

Açık Kalp Cerrahisinde Aprotinin'in Kan ve Akciğer Korunmasındaki Rolü

THE ROLE OF APROTININ ON BLOOD AND LUNG PROTECTION IN OPEN HEART SURGERY

Dr.Ali RAHMAN*, Dr.B.Hayrettin ŞİRİN* Dr.Levent YILIK**,
Dr.Ahmet BALTALARLI*, Dr.Mansur ŞAĞBAN***

İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İZMİR

ÖZET

Kardiopulmoner by pass"tan (CPB) etkilenen sistemlerin en önemlileri pıhtılaşma sistemi ve pulmoner sistemdir. Bu çalışmada açık kalp cerrahisinde çeşitli dozlarda aprotinin kullanımının perioperatif kanama ve pulmoner sistem üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Olgulardan pompa öncesi ve sonrasında alınan akciğer biopsileriyle aprotinin'in akciğer koruyucu etkisi değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak perioperatif dönemde 6.000.000 Ü. aprotinin kullanımının perioperatif kanama miktarında anlamlı azalmalara yol açtığı ve ayrıca akciğer korunmasında en etkin doz olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: Kardiopulmoner by pass, Aprotinin, Akciğer korunması, Perioperatif kanama

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:21-25

SUMMARY

The most important systems that may be effected by cardiopulmonary by (CPB) pass are coagulation system and pulmonary system. In this study, we investigated the effects of various dosages of aprotinin on perioperative bleeding and pulmonary system. Pulmonary protective effect of aprotinin was evaluated with lung biopsies that has taken before and after pump. As a result, It's detected that 6000.000 Ü. aprotinin has the most significant effect on amount of perioperative bleeding and the most protective effect on lungs ($p<0.001$).

Key words: Cardiopulmonary by pass, Aprotinine, Pulmonary protection, Perioperative bleeding

Turk J Cardiol 1994, 7:21-25

Kardiopulmoner bypass"ın (CPB) fizyolojik bir olay olmadığı, hasar yapıcı etkisinin morbidite ve mortaliteyi etkilediği bilinen bir gerçektir. En çok etkilenen sistemlerin başında ise kanama pıhtılaşma sistemi ve pulmoner sistem yer almaktadır (1).

Açık kalp cerrahisinde aşırı kan transfüzyonunun getirdiği riskler nedeniyle kan tüketimini azaltıcı çeşitli yöntemler geliştirilmiş olup aprotinin kullanımı en yeni ve yaygın uygulamalardan birisidir (2,3). Açık kalp cerrahisinin akciğerlerde oluşturduğu değişiklikler pompa akciğeri adıyla da bilinmekte olup, spesifik değildir. Etyolojisi tam bilinmemekle beraber kompleman ve kininojenler en sık suçlanan faktörlerdir(4,5).

Bu çalışmamızda bir kallikrein inhibitörü olan aprotinin'in kan kaybını önlemedeki etkin dozunu araştırır-

ken akciğer üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olup olmadığını da akciğer biopsileri bazında değerlendirdik.

MATERYEL VE METOD

19.2.1992 ile 8.12.1992 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi uygulanan seçilmiş 28 hasta çalışmaya dahil edildi. 7 olgudan oluşan kontrol gurubunda hiç aprotinin kullanılmadı. 7 olguda 2.000.000 Ü., 7 olguda 4.000.000 Ü. ve 7 olguda 6.000.000 Ü aprotinin kullanıldı. 2.000.000 Ü. aprotinin kullanılan gurupta aprotinin pompaya konularak verilirken 4.000.000 ve 6.000.000 Ü aprotinin kullanılan guruplarda aprotinin'in yarı dozu anestezi induksiyonuyla 20-30 dakikada gidecek şekilde verildi. Oluşturulan grupların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

8 olguda mitral valv replasmanı (MVR), 2 olguda mitral anuloplastı,1 olguda aortik vavf replasmanı (AVR), 4 olguda MVR+AVR, 11 olguda koroner by pass, 1 olguda koroner by pass+AVR ve 1 olguda atrial septal defekt kapatılması operasyonları uygulandı. Tüm olgularda bubble oksijenatör ve pulsátil akımlı pompa kullanılmış olup operasyonlar orta dereceli sistem hipotermi altrnda gerçekleştirilmiştir. Myokard ko-

Geliş Tarihi: 18.12.1993

Kabul Tarihi:152.1994

Yazışma adresi: Dr.B.Hayrettin ŞİRİN
Mithatpaşa cad. no:1055-7
Güzelyalı, İZMİR

T Klin Kardiyoloji 1994, 7

21

Tablo 1. Çalışmada oluşturulan gruplarda yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.

