

ikinci Kez Açık Kalp Yöntemiyle Ameliyat Edilen Vakalarda Aprotinin (Trasylol)in Kan kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi*

Dr.Azmi ÖZLER, Dr.A.KALANGOS, Dr.Kemal YEŞİLÇİMEN,
Dr.Zühal AYKAÇ, Dr.Fuat BİLGİN

İstanbul Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İSTANBUL

ÖZET

Açık kalp cerrahisinde kanama ve buna bağlı olarak tam kan kullanımı hala en önemli sorunlardan biridir. Özellikle ikinci kez açık kalp cerrahisi yöntemi ile ameliyat edilen olgularda, ameliyat esnasında ve ameliyat sonu devrede kanamalar oldukça sık görülmektedir.

Biz bu çalışmamızda ameliyat sırasında ve ameliyat sonu devrede kanamaları azaltabilmek amacıyla bir serine proteinase inhibitörü olan Aprotinin (Trasylol) in etkinliğini araştırdık. Çalışmamıza prospektif, placebo kontrollü ikinci kez ameliyat edilen 50 olgu alınmıştır. Bunlardan 25 tanesine total doz olan 280 mg. Aprotinin, diğer 25 tanesine ise aynı dozda serum fizyolojik verilmiştir. Olgularda Hb, Htc, Trombosit değerleri, Hb konsantrasyonu, fibrin yıkım ürünleri, ortalama kan kaybı, ameliyat sonu devrede gereksinim duyulan kan transfüzyonları araştırıldı.

Hb, Htc, trombosit değerleri ameliyat sonu erken devrede iki grup arasında farklı olmamasına karşın, ameliyat sonu 24. saat ve 7. günde aprotinin grubu lehine anlamlı farklılık göstermektedir. Fibrin yıkım ürünleri aprotinin grubunda kardiopulmoner bypassın 30. dakikasında aprotinin grubunda 310±17 mikro gram/ml, kontrol grubunda 1060±42 mikrogram/ml ($p < 0.001$), ortalama kan kaybı aprotinin grubunda 440±35 cc (7.7 cc/kg), kontrol grubunda 1832±42 cc (34 cc/kg) $p < 0.001$, ameliyat sonu 2-7 günler arasında aprotinin grubunun kan gereksinimi ortalama 0.12 ünit, kontrol grubunda ise 3.12 ünit bulunmuştur. Bu çalışmamız göstermiştir ki, özellikle ikinci kez açık kalp yöntemiyle ameliyat edilen olgularda aprotinin kullanımı, ameliyat esnasında ve ameliyat sonu devrede kanamayı azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İkinci kez ameliyat, aprotinin (Trasylol), Kan kaybı.

Geliş Tarihi: 30.3.1990

Kabul Tarihi: 8.5.1990

Yazışma Adresi: Dr.Azmi ÖZLER

İstanbul Göğüs Kalp Damar Cer. Merkezi
Haydarpaşa/İSTANBUL

SUMMARY

THE EVALUATION OF THE APROTININ'S (TRASYLOL) EFFECT TO THE BLOOD LOSS IN CASES THAT ARE REDO OPERATED WITH OPEN HEART SURGERY METHOD

Two of the most important problems in open heart surgery are still bleeding and blood usage. Post op bleeding especially in redo open heart operations is frequently seen. The purpose of this paper was to investigate efficacy of aprotinin a serine proteinase inhibitor during and after open heart surgery in order to reduce the bleeding. In a prospective, placebo-controlled reoperated 50 patients have been considered. Twenty-five of them have had 280 mg. aprotinin which is the total dose, the other twenty-five patients have had same dose saline. Mean blood loss, Hb, Htc, platelet values, post operatively needed blood transfusions, FDP, opening and closing period during the operation have been investigated. The total loss from the thoracic drains was significantly reduced in the aprotinin group as compared with the loss in the placebo group (440±35 ml versus 1832±42 ml, $P < 0.001$), patients of the aprotinin group received remarkably less bank blood postoperatively (between 2-7 days); mean 0.12 unit compared 3.12 unit, FDP of aprotinin group was 310/17 mikro gm/ml compared 1060/42 mikrogm./ml control group ($P < 0.001$).

the results demonstrate that the aprotinin usage in especially redo open heart surgery cases decreases bleeding during and after operations.

Key Words: Redo operated, aprotinin (Trasylol), blood loss.

