

Koroner Cerrahisinde Aprotinin Güvenilirliği

SAFETY OF APROTININ IN CORONARY BY-PASS SURGERY

Rıza TÜRKÖZ*, Banu DENGİZ*, Ahmet BALTALARLI*, Ayhan AKÇAY*,
Cengiz ÖZBEK*, Rahmi ZEYBEK*, Nagihan KARAHAN*, Mansur ŞAĞBAN

* Uz.Dr.Izmir Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerr.,
** Dr.Izmir Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerr., İZMİR

ÖZET

Koroner bypass ameliyatı planlanan 50 hastanın 257 aprotinin grubu (6 milyon KIU) diğer 25'i ise kontrol grubu olacak şekilde randomize olarak ikiye ayrıldı. Aprotinin grubunda ameliyat sırasında kan kaybı kontrol grubundan belirgin olarak azdı (297±436 ml'ye karşı 485±590 ml, $p<0.05$). Postoperatif göğüs tüpü drenajı da kontrol grubu ile mukayese edildiğinde aprotinin grubunda belirgin olarak daha düşüktü (273±380 ml'ye karşı 405±527 ml, $p<0.05$). Postoperatif kan transfüzyonu ihtiyacı aprotinin grubunda belirgin olarak düşüktü (3.1 ±2.8 üniteye karşı 4.3±3.8 ünite, $p<0.05$). Heparinizasyon sonrası aprotinin grubunun aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) değeri kontrol grubunun ACT'sinden belirgin olarak yüksekti (892±58 saniyeye karşı ve 577±46 saniye, $p<0.001$). Her iki grup arasında klinik olarak saptanan miyokard infarktüsü prevalansında istatistiksel bir fark yoktu. Bu çalışmada aprotininin kanama ve transfüzyon oranını azaltmada etkili olduğu komplikasyonlarda artışa yol açmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Koroner cerrahi, Aprotinin

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:52-55

Açık kalp ameliyatları sırasında karşılaşılan önemli problemlerden biri koagülasyon sisteminin istenilen şekilde ayarlanamamasıdır. Ameliyat sırasında ve sonrasında kan kaybını minimal düzeyde tutmak ve pompa sırasında koagülasyonun önlenmesi esastır. Bir serin proteaz inhibitörü olan ve sıgır akciğerinden elde edilen aprotinin antifibrinolitik ve trombosit fonksiyonlarını koruyucu etkisi ile kalp ameliyatlarından sonra kan kaybını azalttığı gösterilmiştir (1,2). Bununla birlikte aprotininin

Geliş Tarihi: 2.3.1995

Yazışma Adresi: Dr.RızaTÜRKÖZ
PK 16 Küçükyalı, İZMİR

52

SUMMARY

Fifty patients with planned coronary bypass operation were divided into two groups in a double blind fashion to receive either 6 million KIU of aprotinin (aprotinin group) and placebo (control group). In the aprotinin group, the blood loss during surgery was significantly less than the control group (297±436 ml vs 485±590 ml, $p<0.05$). Postoperative chest tube drainage was also significantly lower in the aprotinin group compared to the control group (273±380 ml vs 405±527 ml, $p<0.05$). The need for postoperative blood transfusion was significantly lower in the aprotinin group (3.1 ±2.8 blood units vs 4.3±3.8 blood units, $p<0.05$). After heparinization the activated clotting time (ACT) of the aprotinin group remained significantly higher than the ACT of the control group (892±58 seconds vs 577±46 seconds, $p<0.001$). There was no significant difference in the prevalence of clinically apparent myocardial infarction between two groups.

We concluded that aprotinin was effective in reducing bleeding and blood transfusion rates, and its use was not associated with an increase in complications.

Key Words: Coronary surgery, Aprotinin

T Klin J Cardiol 1996, 9:52-55

kan kaybını azaltırken heparine rağmen intravasküler koagülasyonu aktive ettiğinden erken greft trombozuna yol açacağı ve akut böbrek yetmezliği insidensini arttıracığına ilişkin şüpheler halen mevcuttur (3,4). Biz bu çalışmamızda koroner bypass yapılan hasta grubunda aprotinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeye çalıştık.

