

Lek. Damian Zwaruń

**OKOŁOOPERACYJNA OCENA HEMOSTAZY
U CHORYCH PODDAWANYCH REKONSTRUKCJI
BRZUSZNEGO ODCINKA AORTY**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Dr hab. Paweł Sobczyński

**I KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU**

Kierownik Kliniki: Dr hab. Paweł Sobczyński

Poznań 2013

PODZIĘKOWANIA

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Dr hab. Pawłowi Sobczyńskiemu
za systematyczną motywację, entuzjazm
oraz cenne uwagi i wszelką pomoc
w trakcie realizacji niniejszej pracy.*

*Dziękuję wszystkim osobom
zaangażowanym w powstawanie
mojej pracy doktorskiej
na wszystkich etapach jej realizacji.*

*Szczególnie dziękuję
Mojej Żonie, Córkom oraz Rodzicom
za cierpliwość, wyrozumiałość,
wiarę w moje możliwości
i nieustające wsparcie.*

Bardzo serdecznie dziękuję

Damian Zwaruń

Spis treści

1.	Wykaz stosowanych skrótów	6
2.	Wstęp.....	7
1.1	Choroby brzuszego odcinka aorty.....	7
1.2	Fizjologia układu krzepnięcia i fibrynolizy.....	10
1.3	Patomechanizm okołoperacyjnych zaburzeń hemostazy.....	13
1.4	Diagnostyka układu krzepnięcia.....	15
1.4.1	Klasyczne badania układu krzepnięcia.....	15
1.4.2	Rotacyjna tromboelastometria (ROTEM).....	17
1.4.3	Inne badania układu krzepnięcia	18
3.	Cel	19
4.	Materiał i metodyka	20
4.1	Grupa badawcza	20
4.2	Opis badania ROTEM.....	20
4.2.1	INTEM	25
4.2.2	EXTEM	25
4.2.3	FIBTEM	25
4.2.4	HEPTEM	26
4.2.5	APTEM.....	26
4.3	Metodyka	27
4.4	Analiza statystyczna.....	29

5.	Wyniki	30
5.1	Dane demograficzne	30
5.2	Dane kliniczne	30
5.3	Dane śródoperacyjne	31
5.4	Dane pooperacyjne	32
5.5	Powikłania	33
5.6	Zmiana klasycznych wyników układu krzepnięcia	34
5.6.1	PTT	34
5.6.2	INR	35
5.6.3	Fibrynogen	36
5.6.4	Aktywność antytrombiny	38
5.6.5	Stężenie D-dimerów	39
5.7	Zmiana parametrów ROTEM	40
5.7.1	INTEM	40
5.7.2	EXTEM	42
5.7.3	FIBTEM	45
5.7.4	HEPTEM	47
5.8	Korelacja wyników krzepnięcia z krwawieniem śródoperacyjnym	48
5.8.1	Klasyczne badania układu krzepnięcia	48
5.8.2	ROTEM	48

5.9	Korelacja wyników krzepnięcia z krwawieniem pooperacyjnym	48
5.9.1	Klasyczne badania układu krzepnięcia	48
5.9.2	ROTEM	48
5.10	Płytki krwi	50
5.11	Różnice między profilem hemostatycznym u pacjentów z tętniakiem aorty i niedrożnością aortalno-dwubiodrową	51
6.	Dyskusja	54
7.	Wnioski	62
8.	Streszczenie	63
9.	Abstract	65
	Bibliografia	67

1. Wykaz stosowanych skrótów

AAA – tętniak aorty brzusznej

AIOD – przewlekła niedrożność aortalno-biodrowa (aortoiliac occlusive disease)

PTT (aPTT) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

PT – czas protrombinowy

Wsk. PT – wskaźnik protrombinowy

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

TEG – tromboelastografia

ROTEM – rotacyjna tromboelastometria

CT – czas krzepnięcia

CFT – czas formacji skrzepu

MCF – maksymalna spójność skrzepu

PLT – liczba płytek krwi

AT – aktywność antytrombiny

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

FFP – osocze świeżo mrożone

t-PA – tkankowy aktywator plazminogenu

PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu

2. Wstęp

1.1 Choroby brzuszego odcinka aorty

Chorzy kwalifikowani do zabiegów operacyjnych na naczyniach krwionośnych stanowią populację wysokiego ryzyka okołoperacyjnego. Postępowanie anestezyjologiczne jest szczególnie trudne w grupie chorych, u których wykonywane są rozległe zabiegi na aorcie. Trudności te wynikają w dużym stopniu z konieczności zastosowania śródoperacyjnej antykoagulacji oraz jednoczesnego zapewnienia skutecznej hemostazy. Najczęściej występującymi schorzeniami wymagającymi postępowania chirurgicznego są tętniak aorty brzusznej i przewlekła niedrożność aortalno-biodrowa. Choroby te same w sobie dotyczą jednego ze składników niezbędnych to prawidłowego działania układu krzepnięcia, czyli ściany naczyń krwionośnych.

Za tętniaka aorty brzusznej uznaje się poszerzenie przekraczające 50% jej prawidłowej średnicy. 95% przypadków dotyczy odcinka poniżej poziomu odejścia tętnic nerkowych [1]. Wśród ludzi w wieku 50-79 lat u 1,4% stwierdza się tętniaka o średnicy przekraczającej 4 cm [2]. Czynniki ryzyka jego rozwoju to płeć męska, wiek, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, miażdżyca oraz obciążony wywiad rodzinny. Wyróżnia się tętniaki bezobjawowe (bez charakterystycznych objawów), objawowe (ból brzucha lub okolicy krzyżowo-lędźwiowej wywołany przez ucisk worka tętniaka na okolicznej tkanki i narządy) oraz pęknięte [2]. Ryzyko pęknięcia w ciągu 5 lat wynosi 2% przy średnicy <40mm, 3-12% przy średnicy 40-50 mm oraz 25-40% przy średnicy >50 mm [3]. W przypadku pęknięcia tętniaka dochodzi do masywnego krwotoku wewnętrznego, a wyrównywanie utraty płynami infuzyjnymi powoduje rozwinięcie zaawansowanych zaburzeń krzepnięcia. Stosowane jest leczenie zachowawcze lub inwazyjne. Leczenie zachowawcze polega na minimalizacji lub eliminacji czynników ryzyka najczęściej współistniejących chorób sercowo-naczyniowych. Jest to spowodowane faktem, że najczęstszą przyczyną śmierci chorych z tętniakiem aorty jest choroba niedokrwienna serca, a nie jego pęknięcie. Wskazania do leczenia inwazyjnego to tętniak objawowy (niezależnie od średnicy), lokalizacja poniżej lub na wysokości odejścia tętnic nerkowych

(średnica > 50 mm), średnica >55 mm lub powiększenie o minimum 5 mm w ciągu 6 miesięcy. Ponadto wskazaniem do leczenia operacyjnego jest lokalizacja nad odejściem tętnic nerkowych lub z tętniakiem piersiowo-brzusznym [3]. W miarę powiększania się wielkości tętniaka dochodzi także do zmiany charakteru przepływu krwi z laminarnego na turbulentny, co może mieć wpływ na proces aktywacji układu krzepnięcia.

Przewlekła niewydolność aortalno-biodrowa (zespół Leriche'a) występuje u około 30% chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych [2]. Zwężenie tętnic obwodowych może występować w postaci bezobjawowej lub objawowej. Postać bezobjawowa występuje u 3-10% populacji, a u ludzi po 70 rż. 15-20%. Natomiast częstość występowania postaci objawowej (owrzodzenia i martwica tkanek, ból, chromanie przestankowe) rośnie od 3% w wieku 40 lat do 6% w wieku 60 lat. Czynniki ryzyka obejmują rasę czarną, płeć męską, starszy wiek, palenie papierosów, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, stany nadkrzepliwe oraz przewlekłą niewydolność nerek [4]. Stosuje się leczenie zachowawcze lub inwazyjne. Postępowanie zachowawcze obejmuje eliminację modyfikowalnych czynników ryzyka, leczenie chorób współistniejących, leczenie zmian martwiczych, aktywność fizyczną oraz farmakoterapię (leki antyagregacyjne, przeciwkrzepliwe, statyny, leki trombolityczne i leki rozszerzające naczynia). Leczenie inwazyjne obejmuje przezskórne zabiegi wewnątrznaczyniowe lub klasyczne otwarte. Wskazaniem do operacji jest występowanie bólów spoczynkowych i zmian martwiczych w obrębie kończyny lub krótki, uniemożliwiający wykonywanie pracy zawodowej dystans chromania przestankowego [4].

Zabiegi operacyjne przeprowadzane są w znieczuleniu ogólnym lub skojarzonym (połączenie znieczulenia ogólnego i zewnątrzoponowego) [5]. Cewnik zewnątrzoponowy zakładany jest przynajmniej na dwie godziny przed zabiegiem (związek z podawaną śródoperacyjnie heparyną) lub w dzień poprzedzający zabieg. Umieszcza się go w dolnym odcinku piersiowym lub lędźwiowym (Th9-L5). Podaje się środek miejscowo znieczulający lub jego skojarzenie ze środkiem opioidowym. Cewnik jest wykorzystywany dopóki zostaną zapewnione właściwe warunki utrzymania analgezji zewnątrzoponowej.

Przedoperacyjna diagnostyka obejmuje standardowe badania laboratoryjne (morfologia, stężenie elektrolitów, badania biochemiczne, poziom glikemii, badania układu krzepnięcia), elektrokardiogram, ECHO serca (z oznaczeniem frakcji wyrzutowej lewej komory), zdjęcie RTG klatki piersiowej oraz tomografię komputerową jamy brzusznej. W sytuacjach szczególnych powyższy pakiet poszerza się o USG i Doppler tętnic szyjnych, ECHO przezprzełykowe, koronarografię lub badanie spirometryczne. [6]

Monitorowanie śródoperacyjne obejmuje elektrokardiografię, pulsoksymetrię, inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego, ośrodkowe ciśnienie żyłne, pomiar diurezy godzinowej, a w sytuacjach szczególnych dokładniejsze parametry hemodynamiczne (wykorzystując systemy Vigileo, PiCCO lub pomiary uzyskane z cewnika Swana-Ganza) [6].

W trakcie zabiegów konieczna jest intensywne terapia płynowa (zazwyczaj około trzech litrów płynów krystaloidowych lub koloidowych), a czasami podaż preparatów krwiopochodnych (osocze, koncentrat krwinek czerwonych, rzadko koncentrat płytek krwi lub czynników krzepnięcia). Stosowane są również aminy katecholowe, takie jak noradrenalina, adrenalina, dobutamina.

Po zabiegu chorzy nie są wybudzani ani ekstubowani, tylko przyjmowani do oddziału intensywnej terapii lub intensywnego nadzoru pooperacyjnego, i obserwowani szczególnie pod kątem stanu ukrwienia kończyn dolnych, zaburzeń oddechowych i krążeniowych, pracy nerek oraz zaburzeń hemostazy [6].

Specyfiką chirurgii naczyniowej jest względnie duży odsetek powikłań oraz podobne choroby współistniejące (uogólniona miażdżycza tętnic, choroba niedokrwienna serca, zwężenie tętnic szyjnych, stan po udarze niedokrwiennym mózgu, nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek, rozedma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc) [6]. Do najczęstszych powikłań w okresie pooperacyjnym należą zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia krzepnięcia krwi, niedokrwienie kończyn dolnych lub dysfunkcja nerek.

1.2 Fizjologia układu krzepnięcia i fibrynolizy

Hemostaza to szereg szybkich i złożonych procesów fizjologicznych prowadzących do zahamowania krwawienia i ograniczenia utraty krwi. Jest to proces przebiegający wieloetapowo, polegający na sekwencyjnej aktywacji poszczególnych białek krzepnięcia i podlegający kontroli naturalnych mechanizmów antykoagulacyjnych. Jej składowe przedstawiono w Tabeli 1 [7].

Tabela 1. Czynniki uczestniczące w mechanizmach hemostazy

Płytki krwi
Ściana naczyń (warstwa komórek śródbłonka i podśródnabłonkowa)
Czynniki krzepnięcia krwi i ich inhibitory
System fibrynolizy
Czynnik von Willebranda
Inne białka osocza (adhezyny, integryny)
Substancje o niskim ciężarze cząsteczkowym (jony wapnia, prostaglandyny, fosfolipidy)
Cytokiny, hormony
Niektóre proteazy (m. in. proteaza modyfikująca czynnik von Willebranda)

Aktywacja kaskady krzepnięcia prowadzi jednocześnie do aktywacji naturalnych mechanizmów antykoagulacyjnych. Obejmują one: antytrombinę (inhibitor czynników IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), inhibitor czynnika tkankowego (TFPI – tissue factor pathway inhibitor) oraz układ białka C i białka S (kofaktor białka C), którego aktywacja prowadzi do proteolizy aktywnych postaci czynników V (Va) i VIII (VIIIa) i samoograniczenia się procesu generacji trombiny [9].

Ostatnim etapem hemostazy jest fibrynoliza, czyli rozpuszczenie wytworzonego skrzepu i przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w naczyniu objętym zakrzepem. Enzymem odpowiedzialnym za fibryrolizę jest plazmina. Powstaje ona z plazminogenu pod wpływem uwalnianego między innymi ze śródbłonna naczyniowego tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). t-PA jest uwalniany do krwiobiegu w wyniku działania szeregu czynników fizjologicznych, w tym zastoju w naczyniu (stazy), działania amin katecholowych oraz działania wazopresyny. Plazmina rozpuszcza skrzep fibrynowy (degraduje także fibrynogen) co prowadzi do powstania produktów degradacji fibrynogenu (FDP) oraz D-dimerów [9].

Także ta reakcja fizjologiczna podlega regulacji zwrotnej. I tak, nadmiar t-PA jest neutralizowany przez interakcję z inhibitorem tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI 1), a nadmiar plazminy neutralizowany w wyniku między innymi interakcji z alfa₂-antyplazminą [9].

1.3 Patomechanizm okołoperacyjnych zaburzeń hemostazy

Okołoperacyjne zaburzenia krzepnięcia mają charakter złożony, a w chirurgii naczyniowej zaburzenia dotyczą wszystkich elementów biorących udział w hemostazie, to znaczy ścian naczyń krwionośnych, elementów morfotycznych krwi oraz białek osocza. Dochodzi więc do zaburzeń w formowaniu skrzepu pierwotnego oraz ostatecznego.

Wraz z utraconą śródoperacyjnie krwią dochodzi do utraty zawartych w niej czynników krzepnięcia [10, 11]. Wyrównywanie utraconej objętości krwi za pomocą płynów infuzyjnych (roztwory krystaloidowe i koloidowe) oraz preparatów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi) powoduje na skutek rozcieńczenia dalsze obniżenie ich stężenia. Przetaczane osocze zawiera natomiast czynniki krzepnięcia. Liczne badania wskazują na fibrynogen jako pierwszy czynnik osiągający stężenie krytyczne, ale niedobór może dotyczyć każdego innego czynnika [12]. Nielsen i wsp. zaobserwowali zmiennego stopnia wpływ niedoboru poszczególnych czynników krzepnięcia na hemostazę, a jako kluczowe wymienili czynniki I, II, VII, X i XII [13]. Allen i wsp. wykazali, że nawet bardzo niskie aktywności czynników krzepnięcia wystarczają do podtrzymania generacji trombiny [14], ale generacja trombiny to tylko jeden z pierwszych etapów tworzenia skrzepu.

Utrata płytek krwi upośledza zarówno hemostazę pierwotną, jak i wtórną. Należy pamiętać, że zgodnie z komórkową koncepcją krzepnięcia utrata płytek krwi to nie tylko utrata składnika skrzepu, ale także powierzchni, na której odbywa się kaskada krzepnięcia w jej klasycznym ujęciu, tj. z podziałem na szlak zewnętrzny- i wewnętrzny [8].

Zaburzenia krzepnięcia mogą być także indukowane utratą krwinek czerwonych. Zaproponowano kilka hipotez wyjaśniające pozytywny wpływ erytrocytów na hemostazę: efekt reologiczny, uwalnianie ADP oraz zwiększenie reaktywności płytek i modyfikacja produkcji eikozanoidów [15, 16, 17].

Podawane w trakcie zabiegów płyny infuzyjne poza hemodylucją same w sobie upośledzają różne etapy hemostazy. Dotyczy to głównie stosowanych współcześnie płynów koloidowych (roztwory żelatyny lub hydroksyetylowanej skrobi). Roztwór żelatyny (GEL) upośledza zarówno hemostazę pierwotną (obniżenie ilości antygeny czynnika von Willebranda oraz kofaktora ristocetyny), jak i wtórną (spadek generacji trombiny i spadek stopnia rozwinięcia sieci fibryny) [18, 19]. Natomiast w przypadku roztworów hydroksyetylowanej skrobi (HES) o jej właściwościach decyduje rodzaj roztworu. Roztwory HES określane są przez trzy główne parametry: masę cząsteczkową, stopień podstawienia i współczynnik hydroksylacji C_2/C_6 [20]. Wielkość cząsteczki odpowiada za siłę działania, długość pozostawania w osoczu i działania niepożądane (głównie zaburzenia krzepnięcia). Roztwory drobnocząsteczkowe (masa cząsteczkowa < 200kDa) są szybko eliminowane przez nerki, a większe cząsteczki stopniowo hydroksylowane przez osoczkową alfa-amylazę i dopiero wtedy usuwane [21]. Natomiast o tempie metabolizmu decydują stopień podstawienia i współczynnik C_2/C_6 [21, 22]. Wysoki stopień podstawienia i współczynnik C_2/C_6 zmniejszają tempo metabolizmu, co skutkuje wyższą in vivo masą cząsteczkową. Roztwory hydroksyetylowanej skrobi o wysokiej masie cząsteczkowej i wolno rozkładające się wywołują nabyty zespół von Willebranda [22, 23, 24]. Poza tym wykazują one działanie przeciwplatekcyjne przez hamowanie aktywacji glikoproteiny IIb-IIIa [24, 25], upośledzają polimeryzację monomerów fibryny [26] oraz indukują fibrylizację [27].

Niedocenianymi, a ważnymi i często obecnymi czynnikami obrazu okołoperacyjnego, mogącymi upośledzać hemostazę są kwasica, hipotermia i hipokalcemia [10, 28, 29, 30]. Reed i wsp. udokumentowali, że hipotermia nawet bez hemodylucji pogarsza wyniki klasycznych badań układu krzepnięcia [31].

