

KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE AKUT NORMOVOLEMİK HEMODİLÜSYONUN KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Mahmut DURMUŞ, Kazım KARAASLAN, A. Kadir BUT, Tuba B. ERDEM, Nurzen SEZGİN, M. Özcan ERSOY

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (MD, KK, AKB, TBE, MÖE) ve Biyokimya Anabilim Dalı (NS).

ÖZET

Akut normovolemik hemodilüsyon operasyon sırasında allojenik kan transfüzyonu gereksinimini azaltır. Akut normovolemik hemodilüsyonun kardiyopulmoner by-pass sonrası hemostaza etkilerini, rutin koagülasyon testleri, trombin-antitrombin III kompleksi, fibrinojen, D-dimer, protein C ve S düzeylerini karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Etik Kurul onayından sonra koroner arter by-pass operasyonu uygulanacak 40 olgu rasgele iki gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonundan sonra Grup I (n=20)'den hematokrit < %35 oluncaya kadar bir veya iki ünite kan alındı. Aynı zamanda, periferik venden eşit miktarda kolloid sıvı verilerek volüm replasmanı sağlandı. Grup II (n=20)'ye ek işlem yapılmadı. Tüm koagülasyon testleri indüksiyondan önce, operasyon sonunda, postoperatif 6. ve 24. saatlerde; fibrinojen, trombin-antitrombin III kompleksi ve D-dimer ise bu ölçüm periyotlarına ek olarak kardiyopulmoner by-passtan önce ölçüldü.

Transfüze edilen allojenik kan miktarı Grup I'de Grup II'ye göre daha düşüktü ($p<0.05$). Rutin koagülasyon testleri iki grupta da normal sınırlarda kaldı. Kardiyopulmoner by-pass öncesi Grup I'de fibrinojen, trombin-antitrombin III kompleksi ve D-dimer düzeyleri Grup II'ye göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.05$). Grup I'de protein C seviyesi operasyon sonunda düşüktü ($p<0.05$). Fragmentasyon oranı Grup I'de Grup II'ye göre daha düşük saptandı ($p<0.01$).

Akut normovolemik hemodilüsyonun, koroner arter by-pass operasyonu geçirecek olgularda allojenik kan transfüzyonu gereksinimini ve fragmentasyon oranını düşürmesine rağmen, koagülasyonu uyarabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELELER: Hemodilüsyon, koroner arter cerrahisi, koagülasyon, fibrinoliz.

SUMMARY

THE EFFECTS OF ACUTE NORMOVOLLEMIC HEMODILUTION ON COAGULATION PARAMETERS IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Acute normovolemik hemodilution reduces allogenic blood transfusion requirements during surgery. We aimed to investigate the effects of acute normovolemik hemodilution on hemostasis after cardiopulmonary bypass by comparing routine coagulation tests, thrombin-antithrombin III complex, fibrinogen, D-dimer, protein C and S levels.

After Ethics Committee approval 40 patients undergoing coronary artery bypass surgery were divided into two groups randomly. After induction of anesthesia, one or two units of blood were drawn from the Group I (n=20) until the hematocrit values became less than < 35% (Htc < 35%). At the same time, volume replacement was achieved with same amount of colloid infusion from peripheral veins. No additional procedure was done to Group II (n=20). All coagulation tests were measured before induction, at the end of surgery, at postoperative 6th and 24th h. In addition to this time periods, thrombin-antithrombin III complex, fibrinogen and D-dimer levels were measured before cardiopulmonary bypass.

The amount of transfused allogenic blood was lower in Group I compared to Group II ($p<0.05$). Routine coagulation tests remained within normal limits. Before cardiopulmonary bypass, fibrinogen, thrombin-antithrombin III complex and D-dimer levels were higher in Group I compared to Group II statistically ($p<0.05$). Protein C level was less at the end of surgery in Group I ($p<0.05$). Fragmentation ratio was detected lower in Group I than Group II ($p<0.01$).

We concluded that, although acute normovolemik hemodilution reduces allogenic blood transfusion requirement and fragmentation ratio, it may activate coagulation and fibrinolysis in patients undergoing coronary artery bypass surgery.

