

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TRANEKSAMİK ASİDİN LOKAL YA DA
SİSTEMİK UYGULAMASININ KALP
CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF KANAMA
MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. FÜSUN GİRGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TRANEKSAMİK ASİDİN LOKAL YA DA
SİSTEMİK UYGULAMASININ KALP
CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF KANAMA
MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FÜSUN GİRGİN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Fikret Maltepe

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e, eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Uzmanlık tezimin her aşamasında; gece-gündüz demeden, gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, bana bir araştırmannın projesinden son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve sabırla öğreten, danışman hocam Doç. Dr. Fikret Maltepe'ye ve bu dönemde gösterdikleri hoşgörülerinden ötürü değerli ailesine,

Tezimin gerek deneysel uygulamasında, gerekse yazım aşamasında; bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a, Prof. Dr. Eyüp Hazan'a, Prof. Dr. Baran Uğurlu'ya ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisinin öğretim üyeleri, asistanları, yoğun bakım hemşirelerine, bu çalışmaya verdiği sonsuz destek ve emeğiyle Uz. Dr. Fulya Yılmaz, Uz. Dr. Tuğba Güngör, Dr. Ebru Polat ve tezimde emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım, bende iz bırakan; tüm öğretim üyelerime, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri dostlarıma, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına, diğer bölümlerde görev alan ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm dostlarıma,

Hayatım boyunca desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme ve eşimin ailesine,

Hayatımın tüm zorlu aşamalarında gösterdiği benzersiz özveri ve anlayışıyla bana güç veren eşim Murat'a ve anestezi asistanı bir annenin zorluklarını göğüslemek zorunda kalan küçük kızım Azra'ya,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	5
I. KANAMANIN ÖNEMİ.....	5
II. HEMOSTAZ.....	6
II.1. Hemostazın Tanımı ve Basamakları.....	6
II.1.1.Primer Hemostaz.....	6
II.1.2.Sekonder Hemostaz.....	7
II.1.3.Fibrinolizis.....	9
III. KARDİYOPULMONER BYPASS'IN HEMATOLOJİK SİSTEME	
ETKİSİ	12
III.1.Hemodilüsyonun Etkisi	13
III.2.Yabancı Yüzeylerle Temasin Etkisi	13
III.3.Hipotermimin Etkisi.....	14
IV. TRANEKSAMİK ASİT.....	15
V. RİSK SKORLAMA SİSTEMİ.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	30

KAYNAKLAR	39
EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU.....	50
EK 2: HASTA TAKİP FORMU.....	52
EK 3: ETİK KURUL İZİN BELGESİ.....	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Risk faktörleri (Euroscore)	18
Tablo 2. Gruplara ilişkin demografik veriler ve preoperatif izlem parametreleri...	23
Tablo 3. Gruplara ilişkin intraoperatif ve postoperatif izlem parametreleri.....	24
Tablo 4. Grupların preoperatif ve postoperatif dönemdeki kan değerleri, koagülasyon parametreleri, ACT süreleri	25
Tablo 5. Postoperatif 3., 12., 24. Saatlerdeki Hb, Htc, ACT değerleri	26
Tablo 6. Postoperatif kanama miktarları ve kullanılan kan, kan ürünü sayıları....	27

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koagülasyon kaskadı	9
Şekil 2. Fibrinolizis.....	10
Şekil 3. Traneksamik Asidin kimyasal yapısı	15
Şekil 4. Kanama miktarlarının zaman içindeki dağılımı	27
Şekil 5. Postoperatif ilk 24 saatteki toplam kanama miktarı.....	28
Şekil 6. Postoperatif dönemde kullanılan kan ve kan ürünü miktarlarının gruplara göre dağılımı	29

KISALTMALAR

ACT :	<i>Activated Clotting Time</i> (Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı)
ADP :	Adenozin Di Fosfat
AKG :	Arteriyel Kan Gazı
ANH :	Akut Normovolemik Hemodilüsyon
BMI :	<i>Body Mass Index</i> (Vücut Kitle İndeksi)
DIK :	Dissemine İntravasküler Koagülasyon (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma)
EF :	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG :	Elektrokardiyografi
EUROSCORE :	<i>European System For Cardiac Operative Risk Evaluation</i> (Avrupa Kardiyak operasyon risk skorumlama sistemi)
ES :	Eritrosit Süspansiyonu
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FI02 :	<i>Fraction of Inspired Oxygen</i> (İnspiratuvar oksijen konsantrasyonu)
Hb :	Hemoglobin
Htc :	Hematokrit
INR:	<i>International Normalized Ratio</i> (Uluslar Arası Normalleştirilmiş Oran)
IMA :	<i>Internal Mammarian Arter</i>
KABG :	Koroner Arter <i>Bypass</i> Greftleme
KPB :	Kardiyopulmoner <i>Bypass</i>
KZ :	Kanama Zamanı

MI :	Miyokard İnfaktüsü
PAI :	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PF3 :	Platelet Faktör 3
POK :	Postoperatif Komplikasyon
PTZ :	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PZ:	Protrombin Zamanı
SVB :	Santral Venöz Basınç
SVO:	Serebrovasküler İskemik Atak
TA :	Traneksamik Asit
TDP :	Taze Donmuş Plazma
TEG :	Tromboelastografi
TFPI :	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> (Doku faktörü yolak inhibitörü)
TPA :	<i>Tissue Plasminogen Activator</i> (Doku plazminojen aktivatörü)
TT :	<i>Trombin Time</i> (Trombin zamanı)
VWF:	<i>Von Willebrand</i> Faktör
TXA2 :	<i>Tromboksan A2</i>
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Traneksamik Asidin Lokal ya da Sistemik Uygulamasının Kalp Cerrahisinde Postoperatif Kanama Miktarı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Dr. Füsün Girgin, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Traneksamik Asit (TA), kalp cerrahisi hastalarında postoperatif kanamayı ve kan transfüzyonu gereksinimini anlamlı derecede azaltır. Bu prospektif, randomize, çift kör çalışmanın amacı: kalp cerrahisini takiben sistemik (iv) veya topikal yolla uygulanan Traneksamik Asit'in postoperatif kanama üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

Çalışmaya; elektif koşullarda, ilk kez koroner *bypass* cerrahisi uygulanacak, 18 yaşından büyük toplam 60 hasta alındı.

Protamin uygulamasından sonra cerrahi bitiminde hastalar randomize olarak iki gruptan birisine dahil edildi. Grup 1(n=30)'e tek doz olarak 40 mg kg⁻¹ Traneksamik Asit intravenöz (iv) yoldan uygulandı ve perikardiyal kavite 100 mL serum fizyolojik ile yıkandı. Grup 2 (n=30)'de 100 mL serum fizyolojik içinde 2 gram (gr) Traneksamik Asit ile perikardiyal kavite yıkandı ve 100 ml serum fizyolojik iv yoldan uygulandı.

Hastalar Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'ne alındıktan sonra postoperatif 3., 12., 24. saatlerde hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ), protrombin zamanı (PZ), aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT)' nı içeren hematolojik parametreler, mediastinal tüp drenajı, kan ve kan ürünleri kullanımı kaydedildi. Hastalar kanamaya bağlı reoperasyon ve anlamlı yan etkiler açısından izlendi.

Kaydedilen bütün veriler her iki grupta da benzerdi. Postoperatif kan kaybı, kullanılan kan, kan ürünü ve hematolojik parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. İki grupta da hastaların hiçbirinde komplikasyon görülmedi, kanama nedeniyle reoperasyona gidilmedi.

Sonuç olarak; primer Koroner Arter *Bypass* Greftleme (KABG) cerrahisinde sistemik veya topikal Traneksamik Asit kullanımı anlamlı yan etki oluşturmaksızın postoperatif kanama, kan ve kan ürünü kullanımı açısından benzer etkilidir.

Anahtar kelimeler: Koroner Arter *Bypass* Greftleme (KABG), Traneksamik Asit, topikal, reoperasyon, kanama.

SUMMARY

Comparison of Local or Systemic Administration of Tranexamic Acid on Blood Loss in Cardiac Surgery

Dr. Füsün Girgin, Dokuz Eylül University, School of Medicine,
Department of Anesthesiology and Reanimation, IZMIR.

Tranexamic Acid decreases postoperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery significantly. The aim of this prospective, randomized, double-blind study was to compare the effects between systemic or topically administration of Tranexamic Acid following cardiac surgery.

60 patients aged over 18 years, undergoing primary non-emergent coronary bypass surgery were enrolled into the study.

At the end of surgery following administration of protamine sulfate patients were randomly allocated into one of the two groups. In group 1 (n=30) Tranexamic Acid 40 mg kg⁻¹ was given as a single dose intravenously and the pericardial cavity was irrigated with 100 ml of saline; in group 2 (n=30) pericardial cavity was irrigated with 2 grams of tranexemic acid diluted in 100 ml of saline and 100 ml saline was infused intravenously.

After the patient was transferred to the intensive care unit, at 3rd, 12th and 24th postoperative hours, hematologic studies including activated clotting time, hemoglobin, hematocrit, prothrombin time, partial thromboplastin time were measured, and the amount of mediastinal tube drainage and, blood and blood products used were recorded. The patients were followed to detect significantly adverse effects and reoperation for bleeding.

All recorded variables were similar in both groups. There was no statistically significant difference between the groups regarding, the amount of postoperative blood loss, amount of red blood cell and other blood product transfused and the hematologic studies performed. No significant complications were observed and no patient was re-explored for bleeding in both groups.

Conclusion: systemic or topical administered Tranexemic Acid has similar effects following primary Coronary Artery Bypass Graft (CABG) regarding postoperative bleeding and the use of blood and blood products with no significantly adverse effects.

Key words: Coronary Artery Bypass Graft (CABG), Tranexamic Acid, topical, re-operation, bleeding

GİRİŞ VE AMAC

Kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde, kardiyopulmoner *bypass* tekniği, ilk kez 1953 yılında *John H.Gibbon* tarafından uygulanmıştır (1,2,3). Bu teknik, kalbe yönelik birçok cerrahi girişimi olanaklı kılmakla birlikte, hekimlerin üstesinden gelmek zorunda kaldığı olumsuzlukları da beraberinde getirmiştir. Çalışan kalpte ve/veya normotermik kardiyopulmoner *bypass* tekniği gibi alternatif teknikler uygulamaya girmiş olsa da, geleneksel KPB kullanımı uzun yıllardan beri tercih edilen yöntem olmuştur (4,5,6,7,8).

Kardiyopulmoner *bypass*'ın istenmeyen etkilerinin başında peroperatif aşırı kanamalar gelmektedir. Olguların % 5-25'inde, postoperatif kanama hayatı tehdit edecek boyutlara ulaşabilmektedir (9). İntraoperatif ve erken postoperatif kanamaların, % 75-90'ının cerrahi teknikten kaynaklanmakta olduğu bildirilmişse de (10), reoperasyona alınan hastaların % 50-80'inde kanama açısından cerrahi bir odak tesbit edilememektedir (9,11,12). Günümüzde, KPB sonrası aşırı kanamanın yanı sıra, kan transfüzyonlarıyla ilişkilendirilmiş komplikasyonlar da postoperatif morbiditeyi arttırmaktadır (1,13,14,15).

Kalp cerrahisindeki kanamaların nedeni multifaktöriyeldir. En belirgin faktörler; trombositopeni, edinsel trombosit disfonksiyonu, pıhtılaşma faktörlerinde kayıp, serbest heparin düzeyinin yüksek olması, artmış fibrinolizis ve *bypass* süresidir (10,11,12,16,17,18). Pıhtılaşma faktörlerinin dilüe olması, aşırı protamin uygulanması (19), hipotermi ve asidoz da diğer etkili faktörlerdir (10).

Kanamaların miktarının artmasıyla devreye giren fazla kan ve kan ürünü kullanımı; ayrıca hastaya maddi olarak da ek yük getirmektedir (15,20,21). Homolog kan ürünleri transfüzyonu; kanamaya bağlı koagülasyon anormalliğini, eritrosit kaybını ve hipovolemiyi düzeltebilmesine karşın, transfüzyonla ilişkili reaksiyon ve enfeksiyon riski taşır (22). Kanamanın azaltılması, transfüzyon komplikasyonlarından doğacak birçok olumsuzluğun engellenmesini sağlar (19,23,24).

Kalp cerrahisindeki kanamaların % 25-45'inden fibrinoliz sorumlu tutulmaktadır (11,12). Peroperatif kan kaybını ve transfüzyon gereksinimini azaltabilmek amacıyla doğal ya da sentetik birçok antifibrinolitik ajan kullanılmıştır (25,26,27). Literatürde antifibrinolitik ajanların kullanımı ve uygulanma yöntemleriyle ilgili farklı görüşler mevcuttur (19,20,28,29,30,31).

Kalp cerrahisinde etkin bir kanama kontrolü için hemostazın, KPB'nin hemostaz üzerine etkilerinin ve kanamayı azaltan tedavi stratejilerinin iyi bilinmesi gerekir (15).