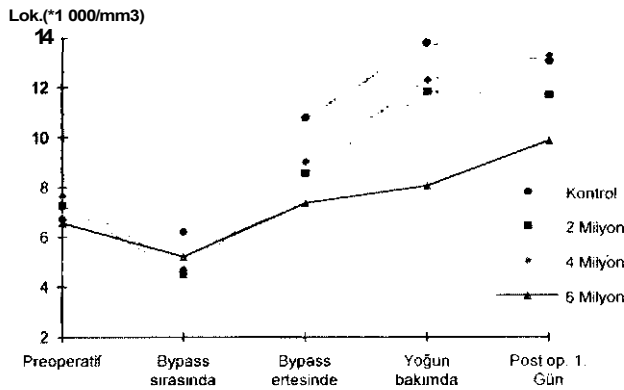
Gruplar	Yaş Ortalaması	Erkek	Kadın
Kontrol Grubu	45(16-68)	5	2
2.000.000Ü.Grubu	46(26-64)	4	3
4.000.000Ü.Grubu	48(24-63)	4	3
6.000.000Ü.Grubu	53(37-73)	4	3

runmasında soğuk kristalloid kardopleji (plejisol) ve +4 derecede Ringer laktatla topikal irrigasyon kullanılmıştır. Hastalardan by-pass öncesi, esnası, sonrası, yoğun bakıma ulaştığında ve postop birinci gün olmak üzere beş kez venöz kan örneği alındı. Hb.Htc.Eritrosit, Lökosit ve Trombosit için EDTA'lı tüplere 2cc venöz kan alınıp Cell-Analyzer CA 600 (Medonik) ile değerlendirildi. Fibrinojen, 0.5cc sitratlı tüp içine 4.5cc venöz kan konup Fibri-Prest (Diagnostika Stago) ile değerlendirildi. Fibrin yıkım ürünleri (FDP), özel tüplerine 2cc venöz kan konarak Spli-Prest (Diagnostika Stago) ile değerlendirildi. Kanama ve transtüzyon miktarları operatif ve postoperatif olarak ayrı ayrı tesbit edilip daha sonra total değerler elde edildi. Akciğerlerde polimorf nüveli lökosit (PNL) sekestrasyonu olup olmadığını saptamak için perfüzyon öncesi ve kros klemp sonrası 5 ile 30. dakikalarda sağ ve sol atriumlardan kan alınıp Wright yöntemi ile yayma yapıp değerlendirildi. Perfüzyon öncesi ve kros klemp sonrası 5. dakikada akciğer biopsileri alınıp H&E ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

BULGULAR

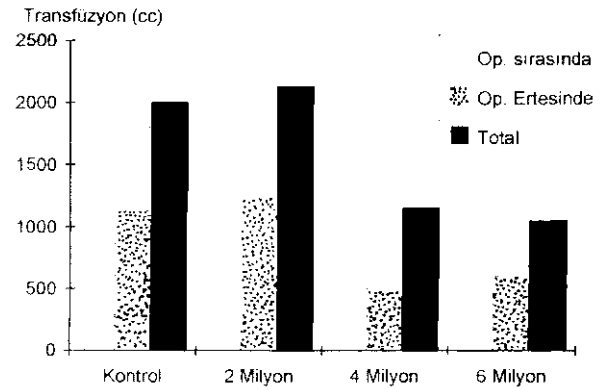
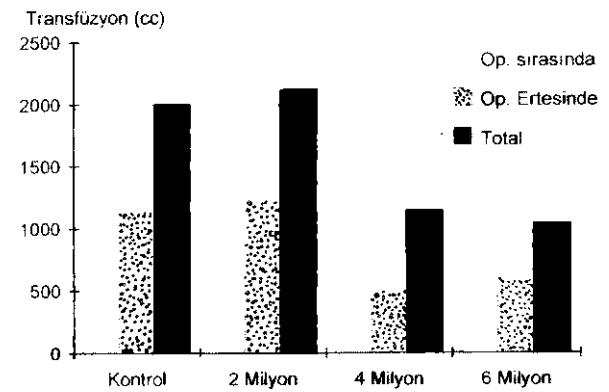
Gruplar arasında Hb, Htc değerleri ve trombosit, eritrosit sayıları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

