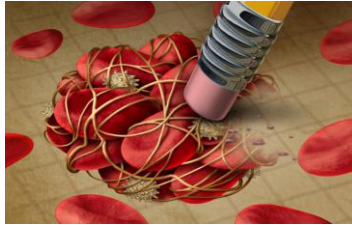




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ. Ο
ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ
ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ"**

υπό

Μπλιάμπλια Δημητρίου

Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Αθανάσιος Χαλκιάς, Επίκουρος Καθηγητής *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου. Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Μεταξία Μπαρέκα. Επίκουρος Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Μαρία Νταλούκα. *Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β' ΠΓΝΛ.*

Αναπληρωματικό μέλος:

4. Μιλτιάδης Ματσάγκας. Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Perioperative Bleeding and Targeted Transfusion in Adult Cardiac Surgery Patient. The Role of Thromboelastometry. A retrospective analysis from a tertiary Greek hospital.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στους Κυρίους **Αθανάσιο Χαλκιά** και **Μαρίνο Θωμά** για την πολύτιμη βοήθεια.

Στους Γιατρούς και Νοσηλευτές της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου, που δεν άφησαν την τρικυμία του COVID-19, να τσακίσει την ανθρωπιά και την ακλόνητη θέληση τους να προσφέρουν ΌΛΟΙ μαζί. Αντιστάθηκαν με αποκλειστικό όπλο την ποιότητα τους, ως γιατροί και άνθρωποι στις διαλυτικές τάσεις και τον διχασμό που επικρατούσαν. Κόντρα στον καιρό.

Και Έτσι Κοντά Τους «Σώθηκαν» Κάποιοι Από Εμάς.

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης: Η θρομβοελαστομετρία είναι στόχο-κατευθυνόμενη μέθοδος εκτίμησης της κατάστασης της πηκτικότητας των ασθενών σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας. Η χρήση της έχει εδραιωθεί σε κλινικές καταστάσεις που είναι πιθανή μια σημαντική αιμορραγία όπως η καρδιοχειρουργική, το τραύμα, η μαιευτική, οι μεταμοσχεύσεις. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καταγραφεί η χρησιμότητα της μεθόδου σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Καταγράφηκαν και αναλύθηκαν στοιχεία από 565 ενήλικες καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν τόσο σε τακτικές όσο και σε επείγουσες επεμβάσεις. Διερευνήθηκαν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ROTEM) και σε στην ομάδα ελέγχου (ασθενείς που μεταγγίστηκαν με βάση κλινικά κριτήρια). Αναζητήθηκαν διαφορές στην χρήση συμπυκνωμένων ερυθρών, πλάσματος, κρυοκαθιζήματος, αιμοπεταλίων, συμπυκνώματος ινωδογόνου, συμπυκνώματος παραγόντων πήξης. Επίσης καταγράφηκαν οι διαφορές στην παραμονή στην ΜΕΘ, στο νοσοκομείο και τα ποσοστά επανεπέμβασης για διερεύνηση μετεγχειρητικής αιμορραγίας.

Αποτελέσματα: Η χρήση τόσο ερυθρών [3 (2-5) vs. 3 (2-4), $p=0.068$] όσο και κρυοκαθιζήματος [0.2 (0) vs. 0.4 (0), $p=0.639$] δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές. Παρατηρήθηκε οριακή διαφορά στη χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος [1.2 (0-1) vs. 1.35 (0-2) $p=0.047$], αλλά σημαντική διάφορα στη χρήση αιμοπεταλίων [0.1 (0) vs 0.2 (0) $p<0.001$]. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην χρήση ινωδογόνου [1.5 (0-3) vs. 0.5 (0-1) $p<0.001$], συμπυκνώματος προαγόντων προθρομβίνης [1000 (500-1500) vs. 100 (0-200) $p<0.001$], στο ποσοστό επανεπέμβασης για διερεύνηση μετεγχειρητικής αιμορραγίας [26 (4.6%) vs. 43 (7.6%) $p=0.001$] και στην παραμονή στην ΜΕΘ [2 (1-3) vs 3 (1.5-5.5) $p<0.001$]. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [15 (10-21) vs 17 (11-25) $p=0.101$].

Συμπεράσματα: Η χρήση της ελαστογραφίας συνέβαλε στη μείωση της έκθεσης των ασθενών σε αλλογενή προϊόντα αίματος και παραγώγων, και ως εκ τούτου στην ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της μετάγγισης, αλλά και στην εφαρμογή της στοχοκατευθυνόμενης θεραπείας στην κλινική πράξη. Ταυτόχρονα, η αύξηση της χρήσης των συμπυκνώματος προαγόντων προθρομβίνης και του ινωδογόνου που παρατηρείται, είναι αναμενόμενη στα πλαίσια αλλαγής κατεύθυνσης στην χρήση των διαθέσιμων πόρων.

Λέξεις- Κλειδιά: Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις, Περιεγχειρητική Αιμορραγία, Θρομβοελαστομετρία, Προϊόντα αίματος και Παραγώγων, Συμπυκνώματα παραγόντων πήξης.

Abstract

Purpose of the study: Thromboelastometry is a validated and established viscoelastic method for hemostasis testing in whole blood. It investigates the interaction of coagulation factors, their inhibitors, anticoagulant drugs, and blood cells during clotting and subsequent fibrinolysis in several clinical situations, such as cardiac surgery, trauma, obstetrics, transplants. The purpose of the present study was to investigate the effects of thromboelastometry on the management and outcome of cardiac surgery patients.

Patients and Methods: Data from 565 adult cardiac surgical patients undergoing both routine and emergency procedures were recorded and analyzed. Differences between the intervention group (patients who underwent ROTEM) and the control group (patients transfused based on clinical criteria) were investigated. We assessed differences in the use of packed red blood cells, plasma, cryoprecipitate, platelets, fibrinogen concentrate, coagulation factor concentrate. Intensive Care Unit length (ICU) of stay, in-hospital length of stay, and reoperation rates were also recorded.

Results: No differences were observed in transfusion ratio of packed red blood cells and cryoprecipitate [3 (2-5) vs. 3 (2-4), $p=0.068$ and 0.2 (0) vs. 0.4 (0), $p=0.639$, respectively]. A marginal difference was observed in the use of fresh frozen plasma [1.2 (0-1) vs. 1.35 (0-2), $p=0.047$]. However, we observed a significant difference in the use of platelets [0.1 (0) vs. 0.2 (0), $p<0.001$]. Significant differences were also observed in the use of fibrinogen [1.5 (0-3) vs. 0.5 (0-1), $p<0.001$], prothrombin complex concentrate [1000 (500-1500) vs. 100 (0-200), $p<0.001$], in the rate of re-operation for investigation of postoperative bleeding [26 (4.6%) vs. 43 (7.6%), $p=0.001$] and in ICU length of stay [2 (1-3) vs. 3 (1.5-5.5), $p<0.001$]. No differences were observed in hospital length of stay days between the two groups [15 (10-21) vs. 17 (11-25), $p=0.101$].

Conclusions: The use of elastography reduced exposure of patients to allogeneic blood products and derivatives, and thus to the adverse effects related to transfusion, and facilitated the implementation of goal-directed perioperative management. At the same time, the increase in the use of prothrombin and fibrinogen concentrates that is observed, is expected in the context of a change in direction in the use of available resources.

Key words: Cardiac Surgery, Perioperative Bleeding, Thromboelastometry, Blood Products and Derivatives, Coagulation Factor Concentrates.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	8
2. Η Εξωσωματική Κυκλοφορία.....	10
2.1 Σωλήνες Και Φίλτρα Του Κυκλώματος.....	13
2.2 Φίλτρα Εξωσωματικής.....	15
2.3 Αντλίες.....	17
2.3.1 Η περιστροφική Αντλία	17
2.3.2 Η φυγόκεντρη αντλία	18
3. Ρύθμιση Πηκτικότητας Κατά Την Καρδιοπνευμονική Παράκαμψη.....	20
4. Αποσταθεροποίηση του Πηκτικού Μηχανισμού	27
4.1. Κυτταροκίνες και Συμπλήρωμα.	27
4.2. Νιτρικό Οξείδιο	29
4.3 Το Σύστημα Πήξης Και Ινωδόλυσης	31
4.4 Αιμοπετάλια.	35
5. Βασικές Αρχές Θρομβοελαστομετρίας	38
5.1 Βασικές Γνώσεις.....	39
5.2 Αναστολείς της Πήξης.....	41
5.3 Νεότερα Δεδομένα	43
5.4. Αρχές Λειτουργίας.....	46
5.5. Σημαντικές Παράμετροι.	47
5.5.1 Παράμετροι έναρξης Πήξης / Πολυμερισμού Θρόμβου.	47
5.5.2 Παράμετροι Σταθερότητας του Θρόμβου.....	49
5.5.3 Παράμετροι Λύσης του Θρόμβου	49
5.6 Διαγνωστικές Δοκιμασίες.....	50
5.6.1 Εξωγενώς Ενεργοποιούμενες Δοκιμασίες	50
5.5.2 Ενδογενώς Ενεργοποιούμενες Δοκιμασίες.	52
5.7 Αναμενόμενες Τιμές	53
5.8 Ερμηνεία Αποτελεσμάτων.....	53
5.9 Περιορισμοί.....	56

5.10. Αναμενόμενα Κλινικά Οφέλη	58
5.11 Άλλες Κλινικές Κατευθύνσεις	58
6. Υλικό Και Μέθοδος.....	61
6.1 Στοιχεία Καταγραφής	61
6.2 Πρωτογενή Καταληκτικά Σημεία	63
6.3 Δευτερογενή Καταληκτικά Σημεία.....	64
7. Διεγχειρητική Διαχείριση	64
7.1 Μέθοδοι Παρακολούθησης Πηκτικότητας	65
7.2 Θρομβοελαστομετρία.....	66
7.3 Άλλες Θεραπευτικές Παρεμβάσεις.....	71
7.3.1 Αντι-ινωδολυτικά Φάρμακα.....	71
7.3.2 Διαχείριση Ηπαρίνης /Πρωταμίνης.....	71
7.3.3 Βασικές Συνθήκες.....	73
7.3.4 Συμπυκνωμένα Ερυθρά.....	73
7.3.5 Φρέσκο Κατεψυγμένο Πλάσμα.....	73
7.3.6 Κρυοκαθίζημα.....	73
7.3.7 Αιμοπετάλια.....	73
7.3.8 Συμπύκνωμα Ινωδογόνου.....	74
7.3.9 Συμπύκνωμα Παραγόντων Προθρομβίνης.....	75
7.3.10 DDAVP.....	75
8. Στατιστική Ανάλυση	75
9. Αποτελέσματα.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
9.1 Προεγχειρητικά Δεδομένα.....	76
9.2 Διεγχειρητικά Δεδομένα.....	78
9.3 Δεδομένα Μετάγγισης	82
9.3 Μετεγχειρητικά Δεδομένα	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
10. Συζήτηση.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
10. Βιβλιογραφία.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.

1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές πήξης κατά την διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων είναι συχνές. Μπορεί να επιπλέξουν την πορεία νόσου του ασθενή, οδηγώντας ενίοτε σε επανεπέμβαση. Τα παραπάνω έχουν άμεση επίπτωση στον χρόνο παραμονής του ασθενή στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αλλά και στην χρήση αίματος και παραγώγων προς μετάγγιση.

Οι βασικοί λόγοι που οδηγούν στην απορρύθμιση του πηκτικού μηχανισμού είναι τρεις. Πρώτον η χρήση μηχανήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας και υπερενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού από την επαφή με τις εξωγενής μεμβράνες. Δεύτερον η χρήση κλασσικής ηπαρίνης σε υψηλή δοσολογία για την εξασφάλιση της ροής του αίματος διαμέσου των τεχνητών σωληνώσεων. Τρίτον η έκταση των χειρουργικών τραυμάτων και της ιστικής καταστροφής σε συνδυασμό με το πολύωρο αυτών των επεμβάσεων και άλλες παρεμβάσεις (χορήγηση υγρών, αιμοαραίωση, υπό τις παραπάνω περιγραφείσες συνθήκες.

Παρακάτω θα αναφερθούμε ξεχωριστά σε καθεμία από αυτές τις καταστάσεις προσπαθώντας να δώσουμε μια ξεκάθαρη εικόνα για τον βαθμό συμμετοχής τους στον κλινικό φαινότυπο της αιμορραγίας.

Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί όμως αξιοσημείωτες πρόοδοι όσον αφορά την αντιμετώπιση των παραπάνω διαταραχών. Οι τεχνολογικές δυνατότητες παρέχουν στην χειρουργική ομάδα τον έλεγχο της αιμορραγίας παρά την χειρουργική κλίση σε πραγματικό χρόνο, αυτής

όμως που οφείλεται σε μη χειρουργικά αίτια ή αλλιώς της διάχυτης μικρο-αγγειακής αιμορραγίας.

Η θρομβοελαστομετρία (ROTEM-Rotational Thromboelastometry) είναι εργαστηριακή μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρύτατα τα τελευταία χρόνια. Θεωρείται όπως και άλλες παρόμοιες μέθοδοι ως στόχο-κατευθυνόμενη μέθοδος άμεσης δυνατότητας χρήσης. Πραγματοποιείται με ένα φορητό μηχάνημα, που βρίσκεται δίπλα στην κλίνη του ασθενή μέσα στην χειρουργική αίθουσα και χρησιμοποιείται για την διαγνωστική προσπέλαση ενός αιμορραγικού χειρουργικού πεδίου που δεν έχει εμφανή χειρουργική αιτία όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Με αλλά λόγια η διάχυτη μικρο-αιμορραγία που προκαλείται από τις επαγόμενες από την επέμβαση και τον τραυματισμό των ιστών διαταραχές πήξης, μπορεί εύκολα να τεκμηριωθεί σε πραγματικό χρόνο και ως εκ τούτου σε πολύ λιγότερο από ότι αν θα ζητούταν εργαστηριακή διερεύνηση της παραπάνω κατάστασης.

Το πιο σημαντικό είναι ότι αυτό γίνεται με ένα πολύ «εύπεπτο» τρόπο για την χειρουργική ομάδα (θα αναλυθεί παρακάτω) και φυσικά το ακόμα σημαντικότερο είναι ότι μπορούν να γίνουν άμεσα παρεμβάσεις ώστε αυτή η κατάσταση να αναστραφεί πριν εκδηλωθούν στην ολότητα τους οι συνέπειες της.

Στο ειδικό μέρος αυτής της εργασίας θα παρουσιάσουμε την εμπειρία από το Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» και την χρήση της θρομβοελαστομετρίας στα χειρουργεία καρδιάς, τακτικά ή επείγοντα. Η ανασκόπηση μας θα

περιλαμβάνει όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν την χρονική περίοδο από τα μέσα του 2017 έως και τα τέλη του 2020.

Σκοπός μας είναι να διερευνήσουμε αν η χρήση της παραπάνω μεθόδου οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα τους ασθενείς και αν συνέβαλε στην μείωση της περιεγχειρητικής χρήσης αίματος, πλάσματος, αιμοπεταλίων και κρυσταλλοειδών.

Πρόκειται για μια αναδρομική καταγραφή για την οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένων ασθενών από πολλές πηγές όπως το πληροφοριακό σύστημα του νοσοκομείου, τα διαγράμματα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, τα αρχεία της αιμοδοσίας του νοσοκομείου, τα δεδομένα από τον θρόμβο-ελαστογράφο.

Τα παραπάνω έγιναν μετά από έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου του νοσοκομείου (Συνεδρίαση 341^η, 21^η Απριλίου 2021), διασφαλίζοντας πλήρως την προστασία των προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

2. Η Εξωσωματική Κυκλοφορία

Ο σκοπός της μηχανής της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι να αντικαταστήσει την λειτουργία της καρδιάς και των πνευμόνων για ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. (**Μαρίνος, 1998**). Η μηχανή επιτελεί δηλαδή την λειτουργία της πρόωθησης του αίματος στην κυκλοφορία και της ανταλλαγής των αερίων. Υπό τον όρο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή καρδιο-πνευμονική παράκαμψη περιλαμβάνεται το σύνολο των τεχνητών στοιχείων που απάγουν το φλεβικό αίμα από τον οργανισμό,

το οξυγονώνουν και στην συνέχεια το προωθούν στην κυκλοφορία. Το κύκλωμα επομένως, ξεκινά και καταλήγει στον ασθενή.

Τα στοιχεία που αποτελούν το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή συνδέονται με αυτό μπορούν χάριν εκμάθησης να ταξινομηθούν ως εξής:

- **Κυρίως κύκλωμα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης**

1. Στοιχεία που διοχετεύουν το αίμα από τον ασθενή στην φλεβική δεξαμενή (φλεβική κάνουλα, φλεβική γραμμή, ρύγχη αναρρόφησης, καθετήρας Vent, γραμμές αναρρόφησης και Vent, αντλίες αναρρόφησης, αντλίες Vent)
2. Φλεβική δεξαμενή
3. Στοιχεία που προωθούν το αίμα από την φλεβική αιματοδεξαμενή στον οξυγονωτή (γραμμή, αρτηριακή αντλία)
4. Οξυγονωτής
5. Στοιχεία που διοχετεύουν το οξυγονωμένο αίμα από τον οξυγονωτή στον ασθενή (γραμμή, αρτηριακή κάνουλα)

- **Συστήματα συνδεδεμένα με το κυρίως κύκλωμα**

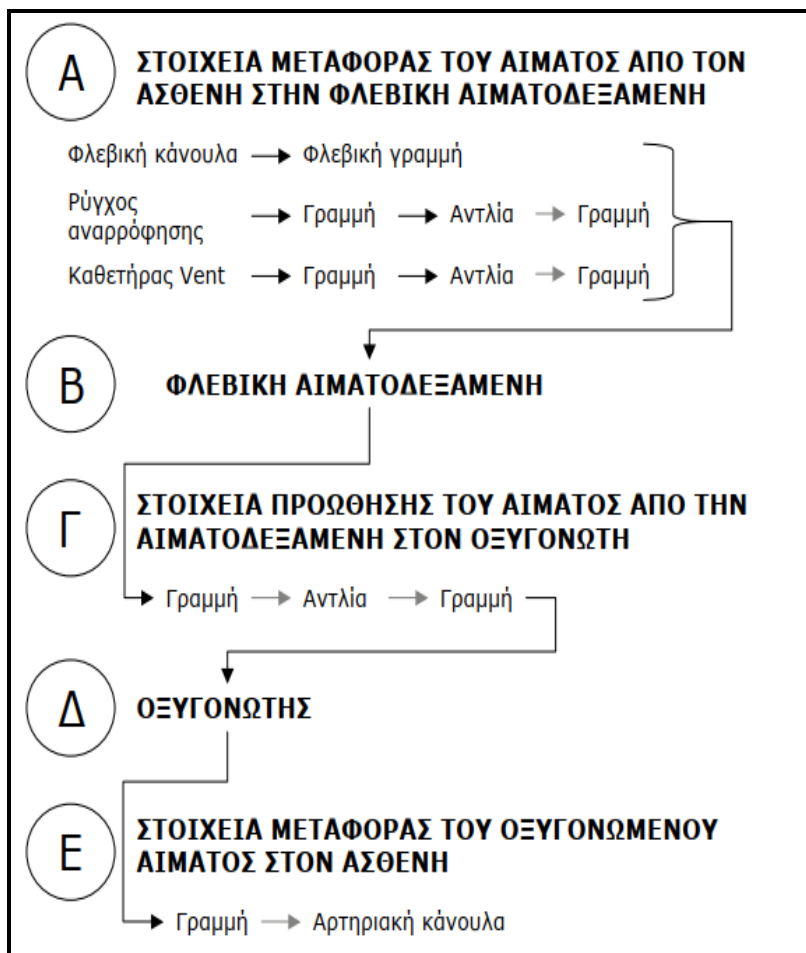
1. Θερμορυθμιστικό σύστημα (θερμοψυκτική μηχανή, σωλήνες μεταφοράς του νερού, εναλλάκτης θερμότητας ενσωματωμένος στον οξυγονωτή)
2. Σύστημα χορήγησης καρδιοπληγίας (σάκος, μίκτης αιματικής, γραμμές μεταφοράς, σύστημα ψύξης, αντλία προώθησης, καθετήρας)

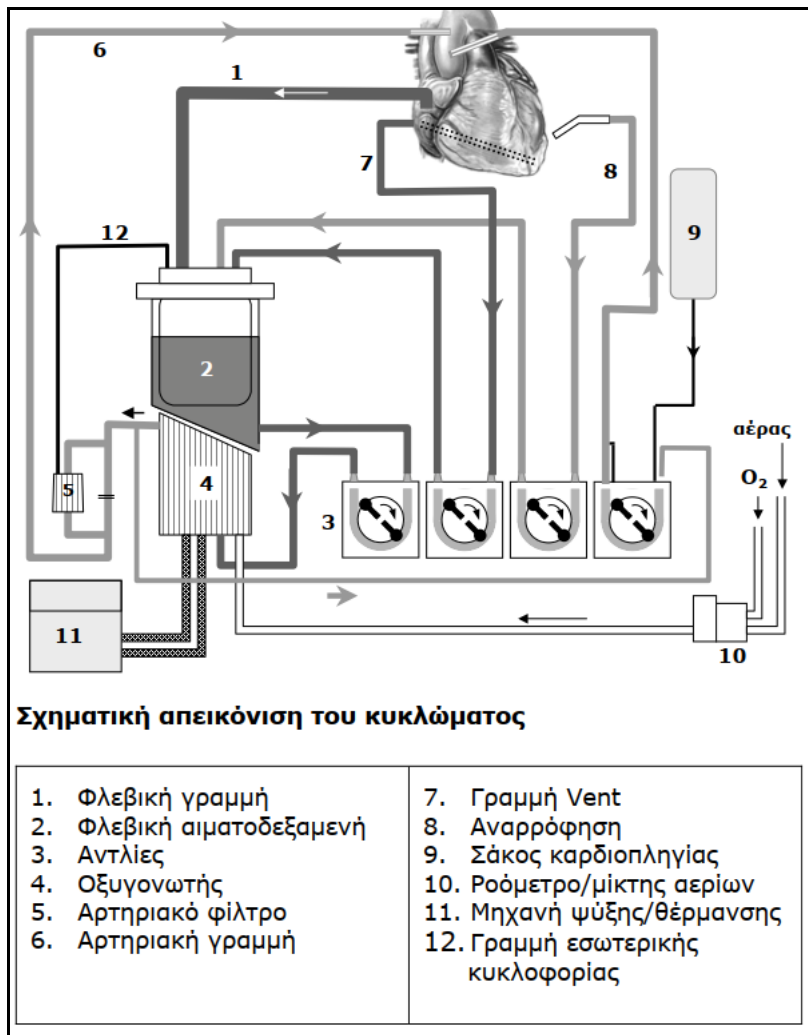
3. Σύστημα χορήγησης μίγματος οξυγόνου/αέρα (μίκτης αερίων, συσκευή χορήγησης αερίου μίγματος, σωλήνες προσαγωγής αέρα και οξυγόνου, σωλήνας χορήγησης του μίγματος στον οξυγονωτή)

- **Στοιχεία ασφάλειας του κυκλώματος**

1. Φίλτρα
2. Βαλβίδες
3. Κυκλώματα εσωτερικής κυκλοφορίας

- **Στοιχεία ελέγχου (αισθητήρες)**





2.1 Σωλήνες Και Φίλτρα Του Κυκλώματος

Οι σωλήνες που χρησιμοποιούνται στο κύκλωμα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης θα πρέπει να έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: (Sarkar & Prabhu, 2017)

- Να είναι διαφανείς ώστε να εντοπίζονται οι φυσαλίδες του αέρα.
- Να είναι ευλύγιστοι και να μην δημιουργούν εύκολα γωνίες με την κάμψη.
- Τα τοιχώματα θα πρέπει να έχουν την δυνατότητα επαναφοράς στην αρχική τους θέση μετά από συμπίεση ή σύγκλιση με λαβίδες.

- Η επιφάνεια των σωλήνων θα πρέπει να είναι αδιάβροχη, στεγανή και ομαλή. Να είναι ανθεκτικοί ώστε να μπορούν να αντέχουν μεγάλες πιέσεις (500-700 mm Hg) χωρίς να διατείνονται.
- Τα υλικά κατασκευής θα πρέπει να είναι ατοξικά για να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό η φλεγμονώδης αντίδραση από την επαφή του αίματος με την ξένη προς τον οργανισμό επιφάνεια.
- Η σύσταση και η λειτουργικότητα δεν θα πρέπει να αλλοιώνονται με τις μεταβολές της θερμοκρασίας.
- Τα υλικά κατασκευής θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να αποφεύγεται η μετάβαση χημικών ουσιών προς το αίμα. Να αποφεύγεται το φαινόμενο του spallation που είναι η απόσπαση και απελευθέρωση μικρομορίων πλαστικού όταν εφαρμόζεται διαρκής μηχανική πίεση στους σωλήνες.

Σήμερα, οι σωλήνες που διαθέτουν τα χαρακτηριστικά αυτά και χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη είναι εκείνοι από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC). Οι σωλήνες σιλικόνης που επίσης χρησιμοποιούνται (κυρίως στο εσωτερικό των αντλιών) αντέχουν καλύτερα τις μηχανικές πιέσεις της αντλίας εξασφαλίζοντας ένας πιο αληθή όγκο παλμού αλλά δεν έχουν σταθερότητα στις θερμικές μεταβολές. Οι σωλήνες PVC είναι διαφανείς, σταθεροί στις μεταβολές της θερμοκρασίας και επανέρχονται καλύτερα στην αρχική τους θέση μετά από μηχανική παραμόρφωση. Έχουν όμως το μειονέκτημα να είναι σκληροί στην σύσταση και έτσι δεν έχουν χρονικά μεγάλη αντοχή στην συμπίεση που δημιουργείται με την περιστροφική αντλία.

