



KALP CERRAHİSİNDE HEMOSTATİK TEDAVİ

Dr Lale YÜCEYAR
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

DAMAR YARALANMASI

VAZOKONSTRİKSİYON

TROMBOSİT
AKTİVASYONU

KOAGÜLASYONUN
AKTİVASYONU

KOAGÜLASYONUN
İNHİBİSYONU ve
FİBRİNOLİZİS

ADEZYON

AGREGASYON

TROMBOSİT TIKACI

TROMBİN

FİBRİN

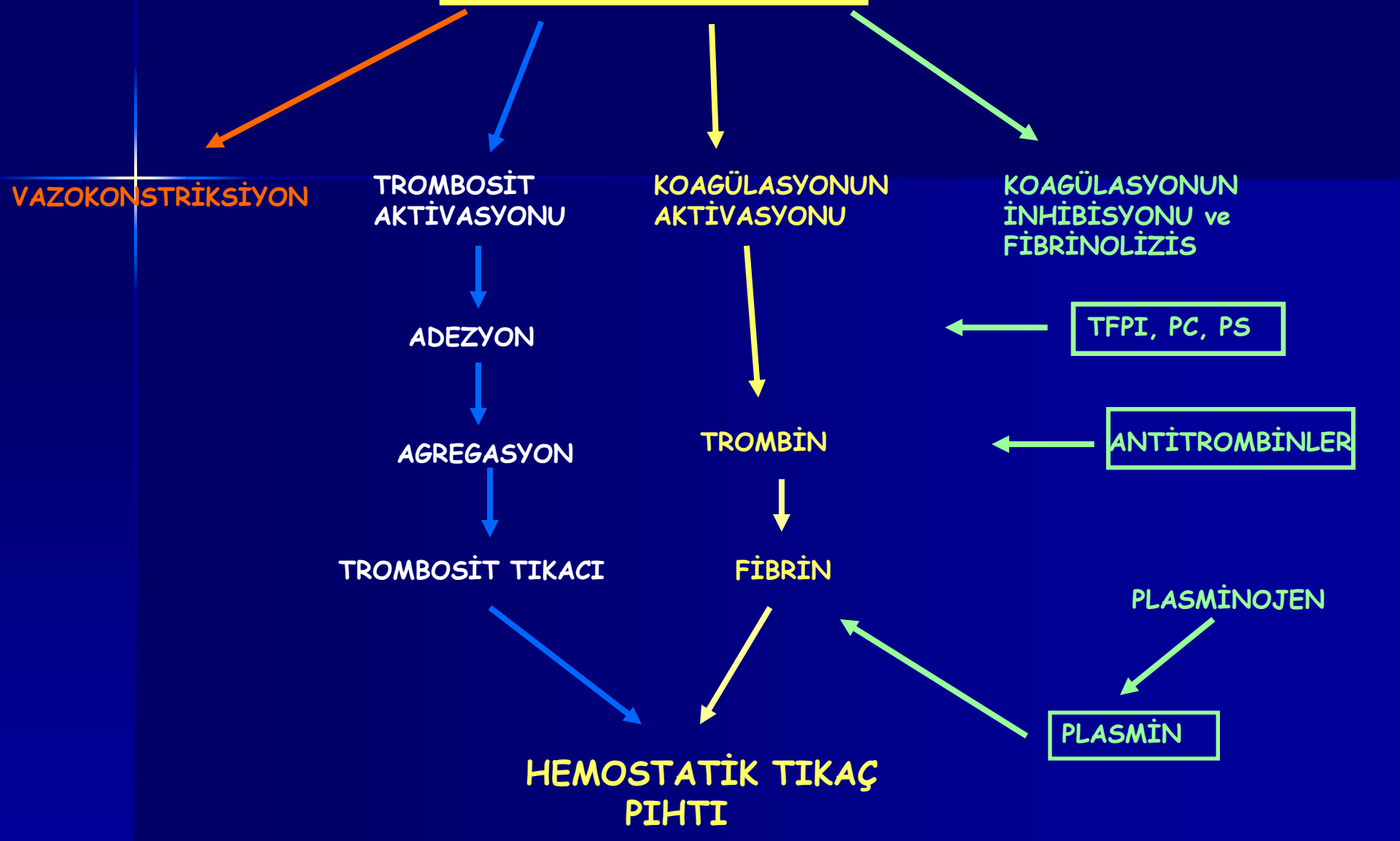
TFPI, PC, PS

ANTİTROMBİNLER

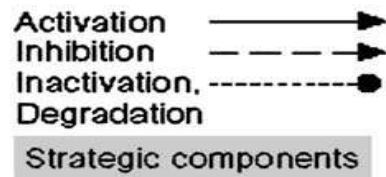
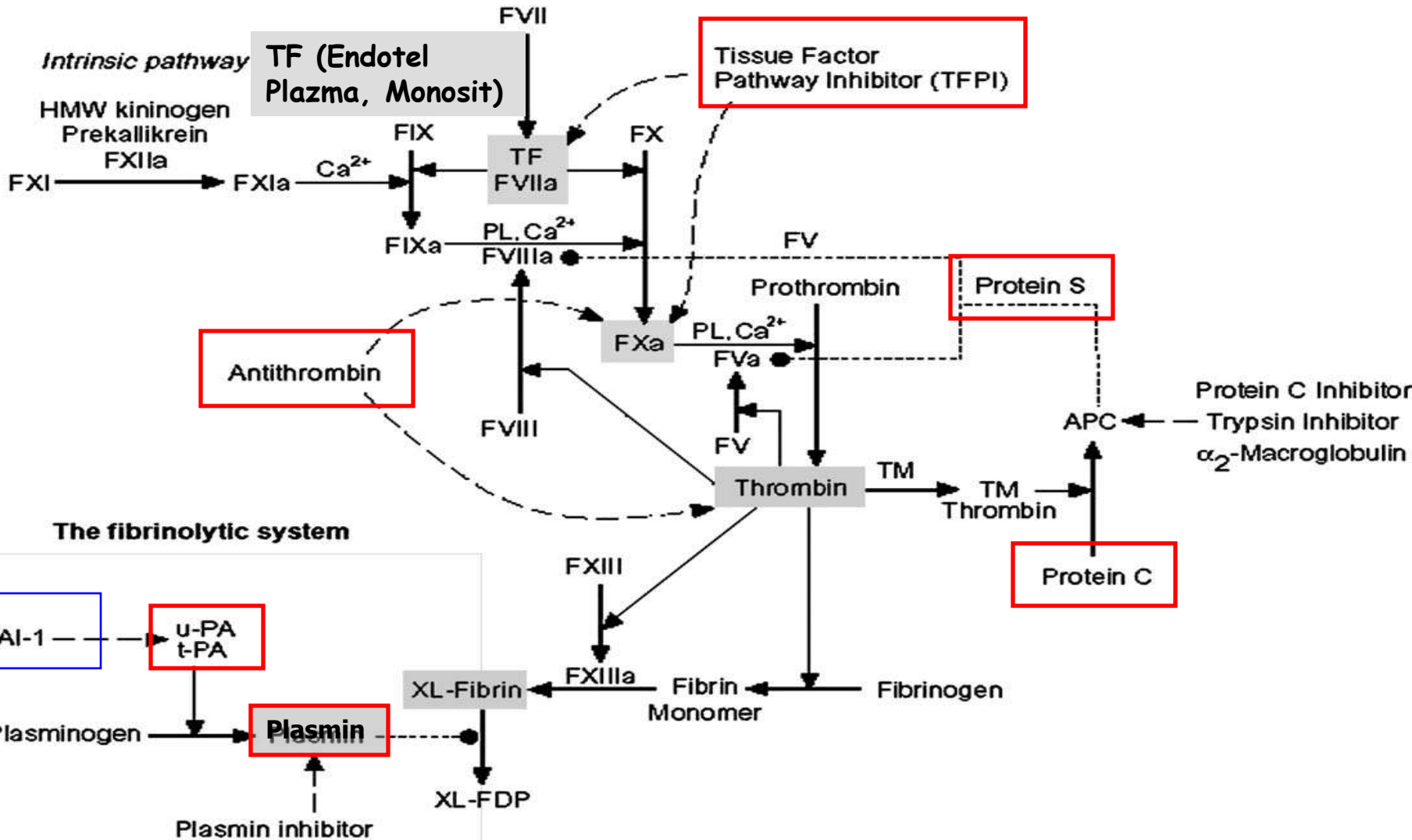
PLASMINOJEN

PLASMIN

HEMOSTATİK TİKAÇ
PIHTI



Extrinsic pathway



- Abbreviations**
F = factor
a = active
TM = thrombomodulin
PL = phospholipid
HMW = high molecular weight
APC = activated protein C
XL = crosslinked
FDP = fibrin degradation products

CPB - Hemostatik Değişiklikler

Hemodilüsyon

- CPB prime
- Kardiyopleji

• "Cell - saver"

(koagülasyon faktörleri, trombosit kaybı)

Aktivasyon

- Kontakt aktivasyon
- TF aktivasyonu,
 - Blood-borne
- Fibrinolizis
- SIRS
 - Kompleman aktivasyonu
 - Lökosit aktivasyonu
- Trombosit aktivasyonu

