



**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**TOTAL KALÇA PROTEZİ AMELİYATLARINDA  
TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASININ KANAMA VE KAN  
TRANSFÜZYONU ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Filiz ŞAŞMAZ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Menekşe OKŞAR**

**HATAY – 2020**

**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**TOTAL KALÇA PROTEZİ AMELİYATLARINDA  
TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASININ KANAMA VE KAN  
TRANSFÜZYONU ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Filiz ŞAŞMAZ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Menekşe OKŞAR**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

T.C. HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Adı: **TOTAL KALÇA PROTEZİ AMELİYATLARINDA  
TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASININ KANAMA VE KAN  
TRANSFÜZYONU ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Filiz ŞAŞMAZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Buket Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Menekşe OKŞAR

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Menekşe OKŞAR
2. Doç. Dr. Keziban Sanem ÇAKAR TURHAN
3. Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Selim ÇÖMEZ

### III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER .....	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
VI. RESİMLER LİSTESİ .....	vii
VII. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
VIII. TEŞEKKÜR.....	ix
IX. ÖZET .....	x
X. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kalça Protezi Cerrahisi.....	3
2.2. Rejyonel Anestezi.....	3
2.2.1. Spinal Anestezi .....	4
2.2.2. Fasya İliaka Kompartman Bloğu .....	13
2.3. Hemostaz .....	17
2.3.1. Vasküler Sistem .....	19
2.3.2. Trombositler.....	20
2.3.3. Plazma Kaynaklı Koagülasyon Sistemi (Sekonder Hemostaz) .....	24
2.3.4. Fibrinolitik Sistem .....	29
2.3.5. Antifibrinolitik Sistem .....	31
2.3.6. Hemostatik Mekanizmanın Laboratuvar değerlendirmesi.....	32
2.4. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu .....	35
2.4.1. Kan Bileşenleri .....	35
2.4.2. Akut Kan Kaybında Kan Transfüzyonu Önerileri .....	42
2.4.3. Kan ve Kan Ürünleri Verilmesinin Olası Riskleri.....	43
2.5. Traneksamik Asit.....	48
2.5.1. Traneksamik Asitin Tarihçesi .....	48
2.5.2. Kimyasal Yapı ve Farmakoloji .....	49

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	51
4. BULGULAR .....	55
5. TARTIŞMA .....	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	71
7. KAYNAKLAR .....	72
8. EKLER .....	94
9. ÖZGEÇMİŞ .....	97



## IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Koagülasyon Faktörleri.....	25
Tablo 2. Hastaların Cinsiyet ve ASA Dağılımları Göre Değerlendirilmesinin Gruplararası Karşılaştırılması .....	55
Tablo 3. Hastaların Yaş, Boy ve Ağırlıkları Demografik Verilerine Göre Değerlendirilmesi (Bağımsız Örneklem T testi) .....	56
Tablo 4. Hastalara İntraoperatif ve Postoperatif Döneminde Transfüzyon Durumun Değerlendirilmesi.....	57
Tablo 5. Grupların Hgb Değerlerinin Karşılaştırılması .....	57
Tablo 6. Grupların Hct Değerlerinin Karşılaştırılması .....	58
Tablo 7. Grupların Plt Değerlerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo 8. Grupların Fibrinojen Değerlerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 9. Grupların D-dimer Değerlerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 10. Grupların Plazma Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması .....	61
Tablo 11. Grupların BUN Değerlerinin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 12. Grupları Preoperatif ve Postoperatif Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	62
Tablo 13. Grupları Preoperatif ve Postoperatif Fibrinojen ve D-dimer Değerlerinin Karşılaştırılması .....	63
Tablo 14. Grupların İntraoperatif ve Postoperatif Kanama Miktarı .....	63

## V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Spinal Blok Tekniği .....	4
Şekil 2. Hemostaz Mekanizması .....	18
Şekil 3. Trombosit Organelleri.....	21
Şekil 4. Diskoid Yapıda Normal ve Pseudopot Oluşturmuş Aktive Trombosit .....	23
Şekil 5. Koagölasyon Kaskadı .....	26
Şekil 6. Fibrinoliz Mekanizması .....	30
Şekil 7. Traneksamik Asit Etki Mekanizması.....	49
Şekil 8. Saatlere Göre Gruplardaki INR Değerleri .....	59
Şekil 9. Saatlere Göre Gruplardaki aPTT Değerleri (sn).....	59



## VI. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Oturur Pozisyonda Spinal Blok Uygulaması .....	8
Resim 2. Lateral Dekübitüs Pozisyonu .....	9
Resim 3. Yüzükoyun Pozisyonu .....	9



## VII. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

<b><u>Kısaltma</u></b>	<b><u>Anlamı</u></b>
<b>ADP</b>	: Adenozin Difosfat
<b>aPTT</b>	: Aktive edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ark</b>	: Arkadaşları
<b>ASA</b>	: Amerikan Anestezi Topluluğu
<b>AT-III</b>	: Antitrombin III
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BUN</b>	: Kan Üre Azotu
<b>DİK</b>	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler Matriks
<b>FIKB</b>	: Fasya İliaka Kompartman Bloğu
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: Solunan Havadaki Fraksiyone Oksijen Oranı
<b>Gp</b>	: Glikoprotein
<b>g</b>	: Gram
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>INR</b>	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
<b>ISI</b>	: Uluslararası Hassasiyet İndeksi
<b>iv</b>	: İntravenöz
<b>Kda</b>	: Kilodalton
<b>KZ</b>	: Kanama Zamanı
<b>l</b>	: Litre
<b>LA</b>	: Lokal anestezi
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>PAF</b>	: Trombosit Aktive Edici Faktör
<b>PAI</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostoglandin I <sub>2</sub> , Prostosiklin
<b>PT</b>	: Protrombin Zamanı
<b>TA</b>	: Traneksamik Asit
<b>TAFI</b>	: Trombinle Aktive Fibrinoliz İnhibitörü
<b>TF</b>	: Doku Faktörü
<b>TFPI</b>	: Doku Faktörü Yolak İnhibitörü
<b>TM</b>	: Trombomodulin
<b>TRALI</b>	: Transfüzyon Bağlantılı Akut Akciğer Hasarı
<b>TXA<sub>2</sub></b>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
<b>vWF</b>	: Von-Willebrand Faktör

## VIII. TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince özellikle mesleki becerisi ile örnek aldığım değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Buket Çağla Özbakış Akkurt'a, her türlü konuda değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hazırlığım süresince katkılarını esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Doç.Dr. Menekşe OKŞAR'a, kliniğimizde görevli, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Prof.Dr. Selim Turhanoglu olmak üzere hocalarım,

Yıllarca beraber çalıştığım birçok anı ve bilgi tecrübelerini benimle paylaşan, bana emeği geçen değerli kıdemlilerime,

Asistanlık süresi içerisinde aynı ortamı acısıyla tatlısıyla paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma,

Zorlu mesai sürecini paylaştığım, ameliyathanede ve yoğun bakımda görevli anestezi teknikeri ve hemşire arkadaşlarıma,

Diğer kliniklerde görevli asistan dostlarıma ve hocalarım teşekkür ederim.

Ayrıca her daim destekleri yanımda olan, emek ve fedakârlıklarını esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

**Dr. Filiz ŞAŞMAZ**

## IX. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada; total kalça protezi ameliyatı planlanan hastalarda insizyondan önce uygulanacak olan traneksamik asitin (TA) kanama, kan transfüzyonu, fibrin yıkım ürünleri ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Etik kurul onayı alındıktan sonra, total kalça protezi ameliyatı geçirecek olan ASA I-III, 18-75 yaş arası 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma randomize ve çift kör olacak şekilde yürütüldü. Operasyon öncesi hastalardan hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), trombosit sayısı (Plt), INR, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zaman (aPTT), fibrinojen, D-dimer, kan üre azotu (BUN), kreatinin çalışıldı. Fasya iliaka kompartman bloğu (FİKB) ve spinal anestezi uygulandı. Cerrahi başlamadan önce Grup 1'e 30 mg/kg (max 2,5 g) TA verilirken Grup 2'ye 15 mg/kg (max 1,2 g) dozunda verildi. İntraoperatif ve postoperatif kanama miktarı kaydedildi. İntraoperatif ve postoperatif verilen kan ürünleri kaydedildi. Postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerde hastalardan tekrar kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Demografik veriler, intraoperatif ve postoperatif kan transfüzyonu, Hgb, Hct, Plt, fibrinojen, D-dimer, kreatinin, BUN bakımından gruplar arasında fark yoktu. Grup 2'deki INR sonucu diğer gruba göre daha yüksek iken Grup 1 hastalarında aPTT 6. saatte daha yüksek bulundu. Grup içi istatistiklere göre, her iki grupta da postoperatif 6. saatteki Hgb, Hct ve Plt değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi. Grup 1'in postoperatif 6. saatteki; INR ve aPTT değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi. Grup 2'nin postoperatif 6. saatteki; INR değeri preoperatife göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi.

**Sonuç:** Kalça protezi cerrahisinde kanama kontrolü sağlamada etkin olan TA'nın preoperatif 15 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında kullanımı postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki takiplerde kanama ve kan transfüzyonu miktarını her iki grupta benzer şekilde azaltmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalça protezi, traneksamik asit, kanama, kan transfüzyonu

## X. ABSTRACT

### EVALUATION OF THE ACTIVITY OF TRANEXAMIC ACID ADMINISTRATION IN TOTAL HIP ARTHROPLASTY ON BLEEDING AND BLOOD TRANSFUSION

**Background and aim:** In this study, we aimed to investigate the effects of tranexamic acid administration before incision on bleeding, blood transfusion, fibrin degradation products and renal function in patients undergoing total hip arthroplasty.

**Methods:** After obtaining ethical approval; ASA I-III, ninety patients aged between 18-75 years undergoing total hip arthroplasty were included to the study. The patients were randomly assigned. In all subjects, blood samples were taken before surgery in order to study Hgb, hct, platelet count, PT, PTT, fibrinogen, D-dimer, BUN, creatinine. Fascia iliac compartment block (FICB) and spinal anesthesia were applied to the patients. Group 1 was given 30 mg / kg (max 2.5 g) TA and Group 2 was given 15 mg / kg (max 1.2 g) before surgery. The amount of intraoperative and postoperative bleeding was recorded. Blood products given intraoperatively and postoperatively were recorded. Blood samples were taken again at 0th 1st, 2nd and 6th hours postoperatively.

**Results:** There was no difference between the groups in terms of demographic, intra-operative and postoperative blood transfusion, Hgb, Hct, Plt, fibrinogen, D-dimer, creatinine, BUN. While the INR result in group 2 was higher than the other group, aPTT was higher in Group 1 patients at 6 hours. According to intragroup statistics, Hgb, Hct and Plt values at the 6th hour in both groups were statistically lower than the preoperative values. Group 1's postoperative 6th hour; INR and aPTT values were statistically significantly higher than preoperative values. Group 2 postoperative 6th hour; The INR value was statistically significantly higher than the preoperative.

**Conclusion:** The use of TA, which is effective in providing bleeding control in hip replacement surgery, at the preoperative doses of 15 mg / kg and 30 mg / kg, decreased the amount of bleeding and blood transfusion similarly in both groups at postoperative 0, 1, 2 and 6 hours.

**Keyword:** Hip replacement surgery, tranexamic acid, bleeding, blood transfusion

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde aktif yaşam tarzı, uzun yaşam süresine sahip yaşlı insanların ağırlıklı olduğu bir nüfus mevcuttur. Bu durum beraberinde daha fazla insanın total kalça protezi cerrahisi geçirmesine sebep olmaktadır. Cerrahi sayısındaki artışla birlikte birçok işlemde kan transfüzyon ihtiyacı gerekmektedir. Yapılan literatür taramalarında transfüzyon sıklığı % 18-68 aralığında değişmektedir (1, 2). Ne yazık ki allojenik kan transfüzyonunun pek çok riskleri mevcuttur. Bu risklerin birkaçı; kan ile taşınan mikroorganizmalara maruziyet, immünolojik hadiseler, koagülopatik olayların meydana gelmesi, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ve dolaşım yüklenmesidir. Kan transfüzyonunun bu riskleri yanı sıra tromboembolik olaylar, yara iyileşmesinde gecikme, pnömoni, sepsis, akut böbrek hasarı, hastanede kalış süresinde uzama ve hatta ölüm gibi birçok olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Kanama miktarını ve gerekli kan transfüzyonunu ihtiyacını azaltmak için çeşitli farmakolojik ve teknik yöntemler geliştirilmektedir. Yapılan son yayınlarda, agresif sıvı tedavisi ve kan transfüzyonu ile resüsitasyonun, koagülopatiye sebep olduğu ve kanamayı arttırdığı görülmektedir (3). Bu sebepten, kan ve sıvı replasmanı uygulamaktansa, definitif kanama kontrolü sağlamanın daha faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajan antifibrinolitik ilaçlardır. Bu ilaçlar birçok kardiyovasküler, hepatik, ortopedik ve diğer operasyonlarda kullanılıp, aktivitesi değerlendirilmiştir (3). Antifibrinolitik ilaçlar; hemostazın korunması, kanama miktarının azaltılması ve kan transfüzyonu ihtiyacının azaltılması için kullanılırlar. Traneksamik asit (TA) uygulamasının belli ortopedik cerrahilerde kanama miktarını azalttığı gösterilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında total kalça protezi ameliyatlarında optimum TA dozu konusunda henüz bir fikir birliği yoktu. Etkin ve yan etkilerini en aza indiren dozu uygulaması konusunda sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır.

Bu çalışmada amacımız, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Araştırma Hastanesi'nde total kalça protezi ameliyatlarında cerrahiden önce verilen iki farklı doz TA'nın intraoperatif ve postoperatif altı saate kadar olan sürede kanama miktarı, kan transfüzyonu ihtiyaı üzerine etkinlik ve güvenliğini araştırmaktır. Etkin ve yan etkileri olmayan en düşük dozu bulmayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kalça Protezi Cerrahisi**

Total kalça protezi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle yaşlı popülasyonda sık uygulanan bir operasyondur. Hasta seçiminde en önemli endikasyon ağrı ve fonksiyon kaybıdır (4). Total kalça protezi ameliyatlarında ağrısız eklem hareketi sağlamak için aşınmış olan eklem yüzlerinin, metal ve polietilenden imal edilen, özel olarak tasarlanmış parçalar ile kaplanarak yapay bir eklem oluşturması amaçlanır. Tüm artroplastilerde genel amaç ağrıyı gidermek, söz konusu ekleme hareket ve işlev kazandırmak böylece hastanın hayat kalitesini arttırmaktır (5). Gerek hasta popülasyonunun yaşlı olması, ek hastalık oranlarının fazla olması morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (6). Kalça kırığında 12 aylık mortalite oranının %14-36 arasında olduğu bildirilmiştir (7).

### **2.2. Rejyonel Anestezi**

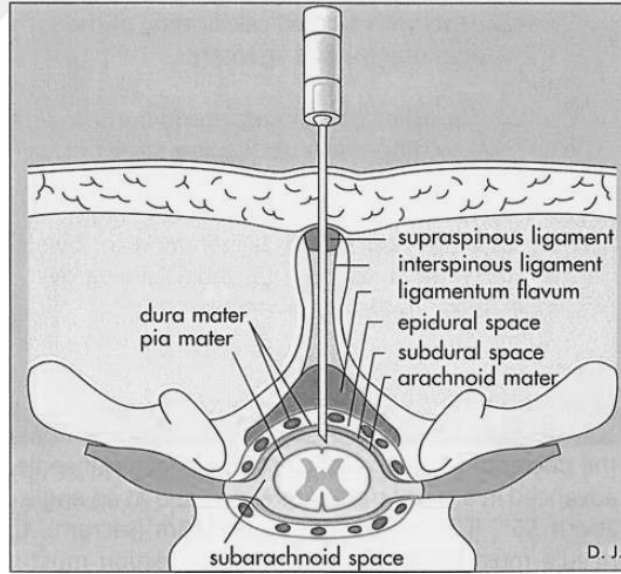
Rejyonel anestezi bilinç kaybı olmadan vücudun belirli kısımlarındaki sinir iletiminin ve ağrı duyusunun geçici bir süre ortadan kaldırılmasıdır. Kalça cerrahisi genel anestezi veya santral nöroaksiyel blokla yapılabilmektedir. Pek çok çalışmada, santral nöroaksiyel blokla genel anestezi karşılaştırıldığında kan kaybının daha az olduğu gösterilmiştir (8). Bununla birlikte nöroaksiyel anestezi ile genel anesteziye göre pulmoner komplikasyon cerrahi alan enfeksiyonu, tromboembolik olaylar, kan transfüzyonu, yoğun bakıma kabul edilme, hastanede kalış süresi açısından daha düşük oranlar gösterdiler (9). Nöroaksiyel teknikler içinde spinal, epidural, kombine spinal epidural ve kaudal anestezi sayılabilir ve uygun bir yaklaşımla son derece güvenilir olduğu ispatlanmıştır; fakat yine de komplikasyon riski vardır. Bu nedenle

uygulayıcının ilgili bölge anatomisini iyi bilmesi, kullanılan ajanların farmakolojik ve toksik dozları hakkında bilgili olması, titizlikle steril teknik kullanması ve gelişebilecek fizyolojik bozuklukları tahmin ederek hızla tedavi etmesi gerekir (10).

## 2.2.1. Spinal Anestezi

### 2.2.1.1. Giriş

Günümüzde en sık tercih edilen rejyonel anestezi tekniğidir. Spinal blok; Lokal anestezi (LA) subaraknoid boşluğa, beyin-omurilik sıvısı (BOS) içine enjeksiyonu ile gerçekleştirilir (Şekil 1). Lokal anestetik ilaç spinal sinir köklerinde sinir iletiminde geçici bloğa sebep olur. Otonomik, duyuşal ve motor sinir liflerinde paralizasyonu oluşturup sıklıkla cerrahi operasyonlarda kullanılır (11).



**Şekil 1.** Spinal Blok Tekniğı (Eti Z. Spinal blok. In: Şahin Ş (ed). Santral ve Periferik Sinir Blokları. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004. s 31-39)

### 2.2.1.2. Tarihçe

Eski bir tarihçeye sahip olup 1692 yılında Valsalva tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmada spinal kord çevresinde suya benzer bir sıvı gösterilmiştir. Cotugno 1764 yılında BOS'u tanımladı (12). 1803 tarihinde Magendie ve Charles Bell spinal sinirlerin dorsal köklerinin duyuusal iletimde görevlerini tespit ettiler.

İlk tanımlanan LA olan kokain Albert Neimann tarafından 1860 tarihinde gösterilmiş olup, Carl Koller tarafından ilk defa 1884 yılında kornea ve konjunktivada bölgesel blok amacıyla kullanılmıştır. İlerleyen zamanlarda nörolog James Leonhard Corning tarafından köpeklerde spinal analjezik etkisi göstermek amacıyla subaraknoid aralığa enjekte edilmiştir (13-15). 1889 tarihinde İngiltere'de Walter Wynter tarafından lumbal dural ponksiyon gerçekleştirildi (16). 1898 yılında spinal ve iv bölgesel nöral blokajın babası olarak tanımlanan August Bier, Quinke tarafından tanımlanan yöntemle spinal anestezi gerçekleştirdi (17). Altı hasta üzerinde %5'lik 3 ml kokaini subaraknoid boşluğa vererek oluşturduğu anestezi şekline "spinal kordun kokainizasyonu" adını verdi. İşleme bağlı gelişen bulantı ve kusma ile ilk defa postspinal baş ağrısını (PSBA) tanımlamış oldu. Dr.Bier bulduğu tekniği kendi üzerinde denemeye karar verdi. Asistanı Dr. Hildebrandt tarafından August Bier'e spinal anestezi uygulandı (18). Kokainden sonra birçok LA ajan tanımlandı. İlk olarak prokain (1905), tetrakain (1931), dibukain, lidokain (1943), mepivakain (1956) ve bupivakain (1966) anestezi de kullanılmaya başlandı (19).

Spinal iğne 1850 yıllarında Charles Gabriel Pravaz tarafından bulundu (12). Kalıcı nörolojik hasarlar meydana gelmesiyle ilgili veri bildirimleri üzerine 1950'li yıllara kadar Birleşik Krallık'ta spinal blokun popüleritesi azalmıştır. Dripps ve Vandam tarafından geniş kapsamlı bir epidemiyolojik çalışma 1950' lilerde yapılmıştır. Bu blokların asepsiye dikkat edilerek deneyimli kişilerce uygulanması durumunda ve yeni bulunan, daha güvenilir LA ilaçlar kullanılması sonucu ortaya çıkan komplikasyonların daha az olduğu tespit edilmiştir. Günümüze kadar giderek artan şekilde ortopedi, üroloji, kadın hastalıkları ve doğum gibi cerrahi bölüm operasyonlarında anestezi ve analjezi amacıyla kullanılmaktadır (20, 21).

### 2.2.1.3. Anatomi

Vertebral kolon 33 adet vertebral kemikten (7 servikal (C), 12 torakal (T), 5 lomber (L), 5 sakral (S) ve 4 koksigeal) oluşmaktadır. Bu oluşum spinal kord ve sinirleri korunmasını sağlayan vücudun destek yapısıdır.

Vertebral kemikler buldukları lokalizasyona göre yapısal değişikliklere sahiptir. Vertebral kemiklerin posteriorundaki arkuslar peşi sıra gelerek vertebral kanalı meydana getirirler. Foramen magnumdan başlayarak sakral kanala kadar uzanan bu kanal içinde spinal kord bulunur.

İntervertebral diskle ilişkili lomber vertebral kemik korpusunun posteriorunda spinöz çıkıntı, pedikül ve lamina, lateralinde transvers proces, inferior ve superiorunda bir alt ve bir üst vertebrayla eklem yapan artiküler çıkıntılar ile alt ve üst çentiklerin oluşturduğu içinden spinal sinirlerin geçtiği intervertebral foramen bulunmaktadır (8).

### Ligamentler

Kolumna vertebralis, birkaç ligamentle birbirine bağlanmış olup bu bağlar yapının esnek ve stabil olmasını sağlamaktadır. Bunlar; servikal 7 -sakrum arasında spinöz prosesleri kolumna vertebralis boyunca birleştiren supraspinöz ligament, her iki spinöz proses arasında bulunan interspinöz ligament, vertebral kanalın arkasında vertebra arkuslarını birleştiren ligamentum flavum ve vertebra korpuslarının önden ve arkadan saran anterior ve posterior longitudinal ligamentlerdir.

Spinal blok orta hattan yapılırken çeşitli ligamentlerden geçilir; intervertebral aralıktan spinal iğne ile ciltten geçtikten sonra önce zayıf dirence sahip supraspinöz ligament, daha sonra dirençli olan interspinal ligament geçilir. Bu ligament geçildikten sonra bir direnç kaybı ile karşılaşılır. Direnç kaybindan sonra en dirençli ligament olan ligamentum flavuma ulaşılır. Ligamentum flavum geçilince epidural bölgeye varılmış olunur (8).

