

# Açık Kalp Cerrahisinde Ameliyat Sonrası Kanamaların ve Kan Kullanımının Yüksek Doz Aprotinin ile Azaltılması

Yard. Doç. Dr. Adnan UYSALEL, Yard. Doç. Dr. Asuman UYSALEL\* Yard. Doç. Dr. Ümit ÖZYURDA, Yard. Doç. Dr. Kemalettin UÇANOK, Yard. Doç. Dr. Tümer ÇORAPÇIOĞLU, Op. Dr. Bülent KAYA, Dr. Atilla ARAL, Prof. Dr. Hakkı AKALIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ve

\*Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

*Bu çalışmada kardiyopulmoner by pass geçiren olgular da standart anestezi, perfuzyon ve benzer cerrahi işlemler uygulandı. Kardiyopulmoner by pass sonrası trombosit sayılarındaki azalma her iki grupta istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermedi. Ancak kardiyopulmoner by pass sonrası kanama zamanı aprotinin alan grupta normalin biraz üzerinde iken almayan grupta önemli bir yükseklik saptandı. Aprotinin /adlanılan gruptaki toplam drenajın kullanılmayan gruba oranla belirgin bir şekilde azaldığı gözlemlendi (385 ±78 ml ve 692 ±157 ml p<0.01). Yine aprotinin grubunda diğer gruba oranla post operatif dönemde banka kanı ve kan ürünleri oldukça az kullanıldı.*

**Anahtar Kelimeler:** Aprotinin, trombosit fonksiyonları.

Kanın korunması konusu kardiyovasküler cerrahide her zaman için önemli bir problem olmuştur. Kan transfuzyon gereksinimi azaltmak için kardiyopulmoner bypass öncesi otolog kan alınması, normovolemik hemodilüsyon, intraoperatif ototransfuzyon, mediastinal drenaj kanının geri verilmesi gibi yöntemler ile birlikte desmopresin, dipiridamol, prostoglandin, prostosiklin ve epsilon amino kaproik asit gibi farmakolojik ajanlar çeşitli şekillerde kullanılmıştır (1-3)

**Geliş Tarihi:** 5.4.1990 **Kabul Tarihi:** 8.5.1990  
**Yazışma Adresi:** Yard. Doç. Dr. Adnan UYSALEL  
Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı  
ANKARA

## SUMMARY

**DECREASING OF BLEEDING AND BLOOD USAGE AFTER OPEN HEART SURGERY BY USING HIGH DOSAGE OF APROTININ**

*In this article we discussed the effects of the high doses of aprotinin after cardiopulmonary bypass. Patients have been divided into two groups, and each group has 30 patients. Each group have been operated with routine anesthesia, perfusion technique and with similar operative procedures. In each group decreasing of the platelet count after cardiopulmonary bypass has no statistical significance. The bleeding time is only slightly longer in the aprotinin group, but it becomes longer in the other group. Total drainage decreased in the group who had been given aprotinin with respect to other group who had not been given aprotinin (385 ±78 ml ve 692 ±157 ml p<.001).*

*Also the usage of the blood and blood products is less in the aprotinin group.*

**Key Words:** Aprotinin, platelet functions

Kardiyopulmoner bypassın tahrip edici etkileri özellikle risk grubu hastalardaki kardiyak operasyonlarda mortalite ve morbiditeyi etkelemeye devam etmektedir (1-4). Postperfuzyon sendromu diye adlandırılan bu sendromda non infektif orijinli ateş, pulmoner ve renal fonksiyon bozuklukları, lokositoz ve anormal kanama-pıhtılaşma bozuklukları görülür (4,5). Bu durum muhtemelen ekstra-korporeal dolaşım esnasında kanın biyolojik olmayan yüzeylerle teması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (4,6). Bu olaylar zircirindeki uyan Hageman faktörü (Faktör XII) nun aktivasyonu ile ilgilidir (4,7). Bu da kompleman sistemleri, koagülasyon mekanizmaları, fibrinolitik sistemler ve kallikrein-kinin sistemleri gibi humoral mekanizmalar ile yakın ilişki içindedir (1,4,6,8).