İnhibisyon/Tüketim

- Trombin kaynaklı
- Plazmin kaynaklı
- İnflamasyon kaynaklı
 - Kompleman, Elastaz
 - Lökosit-trombosit kompleksleri
- Mekanik (ECC)
 - Oksijenatör, kardiyotomi suction, pompa, filtre
- Hipotermi
- Heparin-protamin

Trombosis X Fibrinolizis

- **Trombin:** F II, F V ve VIII, XIII aktive etme } **koagülasyon**
Trombosit adezyon ve agregasyonu
Endotel hücrelerinden tPA salınımı } **Fibrinolizis**
Protein C aktivasyonu

- **Plasmin:** **Fibrinolizis** } **Trombosit inhibisyonu** } **Tüketim koagülopatisi**

- **Trombositler:** Hemodilüsyon, } **Trombositopeni**
Aktivasyon-degranülasyon, agregasyon } **Trombosit fonk bozukluğu**
Adezyon, sekestrasyon

TABLE 1. Hereditary versus acquired defects after cardiac surgery

Source of hemostatic defect(s)	Prevalence/incidence
Hereditary	
PLT disorders (e.g., abnormal adhesion or aggregation; receptors, storage pool defects)	130 cases described in the literature ²⁶⁰ 0.4% of general population and 8% of patients with history of bleeding/abnormal screening tests ²⁶¹
Severe bleeding (i.e., as related to adhesion or aggregation defects)	<1:1,000,000
Mild bleeding (storage pool defects, signal transduction defects)	Incidence unknown, less common than von Willebrand disease ¹³⁸
Coagulation factor deficiency	
FVIII	1:5,000-10,000 ^{56,57}
F IX	1:30,000 ⁵⁸
FXI	1:1,000,000 or 1:50 (Ashkenazi Jewish births) ^{56,58}
FVII	1:500,000 ^{56,58}
FV, FX	1:1,000,000 ^{56,58}
Afibrinogenemia, dysfibrinogenemia	1:1,000,000 ^{56,58}
FXIII	1:2,000,000 ^{56,58}
FII (prothrombin deficiency)	1:2,000,000 ^{56,58}
von Willebrand disease (75% Type 1)	1.5% ^{262,263} ; 1:10,000 ^{264,265}
Acquired with extracorporeal circulation	
Thrombocytopenia⁷⁷	
<50 × 10 ⁹ /L	6%
<100 × 10 ⁹ /L	60%
Qualitative PLT abnormalities	
Reduced TRAP-mediated activation in PRP ²⁶⁶	10%
Reduced PAF-mediated activation in whole blood ¹⁸⁷	33%
Coagulation factor deficiency (<20% activity) ⁷⁷	30%
Hypofibrinogenemia (fibrinogen <100 mg/dL) ⁷⁷	9%

TRAP = thrombin receptor agonist peptide; PRP = PLT-rich plasma; PAF = PLT-activating factor.

Kalp cerrahisi sonrası kanama

- Aşırı kanama insidansı → % 11
- Kanama > 2L/24 saat → % 5-7
- Re-eksplorasyon → % 3.6 - 4.2
- Re-eksplorasyonda cerrahi kaynaklı kanama → ≈ % 50



Edinilmiş hemostatik bozukluk

Kalp cerrahisi sonrası kanama

- Aşırı kan ve kan ürünü transfüzyonu
- Böbrek yetersizliği
- Sepsis
- Atriyal aritmiler
- ↑ Mekanik solunum desteği
- ↑ YB ve hastane kalış süresi-maliyet
- ↑ Mortalite

Önlem ve Tedavi stratejileri

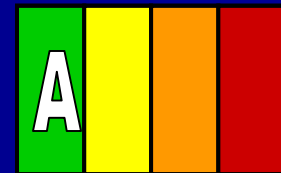
- Kanama / transfüzyon riski yüksek olan hastanın belirlenmesi
- CPB'a bağlı hemostatik aktivitenin inhibisyonu
 - Trombosit aktivasyonun inhibisyonu ?
 - Trombin inhibisyonu
 - Fibrinolizis inhibisyonu
 - İnflamatuar yanıtın inhibe edilmesi
 - CPB sisteminin optimalizasyonu
- Cerrahi hemostaz
- POC, algoritma, ısı ve kan basıncı regülasyonu
- Faktör replasmanı

Kanama / transfüzyon riski yüksek olan hastanın belirlenmesi

- İleri yaş
- Preoperative anemi, trombositopeni
- Küçük vücut yüzey alanı
- Kompleks-redo yada acil ameliyat
- Preop antitrombotik -antiplatelet ilaç kullanımı
- Kazanılmış yada konjenital koagülasyon bozukluğu
- Çoklu komorbidite varlığı
- CPB süresi

Öneri düzeyi I IIa IIb III

Kanıt düzeyi



STS-SCA

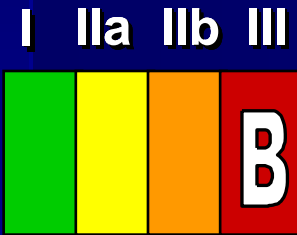
CPB'a bağlı hemostatik aktivitenin inhibisyonu

Trombosit aktivasyonunun önlenmesi yararlı mıdır?

- Aspirin
- Dipyridamol
- Prostosiklin (PGI_2)
- Prostoglandin (PGE_1)
- Thienopyridinler:
Clopidogrel, Ticlopidine
- Glikoprotein inhibitörleri:
Trofiban, Abeiximob, Eptifibatide

Dipiridamol

*Kan kaybı ve transfüzyon miktarı ↓
Geç postoperatif tamponad sıklığı ↑



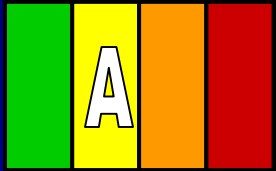
*Dipiridamol kan kaybını önlemek için kullanılmamalıdır. Greft açıklığını sağlamak için kullanımı gereksizdir. Kanama riskini artırabilir.

Aspirin

Postoperatif kanamayı artırır.

Elektif kalp cerrahisinden 2-3 gün önce kesilmesi, akut koroner sendrom nedeni ile acil cerrahi gerekenlerde ise kullanımının ameliyat gününe kadar sürdürülmesi önerilir.

I IIa IIb III



Prostosiklin (PGI_2) Prostoglandin (PGE_1)

→ Rutin kardiyak cerrahide kanama ve kan ürünü kullanımı ile ilgili sonuçları çelişkili

→ Heparine bağı trombositopeni (HIT) de kullanımı başarılı

- Thienopyridinler

Clopidogrel, Ticlopidine

- Glikoprotein inhibitörleri

Trofiban, Abciximob, Eptifibatide

→ Perioperatif kanama ve transfüzyon ↑ ↑

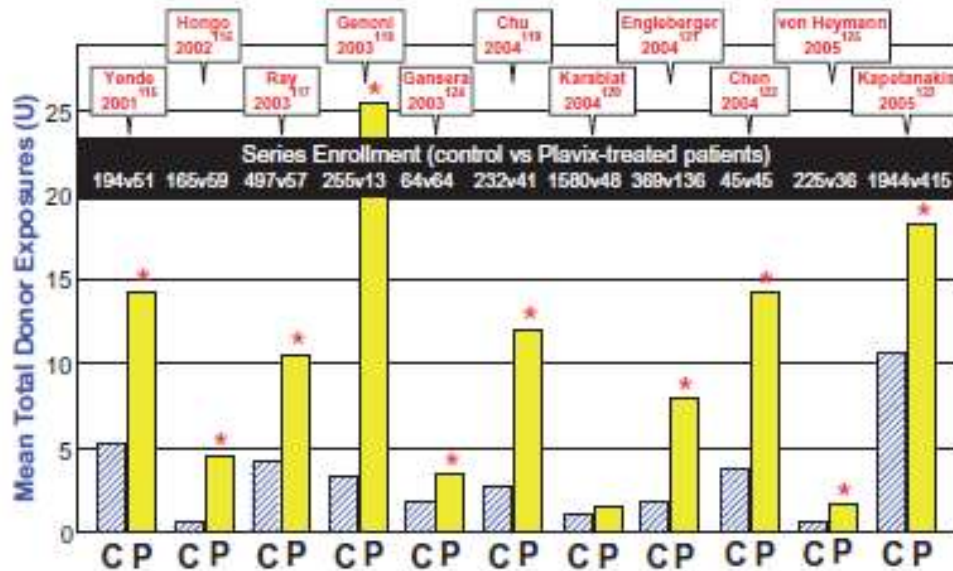
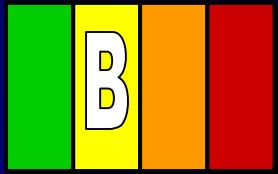


Fig. 4. A summary of 12 studies that have examined the impact of preoperative use of clopidogrel on total donor exposures after cardiac surgery. First author and year of publication are highlighted within each box at the top of the figure. The number of patients within each study for the control group is to the left versus patients who received clopidogrel to the right. Hatched bar represents the mean total donor exposures within the control group, whereas the solid bar represents the mean total donor exposures within the group of patients who received clopidogrel preoperatively. * $p < 0.05$ with comparisons between patient cohorts.

Kesildiğinde
 cerrahiye beklerken
 MI geçirme riskinde
 % 1 oranında artış

Klopidogrel ne zaman kesilmeli?

I IIa IIb III



- Acil kardiyak cerrahi gerektiren hastalarda klinik durum elverdiği ölçüde cerrahiden 5-7 gün önce kesilmelidir.