## Spinal Kord

Erişkinde spinal kord, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında sonlanırken çocuklarda 3.lomber vertebraya kadar uzanır. Vertebral kanal içerisinde spinal kord üç adet membranla çevrelenmiştir. İlk membran spinal korda hemen yapışık olan piamaterdir. İkinci ligament avasküler olan araknoid materdir. Bu iki membran arasındaki boşlukta BOS bulunur ve içerisinde spinal sinirler mevcuttur. En dıştaki membran duramaterdir ve fibroelastik yapıya sahiptir. Araknoidmater ile duramater arasında içerisinde lenf ve kapiller damarlar bulunan bir subdural boşluk vardır. Duramater ile ligamentum flavum arasındaki epidural aralık yer almaktadır.

### 2.2.1.4. Uygulama Tekniği

Hastaya yapılacak işlem hakkında bilgi verilir ve kabul ediyorsa onamı alınır. İşlem sırasında kendisinden uygun pozisyonda beklemesi önerilir. Kan basıncı ve nabız sayısı saptanıp, yaklaşık 10 ml/kg/saatten iv sıvı infüzyonuna başlanır. Atropin ve vazopressör desteği hazırda bulundurulur. Ameliyathane masasının hastaya pozisyon verilebilmeye uygun olması gerekir. Spinal anestezi üç pozisyonda gerçekleştirilebilir;

**1-Oturur pozisyon:** En yaygın ve en kolay uygulanan pozisyon olarak bilinir. Hasta ameliyat masasının kenarına oturtulur ve ayaklarının altına bir basamak yerleştirilir. Kollarını önde çaprazlaştırarak sırtını kamburlaştırır. Gebelerde, kalça kırığı olan hastalarda veya kooperasyonu bozuk olan hasta gruplarında oturur pozisyonda yapmak uygun olmayabilir. Birçok jinekolojik ve ürolojik işlemlerde veya hiperbarik solüsyonlar kullanılacağına, özellikle obez hastalarda tercih edilir. Bu pozisyonda sedasyon uygulanmasından sakınılmalı ve hipotansiyon gelişme riski göz önünde bulundurularak gerekli önlemler alınmalıdır (Resim 1).



**Resim 1.** Oturur Pozisyonda Spinal Blok Uygulamasý

**2-Lateral dekübitüs pozisyonu:** Hastanın sırt kısmı masanın kenarına gelecek şekilde yan yatırılır. Hasta dizlerini karnına çeker, başını çenesi göğsüne değecek şekilde öne eğer ve sırtını kamburlaştırır. Bu da vertebralar arası aralığın olabildiğince açılmasına olanak verir. Hastanın başının altına yastık yerleştirilir. Kooperasyonu bozuk olan hastalar dışarıdan desteklenmelidir. Kalça kırığı olan hastalarda uygulanılabilir. Şayet hipobarik solüsyon kullanılacaksa veyahut tek taraflı bir blok arzu ediliyorsa ameliyat olacak tarafın yukarıda kalması sağlanmalıdır (Resim 2).



**Resim 2.** Lateral Dekübitüs Pozisyonu

**3-Yüzükoyun (prone) pozisyon:** Hastaya ameliyat için uygun pozisyon verildikten sonra spinal anestezi yapılır. BOS kanülden damlamaz, görülebilmesi için aspire edilmesi gerekir. Hastaya işlem sonunda tekrar pozisyon vermeye gerek kalmaz. Anorektal, sakrum ve vertebral kolonun alt bölümü ile ilgili cerrahilerde nadir olarak uygulanan bir pozisyonudur (Resim 3) (22, 23).



**Resim 3.** Yüzükoyun Pozisyonu

Günümüze kadar spinal anestezi uygulamalarında farklı teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler;

- 1- Orta hatta yaklaşım
- 2- Paramediyan lateral yaklaşım
- 3- Lumbosakral yaklaşım (Taylor tekniği)
- 4- Kontinü kateter tekniği

Bunlardan en sık kullanılan orta hattan yaklaşım tekniğidir. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra santralden periferde doğru enjeksiyon bölgesinin temizliği sağlanır ve bu bölge steril delikli bir yeşil örtü ile sınırlandırılır. Spinal anestezinin uygulanması için her iki krista iliaka posterior superiorunu birleştiren hayali çizgisel hat kullanılır. Bu hat L4'ün spinöz çıkıntısına veyahut L4-L5 arasına denk gelir. Lumbar ponksiyon sıklıkla L2-L3 veya L3-L4 vertebral aralıktan yapılır. Giriş bölgesine intrakutan ve subkutan LA enjeksiyonu yapılır (24). Spinal iğne sırasıyla; cilt, cilt altı, supraspinal ve interspinal ligamentler hissedilerek geçilir. Ligamentum flavumda bir dirençle karşılaşılır ve bu direncin ardından epidural aralığa geçilmiş olur. Beyin omurilik sıvısının serbest akışı beklenir. BOS'un renksiz, berrak olmasına dikkat edilmelidir. Berrak değilse numune alınarak işlemin yapılmasından vazgeçilir. İğne ucundan BOS geldiği görülmesinin ardından LA ilaç subaraknoid aralığa verilir. Ardından iğne geri çekilerek işlem tamamlanır. Anestezik ajanın baritesine göre hastaya farklı pozisyon verilmelidir. Yapılan spinal anestezinin sonunda seviyesi ve etkinliği pin prick testi ve Bromage skalasıyla değerlendirilir. Uygun seviyeye geldiği görüldüğünde hastaya pozisyon verilerek cerrahi işleme başlanılır (10, 24).

Orta hattan yaklaşım sırasında geçiren tabakalar (24);

- Cilt
- Cilt altı
- Ligamentum supraspinal
- Ligamentum interspinal
- Ligamentum flavum

- Dura mater
- Araknoid mater

Paramediyen yaklaşım sırasında geçiren tabakalar;

- Cilt
- Cilt altı
- Paravertebral kaslar
- Ligamentum flavum
- Dura mater
- Araknoid mater

#### 2.2.1.5. Spinal Anestezi Tipleri

**Saddle (eyer veya süvari yaması) blok:** Alt lumbal ve sakral segmentlerin bloğu sağlanır. Az miktarda (0,5-1 cc) LA ajanının oturur pozisyonda, L4-5 aralığından enjeksiyonu ve hastanın enjeksiyondan sonra en az 5 dakika oturur pozisyonda tutulması ile yapılır. Kan basıncı ve nabız hızı çok az etkilenir.

**Alçak spinal anestezi:** Alt torasik, lumbal ve sakral segmentleri tutar. Cilt anestezisi T10'u geçmez. Bunun için L2-3 düzeyinde izobarik LA ajan enjeksiyonu gerekir.

**Yüksek spinal anestezi:** T4-12, lumbal ve sakral segmentleri tutar ve cilt anestezisi T4 hizasındadır. T4 üzerinde blok gelişirse çok yüksek spinal blok (hipotansiyon, bradikardi) kabul edilir.

**Tek taraflı spinal anestezi (hemianestezi):** Enjeksiyon için hastayı anestezize edilmek istenen tarafa yatırılır ve hastanın 5 dakika süre ile bu pozisyonda tutularak blok sağlanmış olur.

**Total spinal blok:** Bir komplikasyon olarak düşünölmelidir. Bulber merkezlere kadar depresyon söz konusudur. Resusistasyona gereksinim duyulur.

#### **2.2.1.6. Spinal Anestezi Endikasyonları**

- Perianal bölge ameliyatları,
- Lomber vertebra cerrahileri,
- Rektal cerrahiler,
- Obstetrik cerrahiler,
- Transüretal rezeksiyon (özellikle yaşlı hastalar),
- Jinekolojik ameliyatlar,
- Alt ekstremitte ameliyatları,
- Göbek hattı altındaki bütün ameliyatlar

#### **2.2.1.7. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları (25)**

Spinal anestezi kontrendikasyonları mutlak ve rölatif olarak ikiye ayrılır.

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Hastanın reddetmesi ya da psikolojik yönden uygun olmaması
- Dermatolojik hastalıklar
- Septisemi veya bakteriyemi
- Şok veya ciddi hipovolemi
- Daha önce omurilikle ilgili bir hastalığı olanlar
- İntrakraniyal basıncın yüksek olması
- Pıhtılaşma bozuklukları
- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- Anestezistin deneyimsiz olması

- Cerrahın deneyimsiz olması ve spinal anestezi süresinde ameliyatı bitirememesi olasılığı
- Ameliyat süresinin öngörülememesi

Rölatif kontredikasyonları:

- Göbek hizasının üzerindeki büyük ameliyatlarda
- Vertebral kolonda deformiteler, artrit, kifoskolyoz, lumbar vertebralarda çeşitli seviyelerde füzyonu
- Kronik baş veya bel ağrısı
- Beyin omurilik sıvısının gelmesine rağmen BOS'ta kan görülmesi
- Üç kez denemeye rağmen spinal aralığa girilememesi
- Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi
- Daha önce hastaya heparin verilmiş olması
- Kalp hastalarında T6 veya üzerinde anestezi istenmesi

## **2.2.2. Fasya İliaka Kompartman Bloğu**

### **2.2.2.1. Giriş**

Fasya iliaka kompartman bloğu (FİKB) ilk defa 1989'da Dalens ve ark (26) tarafından, Winnie'nin "3 in 1 bloğu" üzerinde çalışmaları sırasında tanımlandı. Dalens ve ark sinir stimülasyonu kullanmadan tek enjeksiyonla etkin bir blok sağlamayı başardılar. Lomber plexus bloğunun önden yaklaşımı olarak da tanımlanabilir. İşlem sırasında fasya iliaka altında uzanan femoral ve lateral femoral kutanöz ve obturator sinirlerin bloke edilmesi amaçlanır. Analjezik etki süresi 24 saati bulabilir (27, 28). Fasya iliaka altına uygun miktarda verilen LA ajan, sinir yerleşiminden uzakta da olsa, fasya altına yayıldığından "kompartman" bloğu olarak adlandırılır (29). Dalen's ve ark (26) yayınladıkları makalede LA ajanının yayılımını radyolojik olarak gösterdiler.

### **2.2.2.2. Anatomisi**

Alt ekstremiteye sinir beslemesi dört ana sinirden sağlanır: siyatik sinir, femoral sinir, obturator sinir ve lateral femoral kutanöz sinir. Femoral sinir, lateral femoral kutanöz sinir ve obturator sinir lomber pleksustan kaynaklanırken; siyatik sinir lomber ve sakral pleksustan (lumbosakral pleksus) kaynaklanır.

Alt torakal vertebralardan uyluğa kadar olan geniş bir yüzeyi kaplayan fasya iliaka; abdomen ve pelvisin arka duvarını, psoas kasını ve iliak kası sarar. Medialde vertebralara, lateralde ise spina iliaca anterior superior (SİAS)'a tutunur (30).

### **2.2.2.3. Endikasyonlar**

Son yıllarda tanımlanmasına rağmen pek çok kullanım alanı olan bir bloktur. Hedef sinirlerin fonksiyonları düşünüldüğünde; femur boyun ve shaft kırıklarında hasta transferi için ya da operasyona kadar geçecek zamanda ve postoperatif analjezi amacıyla; kalça protezi diz üstü amputasyon ve siyatik sinir bloğu ile kombine edilerek diz protezi ameliyatlarında postoperatif analjezi için kullanılabilir (31-33). Özellikle yaşlılarda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, kullanılacak sistemik analjezik miktarını ve bu ilaçların yan etkilerini azaltması da önemli bir endikasyondur (34-38).

### **2.2.2.4 Kontraendikasyonlar**

Diğer rejyonel anestezi uygulamalarındakine benzer; hastanın işlemi kabul etmemesi, antikoagülan kullanımı, enjeksiyon yapılacak bölgede aktif enfeksiyon olması ve kullanılacak ajanlara karşı allerji öyküsü bulunması FİKB'de de kontraendikasyon oluşturur. Fasya iliaka bloğunda ayrıca femoral bypass geçirmesi de kontraendikasyon oluşturur (29, 39).

### 2.2.2.5. Teknik

Bütün işlemlerde olduğu gibi endikasyonu onaylanır, kontrendikasyonlar ekarte edilir, bilgili (sözlü) onay alınıp uygun ekipmana sahip olduğundan emin olun olunca işleme başlanır.

Gerekli özel ekipmanlar: Cilt antiseptik çözeltisi (%0,5 klorheksidin spreyi), 30-40 ml uzun süre etkili LA ajan (%0,25 levobupivakain), cilt infiltrasyonu için %1 lidokain 1-2 ml. Şayet hasta <50 kg ağırlığındaysa 30 ml; >50 kg ise 40 ml LA verilmelidir.

Anatomik yaklaşım; Hasta pozisyonu supin ve düz olmalıdır. Spina iliaca anterior superior ve aynı taraf pubik tüberkül belirlenip işaretlendikten sonra bu iki noktayı birleştiren hayali bir hat çizilir. Bu çizgi üç eşit parçaya bölünüp dış ve orta parçalarının birleşim yerinden 1- 1,5 cm aşağısı iğnenin giriş noktasıdır. Bu nokta aynı zamanda femoral arterin 2-2,5 cm lateraline denk gelir. İğne cilde dik açı ile girdikten sonra 60-75 derece açıyla devam edilir. Nörovasküler dokulara zarar vermemek için iğne sagittal planda devam ettirilir. İğnenin ilerleyişi sırasında geçilecek dokular sırayla cilt, cilt altı dokular, fasya lata ve fasya iliakadır. Cildi geçmesinden sonra iğnenin ilerleyişi sırasında önce fasya lata ve sonra fasya iliaka geçilirken iki farklı “pop” sesi alınır. Ardından fasya iliaka geçtikten sonra iğne ucu sefale bakacak şekilde 30 dereceye kadar yatırılıp 1-2 mm daha ilerletilir ve aspire edilir, negatif ise LA ajan verilir (26, 39). Bu esnada enjeksiyona bir dirençle karşılaşılmalıdır varsa iğne iliak kasın içinde olabilir. Direnç kaybolana kadar iğne geri çekilir ve ardından enjeksiyon yapılır. Enjeksiyon sırasında ağrı ya da parestezi de olmamalıdır.

Ultrason eşliğinde FİKB; Hasta aynı pozisyonudadır. Ultrason ile amaç femoral siniri ve fasya iliakayı görsel olarak tanımlamak ve LA ajanı femoral sinirin lateralinde yer alan fasya altına yerleştirmektir. Fasya iliaka kompartman bloğu için 13-16 MHz’lik lineer yüzeysel USG probu kullanılmalıdır. Penetrasyon derinliği 4-6 cm olarak ayarlanması uygundur. İğne girişi in plane de out of plane de olabilir. İn plane giriş yapılacaksa iğne, USG probu ile dokudan elde edilen kesite veya düzleme paralel

olacağından ekranda görüntü bir bütün olarak görülebilir ve iğnenin ucu kesin olarak belirlenebilir. Blok, infrainguinal ve suprainguinal olarak iki farklı yaklaşım şeklinde yapılabilir. İnfrainguinal yaklaşımda; USG probu inguinal ligamentin hemen altına transvers planda yerleştirilir. Femoral arter ve femoral sinir tespit edilmesinin ardından prob laterale yavaşça kaydırılır ve femoral sinirin lateralinde iliak kas tespit edilir. Kas dokusu, sinir ve fasya dokularına nazaran daha hipoekoik görülür. İğne, vücuda göre probun lateralinden dokuya girer, lateralinde sartorius kası olacak şekilde ilerler ve fasya iliakaya ve iliak kasa ulaşır. Fasya lata ve fasya iliakayı geçerken “pop” sesi alınır. Fasya iliakayı geçtikten iğne aspire edilir ve negatif aspirasyon bulgusunun ardından LA enjekte edilir. Enjeksiyonla fasya iliaka psoas kasından kolayca ayrılır ve iki tarafa doğru ilacın yayıldığı görülür (29). Suprainguinal yaklaşımda ise, ilk olarak USG probu doğrudan SİAS’ın üzerine longitudinal plandayerleştirilir. Sonra 2-3 cm mediale kaydırılıp probun kraniale bakan kenarı umbilikusa bakacak şekilde içe doğru döndürülür. Bu safhada ekranda papyon görünümü elde edilir. Papyonun kaudalde kalan parçası sartorius kası iken diğer parçası da (kranialde kalan) internal oblik kasıdır. Papyon görüntüsünün orta kısmı altında kalan kubbemsi alanda iliak kastr. İliak kası papyondan ayıran alan ise fasya iliakadır. Ultrason probunun kaudal ucundan in plane giren iğne m.sartorius’u geçip fasya iliakaya ulaşır. Fasya iliaka geçildikten hemen sonra fasya altına enjeksiyon yapılır. Bu aşamada USG’de fasya ile iliak kasın birbirinden ayrıldığı gözlenir.

Fasya iliaka kompartman bloğu büyük hacimli bir blok olup başarısı LA’nın bağ dokusu düzleminde yayılımına bağlıdır. Bu sebepten bloğu sağlamak amacıyla yüksek volümlü LA enjeksiyonu yapılması gereklidir (29). Ne yazık ki LA’nın volümü artması obturator sinirin bloke olma ihtimalini artırır. Dolan ve ark (27) tek taraflı kalça ve diz protezi yapılan hastalarda anatomik yaklaşım ile USG altında fasya iliaka blok tekniğini karşılaştırdığı çalışmasında USG eşliğinde fasya iliaka bloğu, uyluğun orta kısmında duyu kaybı ve femoral ve obturator motor bloğunun sıklığının arttığını gözlemlemiştir. Ultrason rehberliğinde yapılan bölgesel anestezi ile ilgili bir meta-analizde bunun klinik olarak anlamlı derecede daha yüksek başarı oranına, daha hızlı başlangıçlı, daha uzun süren ve daha düşük vasküler ponksiyon riskine sahip olduğu sonucuna varmıştır (40). Ayrıca USG kullanımının 1: 5000 ila 1: 10000’de kalıcı sinir

hasarına yol açtığı ve tahmin edilen bir intranöral enjeksiyonu azalttığı göstermektedir (41).

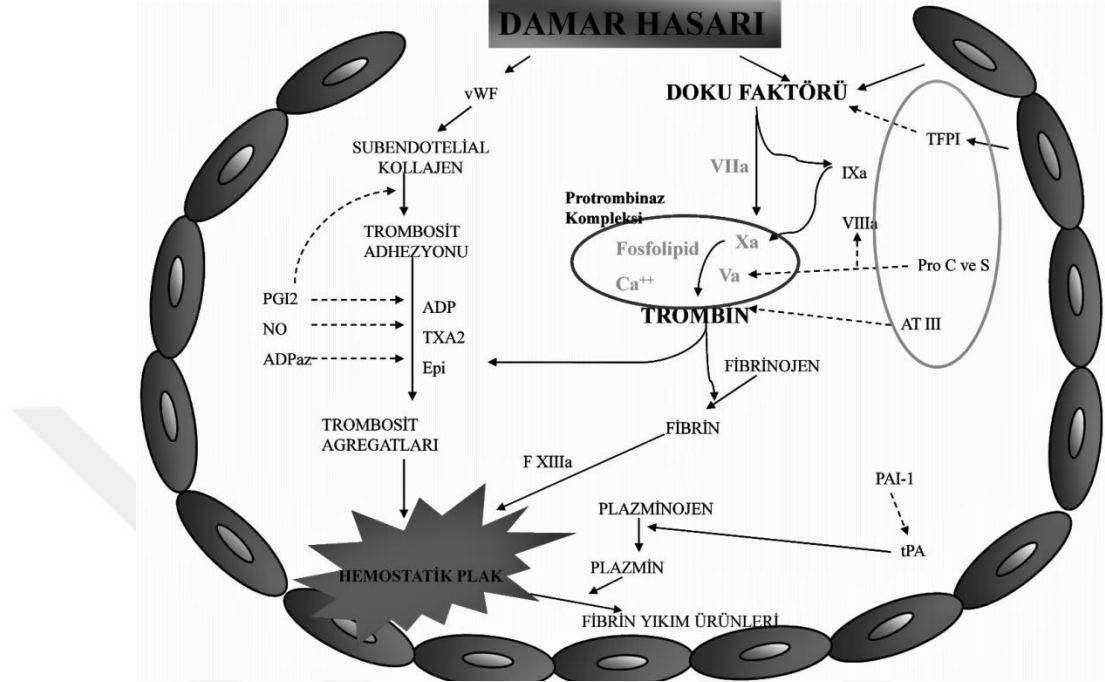
#### **2.2.2.6. Komplikasyonlar**

Fasya iliaka kompartman bloğu diğer bloklara nazaran oldukça güvenli bir bloktur. Enjeksiyon yapılacak bölgeye yakın kas ve bağ dokusu haricinde önemli bir oluşum yer almaz. Bu sayede hem anatomik yaklaşımla hem de USG ile güvenle yapılabilir. Komplikasyonlar büyük oranda bloğun yapılmasından hemen sonra dakikalar içinde gelişir ve bu sebepten blok sonrasında hastalar monitörize edilip yakın hemodinamik takip edilmelidir. Başlıca komplikasyonları; LA toksisitesi, intravasküler enjeksiyon, enfeksiyon ve kalıcı yada geçici sinir hasarı ve bloğun başarısız olmasıdır (26, 42). Fasya iliaka kompartman bloğu yüksek volümle blok başarısı artırılabilir yani volüm bağımlı bir bloktur. Fakat doz aşımı ve toksisiteden kaçınmak amacıyla da verilecek dozun doğru hesaplanması gerekir (42). İnguinal bölge enfeksiyon gelişmesi açısından vücudun riskli alanlarından. Bu sebeple alanın temizliği ve dezenfeksiyonu doğru bir şekilde yapılmalıdır. Şayet kateter yerleştirilerek devamlı infüzyon yapılması amaçlanıyorsa işlem sahasının bakımı ve korunmasına daha dikkat edilmelidir (43).

#### **2.3. Hemostaz (44, 45)**

Hemostaz, vasküler yapının hasarlanması ile kan kaybını engellemek hedefiyle pıhtı meydana getirmek, damar içi kan akımını ve tromboze olmuş damara yeniden vasküler yapı kazandırmak amacıyla meydana gelen hücrel ve biyokimyasal olayların tümüdür. Fizyolojik hemostaz, lokalize stabil olan hemostatik tıkaç oluşmasında görevli prokoagülan yolaklar ile hasarlanmış bölge dışında kalan trombüs meydana gelmesini önleyen zıt mekanizmalar arasında son derece hassas bir denge gerektirir. Bu sırada damar endoteli, trombositler ve plazma koagülasyon proteinleri

önemli rollerde bulunurlar (Şekil 2). Dengenin bozulması halinde aşırı kanama veyahut patolojik oranda trombüsler meydana gelebilir.



Şekil 2. Hemostaz Mekanizması (Slaughter TF. Coagulation. In: Miller's Anesthesia (8 th ed). 2014, pp 1868-81)

Hemostaz mekanizmasına bakıldığında primer ve sekonder olarak iki ayrı bölüm olarak incelemeliyiz;

#### 1- Primer hemostaz:

- Vazokonstrüksiyon
- Trombosit tıkaçı oluşumu: Endotelyumunda zarar gören bölgede trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile meydana gelir. Küçük hasarlanmalarda bu mekanizma yeterli olabilmektedir.