Tablo 1. Olgulara Uygulanan Cerrahi İşlemler

| İşlemler        | Aprotinin grubu |       | Kontrol grubu |       |
|-----------------|-----------------|-------|---------------|-------|
|                 | Erkek           | Kadın | Erkek         | Kadın |
| Koroner by pass | 6               | 2     | 8             | 3     |
| MVR             | 6               | 7     | 3             | 8     |
| AVR             | 3               | 2     | 2             | 2     |
| AVR-MVR         | 2               | 1     | 2             | —     |
| Diğer           | 1               |       | 1             | 1     |
|                 | 18              | 12    | 16            | 14    |
| Toplam          | 30              |       | 30            |       |

Biz de bu çalışmamızda araştırma ve kontrol grubu olarak ayırdığımız iki ayrı hasta grubunda plasmin, tripsin ve kallikrein inhibitörü olan aprotininin kardiyopulmoner by pass geçiren olgularda yüksek doz kullandık. Aprotinin bu hastalardaki trombosit sayısı ve fonksiyonu üzerine olan etkilerini inceledik. Bunun sonucunda olgulardaki postoperatif kanama miktarları ve kan kullanımlarına olan etkisini literatür bilgilerinin ışığı altında tartıştık.

#### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamızda açık kalp ameliyatı uygulanan 60 hasta 2 ayrı grupta incelenmiştir. Birinci gruptaki 30 hastaya ameliyat sırasında yüksek doz aprotinin uygulandı. İkinci 30 hasta ise kontrol grubu olarak alındı. Hastalara uygulanan cerrahi işlemler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma grubunda aprotinin kullanılmasına anestezi başlangıcı ile birlikte 2.000.000 KIU'nun 10 dakika içinde verilmesi ile başlandı. Bunu takiben her saatte 500.000 KIU gidecek şekilde sürekli olarak infüzyon ile hasta ameliyathaneyi terkeden kadar devam edildi. Ayrıca ameliyat esnasında kullanılan her ünite banka kanı için 500.000 KIU) aprotinin ayrıca bolus olarak verildi. Bu hastaların prime solüsyonlarına 2.000.000 KIU aprotinin extra-korporeal dolaşım öncesi ilave edildi. Herhangi bir allerjisi olan, akut pankreatit veya fibrinolyze bağlı kanama geçiren kişiler gibi daha önceden aprotinin kullanma ihtimali olan hastalar bu çalışmaya alınmadılar.

Tüm olgularda kullanılan anestezi ve kardiyopulmoner by pass standardize edildi. Anestezinin başlamasını takiben hasta heparinize edilinceye kadar her olgudan 1 ünite kan hemostaz kanı olarak alındı. Daha sonra bu kan kardiyopulmoner by pass çıkıntısını takiben olgulara reinfuze edildi. Kanulasyondan önce 300 IU Heparin kg başına hesaplanarak venöz yoldan verildi. Daha sonra aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı

Tablo 2. Olguların Yaş ve Cinslerine Göre Dağılımı

| İşlemler         | Aprotinin grubu |       | Kontrol grubu |       |
|------------------|-----------------|-------|---------------|-------|
|                  | Erkek           | Kadın | Erkek         | Kadın |
| 11-20            | 2               | 2     |               | 1     |
| 21-30            | 3               | 4     | 2             | 3     |
| 31-40            | 5               | 4     | 6             | 5     |
| 41-50            | 6               | 1     | 4             | 3     |
| 51-60            | 2               |       | 3             | 2     |
| 61 yaş ve yukarı |                 | 1     | 1             |       |
| Toplam           | 18              | 12    | 16            | 14    |
|                  | 30              |       | 30            |       |

(ACT) ölçülerek 400 saniyenin altına inildiğinde 100 IU/kg. heparin ilave olarak verildi. Kardiyopulmoner by passı takiben doz cevap eğrisine göre hesaplanan protamin sülfat verilerek heparin nötralize edildi. Kardiyopulmoner by pass esnasında perfüzyon akım hızı 2.4 l/dak/m<sup>2</sup> olarak uygulandı ve hastaların rektal ısısı 28-30 C arasına düşürüldü. Aortik cross clamp konulduktan sonra tüm olgulara soğuk potasyum kardiyoplejisi (St, Thomas II solüsyonu) verildi.

