve TDP süspansiyonu miktarını ve kan ürünü maliyetini önemli oranda düşürdüğünü trombosit süspansiyonu kullanımına ise anlamlı bir katkısının olmadığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Bir antifibrinolitik olan traneksamik asidin verildiği Tx ve Tx +Des gruplarında drenaj miktarları ve transfüzyon ihtiyacının Des ve Kontrol gruplarına göre belirgin şekilde azalmış olması traneksamik asidin tıpkı elektif şartlarda opere edilen hastalarda olduğu gibi ASA ve klopidogrel etkisi altında acil şartlarda opere edilen hastalarda da kanama kontrolünün sağlanması açısından oldukça etkili olduğunu, söz konusu antiagregan etkinliğin traneksamik asidin hemostatik etkisini azaltmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarda belirtilmiş olan ekstrakorporeal dolaşımın kullanıldığı protokollerde kanamaya çoğunlukla fibrinolizisin neden olduğu ve fibrinolizisin postoperatif ilk 24 saat boyunca hastaların en az yarısında devam ettiği sonucuyla da örtüşmektedir. Çalışmamızdaki hiçbir hastada trombotik komplikasyon oluşmaması ASA ve klopidogrel etkisi altında acil şartlarda opere olan hastalarda kanama kontrolü için traneksamik asit kullanımının trombotik komplikasyonlara yol açmadığını göstermiştir. Bu sonuç Levine, Henry, Brown, Casati, Jares, Pleym, Bernet ve Hardy'nin yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla örtüşürken Mongan, Fremes ve Ovrum'un yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla çelişmektedir. Literatürdeki kan ürünü transfüzyonu ile ilgili olan

farklı bulgular, çalışmalardaki vaka sayıları, operasyon tipi, farklı kardiyopulmoner bypass protokolleri ve özellikle de transfüzyon uygulamalarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza aldığımız hastaların oluşturduğu gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, karakteristik özellikler, demografik veriler, Euroscore değerleri ve hemostatik parametreler açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Bu nedenle grupların karşılaştırılmasında hasta ve cerrahi kaynaklı yukarıdaki nedenlerin ekarte edilmesinin tam olarak sağlandığını düşünüyoruz.

Traneksamik asit üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Fakat bu araştırmaların çalışma protokolleri farklılıklar içermektedir. Özellikle ilaç uygulama zamanlamasına bakıldığında, sistemik uygulama konusunda bir fikir birliği söz konusu değildir. Bu konuda anestezi indüksiyonunun hemen sonrasında başlayarak postoperatif dönemde kullanıma kadar yaygın bir zamanlama sözkonusudur. Antifibrinolitik ilaçlar bazı yazarlara göre anestezi indüksiyonundan sonra, bazı yazarlara göre kardiyopulmoner bypassın hemen öncesinde uygulanmalıdır (9,88,89,90). Brown ve arkadaşları elektif cabg planlanan 91 hastayla yaptıkları kanıt seviyesi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmada kardiyopulmoner bypassdan önce traneksamik asit başlanan grupta ortalama 600 ml (550-650 ml.), kardiyopulmoner bypassdan sonra traneksamik asit başlanan grupta ortalama 1000 ml. (550-1500) ve kontrol grubunda ortalama 1200 ml. (950-1700) drenaj olduğunu, trombotik komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir. Paramo ve arkadaşları, D-dimer ve TPA düzeyinde düşme, PAI'ünde artma saptamalarına bağlı olarak, kardiyopulmoner bypass sonrası dönem için antifibrinolitik kullanılmasına gerek olmadığını, ilacın kardiyopulmoner bypass başlamadan önce kullanılmasının daha doğru olduğunu bildirmişlerdir (91). Bunun yanı sıra Chandler ve arkadaşları aynı parametrelerin kardiyopulmoner bypass süresince değişim yüzdelerini inceledikleri çalışmalarında hastaların sadece % 40'ında Paramo ve arkadaşlarını destekler tarzda değişim gösterdiğini geriye kalan % 60 hastada ise bu parametrelerde değişim olmadığını ya da birbiriyle ilişkisiz değişimler meydana geldiğini saptayarak fibrinolitik cevabın farklılık gösterebildiğini buldular. Ayrıca PAI seviyelerinin iskemi süresiyle ilişkili olduğunu, fibrinolitik cevapla bağlantılı olarak artmadığını bu nedenle PAI seviyelerine bakılarak fibrinolitik cevabın saptanamayacağını bildirdiler (92).

Fibrinolizis, postoperatif kanama nedenlerinden biri olup cerrahi başlamasından postoperatif ilk saatlere kadar, birçok neden tarafından tetiklenebilir. Değişik

kardiyopulmoner bypass protokollerinin uygulanması, trombin ve fibrin üzerine farklı etkiler yaparak hemostatik dengeyi değiştirebilir (93). Chandler ve arkadaşları (94,95) iki farklı çalışmada kardiyopulmoner bypassın 5. dakikasında TPA'nün yükselmeye başladığını, plazminin 100 kat, D-dimer'in 200 kat artarak kardiyopulmoner bypass süresince yüksek kaldığını, kardiyopulmoner bypassdan sonra da antifibrinolitik kullanılmayan hastalarda 20-30 kat yüksek kalmaya devam ettiğini, PAI'ndeki artışın ise cerrahiden 2 saat sonra belirginleştiğini gösterdiler. Grossmann ve arkadaşları heparinin nötralizasyonundan sonra trombin-antitrombin kompleksinin en yüksek seviyeye çıktığını, D-dimer artışının da aynı şekilde iki saat sonra pik yaptığını bildirdiler (93). D-dimer'in oluşan pıhtının parçalanma döneminde kanda yükseldiği bilinmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda D-dimer seviyeleri antifibrinolitik etkinliğin karşılaştırılması için kullanılmıştır (9,96,97). D-dimer seviyelerinin kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde de yüksek kalması fibrinolizisin devam ettiğinin bir göstergesidir. Antifibrinolitik ajanların (aprotinin, traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit) fibrinolizisi inhibe ettiği ve böylece kalp cerrahisi sonrasında kanamayı azalttığı bilinmektedir. Ayrıca çalışmamızda da görüldüğü gibi CABG operasyonlarından sonra kanama miktarının en yüksek seviyede görüldüğü zaman postoperatif ilk üç saattir. Cerrahiden sonra bu aşamada oluşacak kanama nedenlerinin başında kapiller damarlardaki fibrin tıkaçlarının ortadan kalkması gelir. Antifibrinolitik ilaçlar bu aşamada daha yararlı olabilir ve 1-2 ünite kan tasarrufu sağlayabilir. Bazı araştırmalarda postoperatif ilk üç saatteki etkinliğin daha belirgin olduğu belirtilmiştir (98). Kliniğimizde elektif şartlarda CABG operasyonu olan hastalara traneksamik asit infüzyonu cilt insizyonu ile başlatılıp 30 dk'da 10 mg/kg yüklemekten sonra 1mg/kg 10 saat infüzyonla devam edilmektedir. Çalışmamıza alınan ASA ve klopidogrel etkisi altındayken acil şartlarda CABG uygulanan hastalarada aynı protokol uygulanmıştır. Böylece hem kardiyopulmoner bypass öncesi cerrahi ile birlikte başlayan hemde postoperatif ilk saatlerde etkinliği yüksek olan fibrinolitik aktiviteye karşı koruma sağlanmıştır.

Ekstrakorporeal dolaşım plazmin aktivasyonu ile fibrinolizise neden olur. Plazminojenin kompetitif inhibitörü traneksamik asittir, yüksek dozlarda plazminin non kompetitif inhibitörü olarak davranır. Yapılan ilk çalışmalarda fibrinolizisi inhibe etmek için 15 mg/kg gibi çok yüksek dozlarda traneksamik asit kullanılmıştır. Ancak Horrow ve arkadaşları yaptıkları randomize çift kör çalışmada, traneksamik asidin dozunu değerlendirerek dozun iki katına

yada dört katına çıkarılmasının kan kaybına etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (99). İnvitro çalışmalarda fibrinolizisi inhibe eden traneksamik asit plazma konsantrasyonunun 10 µg/ml, plazminin indüklediği trombosit aktivasyonunu inhibe eden traneksamik asit konsantrasyonunun ise 16 µg/ml olduğu söylenmektedir. Fiechtner ve arkadaşları, cilt insizyonu öncesi 20 dakikada 10 mg/kg bolus dozu takiben saatte 1 mg/kg şeklinde devam ettirdikleri traneksamik asit uygulamasından sonra belirli aralıklarla plazma konsantrasyonunu ölçtükleri çalışmalarında hedef düzey olan 20 µg/ml'nin sağlanabildiğini bildirmişlerdir (88). De Bonis ve arkadaşları çalışmaya aldıkları 214 hasta içinden rastgele seçtikleri 24 hastada dren klemplerinin açılmasından 2 saat sonra, traneksamik asit kan düzeyini gaz kromatografi yöntemiyle ölçümlenmiş ancak hiçbir hastada düzey saptayamamışlardır (82). Karski ve arkadaşları kanıt seviyesi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmalarında kardiyopulmoner bypass öncesi intravenöz yoldan 50 hastaya 50 mg/kg, 50 hastaya 100 mg/kg, 50 hastaya 150 mg/kg traneksamik asit vererek postoperatif ilk 6 saatteki kan kaybı ve hemoglobin düşüklüğünün istatistiksel olarak 50 mg/kg traneksamik asit verilen grupta diğer iki gruba göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (87). Lambert ve arkadaşları ise kanıt seviyesi 2b olan prospektif randomize kontrollü çalışmalarında cabg planlanan 220 hastanın bir kısmına anestezi indüksiyonu sırasında 30 dk'da 20 mg/kg, bir kısmına 50 mg/kg, bir kısmına da 100 mg/kg traneksamik asit vererek düşük doz hasta grubunda postoperatif drenaj miktarının ortalama 1032 ml, orta doz hasta grubunda ortalama 1067 ml, yüksek doz hasta grubunda ortalama 945 ml olarak bulmuşlardır (87). Bizim çalışmamızda ise hastaların kan düzeylerine bakılmamıştır. Kliniğimizde uzun zamandır elektif şartlarda CABG operasyonu olan hastalara traneksamik asit infüzyonu cilt insizyonu ile başlatılıp 30 dk'da 10 mg/kg yüklemekten sonra 1mg/kg 10 saat infüzyonla devam edilmektedir. Hemostatik etkinliğini klinik olarak, çalışmamıza dahil olan antiagregan etkisi altındaki acil hasta grubunda da gördüğümüz uygulamamız nedeniyle traneksamik asidin hastalardaki kan düzeyine bakılmamasının sonuçlarımızı etkilediğini düşünmüyoruz.

