



GÖĞÜS KALP DAMAR ANESTEZİ
VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

27. *Ulusal*
Kongresi

24 - 25 Eylül 2021 Wyndham Grand İzmir Özdilek



Plazma mı Fibrinojen mi?

Aslı Demir



Plazma mı fibrinojen mi?

Z. Aslı Demir

Ankara Şehir Hastanesi Anesteziyoloji



GÖĞÜS KALP DAMAR ANESTEZİ
VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

27. Ulusal
Kongresi

24-25 Eylül 2021

Wyndham Grand İzmir Özdilek

Plazma

- **Taze donmuş plazma;** toplandıktan sonra 8 saat içinde dondurulur
- **Donmuş plazma;** 24 saat içinde dondurulur (düşük FV ve FVIII)
- **Likit plazma;** dondurulmaz, depolama <26 gün 1-6 °C'de saklanır. FV-FVIII azalmasına rağmen %35 hemostatik seviyenin altına düşmez
- **Çözülmüş (thawed) plazma;** 30-37 °C'deki su banyosunda 20 dk'da veya FDA onaylı bir cihazda 2-3 dkda çözülür
- TDP çözüldükten hemen sonra verilmeyecekse 1 ila 6 °C'de saklanır, çözülen TDP 24 saat içinde kullanılmazsa atılmalı

TDP

- 1 U TDP'nin hacmi yaklaşık 200-250 mL
- Normal doz 15 ml/kg'dır, ABO uyumu gerekir, Rh gerekmez, grup bilinmiyorsa AB genel verici
- Faktörler, albümin, protein C - S, antitrombin, doku faktörü yolu inhibitörü
- 1U TDP ~ 200-300 mg fibrinojen içerir (donöre bağlı)
- 70 kg'lık bir Hastada: 1 Ü Plazma çoğu faktörü ~ %2,5 artırır
4 Ü Plazma çoğu faktörü ~ %10 artırır
- 1 mL TDP, ortalama olarak 1 U pıhtılaşma faktörü aktivitesine sahiptir

TDP

- INR 1-1.2

| | Levels when freshly thawed | Levels at 24 h | Levels at 5 d |
|------------------|----------------------------|----------------|---------------|
| Fibrinogen | 2·67 | 2·25 | 2·25 |
| FII | 80 | 80 | 80 |
| FV | 80 | 75 | 66 |
| FVII | 90 | 80 | 72 |
| FVIII | 92 | 51 | 41 |
| FIX | 100 | | |
| FX | 85 | 85 | 80 |
| FXI | 100 | | |
| FXII | 83 | | |
| FXIII | 100 | | |
| Antithrombin III | 100 | | |
| VWF | 80* | | |

These values were determined in the Pathology Laboratories of Southampton University Hospitals Trust.

Protein C and antithrombin levels are in the 'normal range'.

*With some loss of HMW multimers, particularly if SD-treated.

Table IV. Haemostatic factor content of thawed fresh-frozen plasma (FFP), and after storage at 4 C. A typical unit of 300 ml includes (IU/ml), except fibrinogen (g/l).

Published in British journal of haematology 2004

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant.

D F O'shaughnessy, Claire Atterbury, +4 authors Lorna M. Williamson



TDP Komplikasyonları

- Patojen bulaşmaları ve enfeksiyonları; bakteriler, virüsler, prionlar
- Bağışıklık aracılı transfüzyon reaksiyonları; alerjik ve anaflaktik rxn, TRALI, hemoliz, alloimmünizasyon
- Fizikokimyasal rxn; TACO, sitrat toksisitesi

SCA Summary Statement on Blood Conservation and Transfusion in Cardiac Surgery

This is an abbreviated summary of established guidelines, consensus statements, and expert recommendations for blood management during cardiac surgical procedures based on existing literature to date. We also highly recommend the use of **anti-fibrinolytics, mini-circuits, retrograde autologous priming, or ultrafiltration** and the use of **red cell salvage using centrifugation**.