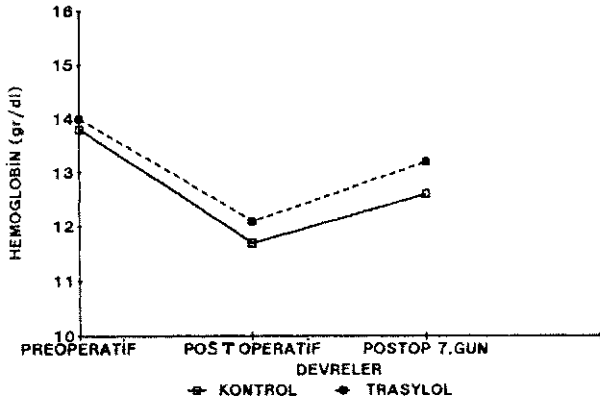
Kan örnekleri her hastadan ameliyat öncesi, kardiyopulmoner by pass dan 5 dakika önce, 5 dakika sonra, 30 dakika sonra, hastanın ısıtılmaya başladığı sırada, protamin verilmesinden 30 dakika sonra, operasyondan 1,4 ve 24 saat sonra ve 7. gün olmak üzere toplam 10 kez alındı. Alınan sonrası mediastinal derinlerden olan kanamalar saatlik olarak kaydedilerek 24 saatlik toplam kanamalar hesaplandı. Gereken olgularda mediastinal drenaj kanı reinfuze edilerek geri verildi (Sorenson ototransfüzyon sistemi ile).

#### BULGULAR

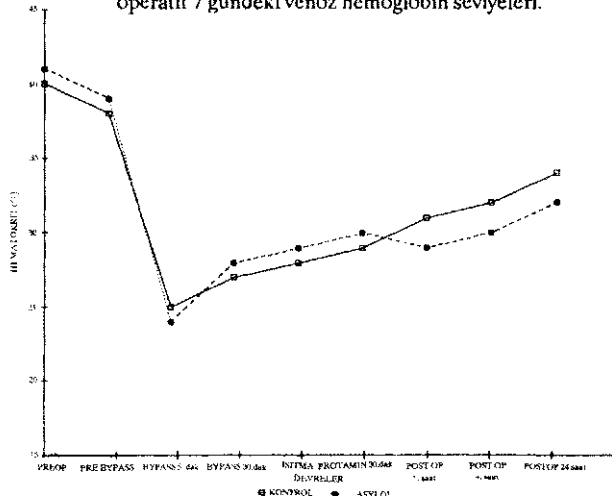
Aprotinin kullanılan grupta ortalama yaş 34,3 ve kontrol grubunda ise 37,1 olarak saptanmıştır. Olguların yaş ve cinslerine göre dağılımı Tablo 2 de gösterilmiştir.

Kardiyopulmoner by pass süresi aprotinin grubunda 78,9 dakika, kontrol grubunda ise 76,1 dakikadır. Aortik cross clamp süresi aprotinin grubunda 49,3 dakika ve kontrol grubunda ise 48,9 dakika olup istatistiksel olarak belirgin bir fark oluşturmamaktadır. Ayrıca her iki gruptaki tüm hastaların trombosit sayıları, kanama zamanları ve diğer koagülasyon parametreleri operasyon öncesi normal sınırlar içerisindeydi.