KEY WORDS: Hemodilution, coronary artery bypass surgery, coagulation, fibrinolysis.

GİRİŞ

Kardiyak cerrahi sırasında allojenik kan transfüzyonu çok sık uygulanmakta (1-3) ve olgular ortalama iki-dört donörden kan almaktadır (4). Kan transfüzyonunun yan etkileri ile ilgili artan bilgi ile birlikte, allojenik kan transfüzyonunu azaltmaya yönelik; intraoperatif ve postoperatif kan toplanması, preoperatif otolog kan alımı, akut normovolemik hemodilüsyon gibi çeşitli teknikler geliştirilmeye başlanmıştır. Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) ya da akut izovolemik hemodilüsyon, anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra olgudan kan alınıp, eş zamanlı olarak, kolloid ya da kristalloid gibi, hücre içermeyen solüsyonlarla replase edilmesi ve gerektiğinde geri verilmesidir (5-6).

Cerrahi travma, kan kaybı, hemodilüsyon ve kardiyopulmoner by-pass (KPB) sırasında kanın yabancı yüzey ile teması hemostatik ve antikoagülan sistemde bozulmalara neden olur (7). KPB sırasında rutin olarak uygulanmasına karşın heparin, koagülasyon kaskadının aktivasyonunu tam olarak engelleyememektedir (8).

Bu çalışmada, koroner arter by-pass operasyonu geçirecek olgularda ANH'nin hemostaza etkisini, trombin-antitrombin III kompleksi (T-AT), fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S ve rutin koagülasyon testleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Fakültemiz Etik Kurul onayı alındıktan sonra koroner arter by-pass operasyonu geçirecek 40 olgu çalışmaya alındı. Ejeksiyon fraksiyonu < %45, New York Kalp Birliği fiziksel durum skorları > IV, son üç ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, kontrol altına alınmayan hipertansiyon, böbrek yetmezliği, aktif karaciğer fonksiyon bozukluğu, diyabetes mellitus ve koagülopatisi bulunan, hematokrit (htc) değeri < %35 olan, preoperatif heparin, kumarin ve antienflamatuar ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların demografik verileri belirlendikten sonra, premedikasyon amacıyla, tüm olgulara operasyondan bir gece önce oral 10 mg ve operasyondan bir saat önce İV 5 mg diazepam verildi. Tüm olgularda operasyon boyunca rutin olarak D_{11} ve V_5 derivasyonlarıyla elektrokardiyografi, otomatik ST analizi, rektal ve özefagiyal ısı takibi yapıldı. Anestezi indüksiyonu, 1 mg kg^{-1} lidokain uygulanmasını takiben 3-5 μg kg^{-1} fentanyl, 2-4 mg kg^{-1} tiyopental sodyum ile, kas gevşemesi 0.15 mg kg^{-1} cisatrakuryum ile sağlandı. Anestezi, kan basıncı ve nabız sayısını bazal değere göre \pm %25 sınırları içinde tutacak şekilde 15-20 μg kg^{-1} fentanyl ve % 0.5-1.0 konsantrasyonda izofluran ile idame edildi. İnspire edilen oksijen fraksiyonu ve ventilasyon, parsiyel arteriyel oksijen ba-

sıncı (PaO_2) > 150 mmHg ve parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) 35-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Swan-ganz katateri, anestezi indüksiyonundan sonra sağ internal juguler venden pulmoner arter monitörizasyonu için (Termodilüsyonlu 7.5 F, 4 lümenli, 110 cm, Abbott Lab., North Chicago, IL, ABD) yerleştirildi. Kalp hızı, arteriyel ve pulmoner arteriyel kan basınçları, oksijen saturasyonu (SaO_2), end-tidal karbondioksit basıncı, idrar miktarı, nazofaringeal ve rektal ısı operasyon süresince sürekli değerlendirildi.