2- Sekonder hemostaz: Majör kanamalarda fibrin polimerlerinin meydana getirdiği stabil pıhtı oluşumu gerekmektedir. Bunun için plazma pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve sisteme entegre olmaları zorunludur. Bu yola sekonder hemostaz denir.

Lakin hemostaz, kanama kontrolünü amaçlayan bir durum olmakla kalmaz buna ilave olarak pıhtının kontrolsüz şekilde büyümesini engelleyen birçok mekanizmaları da kapsar.

Hemostatik sistemin bileşenleri dört ana başlık altında toplamak mümkündür:

- 1- Vasküler sistem
- 2- Trombositler
- 3- Plazma kaynaklı koagülasyon sistemi
- 4- Fibrinolitik sistem

### **2.3.1. Vasküler Sistem**

A. Lokal refleks vazokonstrüksiyon: Çeşitli uyarılarla (lokal miyojenik spazm, ağrı gibi) ile ortaya çıkar ardından trombosit ve hasarlanmış dokulardan ortama salınan lokal humoral faktörler (serotonin vs.) ile sürdürülür. Lokal vasküler spazm dakikalar veya saatler devam edebilir. Vazokonstrüksiyon kan kaybını zayıflatır ayrıca lokal kan akımını sınırlandırarak trombositlerin adhezyonunu ve koagülasyonu kolaylaştıran staz etkisi oluşturur.

B. Vasküler endotelinin hemostazdaki fonksiyonu:

1. Anti hemostatik mekanizmalar: Normalde damar endoteli pıhtı oluşumunu önleyen, kanın akışkanlığını sağlayan bir yapıdadır. Negatif yüklü damar endoteli etkin trombosit inhibitörleri olan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve nitrik oksit üretilen trombositleri kendine doğru çekmez. Aynı zamanda damar endotelinde üretilen adenosin difosfat (ADP) az güçlü bir trombosit aktivatörü olan ADP'yi parçalar. Bütün bu endojen antitrombosit mekanizmalar sayesinde aktive olmamış trombositler sağlam damar endoteline tutunamazlar. Damar endoteli ihtiyaç durumunda plazma kaynaklı hemostazı engelleyen trombomodulin (TM), heparin benzeri glikozaminoglikanlar ve doku faktörü yolak inhibitörü (TFPI) de oluşturur. Hemostazın sonunda da pıhtı yayılımını sınırlamada etkin olan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) sentezlenir.

2. Hemostatik mekanizmalar: Damar endotel hücrelerinde hasarlanma geliştiğinde endotel altındaki von Willebrand faktör (vWF), kollojen ve trombositlerin adezyonuna neden olan glikoproteinlerden zengin ekstrasellüler matriks (ECM) açığa çıkar. Ekstrasellüler matriks içeriği ile etkileşen trombositler endotele tutunup aktive olurlar. Ayrıca ECM'deki fibroblastlardan kaynaklanan doku faktörü (TF) plazma koagülasyon sistemini aktive eder. Bazı sitokinler (TNF, interlökin-1,  $\gamma$ -interferon), hormonlar (dezmopressin asetat gibi) ve endotoksin endotel hücrelerinde protrombotik tesir gösterirler. Endotel hücrelerinden ayrıca bir diğer trombotik protein olan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) salgınır. Trombin, hipoksi gelişmesi ve kan akımı sürtünme kuvvetinin aşırı olması damar endotelinde protrombotik değişiklikler geliştirir. Cerrahi sonrası vasküler endotelyal PAI-1 in aşırı sentezi fibrinolitik aktivitenin inhibisyona sebep olur. Bunun da postoperatif protrombotik faz ve venöz tromboza yatkınlığa sebep olduğu bildirilmektedir.

### **2.3.2. Trombositler (46)**

Tombositler diskoid yapıda, renksiz, 2-3 mikron boyutlarında kan elemanlarıdır. Kemik iliğinde öncü kök hücrelerden mitoz yolu ile ortaya çıkan megakaryositlerin sitoplazmasının bölünmesiyle gerçekleşirler. Trombosit oluşumu yaklaşık 10 günü bulur. Trombosit üretimi trombopoietin tarafından denetlenir. Genç trombositler dolaşıma katılmadan önce 36 saat dalakta kalır. Normal yaşamları 7-10 gündür. Dalak ve karaciğerin retikuloendotelyal sistemi (RES) tarafından bu sürenin sonunda dolaşımdan çıkarılırlar. Kanda 150000-400000/mm<sup>3</sup> arasında yer alırlar. Trombosit sayısı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir.

Trombositler megakaryosit sitoplazmasının parçalanması ve bir membran ile çevrilmesiyle meydana gelirler. Hücre çekirdeklerine sahip değildirler, bu yüzden protein üretemezler fakat stoplazmalarında  $\alpha$  granüller, lizozom, mitokondri, açık kanaliküler sistem, dens granüller, dens tübüler sistem gibi yapıları bulundururlar.

Trombosit membranını dıştan saran saran glikokaliks, adezyon ve agregasyon için lüzumlu olan membran glikoproteinlerini (reseptörler) bulundurur (Şekil 3).



**Şekil 3.** Trombosit Organelleri (Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001; 1551-1581)

Damar duvarlarındaki kollojene yapışması glikoprotein Ia ile sağlanır. Glikoprotein Ib, IIb, IIIa, trombositlerin vWF'ye tutunarak damar subendotelyumuna bağlanmasını sağlar. Ayrıca glikoprotein IIb-IIIa'nın bağlanma bölgesi, trombositlerin birbirleri ile agregasyonunu artırmayı sağlayan fibrinojen için de önemli bir reseptör bölgesidir. Granüller içinde hemostaz, inflamasyon, vasküler tonüs, fibrinoliz ve yara iyileşmesinde görevli pek çok molekül depolanır. Trombosit membranı her iki yanı proteinle örtülü lipid ve fosfolipid yapıda çift katmandan oluşur. Membran fosfolipitleri araşidonik asit, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve trombosit faktör 3 kaynağı olmakla görevlidir. Yoğun tübüler sistemin prostaglandin ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)'nin üretim yeri olduğu kabul edilir. Trombosit antijenleri: Trombositler human platelet antijen 1-5 gibi trombosit özgü yüzey antijenlerine sahiptirler. Ayrıca ABO ve HLA sınıf 1 antijenleri de geliştirebilirler. Çoklu kan transfüzyonlarının ardından hastalarda trombosit antijenleri meydana gelebilir. Trombosit antijenleri, transfüze edilen trombositlerin ömürlerini kısaltabilir ve aktivitesini azaltabilir.

### **Trombositlerin görevleri:**

Primer görevi, hasara uğramış damarda hemostatik tıkaç oluşturmaktır.

1-Adezyon

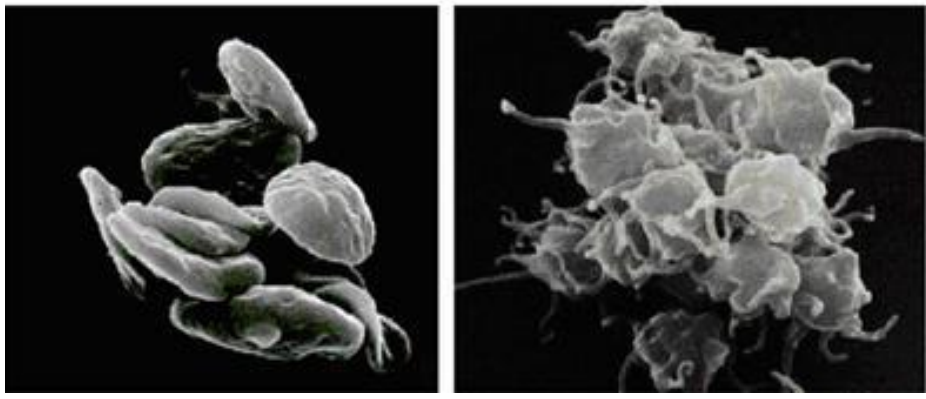
2-Sekresyon

3-Agregasyon

4-Prokoagülan aktivite

**Trombosit adezyonu:** Damar hasarlanmasıyla endotelyum parçalanır, trombositlerin damar duvarına tıkaç oluşturmak üzere yapışmasına olanak sağlayan subendotelyal bağ dokusu proteinleri ( kollojen, vWF, fibronektin gibi) ortaya çıkar. Trombosit adezyonu için metabolik bir olaya ihtiyaç yoktur. Kollojen dokuya glikoprotein (Gp)Ia ile direkt adezyon sağlanır. vWF multimerleri ise subendotelyal mikrofibriller ile trombosit membranı yüzeyinde yer alan GpIb-V-IX reseptör kompleksini kullanarak trombositlerin adezyonunu sağlarlar.

**Trombosit aktivasyonu:** Adezyonundan ardından trombositler içinde metabolik faz aktive olur (aktivasyon fazı) ve trombositlerde sekresyon fonksiyonu, şekil değişikliği ve agregasyon fonksiyonu harekete geçirir. Kollajen gibi proteinler ile adezyonun dışında epinefrin, ADP, serotonin, trombin gibi agonistler trombosit aktivasyonuna sebep olmaktadır. Aktivasyonla beraber hücre içinde birçok kompleks biyokimyasal reaksiyonlar gerçekleşir. Trombositlerin mevcut diskoid yapısında bozulma görülür, membran uzantıları geliştirip membran yüzey alanını büyütür ve subendotelyal matriks üzerinde yayılır (Şekil 4). Trombosit membran fosfolipitlerinin yeniden dağılımıyla aktif glikoprotein yüzey reseptörleri, kalsiyum ve koagülasyon faktör aktivasyon kompleksleri için fosfolipit bağlanma bölgeleri ortaya çıkar (47).



**Şekil 4.** Diskoid Yapıda Normal ve Pseudopot Oluşturmuş Aktive Trombosit (Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001; 1551-1581)

**Trombosit sekresyonu:** Kollajen ile temas veyahut trombinin etkisiyle trombositlerin aktivasyonu gerçekleşir bu da granül içeriklerini ortama salmalarına neden olur. Dens granüllerden ADP, epinefrin ve serotonin sekresyonu yapılır. Bu da trombositleri daha da aktive eder. Alfa granüllerden fibrinojen, trombosit faktör-4,  $\beta$ -tromboglobulin, trombosit kaynaklı büyüme hormonu, trombospondin Faktör V ve vWF salgılanır. Bu da trombosit adezyon ve agregasyona hem sebep olur hem de artırır. Membran fosfolipitlerinde oluşturulan  $TXA_2$ 'de sekresyonu tetiklerken vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu artırır. Sekresyon esnasında salınan epinefrin, serotonin ve  $TXA_2$  olasılıkla kanamaya karşı gelişen konstriktif vasküler cevabın primer mediyatörleridir.

**Trombosit agregasyonu:** Fosfolipit membran üzerinde ortaya çıkan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri fibrinojenle bağ oluşturarak trombositlerin birbirleri ile çapraz bağlanmalarını destekler. Trombositlerin sekresyon fonksiyonu agregasyonu destekler. Açığa çıkan ADP trombosit adezyonuna neden olurken aynı zamanda daha fazla miktarda ADP ve  $TXA_2$  oluşmasını tetikleyip sekonder agregasyonunu sağlar. Oluşan bu pozitif feed-back mekanizması ile trombosit tıkaçı oluşumuna yardımcı olur. Adenozin difosfat ayrıca trombosit yüzeyindeki fibrinojen reseptörlerinin sayısını da artırmaktadır. Alfa granüllerden sekrete edilen fibrinojen ve vWF adezyon ve agregasyonu destekler. Trombosit agregatını stabilizasyonu sağlayan trombospondin, trombosit  $\alpha$  granüllerinin majör komponentidir. Bu aktivasyon

koagülasyon kaskadında meydana gelen trombin ile tetiklenir. Trombositler buna ek olarak bir fosfolipid yüzeyi ve koagülasyon faktörlerinin bağlanacağı reseptörler oluşturarak sekonder hemostaza fayda sağlamaktadır.

**Prokoagülan aktivite:** Trombin ve subendotelyal doku teması trombositleri aktive eder bu da prokoagülan etkisini artırır. Bu durumda kalsiyum hücre içine girer ardından trombosit membran yüzeyinde özel spesifik koagülasyon reaksiyonları için bağlanma bölgeleri meydana gelir. Koagülasyon-protein kompleksleri trombosit üzerinde membran fosfolipitleri varlığında oluşur. Başlangıç reaksiyonu kalsiyum varlığında FIXa, FVIII etkisiyle FX (Tenaz kompleksi) üzerinden FXa oluşumudur. İkinci reaksiyon da yine kalsiyuma bağlı olup FXa, FV etkisiyle protrombinden trombin (FIIa) oluşumudur. Trombositlerin hasarlanmış endotelyal bölgeye irreversible yapışması ve agregasyonu ADP ile desteklenir. Trombin de trombosit tıkaç oluşumunu artırır. Trombosit reaksiyonları meydana gelen pıhtı zayıftır. Bu pıhtının kuvvetlenmesi için fibrin gereklidir ve fibrin oluşumu için koagülasyon kaskadı şarttır (48).

### 2.3.3. Plazma Kaynaklı Koagülasyon Sistemi (Sekonder Hemostaz)

Dolaşımda aktif olmadan bulunan koagülasyon faktörlerinin birbirlerini aktifleştirerek ve geri besleyerek meydana getirdikleri reaksiyon dizisiyle trombinin kanda çözülmüş halde yer alan plazma fibrinojenini fibrin monomerlerine ve FXIII eşliğinde kanda çözünmeyen fibrin polimerlerine dönüştürmesiyle trombosit üzerinde daha güçlü pıhtı tıkaçı oluşması ile sonlanan biyolojik bir süreçtir. Bu hemostatik süreçte en önemli basamak trombinin oluşumudur. Zira trombin bir defa meydana geldikten sonra geri besleme ile hem trombositleri aktive eder, hem kendi oluşumunu artırır, hem de fibrin yapımını destekler.

Koagülasyon faktörleri; serin proteazların öncülleri (proenzimler-zimojenler) ve ko-faktörlerden meydana gelir. Önemli bir kısmı karaciğerde sentezlenir ve inaktif proteinler olarak sistemik dolaşımda yer alırlar (Tablo 1).

**Tablo 1.** Koagülasyon Faktörleri

<b>Faktörler</b>	<b>Diğer adı</b>	<b>Biyolojik yarılanma</b>	<b>Plazma düzeyi (ünite/dl)</b>
<b>I</b>	Fibrinojen	90	200-400
<b>II</b>	Protrombin*	60	50-150
<b>III</b>	Doku tromboplastini	?	0
<b>IV</b>	Kalsiyum	-	-
<b>V</b>	Proakselerin, labil faktör	12-36	50-150
<b>VII</b>	Prokonvertin, stabil faktör*	6-8	50-150
<b>VIII</b>	Antihemofilik faktör	8-12	50-150
<b>IX</b>	Christmas faktör*	12-24	50-150
<b>X</b>	Stuart faktör*	32-58	50-150
<b>XI</b>	Plazma tromboplastin öncüsü	48-72	50-150
<b>XII</b>	Hageman faktör	48-52	50-150
<b>XIII</b>	Fibrin stabilize edici faktör	72-120	50-150
<b>HMWK</b>	Fitzgerald faktör	136	-
<b>Prekallikrein</b>	Fletcher faktör	-	-

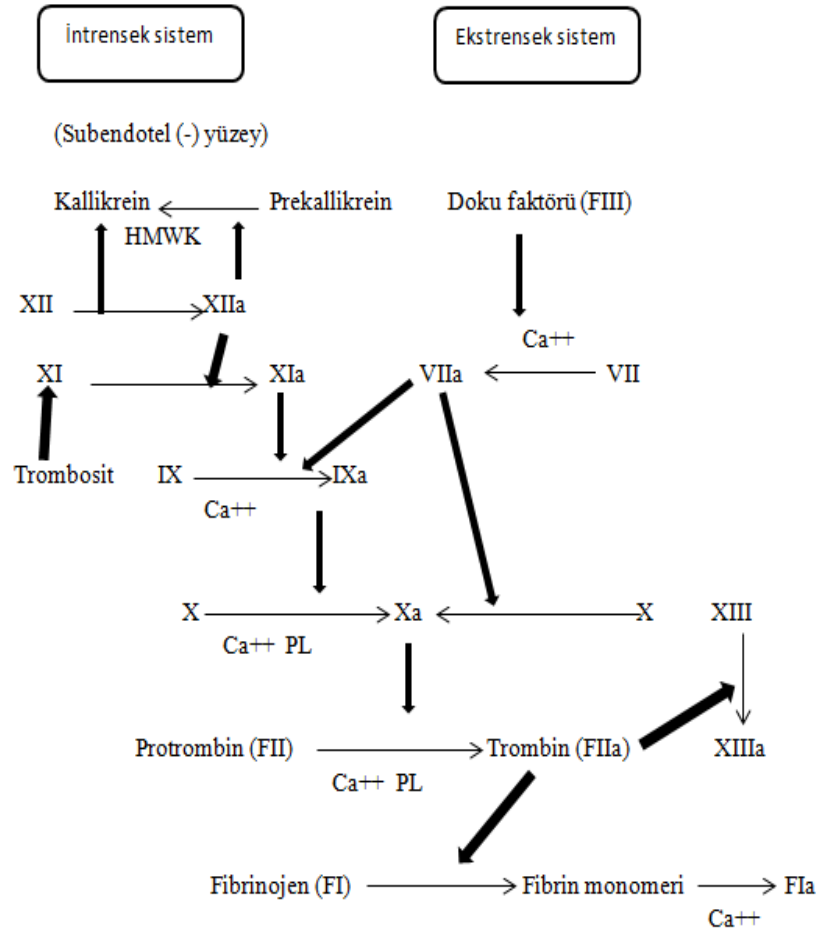
HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı kinin \* K bağımlı faktörler

1-Zimojenler ( proenzimler ): Bunlar inaktif öncüllerdir. (FXIII, XII, XI, X, IX, VII, II ve prekallikrein)

2-Kofaktörler: Bunlar zimojenlerin aktivasyonunu artıran maddelerdir (FVIII, V ve yüksek moleküllü kininojen).

Zimojenlerden FXII, XI, X, IX, II, prekallikrein ve FVII serin proteaz yapısında olup FXIII transpeptidazdır. Bununla birlikte koagülasyon kaskadında pek çok reaksiyonda kalsiyum gerekmektedir. Bu reaksiyonların birçoğu fosfolipid yüzeylerde daha hızlı oluşmaktadır.

Koagülasyon sistemindeki enzimler arasındaki reaksiyonlar klasik teoride intrensek ve ekstrensek olarak iki yolak üzerinden oluşmaktadır (Şekil 5).



**Şekil 5.** Koagülasyon Kaskadı

**İntrensek yolak**, bilindiği üzere kollajen ya da subendotelial bağ dokusu gibi negatif yüklü yüzeylerle bağlantıyla aktive olur. Bunun için kalsiyuma gereksinim yoktur. Plazmada inaktif olarak bulunan FXII, kollajen ya da subendotelial bağ dokusunun (in vivo) veya cam ya da kardiyopulmoner bypass devreleri gibi plastik yapıların (in vitro) negatif yüklü yüzeyine temas edince aktive olur. FXIIa tarafından aktive olan prekallikrein geri besleme ile ilk reaksiyonun hızını arttırarak FXIIa oluşumunu artırır.

Yüksek molekül ağırlıklı kininojen, FXII eşliğinde negatif yüklü yüzeylere bağlanıp FXI i aktive eder, prekallikreini kallikreine dönüştürür ve daha fazla FXIIa oluşumunu neden olur. Ayrıca kinin salınımını sağlar. Kallikrein, FXIII'ün aktivasyonunda artış oluştururken ve yüksek molekül ağırlıklı kininojeninin

bradikinine dönüşümünü sağlar. Bradikinin vazodilatör, nötrofil kemotaktik etki, permeabilite artırıcı ve damar düz kas proliferasyonu için etkili niteliklere sahiptir. Bu vasıfları ile damar tamirini uyararak sağlar. Trombinin uyardığı agregasyonu inhibe etmesinden dolayı antitrombotiktir.

Kallikrein ve FXIIa plazminojeni direkt plazmine dönüştürür, bradikinin ise endotel hücrelerinden t-PA salınımı için etkin bir uyarandır. FXII daha çok bradikinin yapımında görev alıp fibrinolizisin uyarılmasında rol alır. Esasen bu model antikoagülan, profibrinolitik ve proinflamatuvar role sahip olup koagülasyon kaskadına katkısı pek azdır.

FVIII iki komponentten meydana gelmektedir: VIIIc (VIII koagülan) ve VIIIvWF (von Willebrand faktör veyahut ristosetin kofaktör). VIIIc yapımı karaciğerde olur, protein C ve protein S tarafından inaktive edilir. VIIIvWF ise endotel hücreler ve trombositlerde sentezlenir, GpIb ve GpIIb/IIIa reseptörleriyle trombosit-endotel reaksiyonlarında görev alır (49).

Fakat koagülasyonun uyarılması ile ilgili günümüzde kabul edilen düşünceye göre prekallikrein ve HMWK ile oluşan kontakt faz yalnız in vitro şartlarda meydana gelmektedir. FIX'un in vivo aktivasyonunun, TF tarafından aktive edilen FVII ile meydana geldiği, FXI'in ise trombin tarafından aktive edildiği kabul edilmektedir. Ek olarak bu kontakt aktivasyon faktörlerinin eksikliğinde kanama bozuklukları nadiren görülür ve intrinsek sistemin, ekstrinsek yolakla başlatılan trombin oluşumunu daha da artıran bir amplifikasyon modeli olduğu görüşü hakimdir (50-53).

Aktif XI, subendotelial doku veya trombosit yüzeyinde kalsiyum varlığında FIX'un aktivasyonunu sağlar. FIXa ise FVIII, kalsiyum ve trombosit fosfolipidi mevcudiyetinde FX'u aktive eder. Kalsiyum köprüsü ile fosfolipide, FVIII ile lipid matrikse bağlanan FIXa ve FX trombositlerin fosfolipid membranı üstünde moleküler bir kompleks meydana gelince bu reaksiyon daha da hız kazanır.

Aktif trombositler sekonder hemostazı hızlandırırken, sekonder hemostaz reaksiyonları ile oluşan trombin, trombosit agregasyonunu etkili bir şekilde uyarmaktadır.

**Ekstresek yolak:** Günümüzde onaylanan görüşe göre, plazma kaynaklı koagülasyon ekstresek sistemle başlamaktadır. Perivasküler doku hücre yüzeylerinde yer alan TF veya doku tromboplastini (FIII) asıl olarak endotel hasarı ile salınmaktadır. Aynı zamanda trombositler ve monosit/makrofajlar aracılığıyla sentezlenmektedir. TF hızla FVII'yi bağlar. TF-FVIIa kompleksi, ortamda kalsiyum olduğunda FX'un aktifleştirir. Ayrıca intresek yolaktaki FIX'un aktifleşmesini sağlar (amplifikasyon).