Ameliyat öncesi hemoglobin seviyeleri her iki grupta hemen hemen benzer seviyelerde idi. Pos-



Şekil 1. Ameliyat öncesi, post operatif 24 saat ve post operatif 7 gündeki venöz hemogloblin seviyeleri.



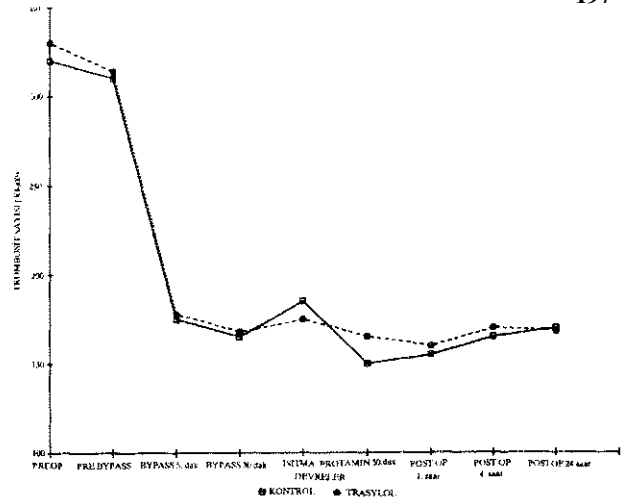
ŞEKİL 3. Kardiyopulmoner bypass esnasında ve ilk 24 saatte hematokrit seviyeleri.

toperatif 24 saatte yine her iki grupta benzer şekilde azalmakta, 7 günde ise her iki grupta yükselmekle beraber aprotinin biraz daha fazla artış gözükmekteydi, fark istatistiksel olarak önemsizdi.

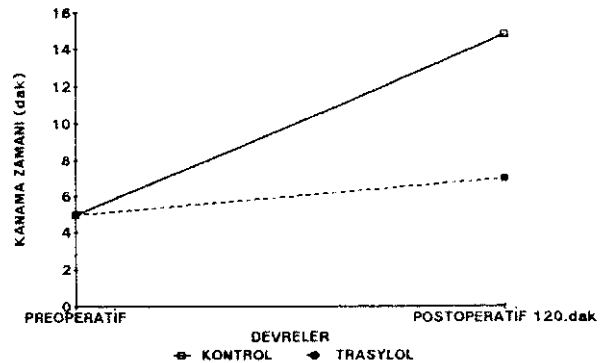
Trombosit sayısı her iki grupta kardiyopulmoner by passın başlaması ile birlikte düştü. Bu hastaların kan volumunun prime solüsyon ile karışması sonucu ortaya çıkan hematokrit azalması ile birlikte. Daha sonra protamin verilmesini takiben trombosit sayısı biraz daha azalmakta ancak bu esnada hematokrit değişmemektedir. Her iki grupta da istatistiksel olarak bir fark yoktur.

Her iki grubun kanama zamanlarında ameliyat öncesi bir fark gözlenmedi. Ancak postoperatif ölçümlerde belirgin bir fark mevcuttu. Kontrol grubunda normalin 2 katının üstüne çıkan bir artış varken aprotinin grubunda önemsiz çok hafif bir artış mevcuttu.

Her iki grupta heparinize edilmeden önce ölçülen, ameliyat süresince devam edilen ve postoperatif ilk 4 saat içerisinde bakılan aktive edilmiş



Şekil 2. Kardiyopulmoner by pass esnasında ve ilk 24 saatte trombosit sayısı



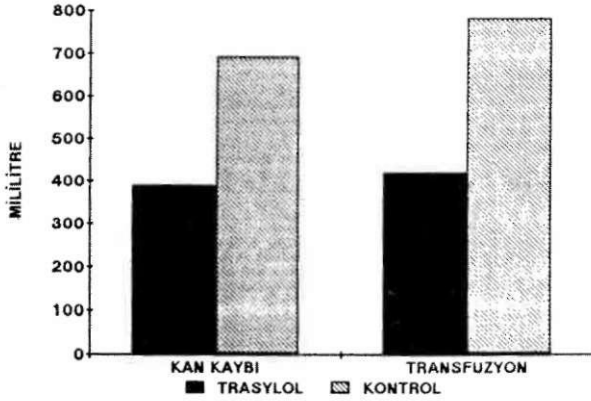
Şekil 4. Kardiyopulmoner by pass esnasında ve ilk 120 dakikadaki kanama zamanı.

pihtılaşma zamanlarında (ACİ) istatistiksel bir fark gözlenmedi.