Olgular, rastgele, hemodilüsyon (Grup I, n=20) ve kontrol (Grup II, n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I'de, pulmoner arterin 8.5F introdüser kanülünden serbest drenajla, içinde sitrat-fosfat-dekstroz içeren standart kan torbalarına, sürekli tartılarak, her torbaya en fazla 450 mL en az 300 mL ve htc < %35 oluncaya kadar bir veya iki ünite kan alınmaya başlandı. Aynı anda brakial venden, alınan kanla aynı miktarda kolloid solüsyon (HAES-steril 6% (HES 200/0.05) Fresenius, Kabi, Deutschland GmbH, Almanya) hızlı infüzyonla verildi. Grup II'de ise ilave işlem yapılmadı.

Aort kanülasyonundan önce, 3 mg kg^{-1} heparin İV verilerek aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT)'nin 480 saniyenin üzerinde olması sağlandı. Yarım saat aralıklarla ACT bakılarak gerektiğinde ilave heparin yapıldı. KPB sırasında pulsatil olmayan 2.2-2.4 L $dk^{-1} m^2$ akım ayarlandı. KPB sırasında ortalama arteriyel kan basıncını 60-80 mmHg'da tutabilmek için akım değişikliği ve gerektiğinde sodyum nitroprussit kullanıldı ve olgular 33-34 °C'ye soğutulmuş ılımlı hipotermi uygulandı. Miyokardiyal koruma antegrad ve retrograd soğuk (4 °C) kan kardiyoplejisi ve soğuk serum fizyolojik ile topikal soğutma ile sağlandı. Kardiyoplejik solüsyon bolus dozu takiben her 20 dakikada bir tekrarlandı. KPB sonrasında heparin nötralizasyonu için, heparin/protamin oranı 1/1.3 olacak şekilde, protamin test dozunu takiben verildi.

Hematokrit (Htc) değeri; pompada iken < %18 ve pompa sonrası < %29 olduğunda Grup I'de alınan otolog kanlar hastaya geri verilirken, Grup II'de allojenik kan transfüzyonu yapıldı.

T-AT, fibrinojen, protein C ve S, D-dimer, protrombin zamanı (PZ), aktive edilmiş tromboplastin zamanı (aPTZ), ACT indüksiyondan önce, operasyon sonunda, postoperatif 6. ve 24. saatlerde ölçüldü. Bu ölçüm periyotlarına ek olarak; iki grupta da fibrinojen, trombin-antitrombin III kompleksi ve D-dimer KPB öncesi ölçüldü. Rutin testler günlük çalışıldı. T-AT, fibrinojen, protein C ve S, D-dimer için kanlar alındıktan sonra santrifüje edilerek, elde edilen serumlar -40 °C'de saklandı. Fibrinojen pıhtılaşma, protein S hematolojik, protein C kromojenik, T-AT ve D-dimer immünolojik yöntemle

(STA Compact®, Genevilliers, Fransa, cihazında STA Staga Compact, Fransa ticari kitleri kullanılarak) değerlendirildi. Fragmantasyon oranı preoperatif ve postoperatif dönemde alınan kanda ölçüldü. Operasyon sırasında KPB zamanı, aort kros klemp zamanı, ayrıca Grup I'de alınan olog kan miktarı, her iki grupta 24 saat içerisinde transfüze edilen allojenik kan, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu kaydedildi.

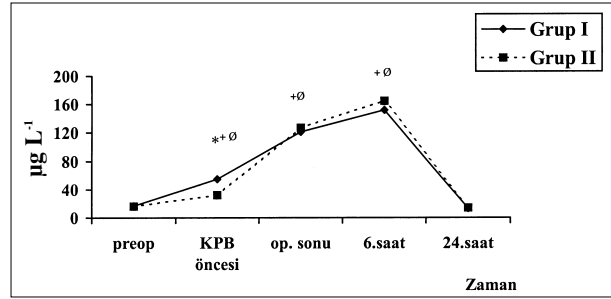
Sonuçlar; Student-t testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon işaretli sıra testi, sayısal olmayan veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Grup içi tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Paired Samples-t test kullanıldı. T-AT ve fibrinojen ve D-dimer için KPB öncesi ölçümlerde hemodilüsyonun etkisini çıkarmak amacı ile [Düzeltilmiş örnek konsantrasyonu = örnek konsantrasyonu X bazal htc / örnek htc] formülü (9) kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde p<0.05 anlamlı, p<0.01 ileri derecede anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KPB zamanı, pompaya giriş süresi, aortik kros klemp zamanı, anastomoz yapılan damar sayıları, 24 saatteki taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo I). Allojenik kan transfüzyonu miktarı 24. saat sonunda Grup I'de istatistiksel olarak daha düşüktü (p<0.05) (Tablo I). Grup I'de hemodilüsyon amacı ile alınan kan miktarı ortalaması 612.50±212.05 ml idi.

