T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

KARDİYOPULMONER BAYPAS CERRAHİSİNDE POMPA KANININ POSTOPERATİF DÖNEMDE VERİLMESİNİN ERİTROSİT SÜSPANSİYONU İHTİYACI VE KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet Akif YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Mehmet Akif YILMAZ

Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN-28.04.2022

Sınav tarihi:

03/11/ 2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Kardiyopulmoner Baypas Cerrahisinde Pompa Kanının Postoperatif Dönemde Verilmesinin Eritrosit Süspansiyonu İhtiyacı ve Koagülasyon Parametreleri Üzerine Etkisi

Belirlenme Tarihi :**19.01.2023**

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi

☐ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel

☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Hazır tez sunulmuştur.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Canan ATALAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Ali AHISKALIOĞLU	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Muhammed Enes AYDIN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Mehmet Akif YILMAZ'a ait **"Kardiyopulmoner baypas cerrahisinde pompa kanının postoperatif dönemde verilmesinin eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve koagülasyon parametreleri üzerine etkisi"** adlı bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 21.03.2023 tarih, 01 nolu oturum ve 01 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Mehmet Akif YILMAZ'a ait **"Kardiyopulmoner baypas cerrahisinde pompa kanının postoperatif dönemde verilmesinin eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve koagülasyon parametreleri üzerine etkisi"** adlı bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.03.2023 tarih, 2 nolu toplantı ve 3 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından TTU-2023-12558 kodlu proje olarak desteklenmektedir.

Bu çalışma, ClinicalTrials.gov veri tabanına NCT06824753 numarası ile kaydedilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTARCT ..... **x**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **2**
2.GENEL BİLGİLER **4**
2.1-Koronor Arter Baypas Greft (KABG) Cerrahisi 4
2.2-Kardiyopulmoner Baypas 4
2.3-Heparin Sodyum 5
2.4-ACT (Active Clotting Time) 6
2.5-Kardiyopleji 6
2.6-Protamin Sülfat 7
2.7-Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM) 7
2.8-Kan ve Kan Ürünleri Tranfüzyonu 8
2.9. Kan Transfüzyon Reaksiyonları 9
2.9.1. Enfeksiyöz Komplikasyonlar 9
2.9.2. İmmünolojik Transfüzyon Komplikasyonları 9
2.9.2.1. Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları 9
2.9.2.2. Alerjik Transfüzyon Reaksiyonları 9
2.9.2.3. Anaflaktik Transfüzyon Reaksiyonları 10
2.9.2.4. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları 10
2.9.2.5. Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) 10
2.9.2.6. Transfüzyon İlişkili İmmünmodülasyon (TRIM) 11
2.9.3. Transfüzyonla İlişkili Dolaşıma Aşırı Hacim Yükü (TACO) 11
2.9.4. Transfüzyon İlişkili Hiperkalemi 11
2.9.5. Transfüzyona Bağlı Aşırı Demir Yüklemesi 12
2.10. Kalp Cerrahisi Geçirecek Hastada Kan Transfüzyonunu Azaltacak Yöntemler 12

2.10.1 Transfüzyon ve Kanama Açısından Risk Gruplarının Belirlenmesi.....12
2.10.2 Preoperatif Aneminin Tanı ve Tedavisi 13
2.10.3 Preoperatif Antitrombotik ve Antikoagülan Tedavilerin Düzenlenmesi 13
2.10.4 Preoperatif Koagülasyon Testleri 13
2.10.5 Otolog Kan Bağışı.....13
2.10.6 Kan Koruyucu Cerrahi Teknikler 14
2.10.7 Antifibrinolitikler.....14
2.10.8 Akut Normovolemik Hemodilüsyon (ANH).....15
2.10.9 Ototransfüzyon.....15
2.10.10 Ultrafiltrasyon.....15
2.10.11 Topikal Hemostatik Ajanlar 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
Örneklem Büyüklüğü Hesabı ve İstatistik.....22
4. BULGULAR.....23
5. TARTIŞMA.....31
Çalışmanın Kısıtlılıkları 38
6. SONUÇ.....40
KAYNAKLAR.....42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların demografik verileri bazal koagülasyon değerleri 23

Tablo 2: Hastaların komorbiditeleri 24

Tablo 3: Hastaların takip edilen intraoperatif değişkenleri 25

Tablo 4: Hastaların ROTEM sonuçları (Mann Witney U testi sonuçları) 27

Tablo 5: Hastaların postoperatif 4. saat, 24. saat, 48. saat ve yoğun bakım ünitesinden çıkış drenajları (Mann Witney U testi sonuçları) 28

Tablo 6: Postoperatif dönemde transfüze eritrosit süspansiyonu miktarı ve hastaların yoğun bakımda kalış süreleri (Mann Witney U testi sonuçları) 28

Tablo 7: Postoperatif ACT, Lökosit-hemoglobin-hematokrit ve trombosit değerlerinin 4. saat, 24. saat, 48.saat ve yoğun bakım ünitesinden taburculuk değerleri 29

KISALTMALAR DİZİNİ

A10 :10.dakika pıhtı sertliği
A5 :5.dakika pıhtı sertliği
ACT :Active clotting time (Aktif pıhtılaşma zamanı)
AKİ :Akut kidney injuri (Akut böbrek hasarı)
ANH :Akut normovolemik hemodilüsyon
aPTT :Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA :American society of anesthesiologists
ASD :Atriyal septal defekt
AT III :Antitrombin 3
BNP :B tipi natriüretik peptit
BUN :Blood ürea nitrogen
CFT :Clot formation time
CT :Clotting time (pıhtılaşma zamanı)
CVP :Santral venöz basınç
EF :Ejeksiyon fraksiyonu
EKG :Elektrokardiyografi
EKO :Ekokardiyografi
ES :Eritrosit süspansiyonu
HB :Hemoglobin
HBV :Hepatit B virüsü
HCT :Hematokrit
HCV :Hepatit C virüsü
HIV :Human immunodeficiency virus
HTLV-1 :Human T Lenfotropik virüs-1
HTLV-2 :Human T Lenfotropik virüs-2
INR :International normalized ratio
İTA :İnternal torasik arter
KABG :Koroner arter baypas greft
KPB :Kardiyopulmoner baypas

LİMA :Sol internal mamaryen arter

MAC :Minimum alveolar konsantrasyon

MCF :Maximum clot firmness

NT-pro BNP :N-terminal pro BNP

OAB :Ortalama arter basıncı

PKG :Perkütan koroner girişim

PLT :Platelet (Trombosit)

PT :Protorombin zamanı

RBC :Red blood cell

ROTEM :Rotasyonel tromboelastometri

SpO2 :Periferik oksijen satürasyonu

SVO :Serebrovasküler olay

TACO :Transfüzyon ilişkili dolaşıma aşırı hacim yükü

TRALI :Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı

TRIM :Transfüzyon ilişkili immünmodülasyon

VKİ :Vücut kitle indeksi

VYA :Vücut yüzey alanı

WBC :White blood cell

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam sayın, Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Canan ATALAY ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Nazım DOĞAN, Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL, Prof. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Prof. Dr. Mehmet AKSOY, Prof. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. İrem ATEŞ, Doç. Dr. Ahmet Murat YAYIK'a,

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, zorlu çalışma koşullarında desteklerinden ve yardımlarından dolayı anestezi teknikeri arkadaşlarıma, tüm ameliyathane hemşire ve personellerine,

Tezimin yapım aşamasında her zaman bana destek olan Kalp Damar Cerrahisinin değerli hocaları başta olmak üzere tüm asistan, teknisyen, perfüzyonist ve Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine,

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri bulunan aileme,

Teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Mehmet Akif YILMAZ

ÖZET

Kardiyopulmoner Baypas Cerrahisinde Pompa Kanının Postoperatif Dönemde Verilmesinin Eritrosit Süspansiyonu İhtiyacı ve Koagülasyon Parametreleri Üzerine Etkisi

Amaç: Çalışmamızda koroner arter baypas cerrahilerinde, kardiyopulmoner baypas cihazında kalan otolog kanın postoperatif dönemde hastaya verilmesinin koagülasyon parametreleri üzerine etkisinin ROTEM (rotasyonel tromboelastometri) cihazı ile kontrol edilmesi ve bu verilen otolog kanın eritrosit süspansiyonu (ES) ihtiyacı üzerine etkisini görmek olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Koroner arter baypas greft cerrahisi planlanan ve çalışma kriterlerini karşılayan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 30 çalışma ve 30 kontrol grubu olarak iki gruba randomize edildi. Operasyon bitiminde hastalar monitörize bir şekilde yoğun bakım ünitesine alındı. Kontrol grubundaki hastalara postoperatif birinci saatte ROTEM ile koagülasyon profili değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastalara ise oksijenatör ve tubing sette bulunan kan steril koşullarda 1000 ml'lik pompa başlangıç solüsyonu için kullanılan ringer laktat torbasına roller pompa kullanılarak alındı. Alınan kandaki hematokrit değerleri ve toplanan total kan volümü ml (mililitre) olarak kaydedildi. Çalışma grubundaki hastalara, postoperatif birinci saatte yaklaşık 30 dakika süren bir infüzyon ile herhangi bir preparasyona tabi tutulmaksızın otolog kan geri infüze edildi. Çalışma grubundaki hastalara infüzyon bittikten sonra ROTEM uygulandı. Postoperatif takipler ile çalışma tamamlandı. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların postoperatif takiplerinde ES kullanımı açısından anlamlı bir azalma saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında İNTEM CT (clotting time)'nin HEPTEM CT'ye oranı arasında anlamlı bir fark elde edildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında FİBTEM CT değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı.

Sonuç: Basit, ek bir maliyet gerektirmeyen ve güvenli bir teknik olması nedeniyle, operasyon bitiminde oksijenatör ve tübing setinde kalan otolog kanın hastaya geri verilmesi, allojenik kan kullanımını anlamlı şekilde azaltmakta ve bu uygulamanın önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otolog kan transfüzyonu, Kardiyopulmoner baypas, ROTEM

ABSTARCT

The Effect of Postoperative Reinfusion of Pump Blood on Erythrocyte Suspension Requirement and Coagulation Parameters in Cardiopulmonary Bypass Surgery

Aim: This study aims to evaluate the effect of postoperative reinfusion of autolog pump blood on coagulation parameters using ROTEM (rotational thromboelastometry) and to assess its impact on erythrocyte suspension (ES) requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Materials and Methods: Sixty patients scheduled for coronary artery bypass graft surgery and meeting the inclusion criteria were enrolled in the study. Patients were randomized into two groups: 30 in the study group and 30 in the control group. Following the surgery, patients were transferred to the intensive care unit (ICU) under continuous monitoring. In the control group, coagulation profiles were assessed using ROTEM at the first postoperative hour. In the study group, blood remaining in the oxygenator and tubing set was collected under sterile conditions into a 1000 ml Ringer's lactate bag using a roller pump. Hematocrit levels and total collected blood volume (in milliliters) were recorded. At the first postoperative hour, autolog blood was reinfused over approximately 30 minutes without any additional processing. ROTEM analysis was performed after the completion of reinfusion in the study group. The study was completed with postoperative follow-up, and the results were analyzed statistically.

Results: A significant reduction in erythrocyte suspension use was observed in the postoperative follow-up of the study group. A statistically significant difference was found between the study and control groups regarding the ratio of INTEM clotting time (CT) to HEPTEM CT. A significant difference in FIBTEM clotting time values was also detected between the two groups.

Conclusion: As a simple, cost-effective, and safe technique, reinfusion of autolog blood remaining in the oxygenator and tubing set at the end of surgery

significantly reduces the need for allogeneic blood transfusion and highlights the clinical value of this practice.

Keywords: Autologous blood transfusion, Cardiopulmonary bypass, ROTEM

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanılarak gerçekleştirilen kardiyak cerrahiler, diğer birçok cerrahi prosedüre kıyasla daha fazla intraoperatif kan kaybına neden olabilir. Kalp cerrahisinde postoperatif kanama en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve ulusal kan stokunun yaklaşık %15-20'si açık kalp cerrahisine yönelik transfüzyon taleplerinde kullanılmaktadır (1). Koroner arter baypas cerrahisi, kardiyovasküler cerrahiler arasında en yaygın olarak gerçekleştirilen prosedürdür; kalp cerrahisi alanındaki teknik ilerlemelere rağmen hastaların yaklaşık %40-70'inin kan transfüzyonuna ihtiyaç duyduğu gözlemlenmektedir (2). Transfüzyona bağlı riskleri ortadan kaldırmak ve güvenli bir cerrahi süreç sağlamak için kan ve kan ürünlerinin kullanımı en aza indirilmelidir (3). Bu tür cerrahilerde artan allojenik kan transfüzyonu ihtiyacı ile birlikte hemolitik reaksiyonlar, alerjik ve ateşli reaksiyonlar, immünsüpresyon, enfeksiyonlar (hepatit, sitomegalovirüs, HIV vs.), renal problemler ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı gibi olumsuz sonuçlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortalite artışlarına yol açabilmektedir (4, 5).