Literatürde antifibrinolitiklerin postoperatif kanama ve kan transfüzyonu üzerine etkilerini araştıran plasebo kontrollü birçok çalışma yapılmıştır. Henry ve arkadaşları 2007'de yayınladıkları araştırmalarında bu konuya değinerek, antifibrinolitik ilaçların etkinliğinin kanıtlanması için artık plasebo kontrollü çalışmalara gerek olmadığını, yapılacak yeni çalışmaların göreceli etkinlik, güvenlik, maliyet değerlendirilmesi veya

farklı cerrahi prosedürlerin karşılaştırılması gibi konuları ele alması gerektiğini bildirmişlerdir (86). Biz de yaptığımız çalışmada hasta grubu olarak antifibrinolitiklerin etkinliğinin zaten yapılmış olan bir çok çalışma ile kanıtlanmış olduğu elektif CABG hastalarını değil koroner arter hastalığındaki prognoza olan olumlu katkılarından dolayı kullanımı giderek artan ve hastalarda gerek intraoperatif gerekse postoperatif dönemde kanamayla ilgili ciddi sorunlara neden olan klopidogrel etkisi altındayken acil şartlarda CABG yapılması gereken hastaları olarak bu görüşe katkıda bulduk.

Çalışmamızda Des ve Kontrol gruplarındaki hastalarda bütün zaman dilimlerindeki drenaj miktarlarının, kullanılan kan ürünleri ve maliyetlerinin herhangi bir antiagregan almayan standart bir CABG hastasına göre de oldukça fazla olduğunu gördük. Des grubunda ilk 3 saat drenaj $785,00 \pm 129,74$ ml, 3-12 saat drenaj $472,50 \pm 121,02$ ml, 12-24 saat drenaj $172,50 \pm 54,58$ ml ve toplam drenaj $1430,00 \pm 257,60$ ml iken kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı $3,06 \pm 1,07$ ünite, kullanılan tdp miktarı $2,30 \pm 1,49$ ünite idi. Bu grupta trombosit süspansiyonu kullanılmazken toplam kan ürünü maliyeti $479,60 \pm 204,07$ TL olarak gerçekleşti. Benzer şekilde Kontrol grubunda ilk 3 saat drenaj $972,50 \pm 134,60$ ml, 3-12 saat drenaj $612,50 \pm 123,74$ ml, 12-24 saat drenaj $182,50 \pm 69,77$ ml ve toplam drenaj $1767,50 \pm 293,22$ ml iken kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı $4,09 \pm 1,22$ ünite, kullanılan tdp miktarı $3,40 \pm 1,50$ ünite ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kullanılan trombosit süspansiyonu miktarı $0,40 \pm 0,69$ ünite idi. Kontrol grubunun toplam kan ürünü maliyeti ise $842,80 \pm 536,50$ TL olarak gerçekleşti. Çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar ASA ve klopidogrel etkisi altındayken acil şartlarda CABG operasyonu olan hastalarda drenaj miktarları, kan ürünü ihtiyacı ve maliyetinin belirgin şekilde arttığını ancak kanama nedeniyle yapılan reoperasyon oranında ya da mortalitede bir artışın söz konusu olmadığını göstermiştir. Literatürde klopidogrel ve ASA kullanımının bu ilaçların etkisi altındayken CABG operasyonu geçiren hastalarda intraoperatif ve postoperatif kan kaybı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerekliliği, mortalite ve reeksplorasyon oranlarına olan etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Konuyla ilgili olarak Yende ve arkadaşlarının 2000 yılında elektif şartlarda cabg planlanan 242 hasta üzerinde yaptıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında koroner arter bypass cerrahisi sonrası kanama üzerine klopidogrel etkisi araştırılmış sonuç olarak klopidogrel ve aspirin verilen grupta kanamaya bağlı reoperasyon oranı % 10.4, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 2.9 ünite, tdp süspansiyonu transfüzyonu 1.2 ünite, trombosit süspansiyonu transfüzyonu 4.6 ünite; sadece aspirin verilen grupta

reoperasyon oranı % 2.3, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 1.8 ünite, tdp süspansiyonu transfüzyonu 0.7 ünite, trombosit süspansiyonu transfüzyonu 2.1 ünite; herhangi bir antiagregan verilmeyen grupta reoperasyon oranı % 0, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 1.1 ünite, tdp süspansiyonu transfüzyonu 0.5 ünite, trombosit süspansiyonu transfüzyonu 0.7 ünite olarak bulunmuştur. Bu çalışma CABG sonrası kanama üzerine klopidogrel etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır. Sonuç olarak CABG öncesi aspirin ve klopidogrel birlikte kullanımının kanamaya bağlı reoperasyon sıklığını ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonunu arttırdığı bulunmuştur. Cerrahi tekniğe bağlı kanamanın üç hastada reoperasyona sebep olduğu ancak bozulmuş hemostazın reoperasyon gerektiren tüm hastalarda en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ameliyat öncesi bu ajanların kesilmesinin kanama miktarını azaltabileceği belirtilerek antiplatelet tedavinin miyokard iskemisinden koruyucu etkisi ile kanamayı arttırıcı etkisinin kıyaslanması gerektiği, trombosit sayısı normal olsa bile klopidogrel maruz kalan ve CABG yapılan hastalar için trombosit transfüzyonunun standart olması gerektiği bildirilmiştir (100). Purkayastha ve arkadaşlarının yaptıkları metaanaliz çalışmasında klopidogrel etkisi altındayken opere edilen hastalarla operasyondan en az yedi gün önce klopidogrel kesilen kontrol gurubu karşılaştırılarak intraoperatif kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, yan etkiler, hastanede kalış süresi, mekanik ventilatör süresinin uzunluğu, mortalite ve reeksplorasyon oranları araştırılmış, klopidogrel grubunda kan ürünü, TDP ve trombosit kullanımının belirgin oranda yüksek olduğu ayrıca klopidogrel hastalarında hastanede kalış süresi, mekanik ventilatör süresi ve reeksplorasyon oranlarında belirgin şekilde fazla olduğu, ancak mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (101). Kapetanakis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya 1281'i perkütan koroner girişim nedeniyle klopidogrel verilen ve cerrahi revakülarizasyon gerektiren komplikasyon gelişen yada acil CABG gereken klopidogrel etkisi altındaki hastalar, 281'i ise ameliyat öncesi klopidogrel almayan hastalardan oluşan 1562 hasta alınmış, bu gruplar arasında kanamaya bağlı reoperasyon, kan ürünleri transfüzyonu oranları, morbidite ve mortalite sıklıkları karşılaştırılmış ve sonuç olarak eritrosit ve trombosit transfüzyonunun ayrıca kanama nedeniyle yapılan reoperasyon oranının klopidogrel grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur. Cerrahi sonuçlar ve operatif mortalite açısından ise gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (102). Leong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada klopidogrel kullanımının CABG sonrası kanama miktarına ve kan ürünü kullanımına olan etkisi

araştırılmış, sonuç olarak CABG öncesi klopidogrel kullanan hastalarda ameliyat sonrası kanama riskinde artış, kan transfüzyonu ihtiyacında artış, ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresinde artış olduğu belirlenmiştir. Karabulut ve arkadaşlarının yaptıkları 48'i ameliyat öncesi dönemde klopidogrel alan ve CABG uygulanan 1628 hastayı içeren çalışmada klopidogrel kan ürünü kullanımı ve kanama üzerine olan etkileri araştırılmış, sonuç olarak preoperatif klopidogrel kullanımının artmış kanama riski, reoperasyon riski ve artmış kan ürünü kullanımı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (103).

Çalışmamızda belirlediğimiz ASA ve klopidogrel etkisi altındayken acil şartlarda CABG operasyonu olan hastalarda drenaj miktarı, kan ürünü ihtiyacı ve kan ürünü maliyetinin belirgin şekilde arttığı sonucu Yende, Purkayastha, Kapetanakis, Leong'un yaptığı çalışmaları doğrulamakta, Karabulut'un yaptığı çalışmayla çelişmektedir. Des ve Kontrol gruplarındaki hastaların drenaj miktarı, kan ürünü ihtiyacı ve maliyeti belirgin şekilde artmış olmasına rağmen hiçbir hastamızda kanama ya da başka bir nedenle reoperasyon söz konusu olmamıştır. Bu sonuç Yende ve Kapetanakis'in klopidogrel kullanımının reoperasyon oranını arttırdığı sonucu ile çelişmekte Karabulut'un sonucu ile örtüşmektedir. Çalışmamızdaki hiçbir hastada kanama ya da başka bir nedene bağlı mortalite söz konusu olmamıştır. Bu sonucumuz Purkayastha ve Kapetanakis'in preoperatif klopidogrel kullanımının drenaj ve kan ürünü kullanımını arttırmasına rağmen operatif mortaliteyle ilişkisiz olduğu sonucu ile örtüşmektedir.