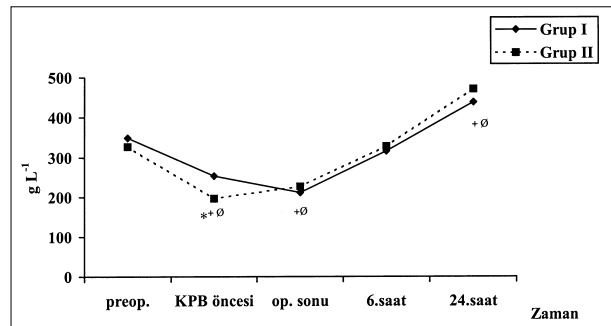
Grupların peroperatif hematokrit yüzdeleri ve trombosit sayıları ise Tablo II'de verildi. Preoperatif değerlere göre iki grupta da hematokrit yüzdeleri ve trombosit sayıları istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak düştü (p<0.01). Grup II ile karşılaştırıldığında hemodilüsyon sonrası hematokrit değerleri Grup I'de istatistiksel olarak düşüktü (p<0.05).

PZ, aPTZ ve ACT'de gözlenen değişiklikler Tablo I-II, fibrinojen, T-AT, protein C, protein S, D-dimer'da gözlenen değişiklikler ise Şekil 1-4'te gösterildi. İki



* p<0.05; Gruplararası karşılaştırmada, Ø p<0.01; Grup I'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında, + p<0.01; Grup II'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında.

Şekil 1: T-AT değerleri.



* p<0.05; Gruplararası karşılaştırmada, Ø p<0.01; Grup I'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında, + p<0.01; Grup II'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında.

Şekil 2: Fibrinojen değerleri.

grupta da aPTZ'de postoperatif tüm ölçümlerde fark saptanmazken, PZ preoperatif değerlere göre ileri derecede anlamlı olarak uzundu (p<0.01). ACT Grup I'de operasyon sonunda, Grup II'de postoperatif 24. saatte preoperatif değerlere göre kısaydı (p<0.05). Gruplararası değerlendirmede postoperatif 24. saatte ACT Grup II'de daha kısaydı (p<0.05) (Tablo III). İki grupta da T-AT, KPB öncesi, operasyon sonu ve postoperatif 6.saatte arttı (p<0.01) (Şekil 1). Fibrinojen, her iki grupta da bazal değere göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak KPB öncesi ve operasyon sonunda azaldı, postoperatif 24. saatte ise arttı (p<0.01) (Şekil 2). Her iki

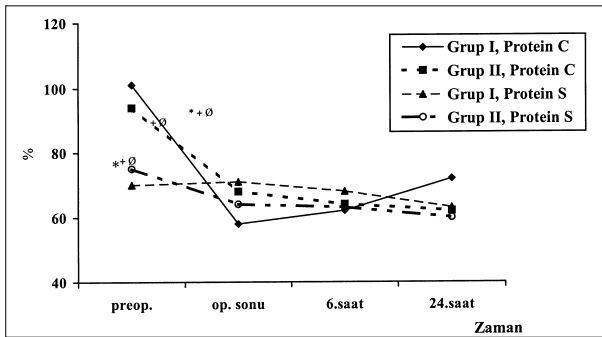
Tablo I. Grupların temel karakteristikleri (ortalama±SD veya sayı:n).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Yaş (yıl)	56.25 ± 9.65	58.45 ± 11.34
Cinsiyet (E/K)	14/6	15/5
Vücut yüzey alanı (m²)	1.79 ± 0.16	1.76 ± 0.13
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	52.50 ± 7.86	53.10 ± 8.63
KPB zamanı (dk)	97.00 ± 30.70	98.40 ± 31.70
Aortik kros klemp zamanı (dk)	58.80 ± 16.80	61.55 ± 17.95
Anastomoz yapılan damar sayısı (n)	2.75 ± 0.85	2.85 ± 1.18
Allojenik kan transfüzyonu (üi.24 st⁻¹)	1.70 ± 1.78	2.80 ± 1.20*
Taze donmuş plazma (üi.24 st⁻¹)	3.25 ± 1.86	2.90 ± 1.80
Trombosit süspansiyonu (üi.24 st⁻¹)	0.40 ± 1.05	0.35 ± 0.75