Istotnym elementem modyfikującym krzepnięcie są leki własne pacjenta i te otrzymywane w trakcie zabiegu. Pacjenci naczyniowi są w większości obciążeni dodatkowymi obciążeniami, najczęściej chorobą niedokrwinną serca. Stąd też powszechnym lekiem przeciwplatekcyjnym jest u nich kwas acetylosalicylowy, którego podaż nie zaprzestaje się przed zabiegami [32, 33].

Pozostałe leki przeciw płytkowe i przeciwkrzepliwe, na skutek potwierdzonego związku ze zwiększonym krwawieniem śród- i pooperacyjnym [34, 35], odstawia się na odpowiedni dla danego środka okres przed zabiegiem. Natomiast w trakcie zabiegu, bezpośrednio przed założeniem zacisku na aortę, pacjenci otrzymują heparynę niefrakcjonowaną.

Czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń hemostazy są choroby pacjenta (skazy krwotoczne, niewydolność wątroby, niewydolność nerek), pozytywne wywiady pacjenta w zakresie krwawień i skłonności do siniaczeń oraz obciążone wywiady rodzinne.

1.4 Diagnostyka układu krzepnięcia

1.4.1 Klasyczne badania układu krzepnięcia

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji odzwierciedla aktywność szlaku wewnątrzpochodnego (czynniki krzepnięcia VIII, IX, XI i XII) oraz części wspólnej (czynniki krzepnięcia I, II, V i X). Za jego wydłużenie może odpowiadać nabyty lub wrodzony niedobór powyższych czynników, głównie hemofilia, hipo- lub dysfibrinogenemia, choroba von Willebranda, antygen toczniowy oraz leczenie heparyną [36].

Czas protrombinowy (czas rekalcynacji osocza) jest natomiast markerem szlaku zewnątrzpochodnego i części wspólnej (czynniki krzepnięcia VII, X, V, II, I). Może on być dodatkowo wyrażany odsetkowo jako wskaźnik protrombinowy (wskaźnik Quicka) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR). Za jego wydłużenie mogą odpowiadać przede wszystkim wrodzone lub nabyte niedobory czynników I, II, V, VII i X, leczenie antagonistami witaminy K [36].

Przydatność powyższych badań nie została w pełni potwierdzona w warunkach zabiegu chirurgicznego. Aktywowany częściowy czas tromboplastynowy (PTT) stworzony został z myślą o monitorowaniu efektu heparyn, a czas protrombinowy (PT) wraz z alternatywnymi metodami jego

wyrażania (INR, wskaźnik protrombinowy) służy głównie ustalaniu dawek doustnych antykoagulantów. Powyższe badania korelują z ryzykiem krwawienia, ale dopiero gdy są znacznie zaburzone ($> 1.5-1.8x$ normy) [37, 38]. Wartości te odpowiadają poziomom aktywności czynników krzepnięcia poniżej 20%. Poważnym ograniczeniem w sytuacji ostrych zaburzeń hemostazy jest ponadto czas oczekiwania na wynik badania. Wynosi on nie mniej niż 25 minut, a w niektórych ośrodkach na skutek ograniczeń natury logistycznej około jednej godziny.

Badaniem oceniającym całościowo proces hemostazy jest czas krwawienia [36]. Jednakże w grupie chorych z zaburzeniami naczyniowego przepływu obwodowego, wyniki badania są mało wiarygodne i powtarzalne.

Liczba płytek krwi nie przynosi istotnych informacji na temat ich funkcji. Poza tym wartość krytyczną dla uzyskania chirurgicznej hemostazy ($< 50 \times 10^9/l$) osiągnięta jest dopiero po bardzo dużej utracie [12].

Stężenie fibrynogenu oceniane jest w większości laboratoriów metodami pośrednimi (metoda Clauss'a z użyciem trombiny lub metoda PT-zależna z użyciem tromboplastyny), a metody te w warunkach okołoperacyjnych (stosowanie płynów koloidowych) mogą dawać fałszywie wysokie wyniki [39].

Oznaczanie stężenia i aktywności pozostałych czynników krzepnięcia jest kosztowne i długotrwałe. Dlatego badania te nie znalazły zastosowania w codziennej praktyce, gdzie wymagana jest szybka informacja zwrotna, a następnie związana z nią odpowiednio szybka reakcja kliniczna.

1.4.2 Rotacyjna tromboelastometria (ROTEM)

Badanie to jest modyfikacją tromboelastografii opracowanej w 1948r. przez Hellmuta Harterta [40]. W urządzeniu opracowanym przez Harterta stalowy pojemnik z krwią badanego pacjenta był wprawiany w ruch oscylacyjny o niewielkiej amplitudzie. W pojemniku zawieszony był trzpień połączony ze wskaźnikiem świetlnym, który przekazywał sygnał zapisywany na rejestratorze z papierem termoczułym. Do momentu rozpoczęcia powstawania skrzepu zapis na papierze miał postać cienkiej linii (czas reakcji r). W trakcie formowania skrzepu fibryna i płytki krwi przylegały do trzpienia, a wynikające z tego zmiany amplitudy sygnału przekazywane były do wskaźnika i prezentowane w formie graficznej. Czas w jakim osiągnięta została amplituda 20 mm zdefiniowany został jako czas tworzenia się fibryny (czas k). Następnie sygnał osiągał maksymalną amplitudę (MA), po czym ponownie spadał w momencie rozpoczęcia się fibrynolizy [41].

W przeciwieństwie do klasycznej TEG badanie ROTEM wykorzystuje różne kombinacje odczynników modyfikujących proces krzepnięcia krwi, przez co możliwa jest dokładna diagnostyka prawie wszystkich składowych hemostazy [41].

Badania potwierdzają skuteczność rotacyjnej tromboelastometrii w diagnostyce i leczeniu ostrych problemów hemostatycznych. Jej dodatkowym atutem jest możliwość rozpoczęcia wczesnej terapii, zanim pojawią się kliniczne wykładniki krwawienia [42]. Mimo że dotyczą one głównie kardiochirurgii i chirurgii urazowej, to problem ten dotyczy także pacjentów poddawanych rozległym zabiegom rekonstrukcji aorty. Jednakże w warunkach chirurgii naczyniowej nie był on dotychczas badany w sposób wyczerpujący.

1.4.3 Inne badania układu krzepnięcia

Badaniem uznanym za złoty standard w ocenie funkcji płytek krwi pozostaje agregometria. Wyróżnia się agregometrię optyczną i impedancyjną. Badania polegają na pomiarze odpowiednio zmiany luminescencji lub impedancji po stymulacji agonistą płytkowym. Ograniczeniem badania jest czas oczekiwania, związany przede wszystkim z koniecznością przygotowania bogatopłytkowej surowicy oraz zależność od temperatury. [11, 43]

Alternatywę dla agregometrii stanowi analizator funkcji płytek PFA-100. W badaniu aparat aspiruje krew przez kapilarę z mikroskopijnym otworem z błoną pokrytą agonistami płytek (kolagenem, epinefryną lub adenozynodwufosforanem). Oznaczany w badaniu czas zamknięcia jest wykładnikiem liczby i funkcji płytek krwi, aktywności czynnika von Willebranda i wartości hematokrytu [11, 44]. Cammerer i wsp. wykazali większą użyteczność ROTEG niż PFA-100 w predykcji krwawienia po zabiegach kardiochirurgicznych [45].

Aktywowany czas krzepnięcia (ACT) znalazł swoje zastosowanie w kardiochirurgii. Jednakże w sytuacji niższego stopnia heparynizacji (co ma miejsce w chirurgii naczyniowej) czułość ACT jest mniejsza niż PTT i tromboelastografii [46].

3. Cel

W niniejszej rozprawie przyjęto następujące hipotezy badawcze:

- U pacjentów poddanych rekonstrukcji brzusznej aorty na skutek zabiegu chirurgicznego i stosowanego leczenia dochodzi do zaburzeń hemostazy.
- W wykryciu tych zaburzeń rotacyjna tromboelastometria może stanowić źródło szerszych i bardziej wartościowych informacji niż klasyczne metody badania krzepnięcia krwi.

Przyjmując wyżej wymienione założenia, sformułowano poniższe pytania badawcze:

- Czy i jak po zabiegu rekonstrukcji aorty zmieniają się wyniki hemostazy (klasyczne i ROTEM)?
- Czy wyniki badań układu krzepnięcia korelują z klinicznym nasileniem krwawienia?
- Jak zmienia się stężenie fibrynogenu i jak odzwierciedlają to różne metody jego pomiaru (bezpośrednie, pośrednie, ROTEM)?
- Czym różni się profil hemostatyczny u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej względem pacjentów z niedrożnością aortalno-biodrową?

4. Materiał i metodyka

4.1 Grupa badawcza

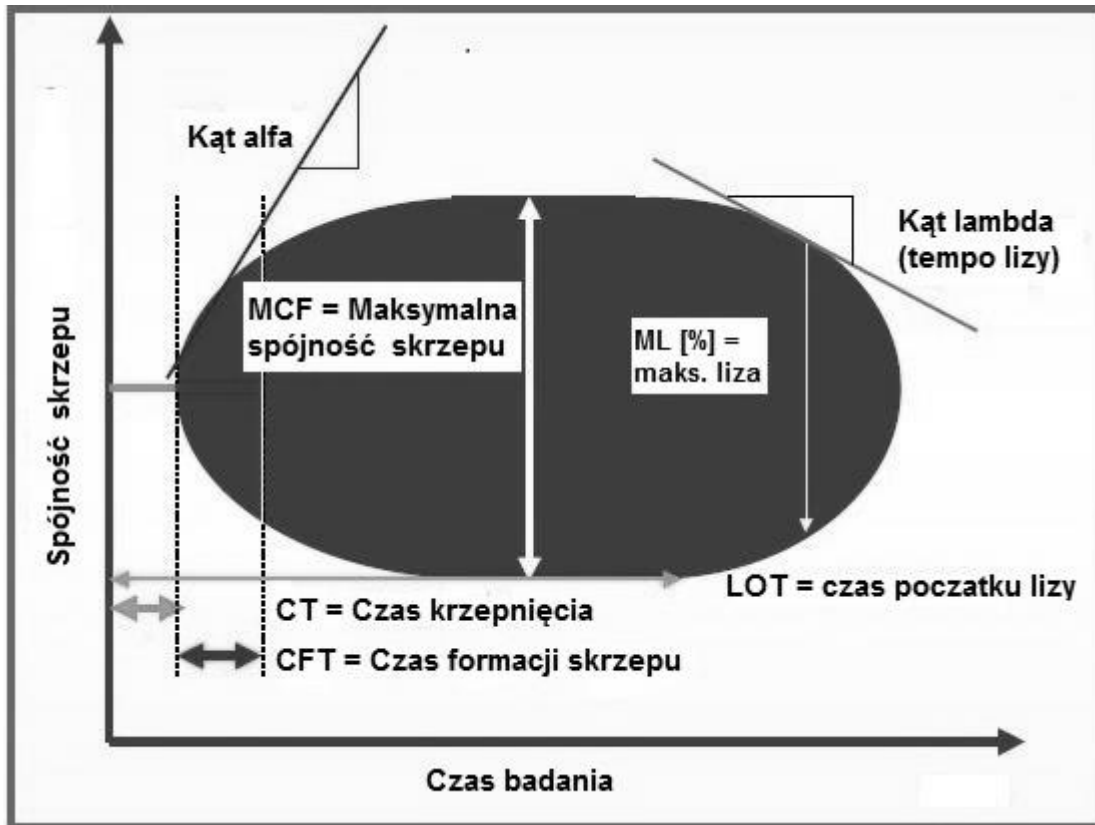
Badaniem objęto grupę 30 chorych poddanych rekonstrukcji brzusznej odcinka aorty. Pacjenci operowani byli w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od czerwca 2011 do czerwca 2012.

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (398/10). Chorzy zostali poinformowani o celu badań i wyrazili pisemną zgodę na ich przeprowadzenie.

4.2 Opis badania ROTEM

W badaniu wykorzystano na stałe zamocowaną cylindryczną kuetę i stale oscylującą pionową oś. Oś opiera się na precyzyjnym łożysku kulkowym i oscyluje na zmianę w lewo i prawo pokonując kąt $4,75^\circ$. Ruch osi wykrywany jest przez układ optyczny. Pierwotne dane z pomiarów są następnie przetwarzane i analizowane przez komputer za pomocą specjalnego oprogramowania. W celu dokonania pomiaru, jednorazowy trzpień o średnicy 6 mm jest umieszczany na osi, a próbka krwi wprowadzona do jednorazowej kuetę o średnicy 8 mm, znajdującej się w oprawie kuetę. Następnie oprawa kuetę umieszczana jest w kanale pomiarowym tak, aby trzpień zanurzony był we krwi. Rotacja wykrywana jest optycznie za pomocą lustrzanej płytki znajdującej się na górnym końcu trzpienia, diody stanowiącej źródło światła oraz czujnika wrażliwego na światło. Jeżeli proces krzepnięcia nie następuje, ruch nie jest w żaden sposób utrudniony. Jeżeli tworzy się skrzep i przyczepia się do nasadki trzpienia oraz powierzchni kuetę, ruch staje się utrudniony. Wynik badania stanowi równowagę między momentem obrotowym, z jakim oddziałuje łącznik sprężynowy na trzpień a momentem obrotowym generowanym przez skrzep. Ruch obrotowy trzpienia jest zamieniany na amplitudę, przy czym dla analizatora ROTEM przyjęto następującą definicję: amplituda 0 mm oznacza swobodne obracanie się, podczas gdy amplituda 100 mm oznacza nieskończoną spójność i zablokowanie nasadki przez skrzep.

Wyniki są przedstawiane zarówno w postaci wykresu (rycina 2), jak i wartości liczbowych.



Rycina 2. Krzywa tromboelastogramu (ROTEM Training Manual 20005)

W każdym badaniu, niezależnie od użytego aktywatora i pozostałych składników odczynnika, oznaczane są te same parametry (tabela 2). Parametry te odzwierciedlają wpływ różnych czynników na proces tworzenia skrzepu (tabela 3). Jednakże zakresy norm dla różnych aktywatorów ulegają zmianie (tabela 4).

Tabela 2. Parametry oznaczane w tromboelastometrii.

Nazwa parametru (skrót)	Jednostka	Opis
Czas krzepnięcia (CT)	Sekunda	Czas potrzebny do uformowania się skrzepu o spójności 2 mm liczony od rozpoczęcia testu, czyli od dodania aktywatora (odczynnik i wapń)
Czas formacji skrzepu (CFT)	Sekunda	Czas, który upłynął między spójnością skrzepu 2 mm a 20 mm.
Kąt alfa (α)	Stopień	Kąt nachylenia stycznej do krzywej krzepnięcia w punkcie 2 mm. Określa kinetykę tworzenia się skrzepu. Stanowi alternatywę gdy spójność jest tak mała że CFT nie zostaje osiągnięty.
Amplituda (A10/15/20/25/30)	Milimetr	Amplituda (lub spójność skrzepu) uzyskana w różnych punktach czasu po określonym czasie krzepnięcia CT.
Maksymalna spójność skrzepu (MCF)	Milimetr	Maksymalna amplituda jaka zostanie osiągnięta podczas krzepnięcia przed fibrynolizą.
Wskaźnik lizy (Li30/45/60)	Procent	Określa stopień fibrynolizy, która miała miejsce w ciągu 30/45/60 minut po czasie CT. Jest obliczana jako stosunek amplitudy do MCF.
Maksymalna liza (ML)	Procent	Wskaźnik lizy w momencie zakończenia pomiaru.

Tabela 3. Czynniki determinujące wartość oznaczanych parametrów.

Parametr	Czynniki wpływające na pomiar
CT	Aktywność czynników krzepnięcia. Leki przeciwzakrzepowe, np. heparyna (zależy od badania). Płytki krwi. Fibrynogen
CFT	Kinetyka płytek oraz polimeryzacja fibryny. Środki przeciwzakrzepowe.
Kąt α	Kinetyka płytek oraz polimeryzacja fibryny. Środki przeciwzakrzepowe.
A10-A30	Płytki krwi. Fibrynogen Czynnik XIII
MCF	Płytki krwi. Fibrynogen. Czynnik XIII
Li30-60	Aktywność fibrynolityczna. Hiperfibrynoliza (niedobór inhibitorów lub nadmierna aktywność fibrynolityczna)

Tabela 4. Zakresy norm oznaczanych parametrów.

Parametr	INTEM	EXTEM	FIBTEM
CT (sek.)	100-240	38-79	-
CFT (sek.)	30-110	34-159	-
Kąt α (stopnie)	70-83	63-83	-
A10 (mm.)	44-66	43-65	7-23
A15 (mm.)	48-69	48-69	-
A20 (mm.)	50-71	50-71	8-24
A25 (mm.)	50-72	50-72	-
A30 (mm.)	50-72	50-72	-
MCF (mm.)	50-72	50-72	9-25
Li30 (procenty)	94-100	94-100	-
Li45 (procenty)	94-100	94-100	-
Li60 (procenty)	94-100	94-100	-
ML (procenty)	0-15	0-15	-

4.2.1 INTEM

W badaniu tym do próbki krwi dodaje się aktywator szlaku wewnątrzpoходnego. Skład odczynnika stanowi fosfolipid częściowej tromboplastyny otrzymany z mózgu królika (ekstrakt chloroformowy), kwas ellagowy, bufor i środki konserwujące. Kwas ellagowy prowadzi do aktywacji fazy kontaktowej przez ujemne naładowane powierzchnie. Próbka jest rekalcynowana star-TEM. Leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, kłopidogrel) nie mają wielkiego wpływu na otrzymane wyniki. Nieprawidłowe wyniki mogą być spowodowane dodatkiem heparyny, hirudyny oraz bezpośrednimi inhibitorami trombiny.

Razem z EXTEM badanie to stanowi podstawowy panel diagnostyczny układu krzepnięcia.