Çalışmamıza aldığımız hastalardan preoperatif bir gün önce, intraoperatif heparinin protamin ile antagonize edilmesinden sonra, postoperatif yoğun bakıma geldikten sonra traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonlarının bittiği 6. saatde ve infüzyonların bitiminden bir gün geçtikten sonra yoğun bakıma gelişin 30. saatinde alınan kan örneklerinden PAP ve vWF değerleri ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı. Kullandığımız kitlerde vWF'ün normal değerleri % 47-197 (ortalama % 105.8), PAP'nin normal değerleri 0-514 ng/ml (ortalama 131 ng/ml) idi.

vWF değerleri bakımından gruplar örnek alınma zamanlarına göre birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Yani hasta gruplarımıza traneksamik asit ve/veya desmopressin asetat verilmesiyle yada bu ajanların hiçbirinin kullanılmamasıyla vWF değerlerinde kayda değer bir değişim oluşmamıştı ($p > 0,05$). vWF değerleri bütün grupların kendi içinde zaman değişkenine göre de farklılık göstermiyordu ($p > 0.016$). Bu sonuç etkinliğini Faktör VIII ve vWF'ü arttırarak trombositlerin adezyonunu üzerinden gösteren desmopressin asetatın antiagregan ajanlar

olan ASA ve klopidogrel etkisi altındaki hastalarda koagulan etki gösteremediğini düşündürmektedir.

PAP (plasmin + α 2 antiplasmin) kompleksi seviyesi fibrinin oluşup antifibrinolitik sistemin aktive olduğunu yani plasminin arttığını gösterir. Dolayısıyla koagülasyonun bir göstergesi olarak kullanılır. Çalışmamızdaki bütün gruplarda protamin ile heparinin nötralizasyonundan hemen sonra (T2) bakılan PAP değerlerinin preoperatif bir gün önceki (T1) PAP değerlerine göre belirgin şekilde düşük olması heparin ile uygun antikoagülasyonun sağlandığının ve pıhtılaşma yeteneğinin baskılandığının göstergesidir. Aynı zamanda protamin ile heparinin nötrale edildiği süreçte cerrahi sahada makroskopik olarak pıhtı oluşumunun başlamış olmasına rağmen dolaşımında biyokimyasal seviyede fibrin oluşumunun yeterli seviyede olmadığını ve preoperatif değerlere göre oldukça düşük seviyede olduğunu bir göstergesidir. Bütün gruplarda PAP değerlerinin zaman geçtikçe yükselmesi heparinin etkisinin bitmesinden sonra fibrin oluşumunun başladığını, fibrinolitik aktivitenin arttığını ve koagulan sistemin aktif hale geldiğini göstermektedir. Ancak yoğun bakımda traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonları bittikten hemen sonraki (T3) PAP değerlerine bakıldığında Tx ve Kontrol gruplarındaki artışın daha belirgin olduğu ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı buna karşılık Tx grubu ile Tx +Des ve Des grupları arasında ve benzer şekilde Kontrol grubu ile Tx + Des ve Des grupları arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görülmektedir. Koagülasyon sistemindeki aktifleşmenin Tx ve Kontrol gruplarında desmopressin asetat verilen Tx + Des ve Des gruplarına göre daha erken izlenmesi, desmopressin asetatın vWF ve Faktör VIII'i arttırmasının yanı sıra tPA salınımını artırıcı etkisine bağlı olarak koagulan sistemin aktifleşmesinde gecikmeye yol açtığını göstermektedir. Desmopressin asetat sayesinde ortamda erkenden bulunan tPA'nın fibrin oluşumunu engellediği buna bağlı olarak plasmin seviyesinde ve dolayısıyla PAP seviyesinde artışın gerçekleşmediği görülmektedir. Desmopressin asetatın, temel etki mekanizması plasmini inhibe etmek olan traneksamik asit ile birlikte kullanımında da PAP değerindeki artışın gecikmesi, desmopressin asetatın tPA salınımını artırarak traneksamik asidin koagulan etkisini azaltabileceğini düşündürmektedir. Yoğun bakımda traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonları bittikten 24 saat sonra (T4) bakılan PAP değerlerinde Tx grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanması ve PAP değerlerindeki artışın özellikle traneksamik asit verilen gruplarda zaman geçtikçe daha belirgin olması traneksamik asidin

antifibrinolitik etkinliği ile koagölan sistemi aktive ettiğini göstermiştir. Aynı zamanda sadece desmopressin asetat alan hastalarla birlikte desmopressin asetata ilaveten traneksamik asit alan hastalarda da T3 zamanında tPA nedeniyle düşük kalmış olan PAP değerlerinin T4 zamanındaki artışı endotelden salınan tPA'ün etkisinin bittikten sonra koagölan aktivitenin arttığını ve Tx + Des grubunda da traneksamik asidin antifibrinolitik etkisinin başladığını göstermektedir. Traneksamik asit verilen hastalarda tek başına uygulamada kontrol grubuna göre daha belirgin olmak üzere zaman içinde PAP değerlerinin artması, ortamda bulunan plasminin inaktive olduğunu ve fibrin yıkımında kullanılamadığından koagölan sistemi inhibe edemediğini göstermektedir. Zira traneksamik asit uygulanan hastalarda erken dönemde kanamanın belirgin olarak azalması ve bu durumun sadece desmopressin asetat kullanılan grupta ve kontrol grubunda izlenmemesi bu düşüncemizi desteklemektedir. Mevcut bulgular, KPB başlamadan önce cilt insizyonu ile beraber uygulanmaya başlanan traneksamik asidin antiagregan ajanlar olan ASA ve klopidogrel etkisi altındaki hastalarda da antifibrinolitik etkiyle koagölasyon sistemini aktive ettiğini ve kanamayı azaltıcı etkilerinin olduğunu mevcut antiagregan etkinliğin traneksamik asidin koagölan etkisini azaltmadığını telkin etmektedir. Desmopressin asetat ise kanama kontrolü üzerine olumlu bir etki gösteremediği gibi tPA'ü arttırması nedeniyle traneksamik asidin hemostatik etkinliğinide azaltmıştır.

Her bir grup kendi içinde zaman değişkenine göre PAP değerleri açısından incelendiğinde ise Tx grubunda T1 ve T2 değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görölmektedir ($p < 0.016$). Heparin verilmesiyle birlikte preoperatif değere göre PAP değeri anlamlı derecede düşmüştür ve bu durum protamin nötralizasyonundan hemen sonra da değişmemiştir. Bu grupta PAP değerlerinin T3 ve T4 zamanları arasında da anlamlı derecede farklı olduğu ve T4'de T3'e göre anlamlı derecede yüksek ve preoperatif değerlere yakın olduğu görölmüştür ($p < 0.016$). Tx + Des grubunda ise T1 ve T2 değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu ($p < 0.016$), heparin verilmesiyle birlikte preoperatif değere göre PAP değerinin anlamlı derecede düştüğu ve bu durum protamin nötralizasyonundan hemen sonra da değişmediği görölmüştür. Bu grupta T1 ve T3 değerleri arasındaki farklılık da anlamlıdır. Postoperatif yoğun bakımda 6. saatde alınan örneklerde de PAP değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı derecede düşüktür. Yani postoperatif 6. saatte koagölatif aktivite preoperatif değerlere hala ulaşamamıştır. Tx + Des grubunda T2 ve T4 değerleri ile T3 ve T4 değerleri arasındaki farklılıklar da anlamlıdır

($p < 0.016$). Sonuç olarak Tx + Des verilen grupta PAP aktivitesi preoperatif değere göre anlamlı derecede düşmüş, postoperatif 6. saatten sonra 30. saate kadar anlamlı şekilde artarak preoperatif değerlere yaklaşmıştır. Postoperatif 30. saatle preop değerler arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.016$). Des ve Kontrol gruplarındaki PAP değerlerinin zaman değişkenine göre incelenmesinde ise T1 değerleri ile T2 değerleri arasında görülen anlamlı farklılık ($p > 0.016$) bu gruplarda da heparin ile yeterli antikoagülasyonun sağlanabildiğini ve bu durumun protamin ile nötralizasyondan hemen sonra da devam ettiğini göstermiştir. Des ve Kontrol gruplarında diğer zamanlardaki PAP değerleri arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.016$). Grupların kendi içinde zaman değişkenine göre yapılan karşılaştırmalardan elde edilen bulgular tüm gruplarda heparin ile yeterli antikoagülan etkinin sağlandığını bu etkinin protamin ile nötralizasyondan hemen sonrada biyokimyasal düzeyde devam ettiğini, Tx grubunda traneksamik asit uygulanması ile koagülan etkinin hızla artarak postoperatif erken dönemden başlayarak 6. saatde de yeterli seviyeye ulaştığını ve 30. saate doğru belirgin şekilde arttığını ve preoperatif seviyeye ulaştığını göstermiştir. Buna karşılık Tx + Des grubunda traneksamik aside ilaveten verilmiş olan desmopressin asetatın tPA'nü arttırarak koagülan aktivitedeki artışı geciktirdiği postoperatif 6. saatde dahi koagülan aktivitenin preoperatif değere göre anlamlı şekilde düşük kaldığı ancak tPA'nün etkisini kaybetmesinden sonra postoperatif 30. saate doğru koagülan aktivitenin hızla toparlanarak preoperatif seviyeye yaklaştığı görülmüştür. Des ve Kontrol gruplarındaki PAP değerlerinde heparin ile antikoagülasyondan sonra anlamlı farklılığın olmaması antiagregan etkisi altındaki hasta grubumuzda traneksamik asit olmadan koagülasyon sistemindeki toparlanmanın çok daha yavaş gerçekleştiğini ve düşük seviyede kaldığını göstermiştir.