* p<0.05; Gruplararası karşılaştırmada

Tablo II. Grupların hematokrit ve trombosit değerleri (ortalama \pm SD) (Htc: hematokrit).		
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Preoperatif		
Htc (%)	41.28 \pm 3.46	42.63 \pm 2.75
Trombosit [1000 (mm ³) ⁻¹]	288.05 \pm 61.16	275.15 \pm 92.73
Hemodilüsyon sonrası		
Htc (%)	33.59 \pm 1.89+	37.24 \pm 3.86*+
Trombosit [1000 (mm ³) ⁻¹]	240.95 \pm 43.08+	287.45 \pm 158.43
Operasyon sonu		
Htc (%)	28.82 \pm 3.27+	30.93 \pm 2.85+
Trombosit [1000 (mm ³) ⁻¹]	168.80 \pm 68.71+	163.50 \pm 43.62+
Postoperatif 6.saat		
Htc (%)	29.03 \pm 3.35+	31.34 \pm 2.71+
Trombosit [1000 (mm ³) ⁻¹]	180.94 \pm 57.44+	168.71 \pm 53.90+
Postoperatif 24.saat		
Htc (%)	28.66 \pm 2.13+	28.63 \pm 4.24+
Trombosit [1000 (mm ³) ⁻¹]	175.44 \pm 51.29+	184.47 \pm 54.89+

* p<0.05; Gruplararası karşılaştırmada, + p< 0.01; Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında.

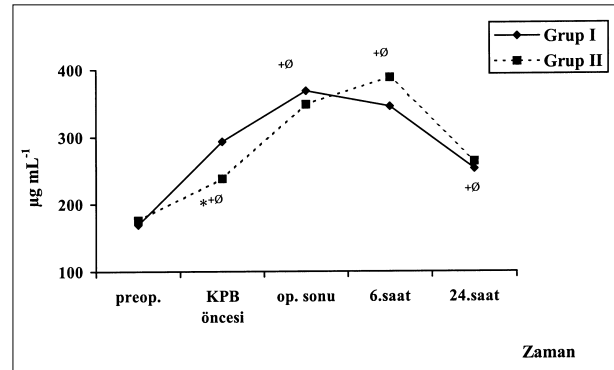


* p<0.05; Protein C değerlerinde gruplararası karşılaştırmada, Ø p<0.01; Protein C değerlerinde Grup I'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında, + p< 0.01; Protein C değerlerinde Grup II'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında.

Şekil 3: Protein C ve S değerleri.

grupta da postoperatif tüm ölçümlerde protein S değeri preoperatif değere göre değişmezken, protein C ileri derecede düşük saptandı (p<0.01). Grup I'de protein C operasyon sonunda istatistiksel olarak daha düşüktü (p<0.05). Postoperatif 24.saatte ise protein C düzeyi Grup I'de daha yüksek saptandı (p<0.05) (Şekil 3).

D-dimer, preoperatif değere göre iki grupta da tüm ölçüm periyotlarında ileri derecede anlamlı düzeyde arttı (p<0.01) (Şekil 4). Hemodilüsyonun etkisi düzeltildiğinde, KPB öncesi Grup I'de fibrinojen, T-AT ve D-dimer düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0.05) (Şekil 1,2,4). Fragmentasyon oranı sırasıyla Grup I ve I'de operasyon öncesi %0,43 \pm 0,15 ve %0,57 \pm 0,35, operasyon sonrası ise %0,47 \pm 0,18 ve %0,96 \pm 0,54 olarak saptandı. Fragmentasyon oranı Grup I'de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.01).