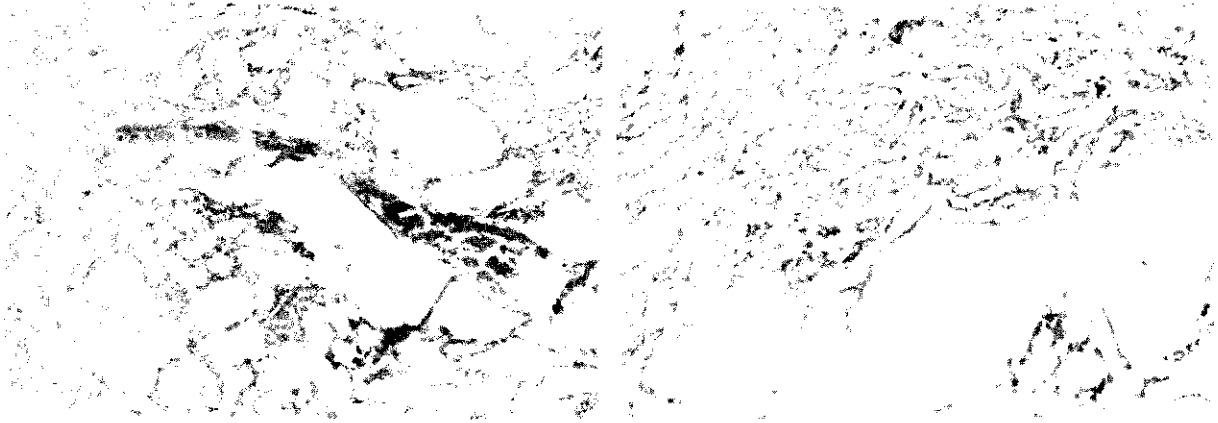
Lökosit değerlerinde tüm gruplarda perfüzyon esnasında düşme gözlenirken, perfüzyon sonunda ve yoğun bakıma alındığında belirgin lökositoz izlendi. 6.000.000 Ü aprotinin verilen grupta ise lökosit sayısındaki bu artışın diğer gruplara göre daha az olduğu saptandı ($p<0.001$) (Şekil 1).

**Şekil 1.** Tüm gruplarda değişim nitervallerdeki, lökosit değer ortalamaları

Fibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olan fibrinojen miktarının perfüzyonla birlikte azalma gösterdiği izlendi. Preoperatif dönemde kontrol grubu ve 2.000.000, 4.000.000., 6.000.000 Ü aprotinin verilen gruplarda sırasıyla 263±85, 190±51, 251±57 ve 253±50 mg/dl olarak saptanan değerlerin perfüzyon esnasında 135±67, 126±37, 185±34 ve 190±33 mg/dl'ye düştüğü saptandı. Fibrinojende perfüzyon esnasında izlenen bu azalmanın 6.000.000 Ü. aprotinin verilenlerde daha az olup normale daha çabuk döndüğü izlendi ($p<0.05$). FDP'de ise perfüzyon esnası ve sonrası izlenen artış 4.000.000 ve 6.000.000 Ü. aprotinin verilen gruplarda daha az bir oranda gerçekleşti.

Operasyon ve yoğun bakım periyotları boyunca ortalama total kanama miktarları kontrol grubu için 1567±558 cc iken 2.000.000 Ü. verilen grup için 2100±715 cc, 4.000.000 Ü. verilen grup için 928±355 cc, 6.000.000 Ü. verilen grup için 764±146 cc olmuştur ($p<0.05$ ve $p<0.001$) (Şekil 2). Bu gruplara yapılan total transfüzyon miktarı kontrol grubu için 2007±955 cc, 2.000.000 Ü. verilen grup için 2129±967 cc, 4.000.000 Ü. verilen grup için 1150±265 cc, 6.000.000 Ü. verilen grup için 1050±286 cc olarak bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 3).

