

Koroner Bypass Sonrasında Desmopresin (DDAVP) ve Traneksamik Asidin Hemostatik Etkileri

Erkan KURALAY, Ufuk DEMİRKILIÇ, Ertuğrul ÖZAL, Bilgehan Savaş ÖZ, Faruk CİNGÖZ, Ahmet T. YILMAZ, Harun TATAR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi KalpDamar Cerrahisi Kliniği, ANKARA

Desmopresinin endotel hücrelerinden fibrinolitik ajan salınımını geçici olarak artırması sonucunda, açık kalp cerrahisi sonrasında hemostatik etkisi kaybolmaktadır. Bu etkisi bir antifibrinolitik ajan olan Traneksamik asit ile nötralize edildiğinde desmopresinin koroner bypass sonrası kanama ve transfüzyon ihtiyacına olan etkisini araştırdık.

1997 Ocak-1998 Ocak tarihleri arasında elektif koroner bypass uygulanan hastalarda her biri 20 hasta içeren üç grup oluşturuldu. Grup I'deki hastalara kardiyopulmoner bypass (KPB) sonrası plasebo, Grup II'de KPB sonrasında protaminden sonra desmopresin (0.3 µg/kg), Grup IV'de desmopresin (0.3 µg /kg)+traneksamik asit (10 mg/kg) verildi. Hastaların tümünde sol internal mammarian arter (LIMA) kullanıldı. Postoperatif dönemde gruplarda aPTT, Trombosit sayısı, Fibrinojen, Fibrin yıkım ürünleri (FDP) değerleri ve kanama miktarı ve/veya transfüzyon ihtiyacı takip edildi.

Fibrinolitik aktivitenin göstergesi olan FDP Grup II'de en yüksek 21 ± 2 µg /ml, Grup I ve III ise daha az miktarlarda (8 ± 2 , 15 ± 2) bulundu ($p < 0.05$). Kanama Miktarı grup II'de 1075 ± 65 ml/gün iken grup I ve grup III'de 950 ± 45 , 725 ± 25 ml/gün bulundu. Grup II'de taze tam kan, yıkanmış eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ile transfüzyon ihtiyacı %72 iken grup I'de %68, grup III'de %48 olarak bulundu. Grup II ve Grup III arasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.05$).

İzole Desmopresin uygulanması ile artan fibrinolitik aktivite traneksamik asit ile nötralize edilebilmekte, Desmopresin+Traneksamik asit kombinasyonu ile postoperatif kanama miktarı ve transfüzyon ihtiyacı plasebodan daha düşük olmaktadır.

Anahtar sözcükler: desmopresin, traneksamik asit, fibrinolitik aktivite, koroner bypass

GKDC Dergisi 1998; 6: 363-368

Hemostatic Effects of Tranexamic Acid and Desmopressin (DDAVP) After Coronary Artery Bypass Surgery

Desmopressin-induced release of tissue plasminogen activator from endothelial cells explain the absence of its hemostatic effect in patients undergoing cardiac surgery. Prior administration of the antifibrinolytic agent tranexamic acid might unmask such an effect, and combination therapy might thereby improve the postoperative hemostasis.

Patients who undergone elective coronary artery bypass surgery between January 1997-January 1998, were divided into the three groups. Each groups included 20 patients. Placebo in Group I, Desmopressin (0.3 µg /kg) in group II, desmopressin (0.3 µg/kg)+tranexamic acid (10 mg/kg) in group III, just after protamine infusions were administered. Patients were followed by aPTT, Platelet count, fibrinogen, FDP values, blood loss and transfusion requirement on the early postoperative period.

FDP was highest value (21 ± 2 µgr/ml) in group II, Group I and Group III had lower FDP values (8 ± 2 , 15 ± 2 µgr/ml). Blood loss was 1075 ± 65 ml/day in Group II, 950 ± 45 in Group I, 725 ± 25 in Group III ($p < 0.05$). Transfusion requirement in group I was 68%, 72% in Group II, 48% in Group III. Statistically significant difference was found between Group II and Group III ($p < 0.05$).

Desmopressin exerts hemostatic effect with prior administration tranexamic acid which is neutralized desmopressin-induced release of tissue plasminogen activators. Desmopressin (0.3 µg/kg) + Tranexamic acid (10 mg/kg) reduces postoperative blood loss and transfusion requirement more than placebo.