Οι σωλήνες PVC και σιλικόνης λόγω της χημικής τους σύστασης είναι αρνητικά φορτισμένοι και έτσι συνδέονται σχετικά εύκολα με τις θετικά φορτισμένες πρωτεΐνες του αίματος. Οι σύνδεση αυτή των πρωτεϊνών και η επακόλουθη αποδόμησή τους αποτελεί την παθολογική βάση της αντίδρασης του οργανισμού στην εξωσωματική κυκλοφορία. Η επικάλυψη των σωλήνων και της μεμβράνης του οξυγονωτή με ειδικές ουσίες που καθιστούν τα υλικά βιολογικά συμβατά αποτελεί αντικείμενο συνεχούς μελέτης τα τελευταία χρόνια. Ο σκοπός είναι να περιορισθεί στο ελάχιστο δυνατό η φλεγμονώδης αντίδραση όταν το αίμα έρχεται σε επαφή με ξένες επιφάνειες. Η κυκλοφορία στο κύκλωμα με διάλυμα αλβουμίνης θεωρείται ότι δημιουργεί μίς επικάλυψη των υλικών με την πρωτεΐνη που τα καθιστά βιολογικά πιο συμβατά. Τα ηπαρινισμένα κυκλώματα, με τις εσωτερικές επιφάνειες των να επικαλύπτονται από μερικώς αποδομημένη ηπαρίνη, θεωρείται ότι περιορίζουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των πολυμορφοκυττάρων και γενικά την φλεγμονώδη αντίδραση.

2.2 Φίλτρα Εξωσωματικής

Τα κυριότερα φίλτρα που χρησιμοποιούνται στο κύκλωμα είναι:

- Το φίλτρο καρδιοτομίας μέσω του οποίου διηθείται το αίμα που προέρχεται από τις αναρροφήσεις πριν καταλήξει στην φλεβική αιματοδεξαμενή. Συνήθως είναι γύρω στο 20 μm η διάμετρος των πόρων τους.
- Το φίλτρο prebypass που βρίσκεται μεταξύ αρτηριακής και φλεβικής γραμμής και συγκρατεί των αέρα και ξένα σώματα κατά την διάρκεια

της εσωτερικής κυκλοφορίας. Η διάμετρος των πόρων του φίλτρου είναι 0.2-5 μm .

- Το φίλτρο αέρα που συγκρατεί μικρόβια και ξένα σώματα από τα αέρια που χορηγούνται στον οξυγονωτή. Η διάμετρος των πόρων είναι περίπου 0,2 μm και τα φίλτρα μπορούν να ανταπεξέλθουν σε ροές μέχρι και 40 L/min.
- Το φίλτρο μετάγγισης αίματος (40 μm)
- Το φίλτρο διήθησης της κρυσταλλικής καρδιοπληγίας (0,2-5 μm)
- Το αρτηριακό φίλτρο όπου κατακρατούνται μικροσωματίδια και μικροφουσαλίδες λίγο πριν το αίμα διοχετευτεί στον ασθενή. Είναι το σημαντικότερο φίλτρο του κυκλώματος. Ένα λειτουργικό αρτηριακό φίλτρο διαθέτει τα εξής χαρακτηριστικά:
- Να μπορεί και συγκρατεί τα πολύ μικρά σωματίδια και φουσαλίδες. Για να συγκρατηθούν οι φουσαλίδες θα πρέπει οι επιφάνειες του να διαβρέχονται εύκολα.
- Να είναι σχεδιασμένο με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να αφαιρεθεί ο αέρας από το ανώτερο τμήμα του.
- Να μην εμφανίζει μεγάλη αντίσταση στην ροή.
- Να μην τραυματίζει τα έμμορφα στοιχεία του αίματος.
- Να είναι διαφανές ώστε να εντοπίζονται οι φουσαλίδες του αέρα. Τα υλικά κατασκευής να μην δημιουργούν έμβολα.

Τα αρτηριακά φίλτρα αποτελούνται από πλέγματα μάλλινων ινών ή αφρώδους υλικού ή από αναδιπλωμένες ίνες πολυεστέρα που είναι και ο

τύπος που χρησιμοποιείται ευρύτατα καθώς αυτό το υλικό αντιδρά ελάχιστα με το αίμα. Η διάμετρός τους είναι γύρω στα 30 μm.

2.3 Αντλίες

Οι βασικές αντλίες που χρησιμοποιούνται στην μηχανή εξωσωματική κυκλοφορίας είναι οι εξής:

- Μια αντλία προώθησης του αίματος από την φλεβική δεξαμενή προς τον οξυγονωτή και από κει προς τον ασθενή.
- Μια ή δύο αντλίες αναρρόφησης που κατευθύνουν το αίμα από το χειρουργικό πεδίο στην φλεβική δεξαμενή.
- Μια αντλία συνδεδεμένη με την γραμμή αποσυμφόρησης (vent) που κατευθύνει το αίμα προς την φλεβική δεξαμενή.
- Μια ή δύο αντλίες για την χορήγηση καρδιοπληγίας.

Σημαντικά τεχνικά χαρακτηριστικά είναι να μην δημιουργούν στροβιλώδη ροή, άρα και ικανοποιητική παροχή με σχετικά μικρές ταχύτητες ώστε να είναι ελάχιστη η μεταφορά κινητικής ενέργειας στο αίμα. Να είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να μην λιμνάζει το αίμα και να μην δημιουργούνται κενοί χώροι κατά την περιστροφή. Οι δύο τύποι των αντλιών που χρησιμοποιούνται είναι η περιστροφική (roller pump) και η φυγόκεντρη (centrifugal pump)

2.3.1 Η περιστροφική Αντλία

Με την περιστροφή της αντλίας, οι κύλινδροι που βρίσκονται στα άκρα των δύο βραχιόνων εντός του βασικού πλαισίου λειτουργίας της, συμπιέζουν τον σωλήνα πάνω στο μεταλλικό πλαίσιο προωθώντας το περιεχόμενο του

σωλήνα προς την φορά της περιστροφής. Η παροχή της αντλίας εξαρτάται από το εύρος του σωλήνα ου συμπιέζεται, από την περίμετρο του πλαισίου και φυσικά από την ταχύτητα των περιστροφών. Στο κέντρο της περιστροφικής αντλίας βρίσκεται ο ρυθμιστής που καθορίζει την απόσταση των περιστρεφόμενων κυλίνδρων από το άκρο του πλαισίου. Με τον τρόπο αυτό καθορίζεται ο βαθμός συμπίεσης του σωλήνα που είναι εξαιρετικά σημαντικός για την επίτευξη ιδανικής καρδιακής παροχής. Όταν ο σωλήνας πιέζεται υπερβολικά τότε τα τοιχώματα του καταστρέφονται γρηγορότερα και προκαλείται αιμόλυση από την σύνθλιψη των έμμορφων στοιχείων του αίματος. Όταν αντίθετα ο σωλήνας δεν συμπιέζεται επαρκώς δεν επιτυγχάνεται επαρκής παροχής και η παλινδρόμηση του αίματος σε κατεύθυνση αντίθετη από την επιθυμητή αυξάνει την κινητική ενέργεια που μεταφέρεται στο αίμα. Η αιμόλυση είναι επίσης ανάλογη με τον αριθμό των περιστροφών της αντλίας. Όταν αυξάνουν οι περιστροφές τότε προκαλείται μεγαλύτερη γιατί αυξάνουν οι τάσεις διάτμησης και δημιουργούνται μεγαλύτερες τριβές.

Για την ικανοποιητική λειτουργία της περιστροφικής αντλίας θα πρέπει να διατηρείται σταθερή η σχέση μεταξύ της ταχύτητας περιστροφής και της παροχής. Η ρύθμιση αυτής της σχέσης θα πρέπει να είναι πολύ ακριβής γιατί η περιστροφική αντλία λειτουργεί ανεξάρτητα από το μεταφορτίο.

2.3.2 Η φυγόκεντρη αντλία

Η κλασική τέτοιου τύπου αντλία αποτελείται από έξης δύο βασικά στοιχεία:

Ένα διαφανές, σταθερό, πλαστικό πλαίσιο σε σχήμα κώνου που φέρει στην κορυφή μια πύλη εισόδου του αίματος και στην βάση του μια πύλη εξόδου. Το σταθερό αυτό πλαίσιο προσαρμόζεται στην ειδική ηλεκτρική μηχανή περιστροφής. Μια σειρά από ομόκεντρους πλαστικούς κώνους που βρίσκονται στο εσωτερικό του πλαισίου, και συνδέονται στην βάση τους με ένα μαγνήτη. Οι ομόκεντροι αυτοί κώνοι αποτελούν το περιστρεφόμενο μέρος της αντλίας. Από τη μηχανή περιστροφής, η κίνηση μεταδίδεται διαμέσου του μαγνήτη στους ομόκεντρους κώνους οι οποίοι με την ταχεία περιστροφή τους δημιουργούν ουσιαστικά κάτι παρόμοιο με ανεμοστρόβιλο. Καθώς το αίμα εισέρχεται στην κορυφή του κώνου υπόκειται σε φυγόκεντρο δύναμη από την περιστροφή των κώνων. Αυτή η δύναμη είναι ανάλογη με την ταχύτητα περιστροφής. Έτσι δημιουργούνται υψηλές πιέσεις στην περιφέρεια και χαμηλές πιέσεις στο κέντρο των κώνων. Η ενέργεια από την περιστροφή μεταφέρεται στο υγρό, το οποίο κινείται έτσι προς το στόμιο εξόδου που βρίσκεται στην βάση του σταθερού πλαισίου.

Τα πλεονεκτήματα της φυγόκεντρης αντλίας είναι τα ακόλουθα:

- **Ελεγχόμενη Πίεση.** Η μέγιστη πίεση που μπορεί να δημιουργηθεί εξαρτάται από την ταχύτητα περιστροφής, είναι σημαντικά μικρότερη από την πίεση που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα κυκλώματα και τον ασθενή. Αυτό δεν ισχύει για τις περιστροφικές αντλίες, όπου μπορούν να αναπτυχθούν επικίνδυνα υψηλές πιέσεις.

- **Παγίδευση Αέρα.** Η φυγόκεντρη αντλία παγιδεύει τις φυσαλίδες αέρα που εισέρχονται στο κύκλωμα. Οι μικρές φυσαλίδες, λόγω της χαμηλής πυκνότητας τους, συσσωρεύονται στο κέντρο του κώνου και δεν διοχετεύονται στον ασθενή, ενώ η είσοδος ικανής ποσότητας αέρα (50 ml) σταματά την λειτουργία της αντλίας. Έτσι αποφεύγονται οι αερώδεις εμβολές.
- **Λιγότερη Αιμόλυση.** Η κατασκευή της αντλίας και η αποφυγή οποιασδήποτε συμπίεσης, περιορίζουν την καταστροφή των έμμορφων στοιχείων του αίματος.
- **«Πιο Φυσιολογική Λειτουργία».** Η αντλία αυτή ρυθμίζει την παροχή ανάλογα με το μεταφορτίο. Όταν οι αγγειακές αντιστάσεις είναι υψηλές τότε η αντλία περιορίζει την παροχή. Όταν οι αντιστάσεις είναι χαμηλές αντιρροπιστικά η αντλία αυξάνει την παροχή της. Το γεγονός αυτό έχει μεγάλη σημασία σε περιστατικά που χρειάζονται μακρούς χρόνους εξωσωματικής κυκλοφορίας.
- **Αντιθρομβωτική ικανότητα.** Η κατασκευή της και η ανάπτυξη υψηλών ταχυτήτων αποτρέπουν την δημιουργία θρόμβων και έτσι απαιτούνται μικρότερες ποσότητες ηπαρίνης.

3. Ρύθμιση Πηκτικότητας Κατά Την Καρδιοπνευμονική Παράκαμψη

Το ακέραιο αγγειακό ενδοθήλιο διαθέτει αντιθρομβωτικές ικανότητες που διευκολύνουν την ροή του αίματος και αποτρέπουν την δημιουργία θρόμβων. Αυτές τις ιδιότητες δεν διαθέτει το κύκλωμα της εξωσωματικής.

Έτσι μόλις το αίμα έρθει σε επαφή με τις ξένες προς τον οργανισμό επιφάνειες, ενεργοποιούνται κυρίως τα αιμοπετάλια και άλλα κύτταρα του αίματος και αρχίζει μια αλληλουχία γεγονότων που καταλήγει στην δημιουργία θρόμβων. Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις επίσης δημιουργούν πολλές εστίες θρομβογένεσης, όπως για παράδειγμα αναρρόφηση αίματος από το χειρουργικό πεδίο και επαναπροώθηση του στην φλεβική δεξαμενή. Επομένως η μετάβαση στην εξωσωματική κυκλοφορία είναι αδύνατη αν δεν αδρανοποιηθεί πρώτα ο φυσιολογικός πηκτικός μηχανισμός.

Η συνθετική ηπαρίνη χρησιμοποιείται για αυτό τον σκοπό. Είναι ένας σύνθετος βλεννοπολυσακχαρίτης που παρασκευάζεται από πνεύμονες βοοειδών ή από εντερικό βλεννογόνο χοίρων. (**O'Carroll-Kuehn & Meeran, 2007**) Το μοριακό της βάρος κυμαίνεται από 3000-30.000 Daltons. Μετά την ενδοφλέβια έγχυση, η συγκέντρωσή της αρχικά ελαττώνεται λόγω της ανακατανομής του φαρμάκου και ακολουθεί μια αργή και σταθερή απέκκριση. Απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του δικτυο-ενδοθηλιακού συστήματος και αδρανοποιείται από το ένζυμο ηπαρινάση που βρίσκεται στο ήπαρ. Παρόλα αυτά η απέκκριση του φαρμάκου δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από την νεφρική λειτουργία όπως συμβαίνει με την ηπατική. Ο χρόνος ημίσειας ζωής εξαρτάται από την δοσολογία του και είναι περίπου 1, 2,5 και 5 ώρες αντίστοιχα για δοσολογίες 100, 400 και 800 IU/Kg. Η φαρμακοκινητική της κατά την εξωσωματική κυκλοφορία επηρεάζεται από την χρήση φίλτρων

και cell savers που απομακρύνουν το φάρμακο από την κυκλοφορία, γεγονός που απαιτεί συχνά την χορήγηση συμπληρωματικών δόσεων.

Η ηπαρίνη διαθέτει πολλές πεντασακχαριδικές θέσεις που ενώνονται με την αντιθρομβίνη III του πλάσματος. Με αυτό τον τρόπο αυξάνει κατά 10.000 φορές την ικανότητα της να εξουδετερώνει την παραγόμενη θρομβίνη. Επιπλέον το σύμπλεγμα ηπαρίνη-αντιθρομβίνη III εξουδετερώνει πολλούς παράγοντες πήξης όπως οι Χα και ΙΧα. Όταν η συγκέντρωσή της ηπαρίνης είναι 2-4U/ml όπως συμβαίνει κατά την διάρκεια της εξωσωματικής απενεργοποιείται η ενδογενής οδός της πήξης. Η ηπαρίνη επίσης μπορεί να ενωθεί με τα αιμοπετάλια παρεμποδίζοντας την μεταξύ τους προσκόλληση. Η σημαντικότερη παρενέργεια της ηπαρίνης είναι πρόκληση θρομβοπενίας κυρίως σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προεγχειρητικά σε θεραπεία με ηπαρίνη.

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η ηπαρίνη χορηγείται λίγο πριν από την τοποθέτηση της αορτικής κάνουλας. Το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται στην κεντρική φλεβική γραμμή και να υπάρχει η βεβαιότητα ότι όλη η ποσότητα έχει εισέλθει στην κυκλοφορία. Συνίσταται αργή ενδοφλέβια έγχυση γιατί μπορεί να προκληθεί υπόταση από αγγειοδιαστολή και αρνητική ινότροπη δράση που διαμεσολαμβάνονται από την έκκληση ισταμίνης. Το πρωτόκολλο που εφαρμόζεται για την χορήγηση ηπαρίνης είναι το παρακάτω:

- Ελέγχεται ο ACT μετά την εισαγωγή στην γενική αναισθησία (επιταχυνόμενος χρόνος πήξης).

- Χορηγείται η ηπαρίνη σε κεντρική φλεβική γραμμή. Η συνήθης δόση είναι 300-4000 IU/Kg.
- Ελέγχεται το ACT 3-5 λεπτά μετά το πέρας της χορήγησης. Το κατώτερο όριο ασφάλειας είναι τα 4400 δευτερόλεπτα. Στην νορμοθερμία και 480 δευτερόλεπτα σε θερμοκρασίες κάτω από 30 βαθμούς κελσίου.
- Κατά την διάρκεια της εξωσωματικής το ACT ελέγχεται κάθε 30 περίπου λεπτά.

Ο επιταχυνόμενος χρόνος πήξης (Accelerated Clotting Time) αποτελεί την μέθοδο εκλογής για τον έλεγχο της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η δοκιμασία είναι αξιόπιστη, γίνεται αυτόματα και τα αποτελέσματα της εξάγονται σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα από ότι στον κανονικό χρόνο πήξης. Μετρά ουσιαστικά την ικανότητα της ηπαρίνης να παρεμποδίζει την ενεργοποίηση της ενδογενούς πήκτικού μηχανισμού. Η δοκιμασία εκτελείται σε ένα δείγμα αίματος που τοποθετείται σε ειδικό φιαλίδιο που περιέχει ουσίες με την μορφή σκόνης που επιταχύνουν τον ενδογενή πήκτικό μηχανισμό. Οι ουσίες αυτές (επιταχυντές πήξης) που είναι αρνητικά φορτισμένες ποικίλουν ανάλογα με την συσκευή που χρησιμοποιείται και μπορεί να είναι: Καολίνη ή Celite. Το φιαλίδιο που περιέχει το μίγμα του αίματος με τον επιταχυντή τοποθετείται στην υποδοχή της συσκευής ελέγχου και ενεργοποιείται το χρονόμετρο. Η συσκευή περιστρεφόμενη, αναμιγνύει το περιεχόμενο του φιαλιδίου ενώ συγχρόνως θερμαίνει στους 37° βαθμούς κελσίου. Το φιαλίδιο περιέχει επιπλέον ένα κινητό μεταλλικό μαγνητικό βύσμα η θέση του οποίου επισημαίνεται από μαγνητικό ανιχνευτή. Όταν το

αίμα μέσα στο φιαλίδιο αρχίζει να πήζει η ινική που δημιουργείται αλλάζει την θέση του μαγνητικού βύσματος γεγονός που επισημαίνεται από τον ανιχνευτή. Όταν συμβεί αυτό σταματά το χρονόμετρο και ακούγεται ένα ηχητικό σήμα. Ο χρόνος σε δευτερόλεπτα που εμφανίζεται στην ψηφιακή οθόνη της συσκευής αντιπροσωπεύει το ACT.

Η ποσότητα της ηπαρίνης που χορηγείται για να εξασφαλίσει ένα ACT μεγαλύτερο από 400 sec είναι 300 IU/KG. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η μέθοδος είναι μη ειδική. Αυτό σημαίνει ότι επηρεάζεται από τους πολλούς παράγοντες και σε περίπτωση μη αναμενόμενου αποτελέσματος δεν δίνονται συγκεκριμένες απαντήσεις για το ποιος συγκεκριμένος είναι αυτός που μπορεί να προκαλεί μια μη «συμβατική» τιμή αρά η κλινική συνεκτίμηση και το ιστορικό του ασθενή είναι πρωταρχικής σημασίας.

Για παράδειγμα ένα αυξημένο ACT μετά την αδρανοποίηση της ηπαρίνης από την χορήγηση πρωταμίνης, δεν σημαίνει αναγκαστικά ότι υπάρχει υπόλειμμα ηπαρίνης που δεν εξουδετερώθηκε διότι η αύξηση του ACT μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες.

Τέτοιοι είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, λοιμώξεις, το χειρουργικό stress, υποθερμία, αιμοαραιώση-σοβαρή αναιμία, θρομβοκυττοπενία, οι αναστολείς των αιμοπεταλίων, υπερδοσολογία πρωταμίνης, προηγηθείσα θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά, χαμηλό ινωδογόνο, ινωδόλυση, έλλειψη των παραγόντων VIII, XII.

Η αντοχή στην ηπαρίνη σημαίνει μειωμένη ευαισθησία στην δράση της, δηλαδή η χορήγηση της προβλεπόμενης δόσης δεν συνδυάζεται με την αναμενόμενη αντιπηκτική δράση.

Οι κυριότεροι παράγοντες που προκαλούν αντοχή στην ηπαρίνη είναι (**Sniecinski, Bennett-Guerrero, & Shore-Lesserson, 2019**):

Η προηγηθείσα θεραπεία με ηπαρίνη αποτελεί το συχνότερο αντοχής ιδίως όταν αυτό έχει χορηγηθεί μέσα σε 24 ώρες από την επέμβαση. Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιούνται αυξημένες δόσεις 350-40 IU/Kg.

Η θρομβοκυττάρωση. Είναι πολύ σπάνιο αίτιο αντοχής στην ηπαρίνη και οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα του αιμοπεταλιακού παράγοντα IV. Ο παράγοντας αυτός που είναι θετικά φορτισμένος, συνδέεται με την ηπαρίνη εξουδετερώνοντας την δράση της με ένα μηχανισμό παρόμοιο με εκείνο της πρωταμίνης. Η κατάσταση αντιμετωπίζεται με την αύξηση της δόσης.

Η έλλειψη αντιθρομβίνης III. Ως γνωστό, η ηπαρίνη ασκεί την αντιπηκτική της δράση ενισχύοντας την δράση της αντιθρομβίνης III η οποία αποτελεί τον ισχυρότερο κυκλοφορούντα αντιπηκτικό παράγοντα του ανθρώπινου οργανισμού. Η ανωμαλία θεωρείται πιθανή όταν μετά από δύο διαδοχικές χορηγήσεις ηπαρίνης δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη αύξηση του ACT. Η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος που ως γνωστό περιέχει αντιθρομβίνη III. Σε ασθενή 70 κιλών με έλλειψη αντιθρομβίνης III η χορήγηση δύο μονάδων

πλάσματος αρκεί για εξασφαλίσει ένα ACT μεγαλύτερο από 400 sec μετά την χορήγηση 3000 IU/Kg ηπαρίνης.

Θρομβοκυτοπενία από Ηπαρίνη (HIT-Heparin Induced Thrombocytopenia). Η κατάσταση αυτή οφείλεται στην δημιουργία αντισωμάτων IgG που συγκολλούν τα αιμοπετάλια και στη συνέχεια προκαλούν την απελευθέρωση αιμοπεταλικών παραγόντων. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Υπολογίζεται σε 0,5% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε προ εγχειρητική ηπαρινοθεραπεία. Μπορεί να επιπλακεί και με αρτηριακές θρομβώσεις. Εκδηλώνεται σε τρεις μορφές. Η πρώτη είναι ήπια και αφορά το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια ηπαρίνη. Η ελάττωση των αιμοπεταλίων είναι συνήθως άμεση και κλινικά μη σημαντική. Η δεύτερη μορφή είναι σπάνια (0,4% των περιπτώσεων) και εμφανίζεται 7 με 10 μέρες από την χορήγηση του φαρμάκου. Δεν έχει σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις με τις αρτηριακές θρομβώσεις σε διάφορες αγγειακές κοίτες (εμφράγματα του μυοκαρδίου, περιφερικές αρτηριακές εμβολές, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Επιβάλλεται η διακοπή χορήγηση ηπαρίνης σε οποιαδήποτε μορφή ακόμα και από τα flush των αρτηριακών γραμμών που μπορεί να χρησιμοποιούνται, αλλά απαγορεύεται και η μετάγγιση αιμοπεταλίων. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό αυτή η μορφή **δεν** αφορά την διεγχειρητική αλλά και την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Υπάρχει και μια τρίτη μορφή με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις, προκαλεί μικρή πτώση των αιμοπεταλίων συνήθως 2-4 ημέρες μετά και αναστρέφεται 1-5 ημέρες από την εμφάνιση της ακόμα και αν η ηπαρινοθεραπεία συνεχιστεί.

4. Αποσταθεροποίηση του Πηκτικού Μηχανισμού

Παρακάτω θα παρουσιαστούν εν συντομία οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση του συνδρόμου που εμφανίζεται μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη στο κέντρο του οποίου βρίσκονται οι διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού.

4.1. Κυτταροκίνες και Συμπλήρωμα.

Οι κυτταροκίνες είναι ουσίες που εκκρίνονται από μεγάλη ποικιλία κυττάρων όπως τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα. Έχουν ρυθμιστικό ομοιοστατικό ρόλο σε πλειάδα λειτουργιών όπως η φλεγμονή και η ανοσολογική απόκριση. (**Halter, 2005**) Διακρίνονται κυρίως σε αυτές με προφλεγμονώδη δράση και σε αυτές με αντιφλεγμονώδη. (IL-6, IL 1-B, TNFa). Τα υψηλά επίπεδα κυτταροκινών που ευοδώνουν την φλεγμονή, παίζουν καταλυτικό ρόλο στην δημιουργία της λεγόμενης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (Systematic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) και έχουν σχετιστεί με κακή έκβαση. Οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι είτε υποδοχείς των κυτταροκινών ή διαλυτοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των κυτταροκινών (IL-16, IL-1A, TNF1, TNF2, IL-10). Το κλινικό αποτέλεσμα έχει να κάνει με την ισορροπία μεταξύ των επιπέδων των δύο παραπάνω κατηγοριών ουσιών.