Bu çalışmada; koroner arter *bypass* greftleme cerrahisi uygulanan hastalarda, traneksamik asidin sistemik ve topikal kullanımının; ameliyat sonrası kanama, kullanılan kan ve kan ürünleri miktarı açısından etkileri karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

I.KANAMANIN ÖNEMİ

Kalp cerrahisindeki kanamalar; cerrahi alanın kalp ve damar sistemi olması nedeniyle, diğer cerrahi branşlardaki kanamalardan ayrı bir öneme sahiptir (15). Kan kaybı olasılığı yüksektir ve oluştuğu takdirde ani gelişen hemodinamik kötüleşme veya anemi sonucu oksijen transportunda bozulmaya, yetersiz doku perfüzyonuna ve geri dönüşü zor vital organ yetmezliğine neden olur (32).

Kardiyopulmoner *bypass* ile yapılan kalp cerrahisinde hastaların %5-7'sinde ilk 24 saatte ortalama iki litrenin üzerinde kanama ortaya çıkmaktadır (13,33). Kanama miktarı kardiyak cerrahide ekip ve merkezlere göre değişiklik gösterebilir de, cerrahiye takiben ilk bir saat içinde $\geq 10\text{mL/kg}$, ilk üç saatte toplam $\geq 20\text{mL/kg}$, ya da bir saat içinde 300 mL'nin üzerinde drenaj olması, aşırı kan kaybı olarak kabul edilir ve cerrahi açıdan anlamlılık taşır (34).

Postoperatif dönemde; cerrahi kaynaklı olduğu öngörülen, ya da beklenenin üstünde ani ve/veya ciddi bir kanama yeniden operasyon gerektirir. Yeniden operasyon kriterleri; ilk saatte $\geq 500\text{mL}$, takip eden ilk iki saatte $\geq 400\text{mL/saat}$, ilk üç saatte $\geq 300\text{mL/saat}$, ilk dört saatte toplam $\geq 1000\text{mL}$, ilk beş saatte $\geq 1200\text{mL}$ kanama olarak belirlenmiştir. Ani kanama ve/veya bu kanamaya bağlı tamponat gelişmesi durumunda da reoperasyon kararı verilir (35,36,37).

Hastaların %2-7'si postoperatif erken dönemde kanama nedeniyle yeniden cerrahi girişime ihtiyaç duymaktadır (9,12,38). Yeniden operasyona alınan hastalarda ise mortalite oranı % 8-26'lara çıkmaktadır (39). Postoperatif kanamalar, cerrahi ya da hemostatik nedenlerden kaynaklanabilir. Kanamanın sebebi araştırılırken, karakteristik özellikleri göz önüne alınmalıdır. Cerrahi kanamalar; kesi alanlarında görülmekle birlikte, sınırlı bir bölgeyi ilgilendiren kanamalardır. Hemostatik sistemle ilgili kanamalar; intravasküler kataterlerin giriş yerleri ve cerrahi kesi alanlarından sızıntı tarzında kanamanın yanısıra, vücudun herhangi bir bölgesinde peteşi, purpura görüntüsünde cilt lezyonu veya hematüri olarak kendini gösterir (15).

II.HEMOSTAZ

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 faktörünün aracılığı ile fibrin tıkaçının meydana gelmesinden oluşur (40,41,42).

a.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)*, *Prostasiklin*, 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, vazokonstrüksiyon ile başlar. Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelene damarda oluşan

vazokonstrüksiyon, o damarda kan akımının yavaşlamasına neden olur. Vazokonstrüksiyon; alfa adrenerjik sistem, endotel kaynaklı endotelin ve trombositlerden sağlanan *Tromboksan A2 (TXA2)* ile oluşur (43,44).

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. Trombosit aktivasyonu, trombosit yüzeyinde bir fosfolipit kompleksinin belirmesine neden olur. Bu kompleks, pıhtılaşmanın intrensek yolunda kalsiyum ile pıhtılaşma faktörlerinin bağlanmaları için uygun bir yer oluşturur. Yapışma ve salınım safhalarını trombosit kümeleşmesi izler. Adenozin di fosfat'ın 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. 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 (40,41,44).

b.Sekonder Hemostaz

Doku hasarlanmasını takiben, monositler, endotel hücreleri ve endotel altından açığa çıkan doku faktörü aracılığıyla, koagülasyon sistemi ekstrensek yoldan aktive edilmiş olur.

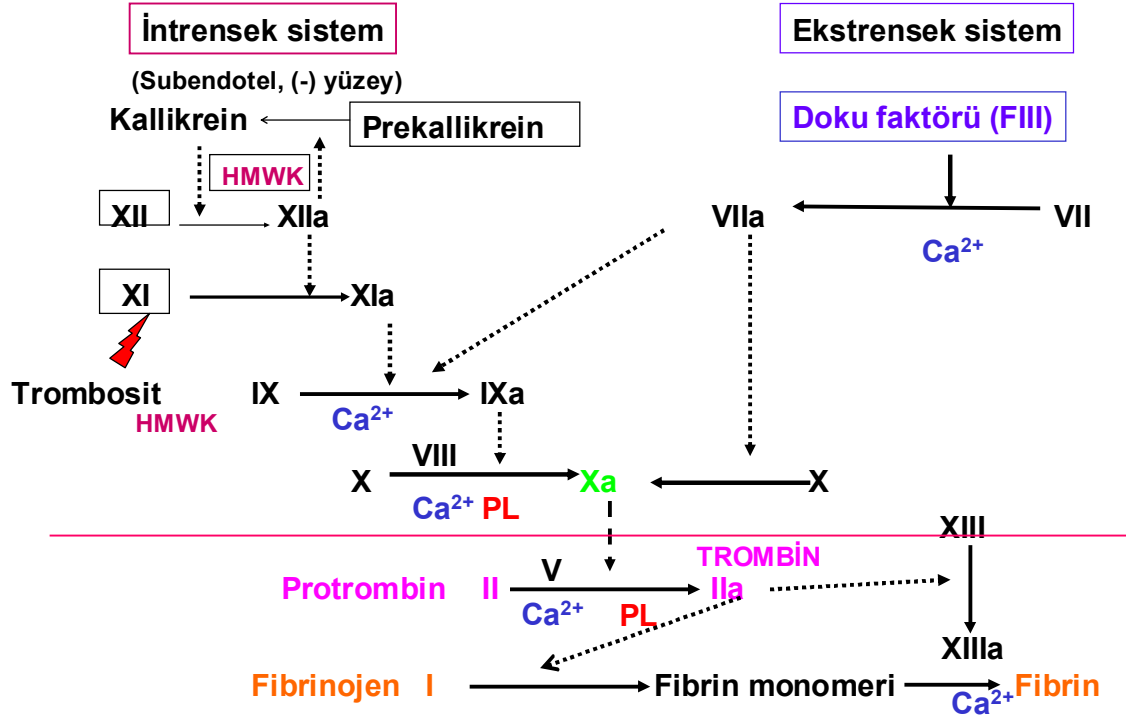
Doku faktörü, ekstrensek yolun ilk basamağı olan FVII'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks ortak yolaktaki FX'u aktive eder. (Koagülasyon sisteminde, ekstrensek yol aracılığıyla ortaya çıkan az miktarda trombin, intrensek yoldaki faktör XII'yi aktive ederek koagülasyonu kuvvetlendirir). İntrensek yol, vasküler travmayı takiben endotel bütünlüğü bozulmuş herhangi bir yüzey ile FXII'nin aktivasyonu sonucu devreye girer. İntrensek yolun

aktivasyonu ile fibrin ağının oluşumunu sağlayan bir dizi kimyasal olay başlar. Faktör XII'nin aktivasyonunu sırasıyla, FXI, FIX, FVIII ve son olarak da FX'un aktivasyonu izler.

Faktör X koagülasyonun ortak yolunda ilk adımdır. Koagülasyonun asıl başlatıcısı, ekstrinsek yolaktır. İntrensek yolak ise koagülasyonun şiddetini güçlendirmektedir. Gerek FVII, gerekse de FVIII ile aktive olmuş FX, 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 FX'un, kalsiyum, FV, trombosit fosfolipidi eşliğinde, protrombini trombine dönüştürmesi, trombinin de fibrinojeni fibrine çevirmesi olarak özetlenebilir (42,43,44,45). Pıhtılaşma mekanizması, şekil 1'de koagülasyon kaskadı adı altında şematize edilmiştir (40).

KOAGÜLASYON KASKADI



HMWK: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen, PL: Fosfolipit

Şekil 1. Koagülasyon kaskadı (40)

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.

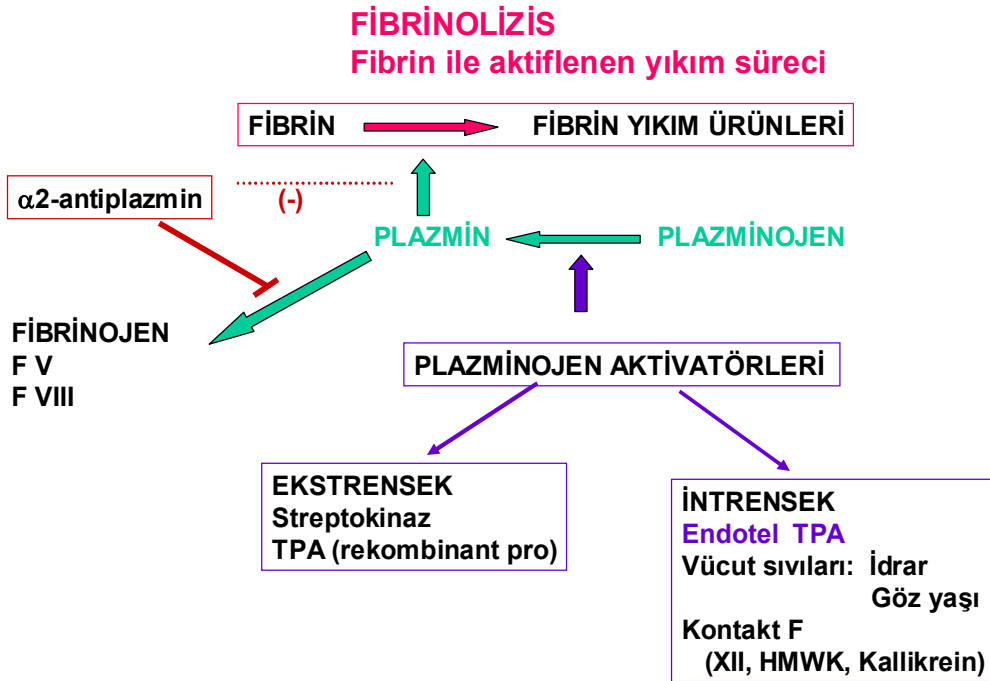
c. Fibrinolizis

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 (intrinsek 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, FV, FVIII'i parçalar. Fibrinin yıkılmasıyla fibrin yıkım ürünleri oluşur (Şekil 2).

Doku plazminojen aktivatörleri, plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) 1 tarafından, dolaşan plazmin ise alfa 2 antiplazmin ve alfa 2 makroglobulin tarafından inaktive edilir. Bu durum fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin aşırı yıkımını önler.



TPA: Doku Plazminojen Aktivatörü, **HMWK:** Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen

Şekil 2. Fibrinolizis (41)

Koagülasyon sistemi aktive olduğunda koruyucu mekanizmalar devreye girer. Koagülasyon ile fibrinolizis arasında yakın bir ilişki vardır. Fibrinolitik sistemler koagülasyonla birlikte stimüle olmaktadır. Örneğin FXII 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 koagülasyona bağımlı (sekonder fibrinolizis), hem de koagülasyondan bağımsız (primer fibrinolizis) olarak gerçekleşir.

Primer fibrinolizis, dolaşımdaki plazminojenin plazmine direk aktivasyonunu içerir. Koagülasyondan 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, koagülasyonun son ürünü olan fibrine karşı yüksek affinitesi vardır (40,41).

Fibrinolizis; damar içinde, venöz trombozide olduğu gibi lokalize veya dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) da 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. Koagülasyon 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 (40,41).

Pıhtı erimesi, pıhtı oluşmasını aştığında kompanse edilemeyen hiperfibrinolitik bir durum meydana gelir. Bunun sonucunda kanamalar görülür. Yetersiz heparinizasyon sonucu pompa yüzeylerinde koagülasyona bağlı pıhtılaşma faktörleri aşırı azalır ve tükenirse KPB'ı takiben hastalarda hiperfibrinolizis ve kanama görülür (33).

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 koagülasyon zincirinde intrinsek yolu aktifleştirir. Ayrıca KPB sırasında kanın mediyastinal dokularla teması ve cerrahi travma, ekstrinsek yolun aktifleşmesine sebep olarak trombin oluşmasını sağlar. Faktör XII temas aktivasyonu, trombin, hipotermi, endotel hücre harabiyeti ve kanın mediyastinal dokularla teması fibrinolitik sistemin aktive olmasına sebep olur (13,46).

Antikoagülasyon için kullanılan heparin ve daha az oranda heparin antidotu protamin moleküllerinin, hem koagülasyon sistemi hem de trombositler üzerinde baskılayıcı etkileri

vardır (47). Kardiyopulmoner *bypass* sırasında, yüksek doz standart heparin ile antikoagülasyon sağlanmasına rağmen trombin oluşumu engellenemez. Artmış trombin fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşmesini sağlar. Trombin; FV, FVIII, FXIII 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 fibrinolizis'i başlatır. Plazmin, fibrinojen ve fibrin monomerlerini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür ve dolaşımdaki FV ve FVIII'i inaktive eder (48,49).