*Çıplak metal / İlaç kaplı stent :
Thienopyridinler kısa etkili
Glikoprotein IIb/IIIa
inhibitörleri ile değiştirilmeli.

*Postop POC monitörizasyonu ile
trombosit transfüzyonu

Trombin inhibisyonu

- Warfarin (VK antagonisti)
Vit K antgn. (F II, VII, X, IX)
 - Heparin (UFH)
AT III yolu ile
 - LMWH
FXa, trombin inhibisyonu
 - Fondaparinux
FXa inhibitörü
 - Danoproid (heparinoid)
FXa , trombin inhibitörü
 - Lepirudin (r-hirudin)
 - Bivaluridin (en kısa etkili)
 - Argatroban
- Direkt trombin inhibitörleri

Trombin inhibisyonu

- Warfarin

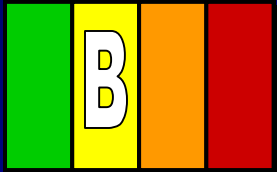
- *CPB sırasında trombin/antitrombin kompleksi (trombin aktivitesi) ↓

**Warfarin pretreatment does not lead to increased bleeding tendency during cardiac surgery J Cardiothorac Vasc Anesth. 1995 Jun;9(3):250-4.*

**The influence of preoperative anticoagulation on heparine response during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1991; 102: 505-14.*

Warfarin ne zaman kesilmeli?

I IIa IIb III



- Warfarin: 2-4 gün önce kesilmesi, INR sub-terapötik seviyeye indiğinde heparin infüzyonu başlanması önerilir.

Trombin inhibisyonu

- LMWH
- Danoproid
- Lepirudin
- Bivaluridin
- Argatroban

- * Antikoagülasyonun monitörizasyonu ?
- * Etkinin geri çevrilmesi ∅
- * Uzun yarılanma ömürleri

Trombin inhibisyonu

- Bivaluridin
 - Argatroban
 - Danaproid
- Off-pump
On-pump
HIT
- 

Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Mar;131(3):533-9.

A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study.

Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Feb;23(1):74-9.

Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery.

Bivaluridin Lepuridin

Ecarin clotting time
(ECT)

* Postoperatif
kanama ↑

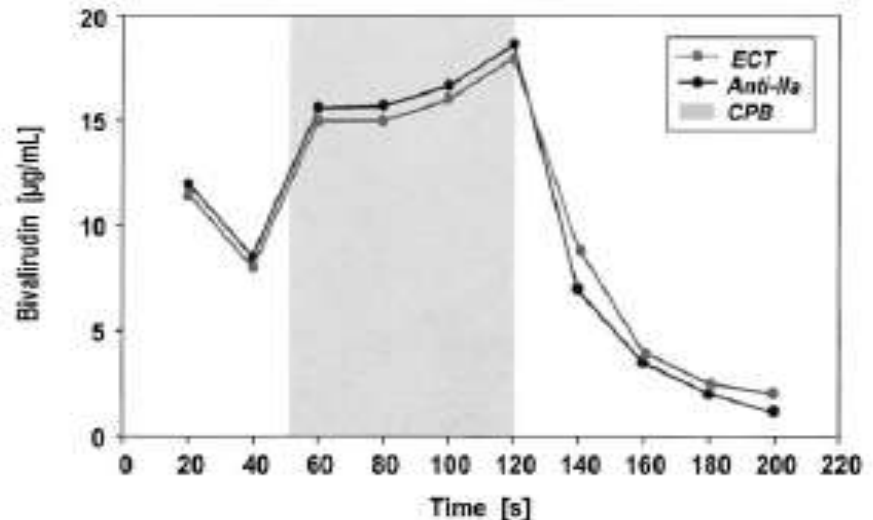


Figure 2. Course of concentration of bivalirudin during cardiopulmonary bypass (CPB). ECT = ecarin clotting time.



Oh JJ, Akers WS, Lewis D, Ramaiah C, Flynn JD. Recombinant factor VIIa for refractory bleeding after cardiac surgery secondary to anticoagulation with the direct thrombin inhibitor lepirudin. *Pharmacotherapy* 2006;26:569-77.

time (ECT) during cardiopulmonary bypass (CPB) with bivalirudin.

Heparine bağı trombositopeni

HIT

Mümk

(se

1. Tr

2. Da

3. An

4. Fo

Bivaluridin: 1 mg/ kg bolus ameliyat başında

2.5 mg/kg/sa CPB sonuna kadar

50 mg priming solusyonuna

Ecarin clotting time > 400 sn

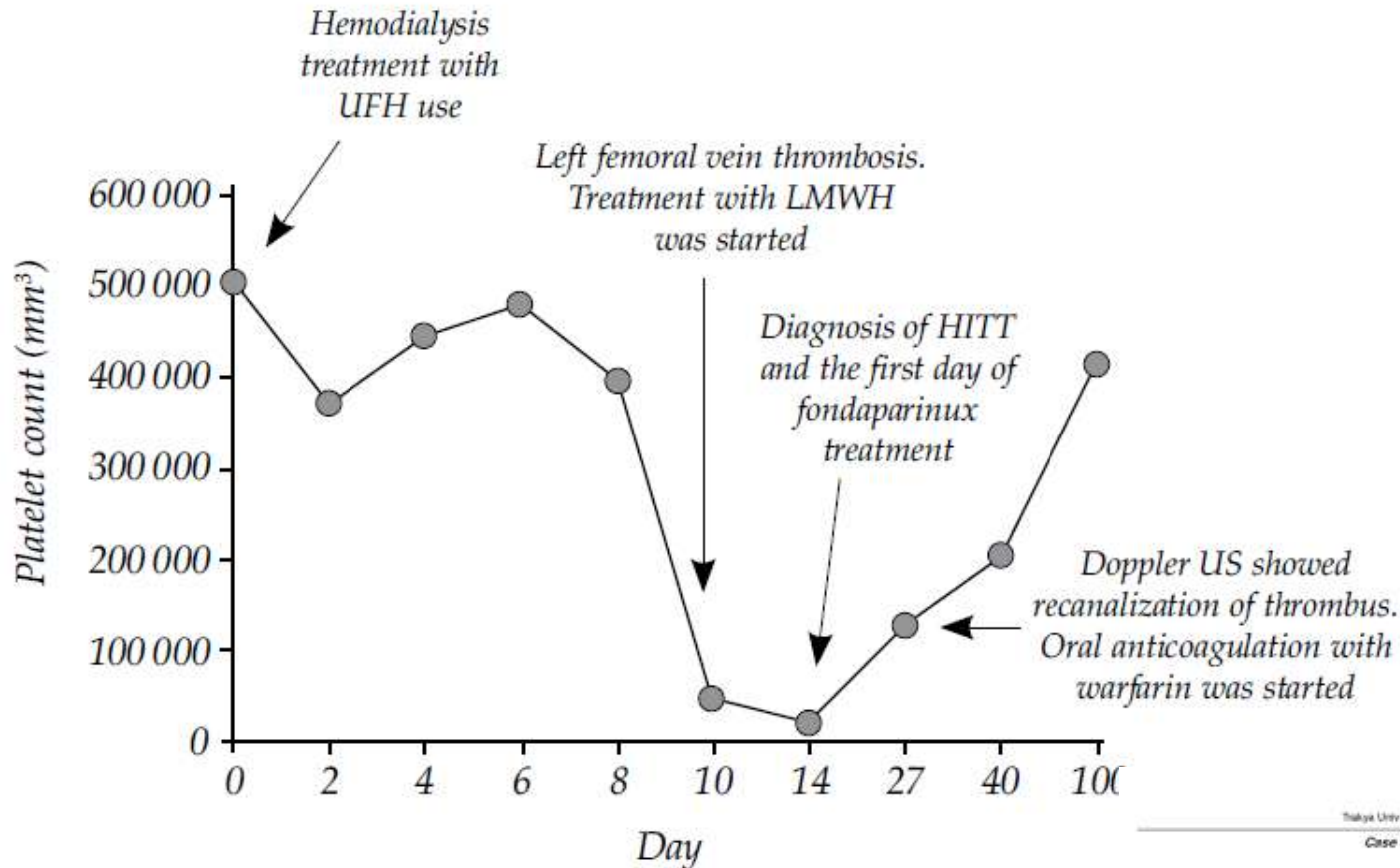
Tirofiban: 10 µg/kg bolus

0.15 µg/kg/dk inf. Cerrahi bitiminden 1 sa önce kesilir

+ Heparin ACT > 480 sn

+Protamin

Fondaparinux 2.5 mg/ gün sc



Turkiye Univ Tıp Fak Derg. 2009;29(2):166-172

Case Report / Olgu Sunumu

Is Fondaparinux an Effective Alternative Anticoagulant
in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia Type II?
A Case Report and Review of the Literature

Fondaparinux Heparinin İndüklediği Trombositopeni Hastalarında Etkili Bir Alternatif Antikoagülan Mide?
Olgu Sunumu ve Literatür Değerlendirmesi

Emre TEKGÜNDÜZ, Sevil AKPINAR, Erman ÖZTÜRK, Gülben EMEL PAMUK, Burhan TURGUT, Mustafa DEMİR
Departments of Hematology and Internal Medicine, Medical Faculty of Trakya University, Edirne