Ameliyat sonrası kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi aprotinin kullanılan grupta kontrol grubuna oranla belirgin bir şekilde az olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Kardiyopulmoner by pass (CPB) esnasında bazı humoral sistemlerin aktivasyonu sonucu bazı proteazların salınımının arttığı bilinmektedir (1,4-6). Bu proteazlarda trombosit sayısını ve özellikle fonksiyonu büyük ölçüde etkilemektedir (4,8). Bunun sonucunda trombosit sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozuklar ortaya çıkmaktadır (1,3,4,8,9). CPB'nin ilk birkaç dakikasını takiben trombosit sayısında oldukça büyük bir düşüş görülmekte, bu düşüş CPB sırasında çok hafif olarak azalmaya devam etmekte, parsiyel by pass sırasında yani CPB nin bitmesine yakın muhtemelen akciğerlerdeki göllenen trombositlerin dolaşıma



Şekil S. Her iki grupta ameliyat sonrası kan kaybı ve kan transfüzyonu miktarları,

geçmesine bağlı olarak biraz artış görülmekte, protamini takiben trombosit sayısında daha fazla azalma olmakta ve post operatif 4-5 gün bu düşük seviyesini muhafaza etmektedir (3,10). Bu süre içerisinde kemik iliğinde yeni trombositler yapılmakta ve periferik yaymalarda megakaryositler gözlenmektedir (3,10). Post operatif 7-12 günlerde ise trombosit sayısı preoperatif düzeyi biraz aşacak şekilde yükselmektedir (3,10). Trombosit fonksiyonları da benzer değişiklikleri göstermekte ancak daha hızlı düzelmektedir (3,9-11). Edmunds ve arkadaşları CPB esnasındaki trombosit fonksiyonlarını gözden geçirmişler ve trombosit fonksiyonlarından bozulmanın her zaman değil ama genellikle kanama zamanında uzamaya neden olduğunu saptamışlardır (3,11). Kanama zamanının CPB nin bitiminden sonra 2 ile 4 saat içerisinde normal değerlerine döndüğünü gözlemişler (3,12,13). Biz de kontrol grubundaki olgularımızda bunu gözledik.

Kardiyopulmoner by pass da membran oksijenatör kullanılırsa trombosit sayısındaki düşme daha az olmakta ve trombosit fonksiyonu daha erken düzelmektedir (3,11). Bizim tüm olgularımızda membran oksijenatör kullanıldığı için bu faktör sonuçlarımız üzerinde etkili değildir. Ayrıca kardiyopulmoner by pass ünitesinin uzamasında kanama ve pıhtılaşma mekanizması üzerindeki negatif etkisi bilinmektedir (3,6,11). Uzayan CPB süresi trombosit sayısı ve fonksiyonunu iyice azaltmakta, ayrıca pıhtılaşma mekanizmasında rol oynayan diğer faktörlerin harabiyetine neden olmaktadır (3,6,11). Bizim iki grubumuzun CPB süreleri arasında sonucu etkileyecek bir faktör mevcut değildir.