Allojenik transfüzyona bağlı komplikasyonların artan sıklığı ve yüksek maliyetler nedeniyle, daha az allojenik kan transfüzyonu gerektiren yöntemlerin geliştirilmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. Otolog kan kullanımını hedefleyen çalışmalar sürekli olarak artmaktadır. Son yıllarda, allojenik kan kullanımını azaltmaya yönelik hem farmakolojik hem de teknik açıdan çeşitli stratejiler geliştirilmiş olmasına rağmen, kan transfüzyonuna bağlı sorunlar hâlâ önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir (6, 7). Kan kaybını azaltmaya yönelik yöntemlerin uygulanması, allojenik transfüzyon ihtiyacını anlamlı ölçüde azaltmaktadır (8, 9). Allojenik kan kullanımını önlemeye yönelik işlemler arasında elektif cerrahi girişimden önce yapılan kan predonasyonu, mediastinal drenlerden gelen kanın geri verilmesi, intraoperatif ototransfüzyon, intraoperatif plazmaferez, intraoperatif hemofiltrasyon ve hemokonsantrasyon, aprotinin kullanımı sayılabilir (9-11).

Allojenik transfüzyonu sınırlamak için düzenlenmiş bu teknikler, temel olarak operasyon ve hemen sonrasında kan kayıplarını ototransfüzyon ile yerine koymak ve normovolemik anemi sağlamak üzerine yoğunlaşmaktadır. Ancak yukarıda sayılan farmakolojik ve teknolojik yöntemler önemli ölçüde maliyet artışına neden olmaktadır.

Rotasyonel Tromboelastometre (ROTEM®, TEM Innovations, Munich, Germany) tüm dünyada aktif olarak kullanılmaktadır. Çalışma mekanizması tam kan bir hazne içine konularak kanala yerleştirilir. Test başladığında cihaz içinden hazneye bir iğne batırılır. Cihaz, iğneyi veya kabı belli açı ve frekansta hareket ettirir. Kanda pıhtılaşma başladıkça bu iğnenin hareketi zorlaşır. İğnenin hareketindeki amplitüd, elektromanyetik veya optik dönüştürücü sayesinde grafik şeklinde yazdırılır ve oluşan diyagram yorumlanır.

ROTEM'in standart koagülasyon testlerine avantajları bu çalışmada kullanılmasında tercih sebebimizdir. Bu avanatajlar arasında, tam kanla sonuç verebilmesi, koagülasyon süreci hakkında genel bir bakış sunması, spesifik koagülasyon defektlerinin saptanmasını ve şiddetini göstermesi, fibrinojen eksikliğini saptaması, trombosit fonksiyon bozukluklarını göstermesi, hiperkoagülabiliteyi göstermesi ve fibrinolizi göstermesidir (12, 13).

Bu çalışmada, pompa ve tübing setinde kalan otolog kanın postoperatif dönemde hastaya geri verilmesinin, basit, güvenilir ve hem komplikasyonları hem de maliyeti azaltan bir yöntem olduğunu göstermeyi amaçladık. Ayrıca, bu yöntemin postoperatif eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve koagülasyon parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1-Koronor Arter Baypas Greft (KABG) Cerrahisi

Koroner arterler, miyokard dokusunun oksijen ve besin ihtiyacını karşılayan primer vasküler yapılardır. Koroner arterlerin ilerleyici aterosklerozu sonucu damar lümeninde obstrüksiyon gelişir. Obtrüksiyon distalindeki myokardın beslenememesi sonrası myokardiyal hasar gelişir. Myokardiyal beslenme medikal tedavi veya perkütan koroner girişim (PKG) ile sağlanamaz ise revaskülerizasyon için obstrüksiyonun proksimalinden distaline baypas gerekir.

PKG küçük bir kateterin arteriyel sisteme sokularak ilgili koroner arteri ve darlığı geçişini içerir. Kateterin balon kısmı stenozdan geçer dilatasyonun ardından uzun süreli açıklık hedefleniyorsa koroner stentler takılabilir.

PKG ile KABG cerrahisinin temel amacı obstrüksiyon distalindeki myokardı beslemektir. Bunun için PKG lezyonu hedefler, KABG cerrahisi lezyonu atlar.

Baypas anastomozları arteriyel veya venöz olabilir. İnternal torasik arter (İTA) en sık kullanılan baypas greftidir. Safen ven en sık kullanılan ven greftidir. Bizim çalışmamızda da sol internal torasik arter (LİMA) ve safen ven greftleri kullanılmıştır.

2.2-Kardiyopulmoner Baypas Sistemi

KPB kalp cerrahisi uygulamalarının güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlayan özel bir perfüzyon sistemidir. Bu sistem, genellikle hasta kanının sağ atriumdan alınarak kalp ve akciğerlerin geçici olarak devre dışı bırakıldığı ve vücudun dışındaki kalp ile akciğerlerin işlevlerini üstlendiği ekstrakorporeal bir dolaşım yöntemidir. Hasta kanı, sağ atriumdan toplanarak, kalp ve akciğerlerin fonksiyonları geçici olarak KPB cihazı tarafından sağlandıktan sonra, aort aracılığıyla sistemik dolaşıma yönlendirilir.

Kardiyovasküler cerrahi sırasında, koroner damarların anastomozu esnasında meydana gelebilecek hemodinamik değişikliklerin daha iyi tolere edilebilmesi ve cerrahın optimum bir görüş alanına sahip olabilmesi amacıyla kardiyopulmoner sistemin devre dışı bırakılması sağlanır. KPB uygulaması için akciğerlerin ve kalbin durdurulması gereklidir. Bu organların işlevleri, kalp-akciğer makinesi olarak bilinen cihaz tarafından sürdürülmektedir. Bu makine, akciğerlerin görevini üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonlarını yerine getiren bir pompa içermektedir.

Modern KPB makinelerinde üç ana pompa tipi bulunmaktadır: Çift başlıklı non-okluziv roller pompa, santrifugal kan pompası ve ventriküler tip pnömatik veya hidrolik pompa. En yaygın olarak kullanılan pompa türü roller pompadır. Sistem, sağ atriyuma yerleştirilen tek bir kanül veya süperior vena kava ve inferior vena kava için yerleştirilen iki ayrı kanül aracılığıyla venöz sistemden toplanan hasta kanının yerçekimi etkisiyle venöz rezervuara yönlendirilmesi ilkesine dayanmaktadır. Çalışmadaki tüm hastalarda roller pompa kullanılmıştır ve venöz kanül sağ atriyuma yerleştirilmiştir.

Toplanan kan, özel pompa sistemleri aracılığıyla oksijenatöre yönlendirilir. Oksijenatörler, kan ile olan arayüzlerine göre iki temel gruba ayrılmaktadır: direkt gaz arayüzü bulunanlar ve gaz arayüzü bulunmayanlar. Bu çalışmada, direkt gaz arayüzü olmayan membran oksijenatörü kullanılmıştır. Oksijenatörde gerçekleştirilen kan-gaz değişimi işleminin ardından, ısı değiştirici bölümünde istenen sıcaklığa ayarlanarak hasta kanı bir filtreden geçirilir ve genellikle asendan aortaya yerleştirilen bir arteriyel kanül aracılığıyla hastaya geri verilir. Çalışmamızdaki tüm hastalarda arteriyel kanül asendan aortada yer almaktadır. Böylece, duran kalbe ulaşmadan toplanan venöz kan, KPB devresinde toplanmakta ve oksijenatör aracılığıyla kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra arteriyel sisteme gönderilmektedir.

2.3-Heparin Sodyum

Heparin, antitrombin III (AT III) aracılığıyla indirekt olarak etki eder. AT III bir α2-globulin ve birkaç aktive pıhtılaşma faktörünü nötralize eden bir proteaz inhibitörüdür. İnhibe ettiği pıthtılaşma faktörleri; XIIa, kallikrein, XIa, IXa, Xa, IIa ve

XIIIa dır. AT III ile geri dönüşümsüz kompleksler oluşturur ve sonuç olarak her iki proteinde inaktive olur. Trombin ve faktör Xa'nın inhibisyonu, heparinin antikoagülan etkisinin çoğundan sorumludur. Heparin hem inhibitörün hem de proteazın bağlandığı bir katalizör görevi görerek trombin-antitrombin reaksiyonunun hızını en az 1000 kat artırır. Heparin ayrıca AT III'ten bağımsız olarak trombini inaktive eden kofaktör II'ye de bağlanır. Bu reaksiyon daha yavaş gerçekleşir ve heparin-AT III kompleksi yoluyla oluşan trombin inhibisyonundan daha yüksek heparin konsantreleri gerektirir (14).

Heparinin biyolojik yarı ömrü, doza ve sıcaklığa göre değişir. Bireysel varyasyon oldukça fazladır. Ortalama yarı ömür, kg başına 400 ünite başlangıç dozları için normotermik bir insanda yaklaşık 150 dakikadır, yüksek dozlarla ve azalan sıcaklıkla yarı ömür artar. Heparin kg başına 100, 300 veya 800 ünite intravenöz olarak verildiğinde, yaklaşık yarı ömür sırasıyla 1, 1.5 ve 5 saattir. Heparin konsantrasyonları tüm sıcaklıklarda kademeli olarak azalır, ancak düşüş hızı hipotermi ile orantılı olarak gecikir. Heparinin primer eliminasyon mekanizması halen belirsizliğini korumaktadır. Retiküloendotelial sistem ile temizlendiği ve yıkıldığı düşünülüyor (14).

Ameliyathanede en uygun ve pratik heparin monitörizasyonu selit ACT testidir (14).

2.4-ACT (Active Clotting Time)

Koagülasyonu aktive etmek için selit içeren bir test tüpüne iki ml kan konur. Daha sonra tüp 37°C'de tutulur. ACT için pıhtı oluşumu izlenir. ACT'nin normal kontrol değeri 105 ila 167 saniyedir. Heparin uygulanmadan önce bir temel değer belirlenir. Heparin verildikten üç ila beş dakika sonra ve daha sonra 30 ila 60 dakikalık aralıklarla test tekrarlanır.

2.5-Kardiyopleji

Kardiyoplejik solüsyon, kalbi durdurmak için genellikle yüksek konsantrasyonlarda potasyum (L başına 10 ila 30 mEq) veya magnezyum (L başına 160 mEq) içerir. Kardiyopleji, miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır ve ameliyat için

en uygun koşulları sağlar. Bikarbonat genellikle pH'yı 7,40 ila 7.80 arasındaki düzeylere yükseltmek, potasyumun hücre içine geçişini artırmak ve iskemiden kaynaklanan metabolik asidozu azaltmak için eklenir. Mannitol; ozmotik diürez ve antioksidan etkili olduğu için eklenir. Çalışmamızdaki bütün hastalara 20-30 ml/kg'dan DEL-NİDO kardiyopleji solüsyonu hazırlanıp antegrad verildi.

2.6-Protamin Sülfat

Heparin güçlü bir organik asittir (polianyon). Protamin güçlü bir organik bazdır (polikatyon). Kararlı bir tuz oluşturmak için iyonik olarak birleşirler ve heparin antikoagülan etkinliğini kaybeder.

2.7-Rotasyonel Tromboelastometri (ROTEM)

Rotasyonel tromboelastometri, hasta başı viskoelastik bir yöntemdir ve çeşitli klinik ortamlarda tam kanın viskoelastik profillerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Sitratlı kan (mavi kapaklı tüpler sodyum sitrat içeren tüplerdir ve koagülasyon testleri için kullanılırlar), 30°C ila 40°C'ye ısıtılan bir aktivatör ile birlikte bir küvete verilir. Test sırasında küvete dönen eksenli bir pim asılır ve kan daha viskoz hale geldikçe pim dönüşü engellenir. Bu empedans, bir optik dedektör sistemi tarafından tespit edilir. Değişen viskoelastisitenin zaman süreci grafiksel ve sayısal olarak çizilir. Clotting Time (CT) yani pıhtılaşma zamanı; tam kanda oluşan pıhtının iki mm amplitüde ulaşma süresi olarak tanımlanır.

ROTEM delta ve ROTEM sigma (Instrumentation Laboratories, Bedford MA, ABD), aynı anda dört adede kadar test gerçekleştirebilen ticari olarak mevcut iki cihazdır. ROTEM delta, kan örneklerinin ve test reaktiflerinin manuel olarak pipetlenmesini gerektirirken, ROTEM sigma entegre dondurularak kurutulmuş reaktiflere sahip bir kartuş kullanan tam otomatik bir sistemdir. Çalışmamızda bütün hastalarda ROTEM sigma kullanılmıştır.

