

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**BEYİN VE OMURGA CERRAHİSİNDE HASTALARIN
PERİOPERATİF KOAGÜLASYON DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alev ATALAY

Tez Danışmanı

Prof. Dr. S.Taner BALCIOĞLU

BORNOVA- 2013

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL- METOD.....	13
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ	38
7. ÖZET.....	40
8. EKLER	42
9. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

TEG	:	Tromboelastografi
DF	:	Doku faktörü
PAF	:	Trombosit aktivasyon faktörü
PAI	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
vWF	:	von willebrand faktör
GP	:	glikoprotein
ADP	:	adenozin difosfat
DFYİ	:	doku faktör yolu inhibitörü
AT	:	Antitrombin
TM	:	Trombomodulin
APC	:	Aktive protein C
aPTZ	:	aktive parsiyel tromboplastin zamanı
PZ	:	protrombin zamanı
INR	:	international normalized ratio
KAH	:	kalp atım hızı
t-PA	:	doku plazminojen aktivatörü
ü-PA	:	ürokinaz tip plazminojen aktivatörü
R	:	reaksiyon zamanı
K	:	koagülasyon zamanı
MA	:	maksimum amplitüd
Lys 30	:	30.dakikadaki lizis oranı
CI	:	koagülasyon indeksi
Hct	:	hemotokrit
Hb	:	hemoglobin
ERT	:	eritrosit süspansiyonu

GİRİŞ

Kanda ve dokularda, birbirine bağımlı ve çoğu zaman birbiriyle yarışan fizyolojik sistemler bulunmaktadır. Bu sistemler, damar içi akışkanlığın korunmasını ve aynı zamanda damar endotelindeki hasarın saptanmasını, tıkaç oluşturulmasını ve çözülmesini sağlar. Travma, cerrahi, genel anestezi yöntemleri ve kalıtsal ya da spontan hastalıklar bu sistemlerden birinin doğrultusunda çalışabilir ve dolayısıyla hemoraji ya da tromboza yol açarak, koagülasyon sistemi üzerinde değişikliğe neden olabilmektedir. Beyin ve omurga cerrahisi gibi major cerrahilerde, operasyon ve anestezi süresi uzayabildiği gibi kanama miktarı da diğer cerrahilere göre daha yüksektir^{1,2}.

Hastalarda koagülasyon faktörlerinin ve/veya trombositlerin dilüsyonuna bağlı perioperatif koagülopati gelişebilir. Kemik yapısal olarak, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz kaynağıdır, bunlar da fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile kanamayı artırır. Koagülopati hepatik disfonksiyondan veya antikoagülan tedaviden kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak beyin ve omurga cerrahisi sırasında hastalarda görülen kanama cerrahiye, konjenital koagülasyon faktör eksikliği ve trombosit bozukluklarına, koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin dilüsyonuna, fibrinolitiklere, bazı anestezi maddelere veya etiyolojik nedenlerin kombinasyonuna bağlıdır³.

Koagülopatinin mekanizması ve koagülasyon testlerinin rolü günümüzde yetersiz bulunduğu için yeni arayışlar gerekmektedir. Tromboelastografi (TEG), daha çok anestezi uzmanları tarafından kullanılan cerrahi hastalarında perioperatif gelişen koagülasyon değişikliklerini izlemeye yarayan hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde önemli bir metottur. TEG, ~50 yıl önce ilk kez tanımlanmıştır ancak klinik olarak yararı son 20 yılda kanıtlanmıştır. Teorik olarak TEG, ideal bir koagülasyon testinin pek çok özelliğine sahiptir⁴.

TEG pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında pıhtının oluşumundan fibrinolizise kadar tüm aşamalar hakkında bilgi vermektedir. Oluşan pıhtının sağlamlığını, dayanıklılığını ve kinetiğini gösterir. Sağlamlık ve dayanıklılık, pıhtının hemostazdaki rolünü yerine getirip getirmediğini

belirlerken pıhtının kinetiği de pıhtı oluşunun nicel faktörler açısından yeterli olup olmadığını gösterir⁵.

Kraniotomi supine, prone veya oturur pozisyonda yapılabilir. Kanama genellikle cerrahi sahadan sızdırır tarzdadır. Kanamanın miktarı hastanın pozisyonuna, uzun operasyon süresine, hastanın alışkanlıklarına, yandaş hastalıklarına ve kullandığı ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Spinal cerrahi genellikle prone pozisyonda yapılmaktadır. Genelde ileri yaş, dejeneratif hastalıklar ve uzamış operasyon süreleri, uygulanan operasyonun türü, kaç seviye enstrüman kullanıldığı, intraoperatif hipotermi ve elektrolit bozuklukları gibi faktörlerin spinal cerrahide kanama miktarlarını değiştirebileceği belirtilmektedir. Fakat bu konularda prospektif olarak yapılmış ve etiyolojik faktörleri tam olarak ortaya koyan ve perioperatif dönemde bu hemorajinin ne gibi problemlere yol açabileceğini gösteren çalışma yoktur.

Bu amaçla beyin ve omurga cerrahisi vakalarında standart monitörizasyon ve standart genel anestezi altında perioperatif koagülasyonu etkileyen faktörler ve koagülasyon durumunda değişiklik olup olmadığını TEG kullanarak araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

HEMOSTAZ

Hemostaz, fizyolojik olarak damar içindeki kan akışkanlığının sağlanması olarak tanımlanmaktadır. Koagülasyon, damar zedelenmesini takiben kanamayı durdurmak veya sınırlandırmak için hemostatik bir pıhtının oluşumu ile devam eden dinamik bir süreçtir. Damar zedelenmesi ile açığa çıkan subendotelyal dokuya trombositler yapışır, trombositlerin aktivasyonu ve kümelenmesi, birincil hemostatik tıkaç (pıhtı) oluşturur. Hasarlı bölgeden salınan doku faktörü (DF) ve trombositlerin plazma koagülasyon faktörlerini uarması ile ikincil hemostatik süreç başlar, sonunda fibrin pıhtısı oluşur. Bu iki yanıt, sürekli uyum ve etkileşim içindedir. Sonrasında üçüncül hemostaz olarak da adlandırılan fibrinolitik sistem aracılığı ile fibrin pıhtısı ortadan kaldırılarak damar bütünlüğü ve kan akışı yeniden düzenlenir⁶.

HEMOSTAZIN BASAMAKLARI

BİRİNCİL HEMOSTAZ

Koagülasyon, endotelyal ve subendotelyal hücreler ile trombositlerin yüzeyinde oluşan hücrel bir olaydır. Normalde damar duvarının iç yüzeyinde tek sıra halinde bulunan endotel, devamlı olarak oluşturulan negatif yüklü heparin sülfat proteoglikanları gibi antikoagülanlar tarafından, spontan trombüs oluşumuna karşı korunmaktadır². Ayrıca endotel hücreleri trombosit inhibitörleri (prostosiklin, nitrik oksit, ve ekto-adenozin difosfataz), koagülasyon inhibitörleri (trombomodulin, protein S, doku faktörü yolu inhibitörü ve glikozaminoglikanlar) ve fibrinolitik sistemin aktivatörlerini (doku plazminojen aktivatör ve ürokinaz plazminojen aktivatör) sentez ederler⁶.

Vasküler bütünlüğü bozan fiziksel, kimyasal veya hücrel hasar, bölgesel olarak endotelin aktive olmasına yol açar. Böylece endotelin antitrombotik özelliği protrombotik özelliğe dönüşür: Hücre membranının dış tabakasında anyonik fosfolipidler açığa çıkar, trombosit aktivasyon faktörü (PAF=Platelet-activating factor) salınır, koagülasyon faktör reseptörleri (DF, Faktör IX, Faktör X reseptörleri) ve kofaktör V ekprese olur ve fibrinolizis inhibitörleri (plazminojen aktivatör inhibitör-1)

sekrete edilir. Subendoteliyal tabaka ise trombosit yapışmasını sağlayan kollajen, von willebrand faktör (vWF) ve diğer moleküller gibi oldukça trombojenik bileşenler içerir^{2,6}.

Birincil hemostazda, vasküler hasarlanmaya ilk yanıt damar duvarının musküler tabakasının kontraksiyonudur. Aynı zamanda, trombositler açığa çıkan subendoteliyal dokuya yapışırlar. Trombositler oldukça karmaşık bir membran sistemi ve hücre iskeletine sahiptirler. Plazma membranı nötral glikolipid ve fosfolipidlerden oluşur. Fosfolipidler trombosit fonksiyonunda önemli rol oynarlar. Hücre iskeleti yapısını oluşturan mikrotübüller ve mikroflamanlar, trombosit aktivasyonu sonrası şekil değişikliklerinde önemlidir. Granüller trombosit aktivasyonu sonrası salınan aktif bileşikler içerirler: Dens granüller adenosin difosfat (ADP) ve adenosin trifosfat (ATP); alfa granüller beta tromboglobulin ve trombosit faktör IV, vWF ve büyüme faktörleri içerir. Bu proteinlerin salınımı ile hemostaz aktive olur⁶.

Birincil hemostazda trombositlerin sırası ile damar duvarına yapışması, granül içeriğinin salınması ve kümelenmesi ile saniyeler içinde trombosit tıkaçı oluşur. Damar hasarını takiben ilk saniyeler içinde trombositler endotel altındaki kollejen fibrillerine glikoprotein (GP) Ia/IIb ve GPIIb/IIIa ile yapışır. Bu yapışmayı sağlamlaştırmak için diğer trombosit yüzey reseptörü GPIIb/IIIa ile endotelden eksprese edilen vWF'ye bağlanır. vWF, endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından sentezlenen multimer yapıda glikoproteinlerdir⁶.

Trombositler subendotele yapışma sonrası morfolojik olarak diskoid formdan sferik forma döner, psödopodlar belirginleşir, granüller merkeze yerleşir, membran içeri doğru invajine olur ve granüllerden trombosit yapışması ve kümelenmesini (ADP, vWF, fibrinojen, trombospondin), damar tonusu ve kontraksiyonunu arttıran (serotonin) , hücre çoğalması ve migrasyonuna katkıda bulunan (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) aktif maddeler salınır. Ayrıca trombositler, tromboksan A₂ ve PAF gibi farmakolojik olarak aktif moleküller sentez edebilirler. Bu maddeler trombosit yüzeyindeki kendine özgü reseptörlerine bağlanarak yeni trombositlerin damar duvarına migrasyonunu sağlarlar. Trombosit aktivasyonu trombosit yüzeyinde konformasyonel değişiklikler yaparak trombositlerin fibrinojen, vWF ve fibronektin gibi

plazma proteinlerine bağlanmalarını sağlar. GPIIb-IIIa reseptörlerinin aktivasyonu ile fibrinojen bağlanması ve komşu trombositlerin birbirine bağlanması ile trombosit kümelenmesi gerçekleşir. Aynı zamanda, trombosit membranı koagülasyon faktörleri için fosfolipid yüzey oluşturur. Birincil hemostaz esas olarak kapiller, küçük arteriyoller ve venüllerden kan kaybının durdurulmasında önemlidir^{6,7}.

İKİNCİL HEMOSTAZ

Genellikle büyük damarlarda hemostazın sağlanmasında önemli olan bu aşamada pıhtılaşma faktörleri fonksiyon görmektedir. Hasarı izleyen saatler ya da günler içinde kan kaybının önlenmesini sağlar. Pıhtılaşma faktörleri, DF dışında başlıca karaciğerde sentezlenirler. DF, damar endoteli ve ekstrasellüler alanda bulunmaktadır. Faktör V, FXI ve FXIII trombositlerde de saptanır. Çoğu pıhtılaşma faktörleri plazmada aktif olmayan zimojenler (proenzimler) olarak dolaşırlar. Pıhtılaşma kaskadı bir faktörün bir sonrakini aktive etmesi ile ilerler. Koagülasyonun başlaması ile birbirini aktive eden serin-proteaz fonksiyonları protrombinden trombin oluşumuna, trombin de fibrinojenin fibrine dönüşümüne ve fibrinin polimerize olarak fibrin pıhtısı oluşumuna neden olur. Bu faktörlerin bazıları (FII, FVII, FIX, FX) tam olarak aktive olabilmek için vitamin K'ya gereksinim duyarlar. Vitamin K bu faktörlerin N-uçlarındaki, glutamik asit rezidülerinin gama karboksilasyonunda gereklidir. Gama karboksilasyon bu faktörlerin Ca⁺² iyonu ile bağlanmaları ve negatif yüklü fosfolipid yüzeyler ile etkileşimlerini sağlar⁶.

Pıhtılaşma kaskadı birbiriyle ilişkili intrensik ve ekstrensik yollar ile gerçekleşmektedir. Bu iki yol, in vitro çalışmalar sonucu ortaya çıkan yapay bir ayrım olup, aslında aralarında bağlantılı reaksiyonlar bulunmaktadır. İntrensik yol, kontakt aktivasyon yolu, ekstrensik yol da doku faktörü yoludur. Önceleri her iki yolun da eşit ağırlıkta olup son ortak yolda birleştiği düşünülürken, günümüzde koagülasyonun başlaması için birincil yolun doku faktörü yolu olduğu bilinmektedir. Özetle ekstrensik yol; bir kofaktör olan DF'nün FVII'nin aktive olarak FX'u aktive etmesidir. İntrensik yol ise kontakt aktivasyon olduğu zaman gelişir. Son ortak yolda trombin ön plandadır. En önemli işlevi fibrinojeni fibrine dönüştürmek olan trombin, FVIII, FV ve bunların inhibitör proteini olan protein C'yi aktive eder. FXIII'ün aktivasyonu ile fibrin polimerleri arasındaki kovalan bağların oluşmasını sağlar. FXIIa stabil bir pıhtı

oluşumunu sağlar. Yeterli fibrin pıhtısı oluştuktan sonra bu sürecin patolojik bir trombotik tıkanıklığa yol açmaması için sınırlandırılması gerekir. Koagülasyonun bu negatif kontrolü plazmada bulunan üç tip doğal antikoagulan tarafından gerçekleştirilir. Bunlar: Doku faktör yolu inhibitörü (DFYİ), antitrombin (AT), protein C'dir^{6,8,9}.