Trombin inhibisyonu-Heparin

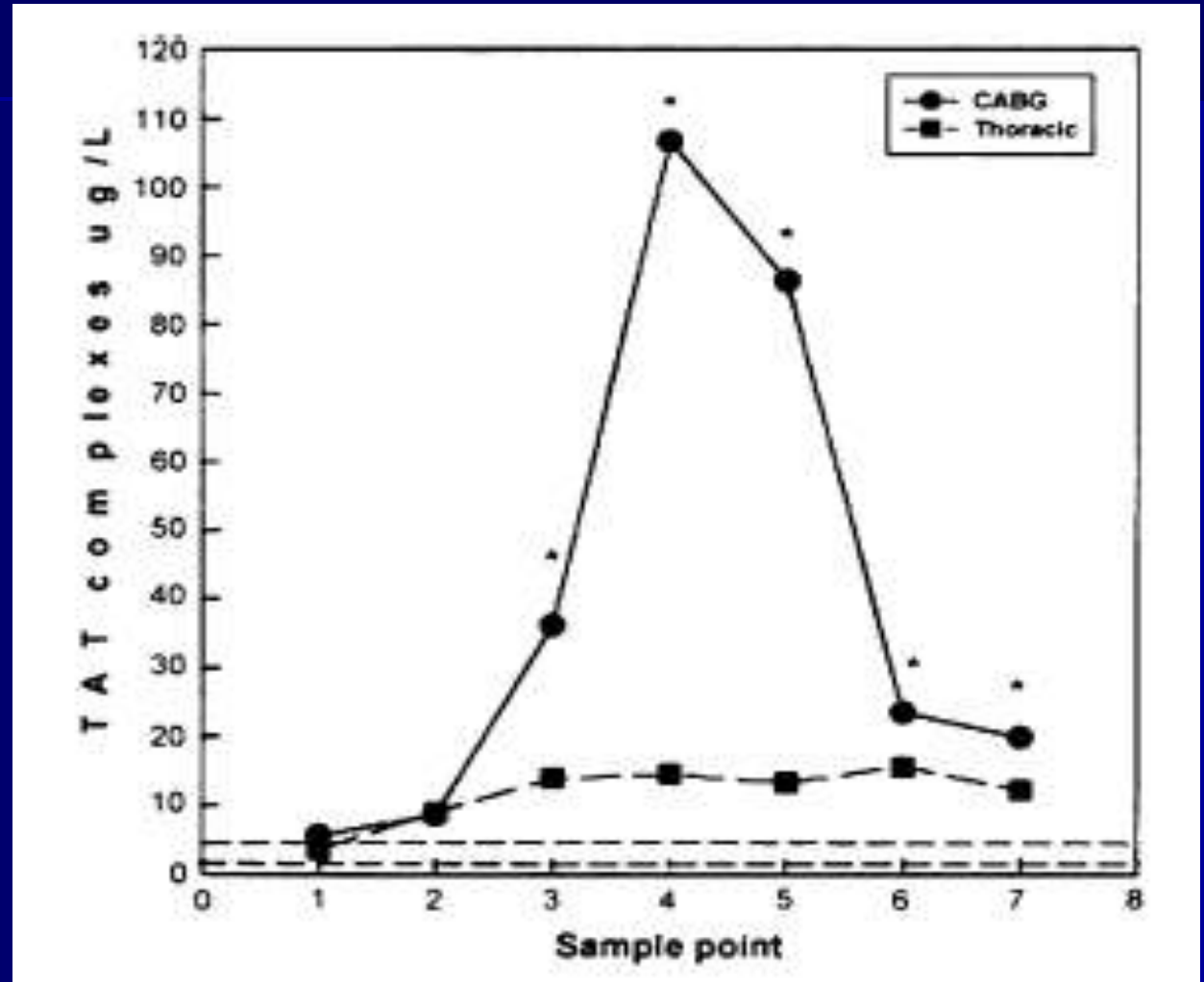
- Heparin

- 1915

- Heparin rebound
- Heparin direnci
- Protamin reaksiyonu
- Heparine bağlı trombositopeni
- Heparine bağlı trombosit disfonksiyonu

Trombin inhibisyonu-Heparin

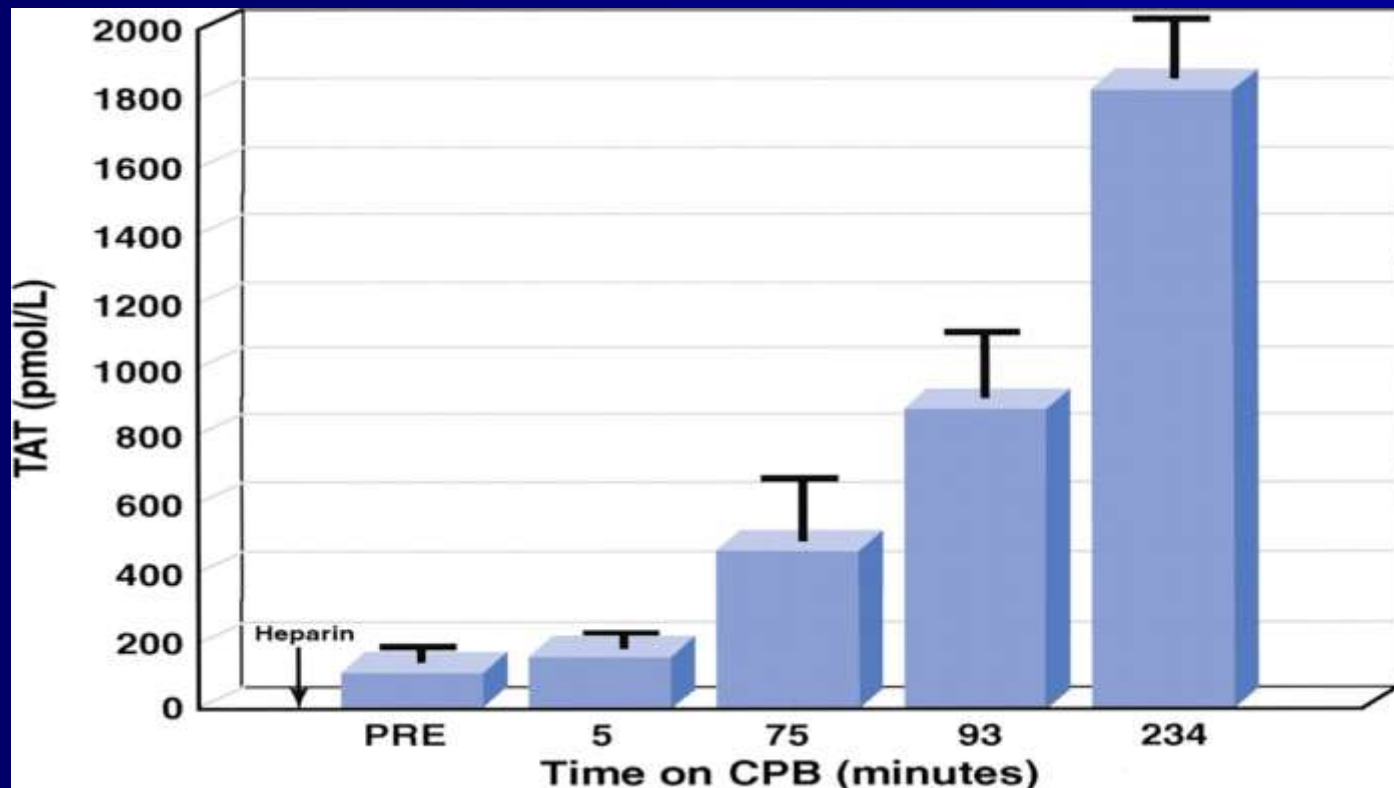
1.preoperatif, 2.Cerrahi başlangıcı, 3. KPB'in 5.dk, 4. KPB sonu



Trombin inhibisyonu-Heparin

- Heparin

Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant? *Thromb Haemost* 1993; 70:259



Trombin inhibisyonu-Heparin

- Antikoagülan etkide bireysel farklılık?
- Heparin dozu ?
- Heparin kan konsantrasyonu ?
- Konvansiyonel monit. yöntemleri ?

Trombin inhibisyonu-Heparin

- Heparinin antikoagulan etkisi (doz-yanıt) bireysel farklılık gösterir.
 - AT III seviyesi
 - Endotel hücreleri, lökositler, trombositler, proteinlere bağlanmasında bireysel farklılık
 - Kaynak (Barsak - akciğer, domuz-sığır)?

Trombin inhibisyonu-Heparin dozu

- ACT yi uzatan diđer faktörler
 - Hipotermi
 - Hemodilüsyon
 - Trombositopeni (kalitatif va kantitatif boz.)
 - Aprotinin (celite ACT)

CPB sırasında ACT değerlerinin yeterli-uzun olması, her zaman heparin kan konsantrasyonunun amaçlanan terapötik seviyede olduğu anlamına gelmez.

Trombin inhibisyonu-Heparin dozu

ACT

Hasta - spesifik
heparin
konsantrasyonu

%35 daha fazla heparin
Kan ürünü transfüzyonu ↓
Trombin aktivitesi ↓
FV, VIII, AT III ve
Fibrinojen daha iyi korunmuş
Protamin / Heparin ↓
YB'a girişte kanama zamanı
daha kısa

Despotis GI et al.