Kullanılan aktivatör reaktiflerine bağlı olarak, pıhtılaşma kademesinin belirli bileşenlerini hedefleyen testler gerçekleştirilebilir. INTEM reaktifi, intrinsik yolun

kontakt aktivasyonunu üreten ellagik asit ve fosfolipid içerir. EXTEM doku faktörü içerir ve ekstrinsik yolu aktive eder. FIBTEM trombositlerin pıhtı oluşumuna katkısını bloke eden sitokalasin D içerir, pıhtı oluşumuna fibrinojen katkısını izole eder (15). HEPTEM ise İNTEM'e ek olarak heparinaz içerir yani tam kan örneğindeki heparini inaktif hale getirir. HEPTEM kardiyovasküler cerrahi geçiren yüksek doz heparin almış olan hastaların kan örneklerinin incelenebilmesine olanak tanır. Heparin uygulanmamış veya heparin etkisi protamin ile tamamen nötralize edilmiş hastalarda İNTEM CT/HEPTEM CT oranının bir olması beklenir. İchikawa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile İNTEM CT/HEPTEM CT oranının plazma heparin konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (16). Görlinger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kanayan kardiyovasküler cerrahi hastasında İNTEM CT/HEPTEM CT oranının 1,25 üzerinde olmasının kanamanın nedeninin plazmadaki heparinin neden olduğu ve kanamanın durdurulması için hastaya 0,5mg/kg dozunda protamin verilmesini önermektedir (17). Bizde çalışmamızda protamin sülfat verilmesi için İNTEM CT/HEPTEM CT oranının 1,25 ve üzerinde olmasını eşik değer olarak aldık.

2.8-Kan ve Kan Ürünleri Tranfüzyonu

Yıllardır kan transfüzyonu kararı "10/ 30 kuralına" dayanıyordu: transfüzyon, kandaki hemoglobin konsantrasyonunu 10 g/dL üzeri ve hematokrit %30'u korumak için kullanıldı (18). Ancak kan yoluyla patojenlerin bulaşmasına ilişkin endişeler ve maliyet kontrolüne yönelik çabalar, 1980'lerde transfüzyon uygulamalarının yeniden incelenmesine neden oldu. Güncel veriler ışığında kan transfüzyonu endikasyonu olarak tek bir kriterin kullanılmaması gerektiğini, hastanın klinik durumu ve oksijen dağıtım ihtiyaçlarıyla ilgili birçok faktörün dikkate alınması gerektiğini ileri sürülmüştür (19).

Kan transfüzyonunda temel amaç; anemiyi tedavi etmenin yararları ile gereksiz transfüzyondan kaçınma isteği, bunun ilişkili maliyetleri ve potansiyel zararları arasında denge kurma ihtiyacıdır.

2.9. Kan Transfüzyon Reaksiyonları

Burada kan transfüzyonunun riskleri ve potansiyel uzun vadeli komplikasyonları tartışılacaktır.

2.9.1. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Kan transfüzyonlarının en ciddi ve mortal komplikasyonları virüs ve bakteri bulaşından kaynaklanabilir. Ülkemizde donör tarama testlerinde HBV, HCV, HIV, Treponema pallidum (sifiliz hastalığı etkeni) bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde donör tarama testlerinde ise HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV, Batı Nil virüsü, Treponema pallidum, Trypanosoma cruzi (Chagas hastalığı etkeni) bulunmaktadır (20).

Bu virüslerin serolojik testleri negatif olsa bile bulaşabilmeleri ve ölümcül sonuçlara yol açmaları kan transfüzyon uygulamasının masum bir işlem olmadığının açık bir göstergesidir.

2.9.2. İmmünolojik Transfüzyon Komplikasyonları

2.9.2.1. Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Transfüzyonun sonlandırılmasından sonraki dört saat içinde ortaya çıkan ve başka hiçbir durum tarafından açıklanamayan 38°C üzerinde ateş ve eşlik eden 1°C'lik artışlar veya üşüme/katılaşmanın bulunması olarak tanımlanır. Tüm transfüzyon reaksiyonları arasında en sık görülen reaksiyonlardandır. Transfüzyonun durdurulması ve ateş için parasetamol uygulanması katılık için ise meperidin uygulanması yeterli olacaktır (21).

2.9.2.2. Alerjik Transfüzyon Reaksiyonları

Kaşıntı ve ürtiker ile karakterize edilen alerjik reaksiyonlardır. Alerjik transfüzyon reaksiyonları, donör kan ürününün plazmasındaki çözünebilir bir

maddenin alıcıda daha önceden var olan IgE antikorlarıyla reaksiyona girmesiyle ortaya çıkan tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Alerjik reaksiyonların mast hücresi veya bazofilden histamin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Alerjik reaksiyonlar ile anafilaktik reaksiyonlar arasındaki en büyük fark derecedir. Alerjik reaksiyonlar hafiftir, oysa anafilaktik reaksiyonlar yoğun histamin ve diğer mediatör salınımıyla ilişkilidir. Transfüzyonun durdurulması ve difenhidramin uygulanması yeterli olacaktır.

2.9.2.3. Anaflaktik Transfüzyon Reaksiyonları

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları, alerjik reaksiyonların nadir ve ciddi bir şeklidir. Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları hızlı bir şekilde başlar. Tipik olarak transfüzyonun başlamasından sonraki birkaç saniye ile birkaç dakika içinde meydana gelir. Hasta şok, hipotansiyon, anjiyoödem ve solunum sıkıntısı yaşayabilir. Tedavi gecikmeden epinefrin uygulaması ile yapılır.

2.9.2.4. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları, eritrositlerin immün aracılı hemolize uğramasıdır. Hemoliz; transfüzyon sırasında, transfüzyondan sonraki 24 saat içinde, transfüzyondan günler sonra veya haftalar sonra olabilir. Hemoliz intravasküler (serbest hemoglobinin dolaşıma salınması) veya ekstravasküler (eritrositlerin retiküloendotelyal sistem tarafından uzaklaştırılmasıyla sonuçlanan) olabilir.

2.9.2.5. Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), bir hastanın akciğerlerindeki nötrofillerin aktivasyonu nedeniyle akut akciğer hasarı ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ile karakterize kan ürünü transfüzyonunun ciddi bir komplikasyonudur. Tanı için transfüzyondan hemen sonra veya 6 saat içerisinde gelişen hipoksemidir. Yani oda havasında $SpO2 \leq \%90$ olması veya $PaO2/FiO2$ oranı <300 mmHg olmasıdır. Çekilen göğüs röntgeninde bilateral infiltrasyon olması ve

akciğer ödeminin non-kardiyojenik olduğunun kanıtlanmasıdır. Son olarak bütün bu semptom ve bulguların transfüzyonla birlikte ortaya çıkması gerekmektedir.

2.9.2.6. Transfüzyon İlişkili İmmünmodülasyon (TRIM)

TRIM allojenik kanın immünsüpresif aktivitesini ifade eder. Allojenik kanın immünsüpresif etkisinin postoperatif dönemdeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyon riskini artırdığı görülmüştür (22).

2.9.3. Transfüzyonla İlişkili Dolaşıma Aşırı Hacim Yükü (TACO)

TACO pulmoner ödemin öncelikle hacim fazlalığına veya dolaşıma aşırı hacim yüklenmesine bağlı olarak geliştiği yaygın bir transfüzyon reaksiyonudur. Kısa sürede yüksek miktar kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalarda görülebilir. Tanı kriteri açısından tam bir kesin konsensüs olmasa da çalışmamızda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Biyovijilans Ağı'nın kriterleri baz alınmıştır. Transfüzyonun bitiminden sonraki 12 saat içinde başka bir açıklama olmaksızın dört kriterden üç veya daha fazlasının yeni ortaya çıkması veya şiddetlenmesi olarak tanımlanmıştır. 1- Akut solunum sıkıntısı veya şiddetlenen dispne 2- Dinlemekle veya radyografide akciğer ödemi kanıtının bulunması 3- BNP veya NT-pro BNP düzeylerinde artış 4- Açıklanamayan kardiyovasküler değişikliklerin meydana gelmesi (23).

2.9.4. Transfüzyon İlişkili Hiperkalemi

Kan bankasında bekleyen kanda hücre dışı potasyum seviyeleri artar. Bununla birlikte, hemolize uğramadan uygun şekilde toplanmış ve depolanmış kan transfüzyonundan kaynaklanan ciddi hiperkalemi, nadirde olsa görülebilir. Smith ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan kan transfüzyonu sonrası hiperkalemi ye sekonder kardiyak arrest olgu serisi yayınlanmıştır (24).

2.9.5. Transfüzyona Bağlı Aşırı Demir Yüklemesi

Her bir eritrosit ünitesi yaklaşık 250 mg demir içerdiğinden, masif transfüzyonda klinik olarak anlamlı demir yüklemesine neden olabilir. Toplam vücut demirinin fazlası organ hasarına neden olur. Tutulan organa göre klinik belirti verir (25).

2.10. Kalp Cerrahisi Geçirecek Hastada Kan Transfüzyonunu Azaltacak Yöntemler

Kalp cerrahisi geçirecek hastada kan transfüzyonunu azaltabilmek için öncelikle preoperatif dönemde kanama riski yüksek hastanın belirlenmesinden başlayan ve postoperatif dönemdeki takiplere kadar uzanan multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

2.10.1 Transfüzyon ve Kanama Açısından Risk Gruplarının Belirlenmesi

Kanama risk faktörleri; hasta veya prosedürle ilişkili etkenler olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Hasta ilişkili faktörler; 70 yaş üzeri olmak, kadın olmak, düşük VKİ'ne sahip olmak, anemi, trombositopeni, antitrombotik ilaç kullanımı, koagülopati, konjestif kalp yetmezliği, kötü sol ventrikül fonksiyonu, insüline bağımlı diyabet, periferik vasküler hastalık, sepsis veya karaciğer yetmezliğinin bulunması gibi etkenler sayılabilir. Prosedürle ilişkili faktörlerde ise uzamış KPB süresi, reoperasyon, acil cerrahi, volüm genişletici olarak polimerize nişasta kullanımı, hipotermi, yatak başı koagülasyon test eksikliği gibi nedenler sayılabilir (26). Bizde çalışmamızda bu faktörlerden etkilenimi en aza indirebilmek için 70 yaş üzeri hastaları, anemisi, trombositopenisi, koagülopatisi, antitrombotik ilaç kullanımı olanları, ASA-4 ve üzerini çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmaya dahil edilecek bütün hastalar preoperatif dönemde Euroscore hesaplanıp bir ve üzeri çalışmaya dahil edilmedi. Prosedürle ilişkili risk faktörlerinde ise acil operasyonlar, reoperasyonlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda volüm genişletici olarak polimerize nişasta kullanılmadı. Hastalarımızın tamamını hipotermiden korumak için ısı probu

kullanılarak vücut ısıları monitörize edilip gerektiğinde external ısıtıcılar ile optimalize edildi.

2.10.2 Preoperatif Aneminin Tanı ve Tedavisi

Preoperatif anemin bulunması kanama ve transfüzyon ihtiyacı açısından bir risk faktörüdür. 2017 yılında Muñoz ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir çalışmada, kadın erkek ayrımı yapılmaksızın hemoglobin eşik değerin 13 g/dl olması gerektiği öne sürülmüştür. Çalışmamızda da bu değer kabul edilmiş olup preoperatif dönemde anemisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.10.3 Preoperatif Antitrombotik ve Antikoagülan Tedavilerin Düzenlenmesi

Antitrombotik veya antikoagülan kullanımı olan hastalara cerrahi müdahalenin aciliyetine, hastanın iskemi ve kanama riski göz önünde bulundurularak kardiyoloji, kalp damar cerrahisi ve anesteziyoloji arasında ortak bir yaklaşım ile düzenlenmelidir. Çalışmamızda ise koagülasyonu etkileyen ilaçlar peroperatif dönemde kanama ve transfüzyon ihtiyacını arttıracağı için antitrombotik veya antikoagülan kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.10.4 Preoperatif Koagülasyon Testleri

Amaç; kalp cerrahisi geçirecek hastanın preoperatif olarak koagülasyon sistemi hakkında fikir sahibi olmaktır. Çalışmamızda preoperatif koagülasyon sistemi ile alakalı olarak PT, aPTT, INR ve Trombosit değerleri normal olarak görülüp kaydedilmiştir. Maliyetinden dolayı ROTEM preoperatif uygulanmamıştır ve postoperatif dönemde tüm hastalara uygulanmıştır.

2.10.5 Otolog Kan Bağışı

Preoperatif otolog kan bağışı elektif opere olacak hasta için sadece kendisine kullanılmak üzere hastanın kanının toplanmasıdır. Faydası hastanın kendi kanı olduğu

için hasta transfüzyon ilişkili komplikasyonlara karşı korunmuş olur. Martin ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 432 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada preoperatif otolog kan bağışı sonrası kalp cerrahisinde allojenik kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (27). Otolog kan bağışının yaygınlaşmamasının sebebi temelde allojenik kandan pahalı olmasıdır. Yüksek maliyetin nedeni otolog bağışçı için gerekenden fazla zaman ve dikkat ihtiyacı bulunması bunun yanı sıra ek etiketleme, ayrı depolama, hastaneye daha erken kabul gerektirmesi ve bağışçıya peroperatif transfüze edilmeyen kanın diğer hastalara verilememesi nedeniyle atık haline gelmesidir (28).