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί μέρος της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού και βασικό στοιχείο της φλεγμονώδους αντίδρασης στην εξωσωματικής κυκλοφορίας. (**Kefalogianni et al., 2022**) Αποτελείται από είκοσι και πλέον ειδικές πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται από παράγοντες του ινωδολυτικού συστήματος και του πήκτικου μηχανισμού. Από τις πρωτεΐνες αυτές οι παράγοντες C3 και C5 αποτελούν ισχυρούς φλεγμονώδεις παράγοντες και προκαλούν αγγειοσπασμό, αύξηση διαπερατότητας των τριχοειδών και σπασμό στις λείες μυϊκές ίνες των οργάνων. Η C3 ενεργοποιείται άμεσα με την μετάβαση στην καρδιοπνευμονική παράκαμψη και η συγκέντρωση της συνεχίζει να αυξάνεται μέχρι και κατά την διάρκεια της αναθέρμανσης. Η επαφή με τις πλαστικές ίνες του οξυγονωτή αποτελεί ισχυρό ερέθισμα ενεργοποίησης της και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για την καρδιακή και πνευμονική δυσλειτουργία που παρατηρείται μετεγχειρητικά. Το τμήμα C5 του συμπληρώματος δρα στα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα τα οποία δεσμεύονται στην πνευμονική κυκλοφορία και εκκρίνουν διάφορες τοξικές ουσίες και ένζυμα (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, πρωτεάσες και λυσοσωματικά ένζυμα). Διαταράσσεται έτσι η διαπερατότητα της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης προκαλώντας διάμεσο πνευμονικό οίδημα και επακόλουθη πνευμονική δυσλειτουργία.

4.2. Νιτρικό Οξείδιο

Είναι μόριο με υπερβραχεία δράση που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Προκαλεί αγγειοδιαστολή και παλαιότερα ήταν γνωστό με το όνομα EDRF -Endothelial Derived Relaxing Factor.

Έχει μεγάλη σημασία στην ομοίωση με προστατευτικό ρόλο στην φλεγμονή με την αγγειοδιαστολή που επάγει να αποτρέπει την συσσώρευση βλαπτικών διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Έχει επίσης προστατευτικό ρόλο για το ενδοθήλιο λειτουργώντας ως συλλέκτης ελευθέρων ριζών. Πιθανώς αποτρέπει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο επιθήλιο των αγγείων μετριάζοντας έτσι την τοξικότητα τους όταν είναι ενεργοποιημένα.

Βέβαια σε καταστάσεις μη σφυγμικής ροής ελαττώνεται η βασική έκκριση του από τα ενδοθηλιακά κύτταρα λόγω της κατάργησης του ερεθίσματος έκκρισης του που είναι το τυχωματικό stress των αγγείων. (**Sellke, 1999**)

Εκτός από τις ευεργετικές του ιδιότητες ενίοτε μπορεί να επάγει και βλαπτικά αποτελέσματα καθιστώντας τον ρόλο του περισσότερο πολύπλοκο. Στα μυοκαρδιακά κύτταρα για παράδειγμα η προς τα πάνω αύξηση της συγκέντρωσης της επαγόμενης από την εξωσωματική κυκλοφορία, συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου μπορεί να οφείλεται η μετεγχειρητική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία σε συνδυασμό με την δράση κάποιων κυτταροκινών η οποία ενισχύεται εκθετικά από την δράση του NO.

Το ίδιο το μόριο μπορεί να μετατραπεί σε ελεύθερη ρίζα υψηλής ενεργότητας. Συνδυαζόμενο με τον υπεροξειδίο σχηματίζει τον οξυνιτρίτη που είναι βλαπτική ελεύθερη ρίζα. Παρεμβαίνει στις κυτταρικές λειτουργίες και κυρίως στους κυτταρικούς μηχανισμούς παραγωγής ενέργειας και στα ένζυμα που διαμεσολαβούν αυτές τις βιολογικές διεργασίες και προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω της μείωσης των αποθεμάτων ADP.

Το NO παράγεται σε μικρές σταθερές ποσότητες από την συστασιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου που υπάρχει σε όλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Παίζει ρόλο στον βασικό αγγειακό τόνο, στην ακεραιότητα της τριχοειδικής ροής αίματος, στην προσκολλητικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο.

Στα αρχικά στάδια μιας φλεγμονώδους διεργασίας η συστασιακή συνθετάση του NO μπλοκάρεται και έτσι ευοδώνεται η αγγειοσύσπαση και η μη αντιρροπούμενη προσκολλητικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Σε δεύτερο χρόνο αυξάνεται η επαγόμενη από την διεργασία συνθετάση του NO σε μια πλειάδα ιστών όπως τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Kupffer και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Σε πολύ αυξημένες ποσότητες όταν η φλεγμονώδης διαδικασία είναι σε πλήρη εξέλιξη υπάρχει πλέον πλήρης ανισορροπία ανάμεσα στην έκκριση NO και των άλλων ουσιών που εκκρίνει το ενδοθήλιο, όπως θρομβοξάνη, προστακυκλίνη, ενδοθηλίνη. Η κλινική εκδήλωση στο μικροπεριβάλλον μπορεί να είναι είτε αυτό των μικροθρομβώσεων στην

τριχοειδική κυκλοφορία ή της μικρόαιμορραγίας ανάλογα με την κατεύθυνση της ανισορροπίας.

4.3 Το Σύστημα Πήξης Και Ινωδόλυσης

Κατέχει κεντρικό ρόλο στην παραπάνω διαδικασία και μάλιστα διασυνδέεται στενά με την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και την απάντηση της οξείας φλεγμονής. Ο τελικός σκοπός του συστήματος πήξης μέσα από της διαφορετικές οδούς ενεργοποίησης είναι η παραγωγή θρομβίνης και μέσω της δράσης της η δημιουργία σταθερού και αδιάλυτου θρόμβου στις περιοχές που υπάρχει ανάγκη.

Η ενεργοποίηση της πήξης μετά την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω του συστήματος επαφής της ενεργοποίησης δηλαδή της ενδογενούς οδού. **(Hofer, Fries, Solomon, Velik-Salchner, & Ausserer, 2016)** Συγκεκριμένα το σύστημα επαφής που αποτελείται από τέσσερις πρωτεΐνες την HMWK, την προκαλλικεΐνη και τους παράγοντες XII και XI θεωρείται κεντρικής σημασίας. Ο παράγοντας XII είναι μεμβρανικός και ενεργοποιείται με την επαφή με την ξένη επιφάνεια με την συνδρομή των PK και HMWK. Παρόλα αυτά ακόμα και ασθενείς με συγγενή έλλειψη παράγοντα XII συνεχίζουν να παράγουν θρομβίνη. Αυτό υπονοεί ότι και η εξωγενής οδός που απαιτεί έκφραση και ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα, ίσως σε απάντηση του φλεγμονώδους οξειδωτικού ή και του ερεθίσματος από την αγγειακή καταπόνηση (δυνάμεις διάτμησης -shear stress) Μπορεί να παίζει τον ρόλο της.

Το κυρίαρχο κλινικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό της παραπάνω διαδικασίας είναι η μείωση των επιπέδων ινωδογόνου- υπο-ινωδογοναιμία και σημαντική ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος.

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι στα αρχικά στάδια μιας μεγάλης αιμορραγίας η κατανάλωση του ινωδογόνου κατά πολύ ξεπερνάει την παραγωγή του στο ήπαρ. Η ανεπάρκεια και δυσλειτουργικότητα του ινωδογόνου έχουν συσχετιστεί με μια ποικιλία καταστάσεων (απώλεια αίματος, οξέωση, υποθερμία, αριάωση, καταναλωση, υπερिनωδόλυση) και κατακόρυφα μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα για μικροαγγειακή αιμορραγία .

Τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου είναι πρώιμοι δείκτες, μαζικής μετάγγισης και θνητότητας. Παρόλα αυτά δεν είναι κατά ανάγκη έκφραση της υπερινωδόλυσης που παρατηρείται και εκφράζει και περιγράφει την υπερβολική διαδικασία καταστροφής του θρόμβου που αποδίδεται στην απενεργοποίηση του παράγοντα PAI-I από την απενεργοποιημένη APC και την μειωμένη τελικά παραγωγή θρομβίνης (όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα tPA και D-dimers.

Η απελευθέρωση του tPA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι μείζων ερέθισμα για της ενεργοποίηση του πλασμινογόνου. Αυτό μετατρέπεται σε πλασμίνη ή οποία μπορεί να κατακερματίσει την ινική. Κατά μέσω όρο η αύξηση της έκκρισης του tPA πενταπλασιάζεται κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Υπάρχουν όμως και ασθενείς που δεν εμφανίζουν τέτοιες διακυμάνσεις της συγκεντρώσεις του tPA. Η υπερέκκριση αυτή αρχικά πιστεύεται ότι συνδέεται με τα ίδια τα αυξημένα

επίπεδα θρομβίνης ως ένας μηχανισμός ανατροφοδότησης ώστε να μην εξαπλωθεί η πήξη πέρα από τα τραυματικά σημεία. Σημαντικός ρόλος στην παραπάνω αγκύλη ανατροφοδότησης παίζει και η βραδυκινίνη. Πράγματι η απελευθέρωση του tPA έχει δείχτει ότι μειώνεται από τον αποκλεισμό των υποδοχέων της βραδυκινίνης η ελαττώνοντας της παραγωγή της αναστέλλοντας την καλλικρεΐνη. **(Yavari & Becker, 2009)**

Η αυξημένη συγκέντρωση tPA από μόνη της δεν αυξάνει την ινωδολυτική δραστηριότητα αν δεν είναι παρούσα η ινική. Τα επίπεδα των δ-διμερών, ως ένδειξη της αποδόμησης της ινικής δεν αλλάζουν κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ακόμα και σε παροδικά πολύ αυξημένα επίπεδα tPA. Σε καταστάσεις όμως καρδιοπνευμονικής κυκλοφορίας τόσο η διαλυτή όσο και δεσμευμένη στο κύκλωμα ποσότητα ινικής προσφέρουν ένα τεράστιο ποσοτικό υπόστρωμα και επιφάνεια για την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου. Υπάρχει 10πλάσια έως και εκατονταπλάσια αύξηση της δημιουργίας πλασμίνης πολύ σύντομα από την εγκατάσταση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και αυτή η αύξηση διατηρείται όλη την διάρκεια της διαδικασίας ταυτόχρονα με την κατακρήμνιση της ινικής σε δεκαπλάσια έως 20πλάσια επίπεδα από την βασική δραστηριότητα.

Φυσιολογικά η συντριπτικά μεγαλύτερη ποσότητα της ινικής απομακρύνεται από τα κύτταρα του οργανισμού κατά την διάρκεια της επουλωτικής διαδικασίας με λιγότερο από 1% να απομακρύνεται από το ινωδολυτικό σύστημα.

Κατά την διάρκεια όμως της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ο ρυθμός δημιουργίας ινικής είναι σχεδόν ίσος με τον ρυθμό αποδόμησης και

απομάκρυνσης της υποδεικνύοντας ότι μεγάλο μέρος της αποικοδόμησης του ινώδους δεν είναι στα σημεία της αγγειακής βλάβης. Αυτή η υπερινοδολυτική κατάσταση καταναλώνει το ινωδογόνο, αφήνοντας περιορισμένες συγκεντρώσεις αυτού που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετεγχειρητικά. Επιπλέον οι μεγάλες ποσότητες πλασμίνης προκαλούν αιμοπεταλιακή βλάβη από την προσβολή και διάλυση των υποδοχέων-γλυκρωτεινών της επιφάνειας τους, προκαλώντας επίσης μερική ενεργοποίηση τους κάνοντας τα περισσότερα ανθεκτικά στην ενεργοποίηση από άλλα μόρια που προκαλούν ενεργοποίηση τους όπως η αδενοσίνη και το αραχιδονικό οξύ. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι και μια υπο-ινοδολυτική κατάσταση μπορεί να συμβεί μετεγχειρητικά. Ο αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου PAI-I, αποτρέπει την δημιουργία πλασμίνης. Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα του αρχικά είναι πολύ μικρότερα από αυτά του tPA, ο PAI-1 είναι πρωτεΐνη οξεία φάσης και έχει καταδειχτεί σε μελέτες ότι η συγκέντρωση μπορεί να 15-πλασιαστεί ακόμα και 2 ώρες μετά από μια καρδιοχειρουργική επέμβαση. Αυτή η αύξηση μπορεί να συνεχιστεί ακόμα και καθόλη την διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής ημέρας και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων μοσχευμάτων. Όπως και με τα επίπεδα του tPA παρατηρείται σημαντική διακύμανση των επιπέδων του PAI-I με το ένα τρίτο των ασθενών να μην εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα μετεγχειρητικά. Η μεταβλητότητα των επιπέδων αυτών των παραγόντων καθώς και ο συνδυασμός τους είναι ένας από τους λόγους που είναι δύσκολο να

προβλεφθεί ποιοι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας έναντι θρόμβωσης.

4.4 Αιμοπετάλια.

Η Η αρχική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πιθανώς να οφείλεται στην έκρηξη παραγωγής θρομβίνης και έκκρισης ADP από τα ίδια. Αλλάζουν σχήμα, βγάζουν ψευδοπόδια και αποκοκκιώνονται κυρίως τα άλφα κοκκία τους και τελικά συσσωρεύονται αρχικά με αναστρέψιμο τρόπο. Μετά από μερικούς κύκλους λειτουργίας της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης αυτό που προκαλεί εντύπωση είναι η κατάσταση απευαισθητοποίησης στην οποία εισέρχονται τα αιμοπετάλια του ασθενή. (**Sniecinski & Chandler, 2011**) Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται πολλαπλάσια συγκέντρωση από το ADP ή άλλους αγωνιστές ώστε να ενεργοποιηθούν. Επίσης καλά τεκμηριωμένη είναι η προς τα κάτω τιτλοφόρηση των υποδοχέων ινωδογόνου και άλλων στην επιφάνεια τους (down regulation) όσο διαρκεί η μη σφυγμική αιμάτωση με την χρήση της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Τα συσσωματώματα των αιμοπεταλίων έχουν διαφορετική τύχη. Κάποια κατακρατιούνται από τα φίλτρα της μηχανής καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και άλλα μπορούν να διαλυθούν παράγοντας κομμάτια-θραύσματα αιμοπεταλίων που τελικά φτάνουν στην συστηματική κυκλοφορία. Γίνεται λοιπόν κατανοητό γιατί η μάζα των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων είναι εξαιρετικά ετερογενής και αποτελείται από άθικτα χωρίς να έχουν αλλάξει σχήμα, μερικώς ή και πλήρως αποκοκκιοποιημένα, θραύσματα αιμοπεταλικών μεμβρανών, πλήρως εξαντλημένα αιμοπετάλια (Platelet Ghosts). Επιστρέφουν στον ασθενή με ενεργοποιημένο ενδοθήλιο

που εκτός των άλλων όπως προαναφέρθηκε εκκρίνει και tPA και PAF-I. Με τον χρόνο τα αιμοπετάλια σταματούν να αλληλοεπιδρούν με τις ξένες επιφάνειες (παθητικοποιούνται). Αυτό το φαινόμενο δεν είναι πλήρως κατανοητό αν και είναι καλά τεκμηριωμένη η προς τα κάτω τιτλοποίηση των υποδοχέων ινωδογόνου και άλλων στην επιφάνεια τους (down regulation) όσο διαρκεί η μη σφυγμική αιμάτωση με την χρήση της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας. Σε αυτό το φαινόμενο μπορεί να συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες ρόλο όπως η περιεγχειρητική υποθερμία, η διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, η μη σφυγμική ροή και η διεγχειρητική δυσλειτουργία οργάνων.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η ισορροπία ανάμεσα στους προ- και αντί- φλεγμονώδεις ομοιοστατικούς μηχανισμούς διαταράσσεται σοβαρά. Η υπερβολική ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και της παραγωγής θρομβίνης επιτάσσει την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την αποτροπή δημιουργίας εκτεταμένων θρόμβων στα κυκλώματα της εξωσωματικής. Στην εμφάνιση του κλινικού φαινοτύπου των διαταραχών πήξης παίζει σημαντικό ρόλο και η υπερ-ενεργοποίηση της ινωβόλυσης κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Οι παθοφυσιολογικές συνέπειες προς αυτήν την κατεύθυνση διατηρούνται και μετεγχειρητικά από την εκτεταμένη αγγειακή βλάβη μετά την εξωσωματική κυκλοφορία. Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η παραγωγή θρομβίνης οδηγούν μερικές φορές σε καταστάσεις διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (disseminated intravascular coagulation -DIC). Ως αποτέλεσμα η εκτεταμένη εναπόθεση ινικής στην μικροκυκλοφορία μπορεί

να προκαλέσει φαινόμενα απόφραξης της μικροκυκλοφορίας και τελικά βλάβη των τελικών οργάνων στόχων.

Συμπερασματικά όλοι οι ασθενείς που χειρουργούνται με εξωσωματική κυκλοφορία εμφανίζουν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό μια οργανική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται με:

- Διαταραχές πηκτικού μηχανισμού
- Διάχυτη φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών διάμεσο ιστικό οίδημα λευκοκυττάρωση και πυρετό, περιφερική αγγειοσύσπαση και καταστροφή των αιμοσφαιρίων και πιθανώς νεφρική δυσλειτουργία.

Η οργανική αυτή δυσλειτουργία συνθέτει το επονομαζόμενο postperfusion syndrome ή postpump syndrome (σύνδρομο μετά από επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία) η έκταση του οποίου εξαρτάται από βιολογικό υπόστρωμα του ασθενή και από τον χρόνο και τις συνθήκες της εξωσωματικής κυκλοφορίας. (**Yuan, 2014**) Οι τέσσερις βασικές, μη φυσιολογικές καταστάσεις που δημιουργούνται από την μετάβαση στην εξωσωματική κυκλοφορία είναι

- Η έκθεση των έμμορφων συστατικών στις ξένες προς τον οργανισμό επιφάνειες και κυρίως στις μεμβράνες του οξυγονωτή.
- Η μεταβολή των αιμοδυναμικών συνθηκών
- Η ανάπτυξη τάσεων διάτμησης (shear stress) που τραυματίζουν τα κύτταρα του αίματος. Αυτές δημιουργούνται από τις απότομες μεταβολές των διαμετρών των σωλήνων, τις απότομες διακλαδώσεις,

την ανώμαλη εσωτερική επιφάνεια των στοιχείων του κυκλώματος, την στροβιλώδη ροή που δημιουργείται στα σημεία των διακλαδώσεων, την απότομη επιτάχυνση και επιβράδυνση των ροών και την αύξηση της ταχύτητας των γραμμικών ροών.

- Η εκσεσημασμένη ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού τόσο της ενδογενούς οδού (επαφή με ξένες επιφάνειες) όσο και της εξωγενούς οδού (απελευθέρωση ιστικού παράγοντα) από την εκτεταμένο χειρουργικό τραύμα.

5. Βασικές Αρχές Θρομβοελαστομετρίας

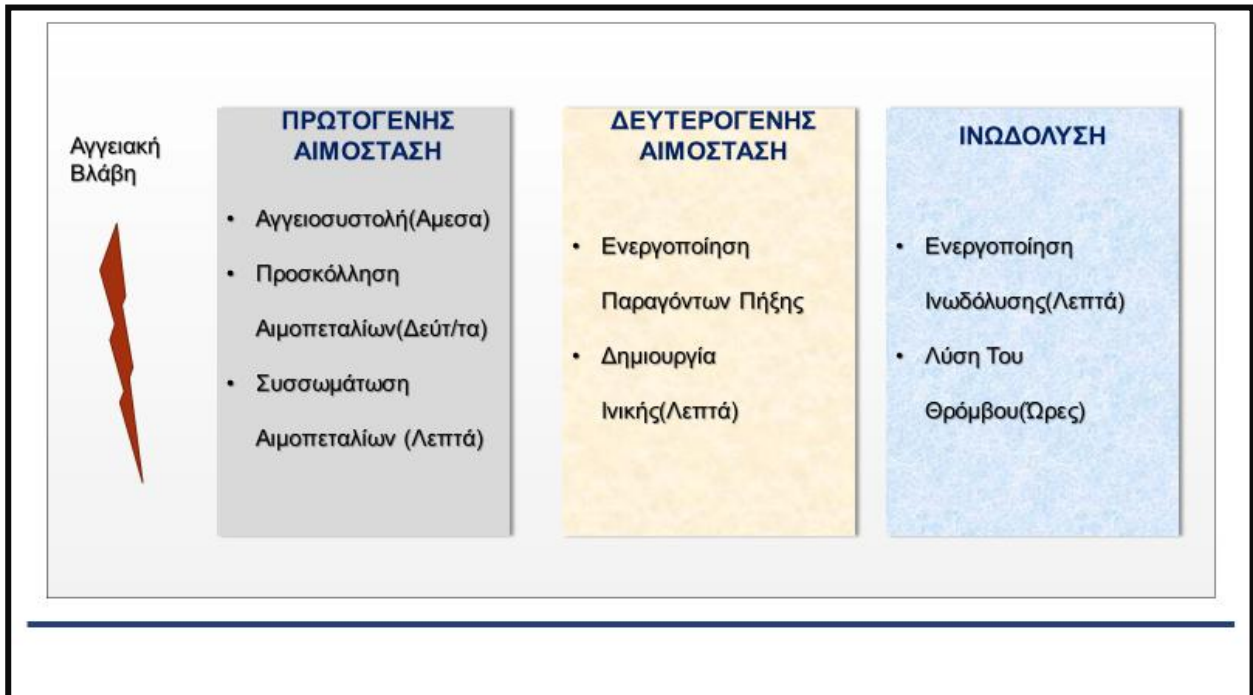
Η θρομβοελαστομετρία ανακαλύφθηκε και καθιερώθηκε στην κλινική πράξη από τον Καθηγητή H. Hartet στην Χαϊδελβέργη τα μέσα της δεκαετίας του 40 μετά το 2ο παγκόσμιο πόλεμο. Αρχικά υπήρξε ενθουσιασμός για την χρήση της μεθόδου ο οποίος γρήγορα καταλάγισσε με αποτέλεσμα να μην χρησιμοποιείται στις δεκαετίες '70 και '80. Η ανακάλυψη της τεχνολογίας multiplate στα μέσα της δεκαετίας του '90 με καθοριστική την συμβολή ενός Έλληνα επιστήμονα του Ανδρέα Καλατζή από το Πανεπιστήμιο του Μονάχου, επανάφερε τη μέθοδο στο προσκήνιο. **(Görlinger, Dirkmann, & Hanke, 2016)** Με μια σύντομη ματιά στο PubMed, μπορεί να διαπιστώσει κανείς από τον αριθμό των δημοσιευμένων μελετών ότι υπάρχει ζωηρό κλινικό και εργαστηριακό ενδιαφέρον για την μέθοδο με πάνω από 200 δημοσιεύσεις ανά έτος ειδικά την τελευταία δεκαετία.

5.1 Βασικές Γνώσεις

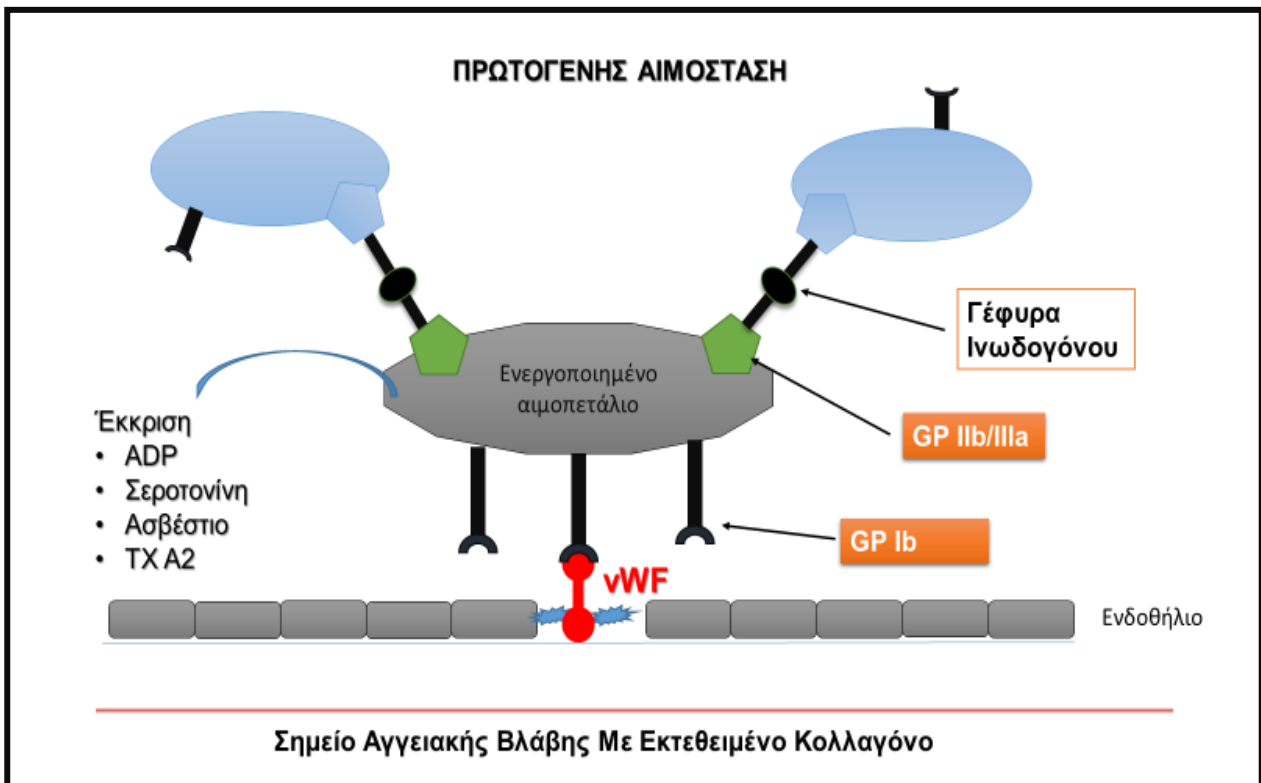
Παρακάτω θα επιχειρηθεί μια σύντομη ανασκόπηση στον μηχανισμό πήξης, τους αναστολείς της πήξης και τον μηχανισμό ινωδόλυσης. (**Πολίτη, Μ. 2015**) Η πρωτογενής αιμόσταση αφορά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την αλλαγή του σχήματος τους και τελικά την αποκοκκοκίωση και έκκριση ουσιών όπως θρομβοξάνη και ADP, που ευοδώνουν την τοπική αγγειοσύσπαση στο σημείο τραυματισμού, την προσκόλληση τους μέσω του παράγοντα von Willebrand στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο, την μεταξύ τους συγκόλληση μέσω γεφυρών ινωδογόνου με τους υποδοχείς IIb/IIIa, την δημιουργία λευκού θρόμβου και την περαιτέρω ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων. Η δευτερογενής αιμόσταση αφορά την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης. Τόσο η ενεργοποίηση της

εξωγενούς όσο και της ενδογενούς οδού έχουν περιγράψει εξαντλητικά αλλού. Σκοπός είναι ενεργοποίηση της κοινής οδού, η ή δημιουργία του συμπλέγματος προθρομβινάσης που αποτελείται από τον ενεργοποιημένο παράγοντα X, τον ενεργοποιημένο παράγοντα V, ιόντα ασβεστίου και φωσφολιπίδια. Αυτό καταλύει την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης, οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες που πολυμερίζεται σε ινική με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό του θρόμβου αφού δράσει και ο παράγοντας XIII ως σταθεροποιητικός παράγοντας.