DFYİ, bir proteaz inhibitörü olup koagülasyon yolunun başlatıcı reaksiyonlarını inhibe eder. Esas olarak endotel hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Ayrıca mezenkimal hücreler, düz kas hücreleri, monositler, fibroblastlar, kardiyomiyositler tarafından da sentez edilebilirler.

(AT), bir serin proteaz inhibitörü olup koagülasyonun aktivasyonu esnasında oluşan enzimlerin çoğunu inhibe eder. Özellikle damar zedelenmesinin olduğu bölgedeki koagülasyonu sınırlar ve enzimlerin dolaşıma serbestleşmesini sınırlar. Heparin tarafından, aktive olur.

Protein C, trombinin trombomoduline (TM) bağlanması ile aktive olur. Aktive protein C (APC), kofaktörü protein S ile etkileşerek FVa ve FVIIIa'yı inhibe ederler.

ÜÇÜNCÜL HEMOSTAZ

Fibrinojen, fibrin ve fibrinolitik sistem: Fibrinojen plazmada yüksek konsantrasyonda bulunan (1,5-3 mg/ml) bulunan, 340 kDA ağırlığında, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Yarılanma ömrü 4 gündür. Trombin, fibrinojeni fibrine katalize eder. Trombin, FXIII'ü aktive ederek FXIIIa oluşturur. FXIIIa, fibrinin polimerizasyonu sağlar böylece fibrinolizise dirençli çapraz bağlı fibrin oluşur⁶.

Fibrin tıkaçının erimesi, kan damarlarındaki dolaşımın yeniden düzenlenmesi ve yara iyileşmesi için gereklidir. Fibrinolitik sistemin aktivitesi plazminojenin plazmine çevrilmesi ile gerçekleşir. Proteolitik bir enzim olan plazmin, fibrinojen ve fibrini parçalar. Plazminojenin plazmadaki en önemli aktivatörü doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'dür. t-PA, tek zincirli aktif enzim olarak endotel hücreleri tarafından sentez edilir ve dolaşıma salınır, plazmin oluşumunu 500 kat artırır. Fibrin yokluğunda t-PA plazminojeni plazmine yavaşça aktive eder. Fibrin varlığında ise t-PA ve plazminojen fibrine bağlanır. Fibrin, t-PA ve plazminojen kompleksinin katalitik aktivitesini 1000

kat arttırır. Diğer plazminojen aktivatörü, ilk önce idrarda bulunduğu için ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (u-PA) olarak adlandırılmıştır. u-PA ve t-PA fonksiyonel olarak birbiri ile örtüşerek plazminojen aktivitesini tamamlar. u-PA dokularda plazminojenin hücrel aktivasyonuna aracılık ederken, t-PA dolaşımdaki fibrin pıhtılarının lizisinde daha önemlidir. En az dört tane plazminojen aktivatör inhibitörü varsa da en önemlisi plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAİ-1)'dir ve toplam inhibisyon etkisinin %60'ından sorumludur ve fibrinolitik aktivitenin esas belirleyicisidir. PAİ-1 serbest t-PA'yı inhibe eder. Serbest t-PA ve PAİ-1 fibrine bağlanmak için birbiri ile yarışır. Trombosit aktivasyonu ile granüllerin salınımı PAİ-1'in lokal konsantrasyonunu arttırır. Bu da fibrin matriksinin stabilitesini arttırabilir. PAİ-1 biyolojik sıvılarda aktif veya sessiz formda bulunurlar. Trombositlerin aktivasyonu veya hasarlı hücre membranları sessiz PAİ-1'i aktive ederek trombüsün stabilitesini arttırır. PAİ-1 düzeyi gün içi ve akut faz reaktanı olarak her hastanın sağlık durumuna göre değişebilir^{6,10}.

Genel cerrahi girişimleri ile karşılaştırıldığında, intrakraniyal cerrahide koagülasyon bozuklukları daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda beyin cerrahisi girişimlerinde perioperatif dönemde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri, trombin, antitrombin-III kompleksi, plazmin a-2 antiplazmin kompleksi, b-tromboglobülin, fibrinojen ve trombosit faktör 4 gibi koagülasyonla ilgili faktörlerin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir^{11,12}.

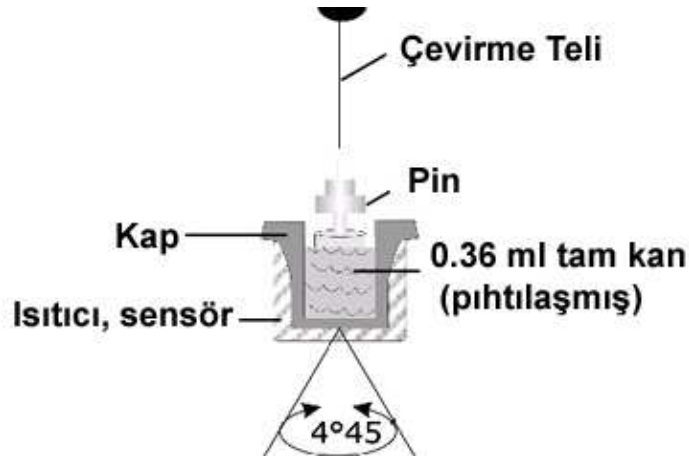
TROMBOELASTOGRAFI

TEG teknolojisi ve çalışma prensibi

Koagülasyon esnasında meydana gelen viskoelastik değişiklikleri ölçer. Bu yöntem 60 yıl önce tanımlanmış ancak 1980 yıllarından sonra koagülasyon bozukluklarını değerlendirmede kullanımına ilgi artmıştır⁶.

Tromboelastografi ölçümleri küçük, taşınabilir ve kısa sürede (yaklaşık 30 dakikada) sonuç veren bir cihaz ile yapılmaktadır. TEG düzeneği temel olarak elektromanyetik transdüser, silindirik küvet ve iğne bölümlerinden oluşur (Şekil 1). Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur ve küvetteki rotasyon hareketleri iğne (pin) üzerine aktarılır. İğne kan içerisinde asılı olarak durur

ve hareketleri elektromanyetik bir transdüser vasıtasıyla elektriksel sinyallere dönüştürülür¹³.



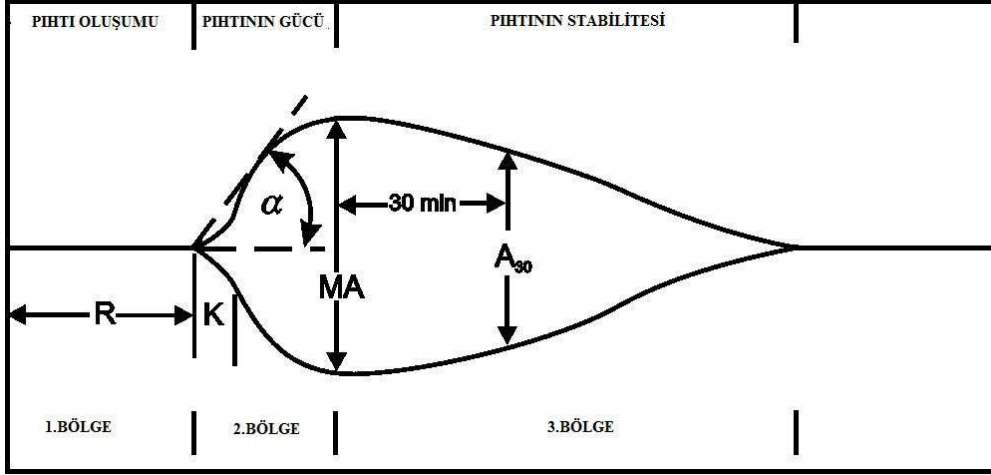
Şekil 1: TEG çalışma mekanizması.

Dedektöre bağlı iğne kanın içindeki fibrin oluşumu ile ilgili her değişikliği algılayıp, pıhtılaşmanın hangi aşamasında bozukluk olduğunu (trombosit, fibrin oluşumu ve lizis) belirler. Bu cihazın esas kullanımı karaciğer cerrahisi özellikle transplantasyon ve kalp cerrahisinde kan ürünü kullanımını tayin etmektir. Travma hastalarında kanın hipokoagülobilitesini belirlemede de kullanılabilir⁶.

Konvansiyonel koagülasyon testleri pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken TEG pıhtının hangi hızda oluştuğu ve oluşan pıhtının gücü konusunda da bilgi vermektedir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) gibi konvansiyonel koagülasyon testleri pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendirilir¹¹.

TEG parametreleri

TEG değerlendirmesinin şematik hali kadeh şeklinde bir grafikdir ve 3 bölgeden oluşur.



Şekil 2:TEG değerlendirmesinin şematik hali

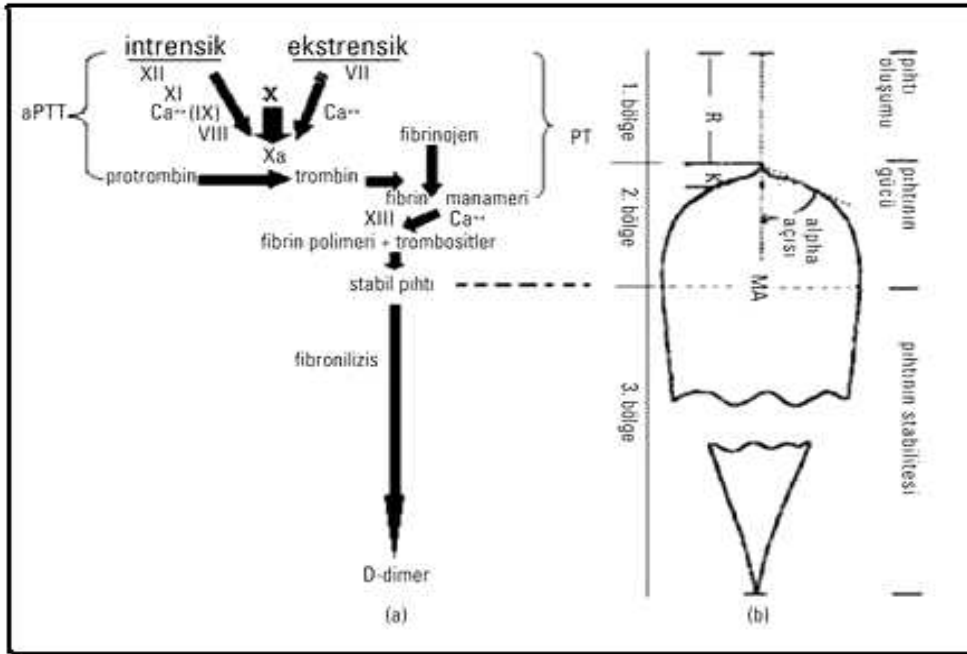
Standart TEG analizi 5 temel parametreden oluşur

- 1. R veya r:** Reaksiyon zamanı anlamına gelir ve ölçüme başlanıldığı andan itibaren iki eğri arasındaki mesafenin 1 mm'ye ulaşmasına kadar geçen süreyi göstermektedir.
- 2. K veya k:** Pihtı oluşum zamanı anlamına gelir ve pihtının 20 mm'lik genliğe ulaşması için geçen zamanı gösterir. Hem trombin aktivitesi hem de fibrin oluşumu ile ilgilidir.
- 3. Alfa açısı:** Yatay eksenden ayrılan eğriden çizilen tanjant çizgisi ile yatay eksen arasında oluşan açıdır ve pihtının maksimum güce ulaşma hızını gösterir.
- 4. Maksimum Amplitüd veya genlik (MA):** Pihtının maksimum genliğini veya maksimum elastikiyetini yansıtır. Daha çok trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi ile ilgilidir.
- 5. Lys 30 ve Lys 60 değerleri:** MA noktasına ulaşıldıktan sonraki 30. ve 60. dakikalardaki pihtı genliğindeki azalmayı yansıtırlar¹³.

6. Koagülasyon indeksi (CI): R, K, MA ve α açısı ölçümlerinin lineer indeksleri hesaplanarak bulunur. (-3) ile (+3) arasında ise koagülasyon sisteminin normal, (-) 3'ten düşük ise hipokoagülasyon ve (+) 3'ten büyük ise hiperkoagülasyon durumlarından bahsedilir¹³.

İntrensik ve ekstrinsik koagülasyon sistemi içerisinde bir zincirleme reaksiyon şeklinde gerçekleşen faktör aktivasyonu normal şartlar altında stabil bir pıhtı oluşumu ile sonlanır. İntrensik ve ekstrinsik sistem içerisinde yer alan faktörlerin TEG üzerindeki yansıması R ile anlaşılabilir. Ortamda bulunan fibrinojen seviyesi veya aktivitesi TEG'de α açısına denk gelir.

Konvansiyonel koagülasyon testleri ile TEG parametreleri arasında değişik derecelerde ilişki gösterilmesine rağmen (R ile aPTZ, MA ile trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi gibi), TEG parametreleri ile birebir karşılaştırılmalarının doğru olmadığı savunulmaktadır¹³. Arteriyel ve venöz TEG ölçümlerinden elde edilen TEG değişkenleri farklılık göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda R, K, MA ve CI değişkenleri karşılaştırıldığında kadın cinsiyet, TEG analizinde hiperkoagülabileite için bir etkidir¹⁴.



Şekil 3: Standart olarak kadeh şeklinde görülen TEG ile konvansiyonel koagülasyon testlerinin karşılaştırılması⁵.