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 (33).

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 (15).

III. KARDİYOPULMONER *BYPASS*'IN HEMATOLOJİK SİSTEME ETKİSİ

Koroner *bypass* cerrahisi, tüm dünyada erişkinler arasında en sık uygulanan kardiyak cerrahi prosedürlerdendir. 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 bir cihaz (KPB pompası) ile kan dolaşımı devre dışı bırakılarak gerçekleştirilir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı,

dolaşımın KPB pompasıyla sürdürüldüğü bu duruma *ekstrakorporeal* dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner *bypass* denir (50). 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 (51).

Kardiyopulmoner *bypass*'a bağlı hemostatik sistemdeki anormallikler; koagülasyon sisteminin aktivasyonuna, hemodilüsyona ve tüketim koagülopatisine bağlıdır. Heparinize kanın, KPB sırasında perfüzyon sistemindeki yabancı yüzeye ve damar dışı endotelize olmayan cerrahi kesi alanlarıyla sürekli teması sonucu koagülasyon sistemi aktive olur. Cerrahi kesi alanı, ekstrinsek koagülasyon sistemini aktive ederken, perfüzyon sistemi intrinsek yolu aktive ederek trombotik bir aktivasyon başlatır (15).

a) Hemodilüsyonun etkisi:

Kardiyopulmoner *bypass*'da, devrelerdeki havanın çıkarılması amacıyla kullanılan solüsyonlar, vucuttaki kan ile karışınca ciddi bir hemodilüsyon meydana gelir. Hemodilüsyona bağlı olarak hematokrit değerleri %22-25'e düşer (51). Bu durum tüm kan komponentlerini (Eritrosit, trombosit, pıhtılaşma faktörleri vb.) etkiler. *Bypass* bitiminde, hematokrit değerleri normale getirilerek volüm fazlalığı Santral Venöz Basınç (SVB) ölçümleriyle dengelense de, plazma içeriği ameliyat öncesi dönemle aynı kalmaz. Özellikle trombosit ve pıhtılaşma faktörleri azalmıştır. Plazma proteinlerinin, pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin cerrahi sahadan kayıplarının yanı sıra, *ekstrakorporeal* yüzeylere yapışmaları, dolaşımdaki miktarlarının daha da azalmasına neden olarak kanamayı arttırır (52).

b) Yabancı yüzeylerle temasın etkisi:

Yabancı yüzeye temas sonucu aktive olan trombositlerde, degranülasyon meydana gelmekte; trombositler, subendotelial dokuya, KPB hatlarına, dolaşımdaki 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* pompası'nın devrelerindeki kanın, oksijenatörde hava kabarcıkları ile, cerrahi alandaki kanın ise aspiratör ile teması koagülasyon faktörlerinde mekanik hasar ve yapı bozuklukları oluşturabilir (52).

Kardiyopulmoner *bypass* hatlarının yüzeyleri ile uzun süreli temas, FXII'nin aktifleşmesine neden olur. Bu olay intrensik yoldan pıhtılaşma mekanizmasını tetiklerken, prekallikreinin kallikreine ve yüksek molekül ağırlıklı kininojenin bradikinin'e 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 *bypass*'a 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. Bu şekilde tetiklenen fibrinolizis, genellikle ciddi problem oluşturmaz. Literatürde lökosit sayısı yüksek olan hastalarda, kardiyopulmoner *bypass* sonrası ilk 24 saatte daha fazla drenaj olduğu bildirilmiştir (53).

c)Hipoterminin etkisi:

Kardiyopulmoner *bypass* ' da dokunun iskemiye toleransını arttırmak için 27-28°C'lik hipotermi uygulaması yapılır. Çünkü vücut ısısının her 10°C azaltılması metabolik oksijen gereksinimini yarı yarıya düşürür. Hipotermi, bu olumlu etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılır. Hipotermi, koagülasyon sistemini beş farklı yolla etkiler;

1- Splanknik dolaşımında trombosit göllenmesi olur.

2- Geçici trombosit disfonksiyonu meydana gelir. Trombositlerin biçimi değişir, yapışkanlığı artar, *ADP* ile oluşan agregasyonu inhibe olur, tromboksan ve prostasiklin 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.

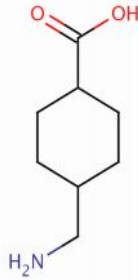
4- Koagülasyon faktörlerini aktive eden enzimatik bölünmenin hızı yavaşlar (her 1°C de %7 azalır).

5-Hipotermi fibrinolizisi artırır. Vasküler endotelde hipoterminin oluşturduğu hasar tromboplastin salınımına yol açar. Bu da fibrin formasyonunu teşvik ederek fibrinolizisi aktive eder.

Hipotermide, enzimatik olayların yavaşlaması, antikoagülan etkinin uzaması gibi istenen etkiler oluşturulurken, ameliyat çıkışında hastanın yetersiz ısıtılması, pıhtılaşmanın da yetersiz kalmasına neden olabilir (32). Bu nedenle vücut ısısı 35°C nin altındaki hipotermik hastalar hemostatik etkilenmenin azaltılması için ısıtılmalıdırlar (51).

IV. TRANEKSAMİK ASİT (C₈H₁₅NO₂)

Traneksamik Asit (*trans-4-aminomethylcyclohexane-1-karboksilik asid*), yaklaşık 157 dalton moleküler ağırlığa sahip sentetik bir lizin analogudur.



Şekil 3. Traneksamik Asid'in kimyasal yapısı (65)

Kardiyopulmoner *bypass* sonrası kan kaybını azalttığı ilk kez 1988 yılında bildirilmiştir (65). Traneksamik Asit, plazminojen molekülü üzerinde lizin bağlayan kısmı bloke ederek, fibrin yüzeyindeki lizin rezidüleriyle, plazminojen ve plazmin ağır zinciri arasındaki etkileşimi kompetitif olarak inhibe eder. Fibrin pıhtısını, fibrinojeni, FV, FVIII'i de içine alan diğer plazma proteinlerini azaltır (11,20,21,25,31).

Plazma yarı ömrü 80-120 dk dır (66). İntravenöz uygulamadan sonra sadece %3'ü proteine bağlanır ve büyük kısmı vücutta metabolize edilmeden (yaklaşık %90) böbrekler

yoluyla 24 saat içinde atılır. Böylelikle, idrar yollarında ürokinaz veya doku plazminojen aktivatörleri tarafından indüklenen bir hiperfibrinoliz durumu söz konusu olduğunda hemostatik etkisini gösterebilir (66).

Traneksamik Asit plazmini inhibe ederek, trombosit yüzeyindeki glikoprotein 1b reseptörleri üzerine plazminin etkisini azaltır. Trombinin oluşturduğu, trombosit aktivasyonunu engeller. Böylece KPB sırasında ve sonrasında trombosit fonksiyonları korunur (1,25). Fibrinolitik aktivite artışının kanamalardan sorumlu olduğu cerrahilerde (kalp cerrahisi, portakaval şant, prostatektomi, nefrektomi, mesane cerrahisi) hemostatik hastalıklarda (ablasyo plasenta, hepatik siroz, neoplastik hastalıklar, genitoüriner sistemin polikistik hastalıkları) kullanıldığında kanamayı azaltmaktadır. Hiperfibrinolizise bağlı hemoraji tedavisinde (DIK'in eşlik etmediği) etkilidir (67).

Kaolin veya *cellite* yöntemle bakılan ACT değeri üzerine aprotininde olduğu gibi herhangi bir etkisi söz konusu değildir ve ölçüm sonuçlarını değiştirmez (68).

Aprotinin gibi TA de topikal kullanıma uygundur (67).

Yurt dışında kullanımı için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: *Food and Drug Administration*), Türkiye'de kullanımı için Sağlık Bakanlığı onayı vardır. Oral kullanımında bulantı ve/veya kusmaya, hızlı iv enjeksiyonunda ise hipotansiyona neden olabilir. Koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki denge üzerine etkili olduğu için teorik olarak koagülasyon ve trombozis riski içermesine rağmen, bugüne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir komplikasyon artışına rastlanmamıştır. Literatür bilgileri; mortalite, miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu, pulmoner embolizm ve renal disfonksiyon üzerinde TA kullanımının herhangi bir risk artışı yaratmadığını, bunun yanı sıra hastanede kalış süresinde anlamlı azalma oluşturduğunu bildirmektedir (69).

V. RİSK SKORLAMA SİSTEMİ

Kalp cerrahisinde hastanın ameliyata bağlı kaybedilme riskini tahmin etmeye yarayan çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir (*Parsonnet*, *Euroscore*, *Cleveland Clinic* ve *Ontorio Province Risk* skorlama sistemleri). Bu sayede, hastanın ameliyat olarak ne kadar

risk aldığı belirlenebilmekte, çeşitli merkezler ve cerrahi ekiplerin performanslarını karşılaştırmalı olarak değerlendirmek olanaklı hale gelmektedir .

Risk skortlama sistemleri, yalnızca operatif mortalite ile ilgili değil, morbidite, hastanede kalış süresi ve hastane maliyeti hakkında da fikir edinmemizi sağlar. *Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)*, en yaygın kullanılan skortlama sistemlerinden biri olup, 8 Avrupa ülkesindeki 128 hastanede, yaklaşık olarak 20.000 ardışık hastada, 97 adet risk faktörünün değerlendirilmesi ile yapılmıştır (70,71). *Euroscore* risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (71).

Tablo 1. Risk Faktörleri (Euroscore) (71).

HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER		
Yaş	60 yaşın üstünde her 5 yaş için 1 puan ilave	
Cinsiyet	Kadın	1
Kronik Akciğer Hastalığı	En az 3 aydır bronkodilatör ya da steroid kullanıyor olması	1
Ekstrakardiyak Arteriyopati	%50'nin üzerinde karotis lezyonu, geçirilmiş veya kalp ameliyatı sonrasında planlanan abdominal aorta, karotis ya da periferik damar operasyonu, radyolojik tanı	2
Geçirilmiş Kardiyak Operasyon	Perikardın açılmasını gerektiren	3
Serum Kreatinin	>2.26 mg/dl	2
Aktif Endokardit	Hasta kalp ameliyatına alınır iken hala daha 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
KARDİYAK FAKTÖRLER		
Unstabil anjina	Ameliyathaneye geldiğinde istirahat ağrısı nedeniyle intravenöz vazodilatör alıyor olması	2
Sol ventrikül Disfonksiyonu	Ejeksiyon Fraksiyonu %30-%50 arasında	1
	Ejeksiyon Fraksiyonu <%30	3
Son 90 gün içindeki Miyokard infarktüsü		2
Pulmoner Hipertansiyon	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı >60 mmHg	2
OPERASYONLA İLGİLİ FAKTÖRLER		
Acil Operasyon	Başvurduktan sonra, bir sonraki iş günü başlamadan ameliyat	2
İzole Bypass Dışında Kalp Ameliyatı	Bypass 'a ek kalp operasyonu	2
Miyokard infarktüsü, VSD		4
Torasik Aorta Cerrahisi	Asendan, arkus ya da desendan aort patolojilerine girişim	3

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

GEREC VE YÖNTEMLER

Prospektif, randomize ve çift kör olan bu klinik çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun onayı ve hastaların bilgilendirilmiş onamlarının alınmasından sonra yapılmıştır.

Elektif şartlarda, ilk kez koroner arter *bypass* greftleme operasyonu planlanan, 18 yaşından büyük, toplam 60 hasta çalışmaya alındı.

Kronik renal yetersizliği (plazma kreatin düzeyinin >2 mg/dL olması), hepatik disfonksiyonu (aktif hepatit, siroz), pulmoner emboli hikayesi, derin ven trombozu, serebrovasküler hasarlanma, alerji ve hematolojik bozukluk öyküsü olan hastalar, son bir hafta içinde fibrinolitik veya antiplatelet tedavi görenler çalışma kapsamına alınmadı. Operasyon bitiminde intraaortik balon pompasına gereksinim gösteren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Olguların preoperatif değerlendirilmesinde; hastaların tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, boy, ağırlık, yaş), yandaş hastalık varlığı, ejeksiyon fraksiyonu yüzdesi, *Euroscore* puanlamaları, kan değerleri (hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı), koagülasyon parametreleri (PZ, PTZ, INR oranı), ACT ölçümleri kaydedildi.

Operasyon salonuna alınan hastalara; non invaziv kan basıncı, EKG ve *Pulse* Oksimetreyi içeren standart monitorizasyonun ardından yüz maskesi ile (6L/dk oksijen) preoksijenasyon uygulandı. Sol bazilik venden 16 gauge (G) branül ile damar yolu açılarak, sedasyon amacıyla 1 mg midazolam (Demidazolam, Dem Medikal ve Eczacılık, 5 mL ampul mL=1mg) intravenöz (iv) uygulandı.