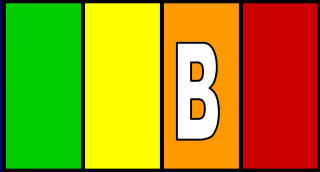
The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation: a prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operations.

Trombin inhibisyonu-Heparin dozu

- Yüksek heparin kan konsantrasyonunun sürdürülmesi ile trombin inaktivasyonu daha etkin
- Heparin konsantrasyonu arttıkça
 - Trombin yıkım ürünü ↓
 - Trombosit aktivasyonu ↓
 - Fibrinolitik aktivite ↓
- Uzun CPB da hemostazis daha iyi korunuyor.

Heparin dozu

I IIa IIb III



- CPB süresi uzun olgularda hemostatik sistem aktivasyonunu, trombosit ve koagülasyon proteinlerinin tüketimini azaltmak amacıyla by-pass sırasında hastaya özel yada yüksek konsantrasyonda heparin kullanılması düşünülebilir.

(Yararar \geq Risk)

Protamin dozu

- Ameliyat boyunca verilen total heparin dozuna göre (1-1.3mg/100 U heparin)
 - Heparin "rebound" una karşı korur
 - Antikoagülan etki riski
- Heparin konsantrasyonu, doz cevap eğrilerine göre
 - Teorik olarak kanda gereksiz protamin olmaz
 - Heparin "rebound" riski

Protamin

- Yüksek protamin dozları
 - Trombosit disfonksiyonu (Gp Ib-vWF aktivitesi ↓)
 - Kompleman aktivasyonu
- Hasta başı monitörizasyon yöntemleri kullanarak protamin dozlarını azaltmak (Protamin/Heparin <1) perioperatif kanamayı azaltıyor **X** Etkisi yok

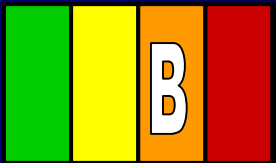
Barstad RM, Stephens RW, Hamers MJ, Sakariassen KS.
Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity. *Thromb Haemost* 2000;83:334-7.

Mochizuki T, Olson PJ, Ramsay JG, Szlam F, Levy JH.
Does protamine reversal of heparin affect platelet function? *Anesth Analg* 1998;87:781-5.

Protamin

- Kanamayı ve transfüzyon gereksinimini azaltmak amacıyla, protamin titrasyonu veya ampirik olarak düşük doz rejimi (ör. *Total heparin dozunun %50 si*) uygulayarak total protamin dozunu azaltmak faydalı olabilir.
(Yararar \geq Risk)

I IIa IIb III



Fibrinolizisin inhibisyonu

- **Lysine analogları** *(1980 - >600 yayın)*
 - Traneksamik asit
 - Epsilon amino kaproik asit
(Plazminojen üzerindeki lizin bağlanma bölgesine bağlanarak plazmin- fibrin bağlanması engellenir)
- **Serin proteaz inhibitörü**
 - Aprotinin
(Kallikrein ve plazmin inhibisyonu - antitrombin, antiinflamatuvar etki)

Aprotinin dozları

Yüksek doz: >5 000 000 KIU

"Full Hammersmith"

Yükleme: 2 000 000 KIU (280 mg) IV

20-30 dk anestezi indüksiyonu periodunda

İdame: 500.000 KIU/sa op. sonuna kadar

Priming: 2 000 000 KIU
(500 000 KIU, 25 000 KIU/kg)

Düşük doz: 1/2 yüksek doz

"Half Hammersmith"

Traneksamik asit dozları

- 10 gr (500 mL SF-cilt insizyonundan 30 dk önce)
- 5 gr (200 mL SF -cilt insizyonundan 30 dk önce)
- 15 mg/kg **Yükleme dozu: 2.5 - 100 mg/kg**
 - 1 mg/kg **İdame dozu: 0.25 - 4 mg/kg/sa 1-12 sa**
- 10 mg/kg (cilt insizyonu sırasında)
 - 1 mg/kg/sa **Yükleme dozu: 10-20 mg/kg**
İdame dozu: 1-2 mg/kg/sa
- 1 gr (cilt insizyonundan 20 dk önce)
 - 400mg/sa inf. + 500 mg (pompa prime)

Epsilon amino kaproik asit

- Yükleme: 100 mg/kg (40 mL SF - cilt insizyonu öncesi)
- İdame: 30 mg/kg/sa
1 gr /sa (6-8 saat süreyle)
- Prime: 5 gr

10 gr (40 mL SF - cilt insizyonu öncesi)

10 gr Heparinden sonra pompay

10 gr Protaminden sonra

Yükleme dozu: 50 mg/kg

İdame dozu: 25 mg/kg/sa

- Yükleme: 1 gr (anestezi ind. sonrası -10 dk içinde)
- İdame: 2 g/sa

n: 20781	APR/Kontrol	TA/ Kontrol	EACA/Kontrol	APR/TA	APR/EACA	TA/EACA
Transfüzyon (Rölatif azalma)	% 34	%31	%35	Fark yok	Fark yok	Fark yok
İntraop kan kaybı (ağırlıklı ortalama fark)	-140 mL/hasta	-287 mL/hasta	-214 mL/hasta			
Postop kan kaybı	-380 mL/hasta	-262 mL/hasta	-196 mL/hasta	-131 mL/hasta		Fark yok
Toplam kan kaybı	- 489 mL/hasta	- 440 mL/hasta			Fark yok	
Re-operasyon (Rölatif azalma)	%49	Fark yok	% 65	Fark yok	Fark yok	Fark yok
Mortalite	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
MI	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
DVT	Fark yok	Fark yok	Fark yok		Fark yok	
İnme	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok		Fark yok
Böbrek yetersizliği	Fark yok	Fark yok		Fark yok		
Hastane yatış süresi	Fark yok	Fark yok		Fark yok		

Aprotinin

- 5 yıllık mortalite: Bağımsız risk faktörü

Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007.

- Yüksek doz: Böbrek yetersizliği (disfonksiyon)

Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation. 2007

- Greft trombozu, strok, ensefalopati insidansında artış

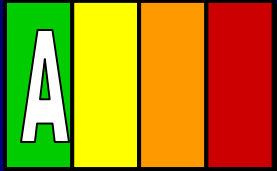
-  Mortalite oranı: Çalışma sonlandırılmış

A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. (BART) N Engl J Med. 2008

Fibrinolizisin inhibisyonu

- **Aprotinin**, kan kaybı,transfüzyon ve re-eksplorasyon gereksinimini azaltır.
- Kalp cerrahisinde rutin kullanımı önerilmez.
- Kanama riski yüksek hastalarda düşünülebilir.
- Mortalite ve böbrek yetersizliği riski göz önüne alınmalıdır.

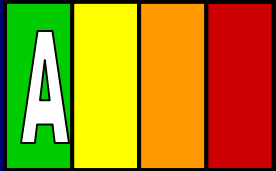
I IIa IIb III



Fibrinolizisin inhibisyonu

- Lizin analoglarının kan kaybı ve transfüzyon gereksinimini azaltmak amacıyla kullanılmaları uygundur.
- Güvenlik profilleri (greft açıklığı) ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

I IIa IIb III



Desmopressin asetat (DDAVP)

1-deamin 8-d-arginin vasopressin

- Vasopressinin sentetik analogu
- F V III düzeyini 2-20 kat artırır
- Damar endoteli stimülasyonu

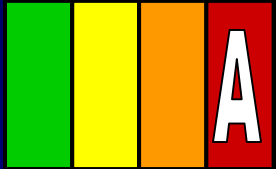
- Doku plasminojen aktivatörü (t- PA) ↑
- Prostosiklin salınımı ↑

■ 0.3 µg/kg (30 dk inf.)

Hemofili A , von Willebrand hastalığı, Diyabetes insipidus, aspirin,üremi nedenli ve kalp cerrahisi sonrası trombosit fonk bozukluğu

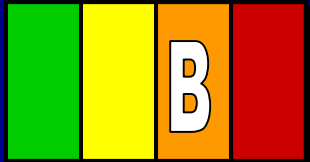
Desmopressin asetat (DDAVP)

I IIa IIIb III



- Kalp cerrahisinde kanamayı azaltmak amacıyla rutin profilaktik kullanımı önerilmez.

I IIa IIIb III



- Bu ajana yanıt verdiği bilinen, tespit edilmiş trombosit fonksiyon bozukluğu olan olgularda (von Willebrand hast, üremi, aspirin) kullanılabilir.

Hasta başı koagülasyon monitörizasyonu (Point of care)

- Kanama ↓
- Transfüzyon gereksinimi ↓
- Operasyon süresi ↓
- Tedavi algoritmaları ile beraber

**Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms*

Br J Anaesth 2009;103:114,122.