MATERYEL VE METOD

Hasta seçimi: Koroner arter hastalığı sebebiyle ? koroner bypass ameliyatı yapılacak olan 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele ikiye ayrıldı. Yirmibeş hasta aprotinin alırken 25 tanesi kontrol grubu olarak seçildi. Tüm vakalar 2 veya 3 damar hastası

T Klin Kardiyoloji 1996, 9

olup ilk ameliyatları idi. Acil koroner bypass greftli, LVEF %35 altında olanlar, operasyondan önceki 1 hafta içinde antiagregan (asetil salisilik asit, dipiridamol) alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tedavi protokolü: Hastalara anestezi indüksiyonundan sonra 5 ml (50000 KIU) test dozu aprotinin (Bayer AG, Leverkusen, Germany) verildi. Daha sonra yükleme dozu olarak 200 ml (2 milyon KIU) 20 dk içinde verildi. Ameliyat sırasında ise 50 ml (500000 KIU) saatte gidecek şekilde 200 ml (2 milyon KIU) tamamlandı. Bundan ayrı olarak pompada prime solüsyonu içersine 200 ml (2 milyon KIU) aprotinin konuldu. Kontrol grubundaki hastalara aynı miktarlarda %0.9'luk NaCl verildi.

Kardiopulmoner Bypass ve Cerrahi Teknik: Tüm vakalarda bubble oksijenatör (Macchi) ve pulsatil perfüzyon tekniği uygulandı. Orta derecede sistemik hipotermi (28-32°C) ve miyokard korunması için her 20 dakikada bir (intermittant) soğuk kan kardioplejisi uygulandı. Ameliyatta sol ön inen dalın vaskülarizasyonu için uygun olduğu hallerde sol internal mamar arteri (LİMA) kullanıldı. Diğer tüm damarlar için safen ven kullanıldı. LİMA hazırlandıktan sonra %0.5 mg/mL'lik papaverin ile flaş yapıldı. LİMA akımı tüm vakalarda kontrol edildi ve dakikalık akım 30 ml altında olanlarda kullanılmadı. Distal anastomozların tamamı 7-0 prolen (Ethicon, Inc., Someville, N.J.) ile gerçekleştirildi. Proksimal anastomozlar ise 6-0 prolen ile kros klemp alındıktan sonra side klemp ile yapıldı. Heparin dozu 300 IU/kg kanülasyondan önce verildi ve aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kontroluyla kontrol grubundaki hastalarda ACT 480 sn üzerinde olacak şekilde, aprotinin kullanılan grupta ise ACT 750 saniyenin üzerinde olacak şekilde ayarlandı. Kardiopulmoner bypass'ın (KPB) sonunda protamin sülfat 1.3 mg/100 IU heparin oranıyla nötrale edildi. ACT kontrolü ile gerekirse ilave protamin uygulandı. Pompada kalan kanların tamamı torbalara alınarak postoperatif ilk 6 saat içinde hemoliz mevcut değilse çöktürülerek hastaya verildi. Pompa kanlarının her birisi için ACT kontrolü ile ilave protamin sülfat verildi.

Miyokardial infarktüsün değerlendirilmesi: Ameliyattan birgün önce, ameliyat bitiminde yoğun bakımda, postoperatif 1, 2 ve 3. günlerde EKG çekildi. CK-MB düzeyi ölçmek için ameliyatın başlangıcında, postoperatif 1,3,6,12,24,48 saatlerde ölçüldü. Perioperatif MI tanısında: 1) Postoperatif EKG'de yeni Q dalgası veya R dalgasının kaybı. 2) Serum CK-MB düzeyinin postoperatif 12 ve 24. saatlerde 50 IU/l üzerinde saptanması ile kondu.

Postoperatif drenaj ve transfüzyon: Operasyon sırasında eğer hematokrit değeri %19'un altında veya klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonu yapıldı. Postoperatif yoğun bakımda hematokrit %25 altında veya volüm replasmanı ve klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonu yapıldı. Ameliyat sırasında total kaybedilen kan miktarı ve ilk 24 saat içinde drenlerden

gelen kan miktarı saptandı. Yine ameliyat sırasında ilk 24 saat içersinde yapılan kan transfüzyonu miktarı belirlendi.

Hematolojik ve biokimyasal veriler: Hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, BUN, kreatinin, total bilirubin SGOT, SGPT değerleri ameliyattan 1 gün önce ölçüldü ve postoperatif 1. gün ölçümlerdeki kandı. Ayrıca her iki grupta heparin öncesi ve heparin verildikten sonra (standart 3 mg/kg heparin) ACT değerleri ölçülerek karşılaştırıldı.