PRBC

- **Is indicated** if known Hb less than or equal to 7.5g/dL.
- **Is not indicated** if known Hb greater than 10g/dL.
- **Acute normovolemic hemodilution may reduce the**

FFP

- **Is indicated** if excessive bleeding with coagulation factor deficiency and/or if ROTEM/TEG show signs of factor deficiency.
- **May be considered** if part of massive transfusion algorithm.
- **Is not indicated** for urgent warfarin reversal when PCC[§] available or no active bleeding.
- **Is not indicated** for volume replacement.

Cryoprecipitate

- **Is indicated** if there is excessive bleeding with fibrinogen less than 150mg/dL and/or if ROTEM/TEG show signs of a functional fibrinogen deficit.
- **Is indicated** if there is active bleeding and a known Factor XIII or von Willebrand factor deficiency.
- **Is not indicated** if fibrinogen level is greater than 200mg/dL

Platelets

- **Are indicated** if there is bleeding and platelet count is less than 50,000/ μ L.
- **May be indicated** if there is excessive bleeding with a platelet count less than 100,000/ μ L and/or if there is known exposure to platelet inhibitors.

If patients are on P2Y12 inhibitors, the drug should be discontinued prior to the surgery if possible. Point-of-care platelet function tests prior to the surgical procedure **may be considered** for optimization of timing of surgery. The use of DDAVP **may be considered** in patients with platelet dysfunction and excessive post-bypass bleeding.

- **Are not indicated** prophylactically without bleeding and the platelet count is less than 50,000/ μ L.
- **Are not indicated**, prophylactically, in patients with HIT unless life-threatening bleeding occurs.

[§] May be considered off-label in some countries.



Clinical Practice Improvement
Blood Conservation Group 2019

Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients.

Raphael J¹, Mazer CD², Subramani S³, Schroeder A⁴, Abdalla M⁵, Ferreira R⁶, Roman PE⁷, Patel N⁸, Welsby J⁹, Greilich PE¹⁰, Harvey R¹¹, Ranucci M¹², Heller LB¹³, Boer C¹⁴, Wilkey A¹⁵, Hill SE¹⁰, Nuttall GA¹⁶, Palvadi RR¹⁷, Patel PA¹⁸, Wilkey R¹⁹, Gattan B²⁰, Hill SS²¹, Kwak J²², Klick J²³, Bollen BA²⁴, Shore-Lesserson L²⁵, Abernathy J²⁶, Schwann N^{27,28}, Lau WT²⁹.



Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients



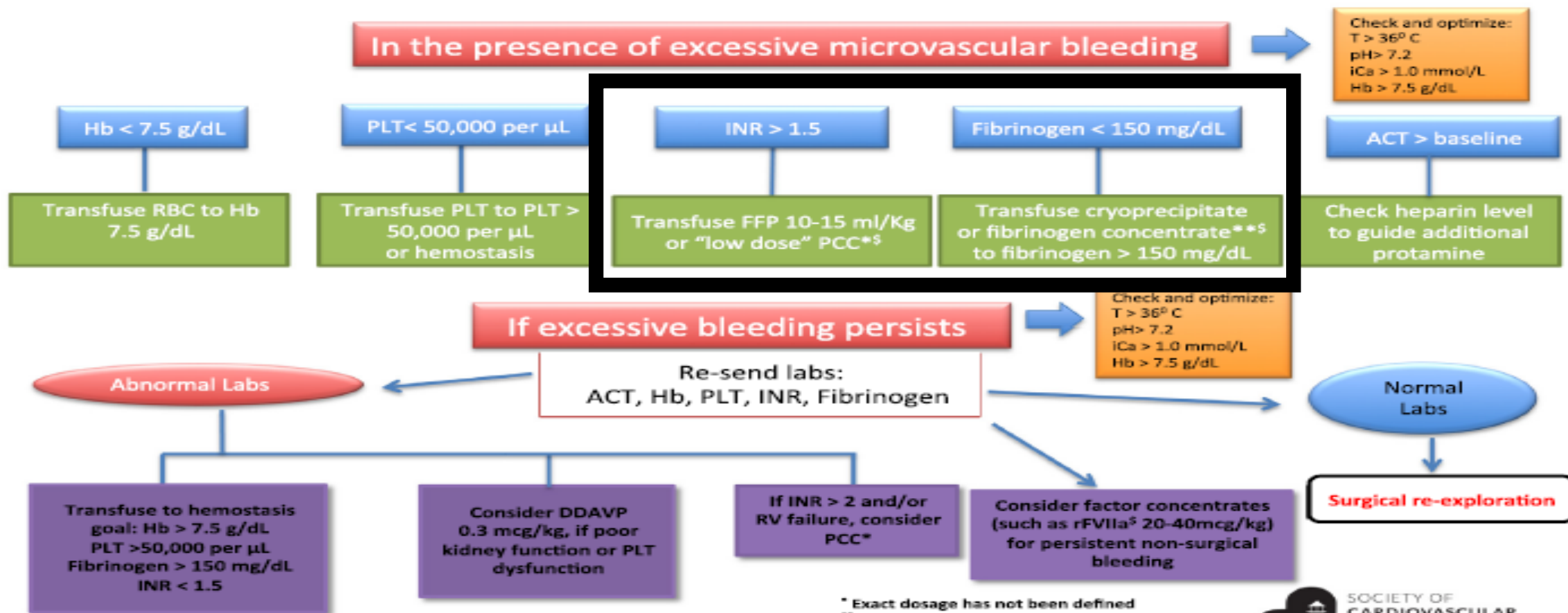
Kalp cerrahisinde TDP'nin transfüzyon endikasyonu