Σχήμα 3. Αιμοστατικός Μηχανισμός.



Σχήμα 4. Πρωτογενής Αιμόσταση



5.2 Αναστολείς της Πήξης.

Αυτοί διακρίνονται σε άμεσοι και έμμεσοι. Οι άμεσοι είναι η αντιθρομβίνη και ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα. Η αντιθρομβίνη αδρανοποιεί την θρομβίνη σχηματίζοντας 1 προς 1 συμπλέγματα όπως και ο ΤFPI, που αδρανοποιεί τον ιστικό παράγοντα.

Η πρωτεΐνη C μαζί με τον συμπαράγοντα της την πρωτεΐνη S, είναι έμμεσοι αναστολείς της πήξης. Και αυτό γιατί η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης – θρομβομοντουλίνης πάνω στις κυτταρικές μεμβράνες και με την σειρά της δρα απενεργοποιώντας το **σύμπλεγμα της τενάσης** (σύμπλοκο παράγοντα **VIIIa-IXa** τελικό προϊόν της ενδογενούς οδού) και το **σύμπλεγμα προθρομβινάσης** αναστέλλοντας των παράγοντα **Xa**.

Ο μηχανισμός της ινωδόλυσης περιλαμβάνει την πρόσδεση του πλασμινογόνου στον θρόμβο ινικής, την μετατροπή του σε πλασμίνη από τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) που εκκρίνεται από τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και την ουροκινάση. Η πλασμίνη κόβει, διαλύει τον θρόμβο σε διαλυτά προϊόντα που ανιχνεύονται εργαστηριακά. Κυρίως αναστολέας της πλασμίνης είναι η α2 αντιπλασίνη, ενώ οι αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1, PAI-2, είναι υπεύθυνοι για τον περιορισμό της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Ιδανικά η διεύνηση του μηχανισμού αιμόστασης την περιεγχειρητική περίοδο θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:

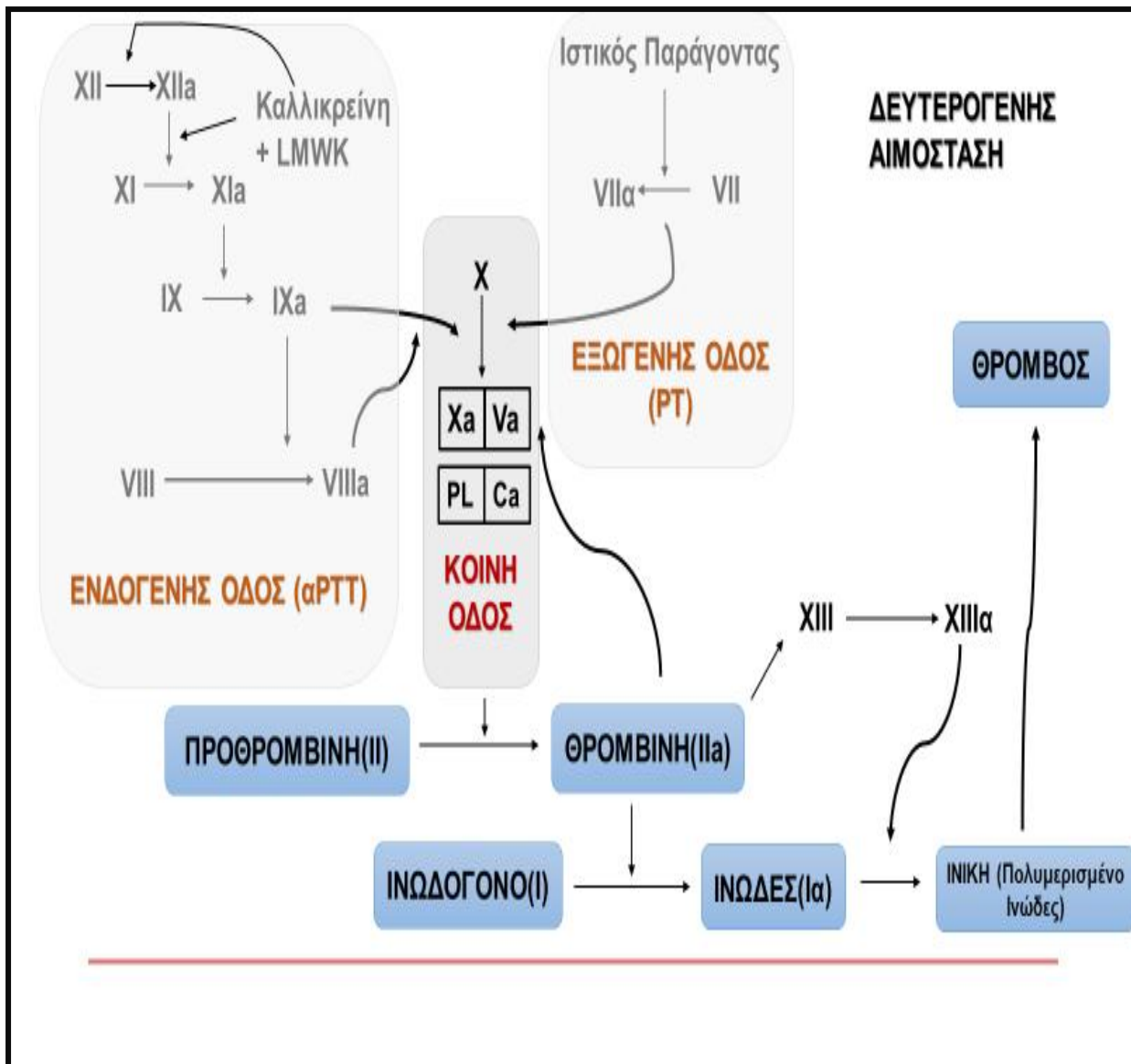
- Αγγειακό Σύστημα

- Αιμοπετάλια
- Παράγοντες Της Πήξης
- Ινωδολυτικό Σύστημα
- Φυσικούς Ανασταλτές Της Πήξης

Αυτό δεν είναι εφικτό πολλές φορές. Ο αναισθησιολόγος έχει να αντιμετωπίσει δυο σημαντικά προβλήματα εκτός των άλλων. Ο χρόνος που μπορεί να είναι εξαιρετικά πιεστικός ειδικά σε καταστάσεις επειγόντων αλλά και τα κενά γνώσεις που αφήνει το καθιερωμένο μοντέλο της πήξης που μόλις παρουσιάστηκε παραπάνω και οι κλασσικές διαθέσιμες εργαστηριακές μετρήσεις που μπορεί να χρησιμοποιηθούν ειδικά σε επείγουσες καταστάσεις που παρέχουν περιορισμένη πληροφορία για μια σειρά κρίσιμων πραγμάτων όπως:

- Τις Κυτταρικές Αλληλεπιδράσεις.
- Τις Διαταραχές Πολυμερισμού Του Ινωδογόνου.
- Την Επίδραση του Παράγοντα XIII.
- Το Ινωδολυτικό Σύστημα.
- Την Ποιότητα του παραγόμενου Θρόμβου.

Σχήμα 5. Καταρράκτης Πήξης



5.3 Νεότερα Δεδομένα

Από τις αρχές του 2000, προτάθηκε το κυτταρικό μοντέλο πήξης από τους Hoffman και Monroe. Η αναγκαιότητα για την αναθεώρηση του μοντέλου πήξης ήταν εμφανής από πολλά χρόνια. Και αυτό γιατί το καθιερωμένο μοντέλο του καταρράκτη πήξης δεν μπορούσε να εξηγήσει πολλές παρατηρήσεις όπως για παράδειγμα γιατί έχουμε σοβαρές αιμορραγίες με την απουσία του παράγοντα VIII και IX αφού υπάρχει η εξωγενής οδός της πήξης ή γιατί απουσία του παράγοντα XII δεν προκαλεί αιμορραγία.

Σύμφωνα με αυτό η πήξη συντελείται σε τέσσερις διαδοχικές αλληλεπικαλυπτόμενες φάσεις την Έναρξη, την Ενίσχυση και την Εξάπλωση και την Σταθεροποίηση-Λύση, οι οποίες πραγματοποιούνται πάνω στις κυτταρικές μεμβράνες των αιμοπεταλίων κυρίως αλλά και των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τον περίξ κυττάρων (ενδοθηλιακών), οι οποίες προσφέρουν αρνητικά φορτισμένες ομάδες φωσφολιπιδίων με τις οποίες σχηματίζουν δεσμούς και συνδέονται τα προ πηκτικά συμπλέγματα, έτοιμα να ενεργοποιηθούν.

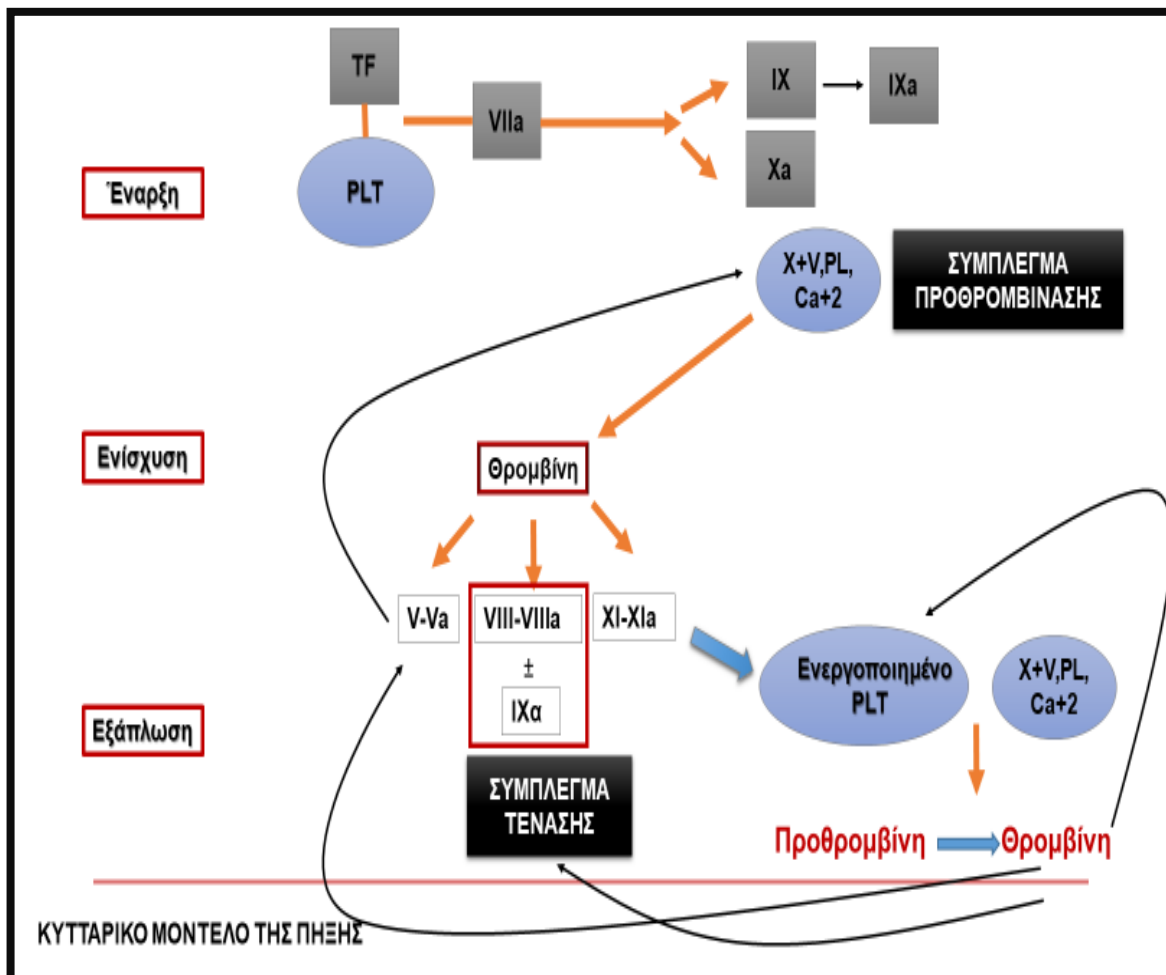
Η **Έναρξη** γίνεται με ενεργοποίηση του παράγοντα VII από τον ιστικό παράγοντα πάνω στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων. Η αρχική παραγωγή μικρής ποσότητας θρομβίνης από τον σχηματισμό του συμπλέγματος προθρομβινάσης, είναι ικανή να επιταχύνει γεωμετρικά την διαδικασία, προάγοντας περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση του παράγοντα V, δημιουργία του συμπλέγματος τενάσης (σύμπλοκο ενεργοποιημένου παράγοντα VIII και IX), περαιτέρω ενεργοποίηση του παράγοντα V (**Φάση Ενίσχυσης**). Όλα αυτά τελικά καταλήγουν στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης (**Φάση Εξάπλωσης**) και τελικά στην σταθεροποίηση και λύσης του θρόμβου (**Φάση Σταθεροποίησης-Λύσης**).

Αυτό ακριβώς κάνει και η θρομβοελαστομετρία. Παρακολουθεί τον μηχανισμό πήξης σε κάθε διακριτή του φάση και σε πραγματικό χρόνο αποτελώντας την εργαστηριακή και απεικονιστική τεκμηρίωση του κυτταρικού μοντέλου πήξης αφού και αυτή διακρίνεται σε τέσσερις φάσεις

(έναρξη, κινητική, ισχύς -δύναμη και σταθεροποίηση λύση του θρόμβου) που είναι αντίστοιχες με αυτές του νέου μοντέλου.

Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο ειδικά την περιεγχειρητική περίοδο γιατί ο αναισθησιολόγος αφενός καλείται να αντιμετωπίσει πολλές φορές οξείες και πολύπλοκες αιμοστατικές διαταραχές, αφετέρου δεν παίρνει την πληροφορία που θέλει στο χρόνο που την θέλει από τις κλασσικές μεθόδους διερεύνησης της αιμόστασης αλλά ταυτόχρονα καλείται να επιλέξει ανάμεσα σε πολλές και πολύπλοκες θεραπείες που αφορούν το είδος, την δοσολογία, και τον χρόνο χορήγησης φαρμάκων και νεότερων παραγώγων αίματος.

Σχήμα6. Κυτταρικό Μοντέλο Πήξης



5.4. Αρχές Λειτουργίας

Ο θρομβοελαστογράφος είναι ένα μηχάνημα που ενσωματώνει πολλά χαρακτηριστικά. Έχει τέσσερα κανάλια εργασίας στα οποία μπορούν να τρέξουν τέσσερις διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις ταυτόχρονα. Η οθόνη αφής κάνει τον χειρισμό πιο εύκολο με σχεδόν ταυτόχρονη περιήγηση ανάμεσα στις διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις. Ενσωματώνει υπολογιστή που είναι υπεύθυνος για την ανίχνευση του σήματος μέσα από ένα σύστημα καθρεπτών LED, και την γραφική του επεξεργασία και αναπαραγωγή με την μορφή θρομβοελαστογραφήματος. (**Görlinger et al., 2016**). Η όλη φιλοσοφία είναι να μειωθεί η διακύμανση στην εκτέλεση των εξετάσεων τόσο μεταξύ των χρηστών όσο και μεταξύ ενός χρήστη διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Το ολικό αίμα (με κιτρικό) αναρροφάται και τοποθετείται σε με ειδική κιβέτα, με μια πιπέτα. Η κιβέτα αυτή έχει μέσα της ένα μικρό έμβολο. Αυτό κουμπώνει στην ακίδα του μηχανήματος, απελευθερώνεται κατόπιν η άδεια κιβέτα, και μετά αναρροφώνται τα αντιδραστήρια ειδικά για κάθε τεστ και το αίμα στο τέλος όπως αναφέρθηκε.

Η ακίδα περιστρέφεται με ταχύτητα 12 φορές το λεπτό με γωνία 4,75 μοίρες γύρω από τον άξονα της. Στην αρχή η κίνηση της ακίδας είναι ελεύθερη. Όσο όμως με αυτήν την ήπια ανάδευση αρχίζει και προχωράει η διαδικασία της πήξης, η κίνηση αυτή περιορίζεται από τους θρόμβους που σχηματίζονται αναμεσά σε αυτήν και το τοίχωμα της κιβέτας. Η ανίχνευση, καταγραφή και γραφική απεικόνιση του περιορισμού της κίνησης της ακίδας του μηχανήματος, απεικονίζεται ως θρομβοελαστογράφημα.

5.5. Σημαντικές Παράμετροι.

Από αυτό υπολογίζονται οι βασικές παράμετροι όλων των διαγνωστικών δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μέθοδο. Χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες. Στις παραμέτρους έναρξης πήξης και πολυμερισμού του θρόμβου, της σταθερότητας του θρόμβου και σε αυτές λύσης του θρόμβου.

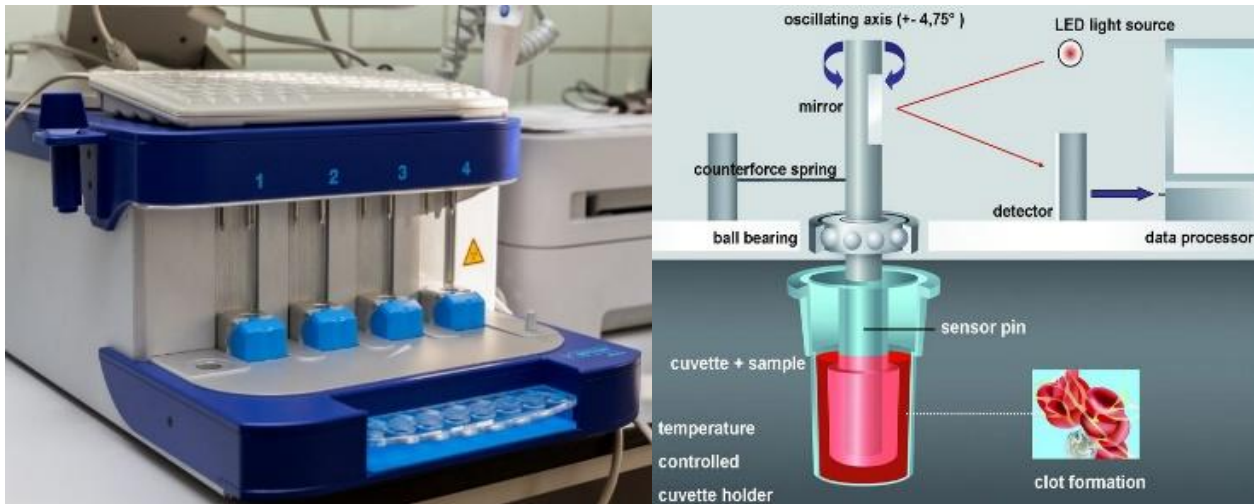
5.5.1 Παράμετροι έναρξης Πήξης / Πολυμερισμού Θρόμβου.

Το **CT ή Clotting Time** ή χρόνος πήξης. Είναι το χρονικό διάστημα μετρούμενο σε δευτερόλεπτα από την έναρξη της διαδικασίας μέχρι το πλάτος του θρόμβου να γίνει 2 χιλιοστά. Εξαρτάται από την αρχική παραγωγή θρομβίνης και αντανακλά την ενζυματική δραστηριότητα των παραγόντων πήξης, την παρουσία αντιπηκτικών και την παρουσία προϊόντων διάσπασης της ινικής.

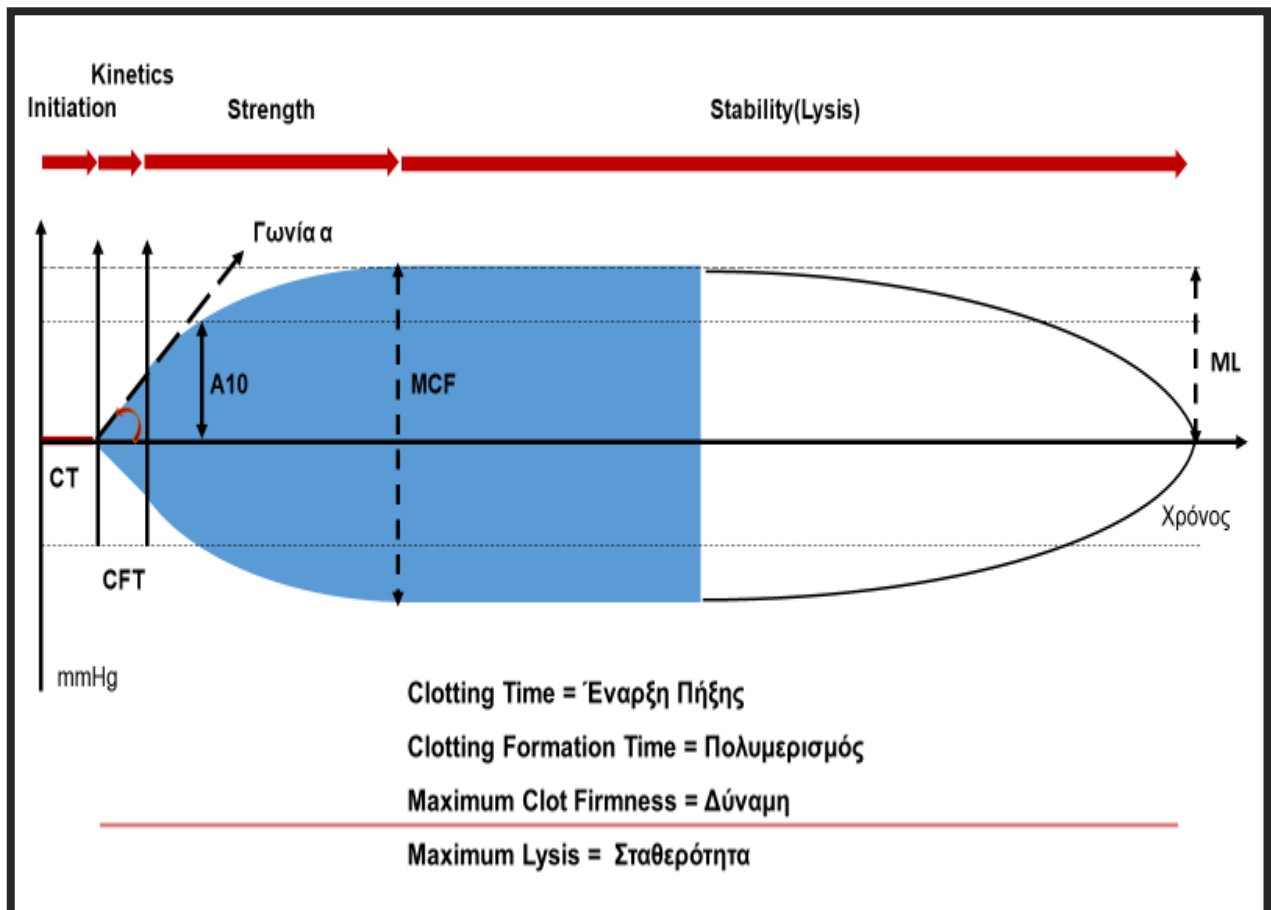
Το **CFT (Clotting Formation Time)** ή χρόνος σχηματισμού θρόμβου, είναι το χρονικό διάστημα μετρούμενο σε δευτερόλεπτα μέχρι το πλάτος του θρομβοελαστογραφήματος να γίνει από 2 – 20 χιλιοστά. Αντανακλά την ενζυματική κινητική, την δραστηριότητα των παραγόντων πήξης ως ένζυμα (με χαρακτηριστικό ρυθμό μετατροπής, turn over number, κινητική Michaelis-Menten). Εξαρτάται από την λειτουργικότητα και τον αριθμό των αιμοπεταλίων, την συγκέντρωση του ινωδογόνου, τον πολυμερισμό του σε ινική και τις βασικές συνθήκες που πρέπει να υπάρχουν ώστε να ευοδωθεί η πήξη όπως η συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου, το pH, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και η θερμοκρασία.

Η **γωνία α** είναι η αυτή που σχηματίζεται μεταξύ της γραμμής που περνάει από τα 2 χιλιοστά πλάτος και τέμνει την βασική γραμμή του χρόνου. Αντανακλά και εξαρτάται από τα ίδια πράγματα με το Clotting Formation Time.