Kliniğimizde ASA ve klopidogrel etkisi altındayken CABG yaptığımız ve herhangi bir antifibrinolitik ajan almayan hastalarda operasyon sırasında yaygın doku sızıntısı şeklinde belirgin bir kanama olduğunu, bununda İMA ve diğer greftlerin hazırlanması ve cerrahi prosedürler sırasında zorluklara sebep olduğunu, kapatma aşamasında kanama kontrolü için harcanan sürenin antiagregan etisi altında olmayan standart hastalara göre belirgin şekilde uzun olduğunu gözlemledik. Kapatma süresinin uzaması hastanın soğumasıyla beraber çeşitli kardiak ritm problemleri, hemodinamik stabilitenin bozulması, hatta enfeksiyon riskinde artış gibi sorunlara yol açabilir. Bu nedenle çalışmamıza aldığımız hastaların kapatma sürelerini (protamin ile antagonizasyondan sternumun

kapatılmasına kadar geçen süre) belirleyerek kaydettik. Kapatma süresini Tx grubunda $33,00 \pm 5,66$ dakika, Tx +Des grubunda $32,19 \pm 6,31$ dakika, Des grubunda $45,00 \pm 4,08$ dakika ve Kontrol grubunda $48,00 \pm 7,14$ dakika olarak tespit ettik. Kapatma süresi açısından Tx grubuyla, Tx +Des grubu arasında ve benzer şekilde Des grubuyla Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemedik. Buna karşılık traneksamik asit verilmeyen Des ve Kontrol gruplarında kapatma süresinin Tx ve Tx +Des gruplarına göre belirgin şekilde uzun olduğu gördük. Sonuç olarak ASA ve klopidogrel etkisi altındayken CABG yapılan hastalarda, standart CABG hastalarına göre belirgin şekilde daha fazla görülen sızıntı şeklindeki mikrovasküler kanamanın cilt insizyonu ile kardiyopulmoner bypass başlamadan önce verilmeye başlanan traneksamik asit sayesinde oldukça etkin bir şekilde kontrol edildiğini belirledik.

Çalışmamıza aldığımız hastaların postoperatif dönemde entübe kalış sürelerini, yoğun bakımda yatış sürelerini ve operasyondan taburcu olmalarına kadar geçen taburculuk sürelerini kaydettik. Buna göre Tx grubunda entübe kalış süresini $4,24 \pm 0,76$ saat, yoğun bakımda yatış süresini $41,11 \pm 5,85$ saat, taburculuk süresini $144,1 \pm 12,1$ saat; Tx +Des grubunda entübe kalış süresini $4,081 \pm 0,71$ saat, yoğun bakımda yatış süresini $42,50 \pm 7,13$ saat, taburculuk süresini $145,3 \pm 9,2$ saat; Des grubunda entübe kalış süresini $6,61 \pm 0,51$ saat, yoğun bakımda yatış süresini $64,20 \pm 22,22$ saat, taburculuk süresini $187,3 \pm 21,6$ saat ve Kontrol grubunda entübe kalış süresini $6,91 \pm 0,78$ saat, yoğun bakımda yatış süresini $75,90 \pm 20,66$ saat, taburculuk süresini $189,6 \pm 21,6$ saat olarak belirledik. Daha önceki verilere benzer şekilde entübe kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve taburculuk süresi açısından Tx grubuyla Tx +Des grubu arasında ve benzer şekilde Des grubuyla Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemedik. Buna karşılık traneksamik asit verilmeyen Des ve Kontrol gruplarında entübe kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve taburculuk süresinin Tx ve Tx + Des gruplarına göre belirgin şekilde uzun olduğu gördük. Bu verilere göre ASA ve klopidogrel etkisi altındayken CABG olan hastalarda entübe kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve taburculuk süresi belirgin şekilde uzamaktadır. Ulaşmış olduğumuz sonuçlar Purkayastha'nın klopidogrel etkisi altındayken CABG operasyonu olan hastalarda hastanede kalış süresi ve mekanik ventilatör süresinin belirgin şekilde uzun olduğunu belirttiği çalışmasıyla ve Leong'un aynı hasta grubunda ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresinde artış olduğunu belirttiği çalışmalarıyla da uyumludur. Sonuç olarak traneksamik asit kullanımı

entübe kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve taburculuk süresini belirgin bir şekilde kısaltarak tedavi maliyetlerini önemli oranda düşürmüştür ayrıca entübasyon süresinin uzaması, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresinin uzaması nedeniyle karşılaşılabilecek olan ilave sorunları da engellemiştir. Desmopressin asetat kullanımının ise belirtilen verilere kayda değer olumlu bir katkısı olmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada antiagregan ajanlar olan ASA ve klopidogrel etkisi altındayken acil şartlarda CABG operasyonu geçiren hastalarda postoperatif dönemde traneksamik asit ve desmopressin asetatin hemostatik etkinlikleri gözlemlendi. Bu amaçla çalışma kapsamındaki hastaların postoperatif Hb ve Htc seviyeleri, trombosit sayıları, drenaj miktarları, kullanılan kan ürünü miktarları ve maliyetleri, kapatma süreleri, entübe kalış, yoğun bakımda kalış ve taburculuk süreleri, myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, venöz tromboemboli gibi trombotik komplikasyonlar, reoperasyon ve mortalite oranları takip edilerek kaydedildi. Ayrıca belirli zamanlarda alınan kan örneklerinden vWF ve PAP değerleri çalışılarak ulaşılan sonuçların hematolojik mekanizmaları açıklanılmaya çalışıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Grupların vWF değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılıklar olmadığı saptandı ($p>0,05$). vWF değerleri bütün grupların kendi içinde zaman değişkenine göre de farklılık göstermedi ($p>0,08$). Yani desmopressin asetatin yalnız başına yada traneksamik asit ile birlikte verilmesi sadece traneksamik asit verilen yada hiçbir hemostatik ajan almayan hastalara göre vWF değerlerinde anlamlı bir artışa sebep olmadı. Bu sonuç etkinliğini Faktör VIII ve vWF'ü arttırarak trombositlerin adezyonu üzerinden gösteren desmopressin asetatin antiagregan ajanlar olan ASA ve klopidogrel etkisi altındaki hastalarda koagülan etki gösteremediğini düşündürmektedir.
2. Bütün gruplarda protamin ile heparinin nötralizasyonundan hemen sonra (T2) bakılan PAP değerlerinin preoperatif bir gün önceki (T1) PAP değerlerine göre belirgin şekilde düşük olması heparin ile yeterli antikoagülasyonun sağlandığını, pıhtılaşma yeteneğinin baskılandığını ve bu durumun protamin ile nötralizasyondan hemen sonra da devam ettiğini göstermiştir. Aynı zamanda protamin ile heparinin nötralize edildiği süreçte cerrahi sahada makroskopik

olarak pıhtı oluşmasına rağmen dolaşımında biyokimyasal seviyede fibrin oluşumunun yeterli seviyede olmadığını ve preoperatif değerlere göre oldukça düşük seviyede olduğunu düşündürmüştür.

3. Bütün gruplarda PAP değerlerinin zaman geçtikçe yükselmesi heparinin etkisinin bitmesinden sonra fibrin oluşumunun başladığını, plasminin dolayısıyla fibrinolitik aktivitenin arttığını ve koagülan sistemin aktif hale geldiğini göstermektedir.
4. Yoğun bakımda traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonları bittikten hemen sonraki (T3) PAP değerlerine bakıldığında koagülasyon sistemindeki aktifleşmenin Tx ve Kontrol gruplarında desmopressin asetat verilen Tx + Des ve Des gruplarına göre daha erken izlenmesi, desmopressin asetatın vWF ve Faktör VIII'i arttırmasının yanı sıra tPA salınımını artırıcı etkisine bağlı olarak koagülan sistemin aktifleşmesinde gecikmeye yol açtığını aynı zamanda traneksamik asidin koagülan etkiside engelleyerek geciktirdiğini göstermektedir. Desmopressin asetat sayesinde ortamda erkenden bulunan tPA'ün fibrin oluşumunu engellediği buna bağlı olarak plasmin seviyesinde ve dolayısıyla PAP seviyesinde artışın gerçekleşmediği görülmektedir.
5. Yoğun bakımda traneksamik asit ve desmopressin asetat infüzyonları bittikten 24 saat sonra (T4) bakılan PAP değerlerinde Tx grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanması ($p < 0.016$) ve PAP değerlerindeki artışın özellikle traneksamik asit verilen gruplarda zaman geçtikçe daha belirgin olması traneksamik asidin antifibrinolitik etkinliği ile koagülan sistemi belirgin şekilde aktive ettiğini göstermiştir. Traneksamik asit uygulanan hastalarda erken dönemde kanamanın belirgin olarak azalması ve bu durumun sadece desmopressin asetat kullanılan grupta ve kontrol grubunda izlenmemesi bu düşüncemizi desteklemektedir.
6. Sadece desmopressin asetat alan hastalarla birlikte desmopressin asetata ilaveten traneksamik asit alan hastalarda da T3 zamanında tPA nedeniyle düşük kalmış olan PAP değerlerinin T4 zamanındaki artışı endotelden salınan tPA'ün etkisinin bittikten sonra koagülan aktivitenin arttığını ve Tx + Des grubunda da traneksamik asidin antifibrinolitik etkisinin başladığını göstermektedir.