4.2.2 EXTEM

W badaniu tym do próbki krwi dodaje się aktywator szlaku zewnątrzpoходnego. Skład odczynnika stanowi tromboplastyna z mózgu królika, środki konserwujące, inhibitor heparyny i bufor. Próbka jest rekalcynowana star-TEM. Aspiryna, kłopidogrel i inne leki przeciwplatekcyjne nie mają wielkiego wpływu na otrzymane wyniki. Nieprawidłowe wyniki mogą być spowodowane działaniem wysokich dawek bezpośrednich inhibitorów trombiny. Wpływ doustnych leków przeciwkrzepliwych na wyniki jest słabszy niż na PT.

4.2.3 FIBTEM

Odczynnik zawiera cytochalazynę D, chlorek wapnia w buforze HEPES i środek konserwujący. Cytochalazyna D stanowi inhibitor płytek krwi (hamujący układ aktyna/miozyna). Mierzy jedynie poziom fibryny w teście aktywacji zewnątrzpoходnej przy użyciu EXTEM, gdy inaktywowane są płytki krwi. Można dzięki temu szybko ocenić jakość polimeryzacji fibryny lub stężenia fibrynogenu. Obniżone krzepnięcie w badaniu FIBTEM wskazuje na niedobór fibrynogenu lub zaburzenia polimeryzacji fibryny.

Przy pomocy równolegle przeprowadzonego testu EXTEM można oznaczyć udział płytek krwi w procesie krzepnięcia. Różnica spójności skrzepu między FIBTEM a EXTEM jest pośrednim wskaźnikiem czynności płytek.

W badaniu oceniane są głównie parametry spójności skrzepu (A10, A15, A20, A25, A30 i MCF). CT i CFT mają drugorzędne znaczenie. Wpływ leków przeciwkrzepliwych na badania jest podobny jak na EXTEM.

4.2.4 HEPTTEM

Badanie to polega na dodaniu do badanej próbki odczynników INTEM i HEPTTEM. Odczynnik HEPTTEM zawiera heparynazę, chlorek wapnia i bufor. Wyniki są zazwyczaj porównywane z testem INTEM (bez dodawania odczynnika HEPTTEM).

Dodanie heparynazy do heparynizowanej próbki prowadzi do rozkładu heparyny, co umożliwia zbadanie układu krzepnięcia bez efektu jej działań. HEPTTEM może wykryć tworzenie skrzepu nawet przy pełnej heparynizacji. Badanie może zatem być także wykorzystane do monitorowania odwracania efektu heparyny przy użyciu siarczanu protaminy.

4.2.5 APTEM

Odczynnik zawiera aprotyninę, chlorek wapnia w buforze HEPES i azydek sodu. Badanie polega na równoczesnym dodaniu do próbki odczynników EXTEM i APTEM. Dzięki dodatkowi antagonisty plazminy – aprotyniny – możliwe staje się zniesienie fibrynolizy w warunkach in vitro. Badanie ocenia się z równolegle wykonanym badaniem EXTEM. Poprawa zarówno kształtu krzywej tromboelastogramu, jak i wartości zmierzonych parametrów (wskaźniki lizy Li30, Li45, Li60 oraz wartości spójności skrzepu) jest dowodem hiperfibrynolizy. W trakcie wykonania badania prawidłowej krwi fibrynoliza nie powinna mieć miejsca.

4.3 Metodyka

U wszystkich chorych oznaczano APTT, PT, wskaźnik PT, INR, stężenie fibrynogenu, D-dimerów, produktów degradacji fibrynogenu oraz aktywność antytrombiny. Do analizy tromboelastometrycznej pobrano próbki krwi tętniczej w probówkach z antykoagulacją cytrynianową. Przed zabiegiem wykonano badania INTEM, EXTEM i FIBTEM. Po zabiegu, na skutek śródoperacyjnej podaży heparyny, powyższy panel badań poszerzono o HEPTTEM. Aby uzyskać wiarygodność i stabilność wyników wszystkie badania odbyły się w odstępie czasowym nie przekraczającym 120 minut od momentu pobrania [47]. Ponieważ obecność hiperfibrynolizy w trakcie zabiegów rekonstrukcji brzusznej aorty jest zjawiskiem mało prawdopodobnym, a jej ewentualna obecność byłaby widoczna w pozostałych badaniach w postaci zmiany kształtu tromboelastogramu nie wykonywano badania APTTEM rutynowo. Zarezerwowano sobie natomiast taką możliwość na wypadek gdyby taka sytuacja wystąpiła.

Próbki krwi tętniczej pobierano bezpośrednio przed rozpoczęciem zabiegu, po jego zakończeniu i rutynowo w trakcie pobytu chorego na Oddziale Intensywnej Terapii. Pakiet badań wykonywanych rutynowo w okresie okołoperacyjnym obejmował: gazometrię krwi tętniczej, morfologię krwi obwodowej, stężenia elektrolitów (sód, potas, wapń, magnez, chlorki), stężenie glukozy, aminotransferazę alaninową i asparaginową, mocznik, kreatyninę, kwas moczowy, kinazę kreatynową (CK i CKMB), troponinę I oraz kwas mlekowy. Oznaczone okołoperacyjnie parametry zawiera Tabela 5.

Tabela 5. Parametry oznaczane okołooperacyjnie.

Przed zabiegiem	W trakcie zabiegu	Po zabiegu
PTT, INR Stężenie fibrynogenu FDP, D-dimery, AT ROTEM (INTEM, EXTEM, FIBTEM) Morfologia krwi	Objętość utraconej krwi (ssak i chusty) Objętość przetoczonych KKCz i FFP.	PTT, INR Stężenie fibrynogenu FDP, D-dimery, AT ROTEM (INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM) Morfologia krwi Objętość krwi z drenów

Notowano ilość przetoczonych śródoperacyjnie płynów infuzyjnych, z zachowanym podziałem na płyny krystaloidowe (Sterofundin, Solutio Ringeri, PWE) i koloidowe (Voluven, Volulyte, Tetraspan). Oceniano również konieczność i ewentualnie objętość przetoczonych produktów krwiopochodnych, takich jak koncentrat krwinek czerwonych, osocze, krew z aparatu do odzysku krwi z pola operacyjnego (Cell-Saver).

Sprawdzano objętość utraconej w trakcie zabiegu krwi (objętość krwi w ssaku, ważenie chust chirurgicznych oraz objętość krwi w rezerwuarze Cell-Saver, jeżeli był wykorzystywany). Po zabiegu monitorowano objętość krwi ewakuującą się z drenów.

Przedmiotem analizy było ponadto występowanie krwawień wymagających przetoczeń produktów krwiopochodnych, powtórnych laparotomii, występowanie incydentów ostrej niewydolności nerek oraz innych

możliwych w okresie pooperacyjnym powikłań wymagających interwencji lekarza.

Badania krwi wykonane zostały w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu (ROTEM i bezpośredni pomiar stężenia fibrynogenu) oraz Dziale Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (wszystkie pozostałe).

4.4 Analiza statystyczna

Analiza statystyczna przeprowadzona została przy użyciu pakietu STATISTICA 7.1 for Windows. Dla każdej zmiennej wyznaczono średnią, medianę, odchylenie standardowe, wartość minimalną i maksymalną. Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Do porównania wielu prób zależnych użyto testu Friedmana. Do porównania dwóch prób zależnych użyto testu t-studenta dla prób zależnych (przy zgodności z rozkładem normalnym) lub testu kolejności par Wilcoxon (przy braku zgodności z rozkładem normalnym). Do porównania dwóch prób niezależnych użyto testu t-studenta dla prób niezależnych (przy zgodności z rozkładem normalnym) lub testu U Manna-Whitneya (przy braku zgodności z rozkładem normalnym). Korelacje pomiędzy zmiennymi sprawdzano wyznaczając współczynnik R Spearmana. Wyniki testów uznawano za znamienne dla poziomu istotności $p < 0,05$.

5. Wyniki

5.1 Dane demograficzne

Badaniem objęto grupę 30 chorych w wieku od 51 do 85 lat ($64,73 \pm 8,30$), w tym 7 kobiet (23,33%) i 23 mężczyzn (76,67%).

5.2 Dane kliniczne

16 chorych operowanych było z powodu miażdżycy aorty i tętnic kończyn dolnych (53,33%), 14 z powodu tętniaka aorty brzusznej (46,67%).

Obciążenia chorobowe badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Choroby współistniejące.

Jednostka chorobowa	Częstość występowania	
	Tętniak	Miażdżycy
Nadciśnienie tętnicze	12 (86%)	13 (81%)
Choroba niedokrwienna serca	10 (71%)	4 (25%)
Stan po zawale mięśnia sercowego	7 (50%)	2 (13%)
Stan po bezpośredniej rewaskularyzacji serca	2 (14%)	0
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	5 (36%)	1 (6%)
Cukrzyca	2 (14%)	2 (13%)
Łagodny przerost gruczołu krokowego	3 (21%)	0
Choroby tarczycy	0	2 (13%)
Przebyte choroby nowotworowe	2 (14%)	0

5.3 Dane śródoperacyjne

20 zabiegów (66,67%) wykonano w znieczuleniu ogólnym, a 10 (33,33%) w skojarzonym (ogólne i zewnątrzoponowe).

Czas trwania zabiegów wynosił od 120 do 330 minut ($215 \pm 74,73$). W tabeli 7 przedstawiono elementy śródoperacyjnego bilansu płynowego.

Tabela 7. Objętość przetoczonych i utraconych śródoperacyjnie płynów.

Parametr	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Krew w ssaku [ml]	1001,67	50	3000	698,58
Krew w chustach [mg]	487,67	100	1700	387,47
Całkowita utrata krwi (ssak+chusty) [ml]	1489,33	150	4700	1040,98
Przetoczone krystaloidy [ml]	1793,33	800	3000	603,97
Przetoczone koloidy [ml]	1126,67	500	2000	410,16
Przetoczone płyny [ml] (krystaloidy i koloidy razem)	2816,67	1500	5000	825,70
Przetoczone KKCz [jednostki]	1,50	0	4	1,33
Przetoczone FFP [jednostki]	0,33	0	2	0,76
Diureza	422,17	90	1150	279,57

18 chorych (60%) wymagało śródoperacyjnego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, a 4 (13,33%) osocza świeżo mrożonego.

5 chorych (16,67%) otrzymało siarczan protaminy w celu odwrócenia działania heparyny.

6 chorych (20%) wymagało podaży diuretyka pętlowego (Furosemid) z powodu niedostatecznej diurezy godzinowej.

5.4 Dane pooperacyjne

11 chorych (36,67%) wymagało pooperacyjnego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, a 3 (10%) na skutek nieoczekiwanych problemów z uzyskaniem chirurgicznej hemostazy przetoczono osocze świeżo mrożone. Tabela 8 przedstawia dokładne informacje dotyczące wielkości pooperacyjnego krwawienia i przetaczanych produktów krwiopochodnych. Żaden pacjent nie wymagał podawania leków hemostatycznych (Prosulf, Octaplex, NovoSeven).

9 chorych (30%) wymagało podania diuretyka pętlowego (Furosemid) w postaci pojedynczych wstrzyknięć lub ciągłej infuzji. Średnia diureza z pierwszej doby pooperacyjnej wynosiła 1911±772ml.

Tabela 8. Pooperacyjna utrata krwi oraz objętości przetaczanych preparatów krwiopochodnych

Parametr	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Krew z drenów [ml]	166,00	0	750	159,58
Przetoczone KKCz [jednostki]	1,00	0	7	1,59
Przetoczone FFP [jednostki]	0,30	0	5	0,99

5.5 Powikłania

U dwóch pacjentów stwierdzono jatrogenną odmę opłucnową (prawdopodobnie po założeniu cewnika centralnego). W każdym przypadku była ona leczona drenażem ssącym i w ciągu pierwszej doby leczenie uległa resorpcji.

U jednego pacjenta doszło do niedokrwienia mięśnia sercowego (podwyższony pooperacyjny poziom CK i CKMB, podwyższona troponina I, obniżenie odcinka ST w EKG wykonanym bezpośrednio po zabiegu). Pacjent ten był obciążony chorobą niedokrwinną serca, przeszedł w przeszłości zawał mięśnia sercowego i zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego, chorował na niewydolność serca (frakcja wyrzutowa lewej komory 40%). Pacjent pozostawał stabilny hemodynamicznie, nie wymagał podaży katecholamin, konsultant kardiolog zalecił leczenie zachowawcze i obserwację. Objawy ustąpiły w drugiej dobie po zabiegu.

Jeden pacjent wymagał pilnej relaparotomii na skutek rozejścia zespolenia pomiędzy prawym ramieniem protezy rozwidlonej a tętnicą udową.

U jednego pacjenta wystąpiły objawy niedokrwienia kończyn dolnych, zakończone ostatecznie amputacjami obu kończyn. W trakcie pobytu w OIT wystąpiła ostra niewydolność nerek, pacjent wymagał wdrożenia leczenia nerkozastępczego (ciągła żylna-żylna hemodiafiltracja z antykoagulacją cytrynianową). Obserwowano powtarzające się epizody zakrzepowo-zatorowe. Pacjent zmarł w 26 dobie wśród objawów niewydolności wielonarządowej.

U jednego pacjenta zaobserwowano wykładniki krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wdrożono leczenie inhibitorem pompy protonowej (pantoprazol), które spowodowało ustąpienie objawów.

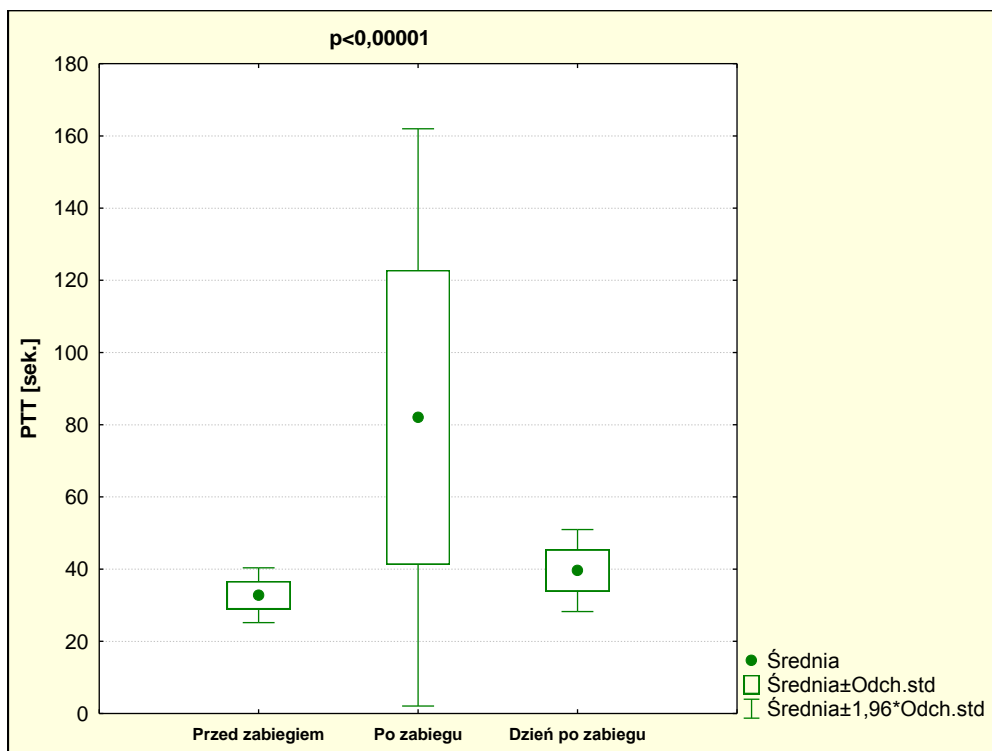
5.6 Zmiana klasycznych wyników układu krzepnięcia

5.6.1 PTT

Wszystkie przedoperacyjne wyniki PTT były prawidłowe. Wykazano statystycznie istotną różnicę w wartości PTT w pomiarach przed, po i dzień po zabiegu ($p < 0,00001$). W tabeli 9 przedstawiono statystykę opisową pomiarów PTT. W ciągu pierwszej doby wyniki uległy normalizacji, ale wciąż wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy wartością przed zabiegiem a następnego dnia rano ($p = 0,000027$). Zaobserwowane zmiany PTT przedstawiono na wykresie 1.

Tabela 9. Statystyka opisowa pomiarów PTT.

PTT	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Przed zabiegiem	32,52	32,05	26	41	3,87
Po zabiegu	82,04	68,70	35	159	40,79
Dzień po zabiegu	39,42	38,10	30	51	6,19



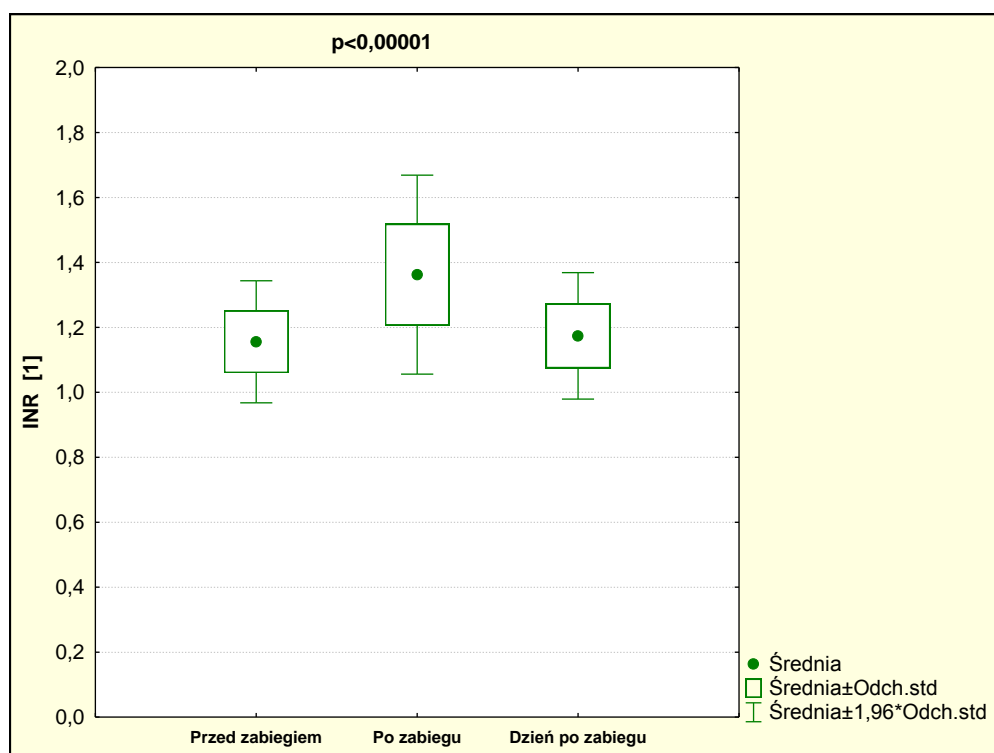
Wykres 1. Okołooperacyjne zmiany PTT.