Σχήμα 7. Ελαστογράφος. Ακίδα Λειτουργίας



Σχήμα 8. Θρομβοελαστογράφημα



5.5.2 Παράμετροι Σταθερότητας του Θρόμβου

Οι παράμετροι σταθερότητας του θρόμβου είναι το **Maximum Clot Firmness**, μέγιστη δύναμη του θρόμβου, μετρούμενο σε χιλιοστά. Είναι το μέγιστο πλάτος που παρατηρείται κατά την διαδικασία μιας διαγνωστικής δοκιμασίας.

Αντανακλά την μηχανική δύναμη του θρόμβου ή με άλλα λόγια την αντοχή του στις δυνάμεις διάτμησης. Εξαρτάται από τον αριθμό και λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα ινωδογόνου, τον πολυμερισμό του σε ινική, την δραστικότητα του παράγοντα XIII, και την ύπαρξη κολλοειδών διαλυμάτων.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο το πλάτος του θρόμβου στα 5 και 10 λεπτά (**A5/A10**) από την έναρξη μιας δοκιμασίας. Αυτό συμβαίνει γιατί αυτές οι δύο παράμετροι έχουν πάρα πολύ καλή συσχέτιση με το MCF, με συντελεστή spearman που ξερνάει το 0,9 (0,91-0,98) στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες. Αυτό επιταχύνει σημαντικά την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων με δεδομένο ότι η χαμηλή σταθερότητα του θρόμβου σημαίνει εκτός των άλλων αυξημένη επίπτωση υπερिनωδύλωσης όπως θα δούμε παρακάτω.

5.5.3 Παράμετροι Λύσης του Θρόμβου

Η κλινικά χρησιμοποιούμενη παράμετρος λύσης του θρόμβου είναι η ML ή Maximum Lysis. Η μέγιστη λύση είναι ουσιαστικά η διαφορά ανάμεσα στο MCF και το ελάχιστο πλάτος του θρόμβου που ανιχνεύεται μετά από το

MCF, σε ποσοστό επί τοις εκατό. Αντανακλά την δραστηριότητα του ινωδολυτικού συστήματος και των ανασταλτών της πήξης. Πρέπει να είναι λιγότερο από 15% στα 60 λεπτά, και λιγότερο από 3-5% στα 5 με 10 λεπτά, αλλιώς μιλάμε για γενικευμένη υπερिनωδόλυση που χρειάζεται επείγουσα θεραπεία.

Το Lysis Onset Time είναι ο χρόνος σε δευτερόλεπτα που μεσολαβεί από το CT, μέχρι το ελάχιστο MCF.

Οι παράμετροι αυτοί μετριοούνται σε κάθε τεστ ξεχωριστά και συνδυάζονται στις διάφορες δοκιμασίες με σκοπό την εξαγωγή θεραπευτικών συμπερασμάτων.

5.6 Διαγνωστικές Δοκιμασίες

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην θρομβοελαστομετρία είναι οι εξωγενώς ενεργοποιούμενες και οι ενδογενώς ενεργοποιούμενες. Οι εξωγενώς είναι το EXTEM / FIBTEM / APTEM και οι ενδογενώς είναι οι INTEM / HEPTM

5.6.1 Εξωγενώς Ενεργοποιούμενες Δοκιμασίες

EXTEM Το EXTEM είναι ουσιαστικά η δοκιμασία που ελέγχει την δραστηριότητα των παραγόντων της φάσης έναρξης ή όπως θα λέγαμε παλαιότερα της εξωγενούς οδού.

Σε ολικό αίμα (με κιτρικό) προστίθεται εξωγενώς ασβέστιο και ιστικός παράγοντας (ιστική θρομβοπλαστίνη). Ελέγχει τους παράγοντες VII, X, V, II και I. Χρησιμοποιείται επίσης για την ανίχνευση ύπαρξης κουμαρικών

αντιπηκτικών, βαρφαρίνης, δηλαδή των εξαρτώμενων από την βιταμίνη Κ παραγόντων και για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που σχετίζονται με την χορήγηση συμπυκνωμάτων προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrate). Η δύναμη του θρόμβου στο EXTEM, εξαρτάται τελικά από τον αριθμό και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, το επίπεδο ινωδογόνου, τον πολυμερισμό του σε ινική.

FIBTEM Το FIBTEM είναι ένα τροποποιημένο EXTEM. Εκτός των άλλων προστίθεται στο ολικό αίμα και D-κυτοχλασίνη η οποία είναι ένα πολύ ισχυρός παράγοντας αναστολής της ενεργοποίησης και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και έτσι αναστέλλει την συμμετοχή του στην δύναμη του θρόμβου. Σε αυτή τη διαγνωστική δοκιμασία το πλάτος του θρομβοελαστογραφήματος και άρα η δύναμη του θρόμβου εξαρτάται απόλυτα από το επίπεδο του ινωδογόνου και κυρίως τον πολυμερισμό του σε ινική.

APTEM Και αυτό το τεστ είναι ένα τροποποιημένο EXTEM. Εκτός των άλλων στα αντιδραστήρια προστίθεται και απροτινίνη η οποία είναι ένας ισχυρός παράγοντας αναστολής της ινωδόλυσης. Το ίδιο τεστ γίνεται και με τρανεξαμικό οξύ (TPATEM). Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με το EXTEM. Εάν η χαρακτηριστική ατρακτοειδής μορφή στην καμπύλη στο EXTEM γίνεται φυσιολογική στο APTEM, τότε η υπερिनωδόλυση τεκμηριώνεται. Αρά αυτή η δοκιμασία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση, την κατάταξη της βαρύτητας, και φυσικά την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης.

5.5.2 Ενδογενώς Ενεργοποιούμενες Δοκιμασίες.

INTEM Το INTEM είναι το βασικό τεστ αυτής της ομάδας. Ελέγχει τους παράγοντες της ενδογενούς οδού όπως θα αναφέρονταν παλαιότερα ή τους παράγοντες που συμμετέχουν στην φάση ενίσχυσης και εξάπλωσης της πήξης σύμφωνα με το κυτταρικό μοντέλο πήξης. Αυτοί είναι οι XII, XI, (IX, VIII), (X, V), II και το ινωδογόνο. Επίσης χρησιμοποιείται στην εκτίμηση της συμμετοχής της ινικής και των αιμοπεταλίων στον θρόμβο και την παρουσία συγκεντρώσεων εξωγενώς χορηγούμενης ηπαρίνης στον ασθενή. Θεραπευτικά οι πληροφορίες μπορεί να συμβάλλουν στην απόφαση για χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, συμπυκνώματος ινωδογόνου, αιμοπεταλίων, πρωταμίνης.

HEPTEM Το HEPTEM είναι ένα τροποποιημένο INTEM. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το INTEM για την εκτίμηση της εξωγενούς χορηγούμενης ηπαρίνης στον ασθενή (συστηματικός ηπαρινισμός). Με την προσθήκη ηπαρινάσης στον υπό εξέταση δείγμα παρατηρούμαι τον χρόνο πήξης CT στα δυο δείγματα. Ένα ο χρόνος αυτός είναι σημαντικά μικρότερος από αυτόν στο INTEM, τεκμηριώνεται η παρουσία ηπαρίνης και επίσης μπορεί να γίνει και εκτίμηση της θεραπευτικής παρέμβασης αναστροφής με πρωταμίνη (σμίκρυνση CT μεγαλύτερη του 25% ή αλλιώς $CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM} < 1.25$). Τα τελευταία χρόνια γίνεται συστηματική έρευνα στο πεδίο του «ενδογενούς ηπαρινισμού», δηλαδή των επιδράσεων που πιθανώς να έχει η καταστροφή του γλυκοκάλυκα των ενδοθηλιακών κυττάρων στον πηκτικό μηχανισμό, ένα αυτές οι επιδράσεις έχουν

παρόμοια αποτελέσματα με της ηπαρίνης και εάν το ROTEM έχει θέση στην πρώιμη ανίχνευση τέτοιων επιδράσεων.

5.7 Αναμενόμενες Τιμές

Οι αναμενόμενες τιμές φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. Παρατηρούμε ότι με εξαίρεση τον χρόνο πήξης μεταξύ INTEM και EXTEM δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο δοκιμασιών ως προς τις τιμές των άλλων παραμέτρων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτό το εύρος τιμών έχει καταγραφεί μετά από μετρήσεις σε υγιείς εθελοντές. Αυτό που προτείνεται από πολλούς συγγραφείς στο θέμα είναι το κάθε τμήμα που χρησιμοποιεί την θρομβοελαστομετρία πρέπει να φτιάξει το δικό του πίνακα με αναμενόμενες τιμές και μάλιστα για κάθε διαφορετική κατηγορία ασθενών. Δηλαδή διαφορετικοί για τους τραυματίες (νεότεροι, χωρίς φαρμακευτική αγωγή και συνοσυρότητες) διαφορετική για τους ορθοπεδικούς ασθενείς (π.χ πολύπλοκα χειρουργεία ισχίου-σπονδυλικής στήλης, συγκεκριμένου ηλικιακού εύρους με συνοσυρότητες και φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζουν την διαδικασία της πήξης) κτλ. Να σημειωθεί ότι τέτοιες μελέτες έχουν γίνει και αφορούν τόσο τον μαιευτικό όσο και τον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.8 Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

Παρακάτω θα επιχειρηθεί μια πολύ συνοπτική παρουσίαση κάποιων κλινικών καταστάσεων και θρομβοελαστομετρικών ευρημάτων που μπορεί να οδηγήσουν σε λήψη συγκεκριμένων θεραπευτικών αποφάσεων. Να

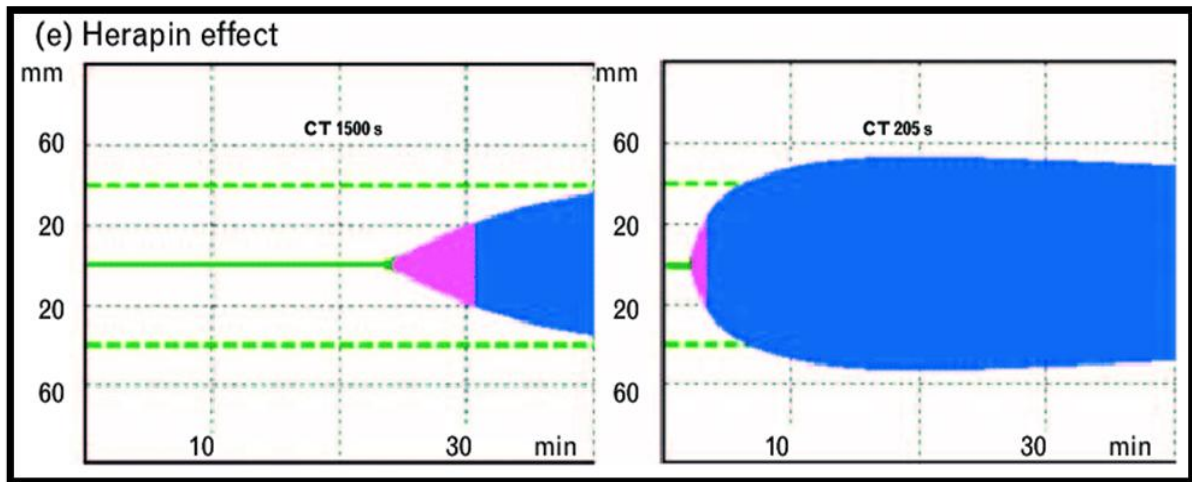
σημειωθεί ότι αποτελούν θορυβώδεις κλινικές καταστάσεις και φυσικά οι πληροφορίες που συλλέγονται από τα διαγνωστικά τεστ δεν εξαντλούνται μόνο στα παρακάτω. Χρειάζεται αφενός κλινική κρίση αφετέρου σωστή ερμηνεία των διαφόρων ευρημάτων ώστε αυτό να μετουσιωθεί σε κλινική πράξη, που θα αποφέρει το μέγιστο κλινικό όφελος για τον ασθενή (παρέμβαση στον μηχανισμό με το σωστό φάρμακο την σωστή χρονική στιγμή, αποφυγή μη αναγκαίας μετάγγισης, μείωση κόστους και επιπλοκών).

Πίνακας 1. Τιμές Αναφοράς.

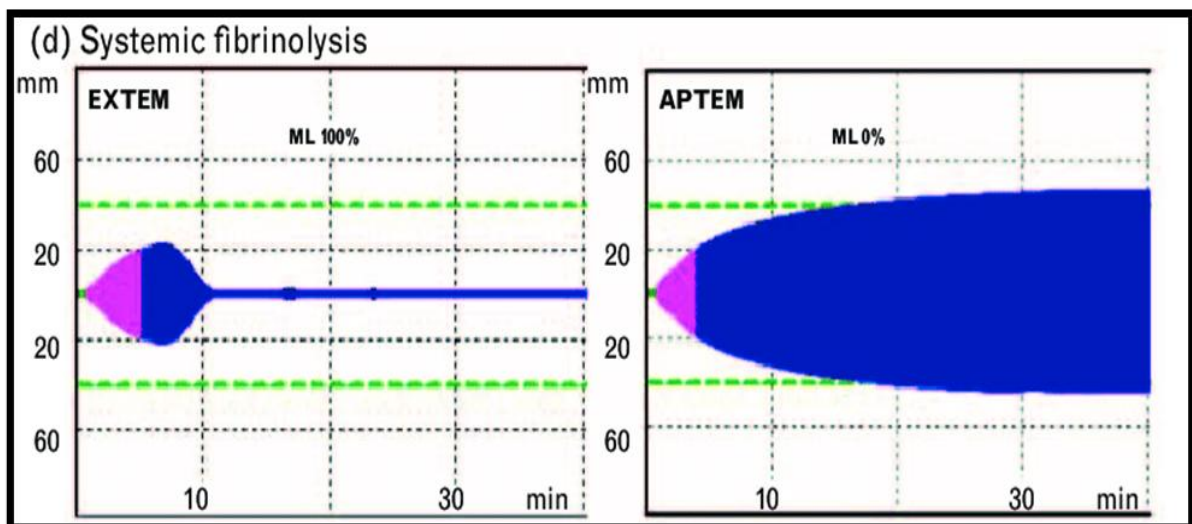
	Ένδειξη		CT(S)	CFT(S)	A10(M)	MCF (MM)	ML%
EXTEM	Παράγοντες	Πήξης-	42-74 (55)	46-148	43-65	49-71	0-15
APTEM	Υπερινωδόλυση						
FIBTEM	Ινωδογόνο		-	-	8-24	9-25	-
INTEM	Παράγοντες	Πήξης-	137-	40-100	44-68	52-72	0-15
HEPTEM	Επίδραση Ηπαρίνης		246(184)				

- 1.
- 2.
- 3.

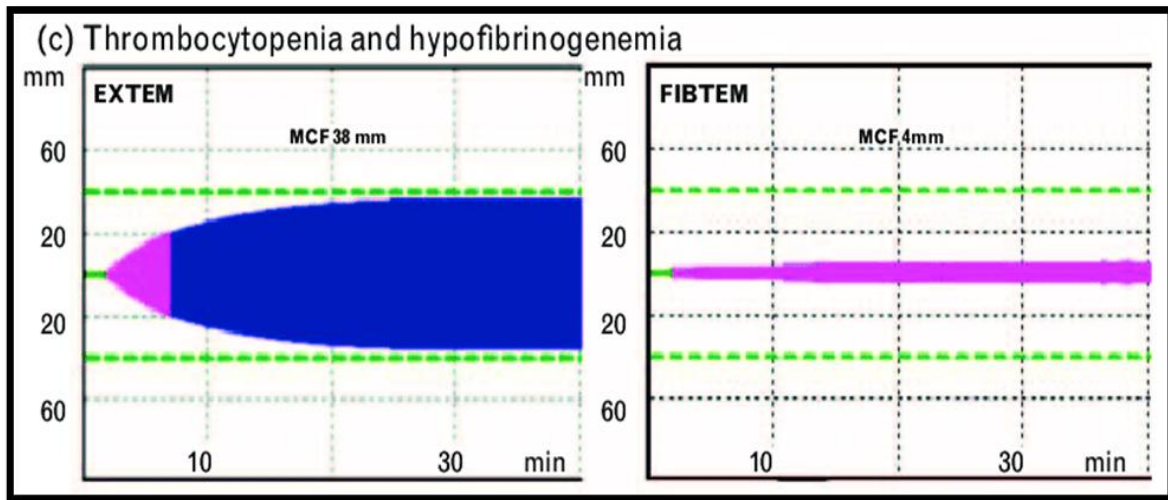
1. Μείωση του CT στο ΗΕΡΤΕΜ σε σχέση με το ΙΝΤΕΜ δείχνει επίδραση ηπαρίνης



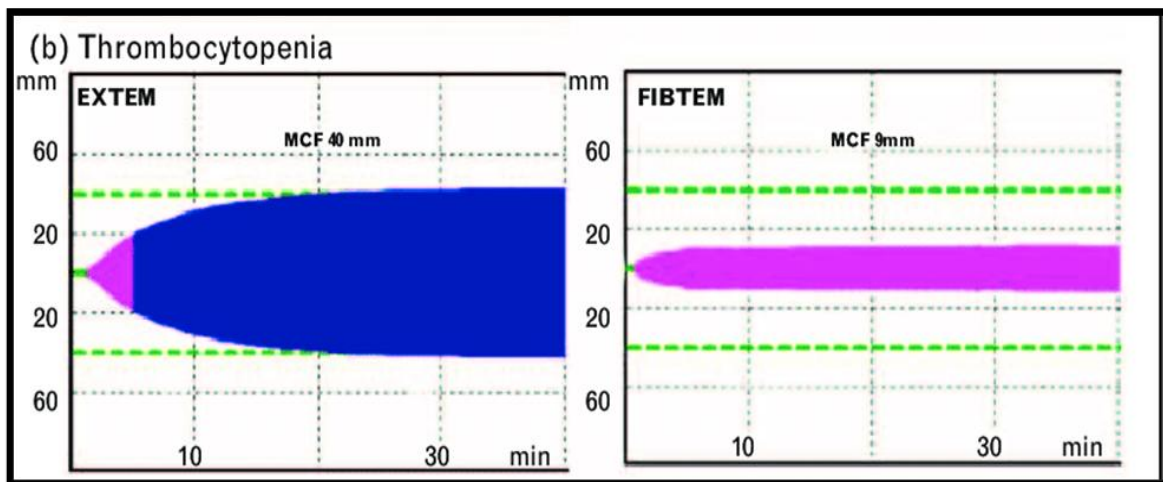
2. Η ατρακτοειδής μορφή στο ΙΝΤΕΜ, ΕΧΤΕΜ, FIBΤΕΜ δείχνει υπερνωδόλυση. Η φυσιολογικοποίηση του σχήματος στο ΑΡΤΕΜ, επιβεβαιώνει την ινωδόλυση. Επιτρέπει την εκτίμηση της ποιότητας του θρόμβου μετά την θεραπεία.



3. Ελαττωμένο MCF στο FIBΤΕΜ, δείχνει ελαττωμένο επίπεδο ινωδογόνου και/ή αναστολή του πολυμερισμού του.



4. Θρομβοκυττοπενία.



Υπερινωδόλυση

<20 Λεπτά. Συνήθως Οξεία Αιμορραγία (Fluminant)

20-40 Λεπτά. Λύση Του Θρόμβου. Υψηλός Κίνδυνος Αιμορραγίας.

>40 Λεπτά. Συνήθως Κλινικά Μη Σημαντική. Μπορεί Να Γίνει Γενικευμένη.

5.9 Περιορισμοί

Όπως και κάθε εργαστηριακή μέθοδος έτσι και η θρομβοελαστομετρία υπόκειται σε περιορισμούς. Για παράδειγμα ασθενείς που λαμβάνουν

ασπιρίνη ή/και γλκοπιδογρέλη δεν μπορούν να εκτιμηθούν σωστά με οπουδήποτε VHA (Viscoelastic Hematologic Assay) γιατί δεν μπορούν να εκτιμήσουν άμεσα την λειτουργικότητα τους αλλά μόνο τον αριθμό τους και έμμεσα την συμμετοχή τους στην δημιουργία και την αντοχή του θρόμβου από το πλάτος των παραγόμενων γραφημάτων. Η μη ευαισθησία στην εκτίμηση της επίδρασης αυτών των φαρμάκων, οφείλεται στο γεγονός ότι η εκρηκτική παραγωγή θρομβίνης, που είναι το κύριο χαρακτηριστικό των περισσότερων ROTEM δοκιμασιών, αποτελεί και πανίσχυρο ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων PAR-1 και 4 (Protease Activator Receptor) που έχουν στην επιφάνεια τους, επειδή η θρομβίνη είναι πολύ ισχυρός ενεργοποιητής των αιμοπεταλίων και έτσι η αναστολή των άλλων μονοπατιών από του αναστολείς ADP και COX δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα των ινοδοελαστικών δοκιμασιών παρουσία υψηλών επιπέδων θρομβίνης. Η εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων γίνεται με άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες τύπου multiplate, με παρόμοια λογική αλλά τελείως διαφορετική τεχνολογία. Σημαντικός περιορισμός στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων αποτελεί και η έλλειψη του παράγοντα vonWillbrand. Η συγγενής αλλά και η επίκτητη έλλειψη του μπορεί να οδηγήσει μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, μείωση του πλάτους των θρομβοελαστικών καμπυλών και λανθασμένη εξαγωγή συμπερασμάτων για το επίπεδο και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων ή και του ινωδογόνου. Η παρουσία κουμαρικών αντιπηκτικών μπορεί να οδηγήσει σε αλλοίωση της εκτίμησης των αποτελεσμάτων.

5.10. Αναμενόμενα Κλινικά Οφέλη

Τα κλινικά οφέλη που μπορεί να προκύψουν αφορούν τόσο τον ασθενή όσο και τον θεράποντα ιατρό. Η ταχύτερη και ακριβέστερη διαγνωστική προσέγγιση των συμπλοκών αιμοστατικών διαταραχών που συνήθως συμβαίνουν την περιεγχειρητική περίοδο, η ευκολότερη κατανόηση τους λόγω της ύπαρξης γραφικής τεκμηρίωσης, δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν σε στόχο-κατευθυνόμενη θεραπεία γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην μείωση των μεταγγίσεων και της εν γένει έκθεση των ασθενών σε αλλογενή προϊόντα αίματος συμπεριλαμβανόμενου των συμπυκνωμένων ερυθρών του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, του κρυοκαθιζήματος, των συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων εφόσον βέβαια η θρομβοελαστομετρική εξέταση συνοδεύεται από την χρήση . Η επιτυχής αναστροφή και αναχαίτιση του φαύλου κύκλου των διαταραχών πήξης μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε μικρότερη παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και στο νοσοκομείο αλλά έχει και έμμεσα οφέλη όπως στην μείωση της επίπτωσης επιπλοκών των μεταγγίσεων όπως TRALI, TACO, και άλλων σπάνιων ναι μεν αλλά σημαντικά νοσογόνων καταστάσεων.

5.11 Άλλες Κλινικές Κατευθύνσεις

Παρακάτω θα αναφερθούμε στην χρησιμότητα της πληροφορίας που λαμβάνεται από την θρομβοελαστομετρία προς διάφορες άλλες κλινικές κατευθύνσεις που δεν σχετίζονται άμεσα με την καθημερινή πρακτική στις προγραμματισμένες και μη χειρουργικές επεμβάσεις. Περιλαμβάνονται

καταστάσεις οι οποίες όμως χρειάζονται άμεσες παρεμβάσεις για παράδειγμα πολυτραυματίες, (Davenport et al., 2011) αλλά ταυτόχρονα αποτελούν και τομείς αιχμής για την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας σε ασθενείς με σοβαρή παθολογία όπου χρειάζεται σημαντική προσπάθεια ποσοτική, χρονική και ποιοτική για την έγκαιρη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που πιθανώς να τροποποιήσουν την πορεία μια νοσογόνου κατάστασης προς το καλύτερο αποφεύγοντας μη βασιζόμενες στην απόδειξη θεραπευτικές παρεμβάσεις και κερδίζοντας σε όλα τα επίπεδα, ιατρικά, οικονομικά, ποιοτικά. Τέτοιες είναι ενδεικτικά η παρακάτω αλλά φυσικά δεν εξαντλούνται σε αυτές:

1. Διάγνωση των διαταραχών πήξης στο τραύμα, (TIC-Trauma Induced Coagulopathy), στις μεταμοσχεύσεις, στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, στις μεγάλες αιμορραγίες στα μείζονα ογκολογικά χειρουργεία ή και στην μαιευτική. (K. Gorlinger et al., 2019)
2. Πρόβλεψη Της Μαζική Μετάγγισης (**Rourke et al., 2012**)
3. Πρόβλεψη Θρομβωτικών/Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (**Alexander Hincker, 2014**)
4. Πρόβλεψη Θνησιμότητας (Mortality) σε κλινικές καταστάσεις όπως οι παραπάνω. (**Leemann et al., 2010**)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περιεγχειρητική Αιμορραγία Και Στοχοκατευθυνόμενη Μετάγγιση Στον

Ενήλικα Καρδιοχειρουργικό Ασθενή.

Ο Ρόλος Της Θρομβοελαστομετρίας.

Καταγραφή Της Εμπειρίας Τριτοβάθμιου Ελληνικού Νοσοκομείου.