Çoklu pıhtılaşma faktörü eksikliklerinde
Tek pıhtılaşma faktörü eksiklikleri
Trombotik mikroanjiopatik anemilerde plazma değişimi

Ülkemizde antitrombin 3
bulunmadığı için
ameliyat sırasında
AT3 aracılı
heparin direnci varsa
TDP kullanıyoruz

Cardiac Surgery Intraoperative Targeted Transfusion Algorithm Non-TEG/ROTEM directed

Continue: Anti-fibrinolytics, ANH, mini-circuits, retrograde autologous priming, or ultrafiltration and the use of red cell salvage using centrifugation
If at risk for post-operative bleeding: measure Hb, platelet count, fibrinogen level, and INR 30 min prior to separation from CPB



Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery (Review)

Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Montedori A, Abraha I, Stanwo

Background

Fresh frozen plasma (FFP) is a blood component containing procoagulant factors, which is sometimes used in cardiovascular surgery with the aim of reducing the risk of bleeding. The purpose of this review is to assess the risk of mortality for patients undergoing cardiovascular surgery who receive FFP.

Objectives

To evaluate the risk to benefit ratio of FFP transfusion in cardiovascular surgery for the treatment of bleeding patients or for prophylaxis against bleeding.

- **Koagülopatinin yokluğunda, kalp cerrahisinde profilaktik TDP transfüzonunu destekleyecek hiçbir kanıt yoktur.**
- **Koagülopati varlığında veya acil cerrahide TDP tedavisi hakkında yeterli kanıt yoktur.**
- **TDP tedavisi, ES transfüzyonu ihtiyacını artırır**
- **TDP'nin profilaktik transfüzyonunun güvenliği ve etkinliği yetersiz**

or a comparator (no plasma or a plasma-derived blood product) or a comparator, either clinical plasma (any type) or a plasma-derived blood product). We included participants of any age (neonate and adults). We excluded studies of plasmapheresis and plasma exchange.

Authors' conclusions

This review has found no evidence to support the prophylactic administration of FFP to patients without coagulopathy undergoing elective cardiac surgery. There was insufficient evidence about treatment of patients with coagulopathies or those who are undergoing emergency surgery. There were no reported adverse events attributable to FFP transfusion, although there was a significant increase in the number of patients requiring red cell transfusion who were randomised to FFP. Variability in outcome reporting between trials precluded meta-analysis for many outcomes across all trials, and there was evidence of a high risk of bias in most of the studies. Further adequately powered studies of FFP, or comparable pro-haemostatic agents, are required to assess whether larger reductions in prothrombin time translate into clinical benefits. Overall the evidence from randomised controlled trials for the safety and efficacy of prophylactic transfusion of FFP for cardiac surgery is insufficient.