**Ortak yol:** FXa, FVIIa, kalsiyum ve trombosit faktör 3 ile beraberinde protrombinaz kompleksini meydana getirip protrombini aktive ederek trombine dönüştürür. Trombin, FXI, V, VIII'i de aktifleştirip kendi oluşumunu hızlandırır. Trombin, fibrinojenin arginin-glisin bağlarını hidrolize edip oluşturduğu fibrinopeptit A ve B'ler ile fibrin monomerlerini oluşturur. Fibrin monomerlerini birbirine bağlayan hidrojen bağları daha sağlam, çözünmeyen fibrin polimerlerini oluşmasını sağlar. Trombin kalsiyum ile beraber FXIII'ü aktifleyerek fibrin polimerlerini kovalen çapraz bağlarla daha istikrarlı olmalarını sağlar. Bunlara ek olarak trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörünü de aktive eder. Bunun sayesinde oluşan pıhtı fibrinolitik yıkıma dayanıklı hale gelir.

Sonuç olarak; Koagülasyon ekstresek yolak ile başlar (TF/FVII kompleksi) ve meydana gelen trombinin etkisiyle intresek yoldan güçlenir. Trombin oluşumu hemostatik mekanizmanın düzenlenmesinde kilit mekanizmadır. Zira trombin yalnız fibrin oluşturmakla birlikte FV ve FVIII'i aktive ettiği gibi intresek yolağı da aktive etmektedir. Ayrıca trombin; trombositleri aktive eder, doku faktör ekspresyonunu artırır ve fibrinolitik aktiviteyi inhibe eden PAI-1'in damar endotelial ekspresyonunu uyarır. Hem kendi oluşumunu hem de sonuçta pıhtı oluşumunu hızlandırıp artıran bu işlevleri sebebiyle trombin oluşumuna "trombin oluşum patlaması" da adı verilir. Bütün bunlara ek olarak trombin TM ile beraber Protein C sistemini aktive edip FV ve FVII'i inhibe ederek kendi oluşumunun inhibisyonuna da sebep olur.

#### 2.3.4. Fibrinolitik Sistem

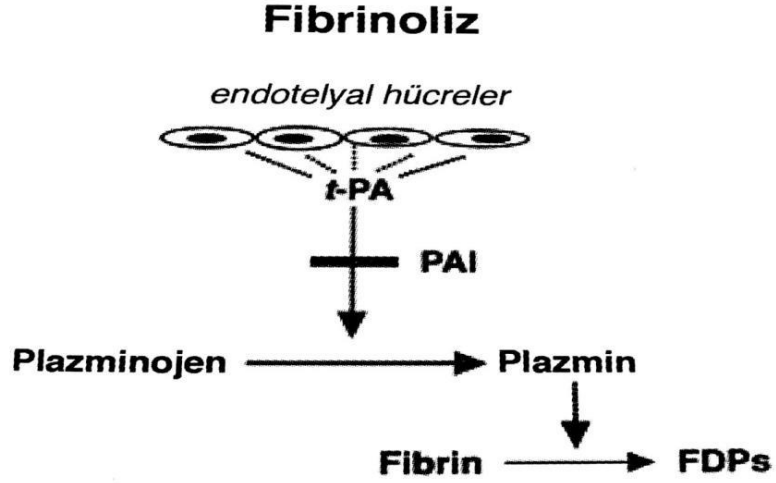
Koagülasyonun kontrolsüz bir biçimde yayılmasını engelleyen birtakım fizyolojik mekanizmalar ve inhibitörler mevcuttur. En temel antikoagülan mekanizma akan kan ve hemodilüsyondur. Trombositlerin en temel inhibitörleri prostasiklin, nitrik oksit, ADPaz ve bradikininidir.

Koagülasyon sürecinin devam eden fazlarında ise pıhtı oluşumunu önleyen dört esas mekanizma yer alır:

- a- Fibrinolizis
- b- TFPI
- c- Trombomodülin-Protein C sistemi
- d- Serin proteaz inhibitörleri

**a- Fibrinolizis:** Fibrin ve fibrinojenin plazmin aracılığıyla yıkılma uğramasıdır. Fibrinolizisin esas enzimatik aracı plazminojendir. Plazminojen aktivatörleri damar endotel hücrelerinde oluşturulur. Plazminojen inaktif olarak  $\beta$ -globülin yapısında bir proteindir. İn vivo durumlarda damar endotelinden salınan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ya da ürokinaz etkisiyle plazmine (serin proteaz) çevrilir. Doku plazminojen aktivatörü yalnız fibrine bağlı plazminojeni aktive edebildiğinden fibrinolizis aşaması fibrin pıhtısında sınırlı kalır ve geniş fibrinolizis engellenmiş olur (Şekil 6).

Trombin esas olarak koagülasyonu sağlarken diğer yönden de t-PA sentezini de artırır.



**Şekil 6.** Fibrinoliz Mekanizması (Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. Chest 2003; 124:33 S-9S)

Trombin bir yandan koagülasyonu sağlarken diğer yandan t-PA sentezini de artırır. İntrensek yolun proteinlerinden FXIIa ve kallikrein fibrinolitik sistemi aktive eder, plazminojeni plazmine çeviri ayrıca bradikinin oluşturarak t-PA salınımını uyandır.

Koagülasyon ve antikoagülasyon mekanizmaları pıhtının meydana gelmesi ve sınırlandırılması maksadıyla aynı zamanda aktive olur. Fibrin varlığında plazmin oluşumu artar. Plazmin ise arginin ve lizin bağlarını hidrolize edip fibrin ve fibrinojeni parçalar bunun sonucunda fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) oluşur. D-dimer de çapraz bağlı bir fibrin yıkım ürünüdür.

**b- Doku Faktörü Yolak İnhibitörü (TFPI):** Dokufaktörü yolak inhibitörü ile TF/FVIIa kompleksi inhibe edilir. Bu sayede hemostazı başlatan ekstrinsek yolak inhibe edilir. TFPI pek çoğu damar endoteline bağlıdır fakat heparin tesiri ile dolaşıma salınabilirler.

**c- Trombomodülin (TM) -Protein C sistemi:** Protein C ve S vitamin K bağımlı serin proteazlardandır. Trombin, trombomodülin ile bağ oluşturarak trombin/TM kompleksi meydana gelir. Bu kompleks protein C'yi aktive eder. Aktive olan protein C ise protein S ile kompleks oluşturarak FVa ve FVIIIa'yı yıkar. Bu

önemli kofaktörlerin yokluğu tenaz ve protrombinaz aktivasyonuna sınır getirir. Bu sebepten sadece trombin ile fibrin oluşumu hasarlı damarda kalır. Pıhtının normal endotel yüzeylerine doğru yayılması veya damar lümenini tıkaması engellenmiş olur. Trombin TM'ye bağlanınca inaktive olur ve dolaşımdan uzaklaşır.

**d- Serin proteaz inhibitörleri:** En bilenenleri Antitrombin III (AT-III) ve heparin kofaktör II dir. AT-III, trombine bağlanıp trombini inhibe ederler, ayrıca faktör Xa, IXa, XIa, ve XIIa'yı inhibe eder. Heparin kofaktör II ise sadece trombini inhibisyonunda rol alır.

### 2.3.5. Antifibrinolitik Sistem

Fibrinoliz inhibitörlerinden plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1, PAI-2) tPA'yı inhibe eder. Esas tPA inhibitörü PAI-1 olup PAI-2'nin konsantrasyonu gebelik döneminde miktarı artmaktadır. Plazmin düzeyinde fibrinoliz inhibisyonu  $\alpha$ 2-antiplazmin aracılığıyla olur. Diğer bir fibrinolizis inhibitörü olan trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü (TAFI) trombin ile aktive edilip fibrinolizi inhibe ettiği için bu şekilde adlandırılmıştır.

Trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü, metallokarboksipeptidaz ailesinden bir prokarboksipeptidazdır. Bu enzimler pankreas gibi bazı dokularda yer alır ve plazmada dolaşır (54, 55). Trombinle aktivefibrinoliz inhibitörünün sentez yeri karaciğerdir. Molekül ağırlığı 55 kDa olup glikoprotein yapıdadır. Plazma konsantrasyonu 4-15  $\mu$ g/ml'dir (56, 57). Ancak büyük miktarlarda trombine var ise TAFI'yi aktive edebilir. Trombomodulin, trombine bağlandığı zaman TAFI'nin trombin aracılığıyla etkinliğini 1250 kat artmaktadır (58, 59) .

Fibrinolitik sistem fibrin oluşumunun ardından, plazminojen ve tPA'nın lizin bağlayan bölgeleri ile kısmi yıkılmış fibrinin karboksi terminalinin özel etkileşimi sonucu bir kompleks meydana gelmesiyle başlar. Trombosit aktive TAFIa etkisini fibrinolizi fibrindeki bu C-terminal lizin rezidülerini ayırarak plazminojenin

bağlanmasını ve sebepten plazmin oluşumunu sınırlandırarak inhibe ederek gösterir (60-62). Trombomodulin, trombine bağlanarak trombinin fibrinojene olan spesifitesini değiştirir. Ayrıca protein C'yi aktive protein C'ye dönüştürür. Aktive protein C ise FVa ve FVIIIa'yı inaktive edip trombin oluşumunu engellemekte ve TAFI'nin aktivitesini azaltmaktadır. Bu sayede protein C yolağı profibrinolitik fonksiyon göstermektedir.

Böylelikle antikoagülan yol (TM-trombin-protein C), antifibrinolitik yol (TM-trombin-TAFI) ve bu yollar arasındaki bağlantının sağlanmasında ve bu kaskadlar arasındaki ince dengenin devamlılığında kilit bir rol oynayabilir (58, 63).

Trombinle aktive fibrinoliz inhibitörünün trombin aracılığıyla aktivasyonu, fibrinolizin düzenlenmesinde koagülasyon sisteminin rolü olduğunu ve trombin oluşmasındaki bir bozukluğun pıhtı lizisinde artışla neticeleneceğini gösterir. Trombin oluşumundaki artış ve fibrin yıkımında azalma trombotik bozukluklara sebep olabilmektedir. Bu yüzden TAFI'nin aktivasyonundaki artış, fibrinolizin inhibisyonu ve protrombotik olayları tetiklemektedir.

### **2.3.6. Hemostatik Mekanizmanın Laboratuvar Değerlendirmesi (64)**

#### **2.3.6.1. Primer Hemostazın Laboratuvar Değerlendirmesi**

**Trombosit sayısı:** Trombosit sayısı, primer hemostazın değerlendirilmesinde ilk olarak bakılacak testtir. Fakat yalnızca trombosit sayısını verir ve fonksiyonları hakkında aydınlatmaz. Normal laboratuvar trombosit sayısı 50.000 ile 440.000 /mm<sup>3</sup> arasındadır. 150.000 /mm<sup>3</sup> değerinin altına trombositopeni denir. Trombosit sayısı 10.000-20.000 /mm<sup>3</sup>'den fazla olan hastalarda spontan kanama pek beklenmez. Trombosit sayısı 40.000-70.000 /mm<sup>3</sup> olduğunda cerrahiye bağlı kanamalar ciddi seyredebilir.

**Kanama zamanı (KZ):** Kanama zamanı, damar yaralanması sonrasında trombosit tıkaçının oluşması için lüzumlu zamanın değerlendirilmesine denir. Kanama zamanının normal olabilmesi; dolaşımda yeterli miktarda ve fonksiyonda trombosit ve bunların damar duvarı arasında uygun ilişkisi ile mümkündür. Kanama zamanı ilk olarak Duke tarafından 1910 yılında keşfedilmiştir. Ardından Ivy tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde Ivy yöntemi ile kanama zamanı ölçümü trombosit fonksiyonlarının tayininde en kabul görmüş klinik testidir. Bir tansiyon aletininin monşonu üst kol çevresine sarılır, ardından 40 mm Hg'ya şişirilir, ön kolun volar yüzeyine bir çift insizyon yapılarak işlem başlatılır. Her iki insizyondaki yara dudaklarından akan kan, kanama duruncaya kadar 30 saniyelik aralarla bir filtre kağıdına emdirilir. Kanama zamanı kanamanın durduğu an olarak değerlendirilir. Ivy yöntemi ile KZ'nin normal değeri 2-9 dakikadır. Kurulama tekniği, venöz basınç ve hastanın kooperasyon durumundaki farklılıklar doğruluk ve yinelenebilirliğinde yetersizliğe yol açacağından bu testin diğer koagülasyon testlerine nazaran daha az duyarlı olmasına sebep olur.

**Trombosit Agrometresi:** Trombositlerin agregasyon fonksiyonları; kollajen, ADP, epinefrin veya ristosetinle uyarılmasına verdiği yanıtı göre kantitatif olarak değerlendirilme imkanı sağlar. Trombosit agrometresi ile trombosit agregasyonunu spektrofotometrik olarak değerlendirir. Meydana gelen pıhtının büzülmesi trombositlerin bir başka fonksiyonudur. Pıhtı, 37 °C'de bekletildiğinde 2-4 dakika içinde büzülme görülür. Bu testte miktar tayini zordur ve ekseriyetle yalnız kalitatif sonuç (büzülme var ya da yok) kayıt edilir (65).

### 2.3.6.2. Sekonder Hemostazın Laboratuvar Değerlendirmesi

**Protrombin (PT) zamanı ve INR:** Ekstrinsik ve ortak yolu değerlendiren bir testtir. Fibrin oluşumuna kadar olan tüm faktörlerin eksikliğinde PT'de uzama görülür. Sitratlı plazma örneğine tromboplastin ve kalsiyum eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin oluşana kadar geçen süre tayin edilir. Normal PT değeri 10-12 saniyedir. Testte yer alan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme kabiliyetine göre test sonuçları

laboratuvarlar arasında farklılıklar gösterebilir. Bu esnada meydana gelen değişiklikleri önlemek için International Normalized Ratio (INR) hesaplanması önerilir (66) .

$$\text{INR} = (\text{Hasta PT} / \text{Ortalama normal PT})^{\text{ISI}}$$

(ISI: Uluslararası hassasiyet indeksi)

**Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):** bu test ise intrinsek ve ortak yolun değerlendirilmesinde kullanılır. Normal aPTT 25-35 saniye arasındadır. Başta FVIII ve FIX olmak üzere, intrinsek ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadarki tüm faktör eksikliklerinde uzama görülür. Yapılan çalışmalarda aPTT'nin uzadığı olgularda mortalitenin arttığı görülmüş olup kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir (66).

**Fibrinojen seviyesi:** Normal değeri 160-350 mg/dl arasındadır. Fibrinojen değerinin 100 mg/dl'nin altında olduğu durumlarda pıhtı oluşturmak için yetersiz kalabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)da fibrinojen düzeyi hızla düşer. Cerrahi ve travma gibi strese yanıt olarak fibrinojende ciddi artma görülebilmektedir. Bu seviye 700 mg/dl'yi aşabilir. Bu artışa binaen, DİK gibi koagülasyonun arttığı olaylarda hızlı fibrinojen tüketimine karşın, fibrinojen seviyesi normal ölçülebilir (65).

**D-dimer:** Plazma D-dimerleri fibrinin endojen fibrinolitik sistem aracılığıyla yıkılması ile açığa çıkar. D-dimerler spesifik çapraz bağlı fibrin türevleridir (67). Günümüzde koagülasyon aktivitesini en iyi değerlendirilmesine olanak sağlayan laboratuvar testidir (68). Plazma fibrinojeninin %2-3'ü plazmada fibrine dönüştüğünden sağlıklı bireylerde az miktarlarda plazmada tespit edilebilir. Yarı ömrü ortalama 8 saattir. Plazmadan temizlenmesi RES ve üriner sistem yoluyla olur. Fibrinin meydana geldiği ve plazmin tarafından yıkıldığı durumlarda D-dimer düzeylerinde artış görülür (69). Plazma D-dimer düzeyleri protrombotik durumun göstergesi olup ayrıca tromboembolik riskin belirticisi de olabilir (70). Venöz tromboemboli durumunda D-dimer seviyelerinin kontrollere göre ortalama 8 kat arttığı gösterilmiştir.

Trombozun yaygınlığı ile plazma D-dimer üst seviyeleri arasında bir uygunluk olduğu görülmüştür (69) .

## **2.4. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu**

Kan transfüzyonu kavramı kan bileşenlerinin; tam kan, eritrosit konsantresi, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit konsantresi, kriyopresipitat, koagülasyon faktörleri, albumin, immünglobulinler ve benzerlerinin hastaya verilmesi anlamına gelir. İnsanda ilk transfüzyon, koyun kanı kullanılarak (ksenotransfüzyon) 1667’de Jean-Baptiste Denis ve Emmerez tarafından; insan kanı kullanılarak da 1818’de Blundell tarafından yapılmıştır (71). Ancak ilk transfüzyonlardaha çok hastanın psikolojisini düzeltmek için yapılmıştır. Günümüzde kan ürünlerinin uygun kullanımı; yalnızca diğer bütün yöntemler ile morbidite veya mortalitenin engellenemeyeceği durumlarda, güvenli kan bileşenlerinin transfüzyonunun yapılmasıdır (72). Bu şartlarda kan tranfüzyonu morbidite ve mortaliteyi azaltabilir fakat beraberinde ciddi riskler de içermektedir (73). Ayrıca kan ürünlerinin kaynağı sınırlıdır ve ciddi maliyet gerektirir, bu sebeplerden ötürü “kan bileşenlerinin sınırlı kullanılması” ilkesi benimsenmiştir. Preoperatif dikkatli yapılan değerlendirme ile anemi, pıhtılaşma bozuklukları ve beraberindeki hastalıklar tayin edilmeli, ayrıca imkanlar dahilinde düzeltilmelidir. Kan kaybının ve kan transfüzyonu ihtiyacının en aza indirilmesine yönelik ciddi bir anestezi planı yapılmalıdır.

### **2.4.1. Kan Bileşenleri (74-77)**

#### **2.4.1.1. Tam Kan**

**Tanım:** Uygun koşullarda alınan tüm kan bileşenlerini içeren üründür. Temelde kan bileşenlerinin hazırlanması için kaynak oluşturur. Tam kandaki FVIII, lökosit ve trombositler 24 saaten uzun süre saklandığında hızla bozular, hemostaz bozukluklarında kullanımı uygun değildir.

**İçerik:** Tam kan içinde yaklaşık olarak 200 ml eritrosit, 250 ml plazma barındırır. Ayrıca 63 ml koruyucu solüsyon olarak antikoagülan sitrat fosfat dekstroz adenin (CPD/CPDA) bulunmaktadır.

**İnfeksiyon riski:** Yeterli sterilizasyon gerçekleşmediğinde, rutin tarama testlerinin dışında kalan tüm enfeksiyon etkenlerini ve tarama testleri sırasında vericinin pencere döneminde olduğu tüm enfeksiyon etkenleri ile bulaş gerçekleşebilir.

**Saklanma süresi:** Kullanılan antikoagülan ve koruyucunun özelliğine bağlı olarak 21-42 gün arasında değişmekle birlikte, kan bankasında 1-6 °C sıcaklıkta kan dolaplarında muhafaza edilir.

**Endikasyonlar:** Günümüzde tam kan pek nadiren kullanılmaktadır. Hipovolemi ile birlikte ve eritrosit replasmanı ihtiyacı olan fakat eritrosit konsantrasyonu veya eritrosit süspansiyonunun bulunmadığı durumlarda tercih edilir. Masif kanama tahmin edilen cerrahi girişimler (açık kalp cerrahisi, karaciğer transplantasyonu gibi) için sadece pediatrik olgularda önceden hazırlanması uygundur.

**Uygulama:** ABO uyumu aranır. Transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir.

Hemoglobin (Hgb) konsantrasyonu 12 g/dl, hematokrit (Hct) düzeyi % 35-45'tir. Bu durumda erişkinlerde transfüze edilen 1 ünite, çocuklarda 8 ml/kg tam kan Hgb değerini 1 g/dl, Hct değerini % 3-4 oranında yükseltebilir. Beraberinde ilaç eklenmemelidir (74, 78).

#### 2.4.1.2. Eritrosit Konsantresi

**Tanım:** Tam kandan plazma kısmının arındırılması ile hazırlanan kan ürüdür.

**İçerik:** 150-200 ml eritrosit içerir, plazmanın büyük çoğundan uzaklaştırılmıştır. Hemogloblin 20 g/dl, Hct % 55-75 oranındadır.

**Enfeksiyon riski:** Tam kanla benzer risklere sahiptir.

**Saklama süresi:** Tam kanla aynıdır.

**Endikasyonları:** Anemik hastalarda ve akut kan kaybında kristalloid ve/ veya kolloidlerle birlikte kullanılır.

**Uygulama:** Tam kanla benzerdir. Ek solüsyon ve antikoagülan miktarı minimaldir. Eritrosit konsantresi ayrıca verici lökositlerini de bulundurur bu sebepten febril nonhemolitik reaksiyon görülebilir. Hematokrit düzeyinin yüksek olması, akışkanlığının az olmasına binaen infüzyonu zordur. Beraberinde 50-100 ml serum fizyolojik infüzyonu uygulanabilir.

#### 2.4.1.3. Eritrosit Süspansiyonu

**Tanım:** Tam kanın trombositlerden zengin plazma kısmının uzaklaştırılması ile hazırlanır.

**İçerik:** 150-200 ml eritrosit, minimal plazma ihtiva eder. 100 ml serum fizyolojik içinde adenin mannitol glukoz (SAGM), adsol, nütrisel ya da bir başka koruyucu eklenerek elde edilir. Hemogloblin 15 g/dl, Hct % 65-75'tir.

**Saklama süresi:** Koruyucu solüsyona göre değişmekle birlikte 21-45 gün olabilir.

**Endikasyonları:** Kalp yetmezliği olan anemili hastaların aşırı volüm artışını tolere edememeleri nedeni ile tam kandan daha avantajlıdır.

**İnfeksiyon riski:** Tam kan gibidir.

**Kontrendikasyon:** Koruyucu solüsyon ihtiva ettiğinden yenidoğan döneminde kan değişimi için kullanılmamalıdır.

**Uygulama:** Tam kanla aynıdır. Viskositesi düşük olduğundan infüzyonu daha kolaydır.

#### 2.4.1.4. Özellikli Eritrosit Bileşenleri

**Lökosit-Filtrasyonu Yapılmış Eritrosit Süspansiyonu:** Eritrosit süspansiyonları içerisinde yer alan lökosit antijenlerine karşı alloimmünizasyonu bağlı görülebilen febril komplikasyonlar, akciğer hasarı (TRALI) ve sitomegalovirus infeksiyonu geçişi gibi komplikasyonları önlemek için kullanılır. Buna binaen lökosit sayısının ürün içinde azaltılması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Htc %50-70'tir.