TEG’de kullanılan kan örneklerine eklenen reaktif maddeler

Pratik kullanımda TEG ölçümleri konvansiyonel TEG ve modifiye TEG analizleri ile yapılmaktadır. Konvansiyonel TEG analizi ile hemostatik sistemin sadece global değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Modifiye TEG analizi kana bazı reaktif maddelerin eklenmesi ile yapılır. Bu maddeler;

a. Aktivatörler: Celite, Kaolin, Doku Faktörü (DF) ve Trombin gibi aktivatörler reaksiyon hızını artırır. Temel amaç daha hızlı bir analiz yapabilmektir.

b. Heparinaz: Amaç dolaşımdaki heparinin etkisini ortadan kaldırmaktır ve özellikle KPB ve karaciğer nakli gibi peroperatif yüksek doz heparin uygulanan hastalarda tercih edilir.

c. Trombosit blokerleri: Amaç trombositlerin pıhtı oluşumuna katkısını ortadan kaldırarak pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen gibi koagülasyon sisteminin diğer komponentlerini değerlendirmektir. Trombosit blokajı, glikoprotein (Gp) IIb/IIIa’ya bağlanan c7E3 antikorunu (Abciximab) ile gerçekleştirilir.

d. Antifibrinolitik ilaçlar: Aprotinin ve Tranaksemik asid gibi antifibrinolitik ilaçların in-vitro etkilerinin ortaya konulması in-vivo kullanılmaları konusunda yol göstericidir⁵.

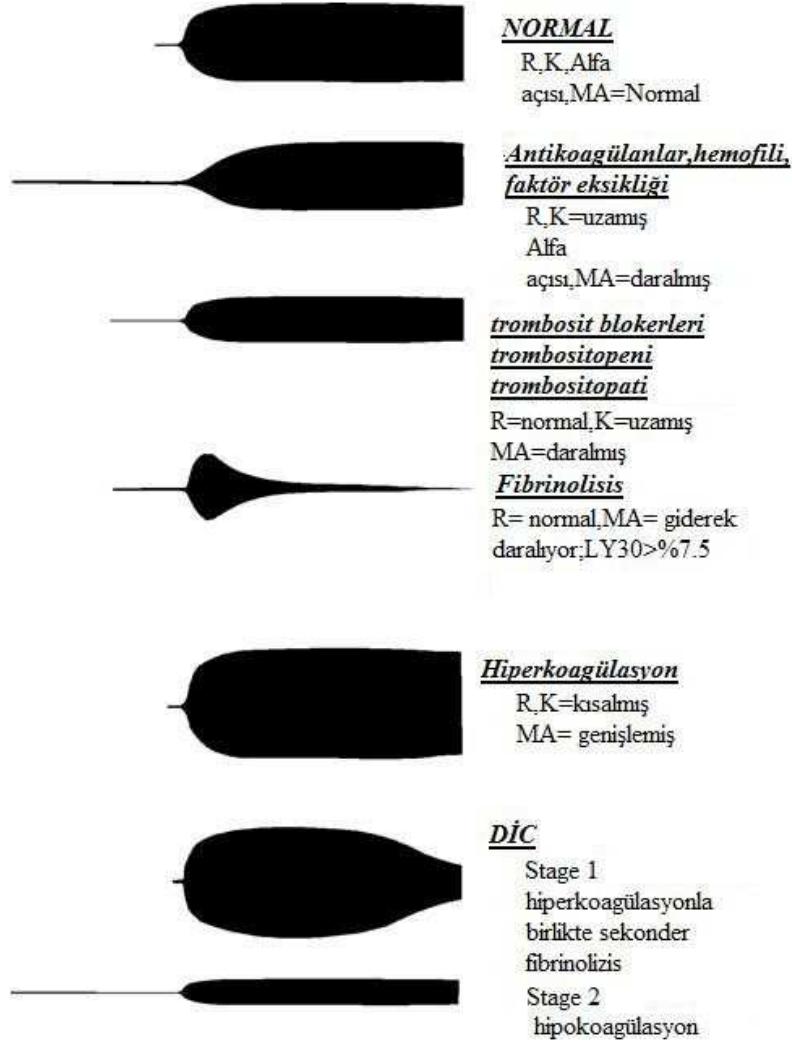
TEG cihazı



Resim 1:TEG analizörü

TEG' in yorumlanması

TEG'in yorumlanması Şekil 4'teki grafiğe uygun olarak yapılmıştır.



Şekil 4 : TEG'in yorumlanması (TEG kullanım kılavuzundan uyarlanmıştır)

MATERYAL - METOD

Çalışmamız prospektif planlandı. EÜTF (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi) Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde, etik kurul onayı alındıktan sonra, elektif beyin veya omurga cerrahisi uygulanan vakalarda, 18 ile 65 yaşları arasında, fiziksel durumu ASA I-III olan, 58 gönüllü kadın ve erkek hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- 18 ile 65 yaş arası
- 2- Fiziksel durumu ASA I-III olan
- 3- Elektif beyin veya omurga cerrahisi uygulanacak gönüllü kadın ve erkek hastalar dahil edildi.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1- Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan,
- 2- Hemorajik diatez, pıhtılaşma bozukluğu olan,
- 3- Antikoagülan tedavi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar perioperatif olarak izlendi. Tüm hastalar operasyondan önce değerlendirilerek anestezi muayeneleri yapıldı. Bilgilendirilmiş onam formu ile izin alındı. Preoperatif hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, kan grubu, kullandığı ilaçlar, ek hastalıkları, ASA(I-III) değerleri, sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Hematokrit, trombosit sayısı, PZ, aPTZ, INR, fibrinojen değerleri kaydedildi.

Tüm hastalarda standart rutinde uygulanan genel anestezi prosedürü uygulandı. Tüm hastalara operasyon öncesinde damar yolu açıldığı sırada TEG çalışması için 1ml venöz kan alındı. Standart monitörizasyon (noninvaziv arteriyel basınç, EKG, ETCO₂, SpO₂, ısı probu) uygulandı.

Anestezi indüksiyonunda 0.5 mg Atropin, 3-6 mg/kg Tiyopental, 1.5-2 mcg/kg Fentanil, 0.6 mg/kg Roküronyum kullanıldı, orotrakeal entübasyon sonrası pozisyon

verildi. Anestezi idamesi %50 oksijen,%50 hava eşliğinde kraniotomilerde TIVA (total intravenöz anestezi), spinal cerrahide %4-6 Desfluran, 0.05-1mcg/kg/dk Remifentanil infüzyonu ile sağlandı. İntraoperatif hastaların OAB (ortalama arteriyel basınç), nabız, SpO2, ETCO2, ısı değerleri 5 dakikada bir kaydedildi. SAB'de (sistolik arteriyel basınç) %30 veya üzerinde düşme ya da OAB' da 60 mmHg altına düşme olmayacak şekilde TIVA / Remifentanil infüzyon dozunda ayarlama yapılarak ve gereğinde intravenöz 5 mg Efedrin ile müdahale edildi. KAH (kalp atım hızı) <50 / dk olunca 0.5 mg Atropin iv bolus uygulandı. 4;2;1 kuralına göre öncelikli olarak kristaloid solüsyon (isolyte S) ile sıvı replasmanı uygulandı. İlk 500 ml hemorajide hematokrit (Hct) kontrolü yapıldı. Hct değeri %35'in altında ise öncelikle (maksimum dozu) 20 ml/kg olacak şekilde kolloid sıvı, %30'un altında ise 10 ml/kg kan transfüzyonu ile replasman yapıldı. Kolloid seçiminde rastgele yöntem kullanıldı. Hematokrit değeri normal ve hemodinamik parametreler normal değerlerde seyrettiğinde kolloid replasmanı sonlandırıldı. 1000 ml ve üzeri hemorajide ve/veya Hct değeri %30'un altında ise kan transfüzyonu uygulandı. Kan transfüzyonu sonrasında kontrol Hct değeri görüldü.

Hastanın pozisyonu (supine, prone, oturur), cerrahi yaklaşımı (anterior, posterior), cerrahi bölge (kraniyal, servikal, torakal, lomber), kaç seviyede girişim uygulandığı, enstrümantasyon kullanılıp kullanılmadığı, idrar çıkışı ve kan kaybı miktarı, hematokrit takip değerleri ile kullanılan kristaloid, kolloid, kan ürünleri miktarı kaydedildi.

Operasyonun bitiminde TEG için 2.kez 1 ml kan alınıp anestezi sonlandırıldı. Operasyon süresi ve anestezi süresi kaydedildi. Postoperatif 24.saatte TEG için 3.kez 1 ml kan alındı. Alınan venöz kan sitratlı tüplere aktarıldı. Alınan kanın pıhtılaşmaması için tüpler yavaşça dört-beş kez baş aşağı çevrildi. Bu kan örnekleri yarım saat içinde TEG cihazında koagülasyon profilleri çalışılmak üzere TEG cihazı 37°C' de ölçüm yapmak üzere ayarlandı ve kullanıma hazır konuma getirildi. Sitratlı kandan 1 ml alınarak kaolin tüpünde hafifçe sallanarak karışımı sağlandı. Bu kan örneğinden otomatik pipet ile 340 µl kan, TEG tüpüne konuldu ve sitratın etkisini ortadan kaldırmak için 20 µl kalsiyum tüpe ilave edildi. Plastik bir kılıf ile kaplanmış tek kullanımlık bir piston, bir tel aracılığıyla kan örneğinin içine sarkıtıldı. TEG cihazı çalıştırıldı. TEG verileri bir bilgisayar ekranına iletildi. TEG verileri (R=reaksiyon

zamanı, K=koagülasyon zamanı, MA=maksimum amplitüd, α =açı değeri, Koagülasyon İndeksi CI, Lys 30) saptandı.

Sonuç olarak, tromboelastografi ile olguların tüm koagülasyon profili; fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma, ayrıca perioperatif dönemdeki tüm hemostatik dengesizlik, bir tam kanla niteleyici ve niceleyici olarak görüntülenmiş oldu. Test tamamlandıktan sonra kullanılan plastik borular tek kullanımlık olduğu için kullanıcı tarafından atıldı. Pıhtılaşan kan örnekleri ve sistem hatalarından kaynaklanan sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel yöntem: İstatistiksel değerlendirme, İstatistik uzmanı tarafından yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edilmiştir. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve mann-whitney u test kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem t test ve wilcoxon test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastaların demografik verileri tablo 1'deki gibidir.

Tablo1: Demografik veriler

	En Düşük	En Yüksek	Ort.±s.s. / n-%
Yaş	18	65	46,76 ± 13,29
Cinsiyet	Erkek		22 37,9%
	Kadın		36 62,1%
Kilo(kg)	41	110	77,97 ± 15,43
Boy(cm)	150	191	167,88 ± 10,76
BMI	17,06	39,06	27,69 ± 5,20

Hastaların preoperatif hemoglobin, hemotokrit, trombosit, PZ,aPTZ, INR, fibrinojen değerleri ile peroperatif en düşük sıcaklık, en düşük hemotokrit değerleri, kanama miktarları, verilen volüm miktarları, anestezi ve operasyon süreleri, ASA değerleri, cerrahi bölgeleri ve peroperatif kullanılan kolloid ve tipi, ERT replasmanı yapılan ve yapılmayanlar tablo 2'de görülmektedir.

Tablo2: Preoperatif ve intraoperatif kaydedilen veriler

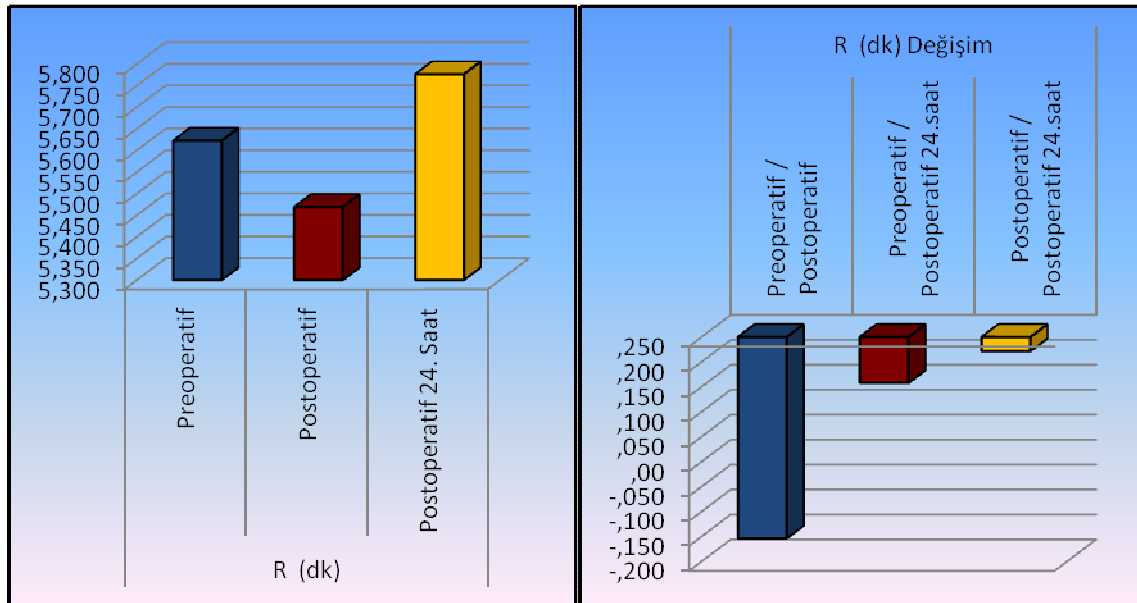
	En Düşük	En Yüksek	Ort.±s.s. / n-%	
Hemoglobin	11	18	13,38 ± 1,61	
Htc	33	51	40,27 ± 4,18	
Plt	104000	401000	260362 ± 69727	
Pz	10	14	11,63 ± 0,71	
APTz	18,3	31,0	25,41 ± 2,38	
INR	,9	1,2	0,98 ± 0,07	
Fibrinojen	158,00	577,00	327,04 ± 101,80	
En düşük sıcaklık	34,5	36,5	35,58 ± 0,39	
Peroperatif en düşük Hemotokrit	23	49	35,07 ± 5,26	
Toplam Kanama Miktarı(ml/kg)	0,66	22,0	5,77 ± 4,75	
Toplam Verilen Volüm Miktarı (ml/kg)	11	68	24,94 ± 11,68	
Kristaloid Miktarı (ml/kg)	10	40	20,00 ± 7,31	
Kolloid Miktarı (ml/kg)	0	14	3,80 ± 4,16	
ERT(ml/kg)	0	17	1,15 ± 2,95	
Anestezi Süresi (dk)	65	330	160,09 ± 69,70	
Operasyon Süresi (dk)	45	265	128,10 ± 62,99	
ASA	I		28	48,3%
	II		30	51,7%
Cerrahi Bölge	Kranial		29	50,0%
	Spinal		29	50,0%
Kolloid Tipi	Yok		27	46,6%
	%4 jelatinli solüsyon		19	32,8%
	%6 HES		12	20,7%
ERT replasmanı	yapılmayan		47	81,0%
	yapılan		11	19,0%