Anestezi induksiyonu; 2-5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil (*Fentanyl citrate*, Abbott, 10 mL ampul mL=0.05mg), 3-4 mg kg^{-1} tiyopental (Pental Sodyum, 1 gr *Tiopental sodyum* enjektabl flakon İ.E.Ulugay) veya 0.2-0.3 mg kg^{-1} etomidat (Etomidat lipuro, İrengün, 10 mL ampul mL=0.2 mg) ve 1 mg kg^{-1} rokuronyum (Esmeron, Rokuronyum Bromür 5 mL enjektabl flakon mL=10 mg Organon) ile sağlandı. Entübasyondan sonra mekanik ventilatörde (Narkomed OR Data Manager) 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 + hava karışımı içinde %1-2 ekspiratuvar konsantrasyonda *Sevofluran* ve gereğinde iv yoldan uygulanan 2-5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil ile sağlandı. İndüksiyon sonrası sol radial artere 18G / 20G branül yerleştirilerek

invaziv arter monitorizasyonu, sağ vena jugularis internaya 3 yollu santral venöz basınç (SVB) kateteri (Braun Certofix 7F) yerleştirilerek SVB monitorizasyonu yapıldı. Sürekli olarak kan basıncı ve SVB değerleri izlendi. Rektal ısı monitörizasyonu yapıldı.

Heparinizasyondan önce arteriyel kan gazı (AKG) (Stat Profil M Nova Medikal X) ve ACT (Hemacron 401) değerlerine bakıldı. Kardiyopulmoner *bypass* öncesi 300 ünite/kg heparin (Nevparin, Heparin sodyum 5mL flakon Mustafa Nevzat İlaç Sanayi mL=5000 ünite), 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* sırasında anestezi idamesi iv yoldan uygulanan; 1-2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil, 0.02-0.03 mg kg^{-1} midazolam ve gereklikçe 0.2-0.5 mg kg^{-1} 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 (rektal ısı=34-35°C) için hastalar ısıtıldı. Kardiyopulmoner *bypass*' dan ayrıldıktan sonra ventilasyon; 8 mL/kg tidal volüm, % 100 İnspiratuar Oksijen konsantrasyonu, 12-15/dk sıklığında devam ettirildi. *Bypass* öncesi uygulanan heparinin 100 ünite =1 mg'na karşılık 1-1,3 mg (iv) protamin (Protamin HCL Onko ilaç Sanayi AŞ. 5mL ampul mL=1000 ünite) ile 15 dakikada antagonizasyon gerçekleştirildi. Gereksinim halinde ek doz 0.5-1 mg kg^{-1} iv protamin tekrarlanarak ACT değerinin 80-120 sn aralığına dönmesi sağlandı. Yeterli antagonizasyonun sağlanmasından sonra olgular, çalışmaya dahil olmayan, (çalışma protokolü hakkında bilgilendirilmiş) bir anestezi hekimi tarafından, randomizasyonla (tombala yöntemi) oluşturulan iki gruptan birine dahil edildi. Çalışma ilacının uygulaması da aynı anestezi hekimi tarafından yapıldı. Sternumun kapatılmasından önce mediastinal ve torasik drenler klempe edilerek;

I.Gruba; 100 mL'lik karışım (40 mg kg^{-1} TA+salin) iv yoldan infüzyonla (15 dk) verildi. Perikardiyal kavite ve mediastinal dokular 100 mL serum fizyolojik ile yıkandı.

II.Gruba; 100 mL serum fizyolojik iv yoldan infüzyonla (15 dk) verildi. Perikardiyal kavite ve mediastinal dokular 100 mL'lik karışım (2 gr TA+salin) ile yıkandı.

Aortaya yerleştirilen kanül çıkarıldıktan sonra, AKG ölçümlerinde Hb=<9 mg/dL nin altında olan hastalara ES transfüze edildi (25). Her iki grupta da sternotominin kapatılmasından sonra mediastinal ve torasik drenlerin klempleri tekrar açıldı.

Yoğun bakım ünitesine çıkmadan önce hastaların; KPB süresi, *Cross Clemp* süresi, uygulanan toplam heparin dozu, *bypass* yapılan damar sayısı, *Internal Mammarian Arter (IMA)* kullanımı, protamin uygulanmasından sternumun kapanmasına kadar geçen süre (kapanma süresi) gibi değişkenleri kaydedildi.

Hastalar operasyon bitiminde, entübe halde YBÜ' ne 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. Yoğun bakımda; hastaların Hb, Htc değerleri, trombosit sayıları, koagülasyon parametreleri (PZ, PTZ, INR), ACT süreleri kaydedildi.

Yoğun bakımdaki takipleri sırasında; ACT değerleri normal sınırlarda olmasına rağmen sızıntı tarzında kanaması olan ve trombosit sayısı <100.000 olan hastalara trombosit süspansiyonu (51), PZ değeri uzun (kontrol değerinin 1.2 katı) olan hastalara taze donmuş plazma (TDP) verildi (72). Verilen ES, TDP, trombosit süspansiyonu sayısı ünite (U) cinsinden kaydedildi.

Ameliyathaneden yoğun bakıma geliş 0. saat kabul edilerek mediastinal kanama miktarları (ilk 3 saat, 3-12. saatler arası, 12-24. saatler arası, ilk 24 saat boyunca toplam), kullanılan kan, kan ürünü sayısı, postoperatif dönemde klinik olarak saptanabilen komplikasyonlar (Miyokard İnfaktüsü, Tromboemboli, Serebrovasküler İskemik Atak (SVO), kanama vb.) ve reoperasyona giden hastalar (reoperasyon sebebi belirtilerek) kaydedildi.

Yoğun bakımda entübe olarak izlenen hastalar, rutin tedavi ve bakımları yapıldıktan sonra ekstübasyona uygunluk kriterleri içinde mekanik ventilatörden ayrıldı (73).

Göğüs tüplerinden, 8 saat süreyle 100 mL nin altında seröz renkte drenaj olması durumunda hastaların göğüs tüpleri çekildi (74).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 programından yararlanıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda parametrik veriler için *student t* testi, parametrik olmayan veriler için ki- kare testi kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama \pm Standart sapma (Ort \pm ss) olarak verildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 54 erkek ve 6 bayan hasta katıldı. Bayan hastaların sayısı her iki grupta eşitti. Grup 1 deki hastaların % 56.6' sını Diabetes Mellitus , %50'si Hipertansiyon, grup 2 deki hastaların %40'ını Diabetes Mellitus, %60.3'ü Hipertansiyon hastasıydı. Her iki grupta 1'er tane Kronik Obstrüktif Akciğer hastası vardı.

Yaş ortalamaları ve Vücut Kitle İndeksi (BMI) değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.303$, $p=0.206$).

Hastaların preoperatif dönemde yapılan sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) ölçümlerinin ortalamaları, Grup 2 de grup 1' e göre daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.135$).

Preoperatif risk değerlendirilmesi amacıyla hastaların Euroscore puanları hesaplandı. Hastaların ortalama Euroscore değerleri eşliğinde çoğunlukla düşük-orta risk grubunda yer aldıkları görüldü. Her iki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında preoperatif risk değerlendirilmesi açısından gruplar arasında, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.136$). Gruplara ilişkin demografik veriler ve preoperatif izlem parametreleri Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Gruplara ilişkin demografik veriler ve preoperatif izlem parametreleri

	Grup 1(n=30) (Ort±ss)	Grup 2(n=30) (Ort±ss)
Yaş (yıl)	61±9.2	63,3±7,5
Cinsiyet (E/K)	27/3	27/3
Vücut kitle indeksi (BMI)	26,1±2,52	25,8±2,66
EF (%)	43,3±9,5	47,5±11,7
Euroscore	2,7±1,8	2,9± 1,5

E/K: Erkek/Kadın, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu

Operatif verilerden; *Bypass* yapılan damar sayısı, KPB süresi, kapanma süresi (protamin ile antagonizasyondan sternum kapatılmasına kadar geçen süre) açısından iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.207$). *Cross Clemp* süresi grup 1'de yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.648$).

Kullanılan heparin ve protamin miktarı, grup 2 de, grup 1'e oranla daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.592$, $p=0.397$).

Tüm hastalarda İMA grefti kullanıldı.

Hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi ve hiçbir hasta kanama ya da başka sebeple reoperasyona gitmedi.

Postoperatif dönemde hastaların entübe kalış süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri, taburculuk süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Gruplara ilişkin intraoperatif ve postoperatif dönemdeki izlem parametreleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Gruplara ilişkin intraoperatif ve postoperatif izlem parametreleri

	Grup 1(n=30) (Ort±ss)	Grup 2(n=30) (Ort±ss)
Bypass yapılan damar sayısı	3,1±1,1	3,1±0,8
Cross Clemp süresi (dk)	69±25	62±27
KPBS (dk)	80,4±32	77,3±19,2
Kapanma süresi (dk)	38,1±5,1	39,5±4,3
Heparin miktarı (mg)	232±25	238±35
Protamin miktarı (mg)	305±60	312±53
İMA kullanımı	30/30	30/30
POK gelişimi (MI, VTE, SVO, Kanama)	0	0
Reoperasyon sayısı	0	0
Entübe kalış süresi (sa)	12.6±3.4	13.1±4.1
YBÜ'de kalış süresi (sa)	26.9±3.8	28.8±2.2
Taburculuk süresi (gün)	7.3±2.8	8.1±1,9

KPBS: Kardiyopulmoner *bypass* süresi, **İMA:** *Internal Mammarian Arter*, **MI:** Miyokard İnfarktüsü, **SVO:** Serebrovasküler iskemik atak, **VTE:** Venöz tromboemboli, **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi.

Preoperatif dönemdeki Hb, Htc değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.208$). Preoperatif ve postoperatif dönemde kaydedilen trombosit değerleri, grup 1 de grup 2'ye kıyasla daha yüksek olmasına rağmen gruplar

arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.158$, $p=0.178$). Preoperatif dönemde PTZ değerleri, grup 1 de grup 2'ye oranla daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.179$). Preoperatif dönem PZ, INR değerleri ve ACT süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (sırayla $p=0.744$, $p=0.710$, $p=0.214$).

Postoperatif Hb, Htc değerleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0.586$, $p=0.637$)

Postoperatif PTZ, PZ değerleri, INR oranları, ACT süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırayla $p=0.853$, $p=0.706$, $p=0.906$, $p=0.598$). Grupların preoperatif ve postoperatif dönemdeki; kan değerleri, koagülasyon parametreleri, ACT süreleri Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4. Grupların preoperatif ve postoperatif dönemdeki; kan değerleri, koagülasyon parametreleri, ACT süreleri

	Grup 1(n=30) (Ort±ss)	Grup 2(n=30) (Ort±ss)	P değeri	
PREOP	Hemoglobin (gr/dL)	13±1.8	13,6±4,3	0.468
	Hemotokrit (%)	37.7±5	36,6±6,4	0.493
	Trombosit (x10³/mL)	256±179	204±81	0.158
	PTZ (sn)	38.03±16.1	33,57±7,9	0.179
	PZ(sn)	13.6±8.8	13±4,2	0.744
	INR	1.01±0.9	1,01±0,11	0.710
	ACT(sn)	146.7±17.5	141,8±11,9	0.214
POSTOP	Hemoglobin (gr/dL)	10,3±0,8	10,4±1,2	0.586
	Hemotokrit (%)	29,9±2,3	30,3±3,9	0.637
	Trombosit (x10³/mL)	152±57	134±46	0.178
	PTZ (sn)	39,4±17,75	38,6±18,05	0.853
	PZ (sn)	13,4±1,25	13,5±1,28	0.706
	INR	1,14±0,1	1,12±0,09	0.906
	ACT(sn)	145,4±12,8	138,8±25,9	0.598

ACT: Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı, **PZ:** Protrombin zamanı, **PTZ:** Parsiyel tromboplastin zamanı, **INR:** Uluslar arası normalleştirilmiş oran, **Hb:** Hemoglobin, **Htc:** Hematokrit.

Her iki grupta postoperatif dönemde 3., 12., 24. saatlerde kaydedilen Hb, Htc, ACT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Postoperatif 3., 12., 24. saatlerdeki Hb, Htc, ACT değerleri

		Grup 1(n=30) (Ort±ss)	Grup 2(n=30) (Ort±ss)	P değeri
Hb(gr/dL)	3. saat	10,3±1,06	10±0,8	0.204
	12. saat	10.6±1.05	11±4.21	0.649
	24. saat	11±1,16	11,4±4,3	0.614
Htc (%)	3. saat	30,5±3,1	29,3±2,3	0.107
	12. saat	31,9±2,7	30±2,1	0.212
	24. saat	32,1±2,8	30,4±2,6	0.303
ACT (sn)	3. saat	146,5±13,6	138,3±13,6	0.598
	12. saat	134,5±11,18	138,4±10,7	0.707
	24. saat	131,6±8,4	133,9±7	0.729

Hb: Hemoglobin, **Htc:** Hematokrit, **ACT:** Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı

Postoperatif kanama miktarı ortalamaları karşılaştırıldığında; (Tablo 6, Şekil 4-5)

İlk 3 saatteki ve 3-12. saatler arası kanama miktarları, grup 2’de grup 1’e oranla daha fazla olmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı (sırayla p=0.72, p=0.322) .