5.6.2 INR

Wyniki badań przedoperacyjnych INR były w granicach normy. Wykazano statystycznie istotną różnicę przed, po i dzień po zabiegu INR ($p < 0,00001$). Tabela 10 przedstawia statystykę opisową pomiarów INR. Jednocześnie nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w pomiarach z dnia następnego w stosunku do wartości wyjściowych ($p = 0,48$). Powyższe zmiany pokazano na wykresie 2.

Tabela 10. Statystyka opisowa pomiarów INR.

INR	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Przed zabiegiem	1,16	1,14	1,00	1,50	0,09
Po zabiegu	1,36	1,34	1,13	1,90	1,15
Dzień po zabiegu	1,17	1,16	1,02	1,40	0,10



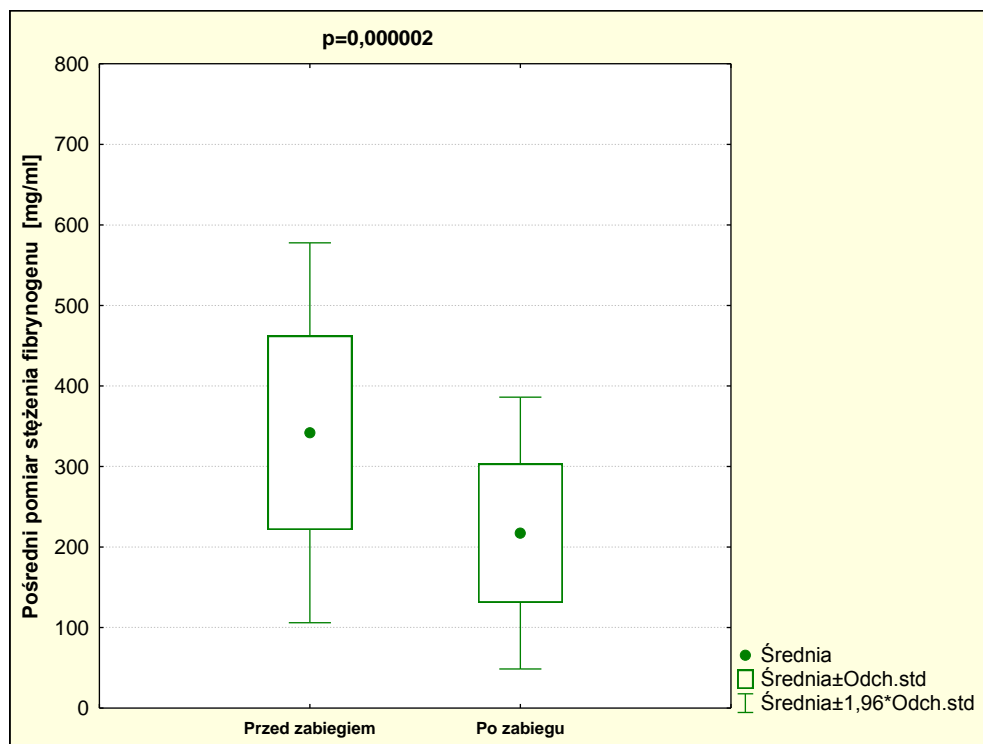
Wykres 2. Okołooperacyjne zmiany INR.

5.6.3 Fibrynogen

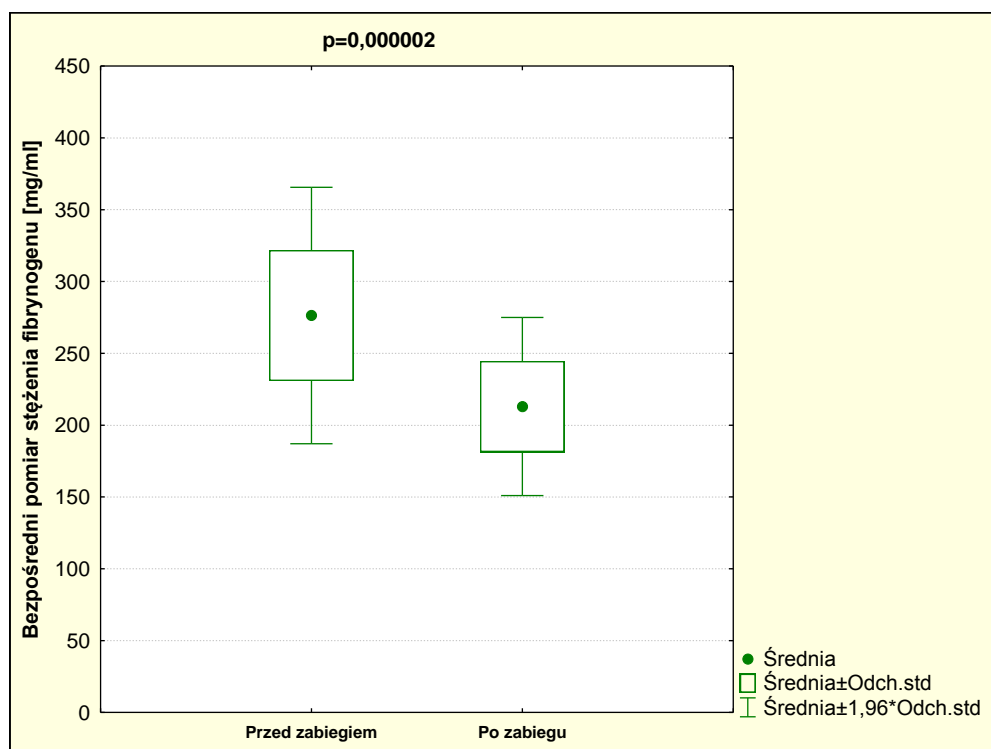
Stężenie fibrynogenu, zarówno przy pomiarze pośrednim ($p=0,000002$) jak i bezpośrednim ($p=0,000002$), było po zabiegu statystycznie znacznie niższe (wykresy 3 i 4). Statystykę opisową tych pomiarów przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Statystyka opisowa różnych metod pomiaru stężenia fibrynogenu.

Stęż. fibrynogenu	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Pośredni przed	341	343	167	770	120
Pośredni po	217	205	100	473	86
Bezpośredni przed	280	270	210	400	50
Bezpośredni po	210	210	170	310	30



Wykres 3. Okołooperacyjna zmiana pośredniego pomiaru fibrynogenu.



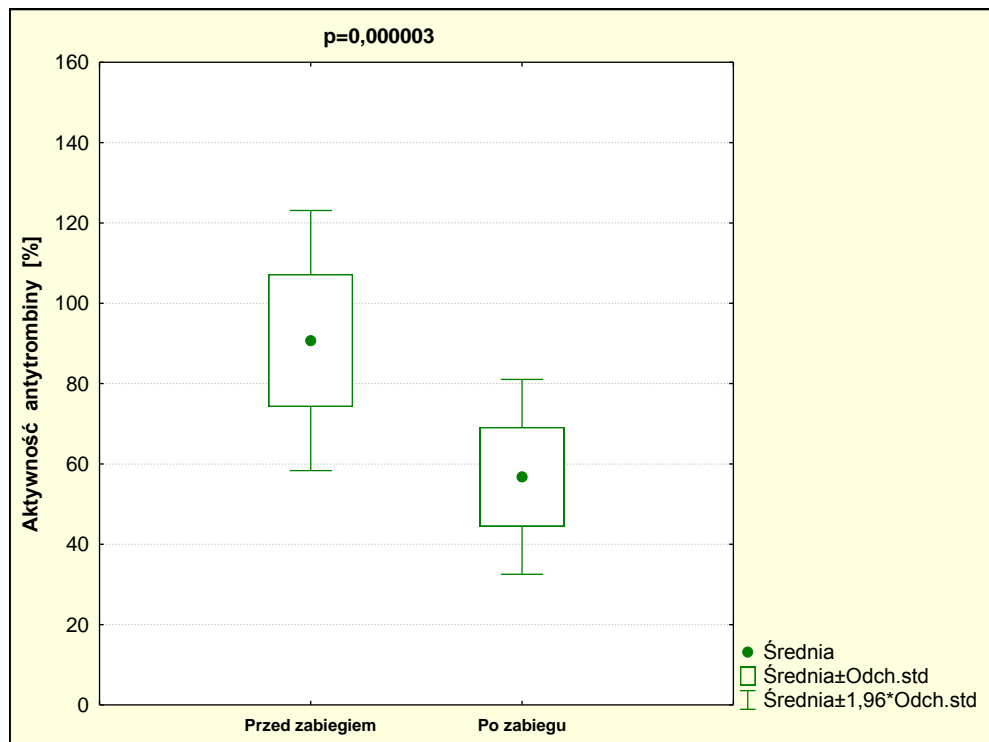
Wykres 4. Okołooperacyjne zmiany bezpośredniego pomiaru stężenia fibrynogenu.

5.6.4 Aktywność antytrombiny

Aktywność antytrombiny po zabiegu była statystycznie istotnie niższa w porównaniu do wartości wyjściowej (wykres 5, tabela 12).

Tabela 12. Statystyka opisowa dla aktywności antytrombiny.

Aktywność AT	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Przed zabiegiem	90,73	89,5	60	139	16,52
Po zabiegu	56,79	57,0	26	78	12,38



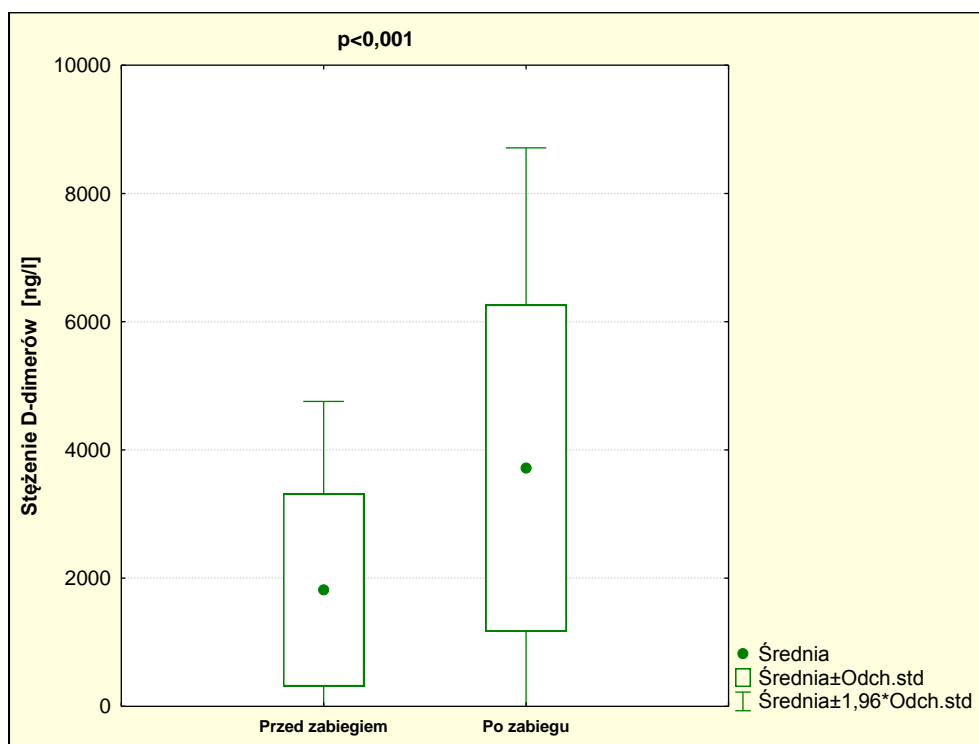
Wykres 5. Okołooperacyjna zmiana aktywności antytrombiny.

5.6.5 Stężenie D-dimerów

Wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu D-dimerów w pomiarach przed i po zabiegu (wykres 6, tabela 13).

Tabela 13. Statystyka opisowa dla stężenia D-dimerów.

Stęż. D-dimerów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Przed zabiegiem	1815,09	1237,00	198	6008	1500,50
Po zabiegu	3718,13	2807,52	621	9630	2546,65



Wykres 6. Okołooperacyjna zmiana stężenia D-dimerów.

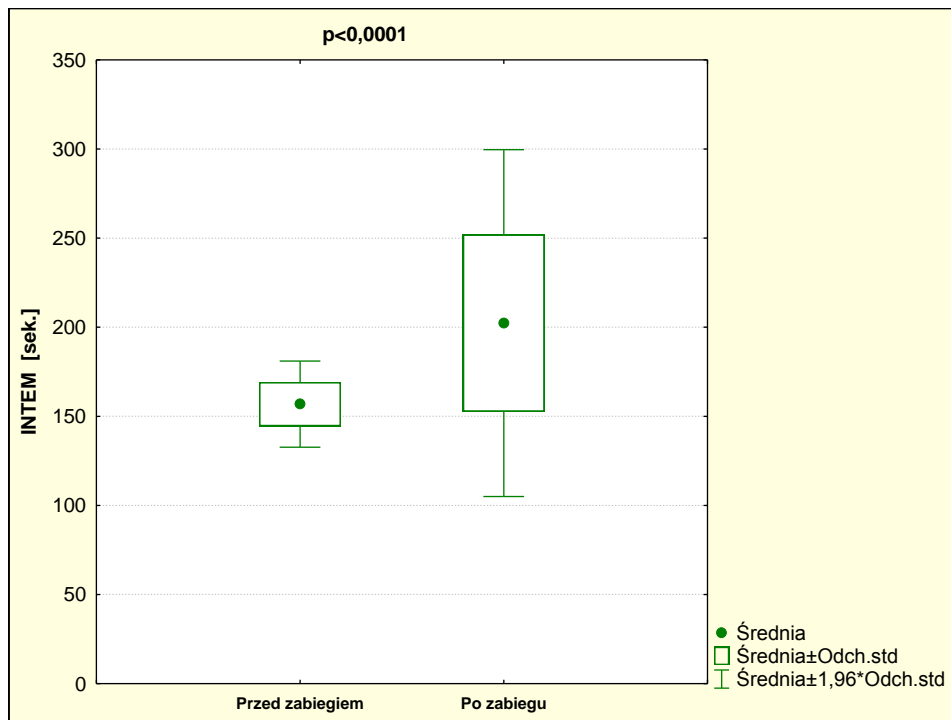
5.7 Zmiana parametrów ROTEM

5.7.1 INTEM

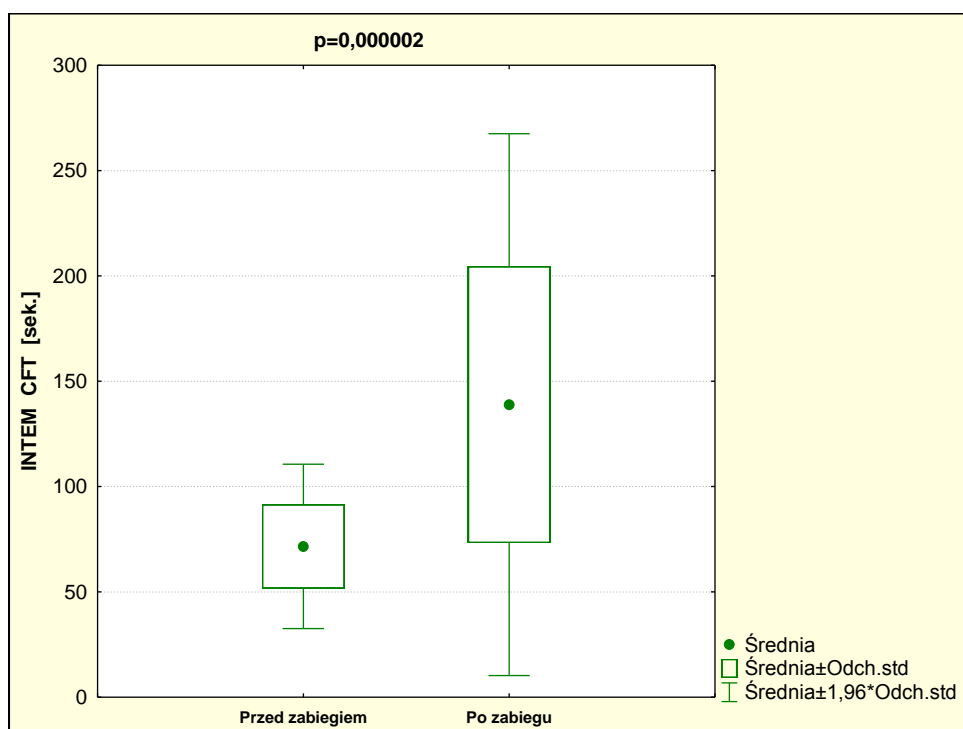
Wykazano statystycznie istotną różnicę wszystkich parametrów badania w pomiarach przed i po zabiegu (tabela 14) : CT ($p < 0,0001$), CFT ($p = 0,000002$), MCF ($p < 0,00001$), A10 ($p < 0,00001$), A15 ($p < 0,00001$), A20 ($p = 0,000002$), A25 ($p < 0,00001$), A30 ($p < 0,00001$), Li30 ($p = 0,000006$), Li45 ($p = 0,000002$), Li60 ($p < 0,00001$) oraz ML ($p < 0,00001$). Wykresy 7-9 pokazują okołooperacyjną zmianę najważniejszych parametrów badania INTEM.

Tabela 14. Statystyka opisowa parametrów INTEM.