**Yıkanmış-Eritrosit Süspansiyonu:** İntrauterin kan nakli, immün yetmezlik, prematüre bebekler, IgA eksikliği gibi özel hasta gruplarında eritrosit transfüzyonu ile ilişkili allerjik reaksiyonları azaltmak için kullanılır. Eritrositlerin steril serum fizyolojik ile yıkanması sonucu plazma, trombosit ve lökositlerin önemli oranda uzaklaştırılır. Htc %65-75'tir.

**Dondurulmuş Eritrositler:** Nadir bulunan kan grupları için kullanılır. Dondurulma esnasında kristalleşmeyi önleyen gliserol eklenerek elde edilir. Htc %65-75'tir.

**Eritrosit-süspansiyonu Aferez:** Diğer eritrosit bileşenleri gibidir. Htc %65-75'tir.

#### 2.4.1.5. Trombosit Konsantresi (Tam kandan)

**Tanım:** Taze tam kandan elde edilen, tam kanın trombosit içeriğini etkin formda ve yüksek oranda içinde bulunduran bileşendir.

**İçerik:** 50-60 ml plazma içerisinde hazırlanan trombosit konsantresi bir donörden hazırlanacaksa; en az  $60 \times 10^9$  trombosit, 4-6 donörden hazırlanan içerisinde;  $240 \times 10^9$  trombosit yer almalıdır.

**Enfeksiyon riski:** Tam kana benzer riskleri taşır. Oda sıcaklığında muhafaza edildiği ve birden çok donörden alınan kandan elde edildiği için enfeksiyon görülme riski daha fazladır.

**Saklama süresi:**  $20-24^{\circ}\text{C}$  da ajitasyondaveya yatay sallanarak 5 güne kadar korunabilir. Daha uzun sürelerde saklama durumunda bakteriyel proliferasyon ve sepsisemi riskini artırır.

**Endikasyonlar:** Trombosit fonksiyon bozukluğu ve/veya trombositopeni, kemik iliği depresyonu gibi durumlarda görülen kanamanın engellenmesi.

**Kontrendikasyonlar:** Belirgin trombositopenisi olmayan hastalarda operasyondan önce profilaktik amaçla, idiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, DİK, sepsisemi ile bağlantılı trombositopeni durumlarında.

**Uygulama:** 70 kg erişkin hastada 1 ünite mevcut trombosit sayısını  $20-40 \times 10^9/l$  artırır.

Toplanmanın ardından bakteri proliferasyonu riskiden dolayı 4 saat içinde kullanılmak gerekir. İnfüzyon 30 dakika içinde tamamlanmalıdır. Eğer verici Rh (+) ise alınan trombositler 45 yaş altındaki kadın hastalara verilmemelidir. Uygun şartlarda ABO uyumlu trombositler verilmelidir.

#### 2.4.1.6. Trombosit Konsantresi (Aferez)

**Tanım:** Otomatik hücre ayırıcı cihazlar kullanılarak yalnızca bir dönörden alınan kan ile elde edilen bileşendir.

**İçerik:** Volüm 40 ml olup trombosit içeriği  $2-8 \times 10^{11}$

**Enfeksiyon riski:** Tam kan ile aynı riskleri taşır. Oda sıcaklığında korunduğundan enfeksiyon ihtimali daha yüksektir.

**Saklama koşulları:** 20-24°C'de ajitasyonla 72 saat raf ömrü vardır.

**Endikasyonlar:** Trombosit konsantresi ile benzer endikasyonları vardır. Uygulama miktarı 70 kg erişkin hastada genellikle bir ünite terapötik dozdur. ABO uyumu konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

#### 2.4.1.7. Taze Donmuş Plazma

**Tanım:** Tam kanın alınmasının ardından kısa süre içinde 2-6 C° derecede santrifüj edilmesi ve 6 saat içinde en az -18 C° derecede dondurulmasıyla elde edilen kan ürünüdür. Labil pıhtılaşma faktörlerinin etkinlikleri korunur.

**İçerik:** Ürünün içinde pıhtılaşma koagülasyon faktörleri, immünglobulinler ve albümin yer alır. Bunlara ilaveten labil koagülasyon faktörlerinin (FV ve FVIII) fonksiyonları korunmuştur.

**Enfeksiyon riski:** Tam kanla aynı orandadır.

**Saklama koşulları:**  $\leq -18$  C° derecede 1 yıla kadar saklanabilir. Derin dondurucudan çıkarılıp özel ısıtıcılarda ısıtılması (37 C°) ve ardından hemen kullanılması gerekir. Eritilen plazma oda ısısında 4 saat, buzdolabı sıcaklığında maksimum 24 saat bekletilebilir.

**Endikasyonları:** Pıhtılaşma faktörü eksikliğinde, karaciğer hastalığı, hemolitik üremik sendrom, varfarin aşırı alımı, DİK, trombotik trombositopenik purpura gibi durumlar.

#### **2.4.1.8. Kriyopresipitat**

**Tanım:** TDP'nin 1-6°C derecede yavaş yavaş eritilip, yüksek devirde santrifüje edilmesi sonucunda maksimum 40 ml'ye kadar konsantre hazırlanan bileşendir.

**İçerik:** Bu 40 ml'de Faktör VIII >70 İÜ, fibrinojen >140 mg, vWF>100 Ü yer alır.

**İnfeksiyon riski:** Tam kanla benzerdir.

**Saklama koşulları:** ≤-18 C°da 1 yıla kadar saklanabilir. Kullanım için plazma çözücülerde çözündürülür ve 6 saat içinde kullanılmalıdır.

**Endikasyonları:** Von Willebrand hastalığında, Hemofili A ve Faktör XIII eksikliğinde kullanılabilir.

**Uygulama:** Mümkün durumda ABO uyumlu ürün kullanılır. Işınlama ve filtrasyon önerilmez (74, 78).

#### **2.4.1.9. Koagülasyon Faktörleri**

**Faktör VIII Konsantresi:** Plazmadan elde edilir ve bir flakonda 250 İÜ faktör bulunur. 2-6°C sıcaklıkta saklanır. Hemofili A, von Willebrand hastalığında endikedir. Elde edilemediği durumlarda alternatif olarak taze donmuş plazma (TDP) veya kriyopresipitat kullanılabilir.

**Faktör IX Konsantresi:** İçerisinde Faktör II, IX, X bulunur ve 1 flakon yaklaşık 350-600 İÜ Faktör IX içerir. 2-6°C sıcaklıkta saklanır. Hemofili B, çok uzun PT'nin acil düzeltilmesi gereken durumlarda endikedir. Karaciğer hastalığı ve trombotik hastalıklarda kullanılmamalıdır.

#### **2.4.1.10. Albumin**

İnsan plazmasından ayrıştırılarak elde edilir. Albumin %5, 50 mg/ml albümin içerir. Albumin %20, 200 mg/ml albumin içerir.

#### **2.4.2. Akut Kan Kaybında Kan Transfüzyonu Önerileri**

Amerikan Cerrahlar Enstitüsü (American College of Surgeons) kan kaybı ve bu durumun klinik tesirlerini göstermek için 4 derece belirlemiştir;

1. derece kanama: Anemi olmadığında kan kaybı miktarı %15'den az ise transfüzyon ihtiyacı olmaz.

2. derece kanama: Kan kaybı %15-30 arasında olduğu zaman transfüzyon yalnızca daha önceden anemi veya kardiyopulmoner hastalık öyküsü varsa endikedir.

3. derece kanama: Kan kaybı %30-40 olduğu zaman daha önceden sağlıklı olan bireylerde de transfüzyon ihtiyacı olur.

4. derece kanama: Kan kaybı %40'ı aştığında ise transfüzyon zorunludur.

Hemoglobin konsantrasyonu 7 g/dl'nin altında daima kan transfüzyonu endikasyonu vardır. Hemoglobin konsantrasyonu 7-10 g/dl olan hastalarda hastanın klinik tablo değerlendirilip karar verilmelidir (74).

### 2.4.3. Kan ve Kan Ürünleri Verilmesinin Olası Riskleri

#### 2.4.3.1. Enfeksiyöz Riskler

1980'lerin ortasında ABD Kan Bankası'nda HIV'in tanımlanmasının ardından sıklıkla kullanılan kan ürünlerinin güvenilirliği ve transfüzyonla bulaşan enfeksiyonları azaltmak için birçok tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde HIV-1, HIV-2, Hepatit B, Hepatit C, insan T lenfosit virüsü-1 ve 2 (HTLV-1 ve HTLV-2), sfiliz ve sitomegalovirüs enfeksiyonları için testler rutin taramada yer almaktadır (79). Tüm durumlara karşın viral ajanlar başta gelen 4 yoldan bulaşabilmektedir:

1. Donörden kan alındığı sırada enfeksiyonun pencere döneminde olması
2. Enfeksiyona rağmen sürekli negatif sonuçlanan asemptomatik donörler
3. Viral ajanın genetik farklılığa binaen saptanamaması
4. Laboratuvar hatalarının olması.

**Hepatit B virüsü (HBV):** Genetik materyali çift DNA içeren bir virüsdür. Yetmişli yıllarda kan bağışlarında HBsAg tarama testine başlanması ayrıca paralı donörlerden gönüllü bağışçılara geçilmesi ile transfüzyona bağlı HBV bulaşımı %30'lardan %5-10 düzeyine inmiştir (80). Donör popülasyonunda en sık görülen patojendir. İki aya kadar sürebilen pencere dönemi olduğundan transfüzyonla bulaşma riski fazladır. Transfüzyona bağlı oluşan hepatitlerin %10'undan HBV mesuldür (81).

**Hepatit A virüsü (HAV):** Genetik olarak zarfsız bir RNA virüsüdür. İnsandan insana fekal-oral yolla bulaşabilir. Bu yüzden transfüzyonla bulaş nadir görülür. 1992 yılında FVIII ve FIX konsantreleri transfüzyonu sırasında bulaşmalar bildirilmiştir (82).

**Hepatit C virüsü (HCV):** Transfüzyona bağlı hepatitlerin %90'ından mesuldür (83). Transfüzyonla virüsün bulaşma riski 1:1.935.000'tür (84).

**İnsan T hücre lenfotropik virüs (HTLV):** HTLV 1 ve 2 virüsleri erişkin bireylerde T hücreli lösemi ile ilişkilidir. HTLV 1 aynı zamanda ilerleyici miyopatiye de sebep olabilmektedir. Kanın saklanma süresi ve içerdiği lökosit miktarıyla doğru orantılı olarak virüsün bulaşma ihtimali artar. Tahmini risk oranı transfüzyonlarda 1:641.000 olarak görülmektedir (85).

**Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (HIV):** İlk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ender rastlanan Pnömocystitis carinii jiroveci pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) olgularının görülmesi ile tanımlandı (86). Hastalık transfüzyonlarda ciddi sorunlara neden olmaktadır. Tam kan, plazma, hücresel kan ürünleri ve pıhtılaşma faktörleri ile virüs geçişi olabilir. Özellikle hastalıkta pencere döneminde olan vakalardan geçiş olmaktadır. Transfüzyonla bulaş riskine bakıldığında Amerikan Kızılhaç verilerine göre 1:2.135.000'tir (84).

**Sitomegalovirüs (Herpes virüs 5):** Eritrosit, trombosit veya lökosit transfüzyonu sırasında ile bulaşabilir fakat TDP ve kriyopresipitat ile bulaşmaz (87). Seronegatif donörlere rağmen %0-6 bulaşma riski vardır (88).

**Kan ürünlerinde bakteriyel kontaminasyon:** En sık görülen enfeksiyöz komplikasyon olup bu durum viral bulaşlardan 50-250 kat daha fazla görülür.

Amerika Birleşik Devleti'nde bakteriyel kontaminasyon, transfüzyona bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada kabul edilir (89). Bakteriyel kontaminasyon ya kan ürünlerine dışarıdan bulaşma ya da donördeki bakteriyemi sebebiyle metdana gelebilir (78). Transfüzyon sırasında eritrosit süspansiyonlarında sıklıkla Yersinya, Pseudomonas, Enterobakter ve Serretia bulaşları saptanırken; trombosit süspansiyonlarında Stafilokok, Streptokok, Klebsiella, Serratia ve Salmonella daha sık olduğu bildirilmiştir (90, 91).

Viral ve bakteriyel bulaş dışında transfüzyonla parazit, spiroket ve prion geçişi de görülebilir (92).

### 2.4.3.2. Non-Enfeksiyöz Riskler

**Febril Transfüzyon Reaksiyonları:** Transfüzyon sırasında veya transfüzyonu takip eden ilk üç saat içinde meydana gelen, açıklanamayan 1°C'lik ateş yüksekliği olarak tanımlanabilir (93). Febril transfüzyon reaksiyonlarında titreme, ürperme ve rahatsızlık hissi meydana gelebilir (84).

**Transfüzyona Bağlı Dolaşım Yüklenmesi:** Transfüzyon sırasında veya sonraki 24 saat içinde pulmoner hidrostatik (kardiyojenik) ödemdir. Beklenmedik kardiyovasküler sistem değişiklikleri ile sıvı yüklenme (dispne, taşipne, juguler venöz distansiyon) belirtileri olduğunda şüphe edilmelidir. Diüretik, morfin veya nitrat ile iyileşme görülür (94).

**Transfüzyon Bağlantılı Akut Akciğer Hasarı (TRALI):** Transfüzyonu takip eden 6 saat içinde görülen kardiyojenik olmayan pulmoner ödem olarak tanımlanır. Hastalarda kardiyak fonksiyonlar normal, ancak bilateral pulmoner ödem tablosu mevcuttur. Başlıca klinik bulgular; takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateştir. Oksültasyonda akciğer seslerinde azalma ve raller başlangıçta akciğer bazallerinde belirgin olsa da akciğer ödemi kurulduktan sonra tüm akciğer alanlarında duyulabilir. Tanımlanmış TRALI insidansı raporları değişiklik göstermekle birlikte 1:5.000 sıklıkta görülür (84, 95).

Hastada derin hipoksemi ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg) vardır (96). Pulmoner arter wedge basıncı 18 mmHg'ın altındadır. Akciğer radyografisinde bilateral infiltrasyon izlenir. Patolojisi henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Şu an kabul edilen görüş çift darbe (two-hit) hipotezidir. Bu hipoteze göre başlangıçta nötrofiller (genellikle cerrahi, travma ve ya sepsis) aktivasyonu 'ilk darbe' ; ardından antihuman lökosit antijen antikorları, antinötrofil antikorları veya lisofosfatidilkolin (hücre membranı yıkım ürünü olan bir lipid) gibi diğer biyolojik cevap modifiye edicileri devreye girer ki bu 'ikinci darbe' dir (97).

Bu mediatörler pulmoner endotel sızıntısına veya buna bağlı pulmoner ödem nedeniyle hasara neden olur (98). Spesifik tedavisi olmamakla birlikte hemen transfüzyon durdurulur. Semptomatik destekleyici tedavi başlanır. Ağır vakalarda kortikosteroid verilebilir (99, 100).

**Allerjik Reaksiyonlar:** Ürtiker ve yaygın kaşıntı sık görülür. Bu durum tüm transfüzyonların %1-3'ünde meydana gelir. Allerjik reaksiyon anaflaktik şoka sebep olacak kadar ciddi olabilir. Allerjinin nedeni verici kanındaki antikor ya da antijenlerdir. Her kan ürünü allerji yapabildiği gibi daha çok trombosit transfüzyonunda gelişir (101). Bronkospazm, stridor, hipotansiyon ve gastrointestinal semptomlarla seyreden şiddetli allerjik reaksiyonlar anafilaktik veya anafilaktoid transfüzyon reaksiyonu olarak adlandırılırlar. Allerji yapan kan-kan ürünü çıkarılır.

**Hemolitik Reaksiyonlar (A,B, O ve Rh grup uyumsuzluğu olan kan ürünleri):** Hemolitik transfüzyon reaksiyonları tipik olarak akut veya geç olarak sınıflandırılırlar. Akut hemolitik reaksiyonlar, kan transfüzyonu takiben 24 saat içinde meydana gelenler olarak tanımlanır. Donör kırmızı hücrelere karşı önceden var olan alıcı alloantikörlerinin varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Olayların birçoğu, yazım hatası nedeniyle yanlış girilen kan ürünlerinin transfüzyonundan kaynaklanmaktadır. Akut reaksiyonlar ani ateş veya titreme, yüz kızarması, ağrı, hipotansiyon, nefes darlığı, böbrek yetmezliği veya yayılmış intravasküler pıhtılaşma şeklinde ortaya çıkabilir. Akut hemolitik reaksiyondan şüpheleniliyorsa, hemen transfüzyon durdurulmalı, geniş çaplı iv erişim sağlanmış ve gerekirse hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Gecikmiş hemolitik reaksiyonlar tipik olarak transfüzyonun ardından 24 saat ila bir hafta arasında meydana gelir ve önceki transfüzyonlardan elde edilen anti-eritrosit antikörleri nedeniyle meydana geldiği düşünülür. akut hemolitik reaksiyonlara göre daha hafif bir kliniğe sahiptir (102).

**Transfüzyona Bağlı İmmünomodülasyon:** Transfüzyonla ilişkili immünomodülasyon ilk olarak 1973 yılında, böbrek transplantasyonu bekleyen hastalarda yapılan kan transfüzyonların greft ömründeki olumlu etkiler gözlemlenmesiyle tanımlanmıştır (103). Transfüzyonla ilişkili immünomodülasyon,

üzerinde birçok çalışma yapılan fakat hala tartışılan bir durumdur. Kan transfüzyonu uygulanan kişilerin kadavralarından yapılan renal transplantasyonların alıcılarında sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiş (103). Bu durum verici lökositlerin immünomodülatör fonksiyonlarına ve allojenik kan alıcısının kan dolaşımındaki lenfositlerin değişikliklerine, T-hücre yardımcı/süpresör dengesine, B-hücrelerinin fonksiyonuna ve dolaşımdaki antijenik hücelere bağlanmıştır. 1980’li yılların başlarında posttransfüzyon kanserin yayılma riskinin artmasına binaen birçok retrospektif yayında hastanın immun sisteminin baskılanması nedeniyle, tekrarlanan transfüzyon arasında bir ilişkinin olabileceği tespit edilmiştir. Transfüzyon ile lenfoma arasındaki ilişki özellikle tatmin edicidir. 12 gözlemsel çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analiz incelemesinde, eritrosit transfüzyonu yapıldıktan sonra özellikle kronik lenfositik lösemi görülme oranında artış tespit edilmiştir.

**Mikrokimerizm:** Genetik olarak farklı iki bireye ait DNA ve hücrelerin bir arada tek bir bireyde bulunması ve ortak bir bütünü oluşturmasına “kimerizm” denir (104). Kan transfüzyonla olan mikrokimerizm, kan alıcısında daima bir donör hücre grubunun bulunmasıdır. Travmaya bağlı masif transfüzyonu yapılan hasta gruplarında bu durum %10 oranında artış görülebilir ve ne yazık ki bu yıllarca devam edebilir. Bu yabancı hücrelerin oranı %5’e kadar olabilir. Mikrokimerizminin greft-versus-host hastalığı veya otoimmüninflatuar hastalıklara neden olabileceği düşünülmektedir; fakat bu tablolardaki gerçek tesiri açıklanamamıştır (105).

**Posttransfüzyon Purpura:** Genellikle kan transfüzyondan 5-10 gün sonra görülen epistaksis, purpura, gastrointestinal kanama ve trombositopeni ile karakterize nadir bir komplikasyondur. Bu tablonun transfüze edilmiş veya otolog trombositlerle reaksiyona giren antitrombosit antikörleri ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (106).

**Hipotansif Transfüzyon Reaksiyonları:** Koagülasyon kaskadının intrinsek yolunun aktivasyonu ve bradikinin üretiminde artışa neden olan transfüzyon protokolleri sırasında gelişebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) bradikinin katabolizmasındaki rolü sebebiyle, ACE inhibitörü kullanan hastalarda bu risk daha fazladır (107).

**Transfüzyona Bağlı Greft-Versus-Host Hastalığı:** Nadir görülen bu tablo, canlı donör lökositlerinin transfüzyon sonrası alıcı hücrelerine saldırmasıyla meydana gelir. Transfüzyona bağlı greft-versus-host hastalığının klinik belirtileri; ateş, karaciğer disfonksiyonu, kızarıklık, ishal ve pansitopeni iken vakaların %84'ünde mortal seyirlidir; fakat riskli hasta gruplarına ışınlanmış ve lökosit redüksiyonu uygulanmış ürünlerin verilmesiyle engellenebilir (108).

**Transfüzyona Bağlı Akut Böbrek Hasarı:** Son yıllarda yapılan yayınlarda böbrek hasar riskindeki artışın transfüzyonda bağımsız bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarla ilgili retrospektif bir yayında hemotokriti %24'ün altında olan olgularda renal hasar görülme riskinin arttığını gösterilmiştir (109). Hemotokriti düzeyi aynı seviyede düşük olan hastalara transfüzyon uygulaması da renal hasar riskini değiştirmemektedir. Hatta transfüzyon uygulananlarda; postoperatif kreatinin düzeylerinin daha yüksek olması, kreatin değerinde daha fazla bir artış gözlenmekte ve bu hastaların hastane kalış süresinde artış görülmektedir. Benzer sonuçlar koroner bypass ve alt ekstremitte revaskülarizasyon cerrahisi yapılan diğer postoperatif olgularda da görülmüştür (110, 111).

## **2.5. Traneksamik Asit**

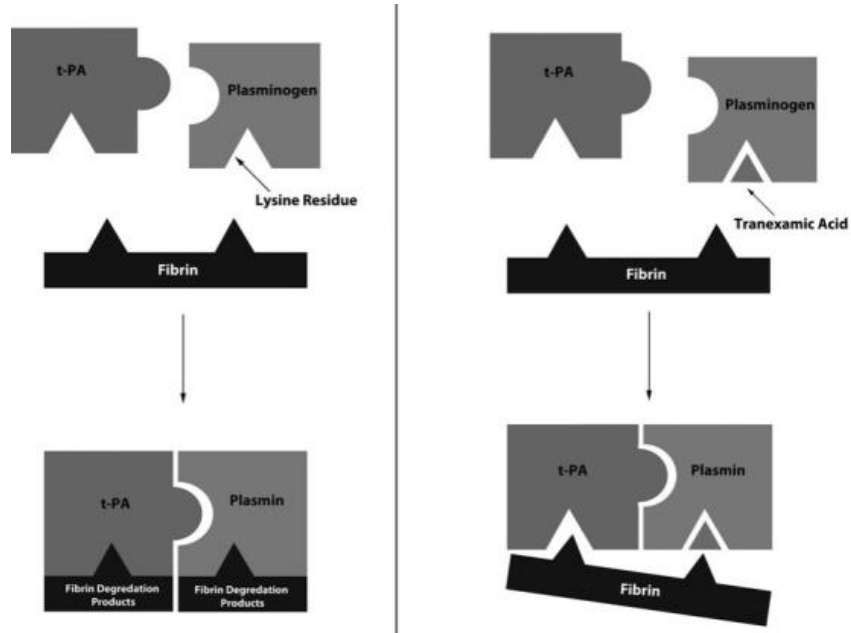
### **2.5.1. Traneksamik Asitin Tarihçesi**

Fibrinolitik inhibitörü olan TA, 1960'larda geliştirilmiş olup kısa sürede farklı ortamlarda kanamayı azaltmak için klinik durumlarda kullanıldı (112-115). İlk klinik yayın menstrüel kanama kontrolü üzerine 1968 yılında yayınlanmıştır. Bu endikasyonda etkin ve güvenilir olduğuna dair birçok bilimsel çalışma gözden geçirilmiştir (114). Hemofili hastalarında ciddi problemler oluşturan diş çekimi sonrası kanamada kullanımı 1972'de tanımlanmıştır (116). 1970'lerden sonra TA'nın kanama miktarını azaltmak amacıyla kullanımı birçok klinik çalışmada (pediatrik üriner trakt cerrahileri, rüptüre intrakraniyal anevrizmalar, oral cerrahiler, jinekolojik

cerrahiler, total kalça artroplastisi, herediter anjiyoödem tedavisi, üst gastrointestinal hemorajileri ve travmatik hifema) gösterilmiştir (117-120). Son yıllarda kalça kırığı nedeniyle osteosentez yapılan hastalarda kanama kontrolü amacıyla kullanımını bildiren çalışmalar olduğu gibi özellikle travma hastalarında kullanımının mortaliteyi azalttığını gösteren yayımlar da bulunmaktadır (121-124).