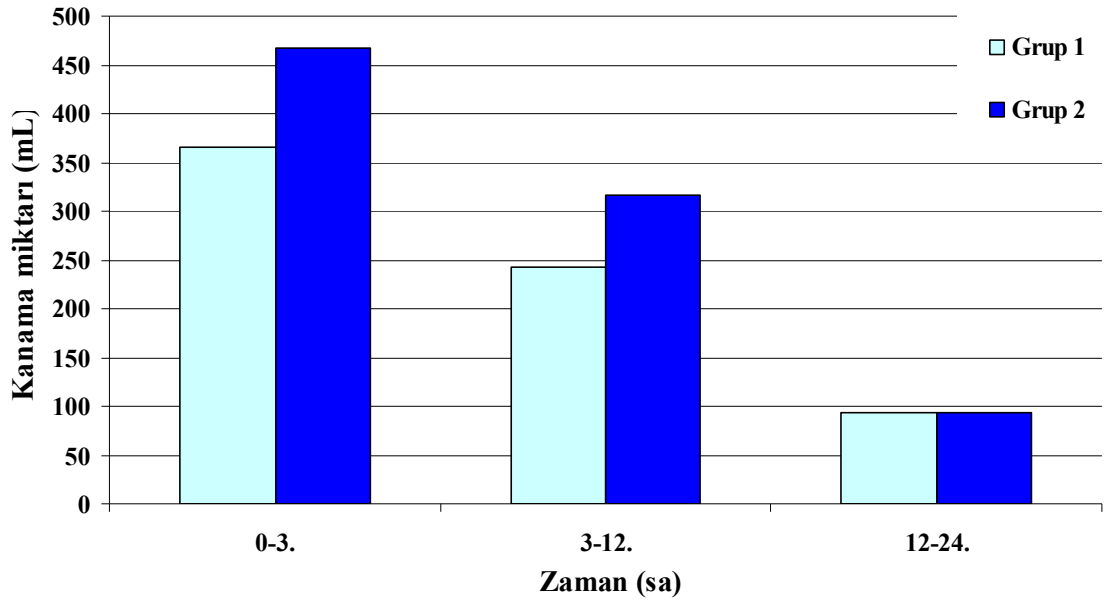
12-24. saatler arası kanama miktarı ortalamaları iki grupta birbirine yakın bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (p=0.975).

İlk 24 saat boyunca kaydedilen toplam kanama miktarı ortalamaları karşılaştırıldığında kanamanın grup 2’de, grup 1’e oranla daha fazla olduğu ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı bulundu (p=0.190).

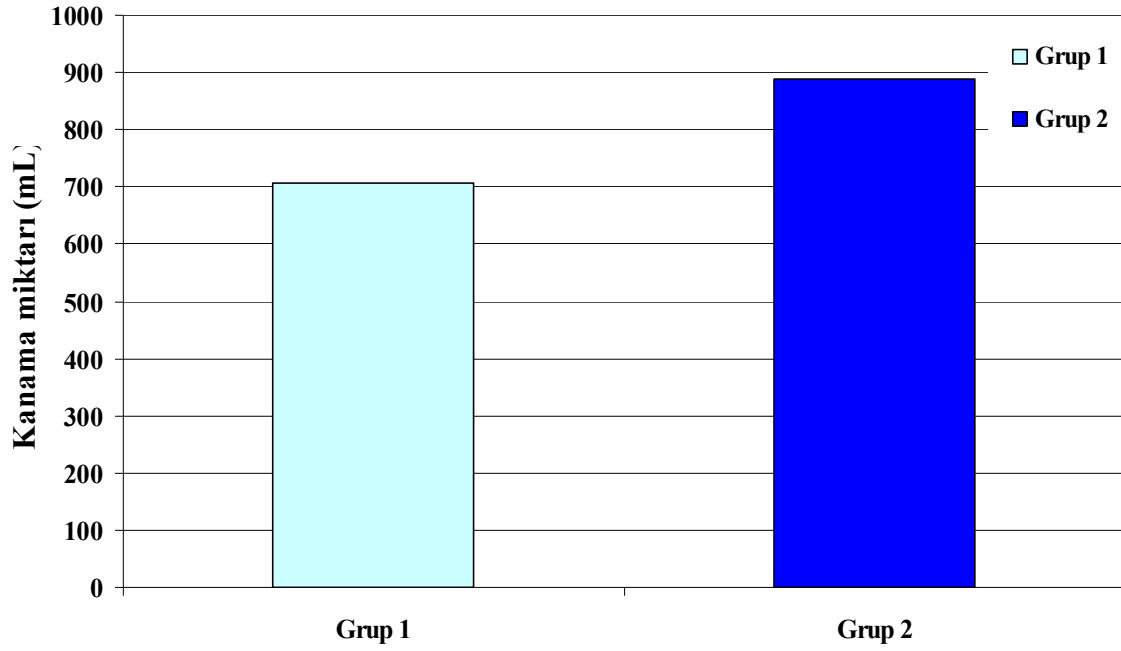
Tablo 6. Postoperatif kanama miktarları ve kullanılan kan, kan ürünü sayıları

	Grup 1(n=30) (Ort±ss)	Grup 2(n=30) (Ort±ss)	P değeri
Postoperatif ilk 3 sa (mL)	366±146	468±266	0.72
Postoperatif 3-12.sa(mL)	242±258	317±318	0.322
Postoperatif 12- 24.sa(mL)	93±173	94±108	0.975
Postoperatif ilk 24 sa toplam (mL)	708±504	890±551	0.190
ES (U)	1.3±1.3	1.8±1.5	0.220
TDP (U)	3.9±1.6	3.6±1.2	0.388
Trombosit (U)	0	0	0

TDP: Taze donmuş plazma, **ES:** Eritrosit süspansiyonu



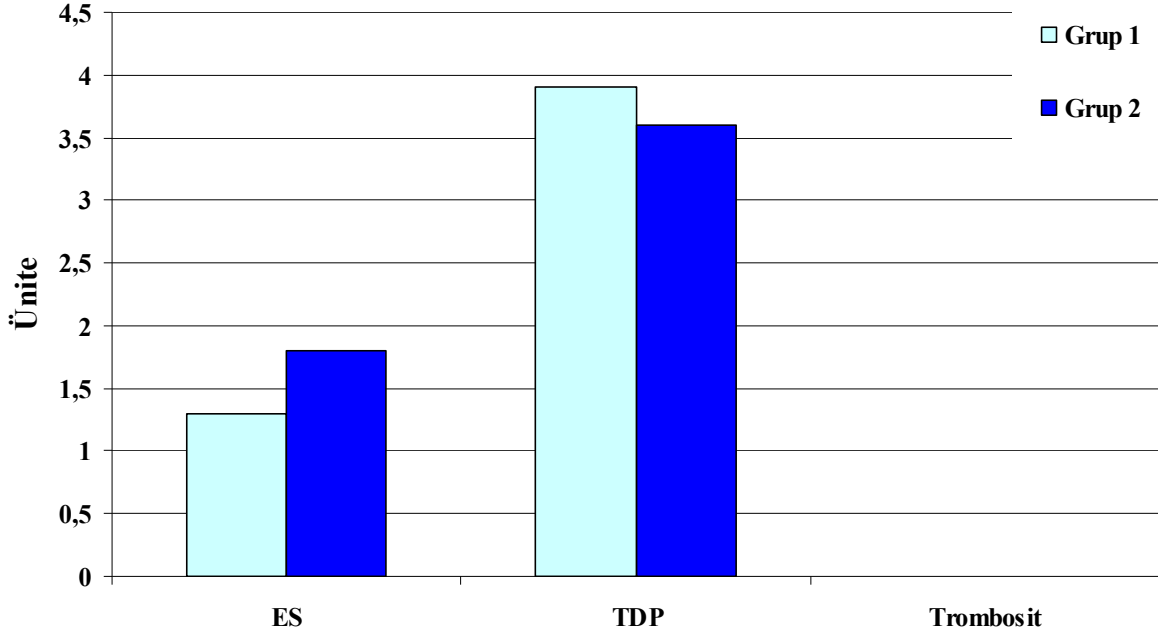
Şekil 4. Kanama miktarlarının zaman içindeki dağılımı



Şekil 5. Postoperatif ilk 24 saatteki toplam kanama miktarlarının gruplara göre dağılımı

Postoperatif, hastalara transfüze edilen ES sayısı grup 1’de 1.3 ± 1.3 , grup 2’de 1.8 ± 1.5 Ü olarak kaydedildi. Grup 2’de, kullanılan ES sayısı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p=0.220$).

Kullanılan TDP sayısı, grup 1’de 3.9 ± 1.6 , grup 2’de 3.6 ± 1.2 Ü olarak kaydedildi. Grup 1’de nispeten daha fazla olan TDP sayısı iki grup arasında istatistiksel fark yaratmadı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisinde trombosit süspansiyonu kullanılmadı ($p=0.388$). (Tablo 6, Şekil 6)



Şekil 6. Postoperatif dönemde kullanılan kan ve kan ürünü miktarlarının gruplara göre dağılımı.

TARTIŞMA:

Kalp cerrahisi sonrası görülen en yaygın problemlerden biri diffüz mikrovasküler kanamadır. Trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, pıhtılaşma faktörlerinin kaybı, serbest heparin düzeyinin yüksek olması, uzun *bypass* süresi ve artmış fibrinolizis gibi faktörler bu kanamadan sorumlu tutulmaktadır (10-12,16-18). Ekstrakorporeal dolaşımın kullanıldığı protokollerde ise kanamaya neden olarak çoğunlukla fibrinolizis gösterilir. Kardiyopulmoner *bypass* operasyonlarında yapılan araştırmalar ve son yıllarda yapılan bir TEG çalışması fibrinolizisin postoperatif ilk 24 saat boyunca hastaların en az yarısında devam ettiğini göstermiştir (75-76). Kardiyak cerrahide kanama nedeni ile reoperasyon, %2-7 gibi yüksek bir orana sahiptir (9,12,38) ve bunun %50-80'inden medikal nedenler sorumlu tutulmaktadır (9,11,12). 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 (1,13-15). Bu yüzden kalp cerrahisinde kanamanın kontrol altında olmasının önemi büyüktür ve bu amaçla birçok strateji geliştirilmiştir (15).

Kalp cerrahisinden sonraki kanamaların azaltılması amacıyla uygulanan stratejiler içinde antifibrinolitik ilaç kullanımı önemli bir yere sahiptir (15,25,77). Aprotinin bu konuda üzerinde en fazla araştırma yapılan ilaçtır. Aprotinin ve TA'in sistemik ya da topikal kullanımının peroperatif kanamayı azalttığı bilinmektedir (69,78). Hatta aprotininin topikal kullanımının, sistemik kullanımı kadar efektif olduğuna, yan etki ve komplikasyon yönünden sistemik kullanımından daha avantajlı olduğuna ilişkin veriler de vardır (78). Literatürde yer alan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, Traneksamik Asidin topikal ve sistemik kullanımlarının karşılaştırılmasına ilişkin bir bilgiye rastlanmamıştır. Aprotininin sistemik kullanımı sonrası özellikle böbrek yetmezliği yaptığının anlaşılmasından ve FDA tarafından Amerika'da sistemik kullanımının yasaklanmasından sonra sentetik antifibrinolitiklere (TA ve ε-amino kaproik asit) olan ilgi son yıllarda tekrar artmıştır (1). Antifibrinolitik kullanımı ile ilgili literatürde farklı görüşler vardır. (19,28,29). Özellikle de TA'in optimum dozu, zamanlaması ve verilmiş yolu üzerine halen bir fikir birliğine varılmış değildir (25,69).

Bu çalışmada; prospektif, çift kör ve randomize olarak, koroner arter *bypass* cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif kanama miktarı, kan ve kan ürünü kullanımı üzerine TA'in topikal ya da sistemik kullanılmasının etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda hasta popülasyonu olarak primer KABG yapılacak hastalar seçilmiştir. Bu grup hastalar postoperatif kanama açısından diğer cerrahi branşlardaki girişimlere göre yüksek risk grubundadır. Literatürde postoperatif kanama üzerine antifibrinolitiklerle yapılmış olan 211 araştırmanın 147 tanesi kardiyak, 42 tanesi ortopedik, 14 tanesi karaciğer ve 4 tanesi vasküler cerrahide, geri kalanları da farklı cerrahilerde yapılmıştır (69). Bu hasta grubunu seçmemizdeki ikinci neden, bu grup hastalarda sistemik antikoagülasyon uygulanıyor olmasıdır. Antifibrinolitiklerle ilişkilendirilmiş olan greft damarda oklüzyon (79), myokard infaktüsü (80) vb. yan etkiler sistemik heparinizasyon uygulanan hastalarda görülmemektedir (22). Traneksamik Asidin yan etki profili aprotinine benzememekle birlikte, iv yoldan hızlı verildiğinde hipotansiyon görülebilir, potansiyel olarak trombüs oluşumuna neden olabilir (81). Literatürde yan etki bildiren az sayıdaki araştırmanın sonuçlarına göre, bahsedilen yan etkiler ilaçların sistemik kullanımları ile ilişkilidir ve antikoagülasyon yapılmayan hasta gruplarında olup daha çok aprotinine atfedilmiştir (69,82). Bu hasta grubunu seçmemizdeki üçüncü neden, kliniğimizde kardiyopulmoner *bypass* sonrası aşırı kanama görülen hastalarda protamin uygulamasından sonra TA'in uzun yıllardan beri kullanılıyor olmasıdır.