**Bu çalışma Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derneğinin 7 Mart 1990 İstanbul toplantısında tebliğ edilmiştir.*

Açık kalp ameliyatlarında kanama ve buna bağlı olarak kan kullanımı önemli bir sorun olmaktadır. Dünya genelinde açık kalp cerrahisi yapılan yerlerde de aynı sorunla karşılaşmaktadır. Kuzey Amerika hastanelerinden birinde kalp ameliyatlarında kullanılan kan, tüm kullanılan kanın 1/4 ünü oluşturmaktadır. Aynı şekilde İngiltere'de kalp ameliyatı olan hastaların %50-60'ı iki ila dört ünit arasında kana ihtiyaç göstermektedir. Gerek tam kan temininde güçlükler gerekse alıcıların viral ve çeşitli reaksiyonlar açısından risk altında bulunması nedeniyle kalp ameliyatlarında kan ihtiyacının azaltılması önemini hiçbir zaman yitirmeyecek bir konudur.

MATERYAL VE METOD

Biz bu çalışmamızda prospektif olarak, placebo kontrollü bir çalışma ile ikinci kez açık kalp ameliyatı olan 50 hastayı ele aldık. Bu hastaların 25 tanesine toplam 280 mg. Aprotinin; bunun 140mg'ı anestezi induksiyonu ile başlayarak 15 dakikalık bir sürede verildi. Geriye kalan 140 mg. lık doz ise kardiopulmoner bypassın bitiminde, protaminden önce verildi. Aprotininin, 70mg.lık aprotinin içeren 50 ml. lik şalin solüsyon içinde koruyucu ve ek herhangi bir madde ihtiva etmeyen şişelerden temin edildi. Bu grupta başta verilen yükleme dozu 2.5 mg-kg. (1.6-4 mg/kg)dır. Toplam verilen aprotinin dozu ise 5 mg/kg dir. (3.2-8 mg/kg). Kontrol grubundaki olgulara ise aynı miktarlarda serum fizyolojik aynı sürelerde verilmiştir. Bu çalışmamızda standart anestezi tekniği olarak bütün vakalarda intermitant pozitif basınçlı ventilasyon ile birlikte bir narkotik analjezik bir kas gevşetici ve gerektiğinde halotan kullanılmıştır. Sığır akciğer heparini 300

IU/kg dozunda kanülyasyondan önce bir sentral line'den verilmiştir. Aktive edilmiş pıhtılaşma (ACT) zamanlarına eşit aralıklarla bakılmış ve zaman 400 sn. altına düştüğünde ilave heparin yapılmıştır. Tüm olgularımızda Hartmanns solüsyonu ile primingi doldurulan Harvey H 1700, Shiley, Bentley marka buble oksijenatörler kullanılmıştır. Tüm olgularda 26-28°C arasında sistemik hipotermi uygulanmış ve miyokardial korunma aort krosklempinden sonra St. Thomas 1. kardioplejik solüsyonunun aortaya injeksiyonu ile sağlanmıştır. Ortalama arteriyel kan basıncı gerektiğinde nitroglicerine veya nitropruside kullanılarak 60 ile 80 mm-Hg. arasında tutulmuştur. Kardiopulmoner bypass sonunda hasta 37°C ısıtıldıktan sonra residual heparinin etkileri 1mg/100 IU heparin formülüne uygun olarak protamin sülfat ile ortadan kaldırılmıştır. Post.op yoğun bakım ünitesine alınan hastalar vital fonksiyonları stabil oluncaya dek intermitan pozitif ventilasyonda tutuldu. Bu arada median sternotomi kapatılmadan önce konulan perikardial ve mediastinal drenlere post.op devrede 20cm. su basıncında devamlı emme ve belli aralıklarla sağma işlemi uygulandı. Hastalara donör kanı hemotokrit %30'un altında olduğu zaman verildi. Kan kaybı ameliyat sırasında kaybedilen ile ameliyat sonrası kaybedilen olarak ikiye ayrıldı. Verilen donör kan ünite hesapları ameliyat sırasında verilenler, post.op 24 saat içinde verilenler ile post.op 2 ila 7. gün arasında verilenler olarak üç ayrı devrede incelendi. Ayrıca post.op kan kaybı indeksi olarak drene olan kan hacmi dışında bu hacmin Hb. konsantrasyonunda ilave edildi. Drenlerden olan kan kaybı 18 ile 24 saat sonraki alınımına kadar saatlik olarak kaydedildi.