Keywords: desmopressin, tranexamic acid, fibrinolytic activity, coronary bypass

Giriş

Açık kalp cerrahisi sonrası kanama günümüzde sıklıkla karşılaştığımız bir komplikasyondur. Kanama sebebi ile reeksplorasyon, %37 oranlarında bildirilmektedir (1,2). Ekstrakorporal dolaşıma bağlı olarak gelişen fibrinolizis ve trombosit fonksiyon bozukluğu açık kalp cerrahisi sonrası kanamaya etki eden en önemli faktörlerdendir (3). Kullanılan hemostatik ilaçlar kanamayı azaltabilmekte ve transfüzyon ihtiyacını düşürebilmektedir (4). Aprotinin (5), Desmopressin (6), Epsilon amino kaproik asit (5), ve traneksamik asit (6), kalp cerrahisi sonrasında iyi sonuçlar veren hemostatik ilaçlardır. Desmopressinin transfüzyon ihtiyacı ve kan kaybı üzerine olan olumlu etkileri son zamanlarda yapılan gerek yetişkinlerde (9,10), gerekse çocuklardaki (12), çalışmalarda gösterilememiştir. Desmopressin endotel hücrelerinden geçici olarak doku-tip plazminojen aktivatörleri salınımına sebep olur (12) ve bu da ekstrakorporal dolaşım ile artmış olan fibrinolitik aktiviteyi daha da artırır (3,13).

Biz bu çalışmada desmopressin'in plazminojen aktivatörleri salınımını artırması ile oluşan negatif hemostatik etkisinin, traneksamik asit ile kombine edilmesi ile nötralize edilip edilemeyeceğini araştırdık.

Materyal ve Metod

1997 Ocak-1998 Ocak tarihleri arasında elektif koroner bypass uygulanan hastalarda üç grup

oluşturularak kanama, reeksplorasyon ve transfüzyon ihtiyacı prospektif olarak incelendi. Her grup 20 hasta içermekte idi. Grup I'deki hastaların tümüne plasebo, Grup II'deki hastalara ise 0.3 µg/kg dozunda desmopressin, Grup III'deki hastalara ise traneksamik asit+desmopressin verildi.

Ameliyat gününden 7 gün öncesine kadar asetil salisilic asit, sodyum warfarin, estrogen, steroid olmayan analjezik antinflamatuar, heparin alan, Kanama diyatezi, aktif hematürisi ve serum kreatinin değeri 2.0 mg/dl üzerinde olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi, Ayrıca postoperatif dönemde intraaortik balon desteğinde olan hastalar da çalışma grubundan çıkartıldı.

Hastalarda kardiyopulmoner bypass başlamadan önce 3 mg/kg dozunda heparin başlandı. ACT (Activated clotting time) 480 saniye üzerine çıktığında hastalara tek venöz kanül kullanılarak kanülasyon yapıldı ve kardiyopulmoner bypass'a girildi. Her 20 dakikada bir ACT kontrolü yapılarak ACT değişiklikleri saptandı ve gereken hastalara heparin verildi. Kardiyopulmoner bypass'tan çıkarken 3.5 mg/kg dozunda protamin kullanılarak heparin nötralize edildi. Hastalarda Sarns roller pompa ve oksijeneratör kullanıldı. Kardiyopulmoner bypass sırasında kross klamp döneminde orta dereceli hipotermi (28°C) uygulandı. Hastaların tümünde LİMA kullanıldı. Postoperatif dönemde 11 hastada inotropi ihtiyacı doğdu. Hasta Özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastanın özellikleri.

	Grup I (Plasebo)	Grup II (Desmopressin)	Grup III Desmopressin+Traneksamik asit
Yaş	65±5	62±5	58±5
Kadın	5	7	8
Kross Klamp süresi (dk)*	32±5	38±5	35±5
Total Perfüzyon süresi (dk)*	51±7	53±6	48±5
Anastomoz sayısı*	2.3±0.5	2.1±0.3	2.6±0.7
İnotropi	3	3	5
LMCA	4	2	2
LİMA	20	20	20
Mortalite	1	1	1
Perioperatif MI	1	2	1

LMCA= Sol Ana Koroner Arter, LİMA=Sol İnternal Mammarian Arter, MI= Myokard İnfarktüsü *=Ortalama Değerlerdir.

Grup I'deki hastalara kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde infüzyon ile plesebo, Grup II'de protamin infüzyonun tamamlanmasından sonra 20 dakika içerisinde infüzyon ile desmopressin (0.3 µg/kg), Grup III'de kardiyopulmoner bypass sonrasında, infüzyon ile desmopressin (0.3 µg /kg)+traneksamik asit (10 mg/ kg) verildi.