* p<0.05; Gruplararası karşılaştırmada, Ø p<0.01; Grup I'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında, + p< 0.01; Grup II'de preoperatif değer ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4: D-dimer değerleri.

TARTIŞMA

Bu kontrollü randomize çalışmada koroner arter by-pass operasyonu geçirecek olgularda anestezi indüksiyonundan hemen sonra uygulanan ANH'nın, koagülasyon sistemini uyardığı, allojenik kan transfüzyonu ihtiyacında %39 azalma sağladığı ve fragmentasyon oranını düşürdüğü saptandı.

Olguya tekrar geri verilmek üzere operasyon sırasında tam kanın alınması; trombosit, lökosit, eritrosit ve pıhtılaşma faktörlerini içeren bir solüsyonun hazır olmasına olanak sağlar (10). Bu işlemin postoperatif kanamayı, allojenik kan transfüzyonu gereksinimini, hemoglobin kaybını azalttığı gösterilmiştir (5). Bu yöntemle alınan kanda biyolojik sistemlerin çok az aktive olması veya henüz aktive olmamış olması kalitesini artırır (11).

KPB sırasında, yüksek doz heparin kullanılmasına rağmen, trombin ve plazmin oluşumu artar (12). Trombin fibrin monomerlerinin oluşmasına ek olarak faktör

Tablo III. Grupların PZ, aPTZ ve ACT değerleri (ortalama \pm SD).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
PZ (sn)		
Preoperatif	12.18 \pm 1,05	11.82 \pm 0.70
Operasyon sonu	16.96 \pm 2,95+	17.89 \pm 7.20+
Postoperatif 6.saat	15.42 \pm 2.26+	15.63 \pm 2.90+
Postoperatif 24.saat	13.42 \pm 1.03+	13.36 \pm 0.99+
aPTZ (sn)		
Preoperatif	36.68 \pm 24.26	39.10 \pm 22.70
Operasyon sonu	47.01 \pm 12.23	45.60 \pm 12.71
Postoperatif 6.saat	42.26 \pm 13.34	40.35 \pm 12.98
Postoperatif 24.saat	33.61 \pm 4.59	33.74 \pm 6.21
ACT (sn)		
Preoperatif	145.90 \pm 16.06	143.85 \pm 20.56
Operasyon sonu	132.70 \pm 13.69 \emptyset	137.95 \pm 14.84
Postoperatif 6.saat	139.25 \pm 20.26	135.55 \pm 25.09
Postoperatif 24.saat	146.40 \pm 19.25	131.15 \pm 14.35* \emptyset

* p<0.05; Gruplararası karşılaştırmada, \emptyset p<0.05; Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında, + p<0.01; Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında.

V, VIII, XIII ve trombositleri aktive eder. Aynı zamanda doku plazminojen aktivatörü ve doku faktör yolu inhibitörü salınımı uyararak ve protein C'yi aktive ederek koagülasyonu baskılar. T-AT, trombin oluşumunun spesifik göstergelerinden biridir ve majör cerrahilerden sonra kan seviyesi artmaktadır (13). Ruttman ve arkadaşlarına (14) göre hemodilüsyonun trombin oluşumunu, fibrinojen ve antitrombin III tüketimini artırması, koagülasyonu indüklemeye mekanizmasıdır. Çalışmamızda T-AT düzeyinin, iki grupta da, postoperatif 24. saatte düşmesi, ANH'nın koagülasyonu uyarıcı etkisinin erken postoperatif dönemden sonra devam etmediğini gösterebilir. Hemodilüsyonun koagülasyonu uyarıcı etkisi, bu dönemde HES'in, özellikle von Willebrand faktöre etkisi nedeni ile bilinen antiplatelet etkisi ile dengelenmiş olabilir (15).