Kalp cerrahisinde TDP

REVIEW

Prothrombin Complex Concentrate in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

Marius Roman, MD, Fausto Biancari, MD, PhD, Aamer B. Ahmed, FRCA, FACC, Seema Agarwal, FRCA, Leon Hadjinikolaou, FRCS, Ali Al-Sarraf, FRCS, Geoff Tsang, MD, FRCS, Aung Y. Oo, MD, FRCS, Mark Field, PhD, FRCS, Francesco Santini, MD, PhD, and Giovanni Mariscalco, MD, PhD

Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom; Heart Center, Turku

Kardiyak cerrahi sonrası önemli kanaması olan hastalarda, PCC, ES transfüzyonunu azaltmak için TDP'den daha etkili görünmektedir.

bleeding. This systematic review and meta-analysis evaluated the safety and efficacy of PCC administration as first-line treatment for coagulopathy after adult cardiac surgery.

Methods. PubMed/MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library were searched from inception to the end of March 2018 to identify eligible articles. Adult patients undergoing cardiac surgery and receiving perioperative PCC were compared with patients receiving FFP.

Results. A total of 861 adult patients from four studies were retrieved. No randomized studies were identified. Pooled odds ratios (ORs) showed that the PCC cohort was associated with a significant reduction in the risk of RBC transfusion (OR, 2.22; 95% confidence interval [CI], 1.45 to 3.40) and units of RBC received (OR, 1.34; 95% CI, 0.78 to

−82.40 to 216.11), hospital mortality (OR, 0.94; 95% CI, 0.59 to 1.49), stroke (OR, 0.80; 95% CI, 0.41 to 1.56), and risk of acute kidney injury (OR, 0.80; 95% CI, 0.58 to 1.2). A trend toward increased risk of renal replacement therapy was observed in the PCC group (OR, 0.41; 95% CI, 0.16 to 1.02).

Conclusions. In patients with significant bleeding after cardiac surgery, PCC administration seems to be more effective than FFP in reducing perioperative blood transfusions. No additional risks of thromboembolic events or other adverse reactions were observed. Randomized controlled trials are needed to establish the safety of PCC in cardiac surgery definitively.

(Ann Thorac Surg 2019;107:1275–83)

© 2019 by The Society of Thoracic Surgeons

Check for updates

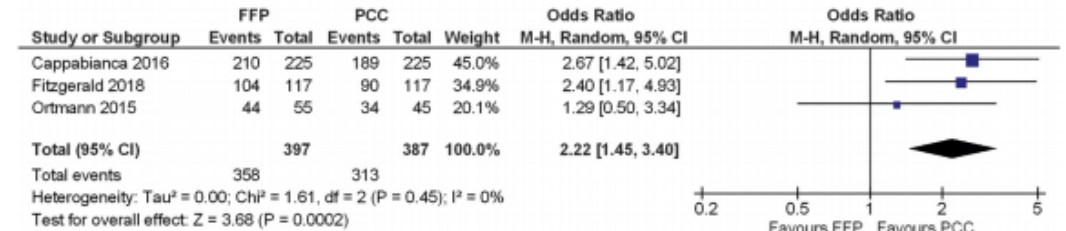
Table 3. Pooled Outcomes^a

| Outcomes | No. of Studies | FFP | PCC | Random-Effects Estimates | p Value | I ² |
|---------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|--------------------------|---------|----------------|
| RBC transfusion | 3 | 89.0 (82.8–95.2) | 80.3 (74.7–85.9) | 2.22 (1.45–3.40) | <0.0001 | 0% |
| RBC units transfused, n | 3 | 3.4 (1.3–5.4) | 2.1 (0.7–3.6) | 1.3 (0.8–1.9) | <0.0001 | 27% |
| Chest drain output 24 hours, mL | 3 | 1,083 (775–1,391) | 1,042 (626–1,459) | 66 (−82 to 215) | 0.38 | 0% |
| Reexploration for bleeding | 3 | 17.9 (9.5–26.3) | 18.8 (12.7–24.8) | 1.09 (0.66–1.82) | 0.73 | 35% |
| Stroke | 4 | 3.9 (2.0–5.7) | 3.7 (0.9–6.6) | 0.87 (0.46–1.63) | 0.66 | 0% |
| Acute kidney injury | 2 | 29.7 (22.5–37.0) | 34.9 (24.7–45.1) | 0.81 (0.58–1.12) | 0.20 | 0% |
| Renal replacement therapy | 2 | 2.4 (0.0–5.2) | 8.4 (0.0–19.9) | 0.41 (0.16–1.02) | 0.06 | 0% |
| ICU stay, days | 3 | 4.5 (3.5–5.6) | 4.3 (2.8–5.7) | 0.3 (−0.5 to 1.1) | 0.47 | 0% |
| Hospital stay, days | 3 | 14.5 (13.2–15.8) | 13.3 (9.9–16.7) | 1.1 (−2.4 to 4.6) | 0.54 | 59% |
| Hospital mortality | 4 | 8.5 (5.5–11.5) | 9.1 (6.4–11.7) | 0.94 (0.59–1.49) | 0.78 | 0% |