Yüksek doz aprotinin kullanımının kanamaları azalttığını gösteren çalışmalar ilk kez 1963'de Tice ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür (1,14). Hiper-

fibrinolizis'e bağlı kanamalarda aprotinin kullanarak iyi netice aldıklarını bildirmişlerdir (1,14,15). Daha sonra aprotinin CPB geçiren olgularda da aynı amaçla kullanılmaya başlandı (16,17). Burada gözlenen diğer bir sonuçta ilkel CPB aygıtları ile hiperfibrinolizisin sık görülmesinin saptanmasıdır (3). Daha sonra aprotinin'in CPB sonrası verilmesinin etkisiz olduğu ileri sürülmüştür (1,8). Philip CPB sırasında aprotinin düzeyinin yeterli olduğunda plasmin, tripsin ve plazma kallikrein inhibisyonunun çok başarılı olduğunu saptamıştır (1,8). Daha sonra yaptıkları çok çeşitli çalışmalarda Royston ve arkadaşları yüksek doz aprotinin kullanılması ile plasmin, tripsin ve plazma kallikrein gibi proteazların inhibe edildiğini ve buna bağlı olarak trombosit fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu ileri sürdüler (1,4,8).

CPB ile ilgili hemostatik defekt kompleks bir olaydır (3,6,11,18). Trombosit fonksiyonlarında genellikle geçici nadiren ciddi defektler oluşur (10,12,13). Bu defektlerin oluşmasına CPB esnasında trombosit yüzey membran reseptörlerindeki değişikliklerin yol açtığı ileri sürülmüştür (1,19,20). Trombositlerin adezyonu için başlangıçta glikoprotein Ib yüzey membran reseptörü ve von Willibrand faktör gereklidir (1,20). Royston ve arkadaşları çalışmalarında yüksek doz aprotinin alan hasta grubundaki CPB sonrası kanama zamanının normale yakın olmasının yani trombosit fonksiyonlarından korunmanın bu glikoprotein Ib nin korunmasına bağlı olduğu görüşündedirler (1,4,8). Böylece aprotininin trombosit sayısındaki azalmayı etkilemediği ancak fonksiyonlarını koruduğunu ileri sürdüler (1,4,8).

Bizde çalışmamızda trombosit sayısındaki azalmanın her iki grupta istatistiksel önem taşımadığını saptadık ancak kanama zamanının belirgin bir şekilde farklı olduğunu gözledik.

Farmakolojik diğer ajanlardan Desmopressin Salzman ve arkadaşları tarafından, Dipirimadol ise Teoh ve arkadaşları tarafından araştırılmış, kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı, ancak fazla etkili olmadığı ve sonuçta yine bankakanı gereksinimi doğduğu tespit edilmiştir (3,21,22). Prostaglandin ve prostosiklin de aynı amaçla araştırılmış, ancak rutin kullanımı önerilmemiştir (3,23). Sentetik bir antihiperfibrinolitik ilaç olan epsilon amino koproik asidinde CPB sonrası kan kaybını biraz azalttığı ancak kan kullanımı pek etkilemediği gözlenmiştir (24).

Çeşitli araştırmacıların pek çok ve değişik hasta gruplarında yaptıkları çalışmalarda yüksek doz aprotinin alan olgularda post operatif kanama miktarının oldukça az olduğunu ileri sürmektedirler (1,4,8).

Yine aynı araştırmacılar bunun sonucunda da bu olgularda banka kanı ve kan ürünleri kullanımının çok azaldığını ifade etmektedirler (1,4,8). Bizim sonuçlarımızda bu gözlemleri doğrulamaktadır.

Homolog kan kullanımı teminindeki, güçlükler ve potansiyel tehlikeleri yönünden kısıtlanmalıdır. Transfüzyon reaksiyonları, aids, non A non B hepatit gibi hastalıkların taşınma şansı ameliyat olacak kişiler için bir risk oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda yüksek doz aprotinin kullanarak ameliyat sonrası kanamaların önemli ölçüde azaldığı ve ameliyat sonrası kan ve kan elemanlarına olan ihtiyacın da oldukça azaldığını gözledik. Bizde bu nedenlerden dolayı kardiyak operasyonlarda kan kullanımının azaltılması amacı ile yüksek doz aprotinin kullanılmasını öneriyoruz.