İstatistik: Her iki grup arasında MI insidensini değerlendirmek için Fisher'in kesin ki-kare testi uygulandı. Kan kaybı, transfüzyon ve diğer tüm hematolojik ve biokimyasal değerlerin ortalamalarını her iki grup arasında değerlendirmek için Mann Whitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların preoperatif bulgularını karşılaştırdığımızda her iki grup arasında bir fark yoktu (Tablo 1). Yine yapılan anastomoz sayısı, pompa zamanı ve aortik iskemli süresi arasında bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Operasyon sonrası erken dönemde yalnızca bir hasta kaybedildi. Bu hasta aprotinin grubundaydı. Sol ön inen dala 3 cm'lik açık endarterektomi ve sağ koroner artere uzun segment kapalı endarterektomi yapılmıştı. Postoperatif ikinci gün ventriküler fibrilasyona giren hasta yapılan tüm müdahalelere rağmen kaybedildi. Hasta kaybedildikten sonra nekropsi yapılarak anastomozları incelemek mümkün olmadı. Ancak vakanın postoperatif kan değerleri MI destekliyordu. Postoperatif MI tanısı aprotinin grubunda iki hastada mevcuttu (kaybedilen hasta dahil). Kontrol grubunda ise bir hastada MI mevcuttu. Her iki grup arasındaki fark anlamlı

Tablo 1. Hastaların preoperatif klinik ve anjiyografik bulguları

	Aprotinin grubu		p değeri
	(n-25)	Kontrol grubu (n-25)	
Yaş (yıl)	57+8.5	55+9.5	AD
Erkek/kadın	22/3	22/5	AD
Preop MI	21	19	AD
Preop HT	21	20	AD
DM			
NYHA fonk S			
I-II	14	17	AD
III-IV	11	8	AD
LVEF<%50	10	7	AD
iki damar hastası	17	14	AD
Üç damar hastası	8	11	AD

AD: istatistiksel olarak anlamlı değil, Preop MI: Preoperatif miyokard infarktüsü, Preop HT: Preoperatif hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, NYHA fonk S: New York Heart Association fonksiyonel sınıflandırması.
LVEF: Left ventriküler ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo 2. Operasyon bulguları

	Aprotinin grubu (n-25)	Kontrol grubu (n-25)	p değeri
Ortalama greft	2.68	2.84	AD
İMA/SVG	225/42	24/47	AD
KPB süresi k(dk)	99.2	104	AD
AKZ (dk)	54.6	58.8	AD

İMA: internal mamaria arter greft sayısı.

SVG: Safen ven greft sayısı.

KPB: Karidopulmoner bypass. AKZ: Aortik klemp zamanı.

Tablo 3. Kan kaybı ve transfüzyon miktarı

	Aprotinin grubu	Kontrol grubu	p değeri
Ameliyattaki kanama	297	485	p<0.05
Postoperatif drenaj	273	405	p<0.05
	570	890	
Hastayp verilen kan (Ü)	3.1±2.8	4.3±3.8	p<0.05

Tablo 4. Ameliyat sonrası laboratuvar bulguları

	Aprotinin grubu	Aprotinin grubu	pdeğeri
Üre (mg/dl)	55	47	NS
Kreatinin (mg/dl)	1.8	1.6	NS
Total bilirubin (mg/dl)	0.9	1.2	NS
SGOT (İU/L)	55	59	NS
SGPT (İU/L)	48	44	NS

değildi. Hiçbir hastaya postoperatif kanama sebebiyle revizyon gerekmedi.

Aprotinin alan hastalarda kan kaybında belirgin bir azalma saptadık. Kan kaybı ameliyat sırasında aprotinin grubunda ortalama 297+436 ml saptanırken kontrol grubunda bu miktar 485+590 ml saptandı (p<0.05). Postoperatif ilk 24 saatte drenajla olan kan kaybı yine aprotinin alan hastalarda 273±380 ml bulunurken kontrol grubunda bu değer 405±527 ml olduğu gözlemlendi (p<0.05). Tablo 3'te görüldüğü gibi total kayıp kontrol grubunda belirgin olarak daha fazlaydı. Aprotinin verilirken test dozuna veya yükleme dozuna bağlı olarak hiçbir hastada allerjik reaksiyon görülmedi.

