Atatürk Üniversitesi
Tıp Bülteni
24, (4) 871- 886, 1992

YÜKSEK DOZ APROTİNİN'İN AÇIK KALP OPERASYONU GEÇİREN HASTALARDA KAN KAYBI VE HEMOSTAZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. İbrahim YEKELER(x)
Dr. Mustafa ABANOZ (xx)
Dr. Ahmet BAŞOĞLU(xxx)
Dr.Hikmet KOÇAK (xxx)
Dr. Mustafa PAÇ (xxxx)

ÖZET :

Bir proteaz inhibitörü olan Aprotinin, koroner bypass cerrahisi geçiren hastalara yaklaşık 800 mg verilerek, kan kaybı ve hemostatik etkileri araştırıldı. Aprotinin alan grup I'de (n:10), preoperatif sternotomiye kadar 280 mg ve operasyon süresince saate 70 mg IV Aprotinin infüze edildi ve 280 mg'da prime solüsyonuna katıldı. Grup II'deki hastalar (n: 10) kontrol grubu olarak alındı ve Aprotinin verilmedi. Grup I'de postop. 12. ve 24. Saatlerdeki kan drenajları, grup II'ye göre çok anlamlı azalma gösterdi (340±117.2, 641±212.8, $p<0.01$, 151±47.7, 404±259.5, $p<0.001$). Total kan drenajları da grup I'de, grup II'ye göre çok anlamlı olarak azalma gösterdi. 616±152.3, 1068±416, $p<0.001$). Trombosit sayısı Ekstra Korporeal Dolaşım (EKD) sırasında grup II'de anlamlı olarak grup I'den düşüktü ($P<0.05$) ve postop. 1. saatte her iki grupta preop. seviyelerine göre düşük ($p>0.05$) olan trombosit sayıları postop. 24. saatlere doğru normal seviyelerine dönmeğe başladı. Hematokrit değerleri, her iki grupta preop ve postop.anlamlı farklılık ($p>0.05$) göstermezken, postop. 1 saatte grup I'de , grup II'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (29.8±4.3, 25.2±3.9, $p<0.01$) PTT, PT ve Fibrinojen seviyelerinde her iki grupta; preop., postop. 1. saat ve postop. 24. saatlerde anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

GİRİŞ

Ekstra Korporeal Dolaşım (EKD) proteinazların salınımı ile sonuçlanan humoral sistemi aktive edip, trombosit disfonksiyonuna yol açmakta ve kardiak operasyonlarda morbidite ve mortaliteyei etkilemektedir (1-8). Operasyon sırasında kısmen hemodilüsyon kısmen de biyolojik olmayan yüzeylerle trombosit teması sonucu oluşan agregasyon ve karaciğer ile dalakta sekestrasyonu sonucu trombosit sayısı azalır (2,5,9). Donör kanının temin ve sensibilizasyon zorlukları ile kan alınmasıyla geçebilecek enfeksiyonlar, kanın korunması ve kanamanın azaltılması problemin önemini göstermektedir. Aprotinin tripsin, kemotripsin, doku kallik-

(x) Atatürk Ü. Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ABD. Yrd. Doç. Dr.
(xx) Atatürk Ü. Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ABD.Araş. Grv.
(xxx) Atatürk Ü. Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ABD. Doç. Dr.
(xxxx) Atatürk Ü. Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ABD. Prof. Dr.

rein, plazmin gibi insan serum proteinazlarının birçok çeşidine inhibitör etkili bir proteindir (2-6). Ve effektif olarak fibrinolizi önlemekte ve trombositlerin adhesiv ve agregatör reseptörlerini koruyarak peroperatuar hemostatik trombosit fonksiyonlarını iyileştirmektedir (2-8). Çalışmamızıda EKD sırasında yüksek doz Aprotinin'in verilerek faydası araştırıldı ve postoperatif kan kaybı ve hemostatik etkileri incelenip literatür bilgileri ışığı altında tartışıldı.