Tablo 1. Aprotinin Grubu ile Kontrol Grubu Arasında, Ameliyat Öncesi, Post.op, Post.op 24 Saat, Post op 7.gün. Hb, Htc, Trombosit Sayımları

		Aprotinin Gr.	Kontrol Gr.	
Pre-op	Hb	12.7 ± 0.8 g	13 ± 1 g.	
	Htc.	%39 ± 1.8	%40 ± 2.4	
	Tromb.	211 x 10 ⁹ /L (±23)	223 x 10 ⁹ /L (±27)	
Post-op	Hb	9 ± 0.6	8.9 ± 0.3	
	Htc.	%28 ± 0.7	%28 ± 1.1	
	Tromb.	83 x 10 ⁹ /L (±6.7)x	80 x 10 ⁹ /L (±9)	
Post-op 24. saat	Hb	9.8 ± 0.4	9.15 ± 0.72	p<0.05
	Htc.	%32 ± 1.7	%27 ± 2.3	p< 0.001
	Tromb.	72 x 10 ⁹ /L (±12)	59 x 10 ⁹ /L (6.5)	
Post-op 7 gün	Hb	11 ± 0.7	8.7 ± 0.42	p< 0.001
	Htc.	%34 ± 1.2	%29 ± 0.8	p< 0.001
	Tromb.	263 x 10 ⁹ /L (±12)	216 x 10 ⁹ /L (±18)	

Kan örnekleri: Arteriel kandan ameliyat öncesi dönemde Hb, Htc, trombosit sayımı dışında, kanama ve pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri miktarlarına bakılarak normal sınırlar içinde olup olmadıkları değerlendirildi. Hb, Htc, trombosit miktarlarına ayrıca kardiopulmoner bypass sırasında ve sonrasında, post.op 24 saat sonra ve yoğun bakımdan çıkarken bakıldı. Fibrin yıkım ürünlerine (FDP) ameliyat öncesi dışında, kardiopulmonerypass (CPB) 30 dk. sonra, ameliyat sonunda ve post.op 24. saatte olmak üzere 4 defa semikantitatif yöntemle Trombowellcotest metodu ile bakıldı. Bu arada her olgunun ameliyat süreleri, CPB süreleri, hastanın CPB olan açılış süreleri ile CPB sonundan ameliyat yarasının kapatılmasına kadar geçen süreleride hesaplandı.

Tüm bu verilerin iki grup arasındaki anlamlılıkları istatistiki olarak hesap edildi.

BULGULAR

Aprotinin kullanılan 25 olgunun hiçbirisi post.op. kanama nedeniyle ikinci kez ameliyata alınmadı. Placebo grubundaki 25 olgudan 3 tanesi post.op kanama nedeniyle ikinci kez ameliyata alındı, bunlardan 1 tanesinde kanama cerrahi nedene bağlıyken ikisinde sebep bulunamadı.

Olgularımızı kan kaybı yönünden değerlendirdiğimizde; Aprotinin grubunda ortalama kan kaybı 440 + 35 cc. (150-800 cc.) yani 7.7 cc/kg.; Kontrol grubunda ise 1832 +42 cc. (850-6140 cc) yani 34 cc/kg.dir (p<0.001). Ameliyat esnasında hesaplanan kan kaybı Aprotinin grubunda 280 ±20 cc, Kontrol grubunda ise 320 + 16 cc.dir (P<0.05). Post-op devrede biriken kanın Hb. konsantrasyonu Aprotinin grubunda 14 ±1.8 g. iken, kontrol grubunda 51 ±4.22 g.dir (P<0.001).

CPB sırasında Htc %22-25 arasında tutulmuştur. Aprotinin grubunda ameliyat esnasında kan ihtiyacı 2 olgu için birer ünit'den olmak üzere toplam iki ünit kana ihtiyaç duyulurken, kontrol grubundaki 25 olgunun 16 tanesine ortalama 1.4 ünit kan ihtiyacı olmuştur. Post-op ilk 24 saatlik devrede %30'luk Htc. muhafaza edebilmek için Aprotinin grubundaki 25 olgunun 5 tanesine kan transfüzyonu gerek görülmüş, bunlardan dördüne birer ünite diğerine iki ünite olmak üzere ortalama 0.24 ünite donör kanı verilmiştir. Kontrol grubunda ise bu dönemde bütün olgulara kan transfüzyonu gerekmiş, ortalama 3.12 ünit donör kanı verilmiştir. Kontrol grubunda ise bu dönemde bütün olgulara kan transfüzyonu gerekmiş, ortalama 3.12 ünit donör kanı verilmiştir. Post-op 2 ila 7. günler arasında Aprotinin

grubunda 3 olguya birer ünit kan transfüzyonu yapılmış (ortalama 0.12 ünit.) kontrol grubunda 16 olguya kontrasfüzyonu gerekmiş, bunlardan 11 tanesine bir, beş tanesine iki ünit olmak üzere toplam 21 üni kan verilmiştir (ortalama 0.84 ünit).