Ameliyat sırasında ve ilk 24 saat içerisinde hastaya yapılan kan transfüzyonu aprotinin grubunda 3.1±2.8 ünite saptanırken kontrol grubunda bu miktar 4.3±3.8 ünite olarak saptandı. Her iki kan transfüzyonu miktarı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark mevcuttu (p<0.05).

Hastaların hemogram, hematokrit ve trombosit sayıları her iki grupta postoperatif bir miktar düşmesine rağmen iki grup arasında bir fark saptanmadı. Yine her iki çalışma grubunda postoperatif BUN, kreatinin, total bilirubin, SGOT ve SGPT değerleri arasında bir fark saptanmadı (Tablo 4). Heparin 3 mg/kg dozunda verildikten sonra ölçülen ilk ACT değerlerinde aprotinin grubunda ACT'nini ortalama olarak 892±58 saniye saptandı. Kontrol grubunda ise bu doz heparin verildikten sonra saptanan ACT değeri ortalama 577±46 saniyeydi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

TARTIŞMA

İlk olarak 1960 yıllarında aprotinin fibrinolizisi kanamayı azaltacağı düşüncesi ile kalp cerrahisinde kullanılmıştır. Daha sonraları fibrinolizisi azalttığı ancak postoperatif kanamaya etkisi olmadığı ileriye sürülmüştür (5,6). Seksenli yılların başlarında yapılan çalışmalarla aprotininin kalp ameliyatlarından sonra kanama miktarını azalttığı gösterilmiştir (7,8). Yapılan birçok çalışmada aprotinin alan hastalarda kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama olarak 300 ml kadar daha az kan kaybı olduğu bulunmuştur (1,3,9). Aprotinine bağlı istenmeyen etkiler ilk olarak Cleveland klinikten Cosgrove ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (10). Bu çalışmada reoperatif koroner bypass yapılan hastalardan yüksek doz aprotinin alanlarda %15.8 Mİ saptanırken bu oran kontrol grubunda %7.1 bulunmuştur. Yine bu çalışmada aprotinin alan ve ameliyattan sonra kaybedilen vakaların greftlerinin yarısında trombüs saptanırken kontrol grubundaki kaybedilen vakaların hiçbirinde trombüs görülmemiştir. Kouchoukos ve ark (4) hipotermik sirkulator arrest altında gerçekleştirilen anevrizma ameliyatlarında aprotinin kullanımı ile belirgin olarak daha fazla akut böbrek yetmezliği ve postmortem yaygın intravasküler koagülasyon saptamışlardır. Ancak her iki çalışmada heparin verilme dozajını incelediğimiz zaman ACT için alt sınır 400 ile 480 saniyenin yeterli sayıldığı görülmüştür.

Aprotinin endotelde 6-keto-prostoglandin F_{1α}, (prostasiklin) sentezini inhibe eder ve aynı zamanda trombosit agregasyonunu arttıran tromboksan B₂ sentez ve salınımını artırır (11). Aprotinin ayrıca insan endotel hücrelerinden von Willebrand Faktör sentez ve salınımında bir artışı yol açar. Bu artış subendotelde trombosit adezyonuna yol açar (12). Bunlara ilaveten açık kalp ameliyatında aprotinin kullanımı fibrin yıkım ürünlerinin konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya yol açtığı ve bu sebepten intravasküler fibrinolizisin inhibe olduğu saptanmıştır (3). Aprotinin kullanımı belirgin olarak kan kaybını azaltması yanında intravasküler koagülasyonda bir artışa yol açabilir. Koroner ameliyatlarında özellikle endotel hasarı oluşabilen anastomoz kısımları ve greftin bütünlüğü için bu durum daha önemlidir.