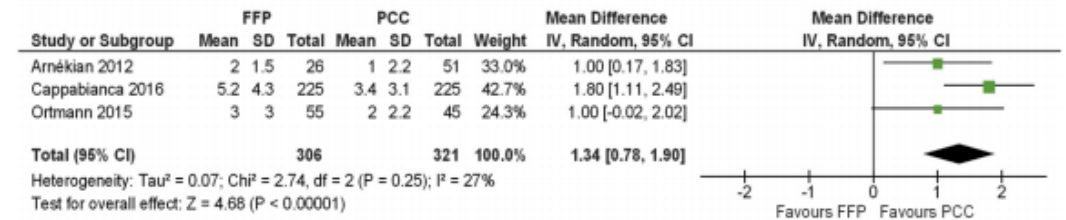
^aValues are proportions, mean differences, and odds ratios with 95% confidence intervals (in parentheses).

FFP = fresh frozen plasma; ICU = intensive care unit; No. = number; PCC = prothrombin complex concentrate; RBC = red blood cell.

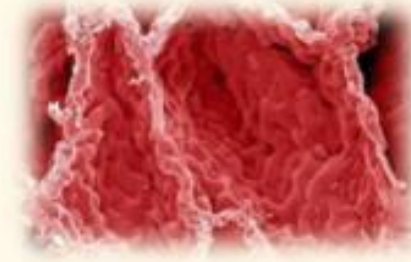
RBC transfusion



Transfused RBC units



Hemostaz Fizyolojisi ve Fibrinojen'in Önemi

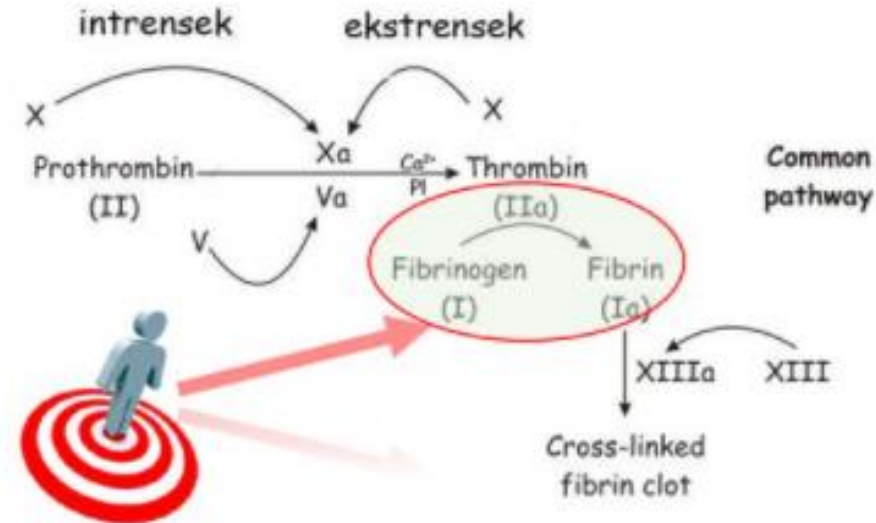


- ❑ Hemostaz sırasında pıhtılaşma faktörleri; trombin oluşumuyla sonuçlanan ve **fibrinojenin fibrine dönüşmesini** katalize eden karmaşık bir kaskada katılır
- ❑ Fibrinojen;

Hemostazda kritik rol
Fibrin prekürsörü

Pıhtı oluşumunda elzem

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör affinitesi



Fibrinojen ile cerrahi kanama engellenebilir mi ??