Hastanemizde KABG operasyonu geçirmiş ve antifibrinolitik tedavi almamış 30 hastanın veri kayıtlarını inceleyerek postoperatif ilk 24 saatteki toplam kanama miktarı ortalamasının 1068±611 mL, kullanılan ES sayısı ortalamasının 3.6±1.2 U, TDP sayısı ortalamasının 4.1±1.01 U, Trombosit sayısı ortalamasının 0.2±0.6 U, olduğunu saptadık.

Aynı cerrahi ekibin gerçekleştirdiği KABG operasyonunun ve çalışma protokolünün uygulandığı 60 hastadan elde edilen veriler ise; postoperatif ilk 24 saatteki toplam kanama miktarı ortalamasının, sistemik TA kullanılan grupta 708±504 mL, topikal TA kullanılan grupta 890±551 mL olduğunu gösterdi. Bu sonuca göre; postoperatif kanama miktarının yaklaşık olarak sistemik TA kullanımı ile 360 mL (%33), topikal TA kullanımı ile 280 mL (% 26.2) azaldığı söylenebilir. *Brown* ve ark (82) tarafından yapılan meta-analiz araştırmasında, sistemik TA uygulamasından sonra postoperatif kanamada 285 mL, kullanılan ES miktarında % 25 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. *Henry* ve ark (69) tarafından *Cochrane* sistematığına göre yapılan araştırmada, sistemik TA uygulaması sonrası postoperatif kanamada 260 mL, ES kullanımında % 61 oranında azalmanın olduğu rapor edilmiştir. Aynı şekilde topikal kullanımla ilgili olarak *Abrishami* ve ark (78)'nin yaptığı meta-analiz çalışmasında topikal uygulanan TA'in operasyondan sonra göğüs tüpüne drene olan kan

miktarını 250 mL ve kan transfüzyonu ihtiyacını 1.6 Ü azalttığı bildirilmiştir. *Hosam Fawzy* ve ark (12), KABG yapılan hastalarda plasebo ile topikal uygulanan TA'in etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, TA kullanımının postoperatif ilk 24 saatteki kanamayı %37 oranında azalttığını, bu etkinin ilk 3 saatteki periyotta daha yoğun (% 66) olduğunu, TDP ve ES kullanımında anlamlı azalma olmamasına rağmen, trombosit süspansiyonu gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışma protokolü daha önce *De Bonis* ve ark (11) tarafından uygulandığında; kanama miktarının ilk 24 saatte % 25, ilk 3 saatte %36 azaldığı, ES kullanımının etkilenmediği, hastaların hiçbirinde trombosit ve TDP kullanılmadığı bildirilmiştir. Bizim bulmuş olduğumuz kanama miktarı ve kanamadaki azalma oranları literatürdeki birçok araştırmanın sonuçları ile benzerdir (69,78). Bu durumda TA' in topikal ya da sistemik kullanımının kanama miktarı ve kanamayı azaltma oranları açısından eşdeğer etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda; postoperatif dönemde kullanılan ES sayısı ortalamaları; sistemik TA kullanılan grupta 1.3 ± 1.3 U, topikal TA kullanılan grupta 1.8 ± 1.5 U olmuştur. Bu verilere göre TA kullanılmayan hastalara oranla ES kullanımı; sistemik TA uygulaması ile 2.3 U (% 63), topikal TA uygulaması ile 1.8 U (% 50) azalmıştır. Aldığımız bu sonuç *De Bonis* ve ark (11), *Hosam Fawzy* ve ark (12)'nin yaptığı çalışmalarda kanama miktarının azalmasına rağmen kullanılan ES sayısının etkilenmediği sonucuyla çelişse de (11,12), *Abrishami* ve ark (78)'nin yaptığı meta-analiz çalışmasının, *Henry* ve ark (69) tarafından *Cochrane* sistematğine göre yapılan araştırmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Traneksamik Asid'in her iki kullanım şekli, kan transfüzyonu ihtiyacını, kanama miktarı ve kanamayı azaltma oranlarında olduğu gibi ES kullanımını da eşdeğer ölçüde azaltmakta bu sonuç istatistiksel olarak da desteklenmektedir. Bulduğumuz sonuç; antifibrinolitiklerin, kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif kan transfüzyonu gereksinimini 1-2 U kadar azalttığını bildiren literatür bilgisiyle örtüşmektedir (78).

Abul-Azm ve ark (16), açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda topikal uygulanan 2 gr TA ile plasebonun etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında TA'in; postoperatif kanamayı, kullanılan ES miktarını anlamlı olarak azalttığını ancak TDP ve trombosit süspansiyonu kullanımını etkilemediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda postoperatif dönemde kullanılan TDP sayısı ortalamaları; sistemik TA kullanılan grupta 3.9 ± 1.6 U, topikal TA kullanılan grupta 3.6 ± 1.2 U olarak bulundu. Traneksamik Asidin iki farklı veriliş yolu, TDP kullanımını açısından birbiriyle eşdeğer etkili bulundu. Aynı şekilde, TA kullanılmayan hastaların

retrospektif incelenmesiyle elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında ise; TA kullanımının TDP kullanımını etkilemediği görüldü. Elde ettiğimiz sonuç *Abul-Azm* ve ark (16)'nın, *Yasim* ve ark (9)'nın, *Hosam Fawzy* ve ark (12)'nin yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir. *Khalil* ve ark (1)'nin, KABG yapılan hastalarda cilt insizyonu öncesi 10 mg kg⁻¹ yükleme dozundan sonra 1 mg kg⁻¹ infüzyon (5 sa) şeklinde uyguladıkları TA ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında buldukları sonuç; kullanılan ES açısından bizim sonuçlarımızla ters düşse de, kanamanın azaltılması ve kullanılan TDP miktarının etkilenmemesi açısından bizim çalışmamızla örtüşmektedir.

Çalışmamızda TA kullanılan hastaların hiçbirinin postoperatif dönemde trombosit süspansiyonu ihtiyacı olmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre; TA kullanılan hastalarda, trombosit süspansiyonu kullanımı açısından, kullanılmayan hastalara göre bir fark tesbit edilememiştir. Bu sonuç *Abul-Azm* ve ark (16)'nın, *Khalil* ve ark (1)'nin, *De Bonis* ve ark (11)'nin yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir. *Hosam Fawzy* ve ark (12) ise yaptıkları araştırma sonucunda sadece trombosit kullanımında anlamlı fark saptamışlardır.

Literatürdeki ES, TDP ve trombosit transfüzyonu üzerine olan bu çelişkili bulgular; çalışmalarda kullanılan vaka sayıları, operasyon tipi, farklı KPB protokollerinden ve özellikle de transfüzyon politikalarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza alınan hastaların oluşturduğu her iki grup karşılaştırıldığında, karakteristik özellikler, *Euroscore* değerleri ve hemostatik parametreler açısından birbirinden farksızdı. Bu nedenle iki grubun karşılaştırılmasında hasta ve cerrahi kaynaklı yukarıdaki nedenlerin ekarte edilmesinin tam olarak sağlandığını düşünüyoruz.

Çalışmaya katılan hastalarımızın hiçbirisinde, TA kullanımından kaynaklanabilecek komplikasyon görülmedi ve reoperasyona ihtiyaç duyulmadı. *Brown* ve ark (82) yaptıkları meta-analiz çalışmasında TA kullanımının hastalarda mortalite, inme, MI, böbrek yetmezliği yönünden anlamlı artış oluşturmadığını ve reoperasyon oranlarında artışa neden olmadığını bildirmişlerdir. *Henry* ve ark (69), *Cochrane* sistematiğine göre yaptıkları araştırmada; antifibrinolitik ajanların, postoperatif kanama, komplikasyon ya da reoperasyon riskini azaltmada oldukça etkin olduğunu bildirilmişlerdir. Yine benzer şekilde *Abul-Azm* ve ark (16), TA kullanımının reoperasyon oranını azalttığını, *Ovrum* ve ark (29) ise TA kullanımı ile komplikasyon oranında anlamlı bir artış oluşturmadığını, *Kalil* ve ark (1) ise TA'in postoperatif kanamayı ve reoperasyon oranını, komplikasyon riskini arttırmadan azalttığını

bildirmişlerdir. *Levi* ve ark (77), yaptıkları meta-analiz çalışmasında aprotinin ve lizin analoglarının perioperatif kanama, kan transfüzyonu ihtiyacı, reoperasyon oranı ve mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmalardaki metodik düzenleme farklılıkları bazı parametrelerdeki oranları etkilese de sonuçları etkiliyor gibi görünmemektedir. Sistematik review sonuçları (Grade A* çalışmalar %41, grade B** çalışmalar %45 ve grade C*** çalışmalarda %31 oranında) TA'in kan transfüzyonu ihtiyacını her ne olursa olsun azalttığını göstermektedir (69). Bizim sonuçlarımız da, hem topikal TA'in, hem de sistemik TA'in kanama miktarı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığını, TDP ve trombosit ihtiyacını etkilemediğini göstermiştir.

Traneksamik Asit üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Fakat bu araştırmaların çalışma protokolleri farklılıklar içermektedir. Özellikle ilaç uygulama zamanlamasına bakıldığında, topikal uygulama konusunda neredeyse tam bir fikir birliği olmasına rağmen, aynı durum sistemik kullanım için geçerli değildir. Sistemik uygulamada, anestezi indüksiyonunun hemen sonrasında başlayarak postoperatif dönemde kullanıma kadar yaygın bir zamanlama sözkonusudur. Antifibrinolitik ilaçlar bazı yazarlara göre anestezi indüksiyonundan sonra, bazı yazarlara göre KPB'nin hemen öncesinde uygulanmalıdır (1,20,30,31). *Paramo* ve ark (85), 1991 yılında *D-dimer* ve TPA düzeyinde düşme, PAI'ünde artma saptamalarına bağlı olarak, KPB sonrası dönem için antifibrinolitik kullanılmasına gerek olmadığını, ilacın KPB başlamadan önce kullanılmasının daha doğru olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanısıra *Chandler* ve ark (84) 1995 yılında, aynı parametrelerin KPB süresince değişim yüzdelerini inceledikleri çalışmalarında; hastaların sadece % 40' ında *Paramo* ve ark'nı 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 gereksiniminin saptanamayacağını bildirdiler.

* Cochrane sistematığıne göre; Yeterli, ** Cochrane sistematığıne göre; Şüpheli , *** Cochrane sistematığıne göre; Yetersiz.

Fibrinolizis, postoperatif kanama nedenlerinden biri olup cerrahi başlamasından postoperatif ilk saatlere kadar, birçok neden tarafından tetiklenebilir. Değişik KPB protokollerinin uygulanması, trombin ve fibrin üzerine farklı etkiler yaparak hemostatik dengeyi değiştirebilir (86). *Chandler* ve ark (87,88) iki farklı çalışmada KPB'nin 5. dk'sında TPA'nın yükselmeye başladığını, plazminin 100 kat, *D-dimer*'in 200 kat artarak KPB süresince yüksek kaldığını, KPB'dan sonra da antifibrinolitik kullanılmayan hastalarda 20-30 kat yüksek kalmaya devam ettiğini, PAI'ndeki artışın ise cerrahiden 2 saat sonra belirginleştiğini gösterdiler. *Grossmann* ve ark (86) heparinin nötralizasyonundan sonra trombin-antitrombin kompleksinin en yüksek seviyeye çıktığını, *D-dimer* artışının da aynı şekilde iki saat sonra pik yaptığını bildirdiler. *D-dimer*'in oluşan pıhtının parçalanma döneminde kanda yükseldiği bilinmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda *D-dimer* seviyeleri antifibrinolitik etkinliğin karşılaştırılması için kullanılmıştır (1,90,91). *D-dimer* seviyelerinin KPB sonrası dönemde de yüksek kalması fibrinolizisin devam ettiğinin bir göstergesidir.