2.10.6 Kan Koruyucu Cerrahi Teknikler

Minimal invaziv kalp cerrahisi veya off-pump cerrahi sayılabilir bu tekniklerin dışında multidisipliner bir yaklaşım ile intraoperatif transfüzyon ihtiyacı azaltılabilir. Örneğin kardiyologlar tarafından preoperatif aneminin tedavi edilmesi, preoperatif antitrombosit-antikoagülan tedavinin düzenlenmesi, hastanın en ideal koşulları sağlanarak operasyon zamanının belirlenmesi gerekmektedir. Ameliyat tecrübesi yüksek kalp damar cerrahları tarafından titiz bir kanama kontrolünün sağlanması, anestezistler tarafından hemodinaminin ve hemostazın sıkı takibinin yapılması, perfüzyonistler tarafından ise normoterminin sağlanması ve hemodilüsyonun önlenmesi gerekmektedir.

2.10.7 Antifibrinolitikler

Ker ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan sistemik bir incelemede antifibrinolitik kullanımı açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda kan kaybını, kan transfüzyonunu ve reoperasyon gereksinimini azalttığını göstermişlerdir (29). Klinik pratikte 10 mg/kg bolusu takiben 1 mg/kg/saat infüzyondan 40 mg/kg bolus sonrası 4 mg/kg/saat dozlarına kadar değişik doz rejimleri bildirilmiştir (30). Çalışmamızdaki bütün hastalara intraoperatif 10 mg/kg bolusu takiben 1 mg/kg/saat infüzyon dozunu kullandık.

2.10.8 Akut Normovolemik Hemodilüsyon (ANH)

Koroner arter baypas greft cerrahisinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir. ANH güvenilir, düşük maliyetli ve kolay uygulanan bir yöntemdir. Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ANH kan viskozitesini azaltarak mikrosirkülasyonu düzenlediği ve enflamatuar yanıtı azaltarak bir çok organ fonksiyonunu koruduğunu göstermişlerdir (31). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımız ANH kontrendike olmadığı için çalışma ve kontrol grubundaki bütün hastalara radial arterden 300 ml otolog kan alınmış olup bu süre zarfında 900 ml kristaloid verilmiştir. KPB sonlandırıldıktan sonra hastalara toplanan otolog kan geri verilmiştir.

2.10.9 Ototransfüzyon

Kardiyopulmoner baypas cerrahilerinde preoperatif anemi veya intraoperatif kanama gibi nedenlerden dolayı hastalara transfüzyon miktarı artmaktadır. Kan transfüzyonunu azaltabilmek için cerrahi sahadaki kan toplanır, yıkanır ve hastaya tekrar infüzyon şeklinde verilebilir.

2.10.10 Ultrafiltrasyon

Hemodilüsyonel anemi hastanın kardiyopulmoner baypasa girdiği hematokrit değeri ve hatlardaki toplam prime volümü ile ilişkilidir. Plazma kolloid onkotik basınçta azalma, total vücut sıvı miktarında artma, vital organlarda interstisyel ödem, hipoksi, hipotansiyon, koagülopati, renal fonksiyon bozukluğu ve mortalite hemodilüsyonun istenmeyen olumsuz etkileridir. Ultrafiltrasyonda ise kanın şekilli elemanları korunarak fazla olan volüm yarı geçirgen bir zar yardımıyla tam kandan süzülüyor. Dolayısıyla kanda sadece eritrositler konsantre olmuyor aynı zamanda trombositler ve pıhtılaşma faktörleride konsantre edilmiş oluyor.

2.10.11 Topikal Hemostatik Ajanlar

Cerrahi sahadaki kanamanın odağı bazen bulunup geleneksel yöntemler ile durdurulamayabilir. Diffüz mikrovasküler kanamaları durdurmak veya azaltmak için

topikal hemostatik ajanlar kullanılabilir. Topikal hemostatik ajanların birçok çeşidi bulunmaktadır. Bazıları direk koagülasyon kaskadını uyararak etki gösterir. Bazıları kanama sahasında dolgu görevi görmektedir.

Çalışmamız tek merkez ve aynı cerrahi ekip ile sürdürülmüş olup topikal hemostatik ajan kullanımı cerrahi ekibe bırakılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yürütülmesi için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2023 tarihli ve 2/3 sayılı onay alındı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onamları elde edildikten sonra çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde yürütüldü. Çalışmaya, aynı cerrahi ve anestezi ekibi tarafından uygulanan standart kardiyopulmoner baypas prosedürlerine tabi tutulan hastalar dahil edildi. Postoperatif takipler, Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi ve ilgili klinik servislerde gerçekleştirildi.

Ocak 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde, genel anestezi altında elektif kardiyopulmoner baypas cerrahisi planlanan, 18–70 yaş aralığında ve ASA fiziksel durum sınıflaması III olan toplam 60 koroner arter hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar, ameliyat günü bilgisayar destekli basit randomizasyon yöntemi ile çalışma ve kontrol gruplarına ayrıldı. Bu prospektif, randomize klinik çalışmanın temel amacı, kardiyopulmoner baypas cerrahisi sonrasında pompa ve tübing setinde kalan otolog kanın postoperatif dönemde hastaya geri verilmesinin eritrosit süspansiyonu gereksinimi ve koagülasyon parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Hastaların anesteziyoloji polikliniğinde anamnezlerinin alınması, fizik muayenelerinin gerçekleştirilmesi ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinin ardından rutin anestezi premedikasyonu yapıldı. Genel anestezi uygulaması hakkında ayrıntılı bilgilendirme sağlanmış ve cerrahi müdahale öncesinde hastalardan yazılı ve sözlü olarak aydınlatılmış onamları alındı.

Acil durumdaki hastalar, hemodinamik instabiliteye sahip olanlar, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olanlar, ciddi kapak hastalığı ve aritmisi bulunanlar, koagülopati öyküsü olanlar, serebral perfüzyonu etkileyebilecek ileri derecede karotis arter lezyonu bulunanlar, periferik arter hastalığı bulunan hastalar ve major organ yetmezliği (nörolojik disfonksiyon, ciddi karaciğer yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ya da hemodiyalize bağımlılık) olan hastalar,

ayrıca geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) öyküsü bulunan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastalar, cerrahi müdahaleden bir gün önce değerlendirildi ve demografik verileri; cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, ek hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipo-hipertiroidi vb.) ve kullandıkları ilaçlar detaylı şekilde kaydedildi. Preoperatif dönemde yapılan ekokardiyografide EF değeri belirlendi ve kayda alındı. Ayrıca, preoperatif olarak alınan hemogram, biyokimya ve koagülasyon testleri sonucunda hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), beyaz kan hücre sayısı (Wbc), kırmızı kan hücre sayısı (Rbc), trombosit (Plt), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve kalsiyum (Ca++) değerleri kayıt altına alındı.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra, elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) ve noninvaziv kan basıncını içeren standart monitörizasyon protokolleri uygulandı, bazal vital bulgular kayıt altına alındı. Myokardiyal iskemiyi tetikleyebilecek anksiyeteyi önlemek amacıyla 1-2 mg midazolam uygulandı. Allen testi sonucu normal bulunan tüm hastalara, cilt antisepsisi sağlandıktan sonra, %2'lik lidokain ile lokal anestezi uygulanarak radial arter kanülasyonu ve monitörizasyonu gerçekleştirildi. Kanülasyon sonrasında arteryel kan gazı ve aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) için kan örnekleri alınarak ilgili değerler kayıt edildi.

Anestezi indüksiyonundan önce, hastalar üç dakika boyunca %100 oksijen ile preoksijenize edildi. Tüm hastalara intravenöz olarak lidokain (1 mg/kg), propofol (2 mg/kg), fentanil (1-1,5 mcg/kg), ketamin (1mg/kg) ve roküronyum (0,6 mg/kg) kullanılarak standart protokole uygun yavaş anestezi indüksiyonu gerçekleştirildi. Ventilasyonun ardından kadın hastalar 7.5 numara ve erkek hastalar 8.0 numara endotrakeal tüp ile orotrakeal entübe edildi. Entübasyondan sonra, tidal volüm 8 mL/kg, solunum frekansı 12-16/dakika ve %50 O2/hava karışımıyla mekanik ventilasyon başlatıldı. Anestezinin idamesi sevofluran (0,8-1,3 MAC), aralıklı olarak uygulanan roküronyum bolus dozları (0,2 mg/kg) ve remifentanil infüzyonu (0,05-0,2 mcg/kg/dk) ile sürdürüldü. Anestezi indüksiyonunu takiben, hastalara bir adet 16G

veya 18G periferik venöz kanül yerleştirildi. Hastalara ultrasonografi eşliğinde sağ internal juguler venden üç lümenli santral venöz kateter yerleştirildi.

İdrar çıkışı takibi yapılabilmesi için idrar sondası takıldı. Sıcaklık takibi için özefagial ve rektal ısı probu yerleştirildi. Kontrendikasyon saptanmayan tüm hastalarda radial arterden 300 ml otolog kan alındı bu süre zarfında hastaya 900 ml kristaloid verildi. Hastaya intraoperatif analjezi ve hemodinamik stabilizasyon açısından remifentanil infüzyonu (0,05-0,2 mcg/kg/dk) başlatıldı. Hastaya traneksamik asit 10 mg/kg'dan yükleme 15 dakikada yapıldı ve operasyon boyunca 1 mg/kg/saat ten infüzyon açıldı.

Hastalar median sternotomi yapılırken akciğerleri korumak için ventilasyon durduruldu. Taşikardi ve hipertansiyonu önlemek için 30mcg remifentanil bolus yapıldı. Perikard açılırken 400 İU/kg'dan heparin sodyum yapıldı 5 dakika sonra ACT bakıldı. ACT değeri 500 üzerinde görülmez ise 100 İU/kg'dan heparin sodyum ilave edildi. ACT değeri 500 üzerinde görülünce rutinimiz olan aortik kanülasyon ve sağ atrium tek venöz kanülasyon ile pompaya girildi. Hastaların tümünde membran oksijenatör kullanıldı. Hafif sistemik hipotermi (32ºC) altında antegrad soğuk K+ kardioplejisi ile arrest sağlandı. Kardiyopulmoner baypas süresince her 30 dakikada bir ACT ölçümü yapıldı. Kullanılan allojenik transfüzyon kanının tamamı hastanemiz kan istasyonunca hazırlanıp, ortalama 72 saatlik banka kanı olarak verildi. KPB sırasında amnezi ve kas gevşemesi girişte ve çıkışta yapılan 5 mg midazolam ve 50 mg roküronyum ile sağlandı. Analjezi ise düşük doz remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Ortalama arter basıncı (OAB) 50-100 mmHg arasında tutuldu. Kardiyopulmoner baypas döneminde pompa akımı 2,2 ila 3,1 L/dk/m2 olarak idame ettirildi. OAB 50mmHg'nın altına indiğinde pompa akımı artırıldı yeterli basınç elde edilemediğinde 5 mg efedrin ile müdahale edildi. OAB 100 mmHg üzerine çıkınca pompa akımını azaltmak yerine 5 mg midazolam ve 50 mcg fentanil uygulandı.

Operasyon süresi boyunca 1 saatlik aralıklarla hastanın venilasyonu, perfüzyonunu, elektrolitlerini ve kan glukozunu takip etmek için arteriyel kan gazı alındı.

KPB sonrasında her 100 ünite heparin sodyumun etkisini tersine çevirmek için 1 mg protamin sülfat verildi. 4 mg/kg protamin sülfat 10 dakikada yavaş infüzyon olarak verildi. ACT testi, protamin sülfat uygulamasından 10 dakika sonra tekrarlandı. ACT genellikle kontrol düzeyine döndü. Bazal ACT değerine ulaşamayan hastalarda 0,5 mg/kg ek protamin sülfat verildi. Dekanülasyon sonrasında, operasyona girişte alınan 300 ml otolog kan tüm hastalara santral venöz kateter yoluyla geri verildi. İntraoperatif dönemde hastaların greft sayıları, kross klemp süreleri, pompa süreleri, kardiyopleji miktarları, pompa çıkış hemoglobin ve hematokritleri takip edilip kaydedildi. Hastalara intraoperatif dönemde yapılan allojenik ES replasmanları (ünite) takip edilerek kaydedildi.

Operasyon bitiminde hasta monitörize bir şekilde yoğun bakım ünitesine alındı. Oksijenatör ve tubing sette bulunan kan steril koşullarda 1000 cc'lik pompa başlangıç solüsyonu için kullanılan ringer laktat torbasına roller pompa kullanılarak alındı. Alınan kandaki hematokrit değerleri ve total toplanan kan volümü ml olarak kaydedildi. Hastaya ortalama postoperatif birinci saatte 30 dakika süren infüzyon ile herhangi bir işlemden geçirilmeden verildi.

Çalışma grubundaki hastalara infüzyon bittikten sonra kontrol grubundaki hastalara ise postoperatif birinci saatte ROTEM uygulandı. İNTEM CT'nin HEPTEM CT'ye oranı 1,25 ve üzeri ise hastaya 0,5 mg/kg dozda protamine sülfat yapıldı. Allojenik kan kullanımı için hemoglobin düzeyinin 7 gr/100ml, hematokrit düzeyinin %22 altında olması kesin endikasyon olarak alındı.