Çalışmamızda postoperatif dönemde (0.saat) R değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24.saate R değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte R değeri, postoperatif 0.saat değere göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 3)

Tablo3: R'nin preoperatif, postoperatif 0.saat, postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

		Ort.±s.s.	Preoperatife göre değişim Ort.±s.s.	P	Postoperatife göre değişim Ort.±s.s.	P
R (dk)	Preoperatif	5,62 ± 1,48				
	Postoperatif	5,47 ± 2,05	-0,15 ± 2,28	0,610		
	Postoperatif 24. saat	5,78 ± 1,62	0,16 ± 1,87	0,533	0,22 ± 2,08	0,433

Eşleştirilmiş örneklem t test



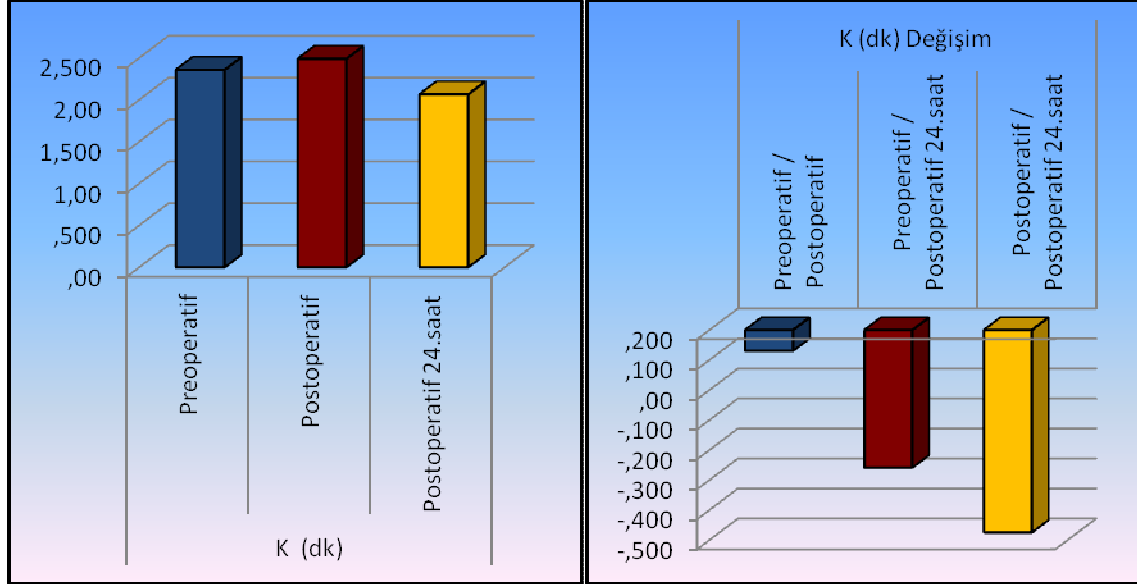
Grafik 1: R'nin preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

Postoperatif dönemde (0.saat) K değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte K değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte K değeri postoperatif değere göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: K'nın preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

		Ort.±s.s.	Preoperatife göre değişim Ort.±s.s.	P	Postoperatife göre değişim Ort.±s.s.	P
K (dk)	Preoperatif	2,36 ± 1,28				
	Postoperatif	2,49 ± 1,96	0,13 ± 2,25	0,806		
	Postoperatif 24.saat	2,06 ± 1,01	-0,26 ± 1,41	0,177	-0,47 ± 1,84	0,161

Wilcoxon test



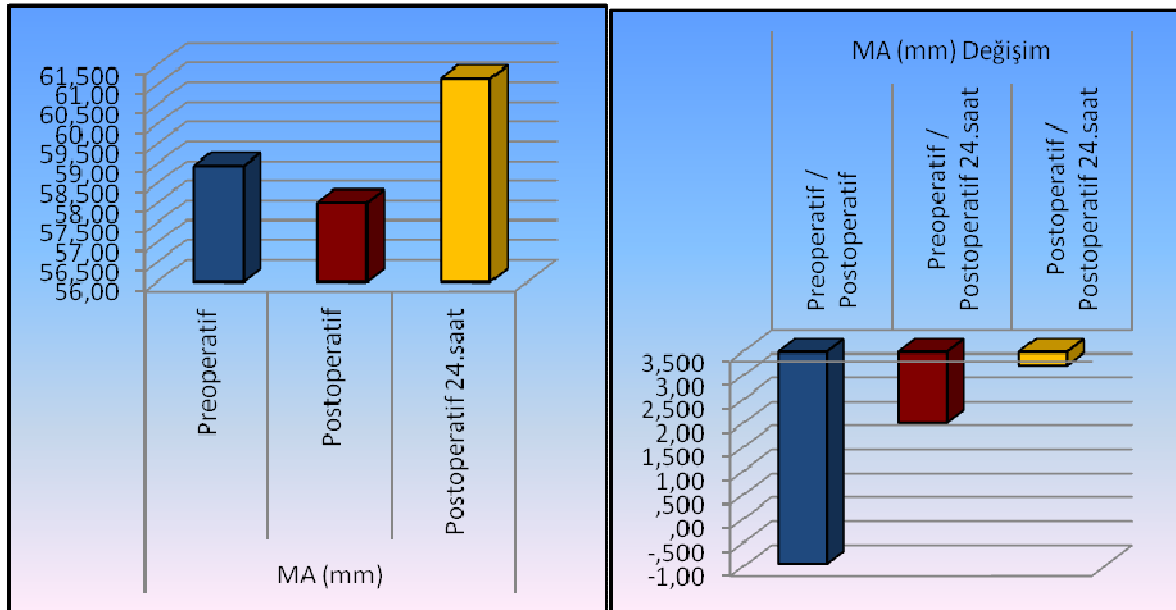
Grafik 2:K'nın preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

Postoperatif dönemde (0.saat) MA değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte MA değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) artış göstermiştir. Postoperatif 24. saatte MA değeri postoperatif değere göre anlamlı ($p < 0,05$) artış göstermiştir. (Tablo 5)

Tablo 5:MA'nın preoperatif, postoperatif, postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

	Ort.±s.s.	Preoperatife göre değişim		P	Postoperatife göre değişim	
		Ort.±s.s.			Ort.±s.s.	P
MA (mm)	58,95 ± 7,39					
	58,01 ± 8,21	-0,93 ± 9,12	0,438			
	61,17 ± 5,80	2,02 ± 6,67	0,029	3,22 ± 7,80	0,003	

Eşleştirilmiş örneklem t test



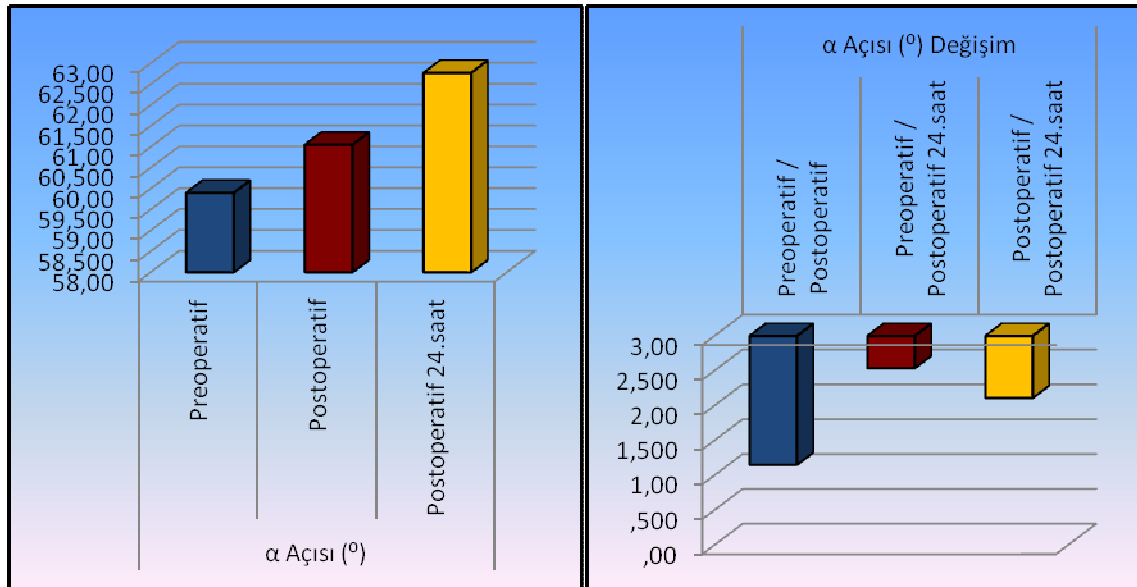
Grafik 3:MA'nın preoperatif, postoperatif, postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

Postoperatif dönemde (0.saat) α açısı değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte α açısı değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte α açısı değeri postoperatif değere göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo 6: α açısının preoperatif, postoperatif, postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

	Ort. \pm s.s.	Preoperatife	p	Postoperatife	p
		göre değişim		göre değişim	
	Ort. \pm s.s.	Ort. \pm s.s.		Ort. \pm s.s.	
Preoperatif	59,90 \pm 10,30				
α Açısı ($^{\circ}$) Postoperatif	61,05 \pm 12,27	1,15 \pm 15,04	0,562		
Postoperatif 24.saat	62,77 \pm 10,03	2,54 \pm 12,54	0,139	2,11 \pm 11,28	0,171

Eşleştirilmiş örneklem t test



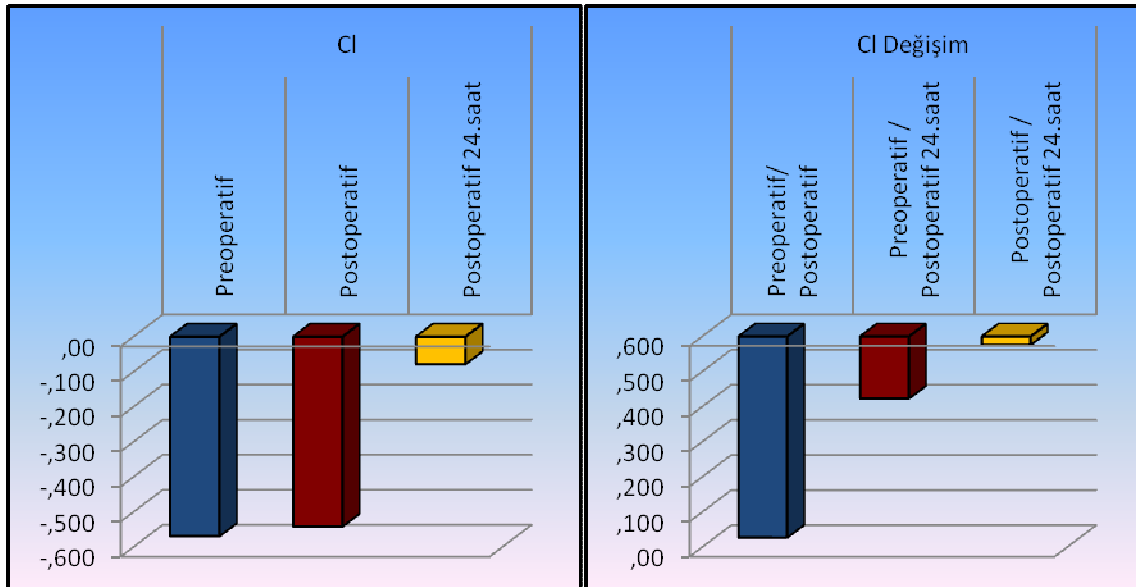
Grafik 4: α açısının preoperatif, postoperatif, postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

Postoperatif 0.saatte CI değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte CI değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte CI değeri postoperatif (0.saat) değere göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7:CI'nin preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

	Ort.±s.s.	Preoperatife	p	Postoperatife	p
		göre değişim		göre değişim	
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.		Ort.±s.s.	
Preoperatif	-0,57 ± 2,62				
CI Postoperatif	-0,54 ± 3,46	0,03 ± 4,02	0,958		
Postoperatif 24.saat	-0,08 ± 2,54	0,42 ± 3,02	0,302	0,58 ± 3,31	0,202