**Şekil 2.** Tüm gruplar için kaydedilen kanama miktarları**Şekil 3.** Tüm gruplarda kan transfüzyon miktarları



Şekil 4. Perfüzyon öncesi (Fotoğraf-1) hafif damar dolgunluğu olan ve aprotinin kullanılmayan hastadan kros klemp sonrası alınan biopside (Fotoğraf-2) ödem geliştiği gözlenmiştir. (* 200 Büyütme, H&E)

Sağ ve sol atriumlardan elde edilen yaymalarda tüm gruplar için kros klemp sonrası PNL yüzdelerinde artış saptandı, Gruplarda sağ ve sol atrium değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Biopsi incelemelerinde interstisyel ve alveoler ödem, damar dolgunluğu, PNL sekestrasyonu ve kan elementlerinin ekstrasvazasyonu değerlendirildi.

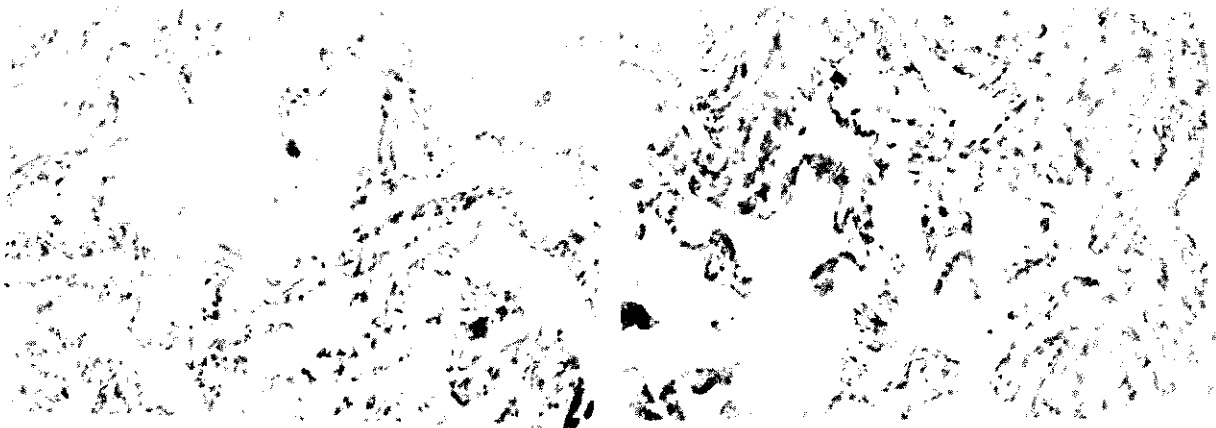
Kontrol grupta perfüzyon öncesi ödem bulunmayan 4 hastada kros klemp sonrası ödem izlendi. Bu hastaların ikisinde ilave olarak damar dolgunluğu saptandı. Perfüzyon öncesi hafif ödemi olan 2 hastada ödem artışı, PNL sekestrasyonu ve damar dolgunluğu tesbit edildi. Perfüzyon öncesi hafif damar dolgunluğu bulunan 1 hastada kros klemp sonrası akciğer biopsisinde ödem saptandı (Şekil 4).

2.000.000 Ü. aprotinin uygulanan grupta akciğer biopsisi pompa öncesi histolojik olarak normal olan 1 vakada kros klemp sonrası damar dolgunluğu gözlenirken, yine pompa öncesi normal olan 1 vakada ekstrasvazasyon saptandı. 1 hastada önceden var olan ödem arttı. 2 hastada ise önceden var olan damar dolgunluğu

belirgin ölçüde arttı. 1 hastada ise değişiklik gözlenmedi. Önceden sadece damar dolgunluğu olan 1 vakada perfüzyon sonrası ödem, PNL sekestrasyonu ve ekstrasvazasyon ilave oldu.

4.000.000 Ü. aprotinin uygulanan grubun incelenmesinde ise 1 vakada herhangi bir değişiklik saptanmadı. Önceden PNL sekestrasyonu olan 2 hastada herhangi bir değişiklik gözlenmedi. 1 hastada önceden var olan ekstrasvazasyon azaldı. Öncesi normal olan 1 hastada hafif ödem ve 1 hastada damar dolgunluğu oluştu. 1 hastada önceden var olan ödeme ekstrasvazasyon eklendi.