Hastalar postoperatif dönemde 4. saat, 24. saat, 48. saat ve yoğun bakımdan taburculuk olmak üzere 4 kez izlendi. Bu süreçte hastaların drenaj miktarları, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit ve ACT değerleri kaydedildi. Hastaların sıvı dengesi, BUN ve kreatin değerleri AKİ açısından takip edildi. Hastaların mekanik ventilatör süreleri ve değerleri takip edildi. Yoğun bakımda yatış süreleri ve

postoperatif dönemde yapılan bütün transfüzyonlar takip edilip kaydedildi. Kan transfüzyonu sonrasında akut hipoksemi gelişen hastalar, TRALI ve TACO açısından ileri değerlendirmeye alındı. Hipoksemi gelişen hastalardan arter kan gazı alındı, cvp bakıldı, transtorasik eko yaptırıldı, PA akciğer grafi çektirildi, BNP ve NT-pro-BNP çalışıldı. Hipoksemisi olan hastalarda bilateral infiltrasyon görüldükten sonra CVP normal, yapılan EKO da EF normal, BNP ve NT-pro-BNP normal ise TRALİ düşünülülecek. Hipoksemisi olan hastalarda CVP yükselmiş, yapılan EKO da EF düşmüş, BNP ve NT-pro-BNP yükselmiş ise TACO düşünülecek.

Yoğun bakım ünitesinden servise devri yapılan hastalar reoperasyon veya yoğunbakım ünitesine tekrar yatış açısından takip edildi. Hastaneden taburcu edilen hastaların takipleri sonlandırıldı.

Örneklem Büyüklüğü Hesabı ve İstatistik

Gerekli örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla öncelikle bir pilot çalışma yürütüldü. Pilot çalışmada, birincil parametre olarak belirlenen İNTEM CT'nin HEPTEM CT'ye oranı çalışma grubunda (n=5) 1,110 ± 0,116, kontrol grubunda ise 1,034 ± 0,007 olarak saptandı. Bu veriler doğrultusunda, $\alpha = 0,05$, istatistiksel güç ($1-\beta$) = 0,95 ve büyük etki büyüklüğü (Cohen's d = 0,95) kabul edilerek G*Power 3.1.9.7 yazılımı (Düsseldorf, Almanya) kullanıldı ve gerekli toplam örneklem büyüklüğü 54 olarak hesaplandı. Ayrıca, postoperatif toplam ES tüketimi de ek bir birincil parametre olarak değerlendirildi ve pilot çalışmada çalışma grubunda (n=5) 1 ± 1, kontrol grubunda 3 ± 3 ünite olarak bulundu. Bu verilerle aynı istatistiksel varsayımlar (α = 0,05; güç = 0,95; etki büyüklüğü = 0,95) altında yapılan G*Power analizinde gerekli toplam örneklem büyüklüğü 56 olarak hesaplandı. Olası teknik aksaklıklar, veri kayıpları ve çalışma dışı kalma olasılıkları göz önünde bulundurularak, istatistiksel gücü artırmak amacıyla her gruba en az 30 hasta dahil edildi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 27.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Nominal değişkenler sayı ve yüzde olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum–maksimum) değerleri ile özetlendi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann–Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ocak-Aralık 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi ameliyathanesinde genel anestezi uygulanarak elektif kardiyopulmoner baypas ameliyatı geçirecek 60 hastada yapıldı. Hastalar homojen şekilde iki gruba randomize edildi. Gruplar pompa kanı verilen çalışma grubu ve pompa kanı verilmeyen kontrol grubu olarak 30'ar hastadan oluşturuldu.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri bazal koagülasyon değerleri

	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Yaş	59 [54-64]	61 [60-66]	0,173$^{\alpha}$
Boy (cm)	168,13 ± 7,70	169,37 ± 8,06	0,547$^{\beta}$
Kilo (kg)	81[73-86]	78[69-86]	0,166$^{\alpha}$
VKİ (kg/m^2)	29,42 ± 4,03	27,22 ± 4,14	0,142$^{\beta}$
VYA (m^2)	1,92 ± 0,16	1,88 ± 0,15	0,349$^{\beta}$
EF (%)	53 [50-55]	52 [50-55]	0,070$^{\alpha}$
EUROSCORE (%)	0,68 [0,58-0,75]	0,73 [0,62-0,83]	0,108$^{\alpha}$
Preoperatif Hb (gr/dl)	14,72 ± 1,77	14,1 ± 2,05	0,217$^{\beta}$
Preoperatif Hct (%)	43,89 ± 5,03	41,80 ± 6,23	0,159$^{\beta}$
Preoperatif WBC (10^3/µL)	8,29 [6,85-9,73]	8,18 [6,45-10,16]	0,819$^{\alpha}$
Preoperatif RBC(10^6/µL)	4,96 ± 0,57	4,96 ± 0,71	0,997$^{\beta}$
Preoperatif PLT(10^3/µL)	252,83 ± 70,80	264,73 ± 77,97	0,538$^{\beta}$
Preoperatif ACT (sn)	118 [107-123]	120 [110-129]	0,314$^{\alpha}$
Preoperatif aPTT (sn)	30,1 [28,4-32,1]	29,5 [27,4-30,4]	0,222$^{\alpha}$
Preoperatif INR	1,07 ± 0,07	1,10 ± 0,08	0,054$^{\beta}$
Preoperatif kalsiyum (mg/dL)	9,01 ± 0,42	9,15 ± 0,68	0,346$^{\beta}$

(VKİ: Vücut Kütle İndeksi, VYA: Vücut Yüzey Alanı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell, PLT: Platelet, ACT:Active Cloting Time, Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] olarak sunulmuştur. $^{\alpha}$ mann whitney u test, $^{\beta}$ Student t test. İstatistiksel anlamlılık p<0,05)

Hastaların demografik verileri ve preoperatif kaydedilen değerleri Tablo 1'de gösterildi. Demografik verileri incelediğimizde gruplar arasında yaş, kilo, boy, VKİ ve VYA açısından anlamlı fark görülmedi (p>0,05). Çalışma ve kontrol grupları

arasında ejeksiyon fraksiyonu ve Euroscore açısından bir fark izlenmedi (p>0,05). Çalışmaya dahil edilen hastalardan alının preoperatif hemoglobin, hematokrit, lökosit, eritrosit, trombosit, aPTT, INR ve Ca++ değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi (p<0,05). Radial arter kanülasyonu sonrası alınan preoperatif ACT sonucu açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri Tablo 2'de gösterildi. En sık karşılaşılan ek hastalık çalışma grubunda hipertansiyondu (14, %46,6), Kontrol grubunda da hipertansiyondu (16, %53,4). Bunların yanı sıra her iki grupta diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipo-hipertiroidizm hastalığı bulunan hastalarda bulunmaktaydı. Hastaların komorbiditeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 2: Hastaların komorbiditeleri

Komorbiditeler	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Hipertansiyon	14 (46,6)	16 (53,4)	0,606$^{\alpha}$
Diabetes mellitus	6 (20)	7 (23,4)	0,754$^{\alpha}$
Hiperlipidemi	6 (20)	4 (13,4)	0,488$^{\alpha}$
Hipo-hipertiroidi	3 (10)	3 (10)	1,000$^{\alpha}$

(Veriler sırasıyla sayı (%) olarak gösterilmiştir. $^{\alpha}$ Ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05)

Tablo 3'de gösterilen intraoperatif değişkenlerin greft sayısı, kros klemp zamanı, kardiyopulmoner baypas zamanı, kardiyopleji miktarı, pompa çıkış hemoglobin ve hematokrit değerlerinin değerlendirilmesinde de yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Çalışma ve kontrol grubumuzda greft sayısı olarak adlandırdığımız greflerimizin bir tanesi LİMA olup geriye kalan bütün greftlerimiz safen venlerden oluşmaktadır. Çalışma ve kontrol grubumuzda radial arter ve sağ internal mammariyan arter kullanılmamıştır.

Tablo 3: Hastaların takip edilen intraoperatif değişkenleri

	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Greft sayısı	3 [3-4]	3 [3-4]	0,550$^{\alpha}$
Kross klemp süresi (dk)	44 [33-50]	43 [36-49]	0,784$^{\alpha}$
Pompa süresi (dk)	86,07 ± 30,81	84,63 ± 17,66	0,815$^{\beta}$
Kardiyopleji miktarı (ml)	1871 [1800-2000]	1811 [1600-2000]	0,174$^{\alpha}$
Pompa çıkış Hb (gr/dL)	8,2 [7,4-8,9]	8,3 [7,1-9,2]	0,797$^{\alpha}$
Pompa çıkış Hct (%)	25,6 [23,2-27,1]	25,4 [22,1-28,6]	0,797$^{\alpha}$
İntraoperatif ES replamanı (ünite)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,759$^{\alpha}$

(Hb:hemoglobin, Hct:hematokrit, ES:Eritrosit Süspansiyonu. Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] olarak sunulmuştur. $^{\alpha}$ mann whitney u test, $^{\beta}$ Student t test. İstatistiksel anlamlılık p<0,05)

İntraoperatif dönemde hastaların hemoglobin düzeyinin 7gr/100ml, hematokrit düzeyinin %22 altında olması replasman endikasyonu sayılıp hastalara eritrosit süspansiyonu replase edildi. İntraoperatif dönemde çalışma grubundan dört hastaya bir ünite ve iki hastaya iki ünite ES replasmanı yapıldı. Çalışma grubunda geriye kalan 24 hastaya intraoperatif ES replasmanı yapılmadı. Kontrol grubunda ise üç hastaya bir ünite ES ve iki hastaya iki ünite ES replasmanı yapıldı. Kontrol grubunda geriye kalan 25 hastaya ES replasmanı yapılmadı. Tablo 3'de gösterilen intraoperatif ES replasmanı değerlendirilmesinde de yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Çalışma ve kontrol grubundaki bütün hastalarımız için intraoperatif taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit süspansiyonu replasmanı yapılmadı.

Çalışma grubuna postoperatif birinci saatte pompa venöz rezervuarında, oksijenatöründe ve tubing sette kalan ortalama 717,50 cc ± 195,43 ml otolog kan verildi. Bu otolog kanın içerdiği hematokrit miktarı % 25,57 ± 2,77 ve hemoglobin miktarı 8,23 ± 0,93 g/100 ml olarak bulundu. Çalışma grubundaki hastalara postoperatif dönemde otolog kan verildikten sonra ROTEM çalışıldı. ROTEM sonuçlarındaki İNTEM (CT) /HEPTEM (CT) oranının 1,25 ve üzeri olan hastalara 0,5 mg/kg'dan protamin sülfat verildi. Çalışma grubundaki üç hastaya protamin sülfat verildi ve geriye kalan 27 hastaya protamin sülfat verilmesine gerek olmadı. Kontrol grubunda ise postoperatif birinci saatte ROTEM çalışıldı. Kontrol grubundaki hiçbir

hastaya İNTEM (CT) /HEPTEM (CT) oranının 1,25 ve üzeri olmadığı için protamin sülfat verilmedi. Tablo 4'de gösterilen Çalışma grubu İNTEM (CT) /HEPTEM (CT) oranı 1,08 [1,03-1,09]'di. Kontrol grubunda ise İNTEM (CT) /HEPTEM (CT) oranı 1,02 [1,01-1,03]'di. Çalışma ve kontrol grubu arasında İNTEM (CT) /HEPTEM (CT) oranı arasında Mann Witney U'ya göre anlamlı bir fark gözlendi ($p<0,05$).