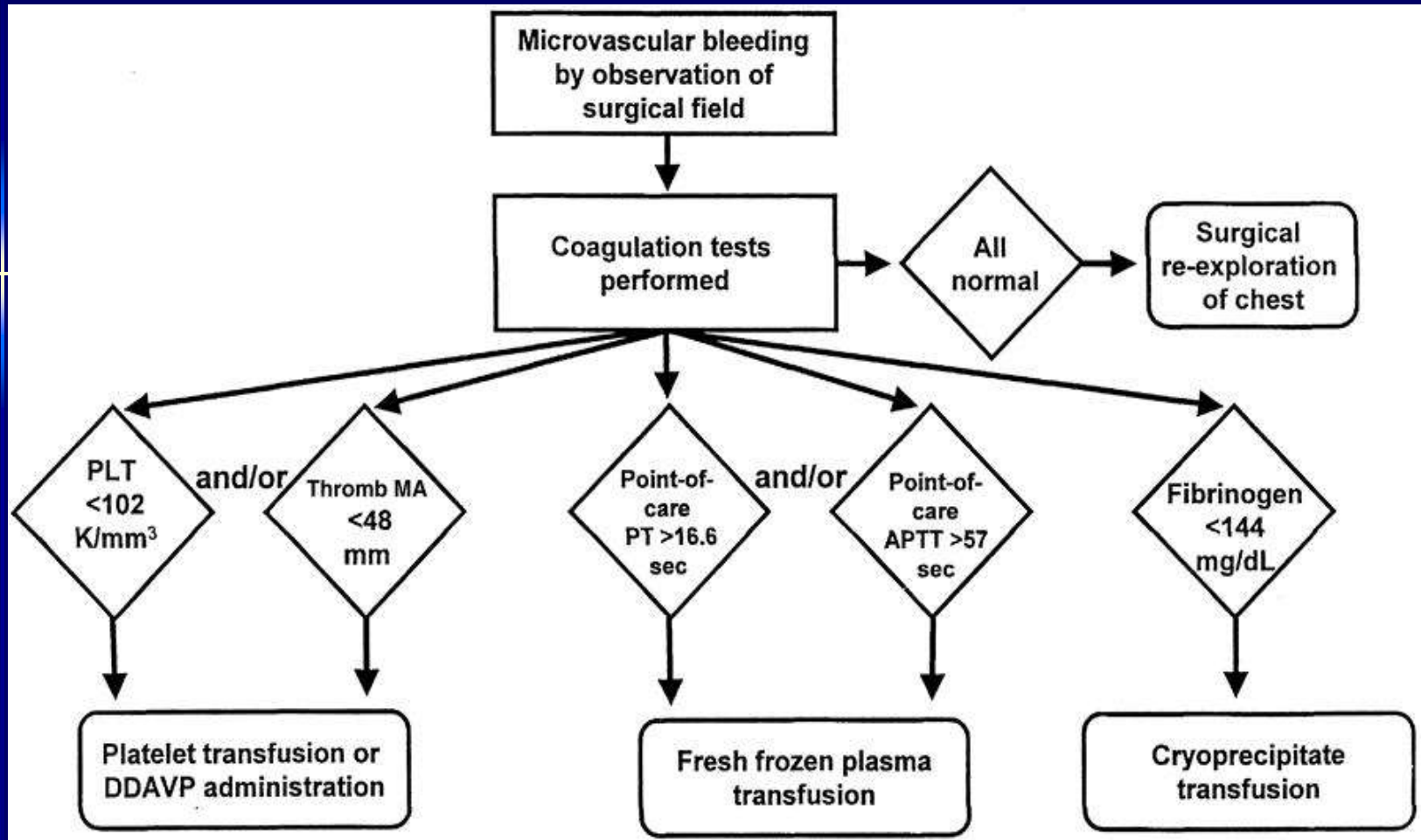


Fig. 1. The intraoperative transfusion algorithm was begun after the clinical diagnosis of abnormal bleeding. After initial treatment, the applicable coagulation tests were repeated to evaluate the effectiveness of the therapy. The fibrinogen concentration test was not a point-of-care test and was used to guide the transfusion of cryoprecipitate in the second round of allogeneic blood transfusion, if necessary. No transfusion algorithm was used in the intensive care unit. PLT = platelets concentrates; Thromb MA = thromboelastogram maximum amplitude; PT = prothrombin time; APTT = activated partial thromboplastin time; DDAVP® = desmopressin acetate.

From: Nuttall: **Anesthesiology, Volume 94(5).May 2001.773-781**

TABLE 1
Modified Version of the TEG-Based Transfusion Algorithm Proposed by Royston and Kier⁸

TEG Parameter		Treatment
14 < r < 21 (mm)	Mild deficiency in coagulation factors*	1 unit FFP
21 ≤ r < 28 (mm)	Moderate deficiency in coagulation factors*	2 units FFP
r ≥ 28 (mm)	Severe deficiency in coagulation factors*	4 units FFP
40 ≤ MA < 48 (mm)	Moderate deficiency in the number/function of platelets	1 unit [‡] platelets
MA < 40 (mm)	Severe deficiency in the number/function of platelets	2 units platelets
LY30 > 7.5 (%)	Exaggerated fibrinolysis	TA

FFP = fresh frozen plasma; TA = tranexamic acid.

*If the r time on the h-kTEG was less than one-half of the nonheparinase r time on the kTEG; [‡] represents single-donor platelets obtained by apheresis are the equivalent of approximately six platelet concentrates.

Thromboelastography-Based Transfusion Algorithm Reduces Blood Product Use after Elective CABG: A Prospective Randomized Study

Koray Ak, M.D.,^{*} Cemil S. Isbir, M.D.,^{*} Sermin Tetik, Ph.D.,[†] Nazan Atalan, M.D.,[‡] Atike Tekeli, M.D.,[‡] Maher Aljodi, M.D.,^{*} Ali Civelek, M.D.,^{*} and Sinan Arsan, M.D.^{*}

J CARD SURG
2009;24:404-410

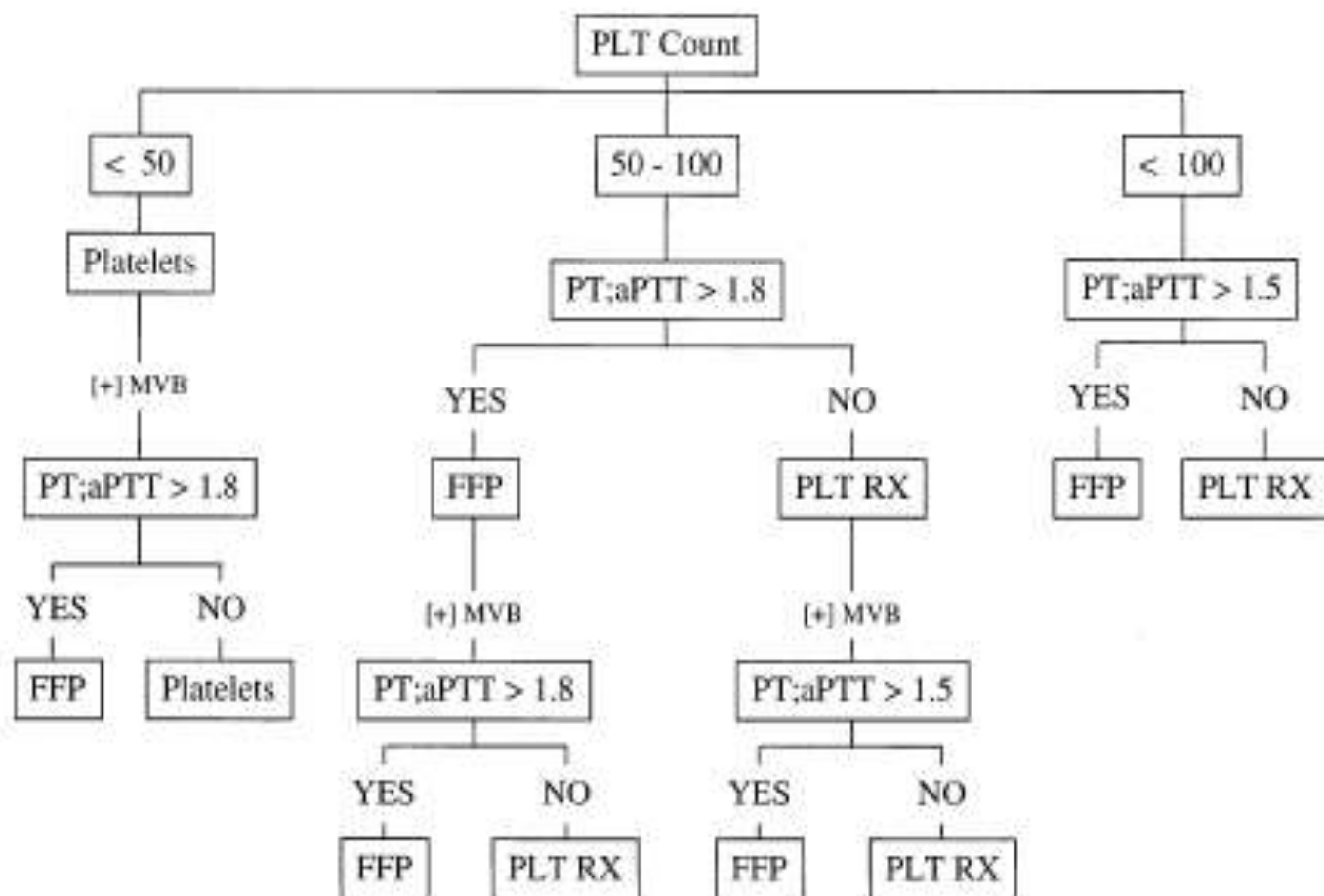


FIGURE 9. Transfusion algorithm for patients with microvascular bleeding during cardiac surgery. FFP = fresh-frozen plasma; (+) MVB = continued microvascular bleeding; platelets = platelet transfusion (6 U of random donor or apheresis unit equivalent); PLT count = platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$); PLT Rx = platelet therapy (platelet concentrates and/or DDAVP therapy at physician's discretion); PT;aPTT = prothrombin time and activated partial thromboplastin time control values (values/ mean values from a normal reference population). (Reprinted with permission from *J Thorac Cardiovasc Surg.*²)