### 2.5.2. Kimyasal Yapı ve Farmakoloji

Traneksamik asit lizin amino asidinin sentetik analogudur. Traneksamik asit, hem plazminojen aktivasyonunu hem de plazmin etkinliğini inhibe edebilen antifibrinolitik bir ajandır. Antifibrinolitik etkisini yeni pıhtı oluşturmada ziyade meydana gelen pıhtının bozulmasını önleyerek gösterir. Plazminojenin üzerindeki lizin bağlama bölgelerine bağlanarak plazminojenin fibrin üzerinde yer alan lizine bağlanmasına engel olur. Bu da plazminojenin plazmine dönüşmesini azaltır. Aynı zamanda dolaşımda bulunan plazminin lizin bağlama bölgelerinde de blokaj oluşturup fibrine bağlanmayı önler bu sayede meydana gelen pıhtı korunmuş olur (Şekil 7).



**Şekil 7.** Traneksamik Asit Etki Mekanizması (Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. J Jpn Obstet Gynecol Soc 1966; 13: 158-67)

Traneksamik asidin antifibrinolitik etkisi eski bir analog olan aminokaproik asitten yaklaşık 8 kat daha fazladır. Traneksamik asidin platelet sayısı, fonksiyonları, agregasyonu ve koagülasyon parametreleri üzerine bir etkisi yoktur. Vücutta metabolize olmadan, aktif forma dönüşmeden ve çoğunluğu idrarla değişmeden atılır. Bu sebepten renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (125).

Oral yolla alındığında hızlı absorbe olur ve yaklaşık 2-3 saatte kanda maksimum konsantrasyona ulaşır (126). İntravenöz uygulamalarda dolaşımda hemen maksimum konsantrasyona ulaşır (127). Yarı ömrü yaklaşık olarak iki saattir. Topikal olarak da kullanılır (128). Erişkinlerde günlük maksimum dozu 2-4 g olup bu doz 2-3 parça halinde iv yolla uygulanabilmektedir. Çocuk hastalarda 20 mg/kg/gün dozunda uygulanır. İntravenöz enjeksiyon yapılırken yavaş uygulanmalıdır. İlacın biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez (126).

Dağılımın çoğunluğu ekstrasellülerdir. Plazma proteinlerine az miktarda bağlanır ve %3 oranında plazminojene bağlanır. TA kan-beyin bariyerini aşar, sinovyal sıvıya, sinovyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer (125, 129).

Traneksamik asit ile ilgili yan etkiler: akut gastrointestinal rahatsızlık (bulantı, kusma ve diyare), görme bozuklukları (bulanık görme, renk algılamada değişiklik), nadiren tromboembolik olay (derin ven trombozu, pulmoner emboli, DİK) ve konvulziyon (115, 130). Hızlı iv uygulama sırasında nadiren hipotansiyon ve baş dönmesi görülebilmektedir. Heparin, kumarin türevleri, salisilatlar veya antiagreganlarla beraber kullanımı TA'nın etkisini diğer antifibrinolitiklerde olduğu gibi azalabilmektedir (115).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda prospektif, randomize, çift kör olarak yapıldı. Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan (22-03-2018 Tarih ve 11 Karar Sayılı) onayı alındı. Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın amacı ve kullanılacak yöntem hakkında bilgi verilerek aydınlatıldı ve yazılı izinleri alındı. Bu çalışma evrensel etik kurallara Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif total kalça protezi operasyonuna alınacak olan, ASA I-III, 18-75 yaş arası 90 hasta dahil edildi. 18 yaş altı, 75 yaş üstü, yapılacak işlemleri kabul etmeyenler, derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) hikayesi, hepatik veya renal yetmezliği, kullanılacak ilaçlara allerji öyküsü, bilateral işlem yapılacaklar, bilinen kan ve pıhtılaşma hastalığı olan, genel anestezi alan ve antikoagülan ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Preoperatif açlık süresi kılavuzlara uygun olarak sağlandı. Operasyon öncesi hastalardan Hgb, Hct, trombosit (Plt) sayısı, INR, aPTT, fibrinojen, D-dimer, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin çalışılması için sırası ile EDTA'lı, sitratlı ve biyokimya tüplerine uygun miktarlarda kan alındı. Hematolojik parametreler Mindray BC 6800 (Shenzen, China) cihazında, koagülasyon parametreleri Stago STA Compact Max (New Jersey, USA) cihazında, biyokimyasal parametreler ise Siemens Advia 1800 Chemistry System (Erlangen, Germany) cihazında çalışıldı.

Antibiyotik profilaksisi için ameliyat öncesi 1. saat 1 g sefazolin sodyum (Sefazol 1 g, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) iv olarak verildi ve 48 saat boyunca

proflaksiye devam edildi. Allerji öyküsü olan hastalarda vankomisin (Vankomisin HCL DBL 1 g, Orna, İstanbul, Türkiye) yapıldı. Hiçbir hastada kan koruma stratejilerine yönelik başka bir yöntem veya farmakolojik ajan kullanılmadı. Ameliyat salonuna alınan hastalara öncelikle rutin monitarizasyon yapıldı (EKG, SpO<sub>2</sub>, NIBP). Nazal kanülle 2-3 l/dk konsantrasyonda oksijen desteği sağlandı. 20 Gauge iv kanül ile damaryolu açıldı. Normal salin (NS, % 0,9 NaCl, Polifarma, Tekirdağ, Türkiye) 4-6 ml/kg/saat mayi infüzyonu başlandı. Hastalara yapılacak işlem hakkında gerekli bilgiler verilip aydınlatılmış gönüllü onamları alındı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, boyu, ek hastalığı, ASA skoru, operasyon süresi kaydedildi. Hastalara spinal anestezi öncesi supin pozisyonda protez işlemi yapılacak taraftan %10 povidon iyodin ile gerekli antisepsi ve örtümün ardından FIKB USG eşliğinde 10 ml NS, 10 ml bupivakain HCl (Marcaine % 0.5, AstraZeneca, İstanbul, Türkiye), 10 ml lidokain HCl (Aritmal %1, OSEL, İstanbul, Türkiye)'den oluşan toplam 30 ml enjeksiyon uygulandı. Hastalara oturur pozisyon verilerek spinal anestezi 15 mg bupivakain (Marcaine® Spinal Heavy %0.5, AstraZeneca, İstanbul, Türkiye) ve 25 µg fentanil (Fentanyl 0.05 mg/ml, Janssen Pharmaceutica, İstanbul, Türkiye) uygulandı.

Ameliyathane salonunda cerrahiden 30 dakika önce yazı-tura yöntemi ile gruplar tayin edildi. Çalışma randomize çift kör olarak yapıldı. Grupları belirleyen, ilaç uygulayan, takip eden ve gönüllüler hangi grupta olduklarını bilmediler. Grup 1 hastalarına 30 mg/kg (max 2,5 g) dozunda TA (Transamine® %10 Amp, Actavis, İstanbul, Türkiye) cerrahi başlamadan önce 50 ml NS içinde 10 dakika içinde iv verildi. Grup 2 hastalarına ise 15 mg/kg (max 1,2 g) dozunda TA yine cerrahi başlamadan önce 50 ml NS içinde 10 dakika içinde verildi.

Operasyon lateral dekübit pozisyonda yapıldı. İntraoperatif hastanın total vücut kan volümünün %15'ine kadar olan kanama kristalloid [NS, Ringer laktat (Medifleks Laktatlı Ringer 1000 ml, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye)] ve/ veya kolloid [Voluven (HES %6, 500 ml, Polifarma, Tekirdağ, Türkiye)] ile karşılandı. İntraoperatif ES ve/veya TDP verilmesi kararı hastaların yaşları, kardiyovasküler durumları, anemi semptomları (hipotansiyon, baş dönmesi, taşikardi vb.), kan kaybı miktarları göz

önünde bulundurulurken verildi. Çalışma sonunda hastaların hangi gruba dahil olduğu öğrenildi ve kaydedildi.

İntraoperatif kanama miktarı; spanç sayımı (az ıslak: 3-5 ml, tam ıslak: 10 ml), aspiratördeki kan miktarı ve sahadaki tahmini kanama miktarı hesaplanarak elde edildi ve kaydedildi. Ayrıca intraoperatif olarak hastaya verilen kristalloid ve/veya kolloid toplam miktarı, kaç ünite ES ve/veya TDP verildiği kaydedildi.

Ameliyat sonunda hasta yatağına alınırken postoperatif 0. saatte Hgb, Hct, Plt sayısı, INR, aPTT, fibrinojen D-dimer, BUN ve kreatinin değerlerinin çalışılması için tekrar kan örneği alındı. Hasta postoperatif takiplerinde modifiye aldrete skoru 9 ve üzerinde olduğunda önerilerle servislerine yönlendirildi.

Postoperatif dönemde yakın hemodinamik ve vital takibi yapıldı. Postoperatif takiplerde VAS $\geq$ 4 olan hastalara ek analjezi olarak tramadol HCI 100 mg (Contramal Retard, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerde hastalardan tekrar Hgb, Hct, Plt sayısı, INR, aPTT, fibrinojen D-dimer, BUN ve kreatinin değerlerinin çalışılması için kan örneği alındı. Hastalara intraoperatif ve postoperatif verilen ES ve/veya TDP miktarları kaydedildi. Hemodinamik olarak stabil hastalar mobilize edildikten sonra taburcu edildi.

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) mac version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca olarak sunuldu. Homojenite Levene testine göre yapıldı ve  $p>0,05$  homojen olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov normalite  $p>0,05$  veya skewness ve kurtosis testi ile değerlendirildi ve  $\pm 1,5$  aralığında normal dağılım olarak kabul edildi. Sayısal değişkenler için ikili bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda Bağımsız Örneklem T testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U kullanıldı. İkili bağımlı gruplarda ise Paired Simple T testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler

için ise Ki-Kare koşulu sağlandığı durumda çoklu ve ikili grup karşılaştırmalarında Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Ki-kare testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Hastaları cinsiyet ve ASA skoruna göre değerlendirdiğimizde; %58,9'u kadın, %41,1 erkek, %14,4 ASA I , %54,4 ASA II ve %31,1 ASA III idi. Grup 1'deki hastaların %60 (27) kadın, %40 (18) erkek, Grup 2'de ise %57,8 (26) kadın ve %42,2 (19) erkek idi. ASA risk skorları olarak Grup 1'deki hastaların %17,8 (8) ASA I, %53,3 (24) ASA II, %28,9 (13) ASA III, Grup 2'de ise %11,1 (5) ASA I, %55,6 (25) ASA II ve %33,3 (25) ASA III olarak tespit edildi. Gruplar arasında cinsiyet ve ASA skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların Cinsiyet ve ASA Dağılımları Göre Değerlendirilmesinin Gruplararası Karşılaştırılması

		Genel n (%)	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
Cinsiyet	Kadın	53 (%58,9)	27 (%60)	26 (%57,8)	0,83
	Erkek	37 (%41,1)	18 (%40)	19 (%42,2)	
ASA Skoru	1	13 (%14,4)	8 (%17,8)	5 (%11,1)	0,652
	2	49 (%54,4)	24 (%53,3)	25 (%55,6)	
	3	28 (%31,2)	13 (%28,9)	15 (%33,3)	

Çalışmada yer alan hastaların yaşı en küçük olan 18, yaşı en büyük olan ise 75 olup yaş ortalaması 56,03 idi. Grup 1'deki hastaların yaşı en küçük olan 18, yaşı en büyük olan ise 75 olup yaş ortalaması 54,17, Grup 2'deki hastaların yaşı ise en küçük olan 22, yaşı en büyük olan ise 75 olup yaş ortalaması 57,88 idi (Tablo 3).

Çalışmada yer alan hastaların boyu en kısa olan 140, boyu en uzun olan ise 185 olup boy ortalaması 162,5 cm idi. Grup 1'deki hastaların boyu en kısa olan 140, boyu en uzun olan ise 185 olup boy ortalaması 163,6 cm, Grup 2'deki hastaların boyu ise en kısa olan 143, yaşı en uzun olan ise 183 olup boy ortalaması 163,68 cm idi (Tablo 3).

Çalışmada yer alan hastaların ağırlığına baktığımızda en az olan 40 kg, en fazla olan ise 100 kg olup ortalaması 70,32 kg idi. Grup 1'deki hastaların ağırlığı en az olan 40 kg, en fazla olan ise 92 kg olup ortalaması 69, Grup 2'deki hastaların ağırlığı ise en az olan 40 kg, en fazla olan ise 100 kg olup ortalaması 71,64 kg idi. Gruplar arasında yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastaların Yaş, Boy ve Ağırlıkları Demografik Verilerine Göre Değerlendirilmesi

	Genel	Grup 1	Grup 2	
	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	p
Yaş	56,03	54,17	57,88	0,211
Boy	163,64	163,6	163,68	0,977
Kilo	70,32	69	71,64	0,361

Operasyon sırasında kan transfüzyonlarına bakıldığında; Hastaların %50 (45)'ine transfüzyona gerek görülmedi, %43,3 (39)'üne 1 ünite ve %6,7 (6)'sine ise 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Grup 1'deki hastaların %46,7 (21)'sine transfüzyon yapılmadı, %46,7 (39)'sine 1 ve %6,7 (3)'sine 2 ünite, Grup 2'dekilerin ise %53,3 (24)'üne transfüzyon yapılmadı, %40 (10)'ına 1 ve %6,7 (3)'sine ise 2 ünite kan transfüzyonu yapıldı (Tablo 4).

Postoperatif ilk 6 saat kan transfüzyonlarına bakıldığında; hastaların %55,6 (50)'üne transfüzyon yapılmadı, %36,7 (39)'sine 1 ünite ve %7,8 (7)'ine ise 2 ünite transfüzyon yapıldı. Grup 1'deki hastaların %53,3 (24)'üne transfüzyon yapılmadı, %40 (18)'üne 1 ve %6,7 (3)'sine 2 ünite, Grup 2'dekilerin ise %57,8 (24)'üne transfüzyon yapılmadı, %33,3 (10)'üne 1 ve %8,9 (3)'üne ise 2 ünite transfüzyon yapıldı. Gruplar arasında hem intraoperatif hemde postoperatif transfüzyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastalara İntraoperatif ve Postoperatif Döneminde Transfüzyon Durumun Değerlendirilmesi

	Kan Transfüzyonu (Ünite)	Genel n (%)	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
İntraoperatif	0	45 (%50)	21 (%46,7)	24 (%53,3)	0,806
	1	39 (%43,3)	21 (%46,7)	18 (%40)	
	2	6 (%6,7)	3 (%6,7)	3 (%6,7)	
Postoperatif İlk 6 saat	0	50 (%55,6)	24 (%53,3)	26 (%57,8)	0,782
	1	33 (%36,7)	18 (%40)	15 (%33,3)	
	2	7 (%7,8)	3 (%6,7)	4 (%8,9)	

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatteki Hgb değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların Hgb Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
Hgb (g/dl)	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	
Preop	12,82±2,12	12,21±1,66	0,139
0. saat	11,40±1,89	11,07±1,56	0,358
1. saat	10,88±1,88	10,62±1,62	0,478
2. saat	10,71±1,62	10,29±1,67	0,228
6. saat	10,44±1,68	10,33±1,37	0,733

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatteki Hct değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların Hct Değerlerinin Karşılaştırılması

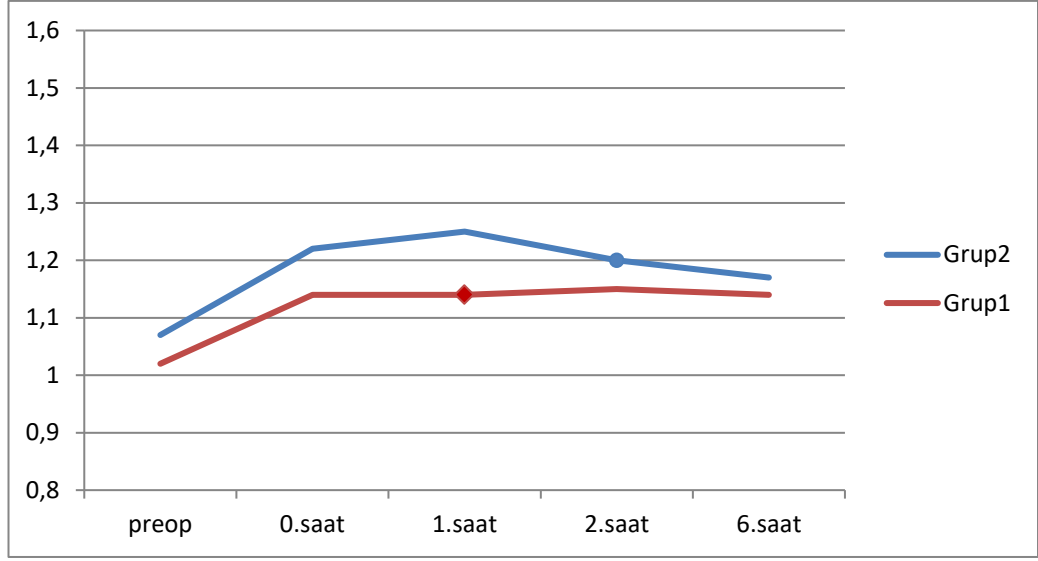
	Grup 1	Grup 2	
Hct (%)	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	p
Preop	38,91±5,78	37,48±4,56	0,196
0. saat	34,79±5,25	34,26±4,47	0,608
1. saat	33,23±5,19	32,65±4,63	0,578
2. saat	32,71±4,35	31,57±4,61	0,234
6. saat	31,74±4,63	31,83±3,79	0,913

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerde trombosit değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Grupların Plt Değerlerinin Karşılaştırılması

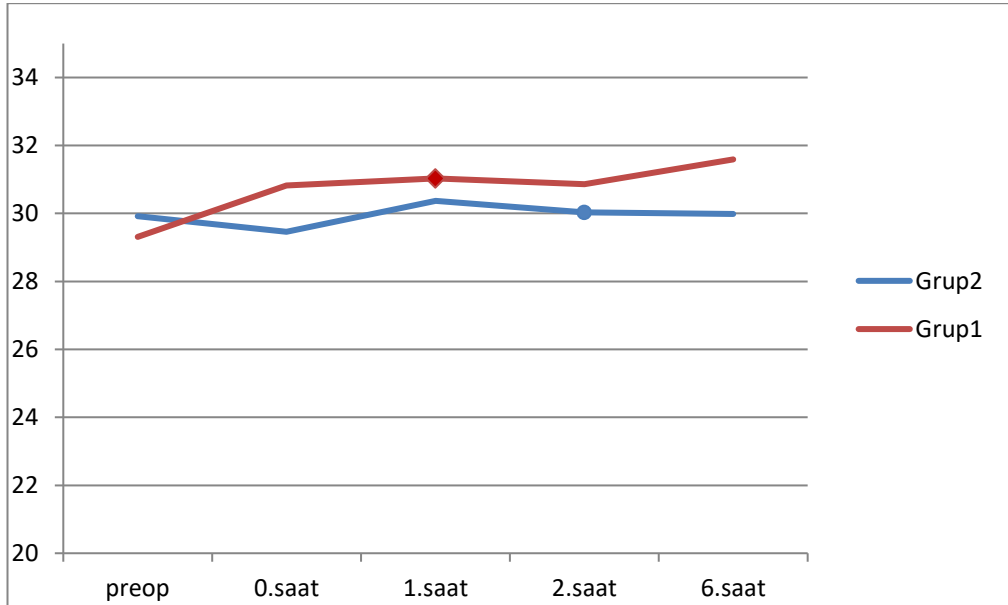
	Grup 1	Grup 2	
Plt ( $10^3/ mm^3$ )	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	p
Preop	291±97	291±126	0,973
0. saat	256±93	251±80	0,807
1. saat	249±86	243±74	0,742
2. saat	251±87	240±64	0,499
6. saat	256±90	241±75	0,385

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 2. ve 6. saatlerde INR değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grup 1'in 1. saatteki INR değerinin ortalaması 1,14; Grup 2'nin ise 1,25 idi. Grup 2'deki INR sonucu, Grup 1'e göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Şekil 8).