ROTEM parametreleri açısından değerlendirildiğinde tablo 4'de gösterildiği üzere çalışma grubu FİBTEM CT 71 [66-77] ve kontrol grubu FİBTEM CT 65 [61-67] arasında Mann Witney U'ya göre anlamlı bir fark gözlendi ($p<0,05$). Diğer ROTEM parametreleri FİBTEM A5, FİBTEM A10, FİBTEM MCF, EXTEM CT, EXTEM CFT, EXTEM A5, EXTEM A10, EXTEM MCF, İNTEM CT, İNTEM CFT, İNTEM A5, İNTEM A10, İNTEM MCF, HEPTEM CT, HEPTEM CFT, HEPTEM A5, HEPTEM A10, HEPTEM MCF aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4: Hastaların ROTEM sonuçları (Mann Witney U testi sonuçları)

	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	p
FİBTEM CT (sn)	71 [66-77]	65 [61-67]	**0,001**
FİBTEM A5 (mm)	16 [13-17]	17 [13-18]	0,164
FİBTEM A10 (mm)	17 [14-19]	19 [14-20]	0,173
FİBTEM MCF (mm)	19 [16-21]	20 [15-23]	0,230
EXTEM CT (sn)	73 [66-82]	68 [67-71]	0,748
EXTEM CFT (sn)	59 [45-68]	54 [50-61]	0,224
EXTEM A5 (mm)	53 [46-56]	53 [48-52]	0,732
EXTEM A10 (mm)	62 [57-65]	62 [58-62]	0,732
EXTEM MCF (mm)	69 [64-74]	71 [68-70]	0,481
İNTEM CT (sn)	237 [188-289]	198 [189-209]	0,12
İNTEM CFT (sn)	75 [59-82]	66 [64-73]	0,121
İNTEM A5 (mm)	48 [44-53]	49 [45-53]	0,964
İNTEM A10 (mm)	59 [54-62]	59 [56-62]	0,923
İNTEM MCF (mm)	66 [61-69]	68 [65-68]	0,691
HEPTEM CT (sn)	218 [183-248]	193 [183-209]	0,084
HEPTEM CFT (sn)	72 [61-79]	65 [60-72]	0,258
HEPTEM A5 (mm)	47 [43-50]	48 [43-50]	0,448
HEPTEM A10 (mm)	58 [53-60]	58 [54-60]	0,562
HEPTEM MCF (mm)	65 [59-68]	66 [64-66]	0,672
CT İNTEM/ CT HEPTEM	1,08 [1,03-1,09]	1.02 [1,01-1,03]	**0,01**

(CT: Cloting Time (pıhtılaşma zamanı: ölçümün başlangıcından pıhtılaşmanın başlangıcına kadar geçen süre), CFT: Clot Formation Time (pıhtı başlangıcından 20 mm'lik pıhtı oluşana kadar geçen süre), A5: 5. dakikadaki pıhtı sertliği, A10: 10. dakikadaki pıhtı sertliği, MCF: Maximum Clot Firmness (maksimum pıhtı sertliği). Veriler median [IQR] olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$)

Hastaların drenaj miktarları tablo 5'de gösterildiği gibi çalışma grubunda postoperatif ilk 4 saatte 150 [100-200] ml, postoperatif ilk 24 saatte 440 [300-550] ml, postoperatif 24 ile 48 saatler arasında ise 217 [50-300] ml, yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikleri gündeki drenajları ise 138 [50-200] ml, kontrol grubunda yine postoperatif ilk 4 saatte 152 [100-200] ml, postoperatif ilk 24 saatte 333 [150-450] ml, postoperatif 24 ile 48 saatler arasında ise 230 [100-350] ml, yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikleri gündeki drenajları ise 148 [50-200] ml olarak saptandı. Tablo 5'de gösterilen çalışma ve kontrol grupları arasında postoperatif drenaj değerlendirilmesinde de yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5: Hastaların postoperatif 4. saat, 24. saat, 48. saat ve yoğun bakım ünitesinden çıkış drenajları (Mann Witney U testi sonuçları)

Drenaj (ml)	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Postoperatif 4. saat	150 [100-200]	152 [100-200]	0,353
Postoperatif 24. saat	440 [300-550]	333 [150-450]	0,499
Postoperatif 48. saat	217 [50-300]	230 [100-350]	0,905
Yoğun bakım çıkış	138 [50-200]	148 [50-200]	0,657

(Veriler median [IQR] olarak verilmiştir.)

Allojenik kan kullanımına bakıldığında postoperatif dönemde çalışma grubunda 18 hasta allojenik kan aldı. Altı hastaya bir ünite, sekiz hastaya iki ünite, dört hastaya üç ünite ES replasmanı yapıldı. Çalışma grubundaki 12 hastaya ES replasmanı yapılmadan taburcu edildi. Çalışma grubunda 30 hastaya taburcu olana kadar toplam 34 ünite ES transfüzyonu yapıldı. Kontrol grubunda ise 26 hasta allojenik kan aldı. Dört hastaya bir ünite, 12 hastaya iki ünite, üç hastaya üç ünite, bir hastaya dört ünite, beş hastaya beş ünite, bir hastaya sekiz ünite ES replasmanı yapıldı. Kontrol grubundaki yedi hastaya ES replasmanı yapılmadan taburcu edildi. Kontrol grubunda 30 hastaya taburcu olana kadar toplam 74 ünite ES transfüzyonu yapıldı. Tablo 6 'da gösterilen istatistik sonucunda iki grup arasında ES transfüzyonu açısından anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Tablo 6'de gösterildiği üzere çalışma grubundaki hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama kaldığı gün sayısı 3,27 ± 1,2'dir. Kontrol grubundaki hastaların yoğun bakım ünitesinde kaldığı ortalama gün sayısı 3,10 ± 0,7'di. Yapılan istatistiki incelemede anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6: Postoperatif dönemde transfüze eritrosit süspansiyonu miktarı ve hastaların yoğun bakımda kalış süreleri (Mann Witney U testi sonuçları)

	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Postoperatif ES replasmanı (ünite)	1 [0-2]	2 [1-3]	**0,03**
Yoğun Bakım yatış süresi (gün)	3 [3-4]	3 [2-3]	0,925

(Veriler median [IQR] olarak verilmiştir.)

Tablo 7'de gösterildiği üzere çalışma grubundaki hastaların postoperatif

dördüncü saatteki ACT sonuçları ortalaması 109,87 ± 12,185 olarak izlendi, kontrol grubunda ise postoperatif dördüncü saatteki ACT değeri ortalama 113,77 ± 14,056 olarak izlendi. Tablo 7'de gösterildiği üzere çalışma ve kontrol grubu hastalarından postoperatif dönemde 4. saat, 24. saat, 48. saat ve yoğun bakım ünitesinden taburcukta alınan hemogram sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 7: Postoperatif ACT, Lökosit-hemoglobin-hematokrit ve trombosit değerlerinin 4. saat, 24. saat, 48.saat ve yoğun bakım ünitesinden taburculuk değerleri

	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Postoperatif 4. Saat ACT	109,87 ± 12,185	113,77 ± 14,056	0,256 $^{\beta}$
Postoperatif 4. Saat WBC	11,20 [9,74-16,29]	13,08 [10,02-14,70]	0,559$^{\alpha}$
Postoperatif 4. Saat Hb	9,73 ± 1,56	9,47 ± 1,75	0,545 $^{\beta}$
Postoperatif 4. Saat Hct	28,6 [25,3-21,7]	26,9 [24,6-31,9]	0,610$^{\alpha}$
Postoperatif 4. Saat Plt	178 [149-205]	196 [156-226]	0,280$^{\alpha}$
Postoperatif 24. Saat WBC	11,31 ± 3,12	11,32 ± 3,22	0,987 $^{\beta}$
Postoperatif 24. Saat Hb	9,49 ± 1,22	9,09 ± 1,59	0,285 $^{\beta}$
Postoperatif 24. Saat Hct	28,05 ± 3,74	27,56 ± 4,80	0,661 $^{\beta}$
Postoperatif 24. Saat Plt	175,60 ± 48,41	197,33 ± 67,43	0,157 $^{\beta}$
Postoperatif 48. Saat WBC	14,04 [11,95-16,40]	13,61 [10,72-15,00]	0,304$^{\alpha}$
Postoperatif 48. Saat Hb	9,1 [8,4-9,5]	9,0 [8,6-9,7]	0,818$^{\alpha}$
Postoperatif 48. Saat Hct	26,4 [25,4-28,4]	26,7 [25,2-29,4]	0,935$^{\alpha}$
Postoperatif 48. Saat Plt	172,2 ± 50,92	185,83 ± 55,85	0,327 $^{\beta}$
Ybü Çıkış WBC	13,32 ± 3,58	12,36 ± 3,47	0,300 $^{\beta}$
Ybü Çıkış Hb	9,1 [8,6-9,7]	8,8 [8,6-9,5]	0,501$^{\alpha}$
Ybü Çıkış Hct	28,01 ± 2,94	28.08 ± 3.76	0,773 $^{\beta}$
Ybü Çıkış Plt	195,20 ± 88,07	207,43 ± 68,57	0,183 $^{\beta}$

(ACT: Active Cloting Time, WBC: White Blood Cell, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Platelet, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi. Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] olarak sunulmuştur. $^{\alpha}$ mann whitney u test, $^{\beta}$ Student t test. İstatistiksel anlamlılık p<0,05)

Hem çalışma hem de kontrol grubunda AKI, TRALI, TACO tespit edilemedi. Hiçbir hastada hemoliz, oligüri, poliüri, septisemi, kan kültüründe üreme görülmedi. Postoperatif renal replasman tedavisi kullanılmadı, diyaliz ihtiyacı olmadı. Yoğun bakıma geri geliş, postoperatif myokardiyal enfarktüs, intraaortik balon pompası kullanımı, mediastinit, pnömoni olmadı. Kanama revizyonu yapılmadı, mortalite olmadı.

5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma pompa kanının verilmesi, koagülasyon parametrelerinin ROTEM ile kontrol edildiği ve karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmaya alınan iki gruptaki hastalarımızın demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Birçok değişkenin klinik sonuçları değiştirebileceği kanamaya meyilli hastalarda heparinize pompa kanının verilmesi gibi hassas bir işlem öncesinde gruplar arasında homojen bir dağılımın görülmesi çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini artırmaktadır. Demografik veriler, komorbiditeler, preoperatif alınan kan sonuçları ve koagülasyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın gözlenmemesi (Tablo 1 ve 2), çalışmamızda uygulanan randomizasyonun geçerliliğini ve dolayısıyla araştırmamızın güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda intraoperatif döneme ilişkin veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması (Tablo 3), benzer profillere sahip hastaların aynı anestezi ve cerrahi ekip tarafından yönetilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, araştırmamıza farklı anestezi ekibi ve farklı cerrahi ekip tarafından oluşturulabilecek biası önleyerek çalışmamızın standardizasyonunu artırmaktadır.

Hastalarımızın postoperatif dönemdeki üç veri hariç diğer klinik ve laboratuar takip parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu (Tablo 4-7). Bu da çalışma grubuna pompa ve tubing setteki heparinli kanın verilmesinin koagülasyon parametrelerini etkilemediğini göstermektedir.

Uygun hastada uygun zamanda yapılan kan ve kan ürünü transfüzyonları hayat kurtarıcı olabilir. Ancak transfüzyonun organ nakline eşdeğer olduğunu unutmamak ve hastaya getirdiği riskleri her zaman göz önünde bulundurmak önemlidir. Kalp cerrahisinin kanama riski ve transfüzyon ihtiyacının diğer cerrahilerden fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum operasyon sırasında uygulanan heparin, invaziv işlemlerin çokluğu, kardiyopulmoner baypasın uyarmış olduğu enflamasyon nedeniyle artmış kanama riski ile açıklanabilir (32).

Kalp-akciğer makinesinin 6 Mayıs 1953 yılında John Gibbon tarafından ASD (atriyal septal defekt) onarımı sırasında başarılı bir şekilde kullanılmasının ardından, KPB sistemleri kardiyovasküler cerrahi ameliyatlarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (33). Yaklaşık 70 yıldır kardiyovasküler cerrahların işini kolaylaştıran, birçok operasyonun güvenle yapılmasını sağlayan bu sistemin en büyük avantajı; ameliyat sırasında duran bir kalp ve kansız bir ortam sağlamasıdır. Ancak, KPB sırasında kanın endotelize olmayan yüzeylerle ve hava ile temas etmesi sonucu ortaya çıkan sistemik enflamatuvar reaksiyon hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (34). Sistemik enflamasyonun dışında ya da sistemik enflamasyonla ilişkili, hemodilüsyon, hemostatik sistemin fazla aktivasyonu ve kardiyopulmoner perfüzyon sisteminin mekanik etkilerine bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin tükenmesi gibi diğer yan etkiler de mevcuttur ki bu etkiler, perioperatif dönemde kan transfüzyon ihtiyacını ciddi oranda arttırmaktadır (35). Kardiyopulmoner baypasa başlamadan önce sistem içerisindeki havayı çıkarmak amacıyla prime solüsyonu ile doldurulmalıdır. Erişkin hastada yaklaşık 1650 ml olan prime solüsyonu kardiyopulmoner baypas başladığında dolaşıma karışır ve bu solüsyon normovolemik hemodilüsyona neden olur. Hemodilüsyon, başta eritrositler olmak üzere kanın şekilli elemanlarında azalmaya yol açar ve hemodilüsyonel anemi nedeniyle kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olur. Bu durum kardiyopulmoner baypas geçiren hastalarda kan transfüzyon riskini artırır. Ayrıca artmış kanama riski ve transfüzyon KPB'dan hemen sonra intravasküler volümde akut değişikliğe neden olarak hemodinamik bozukluk yaratmaktadır ve reoperasyonlara neden olmaktadır. Bu durum artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (36).