MATERYAL VE METOD

Koroner bypass cerrahisi planlanan 2 farklı hasta grubunda yüksek doz Aprotinin'in etkileri araştırıldı. Hastalar 2 ayrı gruba ayrıldı. Grup I'de 10 hastaya (9 E, 1 K) ameliyat sırasında Aprotinin verilmiş, Grup II'deki 10 hasta ise (10 E) kontrol grubu olarak alınmıştır. Grup I'de anestezinin başlamasıyla birlikte 280 mg (2.000.000 KIU) aprotinin yaklaşık 20-30 dk içinde infüze edildi. Primesolüsyonuna 280 Mg Aprotinin eklendi. Operasyon süresince de saatte 70 mg (500.000 KIU) Aprotinin infüzyonu kullanıldı. Aort kanülasyonundan önce IV 300 IU/kg heparine verilerek ACT'nin 400-600 sn. arasında olması sağlandı. 400 sn.den kısa olduğu durumlarda 100 IU/kg ilave heparine verildi. EKD'dan ayrıldıktan sonra heparin, protamin sülfat (1 mg/100 IU heparin) ile nötralize edidi. Hastalara nonpulsatil santrifugal pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. Myokardial korunma soğuk K kardioplejisi ve topikal hipotermi ile sağlanarak hastalar 28-30 derece civarında tutuldu. EKD sırasında kan basıncı 50-70 mm Hg ve hematokrit % 22-25 civarında olacak şekilde ayarlandı. Hastaların tümünde sol İnternal mammarian Arter (İMA) ve safen ven greft olarak kullanıldı. İlave cerrahi işlem yapılmadı.

Plazma Hemoglobin (HB) seviyesi, Hematokrit (Hct), trombosit sayısı, PT, PTT, plazma fibrinojen düzeyi ve diğer rutin laboratuar testleri için kan örnekleri (CVP kateterinden 20 cc kan boşaltıldıktan sonra) anestezi öncesi, EKD öncesi, EKD'ın 3. dakikası, EKD sonu, postoperatif 1. ve 24. saatlerde alındı.

Her iki grupta temel paremetreler (yaş, cins, ağırlık, total ve parsiyel kross klemp süresi, açısından benzerlik gösteriyordu (Tablo 1). İstatistiki değerlendirmeler student t testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma şeklinde (±) ifade edildi. 0.05'den daha düşük p değeri anlamlı olarak kaydedildi.

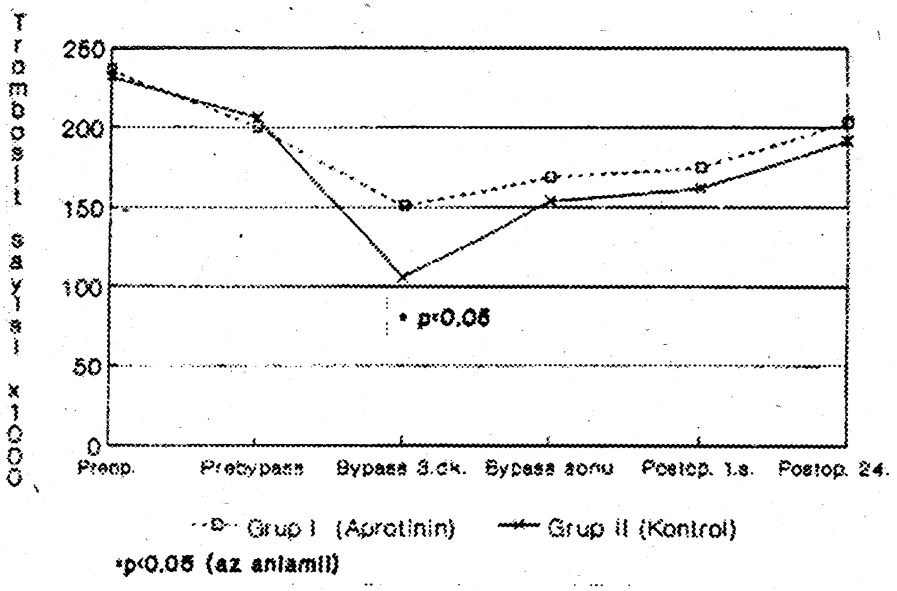
Tablo 1. Olguranı temel paremetreler yönünden dağılımı

	Grup I Aprotinin (n: 10)	Grup II Kontrol (n: 10)	p
Yaş	57.2 (47-68)	54.3 (43-68)	>0.05
Cins (E/K)	9/1	10/0	
Anastomoz oranı	3.5	3.3	>0.05
Ağırlık	72.4 (60-83)	77.1 (66-85)	>0.05
Kross klemp süresi	64.4 (32-96)	67.3 (35-98)	>0.05
Total bypass süresi	128 (87-143)	133 (82-146)	>0.05
p>0.05: Anlamsız			