### KAYNAKLAR

1. Bidstrup BP, Royston D, Sopsford RN, Taylor KM: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasyol) J Thorac Cardiovasc Surg 97: 364-372,1989.
2. Dietrich W, Barcankay A, Dilthey G, Mitto HP, Richter JA: Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 97:213-219,1987.
3. Taylor KM: Cardiopulmonary by pass Principles and management. London: Chagman and Hall Publishing, 1986:249-307.
4. Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, Rayston D, Westaby S; Neuhof H, Wildevuur CRH : Effect of aprotinin on Hemostatic mechanisms during Cardiopulmonary Bypass. Ann Thorac Surg 44:640-645,1987.
5. Kirklin JK; Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complet and damaging effect of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 845,1983.
6. Kirklin JW, Barnatt-Boyes BG: Cardiac Surgery. A Wiley Medical Publishing U.S.A. 1986:29-83.
7. Fishelson Z, Pangbum MK, Muller-Eberhard HJ: characterization of the initial C 3 convertase of the alternative pathway of human complement. J Immunol 132:1430,1984.
8. Rayston D; Bidstrup BP, Taylor KM; Sapsford RN: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart Surgery. Lancet 5:1289-1291,1987.
9. Lavee J, Martinowitz V, Mohr R, Goor DA; Goler M, Langsam J, Malik Z, Savion N: The effect of transfusion of fresh whole blood versus. Platelet concentrates after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 97: 204-212, 1989.
10. Mohr R, Golan M, Martinowitz V, Rosner E, Goor DA, Ramot B: Effect of cardiac operations on platelets. J Thorac Cardiovasc Surg 92: 434-441,1986.
11. Utley JR, Betleski R: Pathophysiology and tecniques of Cardiopulmonary by pass. Baltimore, London: Williams and Wilkins Publishing, 1983:49-115.
12. Haker LA; Malpass TW, Branson HE, Hessel Ea, Slichter SJ: Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. Blood 56: 824-834,1980.
13. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary by *pass*. N Engl J Med. 314: x446-1448,1986.
14. Tice DA; Reed GE, Clauss RH, Worth MH: Hemorrhage due to fibrinolysis occuring with open heart operations. J. Thorac Cardiovasc surg. 46:673-679,1963.
15. Tiece DA; Worth MH, Clauss RH, Reed GH: The inhibiton of Trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations. Surg Gynecol Obstet 119: 71-71, 1964.
16. Gans H, Castenade AR, Subramenica V, John S, Lillehei CW: Problems in hemostasis during open heart surgery. IX Changes observed in plasminogen-plasmin system and theirsignificance for therapy. Ann Surg 166: 980-986,1967.
17. Tice DA; Worth MH: Celluler damage associated with extracorporeal perfison, Plasminogen activation and lysosomal enzyme activity Surgery 63: 669-672,1968.
18. Bachman F, Mc Kenna R, Cole ER, Nagaji H: The Hemostatic mechanisms after open heart surgery. J Thorac tar. divasc Surg 70: 76-82,1975.
19. Edmunds HL: Blood platelets and bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 97: 470-471,19.
20. Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Klepetho W, Reichenspurner H, Wolner E: Blood platelets in cardiopulmonary by pass operation. J Thorac Cariovasc Surg 97: 379-388,1989.
21. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM: Treatment with desmopresin acetate to reduce blood loss after cardiac operations. N Engl J Med 314:1402-1406,1986.
22. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD.: Blood conservation with membrane oxygenator, and dipyridamole. Ann Thorac Surg 44:40-47,1987.
23. Fish KJ, Sarnguit FH, Van Steennis C: A perspective randomized study of the effects of prostocyclin on platelets and blood los during coronary by pass operations. J Thorac Cardiovasc Surg 91: 436-442,1986.
24. Vander Salm TJ, Ansel JE, Ukike ON: The role of epsilon amino caproic acid in reducing bleeding after cardiac operations: A double blind randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg 95:538-540,1988.