Fibrinojen düzeyi, operasyon sırasında dilüsyon sonucu azalır. Hemodilüsyonun etkisi elimine edildiğinde fibrinojenin KPB öncesi Grup II'de daha çok azalmış olması ANH'nın fibrinojen tüketimini azalttığını gösterebilir. Trombin aktivasyonu ile fibrinojen düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (16). T-AT ve fibrinojen seviyesinin Grup I'de yüksek olması ANH'nın trombin aktivitesini artırdığı ile ilgili yayınlarla uyumludur (14,17,18). Aynı zamanda bir akut faz proteini olan fibrinojen, karaciğerde cerrahi sonrası üretiminin hızla artması nedeni ile operasyondan sonraki 24. saatte bazal değere göre Grup II'de daha belirgin olmak üzere arttı.

Hemodilüsyon sonrası kandaki pıhtılaşma faktörlerinin azalması nedeni ile koagülasyon sisteminde bir gerileme olması beklenir. Ancak kristalloid ya da kolloid kullanılarak uygulanan ANH'nın kanın koagülabilitesini artırdığı ve bu artışın cerrahi tiplerinden çok dilüsyonun kendinden kaynaklandığı bilinmektedir (17,18). Koagü-

lasyon, ANH sırasında kolloid kullanıldığında daha az uyarılmakta ya da uyarılmamaktadır (17). Hemodilüsyonun trombin-antitrombin ilişkisini bozması, dolayısı ile antitrombin konsantrasyonunun azalması ANH sırasında koagülabilite artışının olası nedeni olabilir (14,17). Ancak intrinsik pıhtılaşma yolunu gösteren tromboelastografla yapılan çalışmalarda da hemodilüsyonun koagülasyonu uyardığı saptandığından mekanizmanın intrinsik yol olduğunu ileri sürmek mümkündür (17). Protein C'nin operasyon sonrası ölçümde ANH uygulanan grupta daha düşük saptanması da bu bulgularla uyumludur. D-dimer, kros bağlı fibrinin reaktif yıkımının spesifik göstergesidir (19,20). D-dimer düzeyinde anlamlı bir yükselme fibrinoliz açısından önemlidir. Çalışmamızda postoperatif 6. saatteki ölçümde her iki grupta da D-dimer düzeyinde yaklaşık 3 kat artış saptanmasına karşın postoperatif 24. saate kan düzeyinin her iki grupta düşmeye başladığı gözlemlendi. Gruplar arasında KBP öncesi fark saptanması ANH'nın sekonder fibrinolizisi uyardığını gösterebilir.

Çalışmamızda, PZ ölçümlerinde saptanan postoperatif dönemdeki uzama, her iki grupta da KPB sonrası koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu nedeniyledir. Nitekim Ruttman ve arkadaşlarının çalışmasında (14) hemodilüsyon gruplarında PZ ve aPTZ'nin dilüsyonel olarak uzadığı belirtilmektedir. Hemodilüsyonun koagülasyon faktörlerinde dilüsyona neden oluşu nedeniyle PZ ve aPTZ'de uzama beklentisine rağmen, ANH'nın bu testleri çok az etkilediği bilinmektedir (21). Nitekim Hobisch-Hagen ve arkadaşları (22) major ortopedik cerrahi yapılan olgularda uyguladıkları ANH sonrasında PT ve aPTZ de çok az değişim saptadıklarını belirtmektedir.

Protein C ve protein S konsantrasyonunun iki grupta da azalması artmış tüketimin belirtisidir. Nitekim kardi-

yovasküler cerrahi tiplerinin trombomodulin-protein C'ye etkisinin araştırıldığı Welters ve arkadaşlarının (9) çalışmasında koroner arter by-pass cerrahisi geçiren olgularda her iki proteinin, aortik kapak replasmanı yapılan gruba göre daha çok azaldığı belirtilmektedir. Yine de hemodilüsyon grubunda postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde, protein C'nin daha düşük saptanması artmış koagülasyonu ve tüketimi gösterebilir. Bu durumda KPB sırasında protein C-trombomodulin sisteminin, heparin uygulamasına rağmen, direkt veya indirekt olarak uyarıldığı ileri sürülebilir. Nitekim ne yüksek doz heparinin ne de aprotinin uygulamasının KPB sırasında trombin oluşumunu engellemeyeceği bilinmektedir (23). Çalışmamızda trombomodulin düzeyine bakmadık çünkü trombomodulinin Protein C ve S'teki artma veya azalmaya paralel olarak değiştiği bilinmektedir (9). Dolaşımdaki trombin trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder. Protein C sadece faktör Va ve VIIIa'yı inaktive etmekle kalmaz aynı zamanda fibrinolizi de uyarabilir. Protein S ise protein C'nin faktör Va ve VIIIa'yı inaktivasyonunda kofaktör olarak rol alır (24).