Eşleştirilmiş örneklem t test



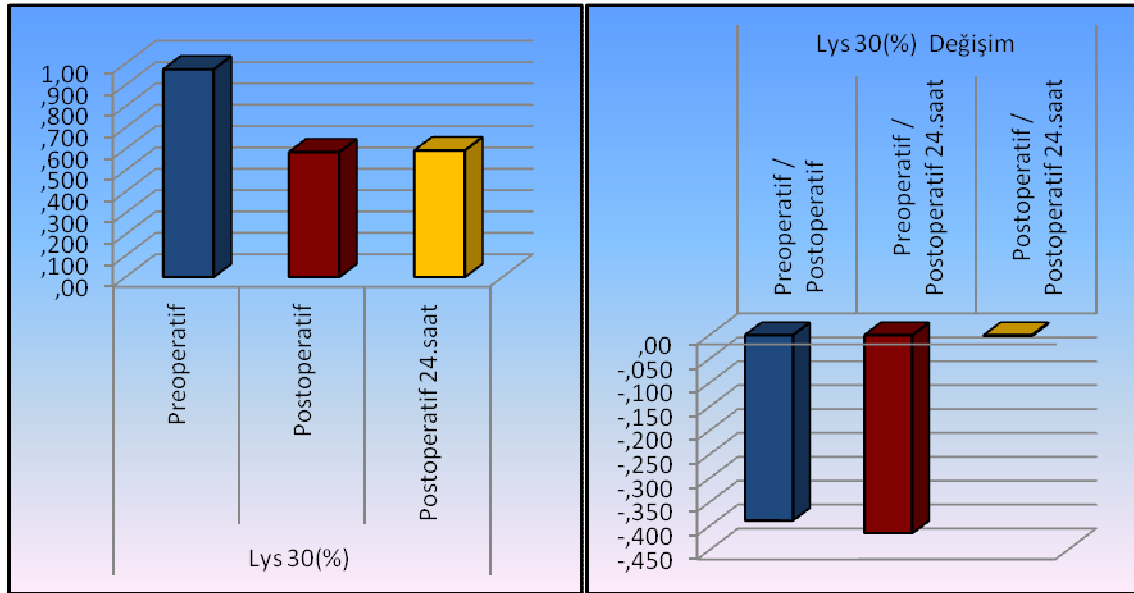
Grafik 5:CI'nin preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

Postoperatif dönemde (0.saat) Lys 30 değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) düşüş göstermiştir. Postoperatif 24. saatte Lys 30 değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Postoperatif 24. saatte Lys 30 değeri postoperatif değere göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Lys 30'un preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

	Ort.±s.s.	Preoperatife	p	Postoperatife	p
		göre değişim		göre değişim	
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.		Ort.±s.s.	
Preoperatif	0,97 ± 1,35				
Lys 30(%) Postoperatif	0,58 ± 0,91	-0,39 ± 1,22	0,023		
Postoperatif 24. Saat	0,59 ± 0,70	-0,41 ± 1,24	0,054	0,00 ± 0,86	0,678

Wilcoxon test



Grafik 6:Lys 30'un preoperatif,postoperatif,postoperatif 24.saat arasındaki değişimi

Yaş ile preoperatif / postoperatif 0.saat MA değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. Fibrinojen değeri ile preoperatif / postoperatif 0.saat Cl değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. En düşük sıcaklık değeri ile preoperatif / postoperatif 0.saat MA değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu. Kristaloid miktarı ile preoperatif / postoperatif 0.saat MA değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 9)

Tablo 9:demografik verilerin, preoperatif değerlerin ve perioperatif kaydedilen verilerin preoperatif/postoperatif 0.saat değişimi

		Preoperatif / Postoperatif Değişim Miktarı					
		R (dk)	K (dk)	MA (mm)	α Açısı ($^{\circ}$)	Cl	Lys 30(%)
Yaş	r	-0,216	-0,102	0,271	0,174	0,236	-0,046
	p	0,104	0,447	0,039	0,191	0,074	0,731
Kilo(kg)	r	0,042	0,009	0,028	0,039	-0,009	0,049
	p	0,754	0,947	0,837	0,773	0,944	0,714
Boy(cm)	r	0,081	-0,122	0,175	0,023	0,039	0,125
	p	0,547	0,360	0,188	0,865	0,769	0,351
Bmi	r	-0,011	0,100	-0,087	0,025	-0,038	-0,030
	p	0,932	0,457	0,517	0,854	0,776	0,822
Hemoglobin Bazal	r	-0,012	0,023	0,058	-0,007	0,004	0,147
	p	0,928	0,864	0,663	0,958	0,977	0,271
Hct Bazal	r	0,010	0,008	0,080	0,013	0,011	0,113
	p	0,941	0,951	0,551	0,921	0,934	0,397
Plt Bazal	r	-0,064	-0,062	0,039	0,151	0,097	-0,072
	p	0,634	0,646	0,770	0,258	0,467	0,593
Pz Bazal	r	-0,016	-0,181	0,020	0,094	0,070	0,181
	p	0,903	0,178	0,882	0,487	0,606	0,178
APTz Bazal	r	-0,084	-0,180	0,054	0,152	0,115	0,010
	p	0,534	0,181	0,688	0,259	0,394	0,939
INR Bazal	r	-0,039	-0,173	0,038	0,142	0,098	0,017
	p	0,772	0,194	0,778	0,287	0,463	0,897
Fibrinojen	r	-0,244	-0,206	0,230	0,240	0,279	0,216
	p	0,082	0,142	0,102	0,087	0,045	0,123
En Düşük sıcaklık	r	0,085	0,220	-0,287	-0,145	-0,202	0,070
	p	0,527	0,098	0,029	0,277	0,129	0,602
Perop En Düşük Hemotokrit	r	0,073	0,084	-0,107	-0,029	-0,094	0,175
	p	0,586	0,532	0,423	0,832	0,481	0,190
Toplam Kanama Miktarı(ml/kg)	r	-0,058	-0,052	0,158	-0,053	0,073	-0,080
	p	0,668	0,699	0,237	0,692	0,587	0,549
Toplam Verilen Volüm Miktarı (ml/kg)	r	-0,192	-0,191	0,240	0,088	0,214	-0,082
	p	0,149	0,150	0,070	0,510	0,106	0,541
Kristaloid Miktarı (ml/kg)	r	-0,149	-0,186	0,291	0,059	0,200	-0,025
	p	0,266	0,163	0,027	0,661	0,132	0,854
Kolloid Miktarı (ml/kg)	r	-0,198	-0,146	0,102	0,120	0,182	-0,190
	p	0,136	0,274	0,447	0,370	0,171	0,154
ERT(ml/kg)	r	-0,112	-0,092	0,085	0,035	0,095	0,004
	p	0,401	0,491	0,525	0,793	0,477	0,976
Anestezi Süresi (dk)	r	-0,184	-0,142	0,143	0,135	0,187	-0,033
	p	0,166	0,288	0,286	0,312	0,160	0,805
Operasyon Süresi (dk)	r	-0,196	-0,155	0,140	0,158	0,200	-0,039
	p	0,140	0,247	0,296	0,236	0,133	0,769

Pearson / spearman korelasyon

Yaş ile preoperatif / postoperatif 24. saat CI değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. Plt bazal değeri ile preoperatif / postoperatif 24.saat α açısı değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. Fibrinojen değeri ile preoperatif / postoperatif 24.saat CI değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. Fibrinojen değeri ile preoperatif / postoperatif 24.saat R değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu (Tablo10).

Tablo 10:demografik verilerin, preoperatif değerlerin ve perioperatif kaydedilen verilerin preoperatif/postoperatif 24.saat değişimi

		Preoperatif / Postoperatif 24. Saat Değişim Miktarı					
		R (dk)	K (dk)	MA (mm)	α Açısı ($^{\circ}$)	CI	Lys 30(%)
Yaş	r	-0,214	-0,262	0,193	0,229	0,274	0,068
	p	0,117	0,053	0,159	0,093	0,043	0,620
Kilo(kg)	r	-0,175	-0,153	0,203	0,146	0,187	0,141
	p	0,200	0,263	0,137	0,289	0,172	0,303
Boy(cm)	r	0,029	-0,103	0,260	-0,007	0,060	0,119
	p	0,833	0,454	0,055	0,961	0,664	0,385
Bmi	r	-0,194	-0,100	0,053	0,159	0,158	0,079
	p	0,156	0,468	0,701	0,246	0,251	0,565
Hemoglobin Bazal	r	0,018	0,077	0,024	-0,063	-0,046	0,008
	p	0,895	0,578	0,864	0,650	0,736	0,954
Htc Bazal	r	-0,056	-0,029	0,053	0,033	0,045	0,015
	p	0,684	0,833	0,701	0,813	0,746	0,912
Plt Bazal	r	-0,193	-0,235	0,027	0,330	0,248	-0,072
	p	0,158	0,085	0,845	0,014	0,068	0,603
Pz Bazal	r	0,107	-0,030	0,119	-0,105	-0,055	-0,063
	p	0,440	0,828	0,391	0,451	0,693	0,652
APTz Bazal	r	-0,114	-0,191	0,280	0,193	0,203	0,012
	p	0,411	0,168	0,041	0,163	0,142	0,931
INR Bazal	r	0,177	-0,030	0,141	-0,099	-0,072	-0,080
	p	0,195	0,826	0,306	0,474	0,603	0,564
Fibrinojen	r	-0,278	-0,238	0,082	0,246	0,280	0,160
	p	0,046	0,089	0,562	0,078	0,045	0,258
En Düşük sıcaklık	r	0,001	0,001	-0,045	0,004	-0,012	0,093
	p	0,997	0,997	0,746	0,978	0,930	0,501
Perop En Düşük Hemotokrit	r	-0,011	0,024	0,040	-0,016	-0,009	0,052
	p	0,936	0,863	0,775	0,907	0,950	0,705
Toplam Kanama Miktarı(ml/kg)	r	-0,083	-0,012	-0,174	0,008	0,004	-0,071
	p	0,548	0,930	0,205	0,951	0,974	0,606
Toplam Verilen Volüm Miktarı (ml/kg)	r	-0,053	-0,071	-0,050	0,030	0,035	-0,004
	p	0,699	0,606	0,719	0,828	0,799	0,977
Kristaloid Miktarı (ml/kg)	r	-0,081	-0,109	0,078	0,055	0,092	0,045
	p	0,557	0,427	0,571	0,689	0,505	0,746
Kolloid Miktarı (ml/kg)	r	0,050	0,018	-0,158	-0,023	-0,062	-0,152
	p	0,715	0,896	0,249	0,869	0,654	0,267
ERT(ml/kg)	r	-0,082	-0,037	-0,168	0,014	-0,001	0,088
	p	0,552	0,790	0,220	0,919	0,994	0,523
Anestezi Süresi (dk)	r	-0,179	-0,201	-0,009	0,216	0,180	0,049
	p	0,190	0,141	0,947	0,113	0,189	0,722
Operasyon Süresi (dk)	r	-0,191	-0,206	0,006	0,227	0,191	0,045
	p	0,162	0,132	0,965	0,096	0,162	0,742

Pearson / spearman korelasyon

Pz bazal ile postoperatif 0.saat/ postoperatif 24. saat α açısı, Lys 30 değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu. INR bazal değeri ile postoperatif 0.saat/ postoperatif 24. saat α açısı değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu. Toplam kanama miktarı ile postoperatif 0.saat/ postoperatif 24. saat MA değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu. Toplam verilen volüme miktarı ile postoperatif 0.saat / postoperatif 24. saat MA değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. Kristaloid miktarı ile postoperatif 0.saat / postoperatif 24. saat MA değişim miktarı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu. (Tablo 11)

Tablo 11: demografik verilerin, preoperatif değerlerin ve perioperatif kaydedilen verilerin postoperatif 0.saat /postoperatif 24.saat değişimi

		Postoperatif / Postoperatif 24. Saat Değişim Miktarı					
		R (dk)	K (dk)	MA (mm)	α Açısı ($^{\circ}$)	Cl	Lys 30(%)
Yaş	r	0,010	-0,115	-0,123	0,072	0,006	0,184
	p	0,941	0,405	0,370	0,600	0,966	0,179
Kilo(kg)	r	-0,234	-0,157	0,135	0,145	0,209	0,160
	p	0,086	0,252	0,326	0,291	0,127	0,244
Boy(cm)	r	-0,061	0,077	-0,016	-0,035	-0,003	0,009
	p	0,660	0,577	0,908	0,800	0,985	0,949
BMI	r	-0,189	-0,225	0,159	0,174	0,218	0,171
	p	0,168	0,099	0,246	0,204	0,110	0,212
Hemoglobin Bazal	r	-0,006	0,005	-0,032	-0,024	-0,013	-0,201
	p	0,965	0,972	0,815	0,860	0,927	0,142
Htc Bazal	r	-0,066	-0,046	-0,039	0,035	0,040	-0,130
	p	0,634	0,740	0,779	0,798	0,774	0,345
Plt Bazal	r	-0,111	-0,105	-0,030	0,163	0,108	0,001
	p	0,418	0,446	0,829	0,234	0,431	0,991
Pz Bazal	r	0,141	0,235	0,071	-0,284	-0,167	-0,327
	p	0,310	0,087	0,611	0,038	0,228	0,016
APTz Bazal	r	-0,015	0,077	0,167	0,011	0,044	0,007
	p	0,912	0,581	0,226	0,936	0,751	0,960
INR Bazal	r	0,216	0,218	0,077	-0,334	-0,205	-0,165
	p	0,113	0,110	0,577	0,013	0,133	0,228
Fibrinojen	r	0,014	0,074	-0,187	-0,041	-0,080	-0,076
	p	0,922	0,604	0,184	0,771	0,571	0,593
En Düşük sıcaklık	r	-0,080	-0,265	0,293	0,188	0,225	0,033
	p	0,561	0,050	0,030	0,169	0,099	0,813
Perop En Düşük Hemotokrit	r	-0,092	-0,097	0,170	0,034	0,117	-0,167
	p	0,504	0,482	0,215	0,807	0,393	0,224
Toplam Kanama Miktarı(ml/kg)	r	0,008	0,072	-0,344	0,060	-0,105	0,003
	p	0,957	0,601	0,010	0,661	0,445	0,981
Toplam Verilen Volüm Miktarı (ml/kg)	r	0,160	0,184	0,325	-0,084	-0,229	0,107
	p	0,245	0,178	0,015	0,541	0,093	0,436
Kristaloid Miktarı (ml/kg)	r	0,090	0,156	-0,234	-0,025	-0,168	0,087
	p	0,512	0,257	0,036	0,854	0,220	0,530
Kolloid Miktarı (ml/kg)	r	0,241	0,170	-0,233	-0,151	-0,249	0,072
	p	0,077	0,215	0,087	0,272	0,067	0,601
ERT(ml/kg)	r	0,071	0,107	-0,260	-0,059	-0,142	0,109
	p	0,607	0,436	0,055	0,669	0,299	0,428
Anestezi Süresi (dk)	r	0,051	0,020	-0,179	0,061	-0,069	0,132
	p	0,711	0,884	0,192	0,657	0,618	0,337
Operasyon Süresi (dk)	r	0,045	0,024	-0,156	0,053	-0,064	0,140
	p	0,745	0,863	0,256	0,699	0,643	0,307

Pearson / spearman korelasyon

Kadın ve erkek hastalarda R, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Kadın ve erkek hastalarda K, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Kadın ve erkek hastalarda MA preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Kadın ve erkek hastalarda α açısı preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Kadın ve erkek hastalarda CI değeri preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Kadın ve erkek hastalarda Lys 30 preoperatif / postoperatif 24. Saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Ancak kadınlarda, preoperatife göre, postoperatif 0.saat Lys 30(%) anlamlı olarak azalmıştır.