Aprotinin kullanımı ile pompa sırasında daha düşük dozda heparin ile yeterli ACT değerinin sağlanabileceği belirtilmiştir (13). Gerçekten bizim çalışmamızda pompaya girmeden önce verilen 300 İÜ/kg'lık heparin dozundan sonra ölçülen ACT değerleri aprotinin grubunda belirgin olarak daha fazlaydı. Aprotininin ACT'ye olan etkilerini değerlendirmek için yapılan invitro çalışmalarda yüksek doz aprotinin konulan kan örneklerinde ACT'nin konulmayan gruba göre iki kat daha uzun çıktığı görülmüştür (14). Bu çalışmada yine aprotinin mevcudiyetinde ACT'nin heparinizasyon için güvenli bir yöntem olmadığı belirtilmiştir. Günümüzde ACT ölçümü için yaygın olarak kullanılan etkin madde celite'tir. Invitro yapılan bir diğer çalışmada heparinizasyondan sonra celite içeren aktivasyon tüpü ile ölçülen ACT belirlenmiş, bunu takiben tüpe terapötik düzeyde aprotinin ilavesi ile ACT'nin %47 ile 71 oranında daha yüksek saptandığı bulunmuştur (15). Tüm bu çalışmalar heparinizasyon sırasında aprotinin ACT'yi gerçek olmayan bir şekilde yüksek çıkardığını göstermektedir.

Çalışmamızda belirtilen dozda kullanılan aprotinin ile böbrek fonksiyon bozukluğu ve Mİ insidensinde bir artış saptamadık. Aprotinin kullanılan hastalarda ACT'nin 480 saniyeyi alt sınır kabul ederek yapılan çalışmalarda bazı istenmeyen etkiler belirtilmesine rağmen kesin bulgular mevcut değildir. Biz çalışmamızda 750 saniyeyi alt sınır olarak kabul ettik. Bu konuda daha geniş klinik araştırmalarda fikir birliği oluşuncaya kadar bunun daha güvenli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca ACT'nin aprotinin grubunda belirgin olarak daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında kan kaybı belirgin olarak aprotinin grubu lehineydi. Bu durum bize aprotinin grubunda yüksek ACT'den çekinmememiz gerektiği göstermiştir. Aprotinin ile transfüzyon miktarı belirgin olarak azalmakta ve aynı zamanda cerrah için daha kansız bir ortam sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Blauhut LB, Gross C, Necek S, Doran JE, Spath P, Lunds-gaard-Hansen P. Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after oardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:958-67.
2. Lavee J, Savion N, Smolinsky A, Goor DA, Mohr R. Platelet protection by aprotinin in oardiopulmonary bypass: electron microscopic study. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:477-81.
3. Havel M, Teufelsbauer H, Knöbl P et al. Effect of intra-operative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:968-72.
4. Sundt TM, Kouchoukos NT, Saffitz JE et al. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1418-24.
5. Tice DA, Worth MH, Clauss RH, Reed GH, The inhibition by Trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations, *Surg Gynecol Obstet* 1964; 119:71-4.
6. Mamman EF. Natural protease inhibitors in extracorporeal circulation. *Ann NY Acad Sei* 1968; 146:7524-62.
7. Hack G, Kirchoff PG, Popov-Cenic S, Kulzer R, Schlemminger B, Piepho A. Aprotinin bei Operationen am offenen Herzen. *Med Welt* 1983; 34:726-31.
8. Huth C, Hoffmeister HE. Einsatz von Proteinaseinhibitoren während der extrakorporalen Zirkulation Wirkungsverbes-serung durch optimeirung der dosis in einer klinischen Studie. In: Dudzaik R, Kirchof PG, Reuter HD, Schumann F eds. *Proteolyse und Proteinaseinhibition in der herz und «fegasschirurgie*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1985: 243-53.
9. Schönberger JPAM, Everts PAM, Ercan H et al. Low-dose aprotinin in internal mammary artery bypass operations contributes to important blood saving. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1172-76.
10. Cosgrove DM, Heric B, Lytle BW et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: A placebo-control-ler study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1031-38.
11. Havel M, Griesmacher A, Weigel G et al. Aprotinin decreases release of 6-keto-prostaglandini F1 a increases release of thromboxane-B2 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:654-8.
12. Havel M, Griesmacher A, Weigel G et al. Aprotinin increases release of von willebrand-factor in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Surgery* 1994; 116:883-9.
13. Smet AAEA, Joen MCN, van Oeveren W et al. Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:520-7.
14. Najman DM, Walenga JM, Fareed J, Pifarre R. Effects of aprotinin on anticoagulant monitoring: implications in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:662-6.
15. Wang JS, Lin CY, Hung WT, Thisted RA, Karp RB. In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1135-40.