Preoperatif ve intraoperatif dönemde alınan önlemler ile postoperatif süreçte hedefe yönelik, kısıtlı ve akılcı kan ürünü kullanımı; mortalite ve morbiditenin azaltılmasına önemli katkı sağlamaktadır. Açık kalp cerrahisinde hem perioperatif riskleri azaltmak hem de daha güvenli cerrahi sonuçlar elde etmek amacıyla kan ve kan ürünlerinin kullanımı olabildiğince sınırlandırılmalıdır (3). Allojenik kan transfüzyonu, yüksek maliyetinin yanı sıra hemolitik, alerjik ve febril reaksiyonlar, enfeksiyöz hastalıkların bulaşma riski, immünosupresyon ve transfüzyon ilişkili akut

akciğer hasarı (TRALI) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak, perioperatif yönetimde temel hedeflerden biri haline gelmiştir. Paone ve ark. (2014) tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, allojenik transfüzyonların doza bağımlı şekilde kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (1). Surgenor ve ark. (2009) tarafından 9000'den fazla KABG, kapak cerrahisi ve kombine kardiyak prosedür geçiren hasta üzerinde yapılan analizde, yalnızca 1–2 ünite ES transfüzyonu uygulanmasının erken mortalite riskini %67 oranında artırdığı saptanmıştır (37). Benzer şekilde, Menkis ve ark. (2012) kardiyak cerrahide her bir ünite allojenik kan transfüzyonunun mortalite riskini %0,5 oranında yükselttiğini bildirmiştir (38). Bu bulgular, kan transfüzyonlarının yalnızca klinik olarak zorunlu hallerde uygulanması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Allojenik kan transfüzyonu, enfeksiyon riski açısından da tamamen güvenli değildir. Banka kanları rutin serolojik testlerden geçirilmesine rağmen bulaş riskinin tamamen ortadan kalkmadığı bildirilmektedir. Schottstedt ve ark. (1998), 3000 kan donörü üzerinde yaptıkları çalışmada, serolojik testleri negatif olan örneklerin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yeniden incelenmesi sonucunda 2 hepatit B ve 24 hepatit C pozitifliği saptamışlardır (11). Benzer şekilde, Chikwem ve ark. (1997)'nın Nijerya'da 364 sağlıklı kan vericisi üzerinde yürüttükleri çalışmada, vericilerin %14,9'unun hepatit B, %5,8'inin HIV-1 ve %4,1'inin Plasmodium falciparum açısından seropozitif olduğu bildirilmiştir (39).

Allojenik transfüzyonun oluşturduğu bu riskler, araştırmacıları düşük maliyetli, güvenli ve hastanın kendi kanının korunması ve yeniden kullanılması esasına dayanan yöntemlere yönlendirmiştir. Perioperatif kan koruma teknikleriyle elde edilen başarılı sonuçlar, otolog kan kullanımına olan ilgiyi artırmıştır (40). Bu yöntemlerin kolay uygulanabilir oluşu, ek ekipman gerektirmemesi, maliyet açısından avantajlı olması ve acil cerrahilerde de kullanılabilirliği, klinik uygulamalardaki tercih edilme oranını artırmaktadır. Literatürde, otolog kan uygulamalarının allojenik kan gereksinimini anlamlı düzeyde azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (41). KPB sonrasında toplanan otolog kanın postoperatif dönemde hastaya verilmesinin, allojenik kan ihtiyacını %20–58 oranında azalttığı bildirilmiştir (42-44). Kliniğimizde de kan

rezervlerini korumak, donör ihtiyacını azaltmak ve transfüzyonun olası mortal komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla otolog kan kullanımına öncelik verilmektedir. Açık kalp cerrahilerinde intraoperatif dönemdeki hemodinamik dalgalanmalar nedeniyle rezervuar ve setlerdeki kanın tamamının hastaya geri verilememesi sık karşılaşılan bir durumdur. Miyokardın inotropik ve kronotropik durumu uygun değilse, pompa ve tübing setinde kalan kan intraoperatif dönemde hastaya verilemeyebilir. Ancak bu kanın postoperatif dönemde uygun koşullarda hastaya geri verilmesinin, gerek ROTEM analizleri gerek klinik takipler açısından anlamlı kanama artışına yol açmadığı gözlemlenmiştir.

Tüm bu bulgular, kardiyak cerrahide kan transfüzyonuna mümkün olduğunca konservatif yaklaşılması gerektiğini vurgulamaktadır. Allojenik kan kullanımını azaltmaya yönelik yöntemler temelde üç başlık altında toplanabilir: preoperatif eritrosit kütlesini arttırmak, postoperatif anemiye izin vermek, perioperatif eritrosit kayıplarını azaltmak (45). Preoperatif eritrosit kütlesi, aneminin düzeltilmesi veya otolog donörlerin kullanılmasıyla artırılabilir. Ancak bu yaklaşımların çoğu zamana ihtiyaç duyar ve kardiyak cerrahi hastaları için bu süre genellikle sınırlıdır. Otolog transfüzyonu hedefleyen geniş kapsamlı bir çalışmada, hastaların %49'unun ciddi anjina nedeniyle programa dahil edilemediği bildirilmiştir (46). Postoperatif dönemde ise normovolemik anemiye izin verilmesinin, allojenik kan transfüzyonu endikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Kan koruma stratejilerinin en kritik noktası, postoperatif dördüncü veya beşinci güne kadar devam eden dönemde hematopoezin anemiyi kompanse etmeye başlamasına dek eritrosit kaybının minimumda tutulmasıdır (47).

Peroperatif ototransfüzyon, intraoperatif plazmaferez, postoperatif mediastinal drenaj kanının geri verilmesi ve hemofiltrasyon gibi teknikler allojenik kan kullanımını azaltabilmekte; ancak bu yöntemler çoğu zaman yüksek maliyetlerle ilişkilidir. Bugün bu gelişmiş tekniklerin hiçbirini kullanmadan sadece kardiyopulmoner baypas sisteminde kalan kan kullanımı ile toplam 60 hasta üzerinde yapılan çalışmamızda kontrol grubuna göre 38 ünite daha az banka kanı kullanılması dikkat çekicidir. Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesinde 2023 yılında toplamda alınan 400 açık kalp operasyonu göz önünde bulundurulduğunda bu basit yöntemin

kullanılması sonucu tasarruf edilecek tahmini toplam 500 ünite banka kanıdır. Daha az transfüzyonun neden olduğu daha az komplikasyonlar ise hasta ve sağlık sistemi açısından çok daha kıymetlidir.

Postoperatif cerrahi drenlerden gelenlerin volüm olarak karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4). Bu durum pompa ve tubing setteki kanın postoperatif birinci saatte verilmesinin koagülasyon faktör düzey ve fonksiyonları üzerinde bir değişiklik oluşturmadığının göstergesi olabilir. Çalışmamızda bakıldığında postoperatif dördüncü saatteki hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı bir fark olmamasının sebebi kontrol grubundaki hastalara postoperatif dönemde ilk dört saatteki fazla ES tüketimine bağlanmıştır (Tablo 5).

ROTEM kılavuzluğunda kanama yönetimi, hasta güvenliğini iyileştirmede önemli bir kavram olan hasta kan yönetiminin temel bir parçasıdır (48). Profilaktik veya uygunsuz ES transfüzyonu kanamayı ve transfüzyonu önlemez, mortalite dahil olmak üzere daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (49). Transfüzyonla ilişkili mortalitenin üçte ikisi, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyonla ilişkili dolaşım aşırı yüklenmesi (TACO) ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarla birlikte transfüzyonla ilişkili immünmodülasyona (TRIM) dayanmaktadır (50). Şiddetli kanamada zaman hayattır! Burada, standart laboratuvar koagülasyon testlerinin sonuç süresi klinik kararlara rehberlik etmek için çok uzundur (30-90 dakika) (51). Bunun aksine ROTEM, test sonuçlarını 5-15 dakika içinde sağlar. Burada, pıhtılaşmanın başlamasından sonraki 5. ve 10. dakikalardaki pıhtı sertliğinin erken genlikleri ROTEM'i değerli kılmaktadır. ROTEM, standart laboratuvar koagülasyon testlerine kıyasla yalnızca daha kısa bir işlem süresi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda bu testler (FIBTEM ve HEPTEM gibi) çeşitli klinik ortamlarda kanama ve transfüzyonu tahmin etmede üstündür (52). ROTEM analizlerinden EXTEM, FIBTEM ve APTEM, 5 IU/ml'ye kadar fraksiyone olmayan heparini inaktive eden heparin inhibitörü olan polibreni içerir. Bu, KPB gibi yüksek heparin konsantrasyonlarında bile bu analizlerin kullanılmasını ve yorumlanmasını sağlar (53, 54). Tüm HEPTEM analizleri 7 IU/ml'ye kadar heparini ortadan kaldıran heparinaz içerir ve bu nedenle yüksek heparin konsantrasyonlarına sahip kan örneklerinde kullanılabilir (53). KPB sonunda yüksek heparin konsantrasyonlarına sahip kan örneklerinde ROTEM analizine olanak tanınır.

Kardiyovasküler cerrahide diğer hemostatik müdahaleler düşünülmeden önce kanamada; heparinin veya protaminin hangisinin doz aşımı olduğu tespit edilmelidir. KPB hastalarında postoperatif dönemde uzamış ACT protamin ile yeterince revers edilememiş artık heparin etkisine özgü değildir. Heparin tersine çevrilmesi için uygulanan heparin dozu ile protamin dozu arasında 1: 1 oran kullanımının, protamin doz aşımı ACT uzamasının nedeni olabilir (17). Postoperatif yoğun bakım ünitesinde uzamış ACT'si olan hastalarda bu ayrımın standart laboratuvar koagülasyon testleriyle yapılması mümkün değildir. Ichikawa ve arkadaşları ACT ve APTT ile plazma heparin konsantrasyonu arasında çok zayıf bir korelasyon bildirdiler. Bunun aksine, İNTEM CT/HEPTEM CT oranı ile plazma heparin konsantrasyonu arasında iyi bir korelasyon göstermişlerdir. Ayrıca, Ichikawa ve arkadaşları İNTEM CT/HEPTEM CT oranının 1,25'in altında ise postoperatif mediastinal kan kaybında artışla ilişkili olmadığını göstermiştir (16). Yapılan çalışmalar protamin doz aşımının kardiyopulmoner baypas sonrası kan kaybında, transfüzyon gereksinimlerinde ve yeniden cerrahiye ihtiyaçta önemli bir artışla ilişkili olduğunu doğrulamıştır (55, 56). Çalışmamızda pompa ve tubing sette kalan otolog kanın hastaya postoperatif dönemde verilmesinin hastanın koagülasyonunu nasıl etkilediği ROTEM bakılarak değerlendirildi. ROTEM sadece koagülasyon ile oluşan pıhtı hakkındaki bilgileri değil, oluşan yeni pıhtıya fibrinolitik sistemin etkisini de değerlendirmektedir. Çalışmamızdaki bütün hastalar standart protokole göre antifibrinolitik ilaçlar aldılar. Bunun için hastaların fibrinoliz yönetimi ROTEM ile yapılmamıştır. ROTEM parametreleri açısından değerlendirildiğinde tablo 4'de gösterildiği üzere çalışma ve kontrol grubu arasında FİBTEM CT'de anlamlı bir fark gözlendi. FİBTEM analizinde pıhtılaşma zamanının uzamasının, pompa ve tubing setinde kalan kanın hastaya volüm eklemesi ve serum fibrinojen konsantrasyonunu seyreltmesi nedeniyle meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir. Diğer ROTEM parametreleri FİBTEM A5, FİBTEM A10, FİBTEM MCF, EXTEM CT, EXTEM CFT, EXTEM A5, EXTEM A10, EXTEM MCF, İNTEM CT, İNTEM CFT, İNTEM A5, İNTEM A10, İNTEM MCF, HEPTEM CT, HEPTEM CFT, HEPTEM A5, HEPTEM A10, HEPTEM MCF aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızda İNTEM ve HEPTEM'deki pıhtılaşma zamanları arasında anlamlı bir fark bulundu. Heparin içeren pompa kanının çalışma grubunda İNTEM CT/HEPTEM CT oranında artışa sebep olsa da uygun

protokolle yakın takip edildiğinde drenaj artışına sebep olmadığı, reoperasyona sebep olmadığı ve güvenle verilebileceği gösterilmiştir (Tablo 4).

Çalışma ve kontrol grubumuzda AKI, TRALİ, TACO tespit edilmedi. White ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları meta analizde bize gösteriyor ki eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılan hastalarda TRALİ insidansı 100.000 de 1.7'dir (57). Wang ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada TACO insidansı 1000 de 2'dir (23). Postoperatif dönemde transfüzyon ilişkili komplikasyonların tarafımızca tespit edilememesinin sebebini örneklem büyüklüğümüzün küçük olmasına ve transfüzyon ilişkili komplikasyonların nadir görülmesine bağlamaktayız. Kliniğimizde rutin olarak intraoperatif dönemde doku oksijenasyon monitörü olarak NIRS (near infrared spektroskopi) kullanmaktayız. Hastaların ileri hemodinamik monitörizasyon takibi yapılması komplikasyon oranının azalmasında etkili olmuş olabilir. Hastalarımızın postoperatif aldıkları ve çıkardıkları değerlendirildiğinde, çalışma ve kontrol grubunda postoperatif sıvı dengesi açısından bir farklılık gözlenmedi.

Postoperatif klinik takiplerde hastaların ekstübasyon süreleri ve yoğun bakım yatış süreleri açısından da iki grup arasında farklılık gözlenmedi (Tablo 6). Bu da heparinli otolog kanın hastaya verilmesinin entübasyon süresini uzatmadığını gösterilmiştir. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde yatış süresini uzatacak herhangi bir komplikasyona neden olmadığı tespit edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Örneklem büyüklüğünün küçük olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Örneklem büyüklüğü Gpower ile hesaplanıp minimum 56 hasta olarak hesaplanmıştır. Araştırmada ölçüt örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde gözlem birimleri, belirli klinik özelliklere sahip hastalardan seçilmiştir. Buna göre çalışma grubuna, acil vakalar dışlanmış; hemodinamik instabilitesi olan, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında bulunan, ciddi kapak hastalığı veya aritmisi olan, koagülasyon bozukluğu, ciddi karotis arter lezyonu, periferik arter hastalığı veya majör organ yetmezliği (ör. ciddi karaciğer yetmezliği, nörolojik disfonksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz bağımlılığı) bulunan, ayrıca serebrovasküler olay (SVO) öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Sonuç olarak örneklem, 18–70 yaş aralığında, ASA fiziksel durum sınıflaması III olan, elektif KABG cerrahisi planlanan hastalardan oluşturulmuştur. Bu durum, örneklemin homojenliğini artırmakla birlikte, bulguların genellenebilirliğini kısmen sınırlamaktadır.