7. Tx grubunda PAP değerleri zaman değişkenine göre incelendiğinde T2 zamanındaki PAP değerinin T1'e göre anlamlı şekilde düşük olması ($p<0.016$) heparin ile yeterli antikoagülasyonun sağlandığını göstermiştir. T3 zamanında PAP değeri T2 zamanına göre yükselmiş ancak T2-T3 ve T1-T3 zamanlarındaki PAP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.016$). T4 zamanındaki PAP değeri ise T3'e göre anlamlı şekilde yükselerek ($p<0.016$) preoperatif değerinde üzerine çıkmıştır. T4 değerinin T2'den yüksekliği de anlamlıyken ($p<0.016$), T1-T4 değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0.016$). Yani Tx grubunda koagülatif etkinlik heparin verilmesiyle belirgin şekilde baskılanmış buna karşılık postoperatif erken dönemden itibaren sürekli artarak traneksamik asit infüzyonunun bittiği 30. saatde preoperatif değeri geçmiştir. Sonuç olarak traneksamik asit, antifibrinolitik etkisiyle cerrahiden ve özellikle KPB'dan kaynaklanan fibrinolitik süreci postoperatif erken dönemden itibaren baskılayarak koagülasyonu sağlamış ve bu etkisi traneksamik asit infüzyonu bittikten sonra zaman geçtikçe belirginleşerek T4 zamanında preoperatif değerinde üzerine çıkmıştır. Hastalarda söz konusu olan antiagregan etkinlik traneksamik asidin koagülatif etkinliğini önleyememiştir.
8. Tx + Des grubunda PAP değerleri zaman değişkenine göre incelendiğinde bu grupta da T2 zamanındaki PAP değerinin T1'e göre anlamlı şekilde düşük olması ($p<0.016$) heparin ile yeterli antikoagülasyonun sağlandığını göstermiştir. Tx grubundan farklı olarak Tx + Des grubunda T4 değerinin T3'e göre anlamlı şekilde yüksek olmasının yanı sıra T3 değerinin T1'e göre ve T2 değerinin T4'e göre anlamlı şekilde düşük olması ($p<0.016$), buna karşılık T2-T3 ve T1-T4 değerleri arasında farklılık olmaması ($p>0.016$) bu grupta traneksamik aside ilave olarak verilen desmopressin asetatin tPA'nü arttırması nedeniyle koagülatif aktiviteyi ve fibrinolizin baskılanması sürecini geciktirdiğini, Tx grubundan farklı olarak postoperatif 6. saat olan T3 zamanında bile koagülatif aktivitenin hala preoperatif değerinin çok gerisinde kaldığını ancak tPA'nün etkisi bittikten sonra koagülasyon sisteminin hızla toparlandığını göstermiştir.
9. Des ve Kontrol gruplarındaki PAP değerleri zaman değişkenine göre incelendiğinde sadece T1 ve T2 değerleri arasında anlamlı farklılığın olduğu ($p<0.016$) görüldü. Yani bu gruplarda heparin ile sağlanan antikoagülasyon diğer

gruplara benzer şekilde T2 değerini T1'e göre anlamlı şekilde düşürmüş ancak daha sonra PAP değerleri aralarında anlamlı farklılık oluşturmayacak şekilde yavaşça artarak postoperatif 30. saatde bile preoperatif değerlerinin çok gerisinde kalmıştır. Sonuç olarak Des ve Kontrol gruplarında koagülasyon sistemindeki toparlanma çok daha yavaş gerçekleşmiş ve düşük seviyede kalmıştır. Tek başına verilen desmopressin asetat antiagregan etkisi altındaki hasta grubumuzda yeterli hemostatik etkinlik gösterememiş, koagülasyon sisteminde belirgin bir etkinlik sağlayamamış ve Kontrol grubuna göre de bir üstünlük sağlayamamıştır.

10. Postoperatif bütün saatlerdeki ve toplam drenaj miktarlarında Tx-Des, Tx-Kontrol, Tx + Des-Des, Tx + Des-Kontrol grupları arasında çok güçlü anlamlı farklılık olması ($p < 0.016$) buna karşılık Tx-Tx + Des ve Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olmaması ($p > 0.016$) çalışmamızda traneksamik asidin postoperatif drenaj miktarının ve kan kaybının engellenmesi konusunda oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Traneksamik asit tek başına kullanıldığında kontrol grubuna göre 1232 ml ve Des grubuna göre 895 ml daha az drenaj olmasını sağlamıştır. Desmopressin asetat ise tek başına yada traneksamik asitle birlikte kullanıldığında drenaj miktarını ve kan kaybını azaltamamıştır. Traneksamik asit ve desmopressin asetatın drenaj miktarlarına etkisi ile ilgili olarak ulaşılmış olduğumuz sonuçlar postoperatif PAP değerleri, Hb ve Htc seviyeleri, kullanılan kan ürünü miktarları ile de uyumludur.
11. Her gruptaki drenaj miktarları zaman değişkenine göre incelendiğinde postoperatif drenajın bütün gruplarda ilk 3 saatde en fazla olduğu, 12. ve 24. saatlere doğru anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. Bu sonuçla uyumlu şekilde Hb ve Htc değerleri de postoperatif ilk saatlerden 3. 12. ve 24. saatlere doğru anlamlı şekilde artıyordu. Bu durum cerrahi ve KPB kaynaklı fibrinolizin postoperatif ilk saatlerde şiddetli şekilde devam ederek zaman geçtikçe azaldığını, koagülasyon sisteminin ise aktifleştiğini bu nedenle hastalardaki drenaj miktarları azalırken hemostatik aktivitenin toparlandığını göstermiştir.
12. Postoperatif bütün saatlerdeki Hb ve Htc değerlerinde Tx-Des, Tx-Kontrol, Tx + Des-Des, Tx + Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olması ($p < 0.016$) buna karşılık Tx-Tx + Des ve Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık

olmaması ve bu sonucun drenaj miktarları ile uyumluluk göstermesi hasta grubumuzda traneksamik asidin postoperatif kan kaybını önleyerek Hb ve Htc değerlerindeki azalmayı engellediğini ancak desmopressin asetatin kan kaybını engelleyemediğini, Hb ve Htc değerlerini koruyamadığını göstermiştir.

13. Grupların trombosit sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında da, grupların kendi içinde zaman dilimlerine göre yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak farklılık olmadığı görüldü ($p>0.016$). Bu sonuca göre hasta grubumuzda traneksamik asit ve desmopressin asetatin tek başlarına yada beraber kullanılmaları trombosit sayılarını etkilememiştir.
14. Postoperatif dönemde kullanılan kan ürünü miktarları ve maliyetleri karşılaştırıldığında Tx-Des, Tx-Kontrol, Tx + Des-Des, Tx + Des-Kontrol grupları arasında çok güçlü anlamlı farklılık saptanırken ($p<0.016$), Tx-Tx + Des ve Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.016$). Bu sonuçlar postoperatif Hb, Htc ve Trombosit seviyeleri ile de uyumluydu. Yani antiagregan etkisi altındayken acil CABG operasyonu geçiren hastalara verilen traneksamik asit kullanılan kan ürünü miktarını ve maliyetini ciddi şekilde azaltırken desmopressin asetatin tek başına yada traneksamik asitle birlikte kullanıldığında kan ve kan ürünü kullanımını ve maliyetini azaltmadığı görülmüştür. Traneksamik asit tek başına kullanıldığında kontrol grubuna göre 3.53 Ü ES (Eritrosit Süspansiyonu), 3.29 Ü TDP ve Des grubuna göre 2.50 Ü ES, 2.19 Ü TDP'nin daha az kullanılmasını sağlamıştır. Kan ürünü maliyetinin ise Kontrol grubuna göre 776 TL, Des grubuna göre 413 TL daha az olmasını sağlamıştır.
15. Hastaların entübe kalış, yoğun bakımda kalış ve taburculuk süreleri karşılaştırıldığında Tx-Des, Tx-Kontrol, Tx + Des-Des, Tx + Des-Kontrol grupları arasında çok güçlü anlamlı farklılık olması ($p<0.016$) buna karşılık Tx-Tx + Des ve Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olmaması ($p>0.016$) traneksamik asidin, antiagregan etkisi altındayken acil CABG operasyonu geçiren hastalarda entübe kalış, yoğun bakımda kalış ve taburculuk sürelerini belirgin şekilde kısalttığını ancak desmopressin asetatin bahsedilen veriler üzerine olumlu bir katkısının olmadığını göstermiştir. Traneksamik asidin tek başına kullanımı hastaların entübe kalma sürelerinin Kontrol grubundakilere

göre 2.67 saat, YBÜ' de kalma sürelerinin 34.79 saat ve taburculuk sürelerinin 45.5 saat daha kısa olmasını sağlamıştır. Des grubuna göre ise bu süreler aynı sıra ile 2.37 saat, 23.09 saat ve 43.2 saat daha kısa gerçekleşmiştir.

16. İntraoperatif kapatma süreleri karşılaştırıldığında Tx-Des, Tx-Kontrol, Tx + Des-Des, Tx + Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olması ($p < 0.016$) buna karşılık Tx-Tx + Des ve Des-Kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olmaması ($p > 0.016$) traneksamik asidin antiagregan etkisi altındayken acil CABG operasyonu geçiren hastalarda kapatma süresini kısaltarak hastanın soğumasına bağlı hemostazda bozulma, aritmi oluşumu ve enfeksiyon oluşma ihtimali gibi muhtemel komplikasyonları önlediğini ancak desmopressin asetatin kapatma süresinin kısaltılması konusunda olumlu bir katkısının olmadığını göstermiştir. Traneksamik asidin tek başına kullanımı kapatma süresinin kontrol grubuna göre 15 dk, Des grubuna göre 12 dk daha kısa olmasını sağlamıştır.
17. Çalışmamıza aldığımız hastaların hiçbirinde myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, venöz tromboemboli gibi trombotik bir komplikasyon gelişmedi. Hiçbir hastada reoperasyon yada mortalite söz konusu olmadı. Bu sonuç traneksamik asidin antiagregan etkisi altındayken acil CABG operasyonu geçiren hastalarda kanama kontrolünü sağlarken trombotik komplikasyonları, reoperasyon oranını ve mortaliteyi arttırmadığını göstermiştir.
18. Sonuç olarak ASA ve klopidogrel etkisi altındayken acil CABG operasyonu olan hastalarda özellikle klopidogreliden kaynaklanan, intraoperatif ve postoperatif birçok soruna yol açan doku sızıntısı şeklindeki kanamanın kontrol edilebilmesi, postoperatif drenaj miktarının azaltılabilmesi, kapatma süresinin kısaltılabilmesi, kullanılan kan ürünü miktarı ve maliyetinin azaltılabilmesi, kan ürünü kullanımına bağlı komplikasyonların önlenebilmesi, hastaların entübe kalış, yoğun bakımda yatış ve taburculuk sürelerinin kısaltılabilmesi için traneksamik asidin cilt insizyonu ile başlatılıp 30 dk da 10 mg/kg yüklemekten sonra 1mg/kg 10 saat infüzyon yapılarak kullanılmasını öneriyoruz.