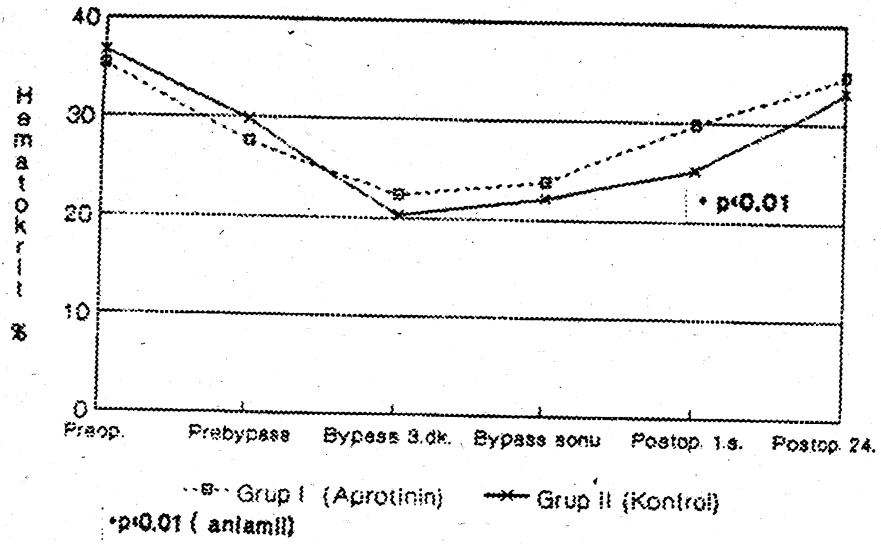
Tablo 2. Her iki grupda postoperatif kan kaybı sonuçları

	Kan Kaybı (ml)		
	Postoperatif 0-12 saat	Postoperatif 12-24 saat	Total
Grup I (Aprotinin)	340±117.2	151±47.7	616±152.3
Grup II (Kontrol)	641±212.7	404±259.5	1068±416
P değeri	p<0.01	p<0.001	p<0.001
p<0.01: Anlamlı, p<0.001: Çok anlamlı			

Şekil 1. Ekstra Korporeal Dolaşım sırasında ve ilk 24 saatte Trombosit değerleri



Şekil 2: Ekstra Korporeal Dolaşım sırasında ve ilk 24 saatte Hematoktit değerleri



SONUÇLAR

Her iki gruptaki hastaların Hb, Hct, PT, PTT, trombosit sayısı ve Fibrinojen seviyeleri preoperatif normal sınırlar içindeydi. Trombosit sayısı EKD sırasında grup II'de anlamlı olarak grup I'den düşüktü ($p<0.05$) ve postop. 1. saatte her iki grupta preop. seviyelerine göre düşük ($p>0.05$) olan trombosit sayıları postop. 24. saatlere doğru normal seviyelerine dönmeğe başladı.Şekil 1'de her iki grubun Trombosit eğrisi gösterilmiştir. Hematokrit değerleri, her iki grupta preop. ve postop. anlamlı farklılık ($p>0.05$) göstermezken, postop. 1 saatte grub I'de grub II'ye göre çok anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$) Şekil 2'de her iki grubun Hct eğrisi gösterilmiştir.

PTT, PT ve Fibrinojen seviyelerinde her iki grupta; preop., postop. 1. saat ve postop. 24. saatlerde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca operasyon süresince 2 grup arasında aktive edilmiş pıhtılaşma zamanları arasında da (ACT) istatistiksel bir fark bulunamadı.

Grup I'de postop. 12. ve 24. saatlerdeki kan drenajları, grup II'ye göre çok anlamlı azalma gösterdi ($p<0.01$, $p<0.001$). Total kan drenajları da grup I'de, grup II'ye göre çok anlamlı olarak azalma gösterdi ($p<0.001$). Tablo 2'de her iki grubun postoperatit drenajları gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Kan kaybını azaltmak ve banka kanı ihtiyacını minimale indirmek için çeşitli

metodlar ve farmakolojik ajanlar denenmiştir. Desmopressin Asetat, Salzman ve ark. tarafından, araştırılmış, kan kaybı ve banka kanı ihtiyacını azaltmasına rağmen fazla yeterli olamadığı bildirilmiştir (10,11). Yine sentetik bir antifibrinolitik ajan olan Epsilon Amino Kaproik Asit, Prostoglandin E ve Prostosiklin'de aynı amaçla denenmiş fakat rutin kullanıma girecek kadar etkili olamadığı, ve trombosit aktivasyonunu etkili olarak inhibe etmek için yeterli yüksek dozda kullanımına major dezavantajları olan kuvvetli vazodilatatör yan etkilerinin engel olduğu belirlendiğinden, önerilmemiştir (4,7,12-14).