Sonuç olarak; ANH'nın koroner arter by-pass operasyonu yapılan olgularda allojenik kan transfüzyonunu azalttığı, fragmentasyon oranını düşürerek kanın şekilli elemanlarının hasarlanmasını azalttığı, bu olumlu etkilerine karşın KPB öncesi ve operasyon sonrası erken dönemlerde koagülasyonu uyardığı kanısına varıldı.

Yazışma Adresi: Yrd Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
44069, Malatya
Telefon : 0 422 3411156 (ev)
0422 3410660-3105 (iş)
Faks : 0 422 3410610
E-posta: mdurmus@inonu.edu.tr

KAYNAKLAR

- Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al: Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:307-14.
- Goodnough LT, Johnston MFM, Toy PTCY: The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *JAMA* 1991; 265:86-90.
- Kytölä L, Nuutinen L, Myllylä G: Transfusion policies in coronary artery bypass - a nationwide survey in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:178-83.
- Höhn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR: Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogenic blood transfusion requirement in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 96:276-82.
- Stehling L, Hauder ZL: Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31:857-68.
- Spahn DR, Leone BJ, Reves Jg, Pasch T: Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: A review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg* 1994; 78:1000-21.
- Tanaka K, Takao M, Yada I, Kusagawa M, Deguchi K: Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3:181-8.
- Brister SJ, Ofosu FA, Buchanan MR: Thrombus generation during cardiac surgery: Is heparin the ideal anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993; 70:259-62.
- Walters I, Menges T, Ballesteros M, et al: Thrombin generation and activation of the thrombomodulin protein C system in open heart surgery depend on underlying cardiac disease. *Thrombosis Research* 1998; 92:1-9.
- Keohamba GS, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S: Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61:900-3.
- Flom-Halvorsen HI, Øvrum E, Tangen G, et al: Autotransfusion in coronary artery bypass grafting: Disparity in laboratory tests and clinical performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:610-7.
- Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, et al: Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82:3350-7.
- Slaughter TF, LeBleu TH, Douglas JM Jr, et al: Characterization of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers. *Anesthesiology* 1994; 80:520-6.
- Ruttman TG, James MFM, Aronson I: In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998; 80:612-6.
- Heilmann L, Hojnacki B: Die Bedeutung der haemodilutionstherapie in der Schwangerschaft. *Acta Medica Austriaca* 1991; 91:56-9.
- Ceriello A, Pirisi M, Giacomello R, et al: Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation: New insights on the role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Thromb Haemost* 1994; 71:593-5.
- Ruttman TG, James MFM, Viljoen JF: Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996; 76:412-4.
- Ruttman TG, James MFM, Finlayson J: Effect on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89:226-30.
- Bovill EG: Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Fibrinolysis* 1993; 7 (Suppl 2);17-9.
- Dunn ID, Hui ACW, Triffitt PD, et al: Plasma D-dimer as a marker for postoperative deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:663-5.
- Olsfanger D, Fredman B, Goldstein B, et al: Acute normovolemic hemodilution decreases postoperative allogenic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 1997; 79:317-21.
- Hobisch-Hagen P, Wirleitner B, Mair J, et al: Consequences of acute normovolemic haemodilution on haemostasis during major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82:503-9.
- Boldt J, Schindler E, Walters I, et al: The effect of anticoagulation regimen on endothelial-related coagulation in cardiac surgery patients. *Anaesthesia* 1995; 50:954-60.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, editors. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. USA, McGraw-Hill, 2002, 708-22.