7. ÖZET

İKİLİ ANTIPLATELET TEDAVİSİ ALTINDA OPERE OLAN KORONER ARTER HASTALARINDA TRANEKSAMİK ASİT VE DESMOPRESSİN ASETATIN KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: İkili antiagregan (ASA+ Klopidoğrel) ilaç kullanırken acil koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda kanama önemli bir morbidite sebebidir. Bu klinik çalışmanın amacı sözkonusu hasta grubunda traneksamik asit ve desmopressin asetat kullanımının perioperatif hemostaz üzerine etkilerini incelemektir.

Materyal ve metod: Çalışma prospektif, randomize ve çift kör bir klinik çalışma olarak planlandı. KTÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında ikili antiagregan kullanılmakta iken acil koroner bypass ameliyatı yapılan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Tx grubundaki hastalara (n=18) cilt insizyonu ile beraber sadece Traneksamik asit (10mg/kg 30dk+1mg/kg 10 h iv), Tx+Des grubundaki hastalara (n=16) aynı şekilde traneksamik asit ve heparinin protamin ile nötralizasyonu sonrasında desmopressin asetat (0.3 µg/kg dozunda 20 dk iv), Des grubundaki hastalara (n=10) sadece desmopressin asetat (0.3 µg/kg dozunda 20 dk iv) verildi. Kontrol grubuna ise (n=10) hiçbir ilaç verilmedi. Bütün hastaların cerrahi uygulamaları aynı standartlarda yapıldı. Gruplar çeşitli kanama ve transfüzyon parametreleri bakımından karşılaştırıldılar.

Bulgular: Gruplar arasında risk faktörleri, Euroscore puanları, preoperatif hematolojik ölçümler, distal anastomoz sayıları, CPB ve Kros klemp süreleri bakımından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Ortalama kapatma süreleri (Protamin ile heparin nötralizasyonundan sternum kapanana kadar geçen süre) Tx grubunda 33 dk, Tx+Des grubunda 32dk, Des grubunda 45 dk, Kontrol grubunda 48 dk idi (p< 0.016). Preoperatif, ameliyattan 1 gün önce (T1), İntraoperatif, protamin ile heparin nötralizasyonu sonrası (T2), Postoperatif, YBÜ'ne gelişin 6. saatinde (T3) ve Postoperatif, YBÜ'ne gelişin 30. saatinde (T4) zamanlarında kan alınarak vWF (%) ve PAP(ng/ml) değerleri ölçüldü, vWF değerleri açısından farklılık gözlenmedi (p>0.016). Ortalama PAP değerleri T1 ve T2 zamanlarında farklılık göstermiyordu. T3 zamanında Tx grubunda 191 iken kontrolde 167 (p< 0.016), Des grubunda 92 iken Tx+Des grubunda 101 olarak ölçüldü (p>0.016). T4 zamanında ise Tx grubunda 282 iken Kontrol grubunda 155 idi (p<0.016). Postoperatif toplam drenaj miktarları Tx grubunda 535 ml, Tx+Des grubunda 574 ml Des grubunda 1430 ml ve Kontrol grubunda 1767 ml olarak bulundu (p< 0,016). Ortalama kan ürünü kullanımı incelendiğinde Eritrosit süspansiyonu miktarı Tx grubunda 0,56 Ü, Tx+Des grubunda 0,42 Ü, Des grubunda 3,06 Ü ve Kontrol grubunda 4,09 Ü idi (p<0.016). Ortalama TDP miktarı Tx grubunda 0,11 Ü, Tx+Des grubunda 0 Ü, Des grubunda 2,30 Ü ve Kontrol grubunda 3,40 Ü olarak bulundu (p<0.016). Ortalama kan ürünü maliyetleri hesaplandığında Tx grubunda 66 TL, Tx+Des grubunda 44 TL, Des grubunda 479TL ve Kontrol grubunda 842 TL olarak bulundu (p< 0,016).

Sonuç: İkili antiagregan ilaç kullanırken acil koroner bypass cerrahisi uygulanması gereken hastalarda Traneksamik asit kullanımı intraoperatif kapatma süresini kısaltmış,

postoperatif drenaj miktarını, kan ürünü kullanımını ve maliyeti azaltmıştır. Desmopressin asetatın böyle bir etkisi gözlenmemiştir.

8. SUMMARY

THE EFFECT OF TRANEXAMIC ACID AND DESMOPRESSIN ACETATE ON COAGULATION IN CORONARY ARTERY PATIENTS OPERATED UNDER DUAL ANTIPLATELET THERAPY

Objective: Bleeding is an important morbidity occasion that the patients who are operated emergency coronary bypass surgery that they are using dual antiplatelet drugs (ASA+ Klopidoğrel). The aim of this clinical study is to investigate the effects using tranexamic acid and desmopressin acetate on preoperative hemostasis in these patients.

Methods: The study is planned as a prospective, randomised, double blind study. 54 patients who are using dual antiplatelet that they are operated emergency coronary bypass in the Department of Cardiovascular Surgery, KTU Medicine Faculty, were included. Tx group patients (n=18) received only tranexamic acid with skin incision (10 mg/kg, 30 min. + 1mg/kg, 10 h. iv); Tx+Des group patients (n=16) similarly received tranexamic acid and desmopressin acetate that neutralized with heparin protamine (0.3 µg/kg, in 20 min. iv infusion); Des group patients (n=10) only received desmopressin acetate (0.3 µg/kg, in 20 min. iv infusion). The control group (n=10) received nothing. All patients were operated under same surgical standards. Groups were compared with bleeding and transfusion parameters.

Results: There was no statistical difference between groups in regards to risk factors, Euroscore points, preoperative hematological parameters, distal anastomosis numbers, CPB and cross clamp times ($p > 0.05$). The average closure time was 33 minutes in the Tx group; 32 minutes in the Tx+Des group; 45 minutes in the Des group and in the control group it was 48 minutes ($p < 0.016$). Preoperative, one day before operation (T1), intraoperative, after protamine and heparine neutralization (T2), postoperative in the 6 th hour that the patients came intensive care unit (T3) and postoperative in the 30 th hour that the patients came intensive care unit (T4) and these different times vWF (%) ve PAP (ng/ml) values were measured by getting blood from patients and no differences was observed in the vWF values ($p > 0.016$). The average PAP parameters showed no difference between T1 and T2 times. While the difference between Tx group compared to Tx+Des and Des groups was statistically significant at T3 time Tx; 191ng/ml, Tx+Des;101 ng/ml, Des; 92 ng/ml, ($p < 0.016$), the difference between the Tx and control group was not significant ($p > 0.016$). At T4, however, only the difference between the Tx and Control group was significant 282;155 ng/ml ($p < 0.016$).The total amounts of postoperative drainage was found 535 ml for the Tx group; 574 ml for the Tx+Des group; 1430 ml for the Des group and 1767 ml in the control group ($p < 0,016$). The average of blood products was investigated that erythrocyte suspension amount was found 0,56 U for the Tx group; 0,42 U for the Tx+Des group; 3,06 U for the Des group and 4,09 U in the control group ($p < 0,016$). Average Tdp amount was found 0,11 U for the Tx group; 0 U for the Tx+Des group; 2,30 U for the Des group and 3,40 U in the control group ($p < 0,016$). Average of blood products costs was found 66 TL for the Tx group; 44 TL for the Tx+Des group; 479 TL for the Des group and 842 TL in the control group ($p < 0,016$).

Conclusions: The patients, who are operated emergency coronary bypass surgery while they are employing dual antiplatelet (ASA+Klopidogrel), using tranexamic acid shortened intraoperative closure time, decreased the postoperative drainage amounts, blood products using and cost. However, desmopressin acetate infusion has no effects like that.

9. KAYNAKLAR

1. Eyileten Z, Emiroğlu O. Coagulation, bleeding and blood products in open heart surgery. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2007, 19: 141-148.
2. Kanbak M. Vücut dışı dolaşımında koagülasyon ve hemostaz. *Anestezi Derg* 2005; 13 2: 83-95
3. Duran E, Kalp Ve Damar Cerrahisi. Birinci baskı Çapa Tıp Kitabevi İstanbul. Ekim 2004, s.1107-1127
4. Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 2006; 24: 19-35.
5. White HD. Unmet therapeutic needs in the management of acute ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 2B-10B.
6. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. CREDO Investigators. *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. JAMA* 2002; 288: 2411-20.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
9. Santos A, Kalil R, Bauemann C, Pereira J, Nesralla I. A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39 (1): 63-9.
10. Yasım A, Aşık R, Atahan E. Effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid on blood loss after open heart surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5(1): 36-40.

11. Sobel M, Salzman EW, Hemorrhagic and thrombotic complications of cardiac surgery. In: Baue AE eds. Glenn's Thoracic and cardiovascular surgery. USA: Appleton & Lange, 1991:1547-1557.
12. Anderson DV, Stephenson LW, Management of complications of cardiopulmonary bypass: Complications of organ systems. In: Waldhausen JA, Orringer MB eds St Louis: Mosby Year Book; 1991: 45-59.
13. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 281-292.
14. Stibbe J, Klufte C, Brommer EJP, Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery in man is caused by extrinsic plasminogen activator. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 375-382.
15. Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, et al. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 352-357
16. Lovre TR, Hendren WG, Okeefe DD et al. Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 508-512.
17. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 9th ed. London: Blackwell Scientific Publication, 1993.
18. Blumberg N, Heal J. Transfusion and recipient immun function. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 13: 246-253.
19. Beauregard P, Blajchman M. Hemolytic and pseudohemolytic transfusion reactions: an overview of the hemolytic transfusion reactions and the clinical conditions that mimic them. *Trans Med Rev* 1994; 8: 184-199.
20. Holland P, Wallerstein R. Delayed hemolytic transfusion reaction with acute renal failure. *JAMA* 1968; 204: 149-150.
21. Soper D. Delayed hemolytic transfusion reaction: a cause of late postoperative fever. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 227- 228.
22. Heddle N, Klama L, Singer J, et al. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994; 33 1: 625-628.
23. Ferrara J. The febrile platelet transfusion reaction: a cytokine shower. *Transfusion* 1995; 33 1: 89-90.
24. Mollison P, Engelfriet C, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 9th ed. London: Blackwell Scientific Publication, 1993; 690.