6.000000 Ü. aprotinin verilen grupta yer alan 1 hastada pompa öncesi ve kros klemp sonrası akciğer biopsilerinde herhangi bir patoloji gözlenmedi. 2 hastada pompa öncesi mevcut olan damar dolgunluğu ve hafif ödem sonradan kayboldu. Önceden ödem ve ekstrasvazasyon saptanan 2 hastada ise bu durumun azaldığı tespit edildi (Şekil 5). 2 hastada önceden var olan PNL sekestrasyonu, damar dolgunluğu ve ekstrasvazasyon azaldı.



Şekil 5. Perfüzyon öncesi damar dolgunluğu ve ekstrasvazasyon olan (Fotoğraf-3) ve 6.000.000 Ü aprotinin kullanılan hastadan kros klemp sonrası alınan biopside bu durumun azaldığı gözlenmiştir (Fotoğraf-4). (*400 Büyütme, H&E)

TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi esnasında hemodilüsyon, kontakt fazın devreye girmesi ve hipotermi ile trombositopeni gelişmektedir (2). Kardiopulmoner by pass (CPB) trombositleri aktif hale getirip bazı granüllerin salınmasını artırır. Bu granüller trombosit disfonksiyonundan sorumludur. Ayrıca adezyondan sorumlu GPIb ve agregasyondan sorumlu GPII/IIIa miktarları da perfüzyon ile azalmaktadır (6). Aprotinin trombosit sayısına etkin değildir. Plazmin ile indüklenen trombosit aktivasyonunu ve granül artmasını önler. Ayrıca GPIb'deki azalmayı da önlemektedir (7).

Kontakt faz ile indüklenen plazmin, fibrinolitik sistemi aktive eder (8). Böylece fibrinojen azalırken FDP artar (9). Aprotinin plazmin inhibitörü olarak fibrinojen! korur ve FDP oluşumunu azaltır. Aprotinin tüm bu koruyucu etkileriyle perioperatif kanama ve buna bağlı olarak transfüzyon miktarını en az % 50 düzeyinde azaltmaktadır (10,8,11).

Bugün için kabul gören aprotinin uygulaması pompaya 2.000.000 Ü. koyup anestezi indüksiyonu ile 20 dk içinde 2.000.000 Ü. infüze edip, yoğun bakıma varana kadar 500.000 Ü./saat şeklinde devam etmektedir. (12,6-8,10,11). Aprotinin'in yarılanma ömrü 1-2 saattir. Perfüzyon esnasında oluşan değişiklikler ise kontakt fazı takiben olmaktadır (6). Bu nedenle çalışmamızda aprotinin uygulaması, tespit edilen dozun yarısının pompaya konulması ve diğer yarısının anestezi indüksiyonu ortasında bir defada infüzyonu şeklinde yapılmıştır.

CPB'nin akciğerler üzerine olan etkisi spesifik değildir. Genelde mitokondrial şişme, endotel vakuolizasyonu, perivasküler ödem, İntraalveoler-interstiyel hemoraji, PNL sekestrasyonu, İnterstiyel aralıkta degranüle mast hücreleri ve atelektazi izlenebilmektedir (13). Bir çalışmada perfüzyon esnasında kompleman aktivasyonundaki artışla beraber akciğerlerde lökostatiz oluştuğu belirtilmiştir ancak LA ile RA nötrofil konsantrasyonlarından fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (14,4). CPB sırasında artmış kompleman aktivasyonu İnflamatuvar cevabı oluşturur. PNL C5a'ya spesifik olarak bağlanır ve sekestrasyona uğrar. Artmış vaso-konstriksiyon ve perméabilite de bu olaya katkıda bulunmaktadır (5). PNL'den salınan elastaz da kapillerlerin endotel hücrelerini etkileyip, disfonksiyona yol açabilmektedir.

Literatürde lökosit depletion'u uygulanarak akciğer hasarını azaltmayı amaçlayan yayınlar mevcuttur (14). Aprotinin'in PNL'den salınan elastazı azaltığına dair bir çalışma da yayınlanmıştır (6).