Damar veya doku tamiri sırasında dikişin dokuyu tutması için trombosit adezyonu gereklidir

Bölgeden açığa çıkan kollajen trombositleri çağırır, degranülasyon oluşur

Tr. alfa granüllerinden fib. salınır ve fib-Gp2b3a etkileşimi ile adezyon-agregasyon oluşur ve yumuşak Tr tıkaçı meydana gelir

Trombosit-fibrinojen etkileşimi akut kanamada kritik öneme sahiptir

Azalmış Trombosit aktivitesi fib. replasmanı ile kompanse edilebilir

Fibrinojen

- Kardiyovasküler cerrahi, özellikle KPB eşliğinde koagülopatiye ve ciddi kanamaya neden olabilir, aşırı kanama hastaların %10'unda görülür
- Kanama sırasında düzeyi ilk ve en fazla düşen faktör fibrinojen
- Kan ürünü gereksinimi ve maliyetler artar, hasta sonuçları etkilenir
- Fibrinojen konsantrasi ile tedavi,
 - kanamalı kalp cerrahisi hastalarında hedefe yönelik, bireyselleştirilmiş ve algoritma tabanlı bir değiştirme stratejisine dönüşmüştür
 - bu uygulama, konjenital a- veya disfibrinojenemi hastalarında sabit doz ikamesi olarak orijinal endikasyonundan önemli ölçüde farklıdır

Fibrinojen konsantresi

- Fibrinojen düzeyi <1.5 g/L ise replasman önerilir
- Hızla verilebilme, güvenilir etki, küçük tedavi volümü avantajları
- Fibrinojen düzeyi;
 - Bilinmiyorsa 30-50 mg/kg dozda,
 - Biliniyorsa $[(\text{hedef fib g/L} - \text{ölçülen fib g/L}) / 0,017] \times \text{hasta kg}$



| Clinical setting | Trigger for administering fibrinogen concentrate | Fibrinogen dose |
|------------------|---|-----------------------------------|
| Cardiac surgery | Using conventional laboratory measures: <200 mg/dL (<2 g/L) | 25 mg/kg |
| | <150 mg/dL (<1.5 g/L) | 50 mg/kg |
| | Using POC: EXTEM A10 <40 mm and FIBTEM A10 <8 mm | 25 mg/kg |
| | EXTEM A10 <40 mm and FIBTEM A10 <6 mm | 50 mg/kg |
| | EXTEM A10 <40 mm and FIBTEM A10 <4 mm | 75 mg/kg |
| | EXTEM A10 <30 mm and FIBTEM A10 <4 mm | 75 mg/kg + 2 PC + 0.4 µg/kg DDAVP |

| Özellik | TDP | Kriyopresipitat | Fibrinojen konsantresi |
|--|--|---|---|
| Tam fibrinojen içeriđi | donöre bağlı deđiřken ~ 250mg | ≥140mg/30–40mL (≥3.5–4.6mg/mL) | 1g/50mL (20mg/mL) |
| Kan fibrinojen seviyesini 1 g/L yükseltmek için | 30 ml/kg | 3 ml/kg | 3-4 gr |
| 5 g fibrinojen için gereken hacim | 2.0–2.5L | 489mL | 250mL |
| Eritilme gerekliliđi | Evet | Evet | Hayır |
| ABO uyumunun gerekliliđi | Evet | Evet | Hayır |
| Virüs inaktivasyonu | Hayır | Hayır | Evet (pastörizasyon) |
| Raf ömrü | 12 ay (dondurulmuř) | 12 ay (dondurulmuř) | 2-8°C arasında 60 ay |
| Kullanım | Pek çok ülkede şiddetli fibrinojen yetmezliklerinde yetersiz bir tedavi olarak kabul edilir | AB ülkelerinin çoğunda kullanılmaz; UK ve ABD'de konjenital fibrinojen yetmezlikleri için kullanılır | Pek çok ülkede <u>standart tedavidir.</u> Akut kanama epizodları tedavisinde ve proflaktik olarak düzenli kullanım |