25. Culliford A, Thomas S, Spencer F. Fulminating noncardiogenic pulmonary edema: a newly recognized hazard during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 868-875.
26. Popovsky M, Chaplin H, Moore S. Transfusion-related acute lung injury: a distress syndrome. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 44-49.
27. Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M et al. A case of transfusion-associated graft-versus-host disease prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992; 32: 169-172.
28. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 1-20.
29. Sakakibara T, Juji T. Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. *Lancet* 1986; 12: 1099.
30. Shivdasani R, Galuska F, Doek N, et al. Brief report: graft-versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. *N Engl J Med* 1993; 328: 2061-2067.
31. Thaler M, Shamiss A, Orgad S et al. The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Engl J Med* 1989; 32 1: 25-28.
32. Arsura E, Bertelle A, Minkowitz S, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a presumed immunocompetent patient. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1941-1944.
33. Sarıbülbül O. Kalp akciğer makinesi ve ekstrakorporeal dolaşım. In: Duran E. (Ed). *Kalp ve Damar cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1047-1074.
34. Morgan E, Mikhail M, Murray M. *Lange Klinik Anesteziyoloji*. Dördüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevleri 2008: s. 490-536.
35. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76: 1680-1697.
36. Liu G, McNicol PL, McCall PR, Bellomo R, Connellan J, McInnes F, et al. Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 420-6.
37. Hall TS, Brevetti GR, Skoulthci AJ, Sines JC, Gregory P, Spotniz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on the patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 7: 352-7.

38. Rinder CS. Cardiopulmonary bypass principles and practice. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR editors. Hematologic effects of cardiopulmonary bypass. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.497.
39. Despotis GJ, Levine V, Goodnough LT. Relationship between leukocyte count and patient risk for excessive blood loss after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1997; 25: 1338.
40. Dennis C, Spreng DS, Nelson GE, et al. Development of a pump oxygenator to replace the heart and lungs: An apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg* 195 1; 134: 709.
41. Stack G, Baril L, Napychank P, et al. Cytokine generation in stored, white cell-reduced, and bacterially contaminated units of red cells. *Transfusion* 1995; 35: 199-203.
42. Decary F, Ferner P, Giovedoni L, et al. An investigation of nonhemolytic transfusion reactions. *Vox Sang* 1984; 46: 277- 285.
43. Widmann F. Controversies in transfusion medicine: should a febrile transfusion response occasion the return of the blood component to the blood bank? *Pro Transfusion* 1994; 34: 356- 358.
44. Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 36-45.
45. Etchason J, Petz L, Keeler E, et al. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995; 332: 719-724.
46. Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M. Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 211-212.
47. Weitz il, Hudoba M, Massel D. et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III independent inhibitors but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990, 86: 385-391.
48. Pugsley W, Klinger L, Pesehalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25: 1393-1399.
49. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1076-1082.

50. Chung J, Gikakis N, Rao A et al. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996;93:2014-2018.
51. Armellini G, Vinciguerra A, Bonato R, Pittarello D, Giron GP. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose. *Minerva Anestesiologica* 2004; 70: 97-107.
52. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1435- 51.
53. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1409- 35.
54. Tanaka AK, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009; 108. 1433-46.
55. Boon GD. An Overview of Hemostasis. *Toxicologic Pathology* 1993;21(2):170-179.
56. Jung SM, Moroi M. Signal-transducing mechanisms involved in activation of the thrombocyte collagen receptor integrin. *J Biol Chem* 2000; 11: 8016-8026.
57. George JN. Haemostasis and fibrinolysis. IN: Stein JH et al, 5th edn. St Louis: Mosby 1998: 534-540. George JN. Thrombocytes. *Lancet* 2000; 355: 1531-1539.
58. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, et al. Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350-7.
59. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-14.
60. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
61. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon J, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352 (12): 1179-1189.
62. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction:

- randomised placebo-controlled trial. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
63. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 1110: 1202.
 64. Braunwald's Heart Disease. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors Vol 2, Cannon CP, Braunwald E, Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction, Page No 1244-2073-2087.
 65. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
 66. Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; 80: 512-8.
 67. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
 68. Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993; 4: 252-261.
 69. Pollack CV Jr. Utility of platelet ADP receptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003; 24: 45-54.
 70. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
 71. The RISC Group: Risks of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
 72. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
 73. Nyhan D, Johns RA. Anesthesia for cardiac surgery procedures, cardiopulmonary bypass. In: Miller RD, ed. *Miller's anesthesia*, 6th edition, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1071-1072.

74. Christina MM, Lauren H. Cardiopulmonary Bypass and the Anesthesiologist. In: Joel AK, David LR, Steven NK editors. *Cardiac Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999. p.1061.
75. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc* 2006; 38(3): 812-814.
76. Kunadian B, Thornley AR, Tanos M, Dunning J. Should Clopidogrel be stopped prior to urgent cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 630-6.
77. Vaneka T, Jaresa M, Snircovaa J, Malyb M. Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007; 6: 700-704.
78. Royston D. The Inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothoracic and Vasc Anesth* 1997; 11: 341-354.
79. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, et al. Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2009 Jun 18; 4: 25.
80. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1821-31.
81. Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Melero JM, Arroyo JL, Paramo A. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary "bypass" surgery. *Circulation* 1994; 90: 921-7.
82. Wong B, McLean R, Fremes S, Deemar K, Harrington E, Christakis G, Goldman B. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 (3) : 808-16.
83. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Cossolini M, Torri G, Calori G, Alfieri O. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (6) : 2252-6.
84. Ovrum E, Holen E, Abdelnoor M, Oystese R, Ringdal M. Tranexamic acid (Cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105 (1): 78-83.
85. Armellin G, Casella F, Guzzinati S, Pasini L, Marcassa A, Giron G. Tranexamic acid in aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15 (3): 331-5.
86. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; Oct 17; (4).

87. Sundaramoorthi Thiagarajamurthy, Adrian Levine and Joel Dunning Interact CardioVasc Thorac Surg 2004; 3: 489-494.
88. Fiechtner B, Nuttall G, Johnson M, Dong Y, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2001; 92(5): 1131-6.
89. Yves Ozier, Sylvie Schlumberger. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. Can J Anaesth 2006; 53: 21-9.
90. Dowd D, Karski J, Cheng D, Carroll A, Lin Y, James R, Butterworth J. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2002; 97(2): 390-9.
91. Paramo JA, Rifon J, Lorens R, Casares J, et al. Intra-and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. Haemostasis 1991; 21(1): 58-64.
92. Chandler WL, Fitch JC, Wall MH, Verrier ED, et al. Individual variations in the fibrinolytic response during after cardiopulmonary bypass. Thromb Haemost. 1995; 74(5): 1293-7.
93. Eisses MJ, Velan T, Aldea GS, Chandler WL. Strategies to reduce hemostatic activation during cardiopulmonary bypass. Thromb Res. 2006; 117 (6): 689-703.
94. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor during cardiopulmonary bypass. Thromb Res. 2003; 112 (3): 185-92.
95. Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. Blood Coagul Fibrinolysis 2004 Oct; 15 (7): 583.
96. Ray MJ, Hales M, Marsh N. Epsilon-aminocaproic acid promotes the release of alpha 2- antiplasmin during and after cardiopulmonary bypass. Blood Coagul Fibrinolysis 2001; 12: 129-35.
97. Kuitunen A, Hipala S, Vahtera E, Rasi V, Salmenpera M. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2005 Oct; 49 (9): 1272-1279.
98. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systemic review and meta-analysis. Can J Anesth 2009; 56: 202-212.
99. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose response relationship of tranexamic acid. Anesthesiology 1995; 82: 383-91.

100. Sachin Yende, MD; Richard G. Wunderink, MD Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass Surgery Crit Care Med 2001 Vol. 29, No. 12.
101. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V, Tekkis P, Foale R, Casula R, Glenville B, Darzi A. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. Heart 2006; 92 (4): 531-532.
102. Emmanouil I. Kapetanakis, Diego A. Medlam, Kathleen R. Petro, Elizabeth Haile, Peter C. Hill, Mercedes K.C. Dullum, Ammar S. Bafi, Steven W. Boyce and Paul J. Corso Effect of Clopidogrel Premedication in Off-Pump Cardiac Surgery: Are We Forfeiting the Benefits of Reduced Hemorrhagic Sequelae? Circulation AHA 2006; 113; 1667-1674.
103. Jee-Yoong Leong, Robert A. Baker, Pallav J. Shah, Vijit K. Cherian, John L. Knight Clopidogrel and Bleeding After Coronary Artery Bypass Graft Surgery Cardiac and Thoracic Surgical Unit, Flinders Medical Centre and Flinders University, Adelaide, Australia, Ann Thorac Surg 2005; 80: 928-933.