Literatürde aprotinin'in akciğer üzerine belirgin bir koruyucu etkisinin olduğuna dair herhangi bir çalışma

bulunmamasına rağmen çalışmamızda; perfüzyon esnasındaki lökosit artışının 6.000 000 Ü. uygulanan grupta daha az olması ve blospi değerlendirmelerinde, bu gruptaki hastalarda var olan patolojik değişimlerin azalması ve yeni patolojilerin ortaya çıkmaması bizi aprotinin'in akciğer üzerine koruyucu etkisinin olabileceği sonucuna ulaştırdı.

SONUÇ

Kontrol grup ile beraber total 2-4 ve 6 milyon ünite aprotinin uygulanan dört gruptaki 28 hasta ile yaptığımız çalışmada total 4 ve 6 milyon ünite verilenlerde perioperatif kanamanın daha az olduğunu, toplam kan transfüzyonunun belirgin şekilde azaldığını tesbit ettik. Özellikle 6.000 000 Ü. verilenlerde kan kaybındaki azalma İstatistik olarak daha anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Literatürdeki ve bizim elde ettiğimiz sonuçlar ışığında total 4.000.000 Ü. uygulaması kanama ve transfüzyon miktarını azaltmış, ancak 6.000.000 Ü.'lik total doz ile daha etkin ve optimal sonuçlar elde edilmiştir.

Akciğer biopsilerinin değerlendirilmesi sonucunda perfüzyonun akciğer üzerine olan hasar yapıcı etkisinin azaltılmasında da özellikle 6.000.000 Ü doz aprotinin'in etkili olduğunu gördük.

Sonuç olarak total 6.000 000 Ü. aprotinin uygulaması ile etkin kan koruması sağlandığı gibi belirgin bir akciğer koruması da elde edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dennis EC. Complement activation during CPB. In: Utley JR, ed. Pathophysiology and techniques of CPB. London: Williams & Wilkins Publishing, 1983: 9-68.
2. Fox MA. Homologous blood use in cardiac surgery. In: Friedei N, Hetzer R, Royston D, eds. Blood use in cardiac surgery. New York: Springer-Verlag, 1991: 59-62.
3. Murphy JA, Smith H, Walker ID and Davidson JF. Blood transfusion cardiac surgery. Perfusion. 1990: 5(Suppl):1-7.
4. Howard R.J, Crain C, Franzini D.A, Hood D, Hugli T.E: Effects of CPB on pulmoner leucostasis and complement activation. Arch Surg 1988; 123:1496-501.
5. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth E and Pacifco AD. Complement and damaging effect of CPB. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:845-57.
6. Oeveren W.v, Jansen N.J.G, Bidsrup B.P, Roystone D, Westaby S, Neuhof H. and Wildevuur C.R.H: Effect of Aprotinin on hemostatic mechanisms during CPB. Ann Thorac Surg. 1987: 44:640-45.

7. Bidsrup BP, Roystone D, Taylor KM. Reduction In blood loss and blood use after CPB with high dose Aprotinin. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 97:364-72.
8. Dietrich W, Barankay A, Niekau E, Sebenng F and Richter JA. High dose Aprotinin in cardiac surgery. In: Birnbaum DE and Hoffmeister, eds. Blood saving in open heart surgery. New York: Schattauer, 1990: 76-82.
9. Kenna R Mc, Bachmann F, Whittaker B, Gilson JR and Weinberg M. The hemostatic mechanism after open heart surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70(2):298-308.
10. Blauhut B, Gross C, Necek S, Doran JE, Spath P and Hansen PL. Effect of high dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal function after CPB. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:958-67.
11. Royston D. High dose aprotinin therapy: A review of the first five years' experience. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1992; 6:76-100.
12. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, Wendt P, Schramm W, Barankay A, Sebenng F, Richter JA. influence of high dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns patients undergoing myocardial revascularization. Anesthesiology 1990; 73:1119-26.
13. Anyanwu E, Dettrich H, Gieseking R and Enders HJ. Ultrastructural changes in human lung following CPB. Basic Res Cardiol 1982; 77:309-22.
14. Bando K, Pifflai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelsstein JA, Hutchins GM, Reids BA, Baumgartner WA. Leucocyte depletion ameliorates free radical mediated lung injury after CPB. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:873-7.