TREATMENT ALGORITHM FOR MICROVASCULAR BLEEDING (MVB)

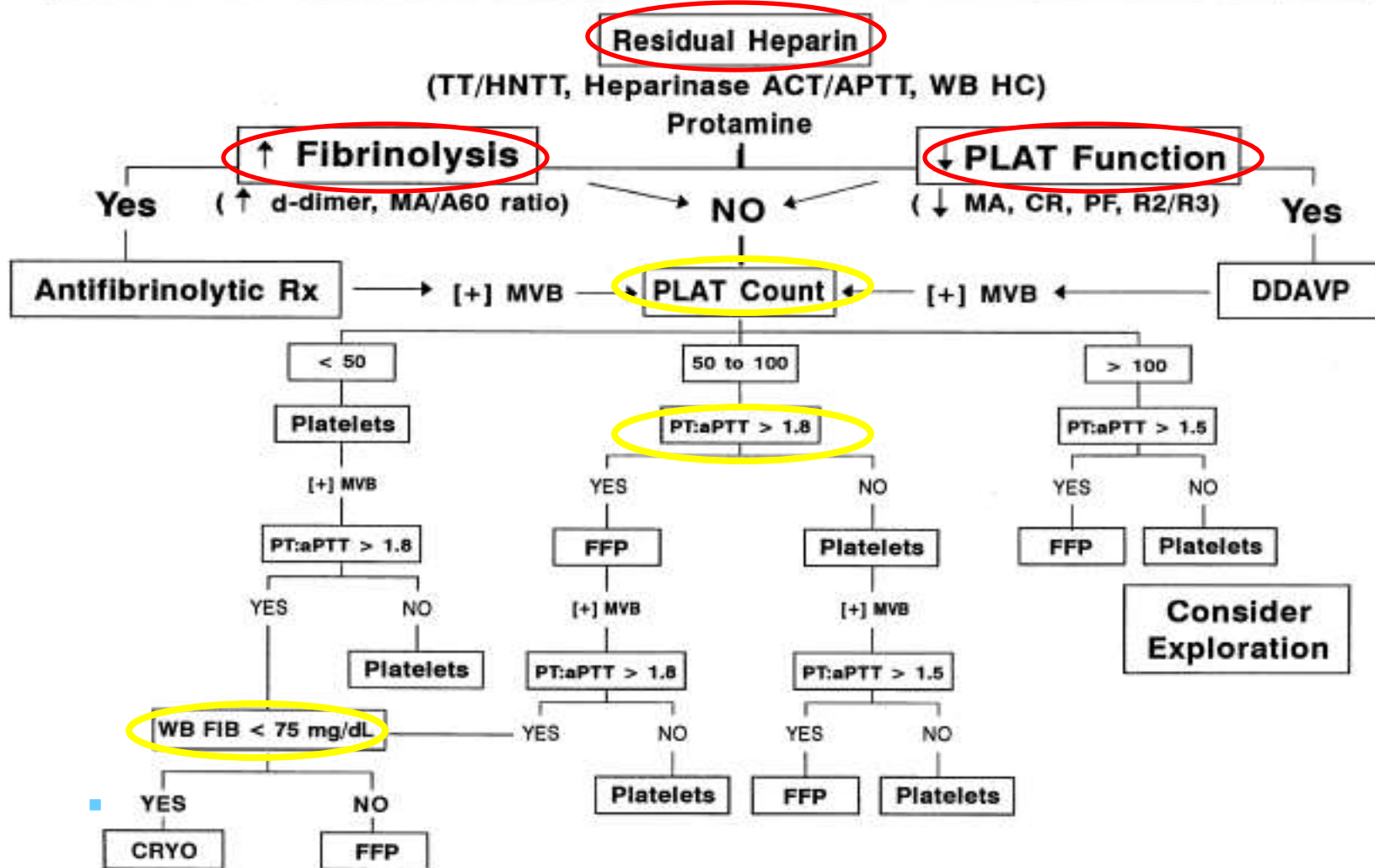


Fig 3. Treatment algorithm for patients with excessive post-CPB microvascular bleeding (MVB).

Faktör replasmanı

Protrombin kompleks konsantresi (PCC)

Vit K bağımlı kofaktörleri içerir (F II, VII, IX, X) .
(500 - 4000 IU)

- Warfarin etkisinin geri döndürülmesi
- Kalp cerrahisi de dahil post op. aşırı kanamalar
- Hemofili B

Faktör replasmanı

Rekombinant aktive F VII

- Trombin oluşumu (Doku faktörüne bağımlı yada bağımsız yollar üzerinden)
- Trombosit adezyon ve aktivasyonu (trombin bağımlı)
- Fibrinolizis inhibisyonu
 - Hemofili A,B, Glanzmann trombastenisi (ruhsatlı endikasyon)

Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients

Jean-François Hardy^a, Sylvain Bélisle^a and Philippe Van der Linden^b

rFVIIa riskleri

Table 3 Thromboembolic adverse events by dose category

Event	No. patients (%)					P
	≤40 µg/kg (n = 42)	41–60 µg/kg (n = 107)	61–80 µg/kg (n = 104)	81–100 µg/kg (n = 368)	>100 µg/kg (n = 183)	
CVA	3 (7)	5 (5)	8 (8)	16 (4)	8 (4)	0.643 ^a
TIA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	-
DVT	2 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	-
PE	1 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	-
Arterial thrombosis	0 (0)	2 (2)	0 (0)	5 (1)	1 (1)	-

^aStatistical test: χ^2 , remaining *P*-values not appropriate for calculation.

CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

Ciddi trombotik komplikasyon oranı: % 1-2

Use of rFVIIa for critical bleeding in cardiac surgery: dose variation and patient outcomes. Vox Sang. 2010; 98: 531-7.

TABLE 1. rFVIIa* dosing policies

Currently approved clinical settings

1. Patients with FVIII or IX inhibitor

- Vigorous bleeding, impending compartment syndrome, or bleeding in critical location: 90 µg/kg q 2-3 hr until patient hemostasis is achieved, then less frequently thereafter.
- Persistent bleeding, not life or limb threatening: titrate both dose and interval to obtain adequate hemostasis.
- Before invasive procedures: 90 µg/kg initially, subsequent doses, interval, and duration of transfusion titrated to bleeding risk.
- No signs of bleeding, stable hemoglobin level: rVIIa not indicated.

Currently nonapproved clinical settings

1. Qualitative, quantitative PTT disorders and life-threatening bleeding unresponsive to PTT transfusion

- Correct
- Administ
- Dialyze i
- rVIIa 4.8

2. Prolonged IT

- Minimal
10 mg vitamin K IV or SQ.
- Life or intracranial hemorrhage r

1.2-mg vial rFVIIa,† and FFP 15-20 mL/kg, and 10 mg vitamin K IV infused over 20 min.

Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration

TRANSFUSION 2004;44:1325-1331.

tasis.

- Asidoz ve hipotermiyi düzelt.
- Periyodik Hb, PT, aPTT, fibrinojen, trombosit kalitatif ve kantitatif monitörizasyonu. Tüketim/dilüsyon ile azalmış hemostatik faktörleri replase et
- Eritrosit, trombosit süspansiyonu, TDP, kriyopresipitat
- Cerrahi bir odak olmadığından emin ol
- 50 - 100 µg/kg (50-100kg hasta ağırlığı) gerkinse bir kez tekrarla

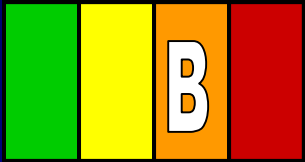
* Currently available in vials of 1.2 mg, 2.4 mg, and 4.8 mg.

† 20 µg/kg for a 60-kg patient; subsequent doses of rFVIIa indicated for clinical signs of persistent bleeding, not to maintain a normal PT/INR. DDAVP = deamino D-arginine vasopressin; aPTT = activated partial thromboplastin time; H/O = history of; VAD = ventricular assist device.

rFVIIa

- CPB ile yapılan kalp cerrahisi sonrasında rutin-agressif hemostatik tedaviye yanıt alınamayan, yaşamı tehdit eden şiddetli kanamalarda kullanılması düşünülebilir.

I IIa IIb III



Topikal hemostatik ajanlar

- Bovin trombin içeren preparatlar
 - FV ve FII' ye karşı antikor gelişimi
- Traneksamik asit
 - 2gr/100mL SF (sternotomi kapatılması öncesinde perikard içine) -Postop kanama ↓
 - **Yaralı olabilir ancak yeterli RCT yok.**
- Aptotinin (500.000-1 000 000 KIU)
- PRP (trombositten zengin plazma) ?

*Eur J Cardiothorac Surg, 2008.

Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft.