Araştırmanın bir diğer kısıtlılığı, maliyet ve teknik imkanlarla ilişkilidir. Çalışmada kullanılan ROTEM cihazı ve kitleri, yüksek maliyetleri nedeniyle yalnızca sınırlı sayıda hastada kullanılabilmiştir. ROTEM kitlerinin tek kullanımlık olması, cihazın her merkezde bulunmaması ve sarf malzemelerinin yüksek fiyatı, örneklem genişliğini ve çok merkezli çalışma olasılığını kısıtlamıştır.

Ayrıca, çalışma kriterlerine uyan hasta sayısına ulaşmak için uzun bir zaman dilimi gerekmiştir. Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde 2022 yılı boyunca gerçekleştirilen toplam 380 açık kalp cerrahisi içinde, belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan yalnızca 73 KABG hastası bulunmaktaydı. Bu durum, hasta dahil etme süresini uzatmış ve örneklem büyüklüğünün artmasını sınırlamıştır.

Tüm bu etkenler göz önünde bulundurularak, olası teknik aksaklıklar, hasta kayıpları ve istatistiksel gücü artırma gereksinimi nedeniyle her grupta en az 30 hasta olacak şekilde toplam 60 hastalık bir örneklem oluşturulmuştur. Bu yaklaşım, hem çalışmanın istatistiksel güvenilirliğini sürdürmeyi hem de maliyet etkinliğini sağlamayı hedeflemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma tek merkezli tasarımı, sınırlı örneklem büyüklüğü ve yüksek maliyetli cihaz kullanımına bağlı teknik kısıtlamalar nedeniyle bazı genelleme sınırlılıkları taşımaktadır. Ancak homojen hasta grubu, titiz örnekleme yöntemi ve prospektif tasarımı sayesinde elde edilen bulgular, otolog kanın kardiyopulmoner baypas cerrahisinde transfüzyon gereksinimi ve koagülasyon parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendiren literatüre özgün ve güvenilir katkılar sunmaktadır.

Çalışmamızda, komorbiditelerin ölçümler üzerindeki etkilerini en aza indirmek amacıyla ASA-3 sınıfındaki hastalar dahil edilmiştir. Daha yüksek ASA skoruna sahip hastalarda gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarının, elde ettiğimiz bulgularla uyumlu olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra, kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalar ile preoperatif dönemde antikoagülan veya antiplatelet tedavi alan hastalar çalışmamız dışında tutulmuştur. Antikoagülan veya antiplatelet kullanan ya da kalıtsal kanama bozukluğu bulunan hastalar üzerinde yapılacak benzer çalışmaların sonuçları, bizim bulgularımızdan farklılık gösterebilir.

Çalışmamızda temel tıbbi cihaz olarak kullanılan ROTEM'in kendi sınırlılıkları da dikkate alınmalıdır. Örneğin, von Willebrand hastalığı gibi ROTEM tarafından tespit edilemeyen kanama bozukluklarına sahip hastalar ile intraoperatif olarak heparin dışı antikoagülan kullanılan ya da hipoterminin neden olduğu kanamaları tespit edemeyebilir. Bunun nedeni, ROTEM'in 37°C'lik sabit bir sıcaklıkta çalışmasıdır ve bu durum çalışmamızın sınırlamaları arasında yer almaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu basit, maliyeti olmayan ve güvenli teknik ile allojenik kan kullanımında çok önemli ölçüde azalma sağlamamız operasyon bitiminde oksijenatör ve tubing sette kalan otolog kanın hastaya geri verilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Kalp akciğer makinasına bağlanan hasta gerek prime solüsyonu olsun gerek kardiyopleji olsun total kan volümü ortalama 3000 cc artmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sonlandırılırken artan volümün tamamı hastaya geri verilememektedir.

Allojenik kan transfüzyonunun günümüzde bu kadar çok komplikasyona neden olduğunu bildiğimiz halde ve sürekli literatürde kan transfüzyonunda restriktif yaklaşımlar önerildiği halde kardiyopulmoner baypas geçiren hastaların vaka sonunda en az bir ünite kanları pompa ve tubing set ile birlikte çöpe gitmektedir. Çünkü operasyonun sonunda pompa ve tubing setlerdeki kanı gerek ters trendelenburg pozisyonu ile gerek vazodilatatör infüzyonu başlanarak hastanın yeniden dolaşımına katılmaya çalışılsa da biraz önce kardiyopleji ile durdurulan ve yeni çalışmaya başlayan afallamış miyokard dilate olup tamamını pompalayamamaktadır.

Hastaları tranfüzyon reaksiyonlarından korumak ve kan bankasında bulunan rezervi daha optimal kullanabilmek için hastaların kendi kanlarını sadece içeriğinde bir miktar heparin bulunduğu için çöpe atmak yerine hastaya geri verilmesini önermekteyiz. Pompada kalan heparinli kanın geri verilmesinde hastaya herhangi bir zarar verilmediği, komplikasyon takibi, entübasyon ve yoğun bakım yatış süreleri takip edilerek ve toraks-mediastinal drenajlarında herhangi bir artışa neden olmadığı gösterildi. Temel endişenin heparinize kanın hastaya verilmesi ve mortaliteyi arttıracak reoperasyonlara neden olacağı düşünülmekteydi. Hastaların kanama miktarını artırıp reoperasyona neden olmadığı da gösterildi.

Çalışmamız diğer otolog kan kullanım metotlarını içeren çalışmalarla paralellik göstermiştir.

Allojenik transfüzyonu azaltmak için bu yöntemin uygulanmasının güvenli

olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Paone G, Likosky DS, Brewer R, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. Ann Thorac Surg. 2014;97(1):87-93; discussion -4.
2. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. Jama. 2010;304(14):1568-75.
3. Huseyin S, Yuksel V, Guclu O, et al. Comparison of early period results of blood use in open heart surgery. J Res Med Sci. 2016;21:28.
4. Coursin DB, Monk TG. Extreme normovolemic hemodilution: how low can you go and other alternatives to transfusion? Crit Care Med. 2001;29(4):908-10.
5. Murphy PJ, Connery C, Hicks GL, Jr., Blumberg N. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104(4):1092-9.
6. Winton TL, Charrette EJ, Salerno TA. The cell saver during cardiac surgery: does it save? Ann Thorac Surg. 1982;33(4):379-81.
7. Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC, et al. A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration cooperative study. Gastroenterology. 1977;72(1):111-21.
8. Ovrum E, Holen EA, Abdelnoor M, Oystese R. Conventional blood conservation techniques in 500 consecutive coronary artery bypass operations. Ann Thorac Surg. 1991;52(3):500-5.
9. Scott WJ, Kessler R, Wernly JA. Blood conservation in cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 1990;50(5):843-51.
10. Hope AF, Heyns AD, Lötter MG, et al. Kinetics and sites of sequestration of indium 111-labeled human platelets during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;81(6):880-6.
11. Schottstedt V, Tuma W, Bünger G, Lefèvre H. PCR for HBV, HCV and HIV-1 experiences and first results from a routine screening programme in a large blood transfusion service. Biologicals. 1998;26(2):101-4.
12. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res

Clin Anaesthesiol. 2010;24(1):27-40.
13. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. Anesth Analg. 2008;106(5):1366-75.
14. Nguyen L, Roth DM, Shanewise JS, Kaplan JA. Chapter 28 - Discontinuing Cardiopulmonary Bypass. In: Kaplan JA, editor. Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia (Second Edition). Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 715-40.
15. Dias JD, Haney EI, Mathew BA, et al. New-Generation Thromboelastography: Comprehensive Evaluation of Citrated and Heparinized Blood Sample Storage Effect on Clot-Forming Variables. Arch Pathol Lab Med. 2017;141(4):569-77.
16. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(4):1003-7.
17. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):297-322.
18. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. Vox Sang. 2010;98(1):2-11.
19. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. Jama. 1988;260(18):2700-3.
20. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, et al. Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016. Transfus Med Rev. 2020;34(2):81-93.
21. Sapiano MRP, Savinkina AA, Ellingson KD, et al. Supplemental findings from the National Blood Collection and Utilization Surveys, 2013 and 2015. Transfusion. 2017;57 Suppl 2(Suppl 2):1599-624.
22. Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, Falagas ME. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29(4):456-60.

23. Wang M, Goldgof GM, Patel A, et al. Novel computational methods on electronic health record yields new estimates of transfusion-associated circulatory overload in populations enriched with high-risk patients. Transfusion. 2023;63(7):1298-309.
24. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. Anesth Analg. 2008;106(4):1062-9, table of contents.
25. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2014;72:23-40.
26. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg. 2007;83(5 Suppl):S27-86.
27. Martin K, Keller E, Gertler R, et al. Efficiency and safety of preoperative autologous blood donation in cardiac surgery: a matched-pair analysis in 432 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(6):1396-401.
28. Fontaine MJ, Winters JL, Moore SB, et al. Frozen preoperative autologous blood donation for heart transplantation at the Mayo Clinic from 1988 to 1999. Transfusion. 2003;43(4):476-80.
29. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. Bmj. 2012;344:e3054.
30. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(6):2183-205.
31. Li X, Wang LJ, Tang N, et al. Effects of isovolumetric hemodilution treatment and superoxide dismutase on ischemic reperfused hearts in rabbit. Clin Hemorheol Microcirc. 1998;18(2-3):157-63.
32. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(1):88-120.
33. Gibbon JH, Jr. The development of the heart-lung apparatus. Am J Surg. 1978;135(5):608-19.

34. Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, Fonner E, Jr. Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia. Ann Thorac Surg. 2009;88(1):40-5; discussion 5-6.
35. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. Crit Rev Clin Lab Sci. 2010;47(5-6):197-212.
36. Scott BH. Blood transfusion in cardiac surgery: is it appropriate? Ann Card Anaesth. 2007;10(2):108-12.
37. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. Anesth Analg. 2009;108(6):1741-6.
38. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. Innovations (Phila). 2012;7(4):229-41.
39. Chikwem JO, Mohammed I, Okara GC, et al. Prevalence of transmissible blood infections among blood donors at the University of Maiducuri Teaching Hospital, Maiduguri, Nigeria. East Afr Med J. 1997;74(4):213-6.
40. Keeling MM, Gray LA, Jr., Brink MA, et al. Intraoperative autotransfusion. Experience in 725 consecutive cases. Ann Surg. 1983;197(5):536-41.
41. Wasman J, Goodnough LT. Autologous blood donation for elective surgery. Effect on physician transfusion behavior. Jama. 1987;258(21):3135-7.
42. Cohn LH, Fosberg AM, Anderson WP, Collins JJ, Jr. The effects of phlebotomy, hemodilution and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open heart surgery. Chest. 1975;68(3):283-7.
43. Hallowell P, Bland JH, Buckley MJ, Lowenstein E. Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. J Thorac Cardiovasc Surg. 1972;64(6):941-8.
44. Michael AL, Loughenbury PR, Rao AS, et al. A survey of current controversies in scoliosis surgery in the United Kingdom. Spine (Phila Pa 1976). 2012;37(18):1573-8.
45. Giordano GF, Sr., Giordano GF, Jr., Rivers SL, et al. Determinants of homologous

blood usage utilizing autologous platelet-rich plasma in cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1989;47(6):897-902.

46. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. Blood. 1980;56(5):824-34.
47. Giordano GF, Rivers SL, Chung GK, et al. Autologous platelet-rich plasma in cardiac surgery: effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. Ann Thorac Surg. 1988;46(4):416-9.
48. Zacharowski K, Spahn DR. Patient blood management equals patient safety. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2016;30(2):159-69.
49. Ruseckaite R, McQuilten ZK, Oldroyd JC, et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. Vox Sang. 2017;112(3):240-8.
50. Khan S, Brohi K, Chana M, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(3):561-7; discussion 7-8.
51. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. Thromb Haemost. 2009;101(2):394-401.
52. Na HS, Shin HJ, Do SH. FIBTEM provides prediction of massive bleeding in total hip replacement arthroplasty. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(3):340-6.
53. Gronchi F, Perret A, Ferrari E, et al. Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass: A prospective, observational in-vivo study. Eur J Anaesthesiol. 2014;31(2):68-75.
54. Ortmann E, Rubino A, Altemimi B, et al. Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1207-16.
55. Koster A, Börgermann J, Gummert J, et al. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: results of a randomized double-blind controlled pilot study. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(3):290-5.

56. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. Thromb Haemost. 2016;116(2):251-61.
57. White SK, Walker BS, Schmidt RL, Metcalf RA. The incidence of transfusion-related acute lung injury using active surveillance: A systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2024;64(2):289-300.