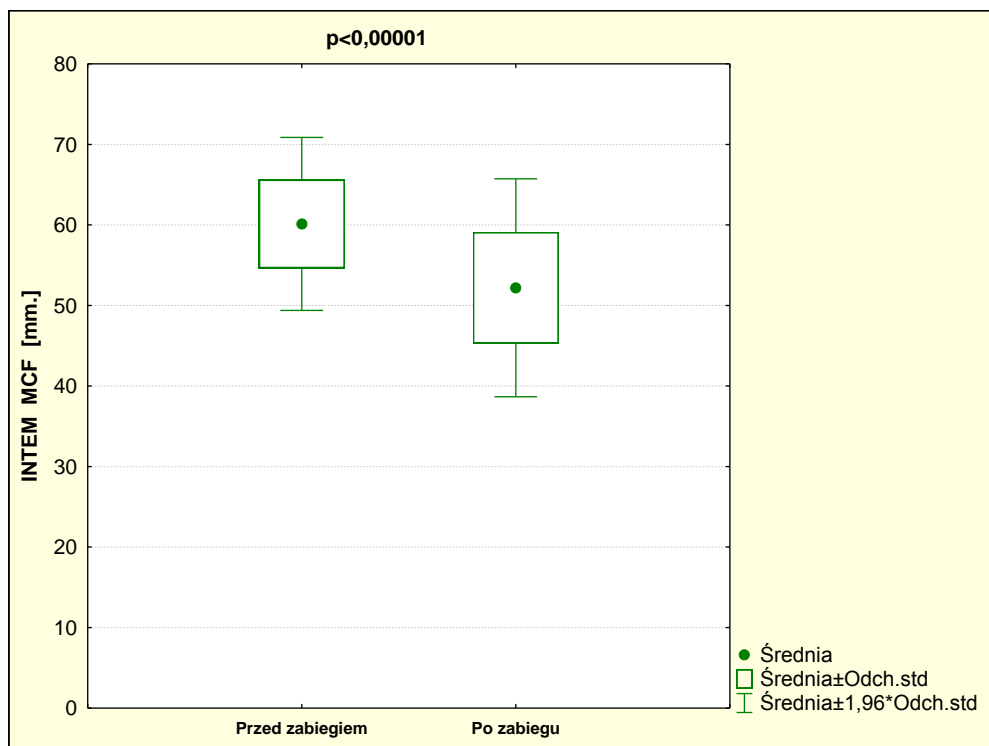
Pomiar	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
CT przed	156,83	157,5	133	186	12,33
CT po	202,30	188,0	145	377	49,64
CFT przed	71,60	71,0	38	132	19,90
CFT po	138,90	117,5	52	336	65,61
MCF przed	60,13	61,0	47	71	5,48
MCF po	52,20	52,5	39	67	6,91
A10 przed	56,00	55,5	42	68	5,83
A10 po	44,43	45,0	29	64	7,80
A15 przed	59,17	59,5	46	70	5,50
A15 po	48,87	49,5	34	67	7,52
A20 przed	59,93	60,0	47	71	5,36
A20 po	49,90	52,0	3	67	11,15
A25 przed	59,63	59,5	47	71	5,49
A25 po	51,87	52,5	38	67	7,01
A30 przed	58,93	59,0	47	70	5,45
A30 po	51,90	52,5	39	66	6,83
Li30 przed	0,98	0,98	0,94	1	0,01
Li30 po	0,99	1,00	0,97	1	0,01
Li45 przed	0,93	0,93	0,89	0,99	0,02
Li45 po	0,97	0,97	0,92	1	0,02
Li60 przed	0,90	0,90	0,85	0,98	0,03
Li60 po	0,94	0,94	0,89	0,99	0,03
ML przed	0,14	0,14	0,05	0,20	0,03
ML po	0,10	0,10	0,03	0,15	0,03



Wykres 7. Okołooperacyjna zmiana INTEM CT.



Wykres 8. Okołooperacyjna zmiana INTEM CFT.



Wykres 9. Okołooperacyjna zmiana INTEM MCF.

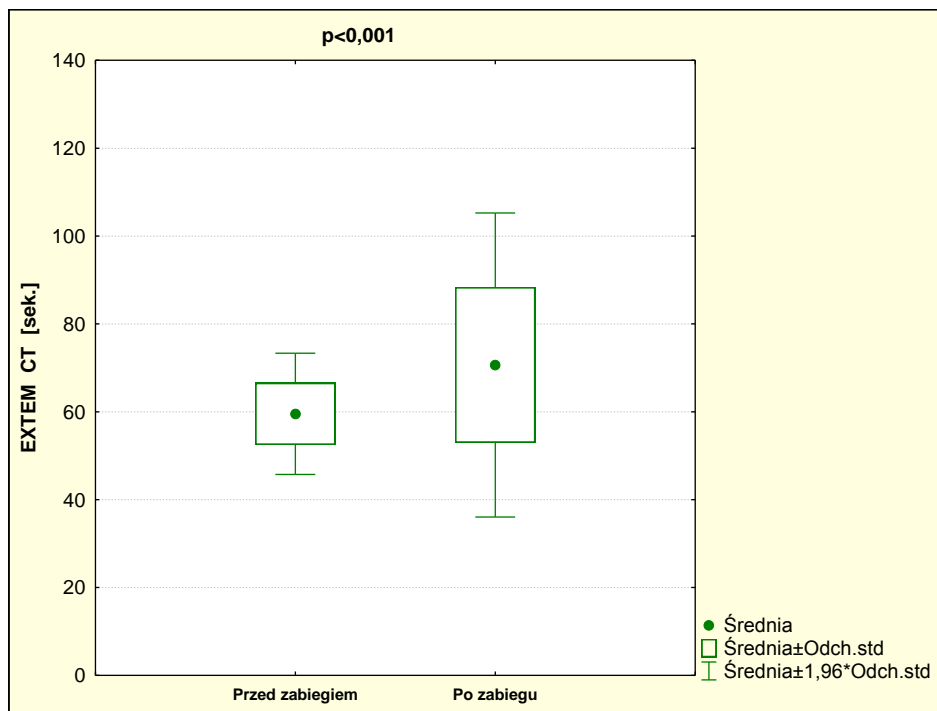
5.7.2 EXTEM

Wykazano statystycznie istotną różnicę wszystkich parametrów badania w pomiarach przed i po zabiegu (tabela 15): CT ($p < 0,001$), CFT ($p = 0,000002$), MCF ($p < 0,00001$), A10 ($p < 0,00001$), A15 ($p < 0,00001$), A20 ($p < 0,00001$), A25 ($p < 0,00001$), A30 ($p < 0,00001$), Li30 ($p < 0,001$), Li45 ($p = 0,000006$), Li60 ($p < 0,00001$) oraz ML ($p = 0,00001$). Wykresy 10-12 pokazują okołooperacyjną zmianę najważniejszych parametrów badania EXTEM.

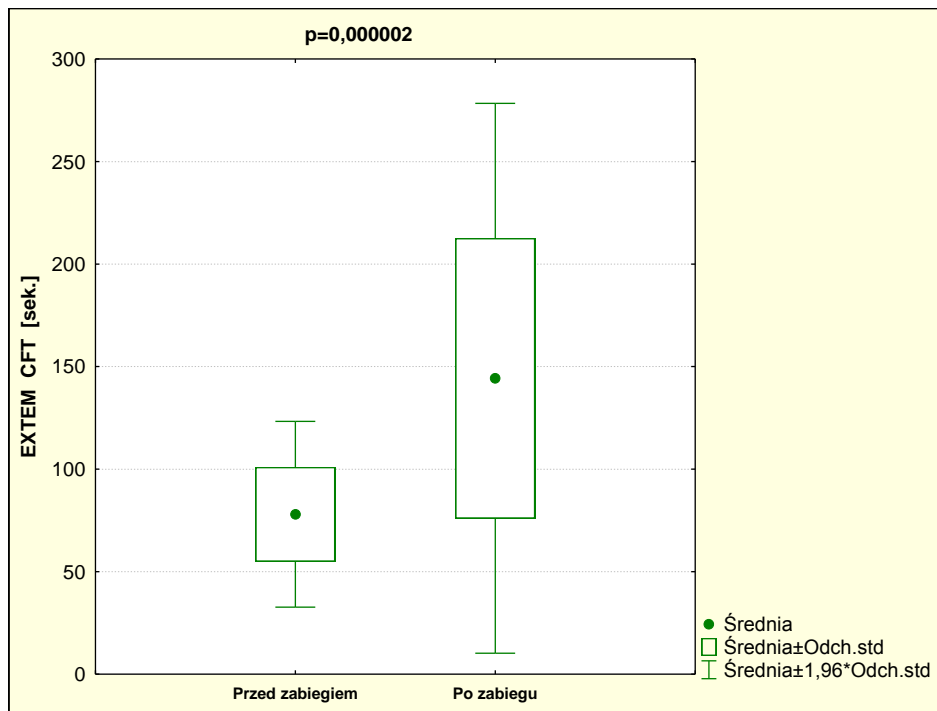
Tabela 15. Statystyka opisowa parametrów EXTEM.

Pomiar	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
CT przed	59,53	57,0	49	75	7,03
CT po	70,67	65,0	48	127	17,66
CFT przed	77,97	75,0	40	143	23,12
CFT po	144,30	126,5	55	331	68,39
MCF przed	63,47	63,0	49	76	5,82
MCF po	53,77	54,0	38	71	7,86
A10 przed	58,07	58,5	42	73	6,74

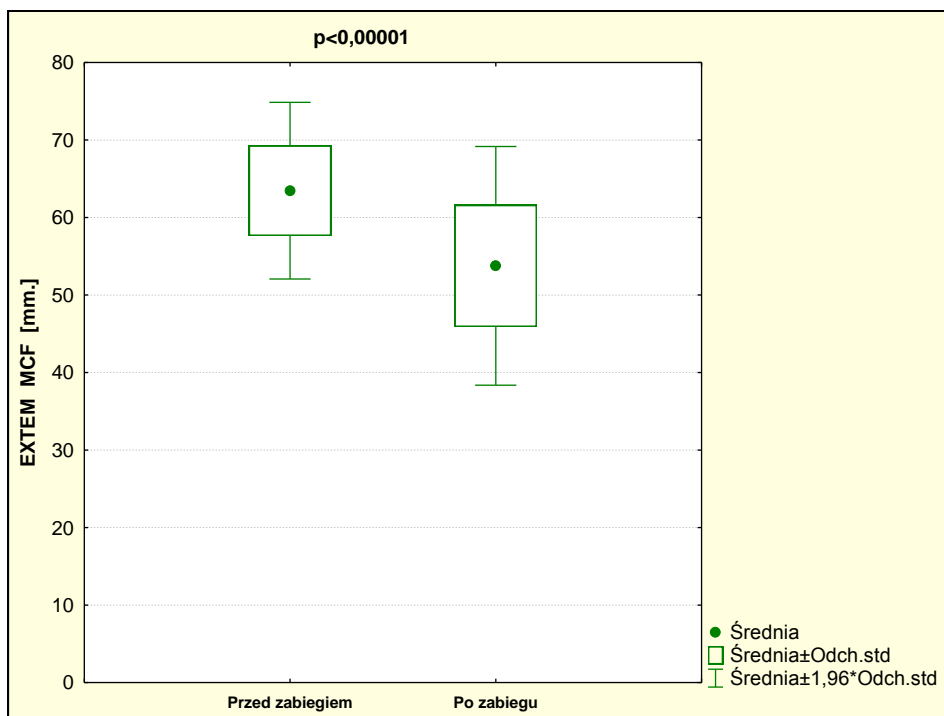
A10 po	45,50	46,0	28	65	8,90
A15 przed	61,77	62,0	47	76	6,24
A15 po	50,00	50,5	33	69	8,57
A20 przed	63,07	62,5	48	76	5,92
A20 po	52,30	53,0	35	70	8,29
A25 przed	63,20	63,0	49	76	5,85
A25 po	53,37	54,0	37	71	7,93
A30 przed	62,73	63,0	48	75	5,94
A30 po	53,60	53,5	38	71	7,82
Li30 przed	0,99	0,99	0,95	1,00	0,01
Li30 po	0,99	1,00	0,97	1,00	0,01
Li45 przed	0,94	0,94	0,88	1,00	0,02
Li45 po	0,97	0,975	0,89	1,00	0,02
Li60 przed	0,89	0,90	0,84	0,98	0,03
Li60 po	0,93	0,93	0,84	0,99	0,03
ML przed	0,15	0,14	0,05	0,24	0,04
ML po	0,12	0,12	0,03	0,21	0,04



Wykres 10. Okołooperacyjna zmiana EXTEM CT.



Wykres 11. Okołooperacyjna zmiana EXTEM CFT.



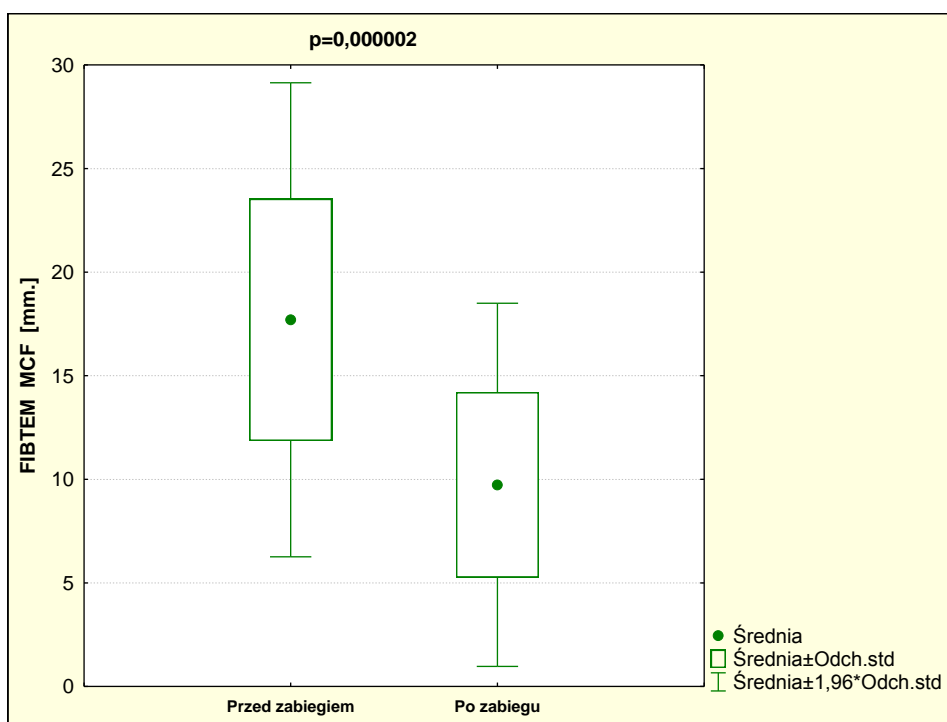
Wykres 12. Okołooperacyjna zmiana EXTEM MCF.

5.7.3 FIBTEM

Wykazano statystycznie istotną różnicę wszystkich parametrów badania w pomiarach przed i po zabiegu (tabela 16): MCF ($p=0,000002$), A10 ($p=0,000002$), A15 ($p=0,000002$), A20 ($p=0,000016$), A25 ($p=0,000002$), A30 ($p=0,000002$). Wykres 13 pokazuje pooperacyjny spadek najważniejszego parametru oznaczanego w FIBTEM (MCF).

Tabela 16. Statystyka opisowa dla parametrów FIBTEM.

Pomiar	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
MCF przed	17,70	16,5	8	35	5,84
MCF po	9,73	8,5	3	22	4,47
A10 przed	16,57	15,5	8	35	5,69
A10 po	8,80	8,0	3	21	4,11
A15 przed	17,13	16,0	8	35	5,75
A15 po	9,23	8,0	2	22	4,34
A20 przed	17,03	16,0	1	36	6,58
A20 po	9,47	8,5	2	22	4,35
A25 przed	17,83	16,5	9	36	5,83
A25 po	9,80	9,0	2	22	4,34
A30 przed	17,87	16,5	8	36	5,912
A30 po	9,87	9,0	2	23	4,52



Wykres 13. Okołooperacyjna zmiana FIBTEM MCF.

Wykazano silną korelację liniową pomiędzy pomiarami pośrednim i bezpośrednim fibrynogenu zarówno przed ($R=0,75$; $p=0,000001$) jak i po zabiegu ($R=0,69$; $p=0,0001$). Zarówno w badaniach przed- jak i pooperacyjnych wykazano liczne korelacje pomiędzy parametrami FIBTEM a pośrednimi i bezpośrednimi pomiarami stężenia fibrynogenu (tabele 17 i 18).

Tabela 17. Korelacje pomiędzy przedoperacyjnymi parametrami ROTEM a pomiarami stężenia fibrynogenu.

Parametry	Wsp. R Spearmana	Poziom istotności p
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM MCF	0,687839	0,000027
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A10	0,677326	0,000039
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A15	0,670439	0,000050
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A20	0,713478	0,000010
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A25	0,683708	0,000031
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A30	0,683708	0,000031
Fibryn. Pośr. – FIBTEM MCF	0,669015	0,000053
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A10	0,646961	0,000112
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A15	0,639169	0,000144
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A20	0,659004	0,000075
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A25	0,656882	0,000081
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A30	0,656882	0,000081

Tabela 18. Korelacje pomiędzy pooperacyjnymi parametrami ROTEM a pomiarami stężenia fibrynogenu.