Antifibrinolitik ajanların (aprotinin, TA ve ϵ -aminokaproik asit) fibrinolizisi inhibe ettiği ve böylece kalp cerrahisi sonrasında kanamayı azalttığı bilinmektedir. Kliniğimizde; KPB'nin sonlanması ve protamin ile antagonizasyon uygulanmasından sonra, görsel olarak pıhtılaşmanın yeterli olmadığı ve kanamanın devam ettiği vakalara 10 mg kg⁻¹ TA sistemik (iv bolus) yoldan uygulanmaktadır. Çalışmamızda sistemik TA uygulama zamanlaması rutin uygulamamızdaki gibidir, topikal TA uygulamamız ise literatürde yer alan tüm topikal TA uygulamaları gibi KPB sonlandırılması ve protamin ile nötralizasyonu takip etmektedir. Bize göre kanama kontrolü için ek desteğe ihtiyaç duyulan zaman yani antifibrinolitik kullanmak için uygun zaman, protamin sonrası dönemdir. Çünkü bu dönemde cerrahi kanama kontrolü bitirilmiş KPB'nin hemostatik sistem üzerine etkileri olabildiğince geri döndürülmüştür. Ayrıca antifibrinolitik ilacın KPB sonrasında verilmiş olması, ilacın yarılanma ömrü dikkate alındığında kanama miktarının en yüksek seviyede görüldüğü zamanı (ilk 3 saat) kapsar. Cerrahinin bu aşamasından sonra meydana gelecek kanama nedenlerinin başında kapiller damarlardaki fibrin tıkaçlarının ortadan kalkması gelir. Antifibrinolitik ilaçlar bu aşamada yararlı olabilir ve 1-2 U kan tasarrufu sağlayabilir (78). Bazı araştırmalarda postoperatif ilk üç saatteki etkinliğin daha belirgin olduğu belirtilmiştir (12). Literatürle uyumlu olarak, araştırmamızda ilk üç saatteki kanama miktarlarının diğer zamanlardan yüksek çıkması, ilaç uygulama zamanlaması açısından en uygun zamanın KPB bitiminde protamin sonrasıdır düşüncemizi desteklemektedir. Çalışmamızda topikal ve sistemik TA uygulamaları eş zamanlı

olarak yapılmıştır. Bu sayede uygulama zamanıyla değişebilecek faktörler ekarte edilmiş ve göreceli etkinliği daha sağlıklı verilerle yorum getirilmesi sağlanmıştır.

Literatürdeki araştırmalarda, kalp cerrahisinde sistemik TA genelde anestezi indüksiyonundan sonra, cilt insizyonundan önce ya da KPB 'dan hemen önce uygulanmaya başlanmıştır. Dolayısı ile bu çalışmalarda antifibrinolitik ilaç uygulaması hastanın heparinize edilmediği bir dönemle çakışmaktadır. Bazı araştırmacılar sistemik uygulanan antifibrinolitik ajanlardan kaynaklandığını düşündükleri; greft damarda oklüzyon (79) ve myokard infarktüsü geçirme riski (80) gibi potansiyel yan etkilerden bahsetmişlerdir. Bu araştırmaların hiçbirinde, intraoperatif trombus oluşumu rapor edilmemiş olmakla birlikte, ilaç uygulamasının bizim çalışmamızda olduğu gibi heparinin artık etkisinin söz konusu olduğu dönemde yapılması bu konuda bir avantaj getirebilir.

Topikal kullanımla ilgili avantaj ise perikardın doğal bariyer özelliğinin kendisidir. Perikard birçok maddenin serbest difüzyonunu önleyerek sistemik absorpsiyon ve yan etkileri önleyebilir. Son zamanlardaki deneysel çalışmalar perikardiyal kavite içine uygulanan çeşitli medikasyonların, anlamlı sistemik emilim olmadan yararlı terapötik etkiler oluşturduğunu göstermektedir (92-94). Perikardiyal bariyerin oluşturduğu sistemik absorpsiyondaki gecikme sayesinde, topikal uygulanan ilaç, sistemik dolaşıma daha geç katılır ve dolaşıma geçtiği zaman da biyolojik olarak inaktif olabilir (78).

Khalil ve ark (95), KABG uygulanan hastalarda, perikardiyal kavitedeki lokal fibrinolitik aktivitenin, sistemik sirkülasyondakinden daha fazla olduğunu bulmuşlardır. *Tabuchi* ve ark (96) tarafından yapılan çalışmada da hastaların trombin-antitrombin 3 kompleksi, fibrinojen düzeyi ve fibrin yıkım ürünleri perikardiyal kavitede, plazmadan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tüm bunlar; insan perikardında stabil fibrin ürünlerini yıkan plazminojen aktivatörlerinin yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermektedir (97). Fizyolojik olarak bu özellik, adezyon formasyonunun oluşumunu engelleyerek perikardiyal kavite içindeki akışkanlığı sağlar. Kardiyak cerrahi sırasında, cilt insizyonu, sternotomi, cerrahi doku manüplasyonu ile yüksek oranda salgılanan perikardial plazminojen aktivatörü, lokal fibrinolitik aktivite artışına ve kanamaya neden olur (98). Antifibrinolitik ajanın topikal uygulanması, direkt olarak lokal fibrinolitik aktivitede artış yapan kanama odağını hedefler. Bizim çalışma protokolümüz sistemik ilaç uygulama zamanlaması açısından literatüre göre güvenli gözükmele birlikte, antifibrinolitik ajanların topikal olarak

uygulanması, kalp cerrahisi sırasında kan kaybını minimale indirmek için daha güvenli bir yöntem gibi görünmektedir.

Araştırmamızda bazı sınırlamalar söz konusudur. Bunlardan ilki, çalışmamızda plasebo kullanılan ayrı bir kontrol grubunun olmayışıdır. Kontrol grubu oluşturmuş olsaydık, ve aşırı kanama görülen bir hasta plasebo uygulama grubunda yer alsaydı, bu hastayı tedavi etmemiş olacaktık. Bu durum; hastaya müdahale etmediğimiz için sağlık yönünden etik bir sorun yaratacak ya da müdahalemizle randomizasyonu tehlikeye sokacaktı. Her kliniğin kendi karakteristiklikleri doğrultusunda operasyon türlerine göre kan kaybı ve kan transfüzyonu gereksinimleri bellidir ya da retrograt bir araştırma ile kolayca belirlenebilir. Bu noktadan yola çıkarak retrospektif bir incelemeyle KABG sonrası kanama profilimizi çıkararak hem kontrol grubu gibi kullanabileceğimiz verileri elde ettik hem de kanaması olan bir hastayı tedavisiz bırakmamış olduk. Literatürde antifibrinolitiklerin postop kanama ve kan transfüzyonu üzerine etkilerini araştıran plasebo kontrollü birçok çalışma yapılmıştır. *Henry* ve ark (69)'ları 2008 de yayınladıkları toplam 211 çalışma ve 20.781 hastayı inceledikleri sistematik 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. Aynı şekilde *Volter casati* ve ark (99) da, etik yönünün yanısıra, antifibrinolitik ilaç uygulamasını rutinde kullandıkları için kliniklerinde yaptıkları araştırmalarında plasebo grup kullanmamışlardır. Biz de çalışmamızda plaseboya göre ilacın etkinliğine değil, sistemik ve topikal kullanımları arasında göreceli fark olup olmadığına baktığımız için ayrı bir kontrol grubu kullanmadık. Ancak etkinlikle ilgili şüphelere yer vermemek için hastanemizde aynı şartlarda opere edilmiş hastaların veri kayıtlarını da inceleyerek tartışmamıza dahil ettik.

İkinci bir sınırlama; kanda ilaç konsantrasyonlarına ya da drenaj sıvısında da Hb, Htc gibi parametrelere bakılmaması ve bazı spekülasyonlara açık kalmış olması sayılabilir. İnvitro çalışmalarda; fibrinolizisi inhibe eden TA plazma konsantrasyonunun 10 µg/mL, plazminin indüklediği trombosit aktivasyonunu inhibe eden TA konsantrasyonunun ise 16 µg/mL olduğu söylenmektedir. *Fiechtner* ve ark (20), cilt insizyonu öncesi 10 mg kg⁻¹ bolus (20 dk) dozu takiben 1 mg kg⁻¹sa şeklinde devam ettirdikleri TA uygulamasından sonra belirli aralıklarla plazma konsantrasyonunu ölçtükleri çalışmalarında hedef düzey olan 20

mcg/mL'in sağlanabildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların kan düzeylerine bakılmamıştır.

De Bonis ve ark (11) çalışmaya aldıkları 214 hasta içerisinde rastgele seçtikleri 24 hastada dren klemplerinin açılmasından 2 saat sonra, TA kan düzeyini gaz kromotografi yöntemiyle ölçümlenmiş ancak hiçbir hastada düzey saptayamamışlardı. Topikal uygulanan traneksamik Asidin, kanda saptanamadığı halde postoperatif kanamayı anlamlı olarak azaltması, erken hemostatik etkisine bağlanmış ve torasik kavite içerisindeki lokal fibrinolitik aktivitenin devamını akla getirmiştir. Sonuçlarımızı etkilemediğini düşündüğümüz ilacın kan/doku düzey ölçümlerine, daha ileride yapılabilecek doz belirlemeye ilişkin çalışmalarda bakılması gerekebilir.

Traneksamik Asidin gerek sistemik kullanımının gerekse topikal kullanımının postoperatif kanama miktarını, kan ve kan ürünü kullanımını klinik ve istatistiksel anlamda azalttığı bilgisi yeni bir bilgi değildir. Ancak bizim araştırmamız ilacın her iki uygulama şeklinden hangisinin daha etkili (göreceli etkinlik) olabileceği konusundaki tartışmalara katkı sağlamaktadır. Çalışmamızdaki hasta sayısı göreceli olarak literatürdeki araştırmalardan fazladır ve iki farklı uygulamanın prospektif, randomize ve çift kör olarak yapılmış birebir tek karşılaştırmasıdır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; profilaktik olarak TA'in primer KABG cerrahisinde protamin sonrası, sistemik ya da topikal yoldan tek doz şeklinde uygulanması postoperatif kanama miktarını ve tranfüzyon ihtiyacını eşdeğer oranda azaltmaktadır. Genel olarak baktığımızda ise topikal TA uygulaması aynı etkiyi ekstra risk oluşturmadan sağlayabilmektedir.

Bu durumda kardiyak cerrahi sonrası kanama kontrolünde; antifibrinolitiklerin sistemik kullanımıyla ilgili karmaşık protokolleri uygulamak yerine, perikardiyal kavitenin TA ile topikal olarak yıkanmasının daha basit ve pratik bir yöntem olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- 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.
- 2- 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. 1071-2.
- 3- Christina MM, Lauren H. Cardiyopulmonary Bypass and the Anesthesiologist. In: Joel AK, David LR, Steven NK editors. *Cardiac Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999.p.1061.
- 4- Stamou SC, Corso PJ: Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high- risk patients: A route to the future. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 1056.
- 5- Ricci M, Karamanukian HL, AbrahamR, Kurt VF et al: Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1471.
- 6- Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM, Moran JF et al: Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1042.
- 7- Pasini E, Ferrari G, Cremona G, Ferrari M et al: Revascularization of severe hibernating myocardium in the beating heart: Early hemodynamic and metabolic features. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 176.
- 8- Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30-year journey. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1B-63B.
- 9- 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.

- 10- Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc* 2006; 38(3): 812-4.
- 11- Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, Lapenna E, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(3): 575-80.
- 12- 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.
- 13- Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1821-31.
- 14- Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J et al. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. *Anesthesiol* 1999;9: 1122-51.
- 15- Eyileten Z, Emiroğlu O. Coagulation, bleeding and blood products in open heart surgery. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2007, 19: 141-148.
- 16- Abul-Azm A, Abdullah K.M. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23(5): 380-4.
- 17- Brown R, Thwaites B, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1997; 85(5): 963-70.
- 18- Bakalım T. Açık Kalp Cerrahisi Sorasında Sık Karşılaşılan Komplikasyonlar. In: Duran E. (Ed) *Kalp ve Damar cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1151-64.
- 19- 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.

- 20- Fiechtner B, Nuttall G, Johnson M, Dong Y, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;92(5):1131-6.
- 21- Nuttall G, Gutierrez M, Dewey J, Johnson M, Oyen L, Hanson A, Oliver W. A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(2):230-5.
- 22- Horrow J, Hlavacek J, Strong M, Collier W, Brodsky I, Goldman S, Goel I. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99(1):70-4.
- 23- Solak H, Görmüş N. Açık Kalp Cerrahisinde Kan Koruma Teknikleri. In: Duran E.(Ed). *Kalp ve Damar cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1107-31.
- 24- Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46: 327-338.
- 25- Armellini 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.
- 26- Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery *Ann Thorac Surg* 2006;82: 2323-34.
- 27- Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008; 48: 31-38.
- 28- 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.
- 29- 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..

- 30- Yves Ozier, Sylvie Schlumberger. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anaesth* 2006; 53: 21-9.
- 31- 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.
- 32- Kanbak M. Vücut dışı dolaşımında koagülasyon ve hemostaz. *Anestezi Dergisi* 2005; 13 (2): 83-95
- 33- Ak K, Atalay N. Tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2008; 8: 154-62.
- 34- Jon H. Transfusion Medicine and Coagulation Disorders. In: Joel AK, Steven NK editors. *Cardiac Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1999.p.1137.
- 35- Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:108-21.
- 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- Pley H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg* 2003; 96(4): 923-8.
- 39- Özatik M, Göl K. Açık kalp ameliyatları sonrası kanama ve tamponad nedeniyle yoğun bakımda yapılan reeksplorasyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4: 19-22.

- 40- 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.
- 41- 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.
- 42- Robert J, Frank W. G. Leebeek. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62 (15): 2193-2211.
- 43- Tanaka AK, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009; 108. 1433-46.
- 44- Boon GD. An Overview of Hemostasis. *Toxicologic Pathology* 1993;21(2):170-179.
- 45- Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 2005; 257(3): 209-23.
- 46- 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.
- 47- 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.
- 48- Shander A, Moskowitz D, Rijhwani TS. The safety and efficacy of "bloodless" cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 53-63.
- 49- Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem* 1997; 43: 1684-96.