Εισαγωγή

Η θρομβοελαστομετρία είναι στόχο-κατευθυνόμενη μέθοδος εκτίμησης της κατάστασης της πήκτικότητας των ασθενών σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας. Η χρήση της έχει εδραιωθεί σε κλινικές καταστάσεις που είναι πιθανή μια σημαντική αιμορραγία όπως η καρδιοχειρουργική, το τραύμα, η μαιευτική, οι μεταμοσχεύσεις. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καταγραφεί η χρησιμότητα της μεθόδου σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

6. Υλικό Και Μέθοδος

Διενεργήθηκε μια αναδρομική μελέτη στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» στην οποία καταγράφηκαν όλες οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, επείγουσες και τακτικές, που έλαβαν χώρα από τον Ιούνιο του 2017 μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2020. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου (Αριθμός Πρωτοκόλλου 341/21^η-4-2021) για την χρησιμοποίηση δεδομένων από το πληροφοριακό σύστημα του νοσοκομείου, τα αρχεία των ιατρικών φακέλων, τα αρχεία της αιμοδοσίας, τα αρχεία της εξωσωματικής κυκλοφορίας αλλά και κυρίως για την διασφάλιση των προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

6.1 Στοιχεία Καταγραφής

Τα στοιχεία που καταγράφηκαν ήταν:

- Δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, ύψος, βάρος)

- Τύπος επέμβασης αορτο-στεφανιαία παράκαμψη, χειρουργική βαλβίδας (κυρίως αντικατάσταση αορτής-μιτροειδούς λόγω ανεπάρκειας), αορτο-στεφανιαία παράκαμψη ΚΑΙ αντικατάσταση βαλβίδας, επέμβαση στην ανιούσα αορτή (κατά Bentall, ανακατασκευή αορτικού τόξου-elephant trunk, τοποθέτηση ευθέως μοσχεύματος, στην πλειοψηφία τους επείγοντα χειρουργεία στα πλαίσια αντιμετώπισης διαχωρισμού), αορτο-στεφανιαία παράκαμψη ΚΑΙ χειρουργείο στην καρωτίδα (ανοικτό-ενδοαγγειακή αποκατάσταση στένωσης), άλλες επεμβάσεις (ενδοκαρδίτιδα, αφαίρεση μυξώματος με ή χωρίς αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αποκατάσταση μεσοκολπικού-μεσοκοιλιακού ελλείματος)
- Χαρακτήρας Επέμβασης (Τακτικό, Επείγον).
- Ανάγκη Για Επανεπέμβαση.
- Χρόνος Στην Εξωσωματική Κυκλοφορία.
- Χρόνος Αποκλεισμού Αορτής.
- Ανάγκη Για Χρήση Υποθερμίας Και Επίπεδο Θερμοκρασία Κατά Την Διάρκεια Της Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης.
- Αριθμός Αιμοπεταλίων Πριν Την Επέμβαση.
- Επίπεδα Κρεατινίνης Προεγχειρητικά.
- Μονάδες Συμπυκνωμένων Ερυθρών, Φρέσκου Κατεψυγμένου Πλάσματος, Κρυσταλλοειδούς Και Αιμοπεταλίων Που Χορηγήθηκαν Κατά Την Διάρκεια Των Επτά Πρώτων Ημερών Νοσηλείας.
- Γραμμάτια Συμπυκνώματος Ινωδογόνου Και Μονάδες Συμπυκνώματος Παραγόντων Προθρομβίνης.
- Διενέργεια Θρομβοελαστομετρίας Διεγχειρητικά.

- Μεταβολή Του Επιπέδου Αιμοσφαιρίνης Κατά Την Διάρκεια Της Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης.
- Χορήγηση Τρανεξαμικού Οξέος.
- Αρχικό ACT, Οι Μονάδες Ηπαρίνης Που Χρησιμοποιήθηκαν, Το Τελικό ACT Καθώς Και Η Τελευταία Τιμή Του Πριν Την Έξοδο Από Την Εξωσωματική.
- Οι Ημέρες Παραμονής Στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
- Οι Ημέρες Παραμονής Στο Νοσοκομείο.
- Συννοσηρότητες (Αρτηριακή Υπέρταση, Σακχαρώδης Διαβήτης, Δυσλιπιδαιμία, Προηγούμενο Έμφραγμα Του Μυοκαρδίου Εντός 30 Ημερών Από Την Επέμβαση, Προηγούμενο ΑΕΕ, Καρδιακή Ανεπάρκεια, Υποθυρεοειδισμός, Κολπική Μαρμαρυγή, Νεφρική Δυσλειτουργία, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια).

6.2 Πρωτογενή Καταληκτικά Σημεία

Διαφορές στην περιεχειρητική μετάγγιση αίματος και οποιουδήποτε παραγώγου όπως:

1. Ερυθρών Αιμοσφαιρίων.
2. Φρέσκου Κατεψυγμένου Πλάσματος.
3. Μονάδων Αιμοπεταλίων.
4. Μαζικής Μετάγγισης (>10 Μονάδες Ερυθρών).

Καθώς και συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης όπως:

5. Συμπύκνωμα Ινωδογόνου
6. Συμπύκνωμα Παραγόντων Προθρομβινικού Συμπλέγματος

Επίσης, καταγράφηκε ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εξέταση με θρομβοελαστομετρία ανεξάρτητα από τον τύπο και τον χαρακτήρα της επέμβασης (επείγουσα ή προγραμματισμένη). Επομένως πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις ανάμεσα σε δύο ομάδες, στην Ομάδα Παρέμβασης που αφορά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Θρομβοελαστομετρία και στην Ομάδα Ελέγχου, στην οποία η απόφαση για μετάγγιση βασιζονταν σε κλινικά κριτήρια.

6.3 Δευτερογενή Καταληκτικά Σημεία

1. Χρόνος Παραμονής Στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
2. Χρόνος Παραμονή Στο Νοσοκομείο.
3. Επανεπέμβαση Προς Διερεύνηση Αιμορραγίας

7. Διεγχειρητική Διαχείριση

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε Γενική Αναισθησία. Η εισαγωγή πραγματοποιήθηκε με ενδοφλέβιους κατασταλτικούς, αναλγητικούς και μυοχαλαρωτικούς παράγοντες ως "cardiac induction" με τρόπο τέτοιο δηλαδή ώστε να μην επιβαρυνθεί ή να μην προκληθεί κάποιο ισχαιμικό γεγονός από μια ενδεχόμενη συστηματική υπόταση κατά την διάρκεια χορήγησης τους. Η διατήρηση της αναισθησίας γίνονταν τόσο με ενδοφλέβιους όσο και με πτητικούς παράγοντες κατά την κρίση του υπευθύνου αναισθησιολόγου. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε συνεχής στάγδην έγχυση μυοχαλαρωτικού (σις-ατρακούριο) και οπιοειδούς αναλγητικού (ρεμιφαιντανύλη) σε δοσολογία ανάλογα με το σωματικό τους

βάρος. Πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης όλοι οι ασθενείς έλαβαν μια δόση τρανεξαμικού οξέος 1g σε συνεχή στάγδην έγχυση (0,5 mg/Kg/h).

Οι συνθήκες λειτουργίας (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή παροχή, χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων), ο εξοπλισμός (κύκλωμα εξωσωματικής, δεξαμενή αίματος, περιστροφική αντλία, αρτηριακό φίλτρο, φίλτρο πριν την εξωσωματική κυκλοφορία) καθώς και ο τρόπος πλήρωσης του κυκλώματός (priming solution) ήταν ίδιες σε όλες τις επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν. Το ίδιο ισχύει και για τις αντλίες των αναρροφήσεων και το αίμα από τον καθετήρα αποσυμφόρησης της αριστερής κοιλίας που επέστρεφε στην αιματο-δεξαμενή της καρδιοτομίας και το οποίο φυσικά επαναχορηγούνταν στον ασθενή.

7.1 Μέθοδοι Παρακολούθησης Πηκτικότητας

Η μέθοδος παρακολούθησης της δραστηριότητας της ηπαρίνης γίνονταν με βάση μετρήσεις του Accelerated Clotting Time-ACT. Ο ACT αποτελεί την μέθοδο εκλογής για τον έλεγχο της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η δοκιμασία είναι αξιόπιστη, γίνεται αυτόματα και τα αποτελέσματα της εξάγονται σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα από ότι στον κανονικό χρόνο πήξης. Μετρά ουσιαστικά την ικανότητα της ηπαρίνης να παρεμποδίζει την ενεργοποίηση της ενδογενούς πηκτικού μηχανισμού. Η δοκιμασία εκτελείται σε ένα δείγμα αίματος που τοποθετείται σε ειδικό φιαλίδιο που περιέχει ουσίες με την μορφή σκόνης που επιταχύνουν τον ενδογενή πηκτικό μηχανισμό. Οι

ουσίες αυτές (επιταχυντές πήξης) που είναι αρνητικά φορτισμένες ποικίλουν ανάλογα με την συσκευή που χρησιμοποιείται και μπορεί να είναι: Καολίνη ή Celite. Το φιαλίδιο που περιέχει το μίγμα του αίματος με τον επιταχυντή τοποθετείται στην υποδοχή της συσκευής ελέγχου και ενεργοποιείται το χρονόμετρο. Η συσκευή περιστρεφόμενη, αναμιγνύει το περιεχόμενο του φιαλιδίου ενώ συγχρόνως θερμαίνει στους 37° βαθμούς κελσίου. Το φιαλίδιο περιέχει επιπλέον ένα κινητό μεταλλικό μαγνητικό βύσμα η θέση του οποίου επισημαίνεται από μαγνητικό ανιχνευτή. Όταν το αίμα μέσα στο φιαλίδιο αρχίζει να πήζει η ινική που δημιουργείται αλλάζει την θέση του μαγνητικού βύσματος γεγονός που επισημαίνεται από τον ανιχνευτή. Όταν συμβεί αυτό σταματά το χρονόμετρο και ακούγεται ένα ηχητικό σήμα. Ο χρόνος σε δευτερόλεπτα που εμφανίζεται στην ψηφιακή οθόνη της συσκευής αντιπροσωπεύει το ACT.

Η ποσότητα της ηπαρίνης που χορηγείται για να εξασφαλίσει ένα ACT μεγαλύτερο από 400 sec είναι 300 IU/KG. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η μέθοδος είναι μη ειδική. Αυτό σημαίνει ότι επηρεάζεται από τους πολλούς παράγοντες και σε περίπτωση μη αναμενόμενου αποτελέσματος δεν δίνονται συγκεκριμένες απαντήσεις για το ποιος συγκεκριμένος είναι αυτός που μπορεί να προκαλεί μια μη «συμβατική» τιμή αρά η κλινική συνεκτίμηση και το ιστορικό του ασθενή είναι πρωταρχικής σημασίας.

7.2 Θρομβοελαστομετρία

Χρησιμοποιήθηκε ο Θρομβοελαστογράφος (ROTEM Delta, Tem International, GmbH, Munich, Germany). Το μηχάνημα αυτό είναι πολύ

λιγότερο ευαίσθητο στα τεχνουργήματα λόγω μετακίνησης. Καθίσταται έτσι η φορητότητα του σημαντικό πλεονέκτημα καθώς μπορεί να μεταφερθεί με ασφάλεια παρά την κλίση του ασθενή. Παρέχεται η δυνατότητα τεσσάρων ταυτόχρονα μετρήσεων και αντίστοιχων δοκιμασιών με διαφορετικά πρόσθετα και ενεργοποιητές της πήξης για την ανίχνευση και διαφορική διάγνωση ειδικών αιμοστατικών ελλειμάτων όπως η υπο-ινωδογοναιμία και η διαταραχές πολυμερισμού της ινικής, οι ανεπάρκειες των παραγόντων πήξης, και η θρομβοκυτταροπενία. Να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι οι εξωγενώς ενεργοποιούμενες δοκιμασίες (EXTEM, FIBTEM, APTEM), ενεργοποιούνται από τον ιστικό παράγοντα περιέχουν και ένα αναστολέα της ηπαρίνης, ο οποίος αδρανοποιεί τις επιδράσεις της σε συγκέντρωση μέχρι και 5 U/ml. Συνεπώς αυτές οι δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν και κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, σε συνθήκες πλήρους ηπαρινισμού, προς ανίχνευση πιθανής υπερिनωδόλυσης ή για να προβλεφθεί μια αιμορραγική κατάσταση ακόμα και λίγο πριν την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης.

Βάσει του πρωτοκόλλου της Κλινικής, θρομβοελαστογραφική μελέτη γίνονταν στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιμορραγία, σε αυτούς που παρέμειναν στην εξωσωματική για περισσότερη ώρα από την προβλεπόμενη και σε αυτούς που είχαν κλινικά σημεία συνεχιζόμενης διάχυτης μικρο-αγγειακής αιμορραγίας μετά την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης και τεκμηρίωση με ACT. Συνήθως χρειάζονταν 2-4 διαγνωστικά τεστ να τρέξουν για να καθοδηγήσουν την αιμοστατική θεραπεία καθώς μετά από οποιαδήποτε παρέμβαση για να τεκμηριωθεί η

αποτελεσματικότητα της έτρεχε και μια νέα σειρά από αυτά. Υπήρχαν όμως και περιπτώσεις όπου απαιτήθηκαν περισσότερα και αυτές συνήθως αφορούν επείγοντα χειρουργεία διαχωρισμού της ανιούσας αορτής.

Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τις θρομβοελαστομετρικές δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω αλγόριθμος (**K. Gorlinger et al., 2019**)

1. Συνεχιζόμενη διάχυτη μικροαιμορραγία μετά την αναστροφή με πρωταμίνη. Κλινικά πιθανή μετάγγιση;
2. Είναι το A5 EXTEM 35mm ή CT-FIB > 600 sec ή ML>15% (60 min);
Αν ναι τότε πιθανώς να χρειάζεται επαναληπτική δόση τρανεξαμικού οξέος (15-25mg/Kg Β.Σ).
3. Είναι το ACT μετά την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης μεγαλύτερο από την αντίστοιχη τιμή αναφοράς **ΚΑΙ** η αναλογία CT-INTEM/CT-HPTM μεγαλύτερη από 1.25; Αν ναι τότε χορηγούμε πρωταμίνη 0.3 mg/Kg βάρους σώματος και επανελέγχουμε τις παραπάνω παραμέτρους. Αν όχι προχωράμε στην επόμενη παράμετρο του αλγόριθμου.
4. Είναι το A5 στο EXTEM<30 mm **ΚΑΙ** το A5 στο FIBTEM<9 mm(12mm);
Αν ναι μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπύκνωμα ινωδογόνου ή κρυσταλλικό σε δόση ώστε το πλάτος του επάρματος στο FIBTEM να ξεπεράσει τα 12 mm(15 mm).

5. Είναι το A5 στο EXTEM < 30 mm **KAI** το A5 στο FIBTEM >9 mm (12mm); ή τεκμηριωμένη με αγγρεγομετρία αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία με ADPTEM<35 mm και/η TRAPTEM<45 Ω.min.

Ένδειξη για χορήγηση 5-10 ml/Kg βάρους σώματος συμπυκνώματος αιμοπεταλίων.

6. Είναι το CT EXTEM>80 sec **KAI** A5 FIBTEM>9mm;

Ένδειξη για χορήγηση παραγόντων του προθρομβινικού συμπυκνώματος (PCC-Prothombin Complex Concentrate) σε δόση 10-15 IU/Kg Β.Σ ή φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος FFP σε δόση 10-15 ml/Kg Β.Σ

7. Είναι το CT-INTEM>280 sec **KAI** CT-HEPTEM>280 sec;

Υπερδοσολογία πρωταμίνης- Επανελέγξτε το CT μετά από 10 λεπτά. Αν εξακολουθεί να είναι παρατεταμένο τότε χορηγήστε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα-FFP σε δόση 10 ml/Kg Β.Σ.

8. Επανεκτίμηση με νέα εξέταση επί εμμονής της κλινικής σημειολογίας συνήθως μετά από δέκα λεπτά.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι τα βήματα που ακολουθούνται σε αυτό τον αλγόριθμο δεν είναι ανταλλάξιμα. Αντιμετωπίζονται κατά συνέχεια και διαδοχικά με σειρά προτεραιότητας πρώτα:

- Την ύπαρξη και θεραπεία υπερिनωδύλωσης.
- Την ύπαρξη και θεραπεία της υπολειπόμενη δράση της ηπαρίνης.
- Την ύπαρξη και θεραπεία υποινωδογοναιμίας.
- Την ύπαρξη και θεραπεία αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας, θρομβοπενίας.

- Την ύπαρξη και θεραπεία της ανεπάρκειας παραγόντων προθρομβίνης.
- Την ύπαρξη και θεραπεία της υπερδοσολογίας πρωταμίνης.

Βάσει των ανωτέρω, ο θεράπων ιατρός δεν δύναται να αποκαταστήσει τα επίπεδα ινωδογόνου ενώ υπάρχει υπολειπόμενη δράση ηπαρίνης ή αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα διότι αφενός δεν θα έχει αντιμετωπίσει την αιτία της κλινικής κατάστασης που προκαλεί την αιμορραγία, αφετέρου αν συνεχιστούν αυτές οι διαταραχές τα επίπεδα του ινωδογόνου θα μειωθούν ξανά και θα χρειαστεί εξ νέου θεραπεία υποκατάστασης (Σχήμα 9). Γενικά, είναι αποδεκτές οι πολλαπλές παρεμβάσεις ειδικά όταν σε μια μείζονα αιμορραγία γίνονται οι πρώτοι διαγνωστικοί έλεγχοι. Η συνέχεια των ενεργειών θα πρέπει να είναι περισσότερο «εκλεπτυσμένη» με σκοπό να περιορίσει το εύρος των διαγνωστικών-θεραπευτικών επιλογών αλλά και να μπορεί να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων που γίνονται βήμα-βήμα με τον βέλτιστο δυνατό τρόπο, στοχεύοντας τελικά σε μια παρέμβαση μετά τον δεύτερο διαγνωστικό έλεγχο και εφόσον έχει ελέγχει σε μεγάλο βαθμό η αιμορραγία.

Στο νοσοκομείο μας δεν διαθέτουμε αγγρεγκόμετρο και έτσι η απόφαση για την μετάγγιση αιμοπεταλίων, λαμβάνοντας αποκλειστικά τα κριτήρια του βήματος 5 του παραπάνω αλγόριθμου.

7.3 Άλλες Θεραπευτικές Παρεμβάσεις

7.3.1 Αντι-ινωδολυτικά Φάρμακα.

Η χρήση τρανεξαμικού οξέως γίνεται αρχικά με την εφάπαξ δόση 1g πριν την έναρξη της επέμβασης και μετά την εισαγωγή της γενικής αναισθησίας. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση γίνεται με ρυθμό 0,5 mg/Kg/h γίνεται σε ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία.

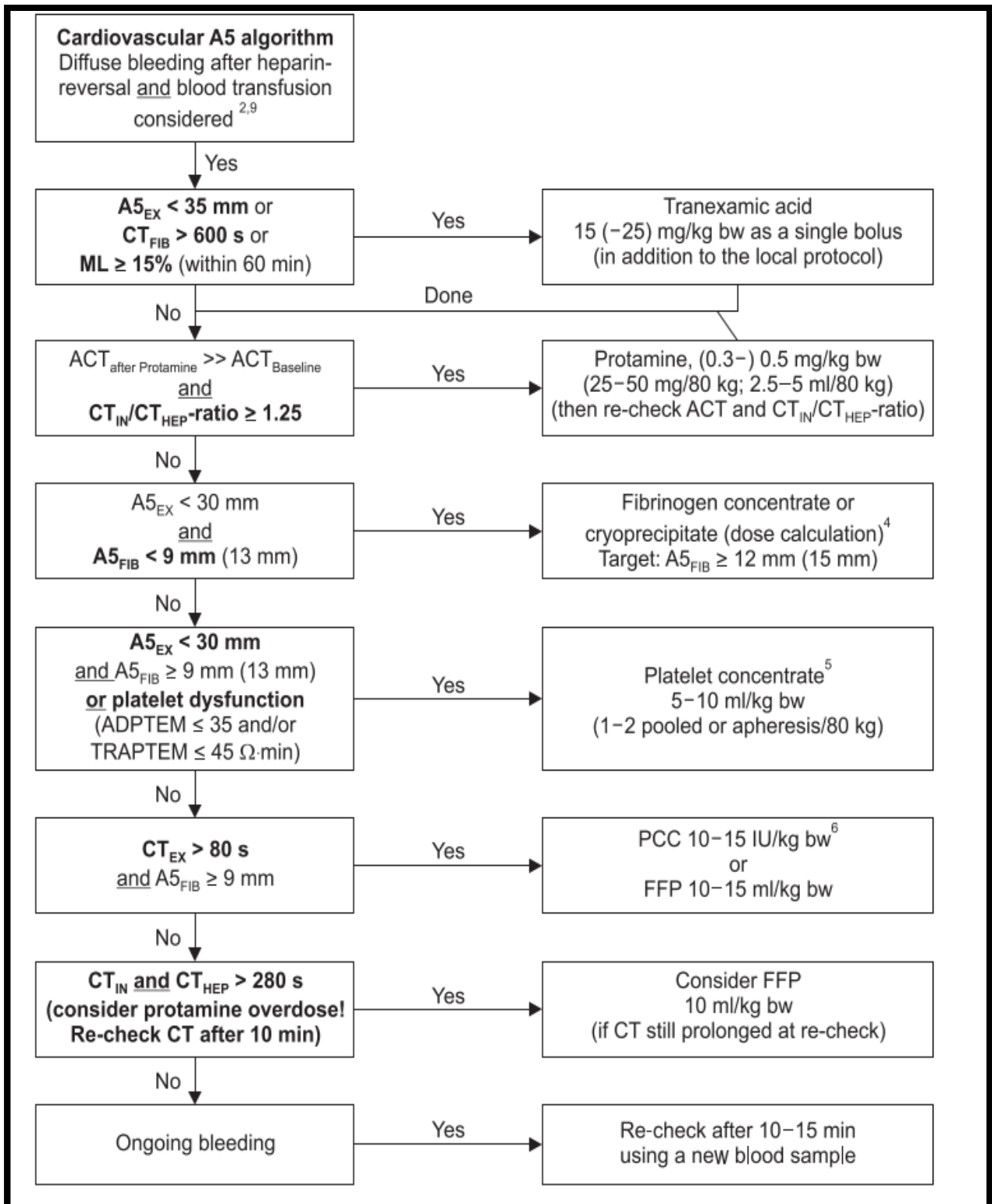
7.3.2 Διαχείριση Ηπαρίνης /Πρωταμίνης.

Ο συστηματικός ηπαρινισμός για την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης γίνονταν με 300 IU/Kg ηπαρίνης. Ασφαλές όριο για την έναρξη ήταν η τιμή ACT>400 sec. Επιπλέον δόσεις ηπαρίνης δίνονταν κατά την διάρκεια της διαδικασίας μετά από μέτρηση του ACT ανά 20-30 λεπτά. Η αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης γίνονταν αφού είχε επιστρέψει όλος ο όγκος αίματος του ασθενή από το κύκλωμα με δόση 1mg/100 IU UFH. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θρομβοελαστομετρία επιπλέον 25-50 mg πρωταμίνης δίνονταν όταν ο χρόνος πήξης στο INTEM ήταν κατά 25% μεγαλύτερος από το HEPTEM.

7.3.3 Βασικές Συνθήκες.

Η θερμοκρασία (μέτρηση από καθετήρα κύστης), η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου καθώς και το pH διατηρήθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων πριν την απόπειρα απογαλακτισμού από την εξωσωματική.

Σχήμα 9. Διαγνωστικός Αλγόριθμος Αιμορραγίας



Αλγόριθμος Αντιμετώπισης Διάχυτης Μικροαγγειακής Αιμορραγίας Με Βάση Τα Αποτελέσματα ROTEM Στην Καρδιοχειρουργική.. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019 Aug;72(4):297-322. doi: 10.4097/kja.19169. Epub 2019 May 17.

7.3.3 Βασικές Συνθήκες.

Η θερμοκρασία (μέτρηση από καθετήρα κύστης), η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου καθώς και το pH διατηρήθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων πριν την απόπειρα απογαλακτισμού από την εξωσωματική.

7.3.4 Συμπυκνωμένα Ερυθρά.

Στόχος της μετάγγισης ερυθρών ήταν γη διατήρηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 8 mg/dl, τόσο για να αποφευχθεί περεταίρω βλάβη σε όργανα στόχους ευάλωτα από την ισχαιμία (καρδιά, νεφρά) όσο και για να εξασφαλιστεί και η επίδραση τους στην πρωτογενή αιμόσταση.

7.3.5 Φρέσκο Κατεψυγμένο Πλάσμα.

Η χορήγηση του αφενός ήταν περισσότερο εμπειρική και στην κρίση της χειρουργικής ομάδας, αφορούσε δε την κλινική εκτίμηση του χειρουργικού πεδίου και την κοινή παραδοχή μικροαγγειακής αιμορραγίας. Οι μετρήσεις στο ROTEM επέβαλλαν την χρήση του όταν οι χρόνοι πήξης ήταν παρατεταμένοι στο EXTEM ή στο HEPTM.

7.3.6 Κρυσταλλοειδή.

Η χορήγηση του κρυσταλλοειδούς πραγματοποιήθηκε σε περιστατικά με ανθεκτική στις παρεμβάσεις αιμορραγία κατά την κρίση των θεραπόντων. Η δόση ήταν 2-6 mg/Kg Β.Σ.

7.3.7 Αιμοπετάλια.

Στην ομάδα ελέγχου, η χορήγηση των αιμοπεταλίων έγινε κατά την κρίση των θεραπόντων βάσει κλινικών κριτηρίων και με την υποψία της θρομβοπενίας ή/και αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας ή με αντικειμενική μέτρηση με αριθμό κάτω από 100.000/mL όταν αυτή ήταν διαθέσιμη. Σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις ασθενών που αφορούσαν διαχωρισμό της ανιούσας αορτής, η χορήγηση αιμοπεταλίων στο τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης έγιναν με βάση το ιστορικό (οι ασθενείς είχαν αντιμετωπιστεί αρχικά στα νοσοκομεία υποδοχής ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και εκτός των άλλων με φόρτιση με αντιαιμοπεταλιακά. Όταν αναδείχθηκε η παθολογία της αορτής με αξονική τομογραφία θώρακα ή υπερηχογράφημα καρδιάς η επέμβαση πραγματοποιήθηκε υπό αυτές τις συνθήκες, μετά την μεταφορά του ασθενή στο νοσοκομείο μας).