Tüm hastalar ameliyattan çıktıktan sonra trombosit sayısı, fibrinogen miktarı, ACT, Hemoglobin, Hematokrit, Fibrin yıkım ürünleri yönünden takip edildi. Hastalarda yoğun bakımda bakılan parametreler, EKG, Arteriel kan basıncı, CVP, Pulmoner arter basıncı, drenaj ve idrar miktarı, arteriel kan gazları devamlı olarak takip edildi. Bulgular 30 dakikalık periodlarla kaydedildi.

Erken postoperatif dönemde drenaj 250 ml/ saat olduğunda ve pulmoner arter ortalama basıncı 10 mmHg altına düştüğünde taze tam kan infüzyonu yapıldı. Hasta yoğun bakımdan çıktıktan sonra hipovolemi ve anemiye bağlı olarak kalp hızı 110 vuru/dk üzerinde seyrettiğinde de kan transfüzyonu yapıldı. Genel olarak Hemoglobin değeri 8 gr/dl, Hematokrit %25 altına düştüğünde hastalara transfüzyon yapıldı.

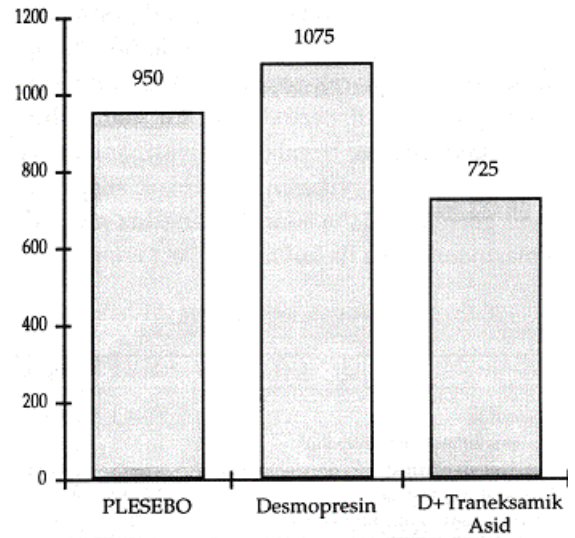
İstatistiksel analizlerde studentt testi kullanıldı ve her grup birbiri ile karşılaştırıldı. p<0.005 değeri istatistiksel analizlerde anlamlı bulundu.

Bulgular

Grup II ve Grup III'de 4'er hastada (%20) Desmopressin uygulaması sırasında hipotansiyon gelişti ve infüzyonun kesilmesi ile hipotansiyon kayboldu. Bu hastalarda hemodinami düzeldiğinde infüzyon hızı azaltılarak desmopressin infüzyonuna devam edildi. Grup II'de bir hastada desmopressin infüzyonu sırasında ventriküler taşikardi gelişti. Bu hastada yapılan incelemede inferior duvarda (II, III, aVF) ST yükselmesi saptandı ve daha sonra İnfierior MI yerleşti. Postoperatif dönemde 4 hastada perioperatif myokard infarktüsü saptandı. Bu

hastaların ikisi grup II'de diğerleri grup I ve Grup II'de idi. Bu hastaların biri postoperatif 5. gününde düşük debi sebebi ile kaydedildi. Altı hastada postoperatif 8. gününden sonra alt ekstremitede derin ven trombozu gelişti. Bu hastalarda bulgular klasik tedavilerle kayboldu. Grup III'de 1 hastada inme (stroke) sonucu sol hemipleji gelişti. Bu hasta tentorial herniasyon sebebi ile postoperatif 17. günde kaydedildi.

Kan kayıpları (drenaj) yönünden yapılan incelemelerde Grup III'de ortalama total drenajın en az olduğu görüldü, Grup I'de ortalama drenaj 950±45 ml, Grup II'de 1075±65, Grup III'de ise ortalama drenaj 725±25 ml/gün olarak saptandı (Şekil 1). Çalışmamızda aPTT, Trombo-



Şekil 1. Total Drenaj miktarı.

sit sayısı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri(FDP) değişiklikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hematolojik Parametreler

	Grup I	Grup II	Grup III
aPTT (Saniye)	34±5	44±3	36±3
Trombosit sayısı (10 ³)	98±11	139±8	145±12
Fibrinojen (mg/dl)	240±5	108±12	208±15
FDP (µgr/ml)	8±2	21±2	15±2

aPTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin, FDP: Fibrin yıkım ürünleri,