Tablo 12: TEG parametrelerinin değişiminin kadın ve erkekler arasında karşılaştırılması

		Erkek	Kadın	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
R (dk)	Preoperatif / Postoperatif	-0,44 ± 2,13	0,02 ± 2,38	0,382
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,06 ± 2,07	0,28 ± 1,77	0,534
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	0,33 ± 1,35	0,16 ± 2,42	0,473
K (dk)	Preoperatif / Postoperatif	-0,56 ± 1,97	0,55 ± 2,33	0,205
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,59 ± 1,80	-0,07 ± 1,12	0,467
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,05 ± 0,83	-0,72 ± 2,20	0,972
MA (mm)	Preoperatif / Postoperatif	1,91 ± 7,35	-2,68 ± 9,74	0,130
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	4,55 ± 8,55	0,57 ± 4,89	0,128
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	2,41 ± 4,52	3,69 ± 9,20	0,993
α Açısı (°)	Preoperatif / Postoperatif	3,70 ± 13,53	-0,40 ± 15,88	0,418
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	3,07 ± 15,17	2,24 ± 10,99	0,773
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,09 ± 7,87	3,37 ± 12,77	0,965
CI	Preoperatif / Postoperatif	0,95 ± 3,63	-0,54 ± 4,19	0,374
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	0,98 ± 3,79	0,11 ± 2,47	0,512
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	0,09 ± 1,91	0,85 ± 3,89	0,517
Lys 30(%)	Preoperatif / Postoperatif	0,10 ± 0,78	-0,69 ± 1,35	0,017
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	0,01 ± 0,83	-0,66 ± 1,38	0,191
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,09 ± 0,92	0,05 ± 0,83	0,502

Mann-whitney u test

Kranial ve spinal cerrahi olan hastalarda R, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Kranial ve spinal cerrahi olan hastalarda K, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Kranial ve spinal cerrahi olan hastalarda MA preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Kranial ve spinal cerrahi olan hastalarda α açısı preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Kranial ve spinal cerrahi olan hastalarda CI, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Kranial ve spinal cerrahi olan hastalarda Lys preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 13: TEG parametrelerinin değişiminin cerrahi bölgeye göre karşılaştırılması

		Cerrahi Bölge		p
		Kranial	Spinal	
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
R (dk)	Preoperatif/ postoperatif	-0,26 ± 2,63	-0,05 ± 1,92	0,427
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	0,07 ± 2,04	0,25 ± 1,73	0,743
	Postoperatif/ postoperatif 24.saat	0,27 ± 2,41	0,18 ± 1,74	0,625
K (dk)	Preoperatif/ postoperatif	0,13 ± 2,68	0,13 ± 1,77	0,518
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	-0,44 ± 1,54	-0,08 ± 1,28	0,225
	Postoperatif/ postoperatif 24.saat	-0,64 ± 2,48	-0,31 ± 0,89	0,736
MA (mm)	Preoperatif/ postoperatif	-1,38 ± 9,08	-0,49 ± 9,29	0,680
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	1,89 ± 6,01	2,14 ± 7,35	0,762
	Postoperatif/ postoperatif 24.saat	3,34 ± 8,19	3,10 ± 7,56	0,768
α Açısı (°)	Preoperatif/ postoperatif	1,74 ± 17,05	0,56 ± 13,01	0,663
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	4,00 ± 13,29	1,13 ± 11,84	0,414
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	2,80 ± 13,88	1,45 ± 8,25	0,827
CI	Preoperatif/ postoperatif	0,14 ± 4,55	-0,08 ± 3,49	0,514
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	0,69 ± 3,12	0,17 ± 2,94	0,469
	Postoperatif/ postoperatif 24.saat	0,66 ± 4,08	0,50 ± 2,42	0,550
Lys 30(%)	Preoperatif/ postoperatif	-0,54 ± 1,15	-0,24 ± 1,29	0,239
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	-0,66 ± 1,25	-0,18 ± 1,21	0,140
	Preoperatif/ postoperatif 24.saat	-0,08 ± 0,82	0,07 ± 0,91	0,465

Mann-whitney u test

Kolloid dağılımına göre R preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Kolloid dağılımına göre K , preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Kolloid dağılımına göre MA, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Kolloid dağılımına göre α açısı, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Kolloid dağılımına göre Cl, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Kolloid dağılımına göre Lys 30 preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: TEG parametrelerinin değişiminin kolloid kullanımına göre karşılaştırılması

		Kolloid Tipi			p
		Yok	%4 jelatin solüsyonu	%6 HES	
		Ort. \pm s.s.	Ort. \pm s.s.	Ort. \pm s.s.	
R (dk)	Preoperatif / Postoperatif	0,34 \pm 2,32	-0,65 \pm 2,59	-0,48 \pm 1,48	0,427
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	0,19 \pm 2,02	0,26 \pm 1,93	-0,05 \pm 1,56	0,743
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,14 \pm 1,97	0,69 \pm 2,70	0,43 \pm 1,19	0,625
K (dk)	Preoperatif / Postoperatif	0,57 \pm 2,79	-0,32 \pm 1,93	-0,16 \pm 0,95	0,518
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,18 \pm 1,74	-0,49 \pm 0,92	-0,13 \pm 1,15	0,225
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,75 \pm 2,01	-0,39 \pm 2,16	0,03 \pm 0,55	0,736
MA (mm)	Preoperatif / Postoperatif	-2,12 \pm 10,42	1,32 \pm 7,99	-1,83 \pm 7,53	0,680
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	2,57 \pm 7,78	1,30 \pm 4,45	1,72 \pm 6,83	0,762
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	4,70 \pm 8,75	0,48 \pm 6,86	3,55 \pm 6,12	0,768
α Açısı ($^{\circ}$)	Preoperatif / Postoperatif	-1,63 \pm 17,62	4,56 \pm 13,64	2,03 \pm 9,73	0,663
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	1,96 \pm 14,84	4,20 \pm 8,94	1,63 \pm 11,69	0,414
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	3,59 \pm 11,79	1,49 \pm 13,33	-0,39 \pm 6,42	0,827
Cl	Preoperatif / Postoperatif	-0,88 \pm 4,53	1,09 \pm 3,91	0,38 \pm 2,46	0,514
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	0,35 \pm 3,51	0,55 \pm 2,48	0,42 \pm 2,68	0,469
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	1,23 \pm 3,40	-0,12 \pm 3,97	0,03 \pm 1,73	0,550
Lys 30(%)	Preoperatif / Postoperatif	0,01 \pm 1,01	-0,84 \pm 1,18	-0,57 \pm 1,51	0,239
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,12 \pm 0,88	-0,86 \pm 1,47	-0,48 \pm 1,50	0,140
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,13 \pm 1,06	0,14 \pm 0,72	0,09 \pm 0,47	0,465

Kruskal-wallis

ERT replasmanı yapılıp yapılmamasına göre R, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

ERT replasmanı yapılıp yapılmamasına göre K , preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

ERT replasmanı yapılıp yapılmamasına göre MA, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. Saat, değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. ERT replasmanı yapılmayan grupta postoperatif 24.saat MA, postoperatif 0.saatteki değere göre artmış iken ;ERT replasmanı yapılan grupta anlamlı olarak MA düşmüştür ($p < 0,05$). (Tablo 15)

ERT replasmanı yapılıp yapılmamasına göre α açısı, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat / postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

ERT replasmanı yapılıp yapılmamasına göre Cl, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

ERT replasmanı yapılıp yapılmamasına göre Lys 30, preoperatif / postoperatif 0.saat, preoperatif / postoperatif 24. saat, postoperatif 0.saat/ postoperatif 24.saat değişimi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Tablo 15: TEG parametrelerinin değişiminin ERT replasmanına göre karşılaştırılması

		ERT replasmanı		p
		yapılmayan	yapılan	
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
R (dk)	Preoperatif / Postoperatif	0,02 ± 2,35	-0,90 ± 1,89	0,231
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	0,19 ± 1,99	0,02 ± 1,36	0,784
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	0,05 ± 2,18	0,92 ± 1,50	0,218
K (dk)	Preoperatif / Postoperatif	0,32 ± 2,37	-0,67 ± 1,44	0,153
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,19 ± 1,52	0,54 ± 0,80	0,234
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,63 ± 1,98	0,14 ± 0,94	0,382
MA (mm)	Preoperatif / Postoperatif	-1,93 ± 9,07	3,34 ± 8,40	0,084
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	2,09 ± 6,94	1,71 ± 5,71	0,866
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	4,43 ± 7,66	-1,63 ± 6,66	0,020
α Açısı (°)	Preoperatif / Postoperatif	0,25 ± 15,38	5,00 ± 13,49	0,350
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	2,13 ± 13,45	4,17 ± 8,18	0,633
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	2,85 ± 11,66	-0,83 ± 9,53	0,339
Cl	Preoperatif / Postoperatif	-0,35 ± 4,15	1,64 ± 3,04	0,142
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	0,35 ± 3,24	0,71 ± 1,96	0,729
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	0,95 ± 3,48	-0,93 ± 2,01	0,092
Lys 30(%)	Preoperatif / Postoperatif	-0,41 ± 1,32	-0,31 ± 0,67	0,814
	Preoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,51 ± 1,21	-0,03 ± 1,34	0,251
	Postoperatif / Postoperatif 24.saat	-0,07 ± 0,87	0,28 ± 0,81	0,225

Kruskal-wallis

TARTIŞMA

Koagülasyon birçok faktörden etkilenebilir. Buna yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre istatistiksel olarak yaş faktörünün preoperatif ve postoperatif 0.saat MA değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği yani yaşın artışıyla pıhtının elastikiyetinin arttığı sonucuna vardık. Aynı zamanda yaş ile beraber preoperatif ve postoperatif 24.saat CI değerlerine göre hiperkoagülabilité geliştiğini saptadık. Buna benzer şekilde Kwok F. J. Ng'nin TEG kullanarak yaptığı bir çalışmada fraktür nedeniyle fiksasyon uygulanan elektif ortopedik cerrahi olgularında yaşla beraber TEG'de R_t , K_t , MA, ve α açısındaki değişime göre hiperkoagülasyon geliştiğini bildirmektedirler. Bu sonucun fibrinojen, faktör VII, VIII, IX, trombin konsantrasyonundaki artış ve antitrombin III aktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceğini belirtmektedirler¹⁵. Bizim çalışmamızda sadece MA ve CI değerlerindeki değişim saptanmasının nedeni çalışmanın 18-65 yaşları arasında sınırlandırılmış olması olabilir. Kadir R.A. ve ark. kadınlarda yaş, etnik köken, menstrüel siklus ve kombine oral kontraseptif ilaçların etkilerini inceledikleri çalışmada, von Willebrand faktör aktivitesinin yaşla beraber artışının hiperkoagülasyonla güçlü bir ilişki içinde olduğunu belirtmişlerdir¹⁶. Bu çalışmanın dezavantajı, çalışmanın sadece kadınlar üzerinde yapılmış olmasıdır. Sucker C. ve arkadaşlarının bir çalışmasında da, yaşla beraber pıhtı oluşum zamanlarının kıaldığı, pıhtı genliğinin (amplitüd) arttığı, pıhtı oluşum hızının arttığı (geniş α açısı) bildirilmektedir¹⁷. Ancak bu çalışmada Rotasyon Tromboelastografi (ROTEM) kullanılmışken biz TEG kullandık.

Çalışmamızda kadınlarda, postoperatif 0.saat Lys 30(%) değerleri preoperatife göre, anlamlı olarak düşmüştür. Sucker C. ve arkadaşları kadınların erkeklere göre daha protrombotik hemostatik profili olduğunu görmüşler ve bunun hormonal farklılıklara bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir¹⁷. Gorton ve ark. TEG ile yaptıkları bir çalışmada kadınların erkeklere göre pıhtılaşmaya daha fazla meyilli olduğunu göstermişlerdir. Bunun kadın seksüel hormonlarının etkisine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir¹⁴. Wilfried W. H. Roeloffzen ve ark yaptıkları çalışmada kadınlarda erkeklere göre hiperkoagülasyonun anlamlı olarak daha fazla olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada her iki cinste de yaşla birlikte hiperkoagülopati geliştiğini göstermişlerdir¹⁸.