7.3.8 Συμπύκνωμα Ινωδογόνου.

Μετά την εξέταση ROTEM η δόση του συμπυκνώματος ινωδογόνου ήταν 30 mg/Kg Β.Σ του ασθενή με σκοπό να αυξηθεί το πλάτος της εξέτασης στο FIBTEM κατά 4-5 mm με βάση τον τύπο (Δόση Ινωδογόνου (gr)= Β.Σ x Επιθυμητή Διαφορά στο Πλάτος του Επάρματος FIBTEM/160).(Rahe-Meyer et al., 2009) Αν η αιμορραγία επέμενε τότε γινόταν επανάληψη της δόσης μετά από ελαστογραφική καθοδήγηση. Μερικές φορές γινόταν και εμπειρική χρήση του συμπυκνώματος, ειδικά σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε παρατεταμένους χρόνους καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Στόχος A5 FITEM>12 mm (15mm) και A5 EXTEM>30 mm.

7.3.9 Συμπύκνωμα Παραγόντων Προθρομβίνης.

Η χορήγηση γίνεται με βάση τα αποτελέσματα της ελαστογραφικής μελέτης. Έπρεπε να πληρούνταν τρία κριτήρια, ο ασθενής να αιμορραγεί, να έχουν αντιμετωπιστεί προηγούμενες σημαντικές ελλείψεις όπως η υπολειπόμενη δράση ηπαρίνης, η υπο-ινωδογοναιμία κ.α., και να υπάρχει παρατεταμένος χρόνος πήξης στον έλεγχο της εξωγενούς οδού. (CT EXTEM>80 sec).

7.3.10 Δεσμοπρεσσίνη

Η χρήση της δεσμοπρεσσίνης ήταν σποραδική. Αφορούσε ελάχιστα περιστατικά που είχαν φορτιστεί νωρίτερα με αντιαιμοπεταλιακά.

8. Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές υποβλήθηκαν σε έλεγχο κανονικότητας χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk. Παρουσιάζονται είτε ως μέσος όρος και τυπική απόκλιση είτε ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25%-75%). Οι διατακτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως αριθμοί επί τοις %. Για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή η δοκιμασία t-test ανεξάρτητων δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων. Για τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές η αντίστοιχη δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε ήταν η Mann-Whitney U test. Τα κατηγορικά δεδομένα αναλύθηκαν με την δοκιμασία Pearson Chi Square- χ^2 . Χρησιμοποιήθηκε επίσης δυαδική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (Binary Logistic Regression Analysis) για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ κλινικών μεταβλητών, της

καθοδηγούμενη από την ελαστογραφία μετάγγισης με την πιθανότητα επανεπέμβασης εντός 24 ωρών για διερεύνηση μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με το SPSS (Statistical Package for Social Sciences Version 28 for Microsoft Windows-προσωρινή άδεια).

9. Αποτελέσματα

9.1 Προεγχειρητικά Δεδομένα

Συνολικά καταγράφηκαν δεδομένα από 565 επεμβάσεις με καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Πραγματοποιήθηκαν τόσο προγραμματισμένες όσο και επείγουσες επεμβάσεις. Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών που τελικά συμπεριελήφθησαν στην μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Όπως διαπιστώνεται δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές που να αφορούν την προεγχειρητική κατάσταση την ηλικία, το φύλο καθώς και τις συννοσηρότητες μεταξύ των δύο ομάδων. Από τους 209 (37%) που υποβλήθηκαν σε ελαστογραφική μελέτη, τις περισσότερες φορές αυτή αφορούσε σε έλεγχο EXTEM, FIBTEM, ακόμα και πριν την αναστροφή με πρωταμίνη, με σκοπό μια πρώιμη εκτίμηση του επιπέδου του ινωδογόνου και της κατάστασης πολυμερισμού του, αλλά και αν υπάρχει και υπερενεργοποίηση της εξωγενούς οδού. Παρατηρούμε ότι οι περισσότερες εξετάσεις έγιναν σε επεμβάσεις στεφανιαίας παράκαμψης, που στην πλειοψηφία τους ήταν προγραμματισμένα περιστατικά, ενώ αμέσως μετά ακολουθούν περισσότερο περίπλοκες επεμβάσεις όπως οι μικτές -στα στεφανιαία μαζί με

χειρουργική βαλβίδας- και οι επείγουσες επεμβάσεις που αφορούν διαχωριστικά ανευρύσματα της ανιούσας αορτής.

Στον πίνακα 3 σε συνέχεια της καταγραφής των συννοσηροτήτων καταγράφεται η καρδιακή ανεπάρκεια με βάση το κλάσμα εξώθησης των ασθενών ανάμεσα στην δύο ομάδες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΒΑΣΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

	ROTEM (n=209)	Ελέγχου(n=356)	Τιμή p
Ηλικία (Ετη)	64.1+/-11	65.9+/-11.2	0.075
Άνδρες n (%)	161 (77)	265(74,4)	0.555
Hb (g/dl)	13.4+/-1.6	13.2 +/-1.6	0.139
PLTs (x10⁹ /L)	211.63+/-64.9	223.94+/-67.7	0.035
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.14+/-0.83	1.17+/-1	0.724
A.Y n(%)	114(54.5)	176(49,4)	0.278
Σ.Δ n(%)	81(38,8)	140(39,3)	0.964
Δυσλιπιδαιμία n(%)	40 (19.1)	72(20,2)	0.839
PCI n (%)	41(19,1)	76(21,3)	0.603
ΑΕΕ n (%)	8(3.8)	13(3.7)	1
Κ.Α n (%)	51(24,4)	70(19,7)	0.223
Υποθυρ/μός n (%)	11(5.3)	9(2.5)	0.144

Κ.Μ n (%)	17(8.1)	16(4.5)	0.111
ΧΝΑ n (%)	34(16.3)	55(15.4)	0.890
ΧΑΠ n(%)	19(9.1)	349.6)	0.975

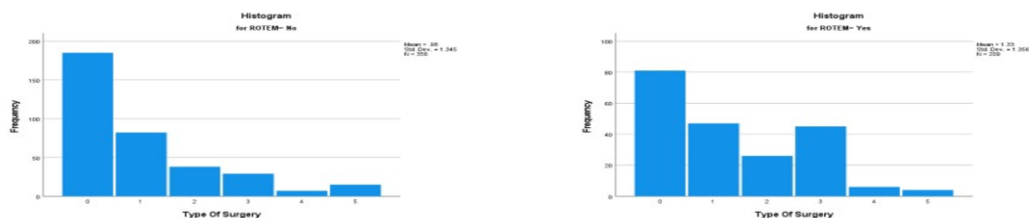
Πίνακας 3. Κλάσμα Εξώθησης Ανά Κατηγορία

		ROTEM-No	ROTEM-Yes	Total	
ΕF n (%)	>50%	284(79.8)	161(77)	445	0.228
	30-50%	64(18)	39(18.7)	103	0.058
	20-30%	8(2.2)	8(3.8)	16	0.956
	<20%	0	1(0.5)	1	
Σύνολο		356	209	565	

9.2 Διεγχειρητικά Δεδομένα

Οι πλειοψηφία των επεμβάσεων αφορούσε στεφανιαία χειρουργική, ακολουθούμενη από περισσότερο πολύπλοκές επεμβάσεις όπως επεμβάσεις σε καρδιακές βαλβίδες ταυτόχρονα με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και επεμβάσεις στην αορτή στην πλειοψηφία τους με χαρακτήρα επείγοντος (Σχήμα 10). Μεταξύ των ομάδων ελέγχου και παρέμβασης παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις πρώτες τέσσερις κατηγορίες επεμβάσεων, οι οποίες συνιστούν τόσο την πλειοψηφία αλλά και εκπροσωπούν την μεγαλύτερη βαρύτητα αυτών (Πίνακας 4).

Σχήμα 10. Συχνότητα Διενεργούμενης Εξέτασης Ανά Τύπο Επέμβαση



Πίνακας 4. Επεμβάσεις Ανά Κατηγορία Παρέμβασης

	ROTEM (n=209)	Ελέγχου(n=356)	Τιμή p
CABG	81 (38,8%)	185 (52%)	0.001
Valve	47(22,5%)	82(23%)	0.038
CABG+Valve	26 (12,4%)	38(10,7)	0.002
Aortic Dissection	45 (21,5%)	29(8.1%)	0.001
CABG+CAROTID	6 (2,9%)	7(2%)	0.569
OTHER	4 (1.9%)	14(3.9%)	0.856
TOTAL	209	356	

Σημαντικότερες διαφορές αφορούσαν επίσης την κατάσταση της επέμβασης αν δηλαδή ήταν προγραμματισμένη ή επείγουσα, με την πλειοψηφία των επειγουσών επεμβάσεων να ανήκουν στην ομάδα παρέμβασης (21.5% vs. 8.1, $p=0.001$ -Πίνακας 4) όπως και στον χρόνο της εξωσωματικής κυκλοφορίας και χρόνο ισχαιμίας που ήταν μεγαλύτεροι και οι δύο στην ομάδα παρέμβασης από ότι στην ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Διεγχειρητικά Δεδομένα

	ROTEM (n=209)	Ελέγχου(n=356)	Τιμή p	
Κατάσταση Επέμβασης	37/172	19/337	0.001	
(Επείγουσα/Προγραμματισμένη)				
Χρόνος Εξωσωματικής	125 (96-180)	102(77.25-129)	0.001	
Median(IQR)				
Χρόνος Ισχαιμίας Median(IQR)	75 (56-104.5)	58 (45-76.5)	0.001	
Υποθερμία (Όχι/Ναι)	149/60	308/48	0.001	
Θερμοκρασία				
	>34	152	307	0.002
	30-34	29	30	(-)
	26-30	8	5	(-)
	20-26	8	7	(-)
	<20	12	7	0.01
Διαφορά Αιμοσφαιρίνης (mg/dl)	4.18 +/-1.31	4 +/-1.22	0.157	
ACT Τέλος Εξωσωματικής	628 (557-719)	615 (550.75-698)	0.082	

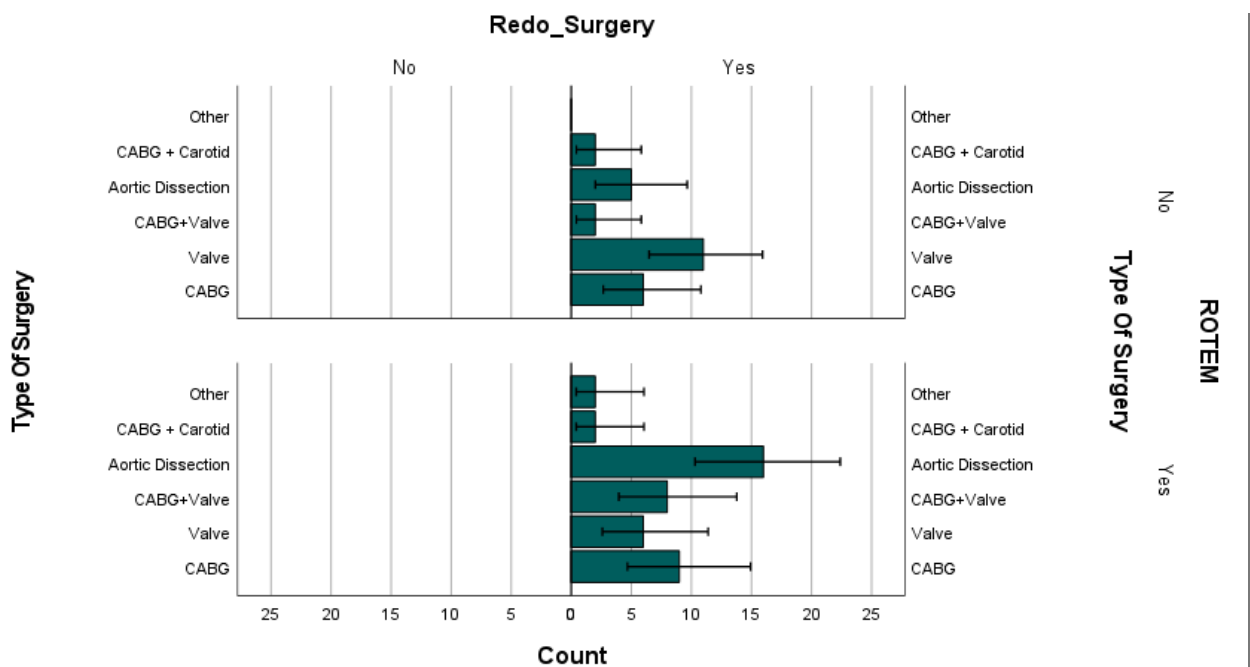
Διαφορές καταγράφηκαν και στις συχνότητες επανεπέμβασης τόσο ανά κατηγορία επέμβασης όσο και ανά κατηγορία παρέμβασης (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Συχνότητα Διενεργούμενης Εξέτασης Ανά Status Επέμβασης						
		ROTEM				
		No	Yes	Total		
Redo_Surgery	No	330	166	496		
	Yes	26	43	69		
Total		356	209	565		

		Type Of Surgery					
		CABG Count	Valve Count	CABG+Valve Count	Aortic Dissection Count	CABG + Carotid Count	Other Count
Redo_Surgery	No	251	112	54	53	9	17
	Yes	15	17	10	21	4	2

Παρακάτω παρουσιάζονται αυτά τα δεδομένα σε ένα συνδυαστικό διάγραμμα όπου φαίνεται καθαρά ότι ο αριθμός των διενεργούμενων ελαστογραφικών εξετάσεων ήταν μεγαλύτερος στα πολύπλοκες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε επείγουσες αλλά και σε τακτικές που υποβάλλονται σε χειρουργική επανα-διερεύνηση για μετεγχειρητική αιμορραγία (Σχήμα 11).

Σχήμα 11. Συχνότητα Διενεργούμενης Εξέτασης Ανά Τύπο Και Κατάσταση Επέμβασης



9.3 Δεδομένα Μετάγγισης

Παρακάτω παρουσιάζονται τα δεδομένα για την χρήση αίματος, παραγώγων και συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης κατά την διάρκεια νοσηλείας των παραπάνω ασθενών και για χρονικό διάστημα των επτά πρώτων ημερών. Ο έλεγχος κανονικότητας αυτών των μεταβλητών έδειξε ότι η κατανομή τους διαφέρει σημαντικά από αυτή της κανονικής όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Δεδομένα Μετάγγισης

	ROTEM (n=209)	Ελέγχου(n=356)	Τιμή p
RPCs (IQR)	3,5(2-5)	3 (2-4)	.068
FFP(IQR)	1.2 (0-2,4)	1.35 (0-2,7)	.047
Cryo(IQR)	0.2 (0-0.4)	0.4 (0-0.8)	.639
PLTs(IQR)	0.1 (0-0.2)	0.2 (0-0.4)	<.001
FC(IQR)	1,5 (0-3)	0.5 (0-1)	<.001
PCC(IQR)	1000(500-1500)	100(0-200)	<.001
TXA	1 (0)	0(0)	0.257

Οι διάμεσες τιμές για την χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων μεταξύ των δύο ομάδων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά παρά το γεγονός ότι η τιμή p ήταν κοντά στο επίπεδο του 0.05. [3 (2-5) vs. 3 (2-4), p=0.068]. Διαφορές παρατηρήθηκαν στην χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος

[1.2 (0-1) vs. 1.35 (0-2) $p=0.047$] αλλά και αιμοπεταλίων [0.1 (0) vs 0.2 (0) $p<0.001$] υπέρ της ομάδας παρέμβασης. Προς την ίδια κατεύθυνση ήταν και η χρήση συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης (ινωδογόνου [1.5 (0-3) vs. 0.5 (0-1) $p<0.001$] και παραγόντων προθρομβίνης [1000 (500-1500) vs. 100 (0-200) $p<0.001$]. Η χρήση τρανεξαμικού δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μιας και αποτελεί οριζόντια πρακτική με εξαίρεση τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

9.4 Μετεγχειρητικά Δεδομένα

Στο Πίνακα 6 παρουσιάζονται η παραμονή στην μονάδα εντατικής θεραπείας σε ημέρες, η παραμονή στο νοσοκομείο σε ημέρες, η διενέργεια επανεπέμβασης για μετεγχειρητικής αιμορραγίας εντός 24ώρου. Παρουσιάζεται επίσης μια δυαδική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης για την πιθανότητα επανεπέμβασης αναλύοντας τους περισσότερο επιβαρυντικούς παράγοντες για να συμβεί αυτό (Πίνακας 7). Στο παρακάτω μοντέλο υπολογίστηκαν μόνο τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις μεταβλητές εκείνες που παρέμειναν στατιστικά σημαντικές με τον πρόοδο δημιουργίας του. Παρά το γεγονός ότι στην μονοπαραγοντική ανάλυση κάποιοι από αυτούς έφταναν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, αυτή χάνονταν με την προσθήκη τους στο μοντέλο. Επίσης παρά το γεγονός ότι κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες έχουν βιολογική εξήγηση, δεν κατάφεραν να αποκτήσουν στατιστική σημαντικότητα.

Πίνακας 8. Μετεγχειρητικά Δεδομένα

	ROTEM (n=209)	Ελέγχου(n=356)	Τιμή p
ICU LOS Median- (IQR)	2 (1-3)	3 (1,5-5,5)	<0.001
Hospital LOS Median-(IQR)	15 (10-21)	17 (11-25)	0.101
Re-Thoracotomy n%	26 (4.6%)	43 (7.6%)	0.001

Πίνακα 9. Πολυπαραγοντικό Λογιστική Παλινδρόμηση Για Πιθανότητα Επανεπέμβασης (Odds Redo-Thoracotomy)

	Odds Ratio	Confidence (95%) Intervals	P value
Χρόνος Άρδευσης	2,76	2,59-2,92	<0,001
Υποθερμία	10,2	5,2-20,3	0,015
ROTEM (No)	8,34	4.73-14.7	0,02
Ηλικία	0.99	(-)	0,854
Φύλο	0,57	(-)	0,121
Κατάσταση Επέμβασης	0,8	(-)	0,63
Κρεατινίνη	0,82	(-)	0,429
Αιμοπετάλια	1	(-)	0.921

9. Συζήτηση

Η παρούσα αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η χρήση της ελαστογραφίας δεν άλλαξε σημαντικά τη συχνότητα χορήγησης ερυθρών [3 (2-5) vs. 3 (2-4), $p=0.068$] και κρυοκαθιζήματος [0.2 (0) vs. 0.4 (0), $p=0.639$]. Παρατηρήθηκε οριακή διαφορά στη χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος [1.2 (0-1) vs. 1.35 (0-2), $p=0.047$], αλλά σημαντική διαφορά στη χρήση αιμοπεταλίων [0.1 (0) vs 0.2 (0) $p<0.001$] μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην χρήση ινωδογόνου [1.5 (0-3) vs. 0.5 (0-1) $p<0.001$], συμπυκνώματος προαγόντων προθρομβίνης [1000 (500-1500) vs. 100 (0-200) $p<0.001$], στο ποσοστό επανεπέμβασης για διερεύνηση μετεγχειρητικής αιμορραγίας [26 (4.6%) vs. 43 (7.6%) $p=0.001$] και στην παραμονή στην ΜΕΘ [2 (1-3) vs 3 (1.5-5.5) $p<0.001$]. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [15 (10-21) vs 17 (11-25) $p=0.101$] μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη χρήση συμπυκνωμένων ερυθρών. Αυτό μπορεί να εξηγείται από διάφορους παράγοντες όπως ο σημαντικός αριθμός επενεπεμβάσεων, οι διαφορές στις πρακτικές μετάγγισης μεταξύ των ιατρών, η μη πιστή τήρηση του πρωτοκόλλου, η χρήση ή μη συσκευών κυτταρικής διάσωσης, η εμπλοκή πολλών ιατρών στην φροντίδα του ασθενή, ειδικά σε αυτούς που παρέμεναν για μεγάλο χρονικό διάστημα στην ΜΕΘ και το νοσοκομείο, οι διαφορές στην χειρουργική τεχνική και στην περιεγχειρητική χειρουργική

αιμόσταση.(McQuilten et al., 2014) Το γεγονός όμως ότι η ομάδα παρέμβασης είναι μικρότερη σε μέγεθος μπορεί να αναδείξει διαφορές στο μέλλον με την πιο συμπαγή χρήση των παραπάνω οδηγιών. Η μελέτη μας επιβεβαίωσε τη χρησιμότητα της θρομβοελαστομετρίας και άλλων στοχοκατευθυνόμενων μεθόδων (θρομβοελαστογραφία, δοκιμασίες συγκολλητικότητας αιμοπεταλίων-αγρεγομετρία) που αφορούν ταυτόχρονα και άλλες πτυχές του αιμοστατικού μηχανισμού ενισχύουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία που συστήνει ευρεία χρήση.

Η μελέτη σταθμός που κατέγραψε έστω με αναδρομικό τρόπο την κλινική χρησιμότητα του ROTEM και πρότεινε ένα συγκεκριμένο αλγόριθμο για την διαγνωστική προσπέλαση της διάχυτης μικρο-αγγειακής μη-χειρουργικής αιμορραγίας ήταν αυτή του Gorlinger το 2011 (Klaus Gorlinger, 2011), η οποία κατέγραψε την επίπτωση της μετάγγισης σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά, τόσο συνολικά όσο και επιμερίζοντας την χρήση των αλλογενών προϊόντων αίματος. Τα ευρήματα ήταν εντυπωσιακά στην μείωση των μεταγγίσεων, στην χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων και κυρίως του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, αλλά, αντίθετα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων που χορηγήθηκαν τουναντίον παρατηρήθηκε αύξηση. Η εξήγηση που δόθηκε γι' αυτό ήταν ότι με την πάροδο του χρόνου και παρά την εγκατάσταση και χρήση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου που βασίζεται σε ελαστογραφικά δεδομένα και χρήση συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης ως αρχική προσέγγιση στον ασθενή που αιμορραγεί, ο πληθυσμός των ασθενών που προέρχονταν για χειρουργική επέμβαση ήταν μεγαλύτερο σε

ηλικία, με περισσότερες συννοσηρότητες και συχνότερη χρήση κυρίως αντιαιμοπεταλικάκων φαρμάκων. αιμορραγεί, ο πληθυσμός των ασθενών που προέρχονταν για χειρουργική επέμβαση ήταν μεγαλύτερο σε ηλικία, με περισσότερες συννοσηρότητες και συχνότερη χρήση κυρίως αντιαιμοπεταλικάκων φαρμάκων.

Τόσο πριν από την παρούσα αναδρομική μελέτη αλλά και για το μισό σχεδόν της δεκαετίας του 2010 έγινε πολλές ερευνητικές προσπάθειες για να τεκμηριωθεί η προβλεπτική αξία της ελαστομετρίας στην μετεγχειρητική αιμορραγία μετά από μια καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ήδη από το 2008 σε μελέτη των Reinhofer και συν. (Reinhofer, 2008)_αναλύθηκαν δεδομένα από 150 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση, με προοπτικό τρόπο. Η μελέτη αυτή συνέκρινε παραμέτρους του ROTEM όπως το CFT στο EXTEM και το MCF στο FIBTEM σε σχέση με τις κλασσικές αιματολογικές εξετάσεις (PT, aPTT) για το αν οι ασθενείς θα εμφανίσουν μετεγχειρητικά περισσότερα από 600 ml αίματος στο σύστημα συλλογής-παροχέτευσης του μεσοθωρακίου (chest drainage output-CTO). Παρά το γεγονός ότι η θετική προγνωστική αξία και ευαισθησία για το CFT στο EXTEM ήταν 71% και 94% και για το MCF στο FIBTEM 73% και 95% αντίστοιχα και σαφώς μεγαλύτερη από του aPPT (56%/72%) και PT (43%/51%) οι συγγραφείς ανέφεραν ότι δεν μπορεί μάλλον δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διαλογής σε ευρεία κλίμακα εξαιτίας της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας του. Την ίδια χρονιά και με παρόμοια λογική, μια τυχαιοποιημένη μελέτη (Snircova, 2008) προσπάθησε να τεκμηριώσει την επίδραση στην κλινική πορεία των

ασθενών με κανόνες μετάγγισης και παραμονής στην ΜΕΘ, της υπερινωδόλυσης όπως αυτή ανιχνεύεται με την θρομβοελαστομετρία. Χρησιμοποιήθηκε η παράμετρος ML%- maximum Lysis, δηλαδή το ποσοστό λύσης του θρόμβου στα 60 λεπτά (Snircova, 2008). Ουσιαστικά δηλαδή μετρήθηκε το μέγιστο πλάτος της μελέτης στο τέλος και η διαφορά του από το μέγιστο πλάτος εκφράστηκε ως ποσοστό το οποίο δεν πρέπει να ξεπερνά το 15%. Εξήντα πέντε ασθενείς χωρίστηκαν να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση είτε με την κλασσική πρακτική εκείνης της εποχής, είτε χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία (off-pump) είτε με τροποποιημένη εξωσωματική κυκλοφορία που αφορούσε την επικάλυψη των κυκλωμάτων με συγκεκριμένες ουσίες που δεν ευοδωθούν την υπερ-ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερινωδόλυσης έφτανε μέχρι και το 52% στην ομάδα ελέγχου, δεν παρατηρήθηκε σημαντική τάση προς αιμορραγία σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Δεν βρέθηκε λοιπόν συσχέτιση μεταξύ της ινωδολυτικής δραστηριότητας και της μετεγχειρητικής απώλειας αίματος με πιθανότερη εξήγηση την αυτόματη λύση της μετά το χειρουργείο και σχεδόν εξαφάνιση της το πρώτο 24ωρο.