Fibrinojen replasmanı



- Çoğu RKÇ, düşük preoperatif fib. düzeylerinin postoperatif kanama ile ilişkisini doğrulamaktadır, ancak ilişki orta düzeydedir
- Bununla birlikte, ameliyat öncesi fibrinojen düzeylerinin profilaktik olarak düzeltilmesi, yüksek oranda uygunsuz tedavi ile sonuçlanabilir
- Buna karşılık, erken postoperatif fib. seviyeleri, postoperatif kanama ile bağımsız olarak ilişkilidir ve bu ilişki, preoperatif fib. seviyelerinden daha güçlüdür
- Kanama ile ilişkili postoperatif fib. düzeyini tanımlamak için duyarlılık ve özgüllüğe ilişkin çalışmalar, 1.44 - 2.85 g.l⁻¹ arasında eşik değerler belirlemiştir

Fibrinojen konsantresinin güvenliği ve komplikasyonları

- fibrinojen konsantresinin KVC'deki güvenliğini değerlendiren RCT meta-analiz; fibrinojen veya plasebo alan hastalar arasında mortalite, miyokard enfarktüsü veya inme oluşumunda bir farklılık yok
- fibrinojen konsantresi uygulanan 190 hasta ile almayan 190 hasta:
 - FC alma sebebi majör kanama (%30 & %10) ve kanama revizyonu(%21 & %7)
 - FC kullanımı, mortalite veya tromboembolik olaylarda artış ile ilişkili bulunmadı

Mevcut verilerle ilgili sınırlamalara rağmen, fibrinojen izleme ve ikame uygulamasında aşağıdakileri öneriyoruz:

Mevcut kanıtlar, fib. konsantrasyonunun kalp cerrahisinde ES transfüzyonu gereksinimlerini azaltabileceğini ve kanayan bir hastada fibrinojen düzeylerinin ve aktivitesinin restore edilmesinin hemostazı iyileştirebileceğini göstermektedir

Bu nedenle, kanamalı hastalarda plazma fibrinojen düzeyinin izlenmesi, fibrinojenle ilişkili bir hemostaz bozukluğunu hızlı bir şekilde tanımak için makul bir önlemdir

Guidelines

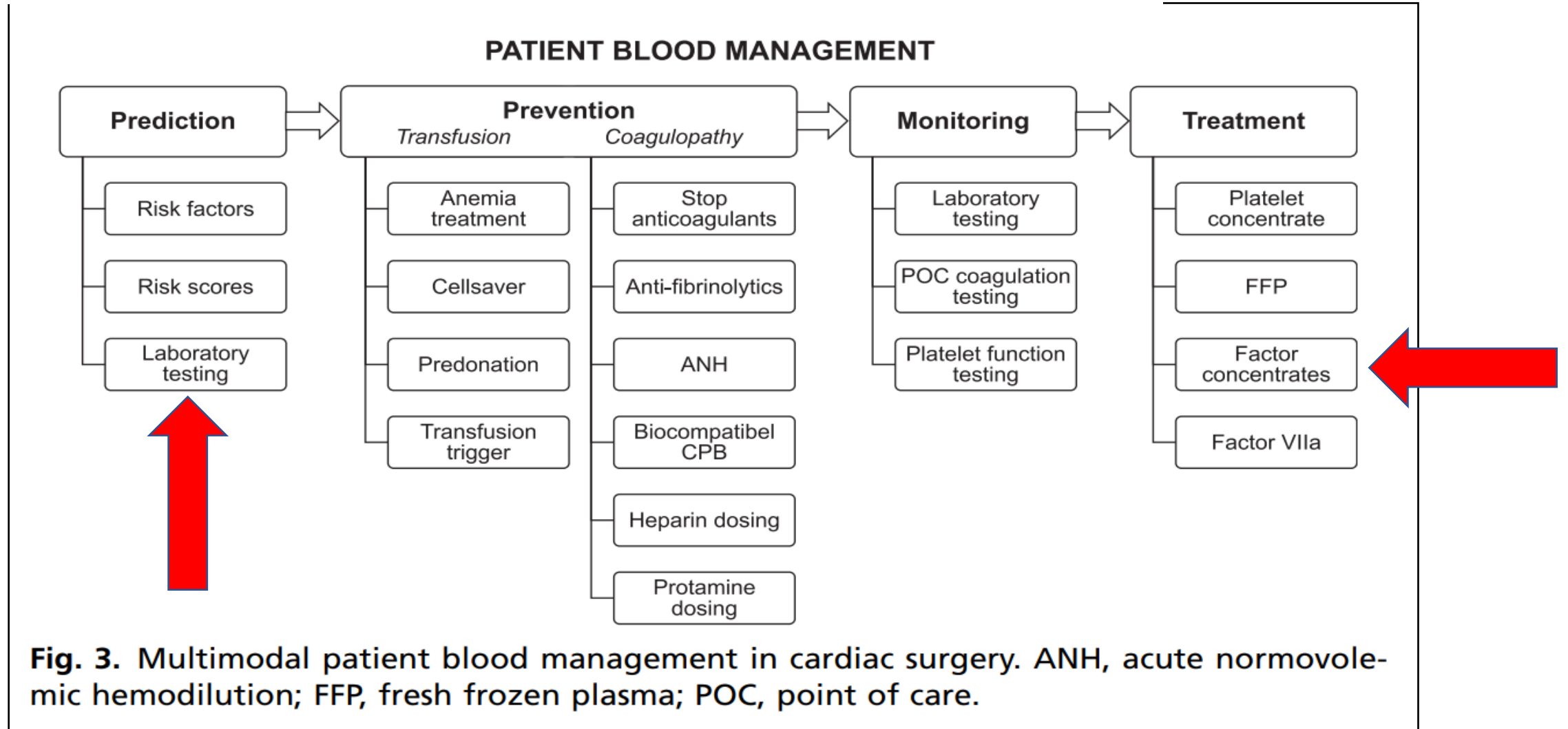
The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology

Fibrinojen düzeyi

- Fibrinojen için geçerli altın standart test, işlevsel fibrinojen düzeyini ölçer
 - Clauss testinin metodolojik zayıflıkları;
 - yapay kolloidlerin varlığında fibrinojen seviyesinin olduğundan fazla tahmin edilmesi
 - fibrinojen yıkım ürünlerinin varlığında ölçümün kesinlik vermemesi
 - elde edilen değerlerin kurumlar arasında tekrarlanabilirliğinin olmaması
- fibrinojen transfüzyon eşiklerini ve hedef konsantrasyonları tanımlamayı sınırlar
- Alternatif olarak, fibrinojen miktarı yerine toplam fibrinojen konsantrasyonunu ölçmek için bir immünolojik test yapılabilir
 - VET ile hızlı ve daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilir

Optimizing Perioperative Blood and Coagulation Management During Cardiac Surgery.

Meesters Ml¹, von Heymann C².



PREOPERATIVE

Identification of patients at high risk of bleeding

| | |
|---|---|
| Iron deficiency anaemia | Oral or i.v. iron to improve erythropoiesis |
| Non-iron deficiency anaemia (e.g. vit D or folate deficiency) | EPO +/- iron |
| Fibrinogen level testing | |
| Platelet function testing in patients taking P2Y12 inhibitors or DAPT | |

INTRAOPERATIVE

Maintenance of haemostasis and minimizing blood loss

| | |
|--|--|
| Meticulous surgical haemostasis | |
| Minimizing haemodilution, e.g. by MIECC | E.g. MIECC, retro- or antegrade autologous priming |
| Individual heparin and protamine titration | ACT, heparin or FXa measurements |
| Normothermia (>36°C) and normal pH (7.35–7.45) | Patient warming, maintenance of tissue perfusion |
| Prevention of fibrinolysis | Tranexamic acid, aprotinin, EACA |
| Use of cell saver | |

POSTOPERATIVE

Treatment of microvascular bleeding after CPB

| | |
|---|--|
| Perioperative treatment algorithms for bleeding patients | Laboratory or point-of-care tests |
| Insufficient fibrinogen levels (<1.5 g/l) or low clot firmness) | Fibrinogen concentrate |
| Coagulation factor deficiency (prolonged clotting times) | FFP or PCC |
| Low platelet count (<50*10 ⁹ /l) and/or antiplatelet therapy | Platelet transfusion or DDAVP |
| Anaemia | PRBC transfusion based on individual patient condition |

Fibrinogen

TDP



CHOOSE WISELY
TREAT KINDLY