10. EKLER

EK 1. EUROSCORE RİSK SKORLAMA SİSTEMİ

Hasta ile ilgili faktörler		Skor
Yaş	60 yaşın üstünde her 5 yaş için 1 puan ilave	1
Cinsiyet	Kadın	1
Kronik Akciğer Hastalığı	En az 3 aydır bronkodilatatör ya da steroid kullanıyor olması	1
Ekstrakardiyak Arteriyopati	Radyolojik olarak kanıtlanmış %50'nin üzerinde karotis lezyonu, geçirilmiş veya kalp ameliyatı sonrasında planlanan abdominal aorta, karotis ya da periferik damar operasyonu	2
Nörolojik Disfonksiyon	Hareket kabiliyetini kısıtlayan veya fonksiyonlarını azaltan şiddetli hastalık	2
Geçirilmiş Kalp Ameliyatı	Perikardın açılmış olması gerekli	3
Serum Kreatinin Düzeyi	Kreatin>2.26 mg/dl	2
Aktif Endokardit	Hasta kalp ameliyatına alınır iken endokardit nedeniyle antibiyotik kullanıyor olması, ekokardiyografik tanı	3
Kritik Preoperatif Durum	Ventriküler taşikardi ya da fibrilasyon ya da ani kardiyak ölümden müdahale ile kurtulma, preoperatif kalp masajı, ameliyathaneye gelmeden preoperatif ventilatöre bağlanma, preoperative inotropik destek, intaortik balon pompası yada preoperatif akut böbrek yetmezliği (anüri yada oligüri <10 ml/saat) durumlarından biri yada birkaçının varlığı	3
Kardiyak Faktörler		
Unstabil Anjina	Ameliyathaneye geldiğinde istirahat ağrısı nedeniyle intravenöz vazodilatatör alıyor olması	2
Sol ventrikül Disfonksiyonu		
	Ejeksiyon Fraksiyonu %30-%50 arasında	1
	Ejeksiyon Fraksiyonu <%30	3
Son 90 gün içinde geçirilmiş MI		2
Pulmoner Hipertansiyon	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı >60 mmHg	2
Operasyonla İlgili Faktörler		
Acil Operasyon	Koroner anjiyografi ile aynı gün yapılan ameliyat	2
	İzole bypass dışında kalp ameliyatı	2
	Miyokard infarktüsü post MI VSD	4
TorasikAort Cerr.	Asendan, arkus ya da desendan aort patolojilerine girişim	3

Düşük Risk: 0-2 puan, Orta Risk: 3-5 puan, Yüksek risk: 6 ve üzeri puan.

EK 2. HASTA ONAM FORMU

T.C.

TRABZON KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMA ETİK KURULU**ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU****HASTA/DENEĞİN AYDINLATILMIŞ ONAMI**

1. Ben dosya numaralı .Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde kalp damar cerrahisi bölümünce yürütülen pıhtılaşmayı engelleyici etkileri olan asetilsalisilik asit ve klopidogrel etken maddeli ilaçları kullanan koroner arter hastalarında koroner arter by pass operasyonu sonrası kanamayı durdurucu etkileri olan traneksamik asit ve desmopressin asetat etken maddeli ilaçların kullanımının kanama üzerine olan etkileri adlı araştırmaya denek olarak katılmayı gönüllülükle kabul ediyorum.

2. Bana Dr.Doğuş Hemşinli tarafından:

Bu çalışmanın; koroner arter hastalığı nedeniyle asetilsalisilik asit ve klopidogrel isimli etken maddeleri içeren ilaçları kullanan ve koroner arter bypass operasyonu gereken hastalarda gerçekleştirileceği, bu hastalara ameliyattan sonra kanamayı azaltıcı etkileri olan traneksamik asit ve desmopressin asetat isimli etken maddeleri içeren ilaçların verileceği, bunun için hastaların dört guruba ayrılacağı, birinci guruba traneksamik asit, ikinci guruba desmopressin asetat, üçüncü guruba traneksamik asit ve desmopressin asetat verileceği ve kontrol gurubu olan dördüncü gurupta bu ilaçların kullanılmayacağı anlatıldı.

a) Araştırmanın amacı: Benim gibi koroner arter hastalığı nedeniyle asetilsalisilik asit ve klopidogrel isimli etken maddeleri içeren ilaçları kullanan ve koroner arter by pass operasyonu gereken hastalarda ameliyattan sonra traneksamik asit ve desmopressin asetat isimli etken maddeleri içeren ve kanamayı azaltıcı etkileri olan ilaçların kullanılmasının ameliyat sonrası dönemdeki kanama miktarına, kan ve kan ürünü kullanımına ve kanama nedeniyle tekrar ameliyat edilme oranları üzerine olan etkilerini belirlemek olduğu anlatıldı.

b) Araştırmanın özelliği: Bu araştırmada bana hastalığının ameliyat ve ameliyat sonrası dönemde tedavisiyle ilgili hiçbir sıradışı uygulama yapılmayacağı, birincisi ameliyat öncesi dönemde, ikincisi ameliyat sonunda ilaç verilmeden önce, üçüncüsü ilaç verildikten bir saat sonra, dördüncüsü ilaç verildikten 24 saat sonra olmak üzere toplam dört kez 3 ml kan örneğinin alınacağı ve bunların saklanarak araştırmalarda kullanılacağı kan alımı sırasında bir komplikasyon olursa bunun tedavi edileceği anlatıldı.

c) Araştırmanın yararları: Benim gibi koroner arter hastalığı nedeniyle pıhtılaşmayı azaltıcı ilaç kullanan ve koroner arter by pass operasyonu gereken hastalarda ameliyat sonrası dönemde kanamayı azaltıcı etkileri nedeniyle kullanılan traneksamik asit ve desmopressin asetat isimli etken maddeleri içeren ilaçların kanama üzerine olan etkilerini belirlemek ve kullanımlarını standardize etmek, kan ve kan ürünü kullanımını ve bunlara bağlı yan etkileri azaltmak, kanama nedeniyle ortaya çıkan tekrar ameliyat edilme ihtimalini azaltmak olduğu anlatıldı.

d) Araştırmanın herhangi bir yan etkisinin ve tehlikesinin olmadığı anlatıldı.

Ek 2'nin devamı

e) Araştırma yönteminde; ameliyatımdan önce, ameliyatım sırasında ve sonrasında sıradışı hiçbir uygulamaya tabi tutulmayacağım anlatıldı.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim.

3. Araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmacıya/doktora haber vererek araştırmadan çekilme hakkım olduğu söylendi.

4. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde hangi araştırmacıya nasıl ulaşabileceğimi biliyorum.

5. Araştırma sonuçlarının eğitim yada bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum.

6. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığını biliyorum.

Tarih :

Tanığın/Vekilin

Adı Soyadı:

İmzası :

Telefonu :

Hasta/Deneğin

Adı Soyadı:

İmzası :

Telefonu :

Aydınlatan Hekimin Adı Soyadı ve İmzası:

EK 3. TEZ ONAYI

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL
ARAŞTIRMALARI
DEĞERLENDİRME
KOMİSYONU**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ASSESSMENT OF THE
SCIENTIFIC RESEARCH
COMMITTEE**

Sayı : 298
Konu:

Tarih: 23.06.2010

Sayın; Arş.Gör.Dr.Doğuş HEMŞİNLİ
Kalp Damar Cer. Abd.

“Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Kullanan Koroner Arter Hastalarında, Koroner Arter Bypass Operasyonu Sonrası Traneksamik Asit ve Desmopressin Asetat Kullanımının Kanama Üzerine Olan Etkisi” başlıklı 2010/41 no’lu tez çalışmasının Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu üyeleri görüşleri doğrultusunda; yürütülmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Akif CİNEL
Başkan

Eki : 1 onay belgesi

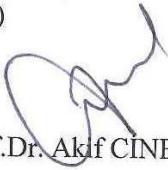
Ek 3'ün devamı

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL
ARAŞTIRMALARI
DEĞERLENDİRME
KOMİSYONU



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ASSESSMENT OF THE
SCIENTIFIC RESEARCH
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALARI DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
ONAY BELGESİ

<p>Çalışmasının Adı: "Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Kullanan Koroner Arter Hastalarında, Koroner Arter Bypass Operasyonu Sonrası Traneksamik Asit ve Desmopressin Asetat Kullanımının Kanama Üzerine Olan Etkisi"</p> <p>Çalışmacılar: Arş.Gör.Dr.Doğuş HEMŞİNLİ, Prof.Dr.Ali CİVELEK, Prof.Dr.Gamze ÇAN, Prof.Dr.S.Caner KARAHAN, Doç.Dr.Mehmet SÖNMEZ, Arş.Gör.Dr.Selçuk YAMAN</p> <p>Anabilim Dalı: Kalp Damar Cerrahisi Abd.</p>			
<p>Dosya No 2010/41</p>	<p>Toplantı Tarihi 21.06.2010</p>	<p>Toplantı No 2010/5</p>	<p>Karar No 2</p>
<p>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Akif CİNEL'in başkanlığında: "Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Kullanan Koroner Arter Hastalarında, Koroner Arter Bypass Operasyonu Sonrası Traneksamik Asit ve Desmopressin Asetat Kullanımının Kanama Üzerine Olan Etkisi" başlığını taşıyan tez/araştırma çalışmasının, yürütülmesine onay verilmesine Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliğiyle karar vermiştir. (21.06.2010)</p> <p style="text-align: center;">  Prof.Dr. Akif CİNEL </p> <p style="text-align: center;"> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Başkanı Genel Cerrahi Anabilim Dalı </p>			

EK 4. BAP ONAYI**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ****KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY****Rektörlük****Rector's Office****Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi**

Sayı / Ref : B.30.2.KTÜ.0.06.01/ 104

02/02/2010

Konu / Subj : Proje Davetiyesi Hk.

Proje adı : Asetilsalisilik asit ve Klopidoğrel Kullanan Koroner Arter Hastalarında Koroner Arter By Pass Operasyonu Sonrası Traneksamik Asit ve Desmopressin Asetat kullanımının Kanama Üzerine Olan etkisi

Sayın Prof.Dr. Ali CİVELEK,

Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP), öğretim üyelerimize sağladığı proje destekleri ile üniversitemiz araştırma kapasite ve becerisinin gelişmesi ve iyileşmesi için en önemli birimlerden biridir. Bu desteklerle, bilim literatürüne özgün katkılar sağlamak, ülkemizin öncelikli araştırma alanlarında araştırmalar yaparak teknoloji üretimine ve dolayısıyla rekabet gücüne katkıda bulunmak ve bölgemizin ve ülkemizin sosyo-ekonomik ve kültürel gelişimine katkılar sağlamak amaçlanmıştır.

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, yukarıda tanımlanan hedeflere erişebilmek için kısıtlı bütçe kaynaklarını etkin ve verimli bir biçimde kullanmak durumundadır.

Bu gerçek ışığında, üniversitemiz Bilimsel Araştırma Komisyonu görüşü ve ilgili idari birimlerin yaptıkları değerlendirmeler neticesinde yukarıda bilgileri verilen projenizin 10.000,00 TL ile desteklenmesi uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Prof.Dr. Orhan AYDIN
Rektör Yrd.
BAP Komisyonu Başkanı