Το 2012 οι Ogawa και συν. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των ελαστογραφικών παραμέτρων με τα κλασσικά τεστ πηκτικότητας στην ανίχνευση των αλλαγών στην πήξη που επάγονται από την αιμοαραίωση στην εξωσωματική κυκλοφορία (Ogawa et al., 2012). Μελετήθηκαν προοπτικά 26 ασθενείς. Το μέγιστο πλάτος του θρόμβου στα 10 λεπτά από την έναρξη της

μέτρησης στην δοκιμασία FIBTEM (A10-FIBTEM) είχε εξαιρετική συσχέτιση με επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα κάτω από 200 mg/dl που θεωρείται ως η τιμή κατώφλι για την έναρξη χορήγησης του. Αυτό που επίσης παρατηρήθηκε ήταν ότι οι ελαστογραφικές μετρήσεις επηρεάζονταν προοδευτικά από τον βαθμό της αραιώσης του αίματος και την απώλεια του και αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η ιξωδοελαστικότητα, η μηχανική συνοχή του θρόμβου ή αλλιώς αντίσταση στον εφελκυσμό, εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τον πολυμερισμό της ινικής. Αυτός δεν πραγματοποιείται όταν εκλείπει το βασικό συστατικό για την δημιουργία της. Με βάση τα παραπάνω το FIBTEM θα μπορούσε να είναι μια εξέταση οδηγός για την έναρξη χορήγησης. Οι Lee και συν. το 2012 μελέτησαν την προβλεπτική αξία της ελαστογραφίας στην μετεγχειρητική αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση σε 321 ασθενείς (Lee et al., 2012). Η μελέτη αφορούσε την δημιουργία δύο στατιστικών μοντέλων για την πρόβλεψη της μετεγχειρητικής αποβολής αίματος από τους σωλήνες θωρακικής παροχέτευσης. Το πρώτο εμπεριείχε τους κλασσικούς κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες για μείζονα μετεγχειρητική αιμορραγία, όπως το υψηλό κινδύνου χειρουργείο (ανακατασκευή τόξου, Bentall διαδικασία, χειρουργείο που αφορούσε βαλβίδα και αορτο-στεφανιαία παράκαμψη), η λήψη αντιαιμοπεταλικών έως και 5 ημέρες πριν το χειρουργείο (ασπιρίνη, αναστολείς υποδοχέων IIb/IIIa), η παρατεταμένη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας (περισσότερο από 245 λεπτά), και ο χαμηλός αιματοκρίτης με την άφιξη στην ΜΕΘ, το υψηλό INR (>1.7 sec). Το δεύτερο στατιστικό μοντέλο που

δημιούργησαν συμπεριελάμβανε εκτός των παραπάνω και επιπλέον παραμέτρους από την ελαστογραφική μελέτη μετά την εξωσωματική κυκλοφορία όπως CT-INTEM (sec) και ALP-FIBTEM (degrees). Αυτό που διαπιστώθηκε ήταν ότι η προσθήκη των παραμέτρων από το ROTEM δεν προσέθετε στην προβλεπτική αξία του πρώτου μοντέλου για διαφορετικά καταληκτικά σημεία όπως είναι η ποσότητα αίματος στο σύστημα συλλογής τόσο στα 600 ml όσο και στα 900 ml) (Lee et al., 2012)). Οι περιορισμοί της μελέτης θα μπορούσαν να είναι ότι πρόκειται για μελέτη από ένα κέντρο, ότι η μικρή μετεγχειρητική αιμορραγία θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως και το ότι τα αποτελέσματα του ROTEM δεν ήταν γνωστά στους θεράποντες ιατρούς πράγμα που θα μπορούσε να τροποποιήσει την πρακτική τους ως προς την περεταίρω ενίσχυση του πηκτικού μηχανισμού.

Το 2013, οι Petricevic και συν. (Petricevic et al., 2013) κατέγραψαν δεδομένα με προοπτικά τρόπο από 148 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν «αιμορραγούντες» με βάση μια κοινά αποδεκτή τιμή μετεγχειρητικής συλλογής αίματος από τις θωρακικές παροχетеύσεις παρά το γεγονός ότι η παραπάνω μεταβλητή είναι συνεχής και δε θα έπρεπε να αντιμετωπίζεται έτσι, γεγονός που αποτελεί και μια από τις αδυναμίες της μελέτης. Οι ασθενείς που εμφάνιζαν την υπό διερεύνηση λοιπόν έκβαση είχαν σημαντικά μικρότερη παράμετρο MCF τόσο στο EXTEM όσο και στο INTEM και το FIBTEM μετά την χορήγηση της πρωταμίνης. Για την ακρίβεια οι μετρήσεις που έγιναν μετά την αναστροφή με πρωταμίνη είχαν και την μεγαλύτερη προβλεπτική αξία. Στις αδυναμίες

της μελέτης ανήκει επίσης το γεγονός ότι η αιμοστατική θεραπεία που τελικά εφαρμόστηκε σε κάθε ασθενή, έγινε με κλινικά κριτήρια από τους θεράποντες ιατρούς πράγμα που θα μπορούσε να αυξήσει τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης. Το ότι η χειρουργική ομάδα ήταν τυφλοποιημένη ως προς τα αποτελέσματα του ROTEM ήταν στα δυνατά σημεία της μελέτης. Το 2014 οι Gronchi και συν. ανέλυσαν τα αποτελέσματα ROTEM σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης από 20 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς (Gronchi et al., 2014). Ο σκοπός ήταν να επικυρωθούν οι παραπάνω δοκιμασίες σε περιβάλλον με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις ηπαρίνης όπως κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Το κέρδος από την μελέτη είναι ότι τόσο το HEPTEM όσο και το EXTEM είναι έγκυρες εξετάσεις και μπορούν να πραγματοποιηθούν ακόμα και πριν την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης. Αυτό δίνει σημαντικό χρονικό πλεονέκτημα στους θεράποντες ιατρούς να ξεκινήσουν την προετοιμασία για πιθανές αιμοστατικές παρεμβάσεις ακόμα και πριν την χορήγησή πρωταμίνης. Αρκετές από τις επόμενες μελέτες που δημοσιεύτηκαν αφορούσαν αναδρομική καταγραφή της αποτελεσματικότητας της ελαστογραφίας, πριν και μετά την χρήση της, στα πλαίσια ενός δομημένου πρωτόκολλου αντιμετώπισης των διαταραχών πήξης κομμάτι του οποίου ήταν η μέθοδος. Ο σχεδιασμός ήταν παρόμοιος και αφορούσε την σύγκριση των εκβάσεων των ασθενών σε δύο διακριτές χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά την εγκατάσταση πρωτοκόλλου μετάγγισης βασισμένο στην ελαστογραφία.

Το 2016 οι Karakouti και συν. παρουσίασαν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Karkouti et al., 2016). Αφορούσε 7402 ασθενείς από δώδεκα νοσοκομεία τα οποία προοδευτικά θα ενέτασσαν στην κλινική τους πρακτική την ελαστογραφία ως ενσωματωμένο κομμάτι ενός ολοκληρωμένου αλγόριθμου μετάγγισης. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δε προχωρημένες στατιστικές τεχνικές για πιθανά σφάλματα από αυτόν, όπως η αρνητική κατανομή κατά Poisson για να αξιολογηθεί η ύπαρξη πιθανής υπερδιασποράς δεδομένων. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν για τα συμπυκνωμένα ερυθρά (RR 0.91; 95% CI 0.85–0.98; P=0.02) τα αιμοπετάλια (RR 0.77; 95% CI 0.68–0.87; P<0.001), και τις περιπτώσεις μείζονας αιμορραγίας (RR 0.83; 95% CI 0.72–0.94; P=0.004). Δεν τεκμηριώθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές για τα παράγωγα αίματος και μείζονες επιπλοκές. Παρόμοιας λογικής μελέτης αλλά με αναδρομικό χαρακτήρα και την συνδυασμένη χρήση αγγρεγομετρίας μαζί με συμπυκνώματα παραγόντων πήξης για την αντιμετώπιση των αιμοστατικών διαταραχών, ήταν αυτή των Trevisan και συν. (Trevisan, 2016). Αναλύθηκαν δεδομένα από 768 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν σε ποσοστό 50,7% πριν την χρήση ελαστογραφίας. Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς χρειάστηκαν μετάγγιση με ερυθρά τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά (100 vs. 197; P<0.001) και κατά την παραμονή στην ΜΕΘ (134 vs. 221; P<0.001). Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών έλαβαν συμπύκνωμα παραγόντων προθρομβίνης (31 vs. 16; P<0.05) και ινωδογόνου (36 vs. 13; P<0.001). Σημαντικά μειώθηκε

και η παραμονή στην ΜΕΘ στην ομάδα παρέμβασης (81.5% vs. 71.5%; $P < 0.001$).

για παραμονή λιγότερο από 48 ώρες). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην χρήση πλάσματος και αιμοπεταλίων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα μέχρι τώρα δημοσιευμένα στοιχεία. Η πιθανή εξήγηση αφορά την χρήση των ήδη εγκατεστημένων πρωτοκόλλων ROTEM με μη οργανωμένο τρόπο. Οι Mehaffey και συν. διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης ROTEM και βελτιωμένου κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας στην επίπτωση των περιεγχειρητικών μεταγγίσεων (Mehaffey et al., 2017). Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση των ποσοστών των ασθενών που έλαβαν αίμα ή /και παράγωγα. Συγκεκριμένα, οι συγγραφείς ανέφεραν μείωση στα συμπυκνωμένα ερυθρά τόσο διεγχειρητικά (17.9% vs. 11.28%; $p < 0.01$) όσο και μετεγχειρητικά (38.3% vs. 23.5%; $p < 0.02$). Δεν υπήρξε καμία διαφορά στην χρήση κρουκαθιζήματος. Ο μέσος κατώτερος αιματοκρίτης ήταν σημαντικά καλύτερος στην ομάδα παρέμβασης. Το ίδιο ήταν και η πρώτη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης αλλά και η τιμή αυτής κατά την έξοδο από την ΜΕΘ (28.1 vs. 29.1; $p < 0.001$). Στατιστικά σημαντική ήταν και μείωση των επανεπεμβάσεων ($p < 0.003$).

Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη (Kuiper et al., 2019) που ανέλυσε δεδομένα από 354 ασθενείς ανέφερε ότι η χρήση ROTEM οδήγησε σε μικρότερη απώλεια αίματος, λιγότερη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος αλλά όχι σε αυτή των αιμοπεταλίων. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην χρήση συμπυκνώματος ινωδογόνου ενώ δεν

χρησιμοποιήθηκε προθρομβινικό συμπύκνωμα παραγόντων πήξης, ενώ η χρήση τρανεξαμικού αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Επίσης, πρόσφατα διερευνήθηκε η επίδραση του πολυμερισμού ινικής στον όγκο μετάγγισης, την θνητότητα και άλλες αιμορραγικές επιπλοκές σε 376 ασθενείς (Kikura, Suzuki, Sato, Uraoka, & Kawashima, 2021). Ο συνολικός όγκος μετάγγισης ήταν μικρότερος (2720 ± 1282 vs. 2034 ± 1330 , $p < 0.0001$), η διαφορά όμως στην θνητότητα δεν ήταν σημαντική (3.2 % vs. 1.0 %, $p = 0.16$) ούτε εκείνες της επανεπέμβασης (4.8 % vs. 2.6 %, $p = 0.28$) και της μείζονος αιμορραγίας (17.3 % vs. 13.0 %, $p = 0.31$). Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα και άλλα από άλλες μετα-αναλύσεις, χρήση ρουτίνας των ιξοδοελαστικών μεθόδων δεν συνιστάται διότι δεν βελτιώνουν σημαντικά την θνητότητα και άλλα κλινικά αποτελέσματα εκτός από την μετάγγιση αίματος. Ανάφεραν επίσης ότι η ηλικία, η παρατεταμένη εξωσωματική κυκλοφορία και η τοποθέτηση ενδοαρτικού ασκού επηρεάζουν σημαντικά τις παραπάνω παραμέτρους κάνοντας περίπλοκη την επιμέρους εκτίμηση στο κλινικό αποτέλεσμα. Η αναδρομική φύση της μελέτης και το ότι προέρχεται από ένα κέντρο περιορίζουν την δυνατότητα για γενίκευση των συμπερασμάτων. Στα μειονεκτήματα επίσης αναφέρεται ότι η δυσινοδωγοναίμια, όπως ανιχνεύτηκε από την ελαστογραφία, χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο για την έναρξη μετάγγισης. Θα μπορούσαν έτσι να είχαν αποφευχθεί μη απαραίτητες μεταγγίσεις αν η απόφαση γίνονταν με κλινικά κριτήρια και όχι το αντίθετο. Τέλος, μια μετα-ανάλυση από τους Li και συν. με 15320 ασθενείς ανέφερε ότι η

χρήση ελαστογραφίας ελάττωσε τη συχνότητα μετάγγισης ερυθρών, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η μετα-ανάλυση των Meco και συν. (Meco et al., 2020), εκτός από τη μετάγγιση αιμοπεταλίων η οποία δεν μειώθηκε.

Συμπερασματικά, η χρήση της θρομβοελαστομετρίας φαίνεται να είναι πολύτιμη και πλέον καλά τεκμηριωμένη. Τα οφέλη προς τους ασθενείς είναι πολλαπλά, με σημαντικότερο την πρόληψη των άσκοπων μεταγγίσεων. Η παρούσα μελέτη συμβάλλει στην αύξηση των δεδομένων που αποδεικνύουν ότι οι ιξωδοελαστικές μέθοδοι είναι αποτελεσματικές στην μείωση των αλλογενών προϊόντων αίματος, στην μετεγχειρητική αιμορραγία 12-24 ώρες μετεγχειρητικά και στην ανάγκη για επαναδιάνοιξη που δεν σχετίζεται με χειρουργική αιμορραγία. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα με άριστα σχεδιασμένες μελέτες που να αξιολογούν την θνητότητα ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο και την επίδραση των ιξωδοελαστικών μεθόδων σε αυτήν και μελέτες που θα λαμβάνουν υπόψη γνωστούς συγχρητικούς παράγοντες, όπως ο παιδιατρικός πληθυσμός ή οι επεμβάσεις που πραγματοποιούνται με υποθερμία.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει κάποιες διαφορές σε σχέση με τις παραπάνω. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ως εύρημα τη μείωση την χορήγησης ερυθρών, το οποίο δεν διαπιστώθηκε από τα δικά μας δεδομένα. Αντίθετα, η μείωση της χορήγησης πλάσματος συμφωνεί με τα περισσότερα διεθνή δεδομένα. Η χρήση των αιμοπεταλίων

παρουσιάζει διακύμανση που πιθανώς να οφείλεται στις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στα διάφορα κέντρα (αγγρεγομετρία) αλλά και στις κλινικές συνθήκες (διακοπή ή όχι των αντι-αιμοπεταλιακών, φόρτιση με αυτά τα φάρμακα σε περιπτώσεις επειγόντων). Η χρήση συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης αυξάνεται γεγονός που παρατηρήθηκε τόσο στην δική μας όσο και στις περισσότερες μελέτες που επέλεξαν να χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα ως πρώτη γραμμή. Σημαντικά οφέλη παρατηρήθηκαν ειδικά στην αποφυγή των επανεπεμβάσεων και στην παραμονή στην ΜΕΘ. Αλλά όχι στη συνολική παραμονή στο νοσοκομείο.

Πέραν των γνωστών περιορισμών των αναδρομικών μελετών, στην παρούσα μελέτη κατέστη δυνατόν να καταγραφούν στοιχεία που να αναφέρονται στην θνητότητα αλλά και στα πιθανά οικονομικά οφέλη αυτών των παρεμβάσεων όπως καταγράφεται εκτεταμένα στην βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά, η επίδραση στην θνητότητα αμφισβητείται από πολλούς ερευνητές, οι οποίοι θεωρούν ότι είναι πολλοί περισσότεροι παράγοντες που την επηρεάζουν από ότι μόνο η αλλαγή στον τρόπο αντιμετώπισης της αιμορραγίας και της χρήσης αίματος και παραγώγων, παρά το γεγονός ότι η μετάγγιση έχει αποδεδειγμένα επίδραση στην μακροχρόνια θνητότητα (Vlot et al., 2019). Πιθανές εξηγήσεις είναι η σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των χειρουργικών ομάδων, όσων αφορά την αυστηρή τήρηση των προβλεπόμενων τιμών κατωφλίων για ενεργοποίηση ενός πρωτοκόλλου μετάγγισης, η δυναμική της κλινικής κατάστασης, ειδικά όταν μια αιμορραγία εξελίσσεται γρήγορα, και ο τρόπος αντιμετώπισης που μπορεί να βασίζεται στην κλινική εμπειρία ή/και στις

προτιμήσεις των θεραπόντων ιατρών. Η διαφοροποίηση στο κλινικό έργο μπορεί να παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Με άλλα λόγια η επιμέρους ανάλυση του κλινικού έργου (αριθμός, είδος χειρουργείων, τακτικά ή επείγοντα, χειρουργεία μεγαλύτερης βαρύτητας, χειρουργεία τις νυκτερινές ώρες ή/και αργίες) ανά χειρουργική ομάδα (συνδυασμός χειρουργού-αναισθησιολόγου) ίσως καταδείξει διαφορές στην χρήση αίματος, παραγόντων συμπυκνωμάτων και άλλων (βαζοπρεσσίνη, κυτταρική διάσωση) και πιθανώς να εξηγηθούν τα παραπάνω αποτελέσματα υπό το πρίσμα της εργασιακής εμπειρίας των συμμετεχόντων. Σε κάθε περίπτωση, παρατηρείται σημαντική αυξητική τάση στην χρήση κυρίως παραγώγων και έχει απομυθοποιηθεί» η χρήση τους διότι η ελαστογραφία συμβάλλει στην γρήγορη αποσαφήνιση της κατάστασης στην κατανόηση της αιτίας του προβλήματος

10. Συμπεράσματα

Η παρούσα αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η χρήση της ελαστογραφίας δεν άλλαξε σημαντικά τη συχνότητα χορήγησης ερυθρών. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε διαφορά στη χρήση αιμοπεταλίων, ινωδογόνου και συμπυκνώματος προαγόντων προθρομβίνης, αλλά και στο ποσοστό επανεπέμβασης και στη διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ.

Βιβλιογραφία

1. Πολίτη, Μ. 2015. Αιμοπετάλια. Πήξη Του Αίματος. Αιμόσταση. [Κεφάλαιο Συγγράμματος]. Στο Λουκόπουλος, Δ., Μαριάννα, Π. 2015. Μαθήματα αιματολογίας, Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ. 17. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3087>
2. Μαρίνος Θωμάς. Η μηχανή της Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης. Βασικές Αρχές. (Κατόπιν Αδείας)
3. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1342-51.
4. Alexander Hincker, J. F., Robert N Sladen and Gebhard Wagener. (2014). Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Critical Care Forum*, 18, 549-557.
5. Davenport, R., Manson, J., De'Ath, H., Platton, S., Coates, A., Allard, S., Brohi, K. (2011). Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*, 39(12), 2652-2658. doi:10.1097/CCM.0b013e3182281af5
6. Gorlinger, K. (2011). First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery. A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Anesthesiology*, 115(6), 1179-1191.
7. Görlinger, K., Dirkmann, D., & Hanke, A. A. (2016). Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). 267-298. doi:10.1007/978-3-319-28308-1_18
8. Gorlinger, K., Perez-Ferrer, A., Dirkmann, D., Saner, F., Maegele, M., Calatayud, A. A. P., & Kim, T. Y. (2019). The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*, 72(4), 297-322. doi:10.4097/kja.19169
9. Gronchi, F., Perret, A., Ferrari, E., Marcucci, C. M., Fleche, J., Crosset, M., . . . Marcucci, C. (2014). Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass: A prospective, observational in-vivo study. *Eur J Anaesthesiol*, 31(2), 68-75. doi:10.1097/EJA.0b013e328363171a
10. Halter, J. (2005). Evidence of Systemic Cytokine Release in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Extracorporeal Technology*, 37, 272-277.
11. Hofer, J., Fries, D., Solomon, C., Velik-Salchner, C., & Ausserer, J. (2016). A Snapshot of Coagulopathy After Cardiopulmonary Bypass. *Clin Appl Thromb Hemost*, 22(6), 505-511. doi:10.1177/1076029616651146

12. Karkouti, K., Callum, J., Wijeyesundera, D. N., Rao, V., Crowther, M., Grocott, H. P., Investigators, T. (2016). Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*, *134*(16), 1152-1162. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023956
13. Kefalogianni, R., Kamani, F., Gaspar, M., Aw, T. C., Donovan, J., Laffan, M., Arachchilage, D. J. (2022). Complement activation during cardiopulmonary bypass and association with clinical outcomes. *EJHaem*, *3*(1), 86-96. doi:10.1002/jha2.371
14. Kikura, M., Suzuki, Y., Sato, T., Uraoka, M., & Kawashima, S. (2021). Effect of an assessment of fibrin-based rotational thromboelastometry on blood transfusion and clinical outcomes in cardiovascular surgery: A cohort study. *Transfus Apher Sci*, *60*(6), 103202. doi:10.1016/j.transci.2021.103202
15. Kuiper, G., van Egmond, L. T., Henskens, Y. M. C., Roekaerts, P. M., Maessen, J. G., Ten Cate, H., Lance, M. D. (2019). Shifts of Transfusion Demand in Cardiac Surgery After Implementation of Rotational Thromboelastometry-Guided Transfusion Protocols: Analysis of the HEROES-CS (HEmostasis Registry of patiEntS in Cardiac Surgery) Observational, Prospective Open Cohort Database. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *33*(2), 307-317. doi:10.1053/j.jvca.2018.08.203
16. Lee, G. C., Kicza, A. M., Liu, K. Y., Nyman, C. B., Kaufman, R. M., & Body, S. C. (2012). Does rotational thromboelastometry (ROTEM) improve prediction of bleeding after cardiac surgery? *Anesth Analg*, *115*(3), 499-506. doi:10.1213/ANE.0b013e31825e7c39
17. Leemann, H., Lustenberger, T., Talving, P., Kobayashi, L., Bukur, M., Brenni, M., Keel, M. J. (2010). The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion. *J Trauma*, *69*(6), 1403-1408; discussion 1408-1409. doi:10.1097/TA.0b013e3181faaa25
18. Li, C., Zhao, Q., Yang, K., Jiang, L., & Yu, J. (2019). Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis*, *11*(4), 1170-1181. doi:10.21037/jtd.2019.04.39
19. Meco, M., Montisci, A., Giustiniano, E., Greco, M., Pappalardo, F., Mammana, L., Albano, G. (2020). Viscoelastic Blood Tests Use in Adult Cardiac Surgery: Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *34*(1), 119-127. doi:10.1053/j.jvca.2019.06.030
20. Mehaffey, J. H., Schubert, S. A., Gelvin, M. G., Charles, E. J., Hawkins, R. B., Johnston, L. E., Yarboro, L. T. (2017). A New Intraoperative Protocol for Reducing Perioperative Transfusions in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, *104*(1), 176-181. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.032

21. O'Carroll-Kuehn, B. U., & Meeran, H. (2007). Management of coagulation during cardiopulmonary bypass. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 7(6), 195-198. doi:10.1093/bjaceaccp/mkm036
22. Ogawa, S., Szlam, F., Chen, E. P., Nishimura, T., Kim, H., Roback, J. D., Tanaka, K. A. (2012). A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion*, 52(1), 14-22. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03241.x
23. Petricevic, M., Biocina, B., Milicic, D., Konosic, S., Svetina, L., Lekic, A., Gasparovic, H. (2013). Bleeding risk assessment using whole blood impedance aggregometry and rotational thromboelastometry in patients following cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis*, 36(4), 514-526. doi:10.1007/s11239-013-0868-1
24. Reinhofer, M. (2008). The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 19(3), 212-219.
25. Rourke, C., Curry, N., Khan, S., Taylor, R., Raza, I., Davenport, R., Brohi, K. (2012). Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*, 10(7), 1342-1351. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x
26. Sarkar, M., & Prabhu, V. (2017). Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth*, 61(9), 760-767. doi:10.4103/ija.IJA_379_17
27. Sellke, F. W. (1999). Vascular changes after cardiopulmonary bypass and ischemic cardiac arrest: roles of nitric oxide synthase and cyclooxygenase. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32: 1345-1352, 1345-1352.
28. Sniecinski, R. M., Bennett-Guerrero, E., & Shore-Lesserson, L. (2019). Anticoagulation Management and Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass: A Survey of Society of Cardiovascular Anesthesiologists Members. *Anesth Analg*, 129(2), e41-e44. doi:10.1213/ANE.0000000000003981
29. Sniecinski, R. M., & Chandler, W. L. (2011). Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 113(6), 1319-1333. doi:10.1213/ANE.0b013e3182354b7e
30. Snircova, J. (2008). No Real Impact of Fibrinolysis Detected by Thromboelastography and D-Dimers. A Prospective, Randomized Study. *International Heart Journal*(45), 25-38.
31. Trevisan, D. (2016). Point-of-care-based protocol with first-line therapy with coagulation factor concentrates is associated with decrease allogenic blood transfusion and costs in cardiovascular surgery: an Italian single-center experience. *Minerva Anestesiologica*, 82(10), 1077-1088.

32. Vlot, E. A., Verwijmeren, L., van de Garde, E. M. W., Kloppenburg, G. T. L., van Dongen, E. P. A., & Noordzij, P. G. (2019). Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*, *19*(1), 65. doi:10.1186/s12871-019-0738-2
33. Yavari, M., & Becker, R. C. (2009). Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass. *J Thromb Thrombolysis*, *27*(1), 95-104. doi:10.1007/s11239-007-0187-5
34. Yuan, S. M. (2014). Postperfusion lung syndrome: physiopathology and therapeutic options. *Rev BrasCir Cardiovasc*, *29*(3), 414-425. doi:10.5935/1678-9741.20140071