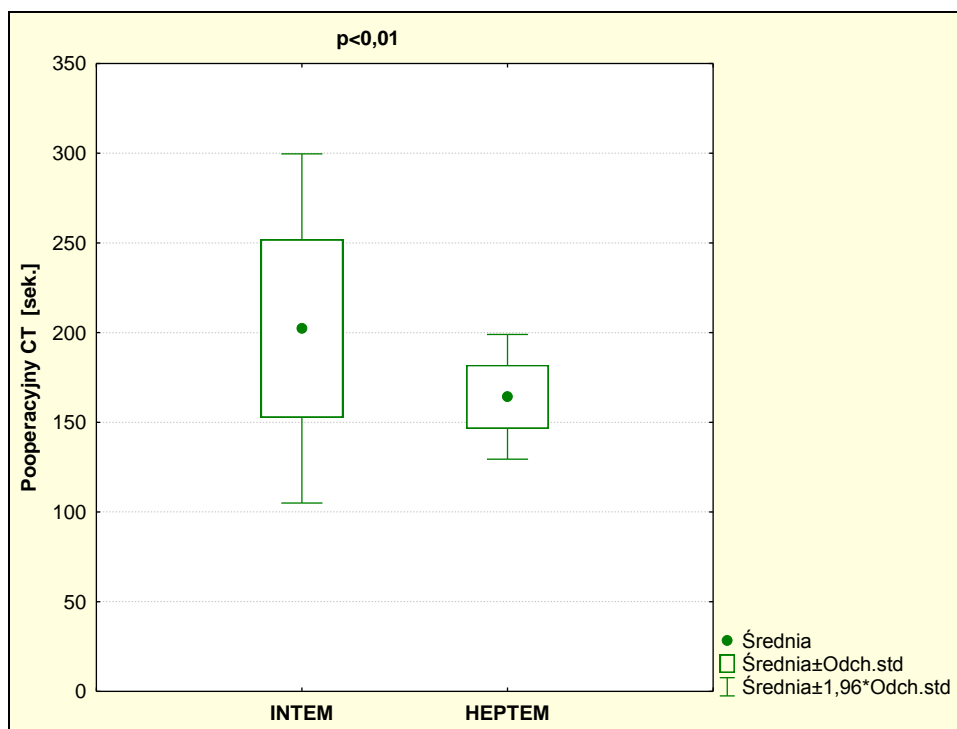
Parametry	Współczynnik R Spearmana	Poziom istotności p
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM MCF	0,670682	0,000050
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A10	0,682059	0,000033
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A15	0,652159	0,000094
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A20	0,705172	0,000014
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A25	0,664553	0,000062
Fibryn. Bezpośr. – FIBTEM A30	0,658462	0,000076
Fibryn. Pośr. – FIBTEM MCF	0,676479	0,000041
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A10	0,706683	0,000013
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A15	0,672453	0,000047
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A20	0,683674	0,000031
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A25	0,678317	0,000038
Fibryn. Pośr. – FIBTEM A30	0,687325	0,000027

5.7.4 HEPTEM

W celu sprawdzenia w jakim stopniu pooperacyjne wyniki INTEM są efektem działania heparyny porównano je z badaniem HEPTEM. Jedynym pomiarem wykazującym statystycznie istotną różnicę był CT (tabela 19, wykres 14).

Tabela 19. Statystyka opisowa CT w pooperacyjnych pomiarach INTEM i HEPTEM.

Pomiar	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
INTEM CT	202,30	188,0	145	377	49,64
HEPTEM CT	164,20	161,5	139	200	17,74



Wykres 14. Porównanie pooperacyjnego CT w INTEM i HEPTEM.

5.8 Korelacja wyników krzepnięcia z krwawieniem śródoperacyjnym

5.8.1 Klasyczne badania układu krzepnięcia

Nie wykazano korelacji pomiędzy przedoperacyjnymi wartościami PTT, PT, wsk. PT, INR ani stężenia fibrynogenu a śródoperacyjną utratą krwi.

5.8.2 ROTEM

Wykazano korelacje pomiędzy przedoperacyjną wartością CFT w INTEM ($R=0,37$; $p=0,04$), A10 w EXTEM ($R=-0,4$; $p=0,03$), A15 w EXTEM ($R=-0,37$; $p<0,05$) oraz Li30 w EXTEM ($R=0,4$; $p=0,03$) a śródoperacyjną utratą krwi.

Nie wykazano korelacji pomiędzy pozostałymi parametrami oznaczanymi w przedoperacyjnych badaniach INTEM, EXTEM i FIBTEM a śródoperacyjną utratą krwi.

5.9 Korelacja wyników krzepnięcia z krwawieniem pooperacyjnym

5.9.1 Klasyczne badania układu krzepnięcia

Nie wykazano żadnej korelacji pomiędzy przedoperacyjnymi ani pooperacyjnymi wynikami PTT, PT, wsk. PT, INR i stężenia fibrynogenu a objętością drenażu w pierwszej dobie po zabiegu.

5.9.2 ROTEM

Wykazano korelację pomiędzy przedoperacyjnym pomiarem CFT w INTEM a pooperacyjną utratą krwi ($R=0,37$; $p<0,05$). Nie wykazano korelacji pomiędzy pozostałymi przedoperacyjnymi parametrami ROTEM a pooperacyjną utratą krwi.

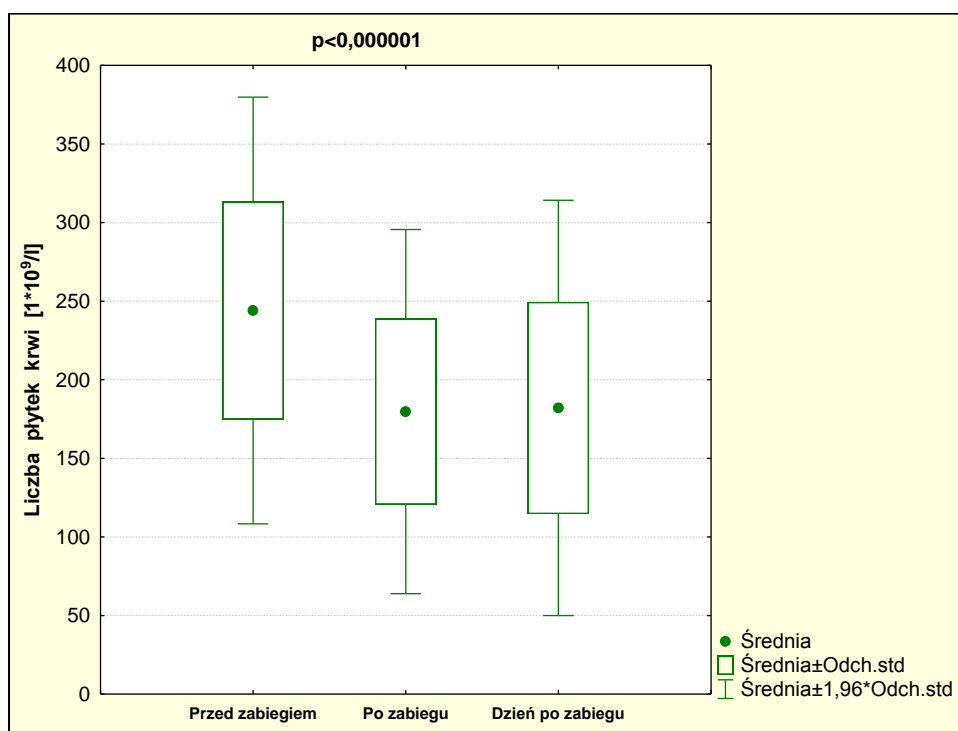
Wykazano korelację pomiędzy pooperacyjnymi wartościami licznych parametrów oznaczanych w INTEM, HEPTM i EXTEM a pooperacyjną utratą krwi (tabela 20).

Tabela 20. Korelacje pomiędzy parametrami ROTEM a pooperacyjnym krwawieniem.

Parametr	Współczynnik R Spearmana	Poziom istotności p
INTEM CFT	0,39	0,031921
INTEM alfa	-0,47	0,008886
INTEM A10	-0,42	0,020123
INTEM A15	-0,38	0,035897
INTEM A20	-0,39	0,032134
INTEM A25	-0,37	0,045695
HEPTEM alfa	-0,37	0,047173
HEPTEM MCF	-0,38	0,037442
HEPTEM A10	-0,41	0,026017
HEPTEM A15	-0,42	0,020350
HEPTEM A20	-0,41	0,025032
HEPTEM A25	-0,39	0,035422
HEPTEM A30	-0,37	0,044107
EXTEM CFT	0,44	0,014363
EXTEM alfa	-0,48	0,007771

5.10 Płytki krwi

Liczba płytek krwi po zabiegu była znacząco niższa ($p < 0,000001$) w porównaniu do wartości wyjściowej. Po upływie pierwszej doby nie ulegała zmianie. Zmianę przedstawia wykres 15. Statystykę opisową pomiarów liczby trombocytów przedstawiono w tabeli 21.



Wykres 15. Okołooperacyjne zmiany liczby płytek krwi

Tabela 21. Statystyka opisowa pomiarów liczby płytek krwi

Pomiar	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
Przed zabiegiem	244,1	239,0	127	398	69,3
Po zabiegu	179,8	180,5	65	349	59,1
Doba po zabiegu	182,1	189,5	32	334	67,4

Wykazano korelację pomiędzy przedoperacyjną liczbą trombocytów a śródoperacyjnym krwawieniem ($p = 0,016$; $R = -0,44$). Nie wykazano korelacji pomiędzy przed- i pooperacyjną PLT a objętością pooperacyjnego drenażu.

5.11 Różnice między profilem hemostatycznym u pacjentów z tętniakiem aorty i niedrożnością aortalno-dwubiodrową.

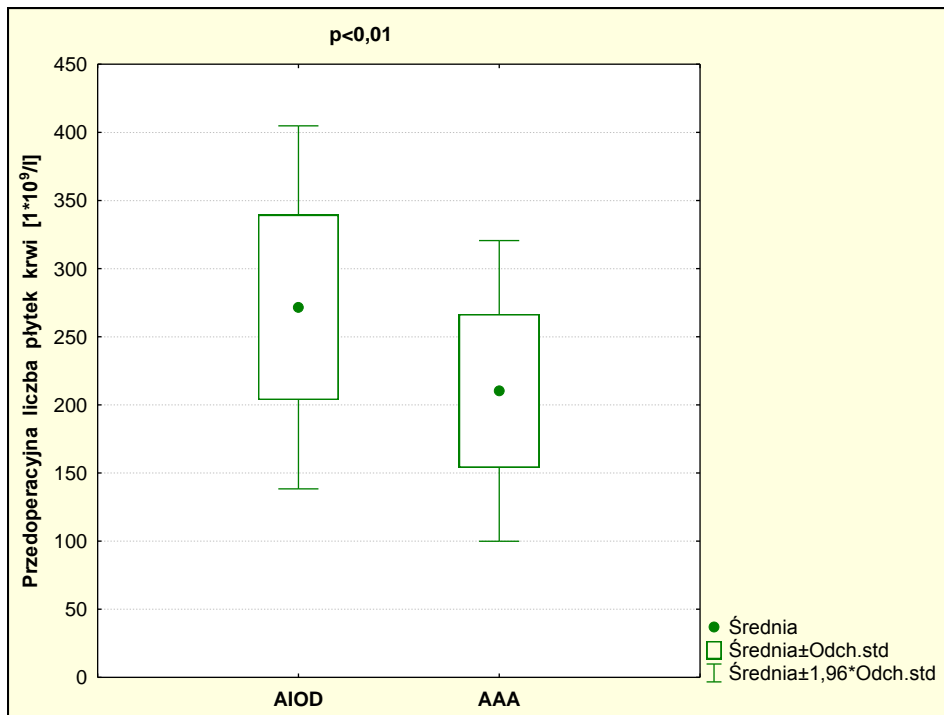
Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w czasie trwania znieczulenia, ilości przetoczonych płynów infuzyjnych, wielkości śródoperacyjnej utraty krwi ani pooperacyjnego drenażu.

W badaniach przedoperacyjnych wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy liczbą płytek krwi ($p < 0,01$; wykres 16), PTT ($p = 0,01$; wykres 17), aktywnością antytrombiny ($p = 0,02$; wykres 18) i stężeniem D-dimerów ($p < 0,00001$; wykres 19). Jedynym parametrem ROTEM wykazującym znamienne statystycznie różnicę był CT w INTEM ($p = 0,02$). Statystykę opisową powyższych pomiarów przedstawiono w tabeli 22.

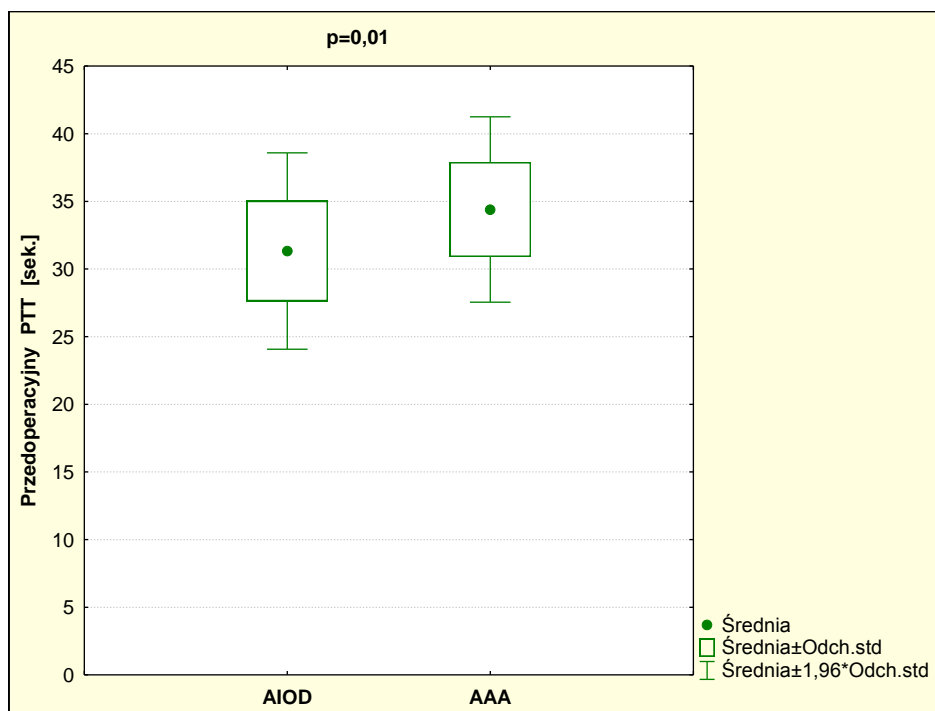
W badaniach pooperacyjnych nie było istotnych różnic pomiędzy wszystkimi parametrami krzepnięcia zarówno w badaniach klasycznych jak i tromboelastometrii.

Tabela 22. Statystyka opisowa dla przedoperacyjnych pomiarów u pacjentów operowanych z powodu tętniaka i zespołu Leriche'a.

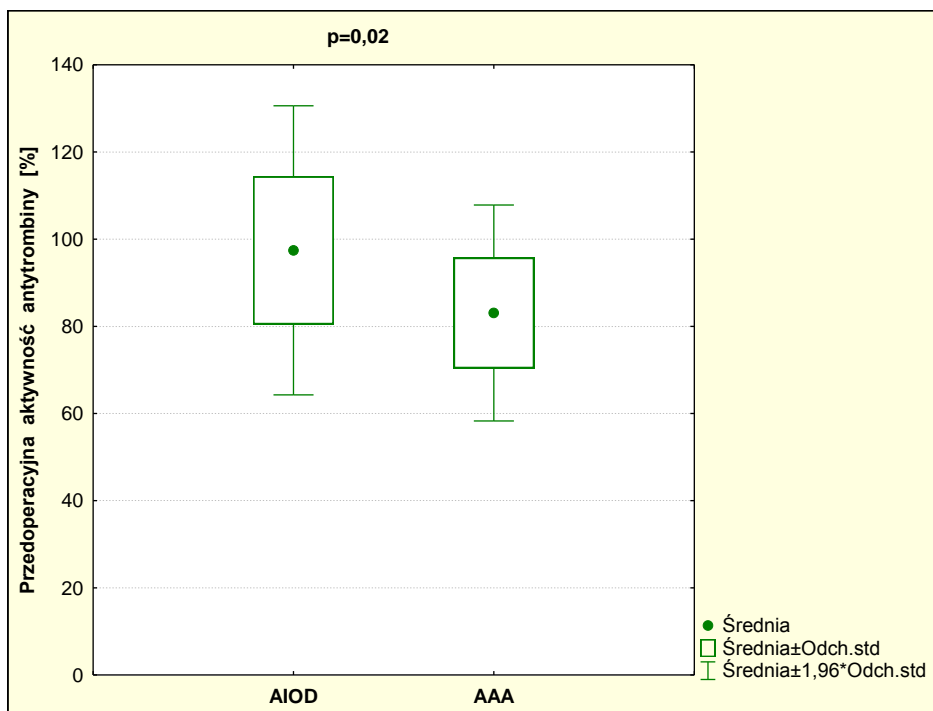
Pomiar	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. stand.
PLT – AAA	210,23	210,00	127,00	331,00	56,29
PLT – AIOD	271,56	258,50	170,00	398,00	67,96
PTT – AAA	34,40	34,00	29,00	41,00	3,49
PTT – AIOD	31,33	30,60	26,00	40,30	3,70
AT – AAA	83,07	82,50	60,00	102,00	12,64
AT – AIOD	97,45	94,00	77,00	139,00	16,92
D-dimery – AAA	2847,79	2672,40	1020,62	6008,00	1449,27
D-dimery – AIOD	851,25	629,68	198,00	3072,00	700,62
INTEM CT – AAA	161,21	166,00	140,00	171,00	10,34
INTEM CT – AIOD	153,00	152,00	133,00	186,00	12,95



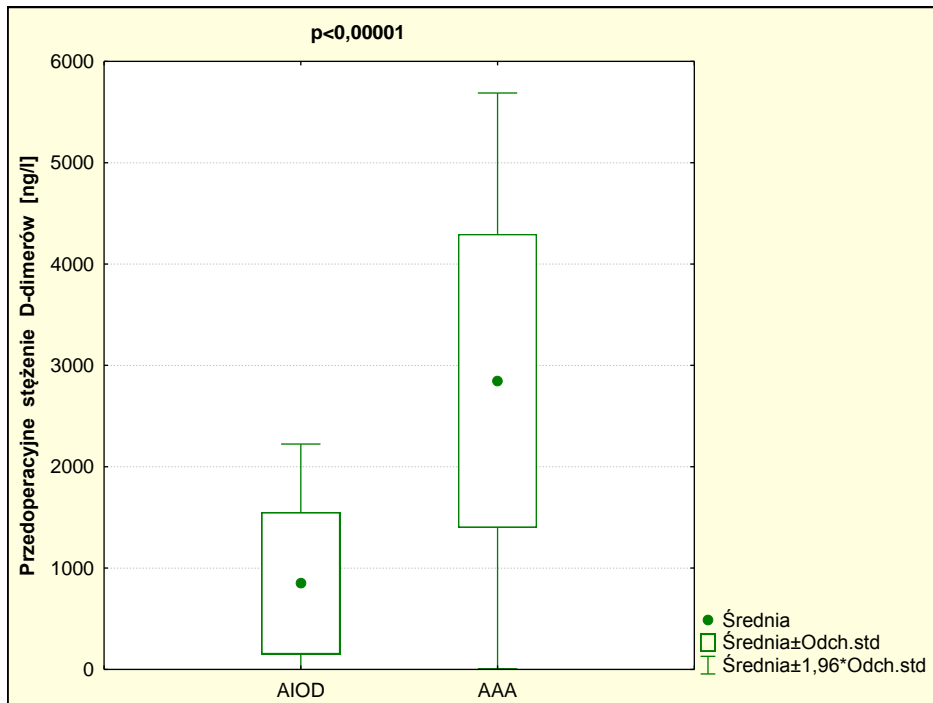
Wykres 16. Przedoperacyjna liczba trombocytów u badanych pacjentów.