Bu konuda Aprotinin kullanılmasına ait ilk raporlar ve hiperfibrinolize bağlı kanamalarda ki olumlu sonuçlar 1963'de Tice ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (2). Daha sonra özellikle EKD aygıtlarıyla fibrinolizisin sık görülmesi üzerine Aprotinin'in yeterli düzeyde ve EKD sırasında verilmesi çalışmaları yapılmış ve yüksek doz Aprotinin alan olgularda postoperatif kanama miktarın'ın azaldığı birçok raporlarda bildirilmiştir (1,2,4,7,12). Ayrıca EKD öncesi otolog kan alınması, dikkatli hemostaz, normovolemik hemodilüsyon, ototoransfüzyon sistemi ile mediastinal drenajın geri verilmesi gibi mekanik tedbirlerde aynı amaca yönelik olarak uygulanmaya başlamıştır (2,6,12,15).

EKD sırasında bazı humoral sistemlerin aktivasyonu sonucu salınan proteinazlar trombositlerin sayısını ve fonksiyonlarını olmuszu yönde etkileyerek trombosit reseptörlerine zarar verirler (2,4,9,12,15). Bu da Tromboxan A2'yi salgılatarak agregasyona yol açar (2,3). Yine EKD sırasında trombosit sayısındaki azalma rölatif olarak olayı provake eder (1,9). Aprotinin Tromboxane A2 yi inhibe ederek trombositlere koruyucu etki yaptığı, hiperfibrinolizi inhibe ettiği ve postoperatif yeterli adhezyon ve agglutinasyon sağlayarak ve hemostazı düzelttiği belirlenmiştir (3,9).

Çalışmamızda da Aprotinin alan gruptaki postoperatif kan drenajlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzelmeler elde edilmiş ve bu konuda yapılan diğer raporlarla uyumlu olduğu görülmüştür (1,10,15,16).

Yine çalışmamızda trombosit değerleri kontrol grubunda Aprotinin alan gruba göre EKD sırasında anlamlı bir düşme gösterdi. Bununda EKD sırasında salınan Tromboksan A2'nin trombosit reseptörlerini (aprotinin verilip Tromoxane A2 salınımı inhibe edimediğinden) tahrib ederek azaltması sonucu oluştuğu görüşüne katılıyoruz (3,7,12). Ancak diğer çalışmalarda trombosit sayılarında preoperatif, EKD sırası, EKD sonu ve postoperatif dönemde anlamlı değişmeler olmadığı bildirilmektedir (1,2,4,6,17). Trombosit değerleriyle ilgili daha ileri çalışmaların, gerçek fizyopatolojik mekanizmaları ortaya koyacağına inanıyoruz.

Hematokrit değerlerinde postoperatif 1. saatte Aprotinin alan grupta anlamlı yüksek değer elde edildi. Blauhut ve ark.larının (17) çalışmalarında da benzer sonuç alındığı bildirilmesine rağmen diğer bazı çalımalar da hematokrit değerlerinde anlamlı fark görülmediği bildirilmektedir (1,2,4,6).

Çalışmamızda fibrinojen, PT ve PTT değerlerinde anlamlı değişmeler tesbit edilemedi. Bu da bazı çalışma sonuçlarıyla uyumlu görülmektedir (2,4,9).

Aprotinin'le ilgili bir komplikasyon görülmeyen çalışmamızda, kardiak operasyonlarda yüksek doz Aprotinin'in EKD sonrası kan kaybını önemli oranda azalttığı ve özellikle yüksek kanama riskli hastalarda olmak üzere, reoperasyonlarda, renal yetmezliği olanlarda, EKD'ımın uzayacağı tahmin edilen vakalarda, ve kan temini güçlük gösterecek vakalarda kullanımının faydalı olacağını düşünüyoruz.