Takiplerimizdeki en düşük sıcaklık değerleri incelendiğinde, sıcaklık değerleri düştükçe, postoperatif 0.saat MA değerlerinde preoperatife göre anlamlı bir artış saptanmıştır. Ancak sıcaklık düştükçe postoperatif 24.saat MA değerlerinde, postoperatif 0.saat MA değerlerine göre azalma tespit edilmiştir. Bu, hipotermimin peroperatif erken dönemde hiperkoagülasyona meyil yarattığı, ancak geç dönemde hipokoagülasyona neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Hushan ve ark. çalışmalarında hipotermi ile trombosit agregasyonunun azaldığını göstermişlerdir. Hipotermik grupta reaksiyon ve koagülasyon süresinin uzadığını, MA ve α açısı değerlerinin düştüğünü tespit etmişlerdir¹⁹. Wenjun Zhou Martini domuzlarda yaptığı bir incelemede normotermik grupta takiplerde TEG değerlerinde değişme görmemiş, ancak hipotermik grupta bazal değere göre R değerinde uzama ve α açısında azalma, MA ve Lys 30 değerinde değişiklik bulunmadığını bildirmektedir²⁰. Taggart ve ark. köpekler üzerinde hipotermimin in vitro etkisini TEG ile değerlendirmişler ve 30°C altında K_t'de uzama, α açısında azalma saptamışlar, ancak MA ve R_t'de anlamlı değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı 27-42° C gibi geniş bir sıcaklık aralığında ve köpekler üzerinde yapılmasıdır²¹.

Fibrinojen koagülasyonda önemli bir faktördür. Çalışmamızda fibrinojen değerleri azaldıkça preoperatif ve postoperatif 0.saat R 'de uzama görülmektedir. Bu da fibrinojenin koagülasyonun başlangıç aşamasında önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca fibrinojen miktarındaki artış ile postopratif 0.saat ve postoperatif 24.saat CI değerinde preoperatife göre artış görülmüştür. Fibrinojen miktarındaki azalma hipokoagülasyon lehinedir.

Martini J. ve ark. yaptığı bir çalışmada 42 domuz üzerinde HES ile %60'lık bir hemodilüsyon sağlanmış, sonrasında kemik ve karaciğer travması yaratılmış ve 6 farklı saatte fibrinojen verilerek, pıhtı formasyonları incelenmiştir. Pıhtı kalitesindeki en çok azalma, hemodilüsyona bağlı gelişirken, fibrinojen verildikten sonra normal değerlere geldiği görülmüştür²².

Winstedt D. ve ark. 10 tane gönüllü üzerinde hipotermi sağlandıktan sonra HES kullanılarak, %33' lük dilüsyon elde edilerek, fibrinojen ve faktör 13 eklenerek bunların koagülasyona etkilerini incelemişler. Dilüsyon ve hipotermi sonrası koagülasyon zamanının belirgin olarak uzadığını bildirmişlerdir. Daha sonra fibrinojen

ve faktör 13 eklediklerinde, bunların aditif etki göstererek koagülasyon zamanını normale getirdiğini göstermişlerdir²³.

Fries D. ve ark. in vitro olarak yaptıkları bir çalışmada %60 ringer laktat, %4 jelatin solüsyonu veya %6 HES ile dilüsyon sağlamışlar. %60 dilüsyonda pıhtılaşma zamanının uzadığını, pıhtı gerginliğinin azaldığını bildirmektedirler. 3 farklı konsantrasyonda fibrinojen eklediklerinde(0.75, 1.5, ve 3.0 mg/ml), ekleme işlemi sonrası pıhtılaşma zamanlarının kısalmış olduğunu, pıhtı gerginliği ve fibrin polimerizasyonunun tüm gruplarda artmış olduğunu göstermişlerdir²⁴.

Wenjun Zhou Martini, domuzlar üzerinde yaptığı çalışmada hipoterminin pıhtılaşma üzerine etkisini incelemiş, hipotermi ile fibrinojende azalma ve trombin üretiminde gecikme sonucu pıhtılaşmanın bozulduğunu bildirmiştir²⁰.

Pek çok çalışmada kolloidler ve kristaloidlerle hemodilüsyon yapılarak karşılaştırmalı olarak koagülasyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir^{25_26_27_28_29_30_31_32_33_34_35}.

Çalışmamızda, beyin ve sinir cerrahisi ameliyathanesinde rutin kullanılan sıvı protokolü uygulanmıştır. 58 hastanın 27'sinde kolloid verilmemiş sadece kristaloid (İsolyte S) verilmiş olup, 19'una %4 jelatin solüsyonu, 12'sine de %6 HES replasmanı yapılmıştır. Verilen maksimum kolloid miktarı 14 ml/kg'dır. Sadece 11(%18.9) hastaya ERT replasmanı (max. 17 ml/kg) yapılmıştır. Kruskal - wallis testi kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirmede %4 jelatin solüsyonu veya %6 HES şeklinde kolloid replasmanı yapılan ve yapılmayan hastaların TEG verileri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni verilen kolloid miktarının düşük olması olabilir. Verilen kristaloid miktarı artışı ile postoperatif MA değerlerinde preoperatif değerlere göre artış saptanmıştır. Ancak postoperatif 24.saat MA değerleri, postoperatif 0.saat MA değerlerinde azalma olmuştur. Yani intraoperatif dönemde verilen kristaloidler, erken dönemde koagülasyonu hiperkoagülasyon lehine etkilerken, geç dönemde hipokoagülasyon şeklinde etkilemektedir.

Ruttman ve ark. periferik vasküler cerrahi vakalarında rejyonal anestezi altında kristaloid ve kolloidleri (HES) karşılaştıran 40 hastalık çalışmada sıvı replasmanı öncesi, sıvı yükleme sonrası, operasyon sırasında (heparin öncesi) ve

24.saat olmak üzere 4 zamanlı TEG değerlerini incelemişlerdir. Kristalooid grubunda özellikle 2. ve 3. zamanda pıhtı oluşum süresinde azalma, pıhtı kalitesinde artma saptamışlar, ancak kollooid grubunda değişim bildirmemektedirler. Postoperatif 24.saat ve bazal değerlerin karşılaştırmasında ise, her iki grupta da bir farklılık saptamamışlardır²⁷.

Ulukaya S. ve ark. 2009'da koagülasyonu normal olan 10 hastadan alınan kanlarda, in vitro koşullarda %6 HES ve %4 jelatin solüsyonu ile %0,%20,%30,%40 hemodilüsyon sağlanarak TEG verilerini incelemişlerdir. Hemodilüsyon düzeyi arttıkça K değerlerini uzamış, α açısı, MA değerlerini, HES ile jelatine göre anlamlı azalmış olarak bulmuşlardır²⁵. Ancak yazarlar daha geniş hasta grubunda ve in vivo çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmektedirler.

Stephanie B. Jones ve ark. genel anestezi altında radikal prostatektomi uygulanan 40 vakalık çalışmada ringer laktat, %5 Albumin, %6 dextran 70, %6 HES ile akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) sağladıkları 4 ayrı grupta preoperatif ve postoperatif koagülasyonu TEG ile değerlendirmişlerdir. Dextran ve HES grubunda postoperatif MA değerlerinde, preoperatife göre ve ayrıca dextran grubunda α açısında bazal değere göre anlamlı azalma görülmüştür. Ringer laktat grubunda, α açısının arttığı görülmüştür. Ringer laktat ve albumin grubunda ANH öncesi TEG değerlerinde gözlenen etki koagülasyonda azalma iken cerrahi stresle birlikte ANH sonrasında koagülasyonda artma saptanmıştır. Ringer laktat grubuna göre HES grubunun koagülasyonu azalttığı, TEG'de MA değerlerinin düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada hasta grubunun sadece erkek oluşu normal popülasyona göre bir dezavantaj oluşturmaktadır²⁸.

Ruttmann ve ark. 1998'de izotonik ve HES ile hemodilüsyonun in vivo olarak koagülasyona etkisini incelemişlerdir. İzotonik solüsyonların, TEG'de R ve K değerlerini kısalttığı, α açısını ve MA değerini arttırdığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın aksine, HES grubunda MA 'da azalma görülürken yine bizim çalışmamızı destekler nitelikte diğer TEG değerlerinde değişim saptamamışlardır. MA'daki bu azalma HES grubundaki fazla hemodilüsyona bağlı olabilir²⁹.

Egli ve ark. yaptığı in vitro hemodilüsyon çalışmasında normal salinin koagülasyonu arttırdığını, Albumin, jelatin solüsyonu ve özellikle HES'in koagülasyonu azalttığını gözlemişlerdir³⁰.

Cerrahi sırasındaki kanamanın koagülasyona etkisi çalışmamızda, kanama miktarı arttıkça postoperatif 0.saat ve postoperatif 24.saatteki MA değerlerinde azalmayla kendini göstermektedir. Yani ilerleyen kanamanın pıhtının elastikiyetini azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Bu sonucun kan kaybıyla beraber trombositlerin de kaybına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Kenneth J. Tuman ve ark. tarafından 87 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kan kaybının koagülasyona etkisi araştırılmıştır. Genel anestezi altında cerrahi geçiren hastalarda farklı zamanlarda TEG ile incelenen kan örneklerine göre ilerleyici kan kaybının koagülasyonu arttırdığını belirtmişlerdir³⁶.

İzole kan kaybının koagülasyon ve benzeri parametrelere etkisini araştırmak her zaman mümkün olmayabilir. Çünkü çoğu acil servis birimlerinde travma ile gelen hastanın ne kadar kan kaybettiği tam olarak bilinmemektedir. Travma veya benzeri stres durumlarının yarattığı ek faktörler vardır. Cerrahi sırasında da kanayan bir hastaya her hangi bir sıvı replasmanı yapmamak mümkün olmayacağı için izole kan kaybının koagülasyona etkisini araştırmak zordur. Ruttmann ve ark.'nın, kan donörleri üzerinde yaptığı çalışma değerlidir. 1 ünite kan alınması sonrasında donörlerden belli aralıklarla alınan kan örnekleri TEG'de incelenmiş, kanın alınmasından hemen sonra alınan kanda R_t kısalırken, 1. saatte normal değerlere dönmüş, sonrasında da değişmemiştir³⁷.

Çalışmamızda hastaların yaklaşık %19'una ERT replasmanı yapılmıştır. TEG verileri incelendiğinde, ERT replasmanı yapılmayan hastaların, postoperatif 24.saat MA değerleri, postoperatif 0.saat değere göre artmış iken, ERT replasmanı yapılan grupta anlamlı olarak MA düşmüştür (p<0,05). Bu da transfüzyon sonrası hipokoagülopati geliştiğini göstermektedir. Christoph R. Kaufmann, ve ark. travma vakalarında yaptığı bir çalışmada transfüzyon sonrası TEG verilerinde hipokoagülasyon saptamışlardır³⁸.

SONUÇ

Çalışmamızda 18-65 yaşları arasında beyin ve omurga cerrahisi uygulanan 58 vakada koagülasyonu etkileyen faktörleri araştırdık. Elde ettiğimiz veriler ışığında yaşın artmasıyla pıhtılaşmaya eğilimin arttığını ve kadınlarda postoperatif 0.saat TEG verilerinin, bazal değerlere göre fibrinolizin azalması yönünde olduğunu saptadık.

Hemen hemen hiçbir çalışmada kanama ve koagülasyon ilişkisi net olarak ortaya konmamakla birlikte, biz çalışmamızda kanama miktarı artışıyla pıhtının gerginliğinde ve kalitesinde azalma geliştiği sonucuna vardık.

Verilen kristaloid, kolloidler ile oluşan hemodilüsyona bağlı koagülasyonun etkilendiğini belirten birçok çalışma mevcuttur. Bunlar arasında koagülasyonun fibrinojenin azalmasına bağlı olarak etkilendiğini belirten çalışmalar vardır. Çalışmamızda, hem kolloid (%6HES ; %4 jelatinli solüsyon) verilen ve verilmeyen gruplar arasında, hem de kolloid verilen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Fark saptanmamasının nedeni kolloidler ile yüzde olarak yeteri kadar hemodilüsyon sağlanmaması olabilir. Çalışmamızda kolloid verilen hastalar içinde verilen en yüksek miktar 14ml/kg olmuştur. Kolloidlerin koagülasyon üzerindeki etkileri genellikle daha yüksek volümlerde görülmektedir. Çoğu çalışmada hemodilüsyon yüzde olarak ifade edilip kolloidlerin etkisinin yaklaşık olarak %20 hemodilüsyon sonrası anlamlı hale geldiği, %40 gibi değerlerde de belirgin bir fark olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak kolloidler yüksek miktarlarda verilmediği sürece cerrahi sırasında güvenle kullanılabilirler.

ERT replasmanı ve koagülasyon ilişkisi incelendiğinde verilen ERT miktarı ile TEG parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ERT replasmanı yapılan vakaların sadece postoperatif 24.saat MA değerinde, postoperatif 0.saat MA'ya göre anlamlı azalma saptanmıştır. Sonuç olarak, anestezi yönetimi sırasında koagülasyonu etkileyen faktörler düşünülerek, gerekli sıvı ve kan replasmanı planlanmalı, gereksiz kan ve kan ürünleri kullanımından kaçınılmalıdır.

Peroperatif takip boyunca derin hipotermi oluşmamasına özen gösterildi. Tespit edilen en düşük sıcaklık 34,5°C oldu. Buna rağmen preoperatif-postoperatif 0.saat MA değişimi arasında negatif korelasyon saptandı. Peroperatif MA değeri

değişimi, hiperkoagölasyon lehine değerlendirildi. Hipoterminin koagölasyonu etkilediği sonucuna vararak, hastaların peroperatif hipotermiden korunması gerektiğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Travma, cerrahi, genel anestezi yöntemleri ve kalıtsal ya da spontan hastalıklar hemoraji ya da tromboza yol açarak, koagülasyon sistemi üzerinde değişikliğe neden olabilmektedir. Koagülopatinin mekanizması ve koagülasyon testlerinin rolü günümüzde yetersiz bulunduğu için yeni arayışlar gerekmektedir. Tromboelastografi, hemostatik süreç sırasında, pıhtının visko elastik değişikliklerini ölçerek koagülasyon kaskadını gerçek zamanlı işlevsel değerlendirmeyi sağlar. Tromboelastografi, ilk kez 50 yıl önce tanımlanmıştır.