**Şekil 8.** Saatlere Göre Gruplardaki INR Değerleri

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1. ve 2. saatlerdeki aPTT değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grup 1'in 6. Saatteki aPTT değerinin ortalaması 31,59 sn, Grup 2'nin ise 29,98 sn idi. Grup 1 deki aPTT değerinin ortalaması, Grup 2'ye göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9.** Saatlere Göre Gruplardaki aPTT Değerleri (sn)

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki fibrinojen değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8)

**Tablo 8.** Grupların Fibrinojen Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	
Fibrinojen (mg/dl)	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	p
Preop	335(150-835)	323(100-3838)	0,679
0. saat	528(130-1580)	528(220-2310)	0,568
1. saat	614(160-2582)	626(202-2418)	0,78
2. saat	544(222-1900)	482(200-1452)	0,335
6. saat	510(220-1430)	425(217-1380)	0,295

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki D-dimer değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Grupların D-dimer Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	
D-Dimer ( $\mu\text{g/l}$ )	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	p
Preop	1067 (200-5269)	1205 (260-8326)	0,844
0. saat	1828 (500-8737)	1862,5 (743-10000)	0,266
1. saat	2324 (618-10000)	2421 (890-10000)	0,156
2. saat	1932 (523-8258)	2426 (97-9326)	0,071
6. saat	1730 (424-8324)	1894,5 (270-8044)	0,311

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki plazma kreatinin değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların Plazma Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	
Kreatinin(mg/dl)	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	p
Preop	0,73(0,48-1,71)	0,77(0,54-2,12)	0,352
0. saat	0,8(0,44-1,83)	0,75(0,35-3,43)	0,419
1. saat	0,76(0,35-1,96)	0,74(0,45-3,39)	0,987
2. saat	0,7(0,35-1,7)	0,76(0,46-3,13)	0,261
6. saat	0,72(0,43-1,44)	0,785(0,5-3)	0,172

Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki BUN değerlerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Grupların BUN Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	
BUN (mg/dl)	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	p
Preop	17,18±6,62	20,30±8,45	0,055
0. saat	19,56±7,53	20,49±8,74	0,592
1. saat	18,67±7,75	20,77±8,60	0,23
2. saat	18,05±7,43	21,08±9,14	0,09
6. saat	17,62±6,93	20,48±9,21	0,101

Grupların Hgb, Hct, Plt sayısı, INR, aPTT, kreatinin ve BUN değerlerini grupların kendi içinde ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; Grup 1'in preoperatif Hgb ortalaması 12,84, postoperatif 6. saatte 10,44, preoperatif Hct ortalaması 39,91, postoperatif 6. saatte 31,74, preoperatif platelet ortalaması 291, postoperatif 6. saatte 256, preoperatif INR ortalaması 1,02, postoperatif 6. saatte 1,14, preoperatif aPTT ortalaması 29,31, postoperatif 6. saatte ise 31,59, preoperatif plazma kreatinin ortalaması 0,73, postoperatif 6. saatte 0,72, preoperatif BUN ortalaması 17,18, postoperatif 6. saatte ise 17,62 idi. Grup 2'nin preoperatif Hgb ortalaması 12,21, postoperatif 6. saatte 10,33, preoperatif Hct ortalaması 37,48, postoperatif 6. saatte 31,83, preoperatif platelet ortalaması 291, postoperatif 6. saatte 241, preoperatif INR ortalaması 1,07, postoperatif 6. saatte 1,17, preoperatif aPTT ortalaması 29,92,

postoperatif 6. saatte 29,98, preoperatif plazma kreatinin ortalaması 0,77, postoperatif 6. saatte 0,78, preoperatif BUN ortalaması 20,30, postoperatif 6. saatte ise 20,48 idi (Tablo 12).

Her iki grupta da postoperatif 6. saatteki Hgb, Hct ve Plt değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi. Grup 1'in postoperatif 6. saatteki; INR ve aPTT değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Grup 2'nin postoperatif 6. saatteki; INR değeri preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi. Grup 1'in preoperatif ve postoperatif 6. saatteki plazma kreatinin ve BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Grup 2'nin preoperatif ve postoperatif 6. saatteki plazma kreatinin, aPTT ve BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Grup içi Preoperatif ve Postoperatif Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Gruplar	Parametreler	Preoperatif	Postoperatif 6. saat	p
Grup 1	Hgb (g/dl)	12,82±2,12	10,44±1,68	0,001*
	Hct (%)	38,91±5,78	31,74±4,63	0,001*
	Plt ( $10^3/mm^3$ )	291±97	256±90	0,001*
	INR	1,02±0,10	1,14±0,15	0,001*
	aPTT (sn)	29,31±2,86	31,59±3,61	0,001*
	Kreatinin (mg/dl)	0,73(0,48-1,71)	0,72(0,43-1,44)	0,826
	BUN (mg/dl)	17,18±6,62	17,62±6,93	0,46
Grup 2	Hgb (g/dl)	12,21±1,66	10,33±1,37	0,001*
	Hct (%)	37,48±4,56	31,83±3,79	0,001*
	Plt ( $10^3/mm^3$ )	291±126	241±75	0,002*
	INR	1,07±0,17	1,17±0,19	0,001*
	aPTT (sn)	29,92±4,59	29,98±3,39	0,918
	Kreatinin (mg/dl)	0,77(0,54-2,12)	0,78(0,5-3)	0,974
	BUN (mg/dl)	20,30±8,45	20,48±9,21	0,781

Grupların fibrinojen ve D-dimer değerlerini ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; Grup 1'in preoperatif fibrinojen ortancası 335, postoperatif 6. saatte 510, preoperatif D-dimer ortancası 1067, postoperatif 6. saatte 1730 idi (Tablo 13).

Grup 2'in preoperatif fibrinojen ortancası 323, postoperatif 6. saatte 425, preoperatif D-dimer ortancası 1205, postoperatif 6. saatte 1894,5 idi (Tablo 13).

Hem Grup 1'in hemde Grup 2'nin postoperatif 6. saateki; fibrinojen ve D-dimer değerleri preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Grup içi Preoperatif ve Postoperatif Fibrinojen ve D-dimer Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	Parametreler	Preop	6. Saat	p
		Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
Grup 1	Fibrinojen	335(150-835)	510(220-1430)	0,001*
	D-dimer	1067(200-5269)	1730(424-8324)	0,001*
Grup 2	Fibrinojen	323(100-3838)	425(217-1380)	0,001*
	D-dimer	1205(260-8326)	1894,5(270-8044)	0,001*

Grupların kanama miktarlarını karşılaştırdığımızda intraoperatif ve postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saat değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Grupların İntraoperatif ve Postoperatif Kanama Miktarı

Dren	Grup 1	Grup 2	p
	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	
İntraoperatif	567,22±258,7	519,88±226,48	0,36
Postop 0. saat	55,55±23,69	64,77±25,47	0,08
Postop 1. saat	240,77±110,47	253,52±125,54	0,61
Postop 2. saat	422,66±145,18	419,31±181,95	0,92
Postop 6. saat	645,11±207,91	637,5±230,04	0,87

## 5. TARTIŞMA

20. yüzyılda ortaya çıkan cerrahi teknikler arasında kalça artroplastisi en iyi tedavi sonuçlarına ulaşan işlemlerdendir ve popülasyon yaşlandıkça yaygınlığı daha da artmaktadır (131). Yapılan taramalarda Türkiye’de kalça cerrahisi insidansının 44/100000 oranında olduğunu göstermektedir. Kalça artroplastisi cerrahisinde kemik yüzeylerin tamamen koterizasyonunun imkânsız olması ve özellikle kas, fibrotik ve kemik dokunun geniş eksizyonuna ihtiyaç duyulması nedeniyle kan kaybı miktarı belirgindir. Artroplastiyeye bağlı tahmini kan kaybı miktarı 1800 ml’yi bulmaktadır (132). Bununla birlikte literatür incelemesinde bu operasyonlarda allojenik kan transfüzyon oranları %20-60 olarak bildirilmiştir. (133-135). Kan kaybının ve kan transfüzyon ihtiyacının fazla olması çok sayıda komplikasyonlara neden olabilmektedir. Genel durumu düşkün olan bu hasta popülasyonunda hemodinamideki ani değişimler hayli ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Yara iyileşme problemlerinden akut böbrek yetmezliğine ve hatta ölüme neden olabilecek kadar ciddi komplikasyonlar görülebilir. Kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlarda hemodinamik instabiliteye bağlı görülebilecek komplikasyonlar kadar ciddi olabilir (136). Bu durum allojenik kan transfüzyonunu engelleme ya da sınırlandırılma protokolleri, otolog kan kullanımı ve farmakolojik ilaçların kullanımı gibi birçok prosedürün geliştirilmesine yol açmıştır (137). Büyük cerrahi işlemlerde perioperatif kanama miktarını azaltmak amacıyla izlenebilecek stratejiler senelerdir bilinmektedir. Transfüzyon komplikasyonlarının belirgin olmasından itibaren bu stratejiler rutin olarak kullanılmaya başlanmışlardır (131). 1960’lı yıllardan günümüze değin TA, cerrahi kan kaybını azaltmak için etkili ve güvenli bir ajan olduğu bilinmektedir. Aminokaproik asidin TA’dan daha maliyetli ve daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Traneksamik asidin gücü 7-10 kattır (139, 140). Malhas ve ark (138) kalça kırığı cerrahisinde anestezi tekniklerini karşılaştıran çalışmasında spinal anestezi uygulamasının genel anestezi uygulanan gruba göre kan kaybı, pulmoner emboli ve

hastanede kalış süresi açısından daha faydalı olduğunu gösterdiler. Biz de çalışmamızda kan kaybının daha da azalmak için her iki gruptaki hastalara spinal anestezi uyguladık.

Bu çalışmamızda total kalça protezi ameliyatlarında insizyondan önce iv infüzyon yapılan iki farklı doz TA'nın; intraoperatif kan kaybına, eritrosit süspansiyonu ve plazma ihtiyacına ve yine postoperatif dönemde eritrosit süspansiyonu ihtiyacını etkilemediğini, böbrek fonksiyon testlerini olumsuz etkilemediğini gözlemledik.

Literatürde kalça protezi cerrahisinde TA verilen ve verilmeyen hastalarda kanama miktarı ve kan transfüzyon ihtiyacını karşılaştıran birçok çalışma vardır. Park ve ark (141) total kalça protezi yapılan preoperatif 1 g TA verilen ve TA verilmeyen 161 hastada yaptıkları çalışmada TA verilen grubun kanama miktarının ve kan transfüzyon ihtiyacının daha az olduğunu gösterdiler. Benzer şekilde Fígar ve ark (142) kalça protezi olan 172 hastanın retrospektif incelemesinde preoperatif 1 g TA alan hastalarda TA almayan gruba göre kanama miktarının daha az olduğunu gözlemlediler. Ayrıca bu çalışmada TA verilen hastalarda hastanede kalış süresinde kısalma gördüler. Yapılan çalışmalar preoperatif verilen TA'nın kanama miktarını ve kan transfüzyonunu azalttığı gösterdiğinden kontrol grubunun oluşturmayı etik bulmadık ve çalışmaya kattığımız bütün hastalara TA verdik.

Traneksamik asidin uygulama zamanı açısından bakıldığında değişkenlik göstermektedir (cerrahi öncesi, sonrası veya her ikisi birden) (143, 144). Daha çok kullanımı preoperatif dönemde iv kullanım olarak tercih ettiler (145-147). İntravenöz yol dışında son yıllarda topikal ve intraartiküler uygulama da yapılmaktadır (148-150). Bagsby ve ark (151) eklem artroplastisi yapılan hastalarda topikal TA kullanımı ile verilmeyen kontrol grubu arasında transfüzyon oranlarında bir fark olmadığını bildirdiler. Bazı araştırmalarda topikal ve iv kombine kullanımının iv kullanıma göre daha etkin olabileceğini gösterdiler (152). Biz de çalışmamızda insizyondan önce iv olarak TA infüzyonu yaptık.

Benoni ve ark (153) yapmış oldukları çalışmalarında kalça protezi cerrahisi uygulanan 40 hastayı TA verilen ve kontrol grubu olarak iki eşit grupta incelediler. Bir hasta grubuna ameliyat bitiminde ve postoperatif 3. saatte 10 mg/kg TA iv uygulandılar. Çalışmada esas olarak postoperatif kan kaybı incelenmiş ve iki grup arasında postoperatif dönemde kan kaybı miktarları arasında anlamlı fark görülmediğini belirttiler. Söz konusu çalışmada TA cerrahi bitiminde verdiler. Traneksamik asidin etkinliği için plazminojene fibrinden önce bağlanması gerekmektedir (154). Bizim çalışmamızda ilacın etkin olmasını sağlamak için TA'yı insizyondan önce uyguladık.

Traneksamik asit kullanım dozları ile ilgili de literatürde halen fikir birliği bulunmamaktadır ve değişik kullanım protokolleri mevcuttur (10-150 mg/kg). Menzies ve ark (155) anevrizmaya bağlı gelişen subaraknoid kanamada nüksü engellemek için yüksek dozda (9 g) TA kullanmanın yararlı olduğunu bildirdiler. Ancak kısa süreli hemostatik etkinin istendiği durumlarda parenteral düşük dozların daha etkili olduğu vurgulayan çalışmalar da vardır (156). Dunn ve ark (157) kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalarda TA 10 mg/kg yükleme dozunu takiben 1 mg/kg/saat infüzyon olarak verdiklerinde plaseboya göre kanamanın ve kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığını gösterdiler. Tammachote ve ark (158) yaptığı çalışmada total diz artroplastisi yapılan 80 hastada yüksek doz (3 g) ile düşük doz (500 mg) topikal uygulanan TA'nın kan kaybı üzerine etkisini karşılaştırdılar. Yüksek doz verilen grupta istatistiksel olarak kan kaybının daha az olduğu gösteren yayınlar vardır (158). Andreu ve ark (139) yaptığı çalışmada total diz protezi yapılan hastalarda TA'nın iki doz halinde verilmesinin kontrol grubuyla karşılaştırmasında kanama miktarı açısından anlamlı olarak azaldığını gösterdiler.

Wang ve ark kalça protezi olan 124 hastada yaptıkları çalışmada; Preoperatif TA verilmeyenler, 10 mg/kg TA verilenler ve 15 mg/kg TA verilenler olarak hastaları üç gruba ayırdılar. 10 mg/kg TA alan hastaların kontrol grubuna göre sadece kanama miktarlarının az olduğunu gözlemlerken; 15 mg/kg TA verilen hastalarda hem kanama miktarında hem de kan transfüzyon ihtiyacında azalma olduğunu gözlemledikler. Jaszczyk ve ark (159) da yaptıkları çalışmada 15 mg/kg TA verilen hastalarda

verilmeyen hastalara göre daha az kanama ve daha az kan transfüzyon ihtiyaçları gördüklerini belirttiler. TA'nın kontrol grubuna göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar olduğundan çalışmamızda en düşük dozu 15 mg/kg olarak belirledik.

Castro-Menéndez ve ark (160) eklem artroplastisi olan 240 hastayı; TA almayan kontrol grubu, preoperatif 1 g ve postoperatif 1 g TA alan 2. grup ve sadece preoperatif 2 g TA alan 3. grup olacak şekilde üç gruba ayırdılar. Kan kaybını azaltmada 2. ve 3. grup arasında anlamlı fark gözlenmezken; TA alan hastalara göre almayan hastalarda daha fazla kanama gördüler.

Piolanti ve ark (161) kalça protezi olacak 80 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları 10 mg/kg TA alanlar ve 20 mg/kg TA alanlar olarak iki grupta incelediler. İki farklı TA dozu kullanılmasına rağmen, ameliyat sonrası bakılan Hgb ve Hct seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmadığı belirtiler. Ayrıca kan kaybı miktarı iki grup arasında istatistiksel olarak benzer buldular. Yan etkilerin oluşmasında da bir fark olmadığını gösterdiler. Morrison ve ark (162) yaptığı çalışmada kalça ve diz artroplastisi geçiren 4451 hastanın retrospektif olarak incelendiğinde iv verilen TA dozunun kan transfüzyon ihtiyacını istatistiksel olarak değiştirdiğini gösterdiler. 15 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında TA'nın iv olarak preoperative dönemde verilmesini karşılaştıran çalışmada; ameliyattan sonraki 30 gün içinde kan transfüzyonu gereksinimi 30 mg/kg'dan TA alan grupta istatistiksel olarak daha az olduğunu gördüler. Biz de çalışmamızda 15mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında TA'nın iv olarak preoperatif dönemde verdik. Maksimum dozlar 1. grup 2,5 g iken 2. grup 1,5 g olarak belirledik. Postoperatif 0., 1., 2., 6. saatlerde kan transfüzyon oranlarını karşılaştırdık. Postoperatif dönemde kan transfüzyon oranları 30 mg/kg TA verdiğimiz grupta az olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Traneksamik asit kullanımıyla trombüs oluşumu ve tromboembolik olay gibi istenmeyen yan etki gelişme kaygısı antifibrinolitik tesirinin koagülasyon yolağını değiştirmedeği anlaşılan kadar sürdü (163). Traneksamik asit; arteriyel veya venöz tromboz hikayesi olan hastalarda, akut böbrek yetmezliğinde, tüketim koagülopatisi ile sonuçlanan fibrinolitik durumlarda, konvülsiyon öyküsü olanlar ve ilaca karşı

allerjisi olanlarda kontraendikedir. Traneksamik asit ile ilgili yapılan pek çok klinik çalışmada hastalar, bu sayılan durumlar mevcudiyetinde çalışmaya alınmamıştır. Fakat CRASH klinik çalışmalarına birçok travma hastası ve hayatı tehdit edici kanaması olan hastalar tromboz riski gözletilmeksizin çalışmaya dahil edildiler. Bu çalışmanın sonucunda TA'nın fatal ve non-fatal trombotik olay ve arteriyel tromboz insidansını ciddi oranda azalttığını gördüler. Yine bu çalışmada venöz trombotik olay görülme insidansı her iki grupta da benzer bulundu (164). Traneksamik asidin antifibrinolitik etkileri cerrahi yara bölgelerinde periferik venöz kana kıyaslandığında daha belirgindir. Bunun sebebi doku plazminojen aktivatör enziminin yara bölgelerinde üretilmesidir (165). Bu sayede TA pıhtı oluşumunda teşvik eden değil de meydana gelen pıhtıda stabilizatör olarak rol oynar. Eubanks (166) kalça veya diz protezi ameliyatlarında iv TA uygulamasıyla ilgili yaptığı çalışmada, bu popülasyonda normalde trombotik risk yüksek olmasına karşın, kanamayı ve transfüzyon ihtiyacını azaltırken trombo-embolik olayları arttırmadığını gösterdi (166). Buna karşın TA kullanımında koroner arterlerde trombüs oluşumuna sekonder iskemik olaylar ve pulmoner tromboemboli gibi komplikasyonlar görülebildiğini belirten yayınlar da mevcuttur (167, 168). Bazı yayınlar ise TA grubunda görülmeyen tromboembolik olaylar plasebo grubunda rastladıklarını belirttiler (169). Biz arteriyel veya venöz tromboz hikayesi olan hastaların TA kullanımı ile tablonun kötüleşebileceğini düşünerek bu hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmamızdaki her iki hasta grubunda da trombüs oluşumu ve tromboemboli ile ilişkili komplikasyonlar görülmedi.

Traneksamik asit bilindiği üzere yarı ömrü yaklaşık iki saattir ve %95 oranında böbrekten değişmeden atılır. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda traneksamik asit kontraendikedir. Böbrek yetmezliği hastalarında kreatinin düzeyine göre doz ayarlaması yapılmalıdır (130, 170). Yang ve ark (171) kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin düzeyine bakılarak optimum doz TA bulmak üzerine çalışmalar yaptılar. Ko ve ark (172) endoskopik papillektomi uyguladıkları 82 yaşındaki kadın hastada kanama kontrolü için 1 g TA vermiş ve buna bağlı olarak akut renal kortikal nekroz geliştiğini bildirdiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde total kalça veya diz artroplastisi uygulanan

hastalarda TA kullanımının postoperatif etkinlik ve güvenliğini retrospektif değerlendirmesinde tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği dahil komplikasyon riskini artırmadığı gözlemlenildi (173). Biz de çalışmamızda böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalarda kliniği daha da ağırlaştıracağını düşündüğümüzden bu grup hastaları çalışma dışı bıraktık. İki farklı doz TA uyguladığımız hastaların böbrek fonksiyonlarını serum kreatinin ve BUN düzeylerine bakarak değerlendirdik. İki grup arasında yapılan incelemede başlangıç BUN değerlerinde preoperative ve postoperative 0., 1., 2., 6. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Preoperative 30 mg/kg TA alan grupta kreatinin düzeyi düşükken diğer takiplerinde anlamlı fark bulunmadı. Her iki grupta da postoperatif kreatinin değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. 15 mg/kg'dan TA verilen grupta postoperative BUN değeri değişmezken, 30 mg/kg'dan TA uyguladığımız hastalarda BUN değeri anlamlı olarak arttı. Bu da uyguladığımız iki farklı doz TA'ın böbrek fonksiyonlarını benzer şekilde etkilediği sonucuna varmamızı sağlamıştır.

Lecker ve ark (174) yayınladığı makalede TA ile ilişkili nöbetleri en sık kardiyak cerrahi sonrası postoperatif erken dönemde ortaya çıktığını, ancak aynı zamanda kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda ve diğer tıbbi tedavilerde de görüldüğünü belirttiler. Nöbet riskini azaltmak için, en düşük etkili TA dozu dikkate alınması gerektiğini ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi klinik durumlar için doz ayarlanması gerektiğini vurguladılar. Traneksamik asit kullanımı sırasında nöbetler açısından çok dikkatli olunmalı ve miyoklonik hareketler yaşayan veya seğiren veya fokal nöbetler gösteren hastalarda EEG takibi düşünülebilir. Preklinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, propofol ve izofluran dahil genel anestezipler, önleme ve/veya tedavi için ilk tercih olarak kabul edilebilir. Yüksek riskli hastalarda, TA infüzyonunu erken sonlandırmak ve/veya anestetik vermeyi uzatmak nöbetleri önleyebilir (174). Çalışmamız sırasında herhangi bir hastada nöbet gelişmedi. Etkin ve en düşük dozu bulmak üzerine yaptığımız çalışmada düşük doz ile nöbet gelişme ihtimalini de en aza indirdiğimizi düşünüyoruz.

Pong ve ark (175) spinal deformite cerrahisi yapılan 75 erişkin hastanın retrospektif incelemelerinde TA verilen hastalarda verilmeyen hastalara göre kan

kaybının daha az olduğunu; Plt değerlerinde her iki grupta düşüş olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirttiler. Yazarlar aynı zamanda INR değerinde postoperatif dönemde her iki grupta artış olduğunu ve D-Dimer düzeyi postoperatif dönemde plasebo grubunda artarken TA grubunda azaldığını bildirdiler. Biz de çalışmamızda postoperatif 6 saatlik takipleri sırasındaki INR değerinin preoperatif döneme göre her iki grupta artış olduğunu gözlemledik. Grupların preoperatif ve postoperatif 0., 2. ve 6. saatte değerleri benzerken postoperatif 1. saatte Grup 1 hastalarında INR değerini diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulduk. Trombosit sayısı her iki grupta da postoperatif döneme göre düşüş olduğunu gözlemledik. Yine Horrow ve ark (176) koroner revaskülarizasyon yapılan 163 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada TA verilen grup ile plasebo grup arasında Plt düzeylerinde her iki grupta düşüş olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemlediler. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerinde postoperatif dönemde her iki grupta artış olduğunu ve D-Dimer düzeyi postoperatif dönemde plasebo grubunda artarken TA grubunda azaldığı gözlemlemişler. Bizim çalışmamızda aPTT değeri preoperatif ve postoperatif 0., 1. ve 2. saatte benzerken postoperatif 6. saatte Grup 1 hastalarında aPTT değeri daha yüksek bulundu. Bizim yaptığımız çalışmada D-Dimer, fibrinojen, INR ve aPTT düzeyleri her iki grupta postoperatif artarken trombosit sayısı azalmıştır. INR ve aPTT değerleri bazı saatlerde farklılık gösterse de bunun klinik gözlemlerimizde anlamlı bir sonucunun olmadığını gördük. Bu durum kanama ve kan transfüzyonu düzeyini etkilemedi.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kalça protezi cerrahisinde kanama kontrolü sağlamada etkin olan TA'nın preoperatif iv 15 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında kullanımı postoperatif 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki takiplerde kanama ve kan transfüzyonu miktarını her iki grupta benzer şekilde azaltmıştır. Etkin ve yan etkileri olmayan en düşük dozu bulmayı hedefleyen daha geniş hasta gruplarına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *JBJS*. 2005;87(7):1487-97.
2. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *JBJS*. 2014;96(23):1945-51.
3. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011;114(2):283-92.
4. Aksu N, Işıklar ZU. Kalça kırıkları. *TODBİD*. 2008;7(1-2):8-19.
5. Engoren M, Mitchell E, Perring P, Sferra J. The effect of erythrocyte blood transfusions on survival after surgery for hip fracture. *J Trauma Acute Care Surg*. 2008;65(6):1411-5.
6. Morison Z, Moojen DJF, Nauth A, Hall J, McKee MD, Waddell JP, et al. Total hip arthroplasty after acetabular fracture is associated with lower survivorship and more complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(2):392-8.
7. Lee DJ, Elfar JC. Timing of hip fracture surgery in the elderly. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2014;5(3):138-40.