50- Sarıbülbül O. Kalp akciğer makinası–ekstrakorporeal dolaşım. In: Duran E. (Ed). Kalp ve Damar cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1047-74.

51- Morgan E, Mikhail M, Murray M. Lange Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevleri 2008: s. 490-536.

52- 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.

53- 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.

54- Shore-Lesserson L, Gravlee GP. Cardiopulmonary Bypass. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR editors. Anticoagulation for Cardiopulmonary Bypass. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.443-50.

55- Ahmet İfran. Koagülasyon testleri ve klinik kullanımı. Türk Hematoloji Derneği Temel Tromboz Kursu 2007 s. 17-20.

56- Royston D, Von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase modified modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 2001; 86:575-8.

57- Avidan MS, Alcock EL, Hunt BJ, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. Br J Anaesth 2004; 92: 178-86.

58- Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, De Perio M, Francis S, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesth Analg 1999; 88: 312-9.

59- Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11: 815-23.

- 60- De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a doubleblind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 575–80.
- 61- Isgro F, Stanisch O, Kiessling AH, Gurler S, Hellstern P, Saggau W. Topical application of aprotinin in cardiac surgery. *Perfusion* 2002; 17: 347–51.
- 62- O'Regan DJ, Giannopoulos N, Mediratta N, et al. Topical aprotinin in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 778–81.
- 63- Tatar H, Cicek S, Demirkilic U, et al. Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 659–61.
- 64- Ege T, Çıkrıkçıoğlu M, Arar C. Açık kalp cerrahisinde farklı iki heparin nötralizasyon yönteminin postoperatif drenaja etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002; 44 (4): 399-404.
- 65- François JH, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1992; 39: 352-65.
- 66- Garneti N, Field J. Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of acid. *The Journal of Arthroplasty* 2004; 19(4): 488-492.
- 67- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. İkinci cilt. 5. baskı. Feryal yayınevi Ankara 1990.s.1412-15.
- 68- Bechtel J, Prosch J, Sievers H, Bartels C. Is the kaolin or celite activated clotting time affected by tranexamic acid? *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):390-3.
- 69- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Oct 17;(4).

- 70- Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lühns C, et al. Early mortality in coronary bypass surgery: The Euroscore versus the society of thoracic surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1235-40.
- 71- Okutan H, Yavuz T, Peker O. Kliniğimizde Ameliyat Olan Hastalarda Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) Risk Skorlama Sistemine Göre Sonuçlar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2002; 10: 201-205.
- 72- Ateş M, Kayacioğlu İ, Şaşkın H. Açık kalp cerrahisi sonrası kanama nedeniyle yapılan revizyon ameliyatları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003; 11: 207-210.
- 73- Fikret Maltepe. Kardiyak cerrahi sonrasında weaning ve ekstübasyon. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(27): 15-19.
- 74- Smulders Y, Wiepking M, Moulijn A, Koolen J, van Wezel B, Visser C. How soon should drainage tubes be removed after cardiac operation? *Ann Thoracic Surgery* 1989; 48: 540-3.
- 75- 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.
- 76- Royston D. The Inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothoracic and Vasc Anesth* 1997; 11: 341-354.
- 77- Levy J. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008; 48: 31-38.
- 78- 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.
- 79- Westaby S, Katsumata T. Aprotinin and vein graft occlusion the controversy continues. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116; 5: 731-3.

- 80- Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 2319–31.
- 81- Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; 45: 1302–7.
- 82- Brown J, Birkmeyer N, O'Connor G. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 115: 2801-2813.
- 83- Oto Ö, Kıvanç M. Postoperatif Kanama Takibi ve Hematolojik Komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(27): 51-56.
- 84- 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.
- 85- 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.
- 86- Eisses MJ, Velan T, Aldea GS, Chandler WL. Strategies to reduce hemostatic activation during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2006;117(6):689-703.
- 87- Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2003;112(3):185-92.
- 88- Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004 Oct;15(7):583
- 89- Grossmann R, Babin-Ebell J, Misoph M, Schwender S, et al. Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. *Heart Vessels* 1996;11(6):310-7.

- 90- Ray MJ, Hales M, Marsh N. Epsilon-aminocaproic acid promotes the release of alpha2-antiplasmin during and after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 129-35.
- 91- Kuitunen A, Hiippala 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):1272-9.
- 92- Baek SH, Hrabie JA, Keefer LK, et al. Augmentation of intrapericardial nitric oxide level by a prolonged-release nitric oxide donor reduces luminal narrowing after porcine coronary angioplasty *Circulation* 2002; 105: 2779–84.
- 93- Kolettis TM, Kazakos N, Katsouras CS, et al. Intrapericardial drug delivery: pharmacologic properties and long-term safety in swine. *Int J Cardiol* 2005; 99: 415–21.
- 94- Waxman S, Pulerwitz TC, Rowe KA, Quist WC, Verrier RL. Preclinical safety testing of percutaneous transatrial access to the normal pericardial space for local cardiac drug delivery and diagnostic sampling. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 472–7
- 95- Khalil PN, Ismail M, Kalmar P, von KG, Marx G. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 2004; 92(3): 568–74.
- 96- Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 828–33
- 97- Nkere UU, Whawell SA, Thompson EM, Thompson JN, Taylor KM. Changes in pericardial morphology and fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 339–45
- 98- Jares M, Vanek T, Bednar F, Maly M, Snircova J, Straka Z. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery. *Int Heart J* 2007; 48: 57–67.

99- Casati V, Bellotti F, Gerli C, Franco A, Oppizzi M, Cossolini M. Tranexamic acid administration after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2001; 94: 8–14.

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Size uygulanacak kalp ameliyatında en sık karşılaşılan sorunlardan birisi kanamadır. Kanamayı azaltmak için ameliyat sırasında birçok önlem alınmaktadır. Bunlardan bir tanesi de ameliyat sırasında Transamin adlı ilacın kullanılmasıdır. Günümüze kadar bu ilaçla ilgili birçok araştırma yapılmış fakat ilacın uygulama yöntemlerinin karşılaştırılması ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Transamin (%10 ampul 2,5 mL / 250 mg Traneksamik Asit ve qs distile su Fako İlaç AŞ. İstanbul) tüm dünyada ve ülkemizde uzun yıllardan beri kalp ameliyatlarında kanamayı durdurmak için kullanılan bir ilaçtır. Pıhtının erimesine engel olarak kanamayı durdurur. 1970 yılında sağlık bakanlığınca ruhsatlandırılmış olan Transamin'in birçok uygulama şekli mevcuttur.

Bu çalışmadaki amacımız Transamin'i iki farklı şekilde (direk damardan vermek yada ameliyat sahasına yüzeysel uygulamak) uygulayarak ilacın uygulanma yöntemlerinin kanama miktarı üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır. Eğer kanama miktarı açısından farklı uygulama yöntemleriyle (damardan veya yüzeysel) birbirine yakın sonuçlar elde edilirse, ilacın ameliyat sahasına yüzeysel uygulanması yöntemi kullanılarak hastalarda istenmeyen etkiler azaltılmış olacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız durumunda ameliyat öncesi yapılan rutin tetkikler dışında hiçbir ek tetkik yapılmayacaktır. Size kalp ameliyatı olan hastalara uygulanan rutin anestezi yöntemi uygulanacak rutin dışında hiçbir ilaç ya da girişim yapılmayacaktır.

Çalışmanın amacı ve hedefleri konusunda bilgilendirilerek yazılı onamınız alındıktan sonra hangi gruba dahil olacağınız ve ilacın ne şekilde verileceği rastgele belirlenecektir. Damardan uygulama yapılan grupta olan hastalara 40 mg kg⁻¹Transamin ve serum fizyolojik karışımı (toplam 100 mL) damar yoluyla, yüzeysel uygulama yapılacak grupta olan hastalara 100 mL serum fizyolojik içinde 2 gr Transamin ameliyat sahasına yüzeysel olarak uygulanacaktır.

Transamin uygulaması sırasında az miktarda hastada tansiyon düşmesi, bulantı, baş dönmesi (uyanık hastalarda) gibi yan etkiler görülebilir. Çalışmaya alınan hastalarımızda Transamin uygulamasına bağlı herhangi bir yan etki görüldüğünde rutin uygulamadaki gibi tedavi edilecektir. Transamin uygulamasına bağlı herhangi bir yan etki görüldüğünde rutin uygulamadaki gibi tedavi edilecektir.

(Ayrıca Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD da araştırma görevlisi Dr. Füsün Girgin 'e 0 505 525 25 50 nolu telefondan ulaşabilirsiniz.)

Hastalar ameliyat sırasında ilacın verilmesi ve ameliyat bitiminde drenlerinin açılmasından itibaren çalışmaya alınacaklar ve 24 saat süreyle belirli aralıklarda kanama miktarı açısından tarafımızca takip edileceklerdir. Yirmi dört saati dolduran hastalar çalışmayı tamamlamış sayılacaktır.

Bu çalışma sırasında uygulanacak ilacın ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size ödetilmeyecektir. Size uygulanacak ilaç, operasyonda zaten rutin uygulamada kullanılan bir ilaçtır.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarımızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarımız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayım ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

EK 2

HASTA TAKİP FORMU

GRUP
AD SOYADI
PROTOKOL
CİNSİYET
YAŞ (yıl)/ AĞIRLIK (kg)/ BOY (cm)
BMI
EURO SCORE
EJEKSİYON FRAKSİYONU
EŞLİK EDEN HASTALIKLARI
BYPASS YAPILAN DAMAR SAYISI
<i>CROSS CLEMP</i> SÜRESİ
<i>BYPASS</i> SÜRESİ (dk)
IMA KULLANIMI (+/-)
HEPARİN MİKTARI (mg)
PROTAMİN MİKTARI (mg)
POK (MI, SVO, TROMBOEMBOLİ..) GELİŞİMİ
REOPERASYON (+/-) VE SEBEBİ
ENTÜBE KALIŞ (sa) / YBÜ' DE KALIŞ (sa) / TABURCULUK (gün) SÜRELERİ
TRANSFÜZE EDİLEN ES SAYISI
TRANSFÜZE EDİLEN TDP SAYISI
TRANSFÜZE EDİLEN TROMBOSİT SAYISI

	PREOPERATİF	POSTOP YB KABULDE
Hemoglobin		
Hemotokrit		
Trombosit		
APTZ		
PZ		
INR		
ACT		

	POSTOP 6. SAATTE	POSTOP 12. SAATTE	POSTOP 24. SAATTE
Hemoglobin			
Hemotokrit			
ACT			

	GRUP1	GRUP 2
İLK 3 SAATTE TOPLAM KANAMA		
3-12 SAAT ARASI TOPLAM KANAMA		
12-24 SAAT ARASI TOPLAM KANAMA		

ETİK KURUL İZİN BELGESİ

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
İnciraltı, İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0232 412 22 58 / FAKS: 0232 259 05 41
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Karar No: 08/18-26		Tarih:17.11.2008	
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO	1125	
	PROTOKOL KODU	-	
	PROTOKOL ADI	Traneksamik Asidin Lokal Ya Da Sistemik Uygulamasının Kalp Cerrahisinde Postoperatif Kanama Miktarı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr.Fikret MALTEPE	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A.D.	
	KOORDİNATÖR MERKEZİ	-	
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu	
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	-	
	FAZİ	IV	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslar arası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	X Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08/18-26	Tarih:17.11.2008
	Hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı hekimlerinden Doç.Dr.Fikret MALTEPE'nin " Traneksamik Asidin Lokal Ya Da Sistemik Uygulamasının Kalp Cerrahisinde Postoperatif Kanama Miktarı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması " adlı araştırmasına ilişkin etik kurul başvuru dosyası incelenerek uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KLAVUZU
ÜYELER	

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK Başkan	Farmakoloji	D.E.Ü.T.F. Farmakoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Prof. Dr. Canan ÇOKER Üye	Biyokimya	D.E.Ü.T.F. Biyokimya AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Prof. Dr. Sülen SARIOĞLU Üye	Patoloji	D.E.Ü.T.F. Patoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji (Eczacı)	E.Ü.E.F. Farmakoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Doç. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN Üye	İç Hastalıklar	D.E.Ü.T.F. İç Hastalıkları AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Doç. Dr. Ömer AKÇALI Üye	Ortopedi ve Travmatoloji	D.E.Ü.T.F. Ortopedi ve Travmatoloji AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Doç. Dr. Durgül ÖZDEMİR Üye	Çocuk Sağ.ve Hast.	D.E.Ü.T.F. Çocuk Sağ.ve Hast AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Doç. Dr. Adem AYDIN Üye	Çocuk Sağ.ve Hast.	D.E.Ü.T.F. Çocuk Sağ.ve Hast AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Doç. Dr. Özlem ŞENOCAK Üye	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	D.E.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Öğr.Gör.Dr.Ahmet Can BİLGİN Üye	Halk Sağlığı ve Hukuk Uzmanı	D.E.Ü.T.F. Tıbbi Etik AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	
Yunus KARSLI Üye	Tıp Dışı Üye	D.E.Ü.T.F.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> XH	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> OH	

* Araştırma ile İlişki ** Toplantıda Bulunma