Bu çalışmada beyin ve omurga cerrahisi vakalarında standart monitörizasyon ve standart genel anestezi altında perioperatif koagülasyonu etkileyen faktörleri ve koagülasyon durumunda değişiklik olup olmadığını Tromboelastografiyi kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Etik kurul onayı alındıktan sonra 2012 yılında, prospektif olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ameliyathanesinde 18-65 yaş arasında elektif beyin veya omurga cerrahisi uygulanan ASA I-III 58 hasta çalışmaya alındı. Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği, hemorajik diatez, pıhtılaşma bozukluğu olan, antikoagülan tedavi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara perioperatif hemodinamik izlem yapıldı. 4;2;1 kuralına göre öncelikle krsitaloid (İsolyte S) ile sıvı replasmanı uygulandı. İlk 500 ml hemorajide hematokrit kontrolü yapıldı. Hct değeri %35'in altında ise öncelikle (maksimum dozu) 20 ml/kg olacak şekilde kolloid sıvı, %30'un altında ise 10 ml/kg kan transfüzyonu ile replasman yapıldı. Kolloid seçiminde rastgele yöntem kullanıldı. Hematokrit değeri normal ve hemodinamik parametreler normal değerlerde seyrettiğinde kolloid replasmanı sonlandırıldı. 1000 ml ve üzeri hemorajide ve/veya Hct değeri %30'un altında ise kan transfüzyonu uygulandı. Kan transfüzyonu sonrasında kontrol Hct değeri görüldü. Hastalardan operasyon başlamadan önce, operasyon bitiminde ve postoperatif 24.saatte Tromboelastografi değerlendirmesi için 1'er ml 3 kez venöz kan alındı. Sitratlı tüplere alınan kanlar daha sonra kaolinli tüplere aktarıldı. Kalsiyum ilavesi yapıldıktan sonra Tromboelastografi cihazında çalışıldı.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre çalışmamızda gerek kolloid verilen ve verilmeyen hastalar arasında, gerekse kolloid verilenler arasında (jelatin solüsyonu–HES solüsyonu) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Fark saptanmamasının nedeni kolloidler ile yeteri kadar hemodilüsyon sağlanmamış olmasını düşünmekteyiz. Çalışmamızda kolloid verilen hastalar içinde verilen en yüksek miktar 14ml/kg olmuştur. Kolloidlerin koagülasyon üzerindeki etkileri genellikle daha yüksek volümlerde görülmektedir. Sonuç olarak kolloidler yüksek miktarlarda kullanılmadığı sürece cerrahi sırasında güvenle kullanılabileceği görüşündeyiz.

Hipotermimin de koagülasyonu etkilediği sonucuna vararak, hastaların peroperatif hipotermiden korunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, anestezi yönetimi sırasında koagülasyonu etkileyen faktörler düşünülerek, gerekli sıvı ve kan replasmanı planlanmalı, gereksiz kan ve kan ürünleri kullanımından kaçınılmalıdır.

EKLER

EK-1

Beyin ve omurga cerrahisinde koagülasyon durumunun değerlendirilmesi (hasta bilgi formu)

Hasta adı/soyadı:

vaka no:

protokol no:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet: E / K (menstrüel durumu.....)

Kilo:

Boy:

Kan grubu:

ASA: I / II / III Yandaş hastalıkları:

Sigara:

Alkol:

Kullandığı ilaçlar:

PREOPERATİF DEĞERLER		Cerrahi bölge:	
Hemoglobin		(kranial/Servikal/torakal/lomber)	
Hematokrit		Cerrahi Pozisyonu:	
Trombosit sayısı		(supine/prone/oturur)	
Pz		Cerrahi yaklaşımı:	
APTz		(Anterior/posterior)	
INR		Kaç seviye:	
Fibrinojen		Enstrümantasyon kullanımı:	

Beyin ve omurga cerrahisinde koagülasyon durumunun değerlendirilmesi(intraoperatif hasta takip formu)

Hasta adı/soyadı:

vaka no:

Protokol no:

Tarih:

İndüksiyon: Atropin, Tiyopental....., Fentanyl....., Roküronyum.....

anestezi süresi

İdame:Desfluran....., Remifentanyl.....inf.

operasyon süresi:

dakika	preop	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	120	150	180	210	240	270	300		
KAH/dk																													
Sis KB																													
Diy KB																													
Ort KB																													
etCO2																													
SpO2																													
Isı																													
İdrar																													
Hct																													
Kanama miktarı																													
Kristaloid																													
Kolloid																													
Kullanılan kan ürünleri																													
VK Ajan kullanımı																													

Beyin ve omurga cerrahisinde hastaların koagülasyon durumunun değerlendirilmesi (Olgu TEG ölçüm değerleri)

Hasta adı/soyadı:

TEG ölçümleri	Operasyon öncesi	Operasyon sonunda	Operasyondan 24 saat sonra
Reaksiyon zamanı (dakika)			
Koagülasyon zamanı (dakika)			
Maksimum amplitüd (mm)			
α açısı (°)			
CI (koagülasyon indeksi)			
Lys 30(%)			

EK-2**KOLLOİD RANDOMİZASYON ŞEMASI**

OLGU NO	SEÇİLECEK KOLLOİD TİPİ
1	JELATİN
2	JELATİN
3	JELATİN
4	JELATİN
5	HES
6	JELATİN
7	JELATİN
8	HES
9	JELATİN
10	HES
11	JELATİN
12	HES
13	JELATİN
14	HES
15	JELATİN
16	JELATİN
17	JELATİN
18	JELATİN
19	HES
20	HES
21	JELATİN
22	JELATİN
23	HES
24	JELATİN
25	HES
26	HES
27	JELATİN
28	HES
29	HES
30	HES
31	JELATİN
32	HES
33	HES
34	HES
35	HES

OLGU NO	SEÇİLECEK KOLLOİD TİPİ
36	HES
37	JELATİN
38	HES
39	HES
40	HES
41	HES
42	HES
43	HES
44	JELATİN
45	JELATİN
46	JELATİN
47	HES
48	JELATİN
49	JELATİN
50	JELATİN
51	JELATİN
52	HES
53	JELATİN
54	HES
55	JELATİN
56	HES
57	JELATİN
58	HES

KAYNAKLAR

- ¹ Dursun M, Tavlan A, Topal A, Erol A, Otelcioğlu Ő. İnrakraniyal Kitle Cerrahisinde Desfluran ve İzofluran Anesteziinin Hemostatik Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Tromboelastografi Yöntemi ile Değerlendirilmesi-Türk Anestezi Reanimasyon Derneği Dergisi 2008; 36(1):45-50
- ² Stoelting R.K, Miller R.D. Temel Anestezi, 5.baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara,2010;331-346.
- ³ Terese T. Horlocker, Gregory A. Nuttall, Mark B. Dekutoski, and Sandra C. Bryant. The Accuracy of Coagulation Tests During Spinal Fusion and Instrumentation (Anesth Analg 2001;93:33–8)
- ⁴ S. Scarpelini, S.G. Rhind, B. Nascimento, H. Tien, P.N. Shek, H.T. Peng, H. Huang, R. Pinto, V. Speers, M. Reis and S.B. Rizoli Normal range values for thromboelastography in healthy adult Volunteers- Braz J Med Biol Res, December 2009, Volume 42(12) 1210-1217
- ⁵ Ak K, Atalan N, Tekeli A, İşbir S, Civelek A, Emekli N, Arsan S. Tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2008; 8; (154-162)
- ⁶ Tüzüner,F. Anestezi-Yoğun Bakım-Ağrı. MN Medikal&Nobel, Ankara, 2010; 1443-1455.
- ⁷ Özcan M, Topçuoğlu P. Pıhtılaşma mekanizmaları ve vönoz tromboembolizme yaklaşım. Ortopedi ve Travmatoloji'de venöz tromboembolizm. Logos Yayıncılık 2006;11-20.
- ⁸ Yenerman M. Genel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 526-34.
- ⁹ Mitchell RN, Cotran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Cotran RS (Ed.). Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999: p.13-130.

-
- ¹⁰ Tutar E, Tokuç G, Öktem S. Hemostaz. Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2000;946-949.
- ¹¹ Goobie SM, Soriano SG, Zurakowski D, McGowan FX, Rockoff MA. Hemostatic changes in pediatric neurosurgical patients as evaluated by thrombelastograph. *Anesth Analg* 2001; 93(4):887-892.
- ¹² Kozek-Langenecker SA, et al. The effects of heparin, protamine, and heparinase 1 on platelets in vitro using whole blood flow cytometry. *Anesth Analg* 2000; 90: 808-12.
- ¹³ Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 81-90.
- ¹⁴ Gorton HJ, et al. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg* 2000; 91:1279-81.
- ¹⁵ Ng K.F.J. Changes in thrombelastograph variables associated with aging. *Anesth Analg* 2004; 99: 449-454.
- ¹⁶ Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thromb Haemost.* 1999 Nov;82(5):1456-61.
- ¹⁷ Sucker C, K Tharra, J Litmathe, RE Scharf, RB Zotz. Rotation thromboelastography (ROTEM) parameters are influenced by age, gender, and oral contraception. *Perfusion* 2011 26: 334.
- ¹⁸ Wilfried W. H. Roeloffzen, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Andre B. Mulder, Nic J. G. M. Veeger, Lotte Bosman, and Joost Th. M. de Wolf . In Normal Controls, Both Age and Gender Affect Coagulability as Measured by Thrombelastography. *Anesth Analg.* April 2010;110: 987-994.
- ¹⁹ Hushan Ao , Jon K. Moon, Masafumi Tashiro, Hidenori Terasaki. Delayed platelet dysfunction in prolonged induced canine hypothermia. *Resuscitation* 51:2001; 83–90.

-
- ²⁰ Martini Wenjun Zhou. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 ;2007: 214– 221.
- ²¹ Taggart R, Austin B, Hans E, Hogan D. In vitro evaluation of the effect of hypothermia on coagulation in dogs via thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2012 Apr;22(2):219-24.
- ²² Martini J, Maisch S, Pilshofer L, Streif W, Martini W, Fries D. Fibrinogen concentrate in dilutional coagulopathy: a dose study in pigs. *Transfusion*. 2013 May 14. 10.1111/12241.
- ²³ Winstedt D, Tynngard N, Olanders K, Schött Ulf. Free oscillation rheometry monitoring of haemodilution and hypothermia and correction with fibrinogen and factor XIII concentrates. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2013, 21:20.
- ²⁴ Fries D, Innerhofer P, Reif C, et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: An in vitro model. *Anesth Analg* 2006;102:347-51.
- ²⁵ Ulukaya S, Alper I, Balcioğlu S.T. % 6 Hidroksietil Nişasta (130/0.4) ve % 4 Süksinilli Jelâtin Solüsyonlarının Koagülasyona Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2009; 37(5):280-286.
- ²⁶ Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Mengistu A.. Influence on coagulation of a potato-derived hydroxethylstarch (HES 130/0.42) and a maize-derived hydroxethylstarch (HES 130/0.4) in patients undergoing cardiac surgery .*Br J Anaesth* 2009; 102: 191–7.
- ²⁷ Ruttman T.G, James M.F.M, Finlayson J. Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 226-30.

-
- ²⁸ Stephanie B. Jones, Charles W. Whitten, George J. Despoti and Terri G. Monk. The Influence of Crystalloid and Colloid Replacement Solutions in Acute Normovolemic Hemodilution: A Preliminary Survey of Hemostatic Markers. *Anesth Analg* 2003; 96: 363–8.
- ²⁹ Ruttman T.G, James M.F.M, 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; 80:612-616.
- ³⁰ Egli G.A, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn D.R. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997; 78:684-689.
- ³¹ Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaass A. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend®) on measures of coagulation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 722-8.
- ³² Mohamed Nagib Omar, Thanaa Abo Shouk and Mohamed Abdel Khaleq. Activity of Blood Coagulation and Fibrinolysis During and After Hydroxyethyl Starch (HES) Colloidal Volume Replacement. *Clinical Biochemistry*, 1999. Vol. 32, No. 4, 269–274.
- ³³ Jahr Jonathan S, Weeks David L, Desai Poonam, Lim Jennifer C, Butch Anthony W, Gunther Robert, Driessen Bernd. Does OxyVita, a New-Generation Hemoglobin-Based Oxygen Carrier, or Oxyglobin Acutely Interfere With Coagulation Compared With Normal Saline or 6% Hetastarch? An Ex Vivo Thromboelastography Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*:22/ 1 (February), 2008: 34-39.
- ³⁴ Arinda C.M. Brinkman, Johannes W.A. Romijn, Lerau J.M. van Barneveld, Sjoerd Greuters, Dennis Veerhoek, Alexander B.A. Vonk, Christa Boer. Profound Effects of Cardiopulmonary Bypass Priming Solutions on the Fibrin Part of Clot Formation: An Ex Vivo Evaluation Using Rotation Thromboelastometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*:24/ 3 (June), 2010: 422-426.

-
- ³⁵ Stephen E. Dailey, Christopher B. Dysart, Daniel R. Langan, Michael J. Slye, Gregory A. Nuttall, Lisa M. Schrader, Brent A. Williams, William C. Oliver. An In Vitro Study Comparing the Effects of Hextend, Hespan, Normal Saline, and Lactated Ringer's Solution on Thrombelastography and the Activated Partial Thromboplastin Time. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 19, No 3 (June), 2005: pp 358-361.
- ³⁶ Kenneth J. Tuman, Bruce D. Spiess, Robert J. McCarthy, Anthony D. Ivankovich. Effects of Progressive Blood Loss on Coagulation as Measured by Thrombelastography. *ANESTH ANALG* 1987;66:856-63
- ³⁷ Ruttman T.G, Roche A.M, Gasson J, James M.F. The effects of a one unit blood donation on auto-haemodilution and coagulation. *Anaesth Intensive Care*. 2003 Feb;31(1):40-3.
- ³⁸ Kaufmann C.R, Dwyer K .M, Crews J.D, Dols S.J, Trask A.L. Usefulness of Thrombelastography in Assessment of Trauma Patient Coagulation. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*: April 1997 - Volume 42 - Issue 4 - pp 716-722.