8. Barash PG. Clinical anesthesia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
9. Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, Memtsoudis SG, Barrington MJ. Neuraxial and combined neuraxial/general anesthesia compared to general anesthesia for major truncal and lower limb surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017;125(6):1931-45.
10. Morgan E, Mikhail S, Murray M. Spinal, Epidural ve Kaudal Bloklar: Klinik Anesteziyoloji. Çev Edt: Tulunay M, Cuhruk H. 3. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2004:253-82.
11. Jankovic D. Spinal Anestezi, Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi Ders Kitabı ve Renkli Atlas. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2006. p. 270-272.
12. Brill S, Gurman G, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(9):682-9.
13. Erdine S. Rejyonel Anestezi. 2.baskı. istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 135-137.
14. Gorelick PB, Zych D. James Leonard Corning and the early history of spinal puncture. *Neurology.* 1987;37(4):672-4.
15. Calthorpe N. The history of spinal needles: getting to the point. *Anaesthesia.* 2004;59(12):1231-41.
16. Pearce JM. Walter Essex Wynter, Quincke, and lumbar puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(2):179.

17. Olawin AM, J MD. Spinal Anesthesia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019.
18. Ellis H. August Bier: father of spinal and regional anaesthetic blocks. Br J Hosp Med. 2011;72(5):287.
19. Samodro R, Sutiyono D, Satoto H. Mekanisme kerja obat anestesi lokal. Jurnal Anestesiologi Indonesia. 2011;3(1):48-59.
20. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010; 545-60.
21. Morgan EG, Mikhail S. Klinik anesteziyoloji. 5. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015:937-75
22. Kısınışçi H, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. p. 963-76.
23. Walker JJ. Pre-eclampsia. The Lancet. 2000;356(9237):1260-5.
24. Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1995, p. 363-74.
25. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Regional Anesthesia & Pain Management, Clinical Anesthesiology. 3rd ed. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2002;253-344
26. Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A. Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children. Anesth Analg. 1989;69(6):705-13.

27. Dolan J, Williams A, Murney E, Smith M, Kenny GN. Ultrasound guided fascia iliaca block: a comparison with the loss of resistance technique. *Reg Anesth Pain Med.* 2008; 33(6):526-31
28. Weller RS, Eileen Murney BSc R. Does Fascia Iliaca Block Result in Obturator Block?/Reply to Dr. Weller. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(5):524.
29. Hadzic A, Carrera A, Clark T, Gadsden J, Karmakar M, Sala-Blanch X, et al. Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonel Anestezi İçin Anatomi. *Ultrasonografi Eşliğinde Supraklavikular Brakiyal Pleksus Bloğu Çeviri editörü Kurt, E.* 2. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabeleri. 2013:361-7.
30. Davies D. Fascia Iliaca Compartment Block: Landmark Approach. Guidelines used in the emergency department Ver. NHS Wales. 2016;1.
31. Godoy Monzon D, Iserson KV, Vazquez JA. Single fascia iliaca compartment block for post-hip fracture pain relief. *J Emerg Med.* 2007;32(3):257-62.
32. Wennberg P, Moller M, Herlitz J, Kenne Sarenmalm E. Fascia iliaca compartment block as a preoperative analgesic in elderly patients with hip fractures - effects on cognition. *BMC geriatrics.* 2019;19(1):252.
33. Lopez S, Gros T, Bernard N, Plasse C, Capdevila X. Fascia iliaca compartment block for femoral bone fractures in prehospital care. *Reg Anesth Pain Med.* 2003 28(3):203-7.
34. Deniz S, Atim A, Kurklu M, Cayci T, Kurt E. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of an ultrasound-guided fascia iliaca compartment block versus 3 in 1 block in hip prosthesis surgery. *Agri.* 2014;26(4):151-7.

35. Groot L, Dijkman LM, Simons MP, Zwartsenburg MM, Rebel JR. Single fascia iliaca compartment block is safe and effective for emergency pain relief in hip-fracture patients. *West J Emerg Med.* 2015;16(7):1188.
36. Bulger JK, Brown A, Evans BA, Fegan G, Ford S, Guy K, et al. Rapid analgesia for prehospital hip disruption (RAPID): protocol for feasibility study of randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2017;3:8.
37. Thompson J, Long M, Rogers E, Pessa R, Galos D, Dengenis RC, et al. Fascia Iliaca Block Decreases Hip Fracture Postoperative Opioid Consumption: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Orthop Trauma.* 2019.
38. Dulaney-Cripe E, Hadaway S, Bauman R, Trame C, Smith C, Sillaman B, et al. A continuous infusion fascia iliaca compartment block in hip fracture patients: a pilot study. *J Clin Med Res.* 2012;4(1):45.
39. Range C, Egeler C. Fascia iliaca compartment block: Landmark and ultrasound approach. *Anaesthetic Tutorial of the Week.* 2010;193:1-14.
40. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, Horn JL. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;102(3):408-17.
41. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology.* 2002;97(5):1274-80.
42. Jankoviç D. Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi. Çeviri editörü Prof. Dr. Saffet Karaca. 3. baskı. İstanbul: Logos yayıncılık. 2006:106-08

43. Hao J, Dong B, Zhang J, Luo Z. Pre-emptive analgesia with continuous fascia iliaca compartment block reduces postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. A randomized controlled trial. *Saudi Med J*. 2019;40(9):901-6.
44. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65.
45. Carvalho A. Hemostasis and thrombosis. *Hematologic Pathophysiology* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 1998;161:244.
46. Hvas AM. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):183-4.
47. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482-94.
48. Yılmaz M, Cengiz M, Çeray Y, Ramazanoğlu A. Travma ve Koagülasyon. *Journal of the Turkish Society Intensive Care*. 2011;9:71-6.
49. Federici AB. The factor VIII/von Willebrand Factor Complex: Basic And Clinical Issues. *Haematologica*. 2003;88(6).
50. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004;100(3):722-30.
51. Owens AP, 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(3):432-9.

52. Lechner D, Weltermann A. Circulating tissue factor-exposing microparticles. *Thromb Res.* 2008;122 Suppl 1:S47-54.
53. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):297-303.
54. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res.* 2001;101(5):329-54.
55. Bouma BN, Meijers JC. New insights into factors affecting clot stability: A role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI; plasma procarboxypeptidase B, plasma procarboxypeptidase U, procarboxypeptidase R). *Semin Hematol.* 2004;41(1 Suppl 1):13-9.
56. Mosnier LO, Lisman T, Berg MvdH, Nieuwenhuis KH, Meijers JC, Bouma BN. The defective down regulation of fibrinolysis in haemophilia A can be restored by increasing the TAFI plasma concentration. *Thromb Haemost.* 2001;86(10):1035-9.
57. Bajzar L, Nesheim M, Tracy P. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood.* 1996;88(6):2093-100.
58. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem.* 1996;271(28):16603-8.
59. Wu C, Kim PY, Manuel R, Seto M, Whitlow M, Nagashima M, et al. The roles of selected arginine and lysine residues of TAFI (Pro-CPU) in its activation to TAFIa by the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem.* 2009;284(11):7059-67.

60. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):375-81.
61. Bajzar L, Jain N, Wang P, Walker JB. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: not just an inhibitor of fibrinolysis. *Critical Care Med.* 2004;32(5):S320-S4.
62. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *The Journal of Biological Chem.* 1998;273(42):27176-81.
63. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(12):2511-8.
64. Hrachovinova I. Diagnostic strategies in disorders of hemostasis. *Vnitr Lek.* 2018;64(5):537-44.
65. Drummond JC, Petrovitch CT. The massively bleeding patient. *Anesthesiology Clinics of North America.* 2001;19(4):633-49.
66. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003;55(1):39-44.
67. Lin S-Y, Hsieh T-F, Wei Y-S, Li M-J. Mechanical compression affecting the thermal-induced conformational stability and denaturation temperature of human fibrinogen. *Int J Biol Macromol.* 2005;37(3):127-33.
68. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly? *Thromb Res.* 1991;62(5):501-8.

69. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995;41(3):159-65.
70. Sié P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism. *Haematologica*. 1995;80:57-60.
71. Denis J-B. A letter concerning a new way of curing sundry diseases by transfusion of blood, written to Monsieur de Montmor, Counsellor to the French King, and Master of Requests. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 2(27):489-504.
72. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, Çesa Basım Hizmetleri. 2011:1-329.
73. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ*. 2008;178(1):49-57.
74. Alkış N , Yazıcıoğlu D, Bermede AO. Anestezi ve Yoğun Bakımda Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyon Kılavuzu. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. 2013.
75. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):e13-e118.
76. Organization WH. Safety BT. *The Clinical Use of Blood*. Geneva. 2002:74-82.
77. De Vries R, Haas F. English translation of the Dutch Blood Transfusion guideline 2011. *Vox Sang*. 2012 Nov;103(4):363.

78. Sarı İ, Altuntaş F. Transfüzyon İlkeleri ve Erken Komplikasyonlar. Türk Hematoloji Derneği-Hematolojide Destek Tedavileri ve İnfeksiyonları Kursu. 2007:64-76.

79. Gernsheimer T. Transfusion Therapy: Blood Components and Transfusion Complications, u: Irwin, RS, Rippe, IM (Ur.). Intensive Care Medicine. 6 th ed. 2008.

80. Avcı İY, Turhan V, Çınar E. Kan nakli ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2000;20(5):317-24.

81. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. JAMA. 1990;263(9):1218-22.

82. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. Ann Intern Med. 1994;120(1):1-7.

83. Savaşçı Ü, Avcı İY. Kan ve Kan Bileşenleri ile Bulaşan Enfeksiyon Etkenleri ve Nükleik Asit Amplifikasyon Test (NAT) Yönteminin Önemi. IKSST Dergisi. 2016;8(3)125-134

84. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-49.

85. Khabbaz RF, Fukuda K, Kaplan JE, Bianco C, Blattner W, Busch M, et al. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Annals of Internal Medicine. 1993.

86. Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JD, Pozalski I. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *Am J Public Health*. 2006; 96(6): 980–981.
87. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection—current knowledge and future perspectives. *Transfus Med*. 2017;27(4):238-48.
88. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Centers for Disease Control and Prevention and the U.S.P.H.S. Working Group. *Ann Intern Med*. 1993;118(6):448-54.
89. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;2003(1):575-89.
90. Pink J, MacCallum S, Ribeiro A. Platelet transfusion-related sepsis. *Aust N Z J Med*. 1993;23(6):717.
91. Wagner S. Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol*. 1997;4(6):464-9.
92. Tekin A. Kan ve Kan Ürünleri Nakli ile Bulaşan Enfeksiyonlar. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011;3(2):38-45.
93. Geiger TL, Howard SC. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? *Transfus Med Rev*. 2007;21(1):1-12.
94. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019;133(17):1840-53.

95. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med.* 2005;33(4):721-6.
96. Barnard R. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *NY State J Med.* 1951;51:2399-402.
97. Voelker MT, Spieth P. Blood transfusion associated lung injury. *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3609.
98. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion.* 2004;44(12):1774-89.
99. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med.* 2007;33:S12.
100. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev.* 2009;23(6):245-55.
101. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol.* 2013;160(4):434-44.
102. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology.* 2011;115(3):635-49.
103. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973;5(1):253-9.

104. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmunity Rev.* 2004;3(6):454-63.
105. Utter GH, Reed W, Lee TH, Busch M. Transfusion-associated microchimerism. *Vox Sang.* 2007;93(3):188-95.
106. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg.* 2009;108(3):759-69.
107. Cyr M, Eastlund T, Blais Jr C, Rouleau JL, Adam A. Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion.* 2001;41(1):136-50.
108. Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, Pisciotto PT, Kurtz SR, Lane TA, et al. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood.* 1991;77(10):2096-102.
109. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.* 2005;33(8):1749-56.
110. Huybregts RA, de Vroege R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2009;109(2):331-9.
111. O'Keeffe SD, Davenport DL, Minion DJ, Sorial EE, Endean ED, Xenos ES. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2010;51(3):616-21, 21.e1-3.

112. Hallberg L, Nilsson L. Determination of Menstrual Blood Loss. *Scand J Clin Lab Invest.* 1964;16:244-8.

113. Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. *J Jpn Obstet Gynecol Soc.* 1966;13(3):158-67.

114. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):Cd000249.

115. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackburne LH. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *The J Trauma.* 2011;71(1 Suppl):S9-14.

116. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, Lejeune S, Hourdin-Eude S, Quero J, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(3):270-5.

117. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2):136-48.

118. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-16.

119. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054.

120. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(4):766-70.
121. Schiavone A, Bisaccia M, Inkov I, Rinonapoli G, Manni M, Rollo G, et al. Tranexamic Acid in Pertrochanteric Femoral Fracture: Is it a Safe Drug or Not? *Folia Med.* 2018;60(1):67-78.
122. Lei J, Zhang B, Cong Y, Zhuang Y, Wei X, Fu Y, et al. Tranexamic acid reduces hidden blood loss in the treatment of intertrochanteric fractures with PFNA: a single-center randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):124.
123. Tian S, Shen Z, Liu Y, Zhang Y, Peng A. The effect of tranexamic acid on hidden bleeding in older intertrochanteric fracture patients treated with PFNA. *Injury.* 2018;49(3):680-4.
124. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23-32.
125. Fernandez Lucas M, Liano F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuno J. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron.* 1995;69(4):478-9.
126. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med.* 1989;320(13):840-3.
127. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet.* 1987;2(8571):1289-91.

128. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):Cd010562.

129. Robblee J. Graft occlusion following administration of tranexamic acid. *Anesth Analg.* 1995;80(4):SCA141.

130. Taam J, Yang QJ, Pang KS, Karanicolas P, Choi S, Wasowicz M, et al. Current Evidence and Future Directions of Tranexamic Acid Use, Efficacy, and Dosing for Major Surgical Procedures. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2019.

131. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera L, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003;43(4):459-69.

132. Vicente JRN, Croci AT, Camargo OPd. Blood loss in the minimally invasive posterior approach to total hip arthroplasty: a comparative study. *Clinics.* 2008;63(3):351-6.

133. Levi N. Blood transfusion requirements in intracapsular femoral neck fractures. *Injury.* 1996;27(10):709-11.

134. Lee C, Freeman R, Edmondson M, Rogers BA. The efficacy of tranexamic acid in hip hemiarthroplasty surgery: an observational cohort study. *Injury.* 2015;46(10):1978-82.

135. Verlicchi F, Desalvo F, Zanotti G, Morotti L, Tomasini I. Red cell transfusion in orthopaedic surgery: a benchmark study performed combining data from different data sources. *Blood Transfus.* 2011;9(4):383.

136. Handoll HH, Cameron ID, Mak JC, Finnegan TP. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4).
137. Flordal PA, Neander G. Blood loss in total hip replacement. A retrospective study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1991;111(1):34-8.
138. Malhas L, Perlas A, Tierney S, Chan VWS, Beattie S. The effect of anesthetic technique on Mortality and major morbidity after hip fracture surgery: a retrospective, propensity-score matched-pairs cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* 2019.
139. Ortega-Andreu M, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo R, Gómez-Barrena E. Blood loss control with two doses of tranexamic acid in a multimodal protocol for total knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2011;5:44.
140. Ekback G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckstrom J, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg.* 2000;91(5):1124-30.
141. Park KJ, Couch CG, Edwards PK, Siegel ER, Mears SC, Barnes CL. Tranexamic Acid Reduces Blood Transfusions in Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31(12):2850-5.
142. Figar A, Mc Loughlin S, Slullitel PA, Scordo W, Buttaro MA. Influence of single-dose intravenous tranexamic acid on total hip replacement : A study on transfusions, collateral complications, and readmissions. *Orthopade.* 2017;46(4):359-65.
143. Nuttall GA, Gutierrez MC, Dewey JD, Johnson ME, Oyen LJ, Hanson AC, et al. A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(2):230-5.

144. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 C). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12(6):642-6.
145. Xie J, Hu Q, Huang Q, Chen G, Zhou Z, Pei F. Efficacy and safety of tranexamic acid in geriatric hip fracture with hemiarthroplasty: a retrospective cohort study. *BMC.* 2019;20(1):304.
146. Xin WQ, Gao YL, Shen J, Yang XY. Intravenous tranexamic acid reduces blood transfusions in revision total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2019;8(11):917-28.
147. Hines JT, Hernandez NM, Amundson AW, Pagnano MW, Sierra RJ, Abdel MP. Intravenous tranexamic acid safely and effectively reduces transfusion rates in revision total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2019;101-b(6\_Supple\_B):104-9.
148. Nakura N, Hirakawa K, Takayanagi S, Saito A, Tsuji K, Tamaki Y, et al. Additional intraarticular tranexamic acid further reduced postoperative blood loss compared to intravenous and topical bathed tranexamic acid in total hip arthroplasty: a retrospective sequential series study. *Transfusion.* 2017;57(4):977-84.
149. Kyriakopoulos G, Oikonomou L, Panagopoulos A, Kotsarinis G, Vlachou M, Anastopoulos G, et al. Transfusion rate, hospital stay and cost-effectiveness of intravenous or local administration of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty: A single-center randomized controlled clinical study. *Orthop Rev.* 2019;11(2):7866.
150. Gomez Barbero P, Gomez Aparicio MS, Blas Dobon JA, Pelayo de Tomas JM, Morales Suarez-Varela M, Rodrigo Perez JL. Which route of administration of acid tranexamic, intravenous or intra-articular, is more effective in the control of post-

surgical bleeding after a total hip arthroplasty? A prospective, controlled and randomized study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2019;63(2):138-45.

151. Bagsby DT, Hur J. Effect of intra-articular injection of tranexamic acid on postoperative hemoglobin in total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014;37(6):e557-62.

152. Yoon BH, Kim TY. Optimal use of tranexamic acid for total hip arthroplasty: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206480.

153. Benoni G, Lethagen S, Nilsson P, Fredin H. Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 2000;71(3):250-4.

154. Krishnamurti C, Vukelja SJ, Alving BM. Inhibitory effects of lysine analogues on t-PA induced whole blood clot lysis. *Thromb Res*. 1994;73(6):419-30.

155. Menzies SA, Hartley J, Hitchcock E, Rorke E, Gill J. The effect of tranexamic acid on bleeding time and haemostasis. *Neurochirurgia*. 1991;34(05):141-3.

156. Banihashem N, Khorasani M, Vaffai H, Naziri F, Khafri S, Seyfi S. The effect of low- dose tranexamic acid on postoperative blood loss in patients treated with clopidogrel and aspirin. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(2):156-61.

157. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. *Drugs*. 1999;57(6):1005-32.

158. Tammachote N, Raphiphan R, Kanitnate S. High-dose (3 g) topical tranexamic acid has higher potency in reducing blood loss after total knee arthroplasty compared with low dose (500 mg): a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019; 29(8):1729-1735

159. Jaszczyk M, Kozerawski D, Kolodziej L, Kazimierczak A, Sarnecki P, Sieczka L. Effect of Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion in Hip Arthroplasty. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2015;17(3):265-73.
160. Castro-Menendez M, Pena-Paz S, Rocha-Garcia F, Rodriguez-Casas N, Huicizo R, Montero-Vieites A. Efficacy of 2 grammes of intravenous tranexamic acid in the reduction of post-surgical bleeding after total hip and knee replacement. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2016;60(5):315-24.
161. Piolanti N, Del Chiaro A, Matassi F, Graceffa A, Nistri L, Marcucci M. Clinical and instrumental evaluation of two different regimens of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a single-centre, prospective, randomized study with 80 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(2):233-7.
162. Morrison RJM, Tsang B, Fishley W, Harper I, Joseph JC, Reed MR. Dose optimisation of intravenous tranexamic acid for elective hip and knee arthroplasty: The effectiveness of a single pre-operative dose. *Bone Joint Res.* 2017;6(8):499-505.
163. Gill JB, Rosenstein A. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2006;21(6):869-73.
164. Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan GG, Williams EW. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial. *West Indian Med.* 2010;59(6):612-24.
165. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *BJA.* 2004;93(6):842-58.

166. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(3):132-8.
167. Sperzel M, Huetter J. Evaluation of aprotinin and tranexamic acid in different in vitro and in vivo models of fibrinolysis, coagulation and thrombus formation. *J Thromb Haemost.* 2007;5(10):2113-8.
168. Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E, Rasi V, Salmenperä M. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(9):1272-9.
169. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *BJA.* 1995;74(5):534-7.
170. Mezzano D, Panes O, Muñoz B, Pais E, Tagle R, González F, et al. Tranexamic acid inhibits fibrinolysis, shortens the bleeding time and improves platelet function in patients with chronic renal failure. *Thromb Haemost.* 1999;82(10):1250-4.
171. Yang QJ, Jerath A, Bies RR, Wasowicz M, Pang KS. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment. *Biopharm Drug Dispos.* 2015;36(5):294-307.
172. Ko DH, Kim TH, Kim JW, Gu JJ, Yoon BH, Oh JH, et al. Tranexamic Acid-Induced Acute Renal Cortical Necrosis in Post-Endoscopic Papillectomy Bleeding. *Clin Endosc.* 2017;50(6):609-13.
173. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or

knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349:g4829.

174. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016;79(1):18-26.

175. Pong RP, Leveque JA, Edwards A, Yanamadala V, Wright AK, Herodes M, et al. Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss, D-Dimer, and Fibrinogen Kinetics in Adult Spinal Deformity Surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(9):758-64.

176. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation*. 1991;84(5):2063-70.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

13 Ekim 1988 tarihinde Adıyaman iline bağlı Kahta ilçesinde doğdum. 1994 yılında Adıyaman Kahta Kubilay İlköğretim Okulu'nda eğitim ve öğretim hayatına başladım. Lise öğrenimimi Adıyaman Kahta Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2012 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Zorunlu hizmetimi Adıyaman Kahta Devlet Hastanesi'nde iki yıl olarak yaptım. Kısa bir süre Adıyaman Besni Üçgöz Aile Sağlığı Merkezi'nde görev yaptım. 2014 Eylül ayında yapılan tıpta uzmanlık sınavını kazanarak 12 Şubat 2015 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde ihtisasıma başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.