Wykres 17. Przedoperacyjny PTT u badanych pacjentów.



Wykres 18. Przedoperacyjna aktywności antytrombiny u badanych pacjentów.



Wykres 19. Przedoperacyjne stężenia D-dimerów u badanych pacjentów.

6. Dyskusja

Przedoperacyjne wyniki układu krzepnięcia, zarówno klasyczne jak i ROTEM, ujawniają prawidłowy profil u pacjentów poddawanych rozległym zabiegom naczyniowym aorty. Okołooperacyjne zmiany klasycznych badań krzepnięcia (pooperacyjny wzrost i normalizacja w trakcie pierwszej doby PTT, PT, INR) wskazują na kilka możliwych przyczyn koagulopatii, takich jak heparyna, hemodylucja, utrata bądź zużycie czynników krzepnięcia. Wyniki te nie potwierdzają ani nie wykluczają żadnej z powyższych przyczyn. Większość badań układu krzepnięcia dotyczy masywnej terapii płynowej, definiowanej jako utrata i wyrównywanie za pomocą przetoczeń przynajmniej jednej objętości krążącej krwi w ciągu jednej doby lub przetoczenia czterech jednostek koncentratu krwinek czerwonych w czasie jednej godziny [10, 11]. Takich kryteriów nie spełniał żaden z objętych badaniem pacjent. Średnia utrata krwi w badanej przez mnie grupie chorych wynosiła około 30% objętości krwi krążącej, co z hemostatycznego punktu widzenia stanowi zmianę niewielką. Claes i wsp. w grupie pacjentów poddawanych resekcji guza mózgu lub histerektomii, wykazali brak wpływu na hemostazę izowolemicznej zamiany jednego litra krwi (ok. 20% całkowitej objętości łożyska naczyniowego) za pomocą roztworu hydroksyetylowanej skrobi lub albumin [48]. W badaniach in vivo wśród pacjentów operowanych z powodu chorób wątroby i dróg żółciowych, wyrównywanie utraty stanowiącej 30% objętości krwi za pomocą 0,9% roztworu NaCl, spowodowało wręcz stan nadkrzepliwości [49]. Podobne zjawisko obserwowali także Ruttman i wsp. u chorych poddawanych obwodowym rekonstrukcjom naczyniowym [50]. Turi i Peerschke wykazali, że wartości PT i PTT są podwyższone, gdy aktywności czynników krzepnięcia spadają poniżej 50%, ale mogą także być nieprawidłowe przy hipofibrynogenemii pomimo prawidłowego poziomu pozostałych czynników krzepnięcia [51]. Ciavarella badając pacjentów po masywnych przetoczeniach zaobserwował, że zaburzenia krzepnięcia o charakterze krwawienia śródmiąższowego występują dopiero przy wydłużeniu PT/PTT przekraczającym 1.8 raza granicę normy, co odpowiadało spadkowi aktywności czynników krzepnięcia poniżej 20% [35]. Wśród badanych przez mnie pacjentów

zanotowano podobnego lub większego stopnia wydłużenie PTT, ale zmiany te nie obejmowały już w tak znacznym stopniu PT. Pozwala to sądzić, że był to wpływ podawanej śródoperacyjnie heparyny, a nie zmniejszenia stężenia czynników krzepnięcia. W badanej grupie stężenie fibrynogenu spadało po zabiegu o średnio 25-40% w zależności od metody jego pomiaru. Przy tej wielkości krwawienia stężenie poszczególnych czynników krzepnięcia nie osiągało wartości mogących powodować klinicznie jawną koagulopatię, a co najwyżej izolowaną zmianę parametrów układu krzepnięcia takich jak PTT i PT. Podobne wnioski przedstawił Leslie wykazując, że zaburzenia krzepnięcia pojawiają się dopiero po przetoczeniu 10-12 jednostek koncentratu krwinek czerwonych co oznacza właściwie transfuzję wymienną całej objętości krwi [52].

W każdym pooperacyjnym badaniu ROTEM obserwowano wydłużenie czasu krzepnięcia (CT) i czasu formacji skrzepu (CFT), a więc parametrów odzwierciedlających aktywność czynników krzepnięcia, efektu leków przeciwkrzepliwych, polimeryzacji fibryny oraz wpływu płytek krwi. Wykazano także spadek spójności skrzepu w kolejnych odstępach czasowych (A10-A30) oraz maksymalnej spójności skrzepu (MCF), co z kolei wskazuje na udział płytek krwi, fibrynogenu i czynnika XIII. Skrócenie czasu krzepnięcia w HEPTM względem INTEM stanowi dowód na obecny po zabiegu efekt działania heparyny. Mittermayr i wsp. opisali przydatność porównania czasu krzepnięcia w INTEM i HEPTM przy monitorowaniu skuteczności odwracania heparyny za pomocą siarczanu protaminy [53]. Murray i wsp., analizując grupę pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym lub zabiegom z użyciem krążenia pozaustrojowego, wykazali przewagę tromboelastografii nad aktywowanym czasem krzepnięcia, w szczególności gdy stężenie heparyny było niskie [46]. Badania ROTEM wykazują więc złożony wpływ heparyny, czynników krzepnięcia oraz płytek krwi na profil hemostatyczny poddanych zabiegowi pacjentów. Obraz ten pozostaje w zgodzie z badaniami klasycznymi, ale w odróżnieniu od nich można precyzyjnie stwierdzić, że wszystkie te przyczyny współistnieją jednocześnie. Powyższe informacje mają ograniczone znaczenie w zabiegach planowych, czyli w większości sytuacji z dobrze kontrolowaną utratą krwi. Nabierają natomiast większego znaczenia

w sytuacjach nagłych (pęknięty tętniak aorty) lub w sytuacji niespodziewanych problemów z uzyskaniem hemostazy. Dokładna diagnostyka natury zaburzeń umożliwia szybkie zastosowanie odpowiedniego leczenia. Opublikowano już przykłady zastosowania tromboelastometrii jako badania, pod kontrolą którego można wdrożyć leczenie osoczem, koncentratem płytek krwi lub krioprecypitatem [54]. Dotyczy to również koncentratów czynników krzepnięcia, takich jak fibrynogen [55, 56, 57], czynniki zespołu protrombiny [58] oraz aktywowany rekombinowany czynnik VII [59, 60]. Szczególnie istotne jest ustalenie wskazań do podania koncentratów czynników krzepnięcia ze względu na wysokie koszty terapii z ich użyciem. Jednocześnie odpowiednie szybkie wdrożenie leczenia zmniejsza utratę krwi oraz objętość przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych. Pośrednio może także skrócić czas trwania zabiegu, pobytu chorego na oddziale intensywnej terapii i całkowity czas hospitalizacji. Każdy z powyższych czynników pozwala natomiast na redukcję kosztów leczenia. Opublikowano prace, w których potwierdzono, że wprowadzenie algorytmów opartych na tromboelastografii lub tromboelastometrii zmniejsza ilość transfuzji, powikłań pooperacyjnych i czasu hospitalizacji. Dotyczą one głównie kardiochirurgii [61, 62, 63, 64, 56], ale zastosowanie tromboelastometrii zostało już opisane w wielu innych specjalnościach, takich jak chirurgia urazowa [65, 66, 67], transplantologia [68], ginekologia i położnictwo [69, 70], chirurgia dziecięca [71] oraz intensywna terapia [72].

W przeprowadzonych przeze mnie badaniach nie wykazałem żadnych korelacji pomiędzy przedoperacyjnymi klasycznymi badaniami układu krzepnięcia a śródoperacyjną utratą krwi. Nie wykazałem także żadnych korelacji pomiędzy przed- i pooperacyjnymi klasycznymi badaniami układu krzepnięcia a pooperacyjnym drenażem. Według Eckeman'a i wsp. u pacjentów bez niewydolności wątroby i leków przeciwkrzepliwych klasyczne badania układu krzepnięcia są bezużyteczne w ocenie ryzyka krwawienia [73]. Moje badania stanowią potwierdzenie tych wniosków. Brak korelacji badań klasycznych ze śródoperacyjnym krwawieniem wydaje się zrozumiały, jeśli uwzględnimy charakter zabiegu. W momencie, gdy podmiotem zabiegu

są duże naczynia krwionośne, jak aorta i tętnice biodrowe lub tętnice udowe, utrata krwi zależy w większym stopniu od przebiegu operacji (warunki anatomiczne, stan ścian naczyń krwionośnych, doświadczenie zespołu chirurgicznego) niż zaburzeń hemostazy. Natomiast brak korelacji z krwawieniem pooperacyjnym stanowi dowód niskiej czułości klasycznych badań hemostazy. Wykazano pojedyncze korelacje pomiędzy przedoperacyjnymi parametrami ROTEM a śród- i pooperacyjną utratą krwi. Wykazano natomiast liczne korelacje pooperacyjnych parametrów ROTEM z wielkością drenażu z pierwszej doby po zabiegu. Na uwagę zasługuje również fakt powtarzających się zależności pomiędzy CFT w badaniu INTEM a okołooperacyjnym krwawieniem. Czas formacji skrzepu stanowi wskaźnik krwawienia zarówno śród- jak i pooperacyjnego. Do podobnych wniosków doszli Cammerer i wsp. w grupie chorych kardiochirurgicznych. Wykazali oni korelację pooperacyjnej wartości kąta alfa (alternatywne ujęcie CFT) z krwawieniem [45]. Niemi i Ereth w osobnych badaniach u chorych poddawanych zabiegom w krążeniu pozaustrojowym, wykazali korelację pooperacyjnych parametrów tromboelastograficznych z objętością pooperacyjnego drenażu śródpiersia [74, 75]. Istotne korelacje wykazały także parametry HEPTM, co dowodzi, że pooperacyjne krwawienie jest nie tylko wynikiem działania heparyny, ale także pozostałych składowych hemostazy (czynników krzepnięcia, płytek krwi). W predykcji krwawienia śród- i pooperacyjnego parametry ROTEM, w przeciwieństwie do klasycznych badań układu krzepnięcia, okazały się pomocne. Jednakże ze względu na umiarkowaną siłę statystyczną tych korelacji konieczne wydają się dalsze badania. Tuman i wsp. w grupie chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, wykazali większą wartość prognostyczną krwawienia przy użyciu tromboelastografii w porównaniu do standardowych badań krzepnięcia, co pozostaje w zgodzie z przeprowadzonymi przeze mnie badaniami [76].

Hiippala i Singbartl w swoich badaniach udowodnili, że fibrynogen jest czynnikiem krzepnięcia osiągającym jako pierwszy stężenie niewystarczające do skutecznej hemostazy (<100mg/ml) [12, 77]. W pomiarach przedoperacyjnych u badanych pacjentów stężenie fibrynogenu, mierzonego

zarówno pośrednio jak i bezpośrednio, mieściło się w granicach lub powyżej granic normy. Po zabiegu stężenie fibrynogenu we wszystkich pomiarach (pośredni, bezpośredni, FIBTEM) było znamienne niższe. Jednakże żaden z nich nie korelował z utratą krwi w czasie zabiegu i pooperacyjnym drenażem. Można to wytłumaczyć faktem, że w żadnym przypadku stężenie fibrynogenu nie osiągało wartości krytycznych przy stosunkowo małej utracie krwi, do jakiej dochodzi w trakcie planowych zabiegów rekonstrukcji aorty. Interpretację wyników fibrynogenu utrudnia fakt, iż jest on białkiem ostrej fazy, więc w okresie śród- i pooperacyjnym jego stężenie może wzrastać [78]. Uwagę zwraca niższy poziom pomiarów bezpośrednich niż pośrednich. Mimo większej dokładności pomiaru bezpośredniego, korelacje pomiędzy nimi są silne (współczynnik R Spearmana 0,75 w pomiarach przed zabiegiem i 0,69 po zabiegu). Niewielkiego stopnia osłabienie korelacji w pomiarach po zabiegu może być wynikiem śródoperacyjnej infuzji roztworu hydroksyetylowanej skrobi. Pozostaje to w zgodzie ze spostrzeżeniami Hiippali, który obserwował fałszywie zawyżone wyniki pomiarów pośrednich w obecności roztworów dekstranu lub HES [39]. Należy zgodzić się z tezą, że wyniki pośrednich pomiarów fibrynogenu należy traktować z pewną rezerwą, szczególnie gdy są to pomiary na dolnej granicy normy, a pacjent otrzymywał roztwory koloidów. Wyniki pomiarów bezpośrednich i FIBTEM są pozbawione tego ograniczenia. Pomiary stężenia fibrynogenu korelowały dobrze między sobą oraz z parametrami FIBTEM, zarówno przed jak i po zabiegu. W związku z tym, poza krótszym czasem oczekiwania na wynik, nie ma chyba wyraźnych przesłanek by decydować się na bardziej kosztowne badanie FIBTEM. Do odmiennych wniosków doszli Coakley i wsp [79]. W ich badaniu, w grupie chorych poddawanych przeszczepom wątroby, korelacja pomiędzy fibrynogenem oznaczanym metodą Claussa a FIBTEM była niewielka. Jednakże badana przez Coakley'a grupa obarczona była niewątpliwie większym krwawieniem śród- i pooperacyjnym, a także bardziej intensywną płynoterapią.

Interesujący wydaje się wpływ liczby płytek krwi na wyniki hemostazy po zabiegach rekonstrukcji aorty. Mimo statystycznie istotnego spadku liczby trombocytów, nie osiągnął on ani razu poziomu uznawanego za krytyczny ($<50 \times 10^9/l$), a tylko u 3 pacjentów wynosił mniej niż $100 \times 10^9/l$. Wykazano ujemną korelację pomiędzy przedoperacyjną liczbą płytek krwi a śródoperacyjną utratą, ale nie wykazano wpływu poziomu przedoperacyjnego ani pooperacyjnego na wielkość drenażu z pierwszej doby po zabiegu. W badaniu Counts'a najlepszym predyktorem krwawienia po masywnych transfuzjach była liczba płytek krwi [38]. Z powodów wcześniej wspomnianego wpływu warunków operacyjnych w trakcie zabiegu, trudno jest się jednoznacznie odnieść do korelacji pomiędzy przedoperacyjną liczbą płytek krwi a śródoperacyjnym krwawieniem. Natomiast brak korelacji z krwawieniem pooperacyjnym w przypadku gdy liczba płytek spada, ale nadal jest znacznie wyższa niż niezbędne dla zachowania hemostazy minimum, wydaje się oczywisty. Singbartl i wsp. wykazali że przy hemodylucji liczba trombocytów bardzo rzadko osiąga poziom będący wskazaniem do ich transfuzji (2%), a wskazuje raczej na niedobór fibrynogenu (20%) [77]. Identyczne obserwacje opublikowali Hiippala i wsp. [12]. Murray i wsp. udokumentowali, że w odróżnieniu od zabiegów ostrych gdzie często przyczyną krwawienia jest trombocytopenia, w zabiegach planowych na skutek krwawienia i wyrównywania utraty krwi koncentratem krwinek czerwonych i płynami infuzyjnymi pierwotną dysfunkcją hemostazy jest niedobór czynników krzepnięcia [80]. Moje badania pozostają w zgodzie z wynikami tych badań. Wydaje się także, że ze względu na indywidualnie zmienną odpowiedź (uwalnianie i sekwestracja płytek krwi), w warunkach zabiegów planowych, niezasadne jest stosowanie określonych proporcji przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych do koncentratu krwinek czerwonych [81, 82], a tylko skrupulatne monitorowanie ich poziomu.

Tromboelastometria jest metodą oceniającą całościowo układ krzepnięcia. Stanowi użyteczne badanie udzielające odpowiedzi na pytanie o przyczyny pooperacyjnego krwawienia, tzn. czy jest ono „hematologiczne” na skutek zaburzeń procesu krzepnięcia i fibrynolizy, czy „chirurgiczne”

z uszkodzonego naczynia [45]. Jest to w codziennej praktyce pytanie niezmiernie ważne, ponieważ implikuje odpowiednie postępowanie. Nie zawsze natomiast wyniki układu krzepnięcia, dynamika spadku w badaniu morfologicznym krwi oraz badania obrazowe udzielają klarownej odpowiedzi na pytanie czy wyrównywać i obserwować czy interweniować chirurgicznie. Dla pacjenta krytyczny może okazać się zarówno brak interwencji w sytuacji „krwawienia chirurgicznego”, jaki i nieuzasadniona relaparotomia w sytuacji „krwawienia hematologicznego”. Wśród badań ROTEM badania INTEM i EXTEM uważa się za podstawowy, przesiewowy panel diagnostyczny, a pozostałe (HEPTEM, FIBTEM, APTTEM) służą precyzyjnej diagnostyce w sytuacji gdy badania podstawowe nie wyjaśniają całkowicie natury zaburzeń. Prawidłowe wyniki INTEM i EXTEM przy klinicznych wykładnikach krwawienia świadczą o „chirurgicznej” przyczynie krwawienia i sugerują konieczność interwencji chirurgicznej. Możliwość zastosowania podstawowego zestawu badań, a dopiero w sytuacji dalszych wątpliwości bardziej zaawansowanych metod, stanowi kompromis pomiędzy uzyskaniem niezbędnej ilości informacji a racjonalizacją kosztów.