Fibrinolitik aktivite hakkında önemli bir gösterge olan fibrin yıkım ürünleri (FDP) ameliyat öncesi devrede Aprotinin grubunda 8.2 ±0.3 mikrog./ML, kontrol grubunda 7.7 ±0.42 mikrog./ml olarak bulundu. Normalde CPB da fibrinolitik aktivitenin dolayısıyla FDP lerin pik, yaptığı safha CPB ın 30. dk. sonraki dönemdir. Bizde her iki grupta bu safhada yaptığımız ölçümlerde Aprotinin grubu için 310 ±17 mikrog./ml. (180-480) bulunurken kontrol grubunda 1060 ±42 mikrog./ml (800-1600) bulundu. Ameliyat sonunda alınan FDP değerleri ise Aprotinin grubunda 18 ± 2 mikrog/ml (8-24) iken kontrol grubunda 220 ± 12 mikrog/ml (120-340) bulundu.

Ameliyatta açılış ve kapanış süreleri karşılaştırıldığında Aprotinin grubunda açılış süresi 86±5 (43-162), kapanış süresi 50±2 dk. (40-135); Kontrol grubunda ise açılış süresi 80 ±4 dk. (37-163), kapanış süresi 84 ±7 dk. (50-118) bulunmuştur.

Bu bulgularda göstermektedir ki: Aprotinin kullanılan gruptaki olgular da hem ameliyat esnasında hemde ameliyat sonu devrede kanamalar kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde az olmakta ve buna bağlı olarakta hastalara kullanılan donör kanı oldukça azalmaktadır.

Kan kullanımını azaltmak için kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur, hastaların kendi kanlarını bir hafta önceden alarak depolamak veya ameliyat esnasında kardiopulmoner bypasstan önce alınacak bir veya iki ünit kanın daha sonra hastaya verilmesi alternatif yöntemler olmasına karşın anemiye önlemeye yetmemektedir (7).

Kaynaklara baktığımızda Bidstrup ve arkadaşlarının koroner arter bypass ameliyatı yapılan 80 olguluk serilerinde yüksek dozda (700 mg. aprotinin) kullanarak yaptıkları çalışmada postoperatif dönemdeki kanama ve kan kullanımı yönünden kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (8).

Royston ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptıkları bir araştırmada ikinci kez açık kalp cerrahisi yöntemiyle ameliyat edilen 22 olgunun incelenmesinde, bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi ortalama kan kaybı, ortalama Hb kaybı ve ameliyat sonu devrede gereksinim duyulan kan transfüzyonu açısından kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar bildirmişlerdir (9).

Bizde bu çalışmamızda önerilen dozun çok altında (yaklaşık 1/3) kullandığımız aprotinin (Trasyol)le yaptığımız çalışmada ameliyat sonu kanamalarda ve ameliyat sonu devrede kan kullanımında anlamlı farklılıklar bulduk ve inanıyoruz ki bu konuda ülkemizde kalp cerrahisi yapılan birçok klinikten bu konuda yapılmış birçok çalışma sunulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tice DA, Reed GE, Clauss RI, Worth MH: Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 46:673-679,1963.
2. Köstering H, Kirchoff PG, Völker P, Warmann E, Koncz J: Untersuchungen der blutgerinnungsveränderungen während und nach operationen mit hilfe der Herz-Lungen Maschine. *Thoraxchirurgie* 21: 534-543, 1973.
3. Bachman F, McKenna R, Cole ER, Najarfı H: The hemostatic mechanisms after open heart surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:76-82,1975.
4. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 314:1446-1448,1986.
5. Mohr R, Golan M; Martinowitz U, Rosner E, Goor DA, Ramot B: Effect of cardiac operations on platelets. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 92: 434-441,1986.
6. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al: Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 314:1402-1406,1986.
7. Love TR, Hendren WG, Okeffe DD; Daggett WM: Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 43:508-512,1987.
8. Bidstrup P, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasyol). *J Thorac Cardiovasc Surgery* 97:364-372,1989.
9. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN: The effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 2:1289-1291,1987.