SUMMARY

EFFECTS OF HIGH DOSE APROTININ ON THE BLOOD LOSS AND HEMOSTASIS IN THE UNDERWENT OPEN HEART OPERATION

The effect of Aprotinin, a proteaz inhibitory, on blood loss and hemostasis, were investigated by administrating 800 mg Aprotinin to the patient, underwent coronary bypass operation. 280 mg Aprotinin was given intravenously to the patient in Group I before sternotomy operation and 70 mg/hr was infused during the operation; 280 mg of Aprotinin was also added in to the prime solution. Patients in group II (n: 10) were accepted as control group and Aprotinin was not given. Blood drainage was markedly less in Group I postoperatively with in 12th and 24 th hours (340±117.2, 641±212.8, $p<0.01$, 151±47.7, 404±259.5, $p<0.001$). Total blood drainage was also markedly less in group I (616±152.3 1068±416, $p<0.001$). Number of platelets was significantly less in group II during extra Corporeal Circulaltion (ECC) Extra Corporael Circulation (ECC) and the number of platelets ($p<0.05$), which were less the Ist hours in both groups began to became normal at the end of 24th hours, postoperatively. Hematocrit values were not different in both groups before and after the operation ($p>0.05$) but a sifnificant rise in hematocrit value, was established in Group I, in the Ist. hour postoperatively (29.8±4.3, 25.2±3.9, $p<0.01$). There was no significant difference between PTT, PT, ad fibrinojen levels in both groups before and after the operation, and in the Ist and 24th hours postoperatively ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Uysalel. A., Özyurda. Ü., and et al: Açık klap cerrahisinde ameliyat sonrası kanamaların ve kan kullanımının yüksek doz aprotinin ile azaltılması. Türkiye Klinikleri Kardioloji. 3: 195-199, 1990.

2. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor K.M, Cosgrove DM: Reduction in blood loos and blood use after cardiopumonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). J. Thorac Cardiovasc. Surg. 97: 364-372, 1989.

3. Harder MP, Eijsman L, Roozendaal KJ, Oeveren W, Wildevuur CRH: Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenetor cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 51: 936-941, 1991.

4. Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevuur CRH: Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 44: 640-645, 1987.

5. Havel M, Teulfelsbauer H, Knöbl P, Dalmatiner R, Jaksch P, Zwölfer W, Müller M, Vulkovich T: Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 101: 968-972, 1991.

6. Alajmo F, Calamai G, Perna AM, Melissano G, Pretelli P, Palmarini MF, Carbonetto F, Noferi D, Boddi V, Palminiello A, Vacari M: High-Dose aprotinin: Hemostatic effects in open heart operations. Ann. Thorac. Surg. 48: 536-539, 1989.

7. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. The lancet. 5; 1288-1291, 1987.

8. Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijsman L, Wildevuur CRH: Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary byass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 99:)88-79, 1990.

9. Gürbüz A, Akel, S, Berki T, Beyazıt Ö. Yakut C: Effects of Aprotinin in open heart surgery. Koşuyolu Heart Journal. 1: 104-109, 1991.

10. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM: Treatment with desmopresin acetate the reduce blood loss after cardiac operations. N. Engj J Med. 314: 1402-1406, 1986.

11. Teoh KH, Christakis Gt, Weisel RD: Blood conversation with membrane oxygenator, and dipyridamole. Ann. Thorac Surg. 44: 40-47, 1987.

12. Royston D: The serine antiprotease aprotinin (trasylol): a novel approach to reducing postoperative bleeding. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 1: 55-69, 1989.

13. Fish KJ, Samguist FH, Van Steenis C: A Perspective randomized study of the effects of prostocyclin on platelets and blood los during coronary bypass operations. J Thorac. Cardiovasc. Surg. 91: 436-442, 1986.

14. Wander Salm IJ, Ansel JE, Ukike ON: The role of epsilon amino caproic acit in reducing bleeding after cardiac operations: A double blind randomized study. J Thorac Cardiovasc. surg. %5: 538-540, 1988.

15. Dietrich W, Barankay A, Dilthey G, Henze R, Niekau E, Sebening F, Richter JA: Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application- clinical experience in 152 cardiac surgical patients. The Thoracic and Cardiovascular surgeon. 37: 92-98, 1989.

16. Fraedrich G, Weber C, Bernard C, Hettwer A, Schlosser V: Reduction of blood transfusion requiretment in open heart surgery by administration of high doses of aprotinin-preliminary results. Thorac. Cardiovasc. Surg. 37: 89-90, 1991.

17. Blauhut, B, Gross C, Necek S, Doran JE, Spath P, Hansen PL: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, anld renal function after cardiopulmonary bypass, J Thorac Cardiovasc. Surg. 101: 958-967, 1991.