Porównując przedoperacyjne wyniki krzepnięcia wśród pacjentów operowanych z powodu tętniaka i niedrożności aortalno-biodrowej, zaobserwowano gorszy profil hemostatyczny u pacjentów z tętniakiem (niższa liczba płytek, wyższy PTT, niższa aktywność antytrombiny, wyższe stężenie D-dimerów, wyższy CT w INTEM). Mimo że większość tych badań mieści się w granicach normy, to są one znamienne niższe niż w grupie pacjentów z niedrożnością aortalno-biodrową. Mogą one świadczyć o istniejącym już procesie wykrzepiania, a co za tym idzie zużycia czynników krzepnięcia i pojawieniu się wykładników fibrynolizy. Podobne wnioski (zwiększona generacja kompleksów trombina-antytrombina, zwiększone stężenie D-dimerów) przedstawili Nomura i wsp [83]. Jednakże ze względu na stosunkowo dobrze kontrolowane krwawienie śródoperacyjne w zabiegach planowych rekonstrukcji aorty, zmiany te nie wywierają wpływu na wielkość krwawienia śród- ani pooperacyjnego. Nishiyama zaobserwował zmniejszoną nadkrzepliwość oraz aktywację zapalną podczas zabiegów u pacjentów

z tętniakiem aorty brzusznej po śródoperacyjnym (30 minut przed heparyną) podaniu antytrombiny [84]. Postępowanie takie może być powodem zmniejszonego odsetka powikłań pooperacyjnych. Porównanie przedoperacyjnego profilu krzepnięcia pomiędzy pacjentami z tętniakiem i niedrożnością aortalno-biodrową wydaje się potwierdzać zasadność stosowania antytrombiny, ale w odniesieniu do możliwych powikłań wymaga jeszcze dalszych badań.

W podsumowaniu powyższych rozważań, tromboelastometria stanowi badanie dokładniejsze i klinicznie bardziej przydatne niż standardowe badania układu krzepnięcia. Pomimo ograniczonego zakresu dysfunkcji do jakich dochodzi w trakcie rekonstrukcji brzuszego odcinka aorty, badanie ROTEM wskazuje na zaburzenia układu krzepnięcia, a jego parametry korelują z klinicznym nasileniem krwawienia w trakcie i po zabiegu operacyjnym.

7. Wnioski

- Zaburzenia krzepnięcia po zabiegach rekonstrukcji aorty mają charakter złożony i wynikają z obniżenia aktywności czynników krzepnięcia oraz spadku liczby płytek krwi.
- Parametry tromboelastometrii, w odróżnieniu od klasycznych badań układu krzepnięcia korelują z wielkością krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego.
- Pośredni pomiar stężenia fibrynogenu koreluje w wysokim stopniu z bardziej dokładnymi pomiarami bezpośrednimi oraz FIBTEM.
- Pacjenci z tętniakiem aorty brzusznej przedstawiają obraz niewielkiego stopnia aktywacji krzepnięcia i koagulopatii ze zużycia.

8. Streszczenie

WSTĘP: Okołooperacyjne zaburzenia krzepnięcia w chirurgii naczyniowej są zjawiskiem powszechnym. W szczególnym stopniu dotyczą one chorych poddawanych rekonstrukcji brzuszego odcinka aorty. Rutynowe badania układu krzepnięcia (PTT, INR, stężenie fibrynogenu) dostarczają ograniczonych informacji, a w okresie okołooperacyjnym dopóki nie wykazują znacznych odchyleń od normy są bezużyteczne w ocenie krwawienia. Nowym badaniem oceniającym układ hemostazy, zarówno całościowo jak i szczegółowo, jest rotacyjna tromboelastometria.

CEL: Celem badania jest dokonanie okołooperacyjnej oceny hemostazy, u chorych poddawanych rekonstrukcji brzuszego odcinka aorty, przy zastosowaniu klasycznych badań układu krzepnięcia i rotacyjnej tromboelastometrii.

METODYKA: Badaniem objęto grupę 30 chorych poddanych rekonstrukcji brzuszego odcinka aorty od czerwca 2011r. do czerwca 2012r. Porównywano okołooperacyjną zmianę PTT, INR, aktywności antytrombiny, stężenia D-dimerów, liczby płytek krwi i parametrów tromboelastometrii, a także ich zależność z okołooperacyjnym krwawieniem.

WYNIKI: U chorych poddanych badaniu wykazano pooperacyjne wydłużenie PTT ($p < 0,00001$), INR ($p < 0,00001$), spadek stężenia fibrynogenu ($p = 0,000002$) i aktywności antytrombiny ($p = 0,000003$), a także wzrost stężenia D-dimerów ($p = 0,0003$). W zmianach parametrów ROTEM w każdym badaniu (INTEM, EXTEM) wykazano statystycznie istotny wzrost CT ($p < 0,0001$) i CFT ($p < 0,00001$) z równoczesnym spadkiem A10-A30 ($p < 0,00001$) i MCF ($p < 0,00001$). Badanie FIBTEM także wykazało spadek spójności skrzepu w każdym pomiarze (MCF, A10-A30; $p < 0,0001$). Wykazano korelacje pomiędzy pomiarami stężenia fibrynogenu a parametrami FIBTEM ($R = 0,63-0,7$; $p < 0,001$). Pooperacyjne porównanie CT w INTEM i HEPTM wykazało znamienne statystycznie skrócenie CT w HEPTM ($p = 0,0002$). Nie wykazano korelacji pomiędzy PTT, INR, AT, stężeniem fibrynogenu ani D-dimerów a wielkością śród- ani pooperacyjnego krwawienia. Wykazano korelacje pomiędzy

przedoperacyjnym CFT w INTEM a krwawieniem śródoperacyjnym ($R=0,37$; $p=0,04$) i pooperacyjnym ($R=0,37$; $p<0,05$). Wykazano korelację pomiędzy pooperacyjną wartością licznych parametrów INTEM i HEPTEM a wielkością pooperacyjnego krwawienia ($R=0,38-0,48$; $p<0,05$). Wykazano pooperacyjny spadek liczby trombocytów ($p<0,000001$). Przedoperacyjna liczba płytek krwi korelowała ujemnie ze śródoperacyjną utratą krwi ($R=0,44$; $p=0,016$). Pacjenci operowani z powodu tętniaka aorty brzusznej w porównaniu z pacjentami z niedrożnością aortalno-biodrową w przedoperacyjnych pomiarach mieli niższą liczbę płytek krwi ($p<0,01$) i aktywność AT ($p=0,02$), wydłużony PTT ($p=0,01$) oraz skrócony CT w INTEM ($0,02$).

WNIOSKI: Zaburzenia krzepnięcia po zabiegach rekonstrukcji aorty mają charakter złożony i wynikają zarówno z obniżenia aktywności czynników krzepnięcia jak i spadku liczby płytek krwi. Parametry tromboelastometrii, a w szczególności wydłużenie CFT, korelowały z wielkością okołoperacyjnego krwawienia. Pomiary stężenia fibrynogenu korelowały w wysokim stopniu z parametrami FIBTEM. Pacjenci z tętniakiem aorty wykazywali w porównaniu z pacjentami z niedrożnością aortalno-biodrową cechy aktywnego procesu krzepnięcia.

9. Abstract

INTRODUCTION: Perioperative haemostasis impairment is a common part of vascular surgery. It concerns mostly abdominal aorta reconstruction. Routine coagulation tests (PTT, INR, fibrinogen concentration) are source of very limited information, especially during perioperative period. Unless seriously changed (more than 1,5 times normal) are almost useless in prediction of bleeding. Rotational thromboelastometry is a new method of coagulation function test, which provides general and detailed information.

AIM: The aim of this study was perioperative haemostasis assessment in group of patient undergoing abdominal aorta reconstruction.

MATERIAL AND METHODS: The study group consisted of 30 patients, who underwent aorta reconstruction between June 2011 and June 2012. Perioperative change of PTT, PT, INR, fibrinogen concentration, antithrombin activity, D-dimers concentration, platelet count and ROTEM parameters were analyzed. Correlations between haemostatic parameters and clinical bleeding was also assessed.

RESULTS: Postoperative extension of PTT ($p < 0,0001$), INR ($p < 0,00001$), decrease in fibrinogen concentration ($p = 0,000002$) and antithrombin activity ($p = 0,000003$), as well as increase in D-dimers concentration ($p = 0,0003$) were observed. In ROTEM parameters of INTEM and EXTEM it was statistical significant increase of CT ($p < 0,0001$) and CFT ($p < 0,00001$) with decrease of A10-A30 ($p < 0,00001$) and MCF ($p < 0,00001$). FIBTEM parameters (MCF, A10-A30) also revealed decrease of clott firmness ($p < 0,0001$). A strong correlation between fibrinogen concentration measurement and FIBTEM parameters was showed ($R = 0,63-0,7$; $p < 0,001$). Postoperative comparison of CT in INTEM and HEPTTEM uncovered significant lower HEPTTEM CT ($p = 0,0002$). There was no correlation between PTT, PT, INR, fibrinogen concentration nor D-dimers concentration and intra- or postoperative bleeding. Whereas there was correlation between preoperative INTEM CFT and intra- ($R = 0,37$; $p = 0,04$) and postoperative bleeding volume ($R = 0,37$; $p < 0,05$). Numerous correlation between preoperative INTEM and HEPTTEM parameters

and postoperative bleeding was observed ($R=0,38-0,48$; $P<0,05$). Postoperative platelet count was decreased ($p<0,000001$). Preoperative PLT was negatively correlating with intraoperative bleeding volume ($R=0,44$; $p=0,016$). Patients with abdominal aorta aneurysm, in comparison with patients with chronic aorto-iliac insufficiency, presented lower platelet count ($p<0,01$) and antithrombin activity ($p=0,02$), longer PTT ($p=0,01$) and shorter INTEM CT.

CONCLUSIONS: Bleeding disorders after aortic reconstruction are complex in its nature. Coagulation test uncovered decrease in coagulation factors activity and platelet count. ROTEM parameters, particularly CFT, were correlating with perioperative bleeding volume. Fibrinogen concentration measurements was highly correlating with FIBTEM parameters. Patients with abdominal aorta aneurysm revealed a marked coagulation activation image.

Bibliografia

- [1] Noszczyk W. Chirurgia tętnic i żył obwodowych. 2005.

- [2] Podstawy chirurgii pod redakcją Jacka Szmidta i Jarosława Kużdżała.

- [3] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.

- [4] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA and Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TACS II).

- [5] Sobczyński P, Szulc R. Wybrane zalecenia postępowania w anestezjologii. Warszawa. 2006. Rozdział 5.

- [6] Allman KG, Wilson IH. Oxford Handbook of Anaesthesia. 2006.

- [7] Lewandowski K. Skazy krowtoczne - od objawu do szczegółowego rozpoznania. Acta Haematologica Polonica, 2006,37,supl. 3, 76-82.

- [8] Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:41–8.

- [9] Smith T, Pinnock C at al. Fundamentals of anaesthesia.2009.

- [10] Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth 2006; 53:S40-58.

- [11] Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73.
- [12] Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81:360-5.
- [13] Nielsen V, Cohen B, Cohen E. Effects of coagulation factor deficiency on plasma coagulation kinetics determined via thrombelastography: critical roles of fibrinogen and factors II, VII, X and XII. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:222–31.
- [14] Allen GA, Wolberg AS, Oliver JA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM. Impact of procoagulant concentration on rate, peak and total thrombin generation in a model system. *J Thromb Haemost* 2004; 2:402–13.
- [15] Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, et al. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology* 1999; 90:1454–61.
- [16] Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood* 1991; 78:154–62.
- [17] Santos MT, Valles J, Marcus AJ, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest* 1991; 87:571–80.

- [18] de Jonge E, Levi M, Berends F. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998; 79:286-90.
- [19] Mardel SN, Saunders FM, Allen H, et al. Reduced quality of in vitro clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth* 1998; 80:204–7.
- [20] Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103:654-60.
- [21] Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Int Care Med* 1999; 25:258–68.
- [22] Treib J, Haass A et al. All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996; 36:450-5.
- [23] Treib J, Haass A, Pindur G, Miyachita C, Grauer MT, Jung F, Wenzel E, Schimrigk K: Highly substituted hydroxyethyl starch (HES200/0.62) leads to type-I von Willebrand syndrome after repeated administration. *Haemostasis* 1996; 26:210–3.
- [24] de Jonge E, Levi M et al. Decreased circulating levels of von Willebrand factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0.5/6) in healthy human subjects. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1825-9.

- [25] Stöger Müller B, Stark J, Willschke H, et al: The effect of hydroxyethyl starch 200 kD on platelet function. *Anesth Analg* 2000; 91:823–827.
- [26] Innerhofer P, Fries D, Margreiter J et al. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002; 95:858–65.
- [27] Nielsen VG. Hemodilution modulates the time of onset and rate of fibrinolysis in human and rabbit plasma. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1344–52.
- [28] Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347:289–92.
- [29] Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 1990; 160:515–8.
- [30] Johnston TD, Chen Y, Reed RL II. Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. *J Trauma* 1994; 37:413–7.
- [31] Reed RL II, Johnston TD, Hudson JD, et al. The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. *J Trauma* 1992; 33:465–70.
- [32] Aspirin does not increase allogenic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. *Anaesth Analg* 1996; 83:1178-84.

- [33] Kovesi T, Royston D. Is there a bleeding problem with plateletactive drugs?
Br J Anaesth 2002; 88:159–63.
- [34] Criado A, Juffe A, Carmona J, Otero C, Avello F. Ticlopidine as a
hemorrhagic risk factor in coronary surgery. Drug Intell Clin Pharm 1985;
19:673-6.
- [35] Nevelsteen A, Mortelmans L, Van de Cruys A, Merckx E, Verhaeghe R.
Effect of ticlopidine on blood loss, platelet turnover and platelet deposition
on prosthetic surfaces in patients undergoing aorto-femoral bypass grafting.
Thromb Res 1991; 64:363-9.
- [36] Andrzej Szczeklik (red.): Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i
leczenie, tom I. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, s. 30-
31. ISBN 83-7430-031-0.
- [37] Ciavarella D, Reed R, Counts R, Baron L, Pavlin E, Heimbach D at al.
Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the
massively transfused patient. Br J Haematol 1987; 67:365-8.
- [38] Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ.
Hemostasis in massively transfused trauma patients. Ann Surg 1979;
190:91-9.
- [39] Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrynogen
assays. Blood Coag Fibrinol 1995; 6:743-746.
- [40] Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem
neuen Untersuchungsverfahren. Klin Wochenschr 1948; 26:577-83.

- [41] Podręcznik Rotem® delta 1.05.01.03.EN 2007.
- [42] Innerhofer P, Streif W, Kuhbacher G, Fries D. Monitoring of perioperative dilutional coagulopathy using the ROTEM Analyser: Basic principles and clinical examples. *Transfus Med Hemother* 2004; 31:244-249.
- [43] Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth* 2009; 103(Suppl.I):i14-i22.
- [44] Barrowcliffe TW, Cattaneo M, Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia* 2006; 12Suppl3:76-81.
- [45] Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96:51-7.
- [46] Murray DJ, Brosnahan WJ, Pennell B, et al. Heparin detection by the activated coagulation time: a comparison of the sensitivity of coagulation tests and heparin assays. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:24–8.
- [47] Theusinger OM, Nurnberg J, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. Rotation thromboelastometry (ROTEM) stability and reproducibility over time. *EJCTS*-7259.
- [48] Claes Y, Van Hemelrijck J, Gerven MV, Arnout J, Vermeylen J, Weidler B, Van Aken H. Influence of hydroxyethyl starch on coagulation in patients during the perioperative period. *Anesth Analg* 1992; 75:24-30.

- [49] Ng KF, Lam CC, Chan LC. In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2002; 88:475–80.
- [50] Ruttman TG, James MF, Finlayson J. Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89:226–30.
- [51] Turi DC, Peerschke EI. Sensitivity of three activated partial thromboplastin time reagents to coagulation factor deficiencies. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:43–9.
- [52] Leslie SD, Toy PT. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:770-3.
- [53] Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, Innerhofer P. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (ROTEM): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005; 95:310-6.
- [54] Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2039–43.
- [55] Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, Velik-Salchner C, Friesenecker B. The Effect of Fibrinogen Substitution on Reversal of Dilutional Coagulopathy: An In Vitro Model. *Anesth Analg* 2006; 102:347–51.

- [56] Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102:785–92.
- [57] Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopaedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; 105:905–17.
- [58] Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, Wagner-Berger H, Innerhofer P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy—a porcine model. *Br J Anaesth* 2006; 97:460–7.
- [59] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; 27:81–90.
- [60] Pusateri AE, Park MS. Mechanistic implications for the use and monitoring of recombinant activated factor VII in trauma. *Crit Care* 2005; 9 Suppl 5:S15-24.
- [61] Whitten CW, Greilich PE. Thromboelastography: past, present, and future. *Anesthesiology* 2000; 92:1223–5.
- [62] Tuman KJ, McCarthy RJ, Djuric M, Rizzo V, Ivankovich AD: Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase modified thromboelastographic assay. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:144–9.

- [63] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:312-9.
- [64] Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86:575-8.
- [65] Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007; 5:289–95.
- [66] Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba L, Floccard B, Negrier C, David JS. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008; 100:792-7.
- [67] Kaufman CR, Dwyer KN, Cruz JD, Dols SJ, Trask AL: Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997; 42:716–20.
- [68] Kang YG, Martin D, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW Jr, Starzl TE, Winter PM: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64:888–97.
- [69] Myers ER, Clarke-Pearson DL, Olt GJ, et al. Preoperative coagulation testing on a gynecologic oncology service. *Obstet Gynecol* 1994; 83:438–44.

- [70] Sharma SK, Phillip J, Whitten CW, Padakandla WB, Landers DF: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999; 90:385–90.
- [71] Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Levy JH. Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography. *Anesth Analg* 2000; 90:1324-30.
- [72] Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006; 16:31-9.
- [73] Eckman MMH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Int Med.* 2003; 138:15-24.
- [74] Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102:998–1006.
- [75] Ereth MH, Nuttall GA, Klindworth JT et al. Does the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS®) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? *Anesth Analg* 1997; 85:259-64.
- [76] Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD. Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989; 69:69–75.

- [77] Singbartl K, Innerhofer P, Radvan J, Westphalen B, Fries D, Stoghauer R, Van Aken H. Hemostasis and hemodilution: A mathematical guide for clinical practice. *Anesth Analg* 2003; 96:929-935.
- [78] Blome M, Isgro F, Kiessling A, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93:1101–7.
- [79] Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20:548-53.
- [80] Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80:336-42.
- [81] Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002; 27:83-92.
- [82] Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, doubleblind clinical study. *Ann Surg* 1986;203:40-8.
- [83] Nomura F, Ihara A, Yoshitatsu M, et al. Relationship between coagulation cascade, cytokine, adhesion molecule and aortic aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:1034–9.

[84] Nishiyama T. Antithrombin Can Modulate Coagulation, Cytokine Production, and Expression of Adhesion Molecules in Abdominal Aortic Aneurysm Repair Surgery. *Anesth Analg* 2006; 102:1007-11.