Antiinflamatuvar ajanlar

- Adezyon molekül inhibitörleri
- Protease-activated receptor (PAR-1) inh.
- Komplemen inhibitörleri
- İnterlökin antagonistleri
- P-selektin inhibitörleri

Non-farmakolojik yaklaşımlar

- Biyo uyumlu devreler
- Açık venöz rezarvuar
- Membran oksijenatör sistemleri
- Santrifugal pompa
- "Cell-saver" kullanılması
- Normovolemik hemodilüsyon
- Ultrafiltrasyon

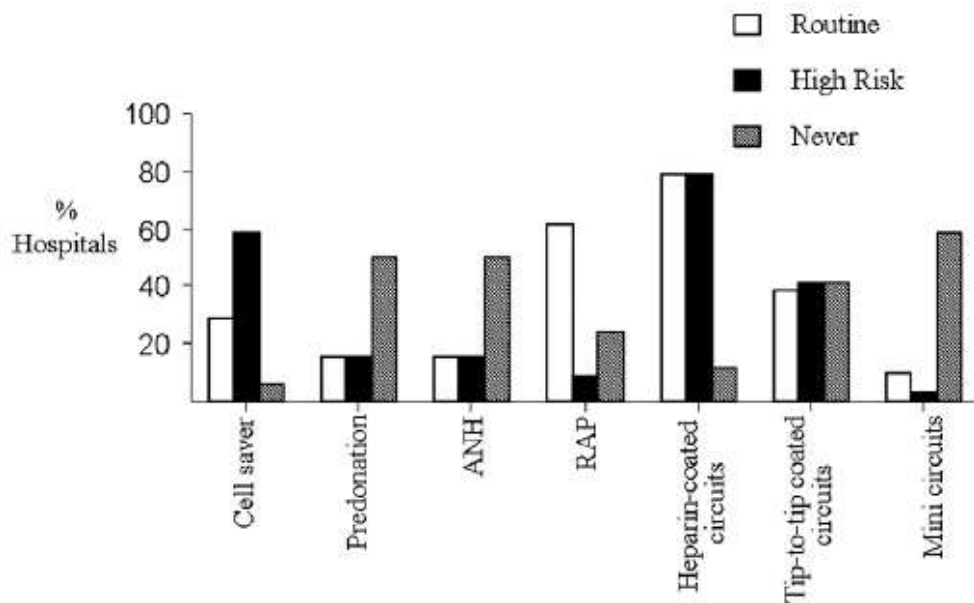
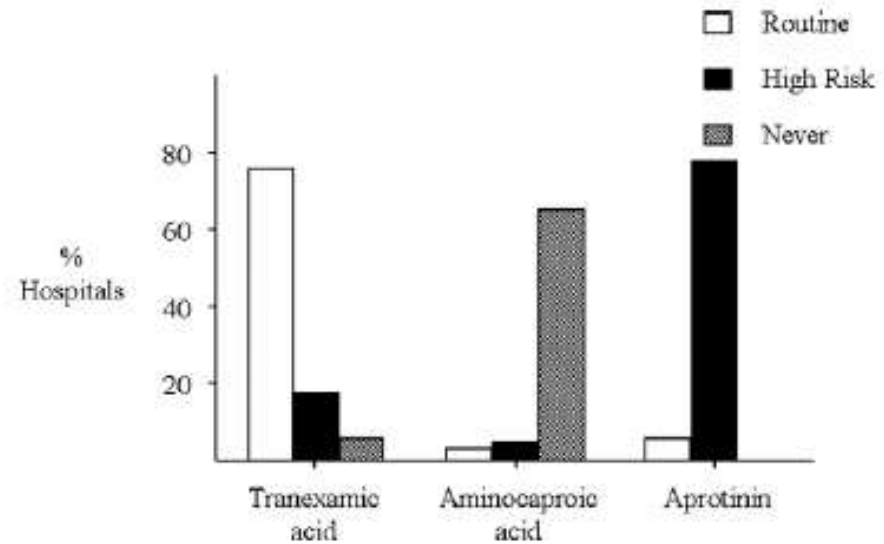
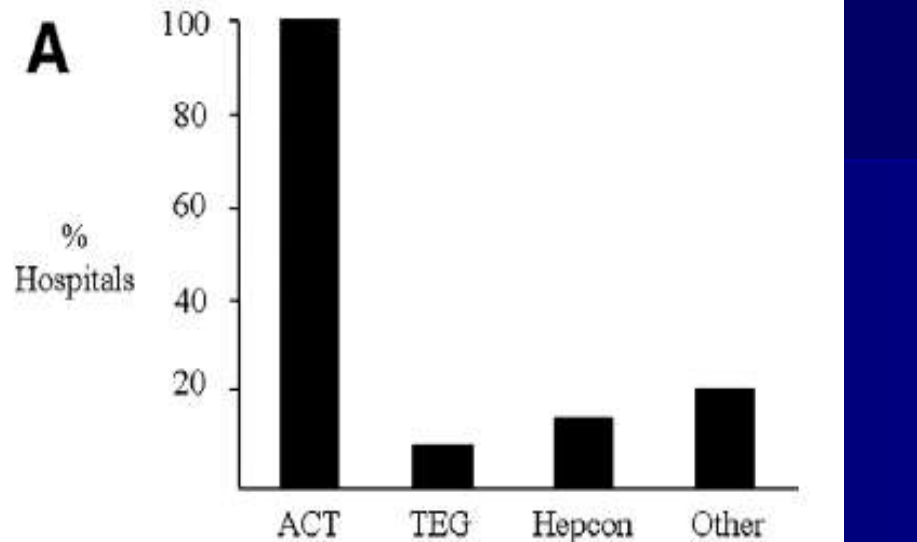
Non-farmakolojik yaklaşımlar

	Kan ürünü kullanımında azalma	Öneri düzeyi-Kanıt seviyesi
Heparin kaplı devreler	(+)	IIb - B
Santrifugal pompa	() (güvenli olması)	IIb - B
Açık venöz rezarvuar	() (kolay kullanım)	IIb - C
Membran oksijenatör sistemleri	() (uzun CPB)	IIb - C
Minimize CPB devreleri	()	IIb - B
"Cell- saver" kullanılması	(+) (Aşırı kullanımda faktör ve trombosit kaybı)	I- A
Ultrafiltrasyon (MUF)	Erişkin / pediyatrik	III - B / IIb -B
Retrograd otolog priming	()	
İntraop otolog donasyon (ANH)	()	IIb - B

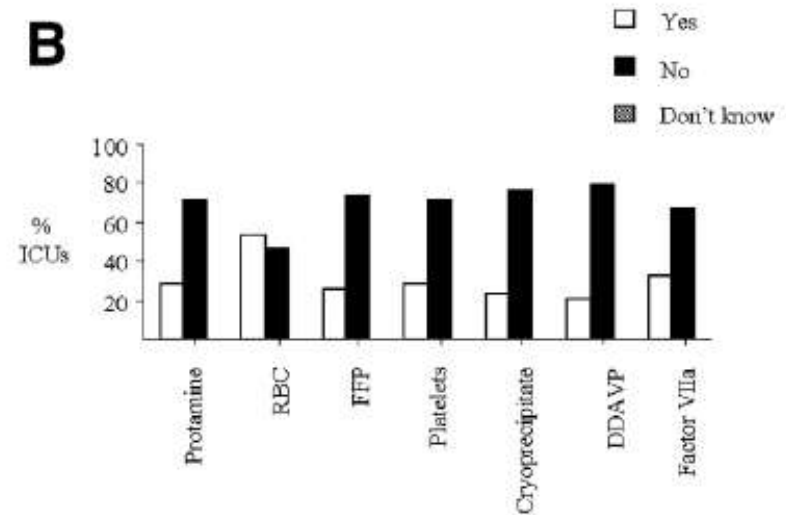
Perioperative Coagulation Management and Blood Conservation in Cardiac Surgery: A Canadian Survey

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 22, No 5 (October), 2008: pp 662-669

A



B



Written guidelines





Teşekkür ederim



Table 1. Mechanisms to attenuate intraoperative and postoperative blood loss and allogeneic blood transfusion based on the clinical practice guidelines published by the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (2007).

Treatment-Indication	Level of Recommendation	Level of Evidence
Lysine analogues (TA, EACA)	I	A
Red blood cell salvage	I	A
Discontinuation of thienopyridines 5-7 days before surgery		
Caution in patients with drug eluting stents	IIa	B
Discontinuation of aspirin		
Elective patients without acute coronary syndrome	IIa	A
Preoperative erythropoietin		
Autologous preoperative blood donation	IIa	A
Preoperative anemia	IIa	B
Postoperative risk for anemia/ depressed endogenous production	IIb	C
Acute normovolemic hemodilution	IIb	B
Desmopressin acetate		
Demonstrable platelet dysfunction	IIb	B
Recombinant factor VIIa		
Unresponsive nonsurgical bleeding	IIb	B
Higher or patients specific heparin dosing		
Long pump time (>2-3 hours)	IIb	B
Protamine dosing (50% total heparin dose or heparin:protamine <1)	IIb	B
Centrifugal blood pumps	IIb	B
Heparin-bonded circuits	IIb	B
Lower heparin dose with heparin bonded circuits (ACT <300 seconds)	IIb	B
Low prime, minimized circuits	IIb	B
Modified ultrafiltration		
Pediatric patients or small blood volume	IIb	IIb
Infusion of postoperative washed mediastinal blood loss	IIb	B
Open venous reservoir/membrane oxygenator	IIb	C
Pump salvage (return of pump blood after bypass is terminated)	IIb	C

Note: *Class I recommendation:* The benefit greatly outweighs the risks and the treatment should be implemented. *Class IIa recommendation:* The benefit