Hastaların trombosit sayıları ele alındığında trombositlerde en az değişikliğin Grup IU'de olduğu saptandı. Trombositlerin karşılaştırılmasında Grup II ve Grup III tek tek Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Fibrinojen seviyelerinde oldukça çarpıcı sonuçlar saptadık. Grup I ve Grup IU'de fibrinojen seviyesinde anlamlı bir fark saptanmazken (240 ± 5 , 208 ± 15) Grup H'de ise fibrinojen seviyesinde (108 ± 12) istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptadık. Fibrinolizisin direkt göstergesi olan fibrin yıkım ürünlerinde Grup I'de belirgin bir artma saptanmazken (8 ± 2) Grup II ve Grup IU'de FDP değerlerinde (21 ± 2 , 15 ± 2) artma saptandı ($p<0.05$).

Hastalarda Homolog transfüzyona olan ihtiyaç Tablo IU'de gösterilmiştir. Grup I'de ortalama transfüzyon ihtiyacı %68, Grup H'de %72, Grup IU'de ise %48 olarak saptandı. Taze tam kan erken postoperatif periyotta (ilk 6 saat) pıhtılaşma faktörleri ve trombosit replasmanı amacı ile kullanılırken, yıkanmış eritrosit süspansiyonu genellikle daha sonraki periyotta eritrosit replasmanı amacı ile kullanılmıştır.

Tablo 3. Transfüzyon ihtiyaçları ve yüzdeleri.

	G.rup I	Grup II	Grup III
Taze tam kan*	1.1±0.5	1.5±0.5	0.8±0.1
Yıkanmış eritrosit süspansiyon u*	1.8±0.5	1.1±0.5	0.5±0.1
Taze donmuş plazma*	3.1±0.7	3-5±0.5	2.1±0.5
Trombosit süspansiyonu*	0.5±0.1	0.7±0.2	0.2±0.1
Ortalama transfüzyon ihtiyacı (%)	68	72	48

*Ünite

Tartışma

Açık kalp cerrahisi sonrasında kanama sebebi ile transfüzyon ve reoperasyon ihtiyacını azaltmak amacı ile kullanılan hemostatik ilaçların (desmopressin, Epsilon Amino kaproik asit, Traneksamik asit, Aprotinin) kalp cerrahisi sonrası dönemde kullanımı ile birçok yayın yapılmıştır (1-13). Kan ve kan ürünleri ile geçilebilen hastalıkların her geçen gün artması sebebi ile tüm cerrahi İşlemlerden sonra transfüzyon gereksinimini azaltmak önemli bir hedef olarak alınmaktadır.

Açık kalp cerrahisi sonrasında kanamaya meyilin sebebi olarak trombosit disfonksiyonu (2,3,14), artmış fibrinolizis (15,16), pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonu (1) gösterilmektedir. Bu değişikliklerin özellikle erken postoperatif periyotta etkili olduğu, daha sonraki dönemde spontan düzelmenin olduğu da bilinen bir gerçektir (14-16). Bu amaçla kanama diyatezi özellikle erken postoperatif dönemde etkili olmakta ve dönemde düzeltilmesi gerekmektedir.

Desmopressin endotel hücrelerinden geçici olarak doku-tipi plazminojen aktivatörleri salınımını artırır (12). Bu etkisi ile Desmopressin in açık kalp cerrahisi sonrası erken dönemde kanama miktarını artırıp arttırmayacağı konusunda bir çok yayınlar yapılmıştır. Tablo IV'de sadece desmopressin kullanılan yayınlarda kan kaybı ve transfüzyon ihtiyaçları karşılaştırıl-

Tablo 4. Literatür karşılaştırılması.

	Hasta No	KPB* Zamani		Kan Kaybı (ml)		Transfüzyon
		Desmopressin	Plesebo	Desmopressin	Plesebo	
Czer(2)	39	156	155	1642	1574	Azaldı
Salzman (6)	70	144	159	1317	2210	Azaldı
Rocha(9)	100	93	94	778	911	Değişmedi
Hackmann(10)	ISO	168	161	865	738	Değişmedi
Brown(17)	20	109	89	879	803	Değişmedi
Hedderich(18)	62	89	92	871	1051	Değişmedi
Anderson (19)	19	70	69	852	1020	Değişmedi
Frank ville(20)	60	51	51	687	790	Değişmedi
Lazenby(21)	60	83	86	701	771	Değişmedi
LoCicero(22)	165	124	124	1306	896	Arttı
Morgan(23)	115	127	131	769	865	Değişmedi

KPB: Kardiopulmoner Bypass

mıştır. Sadece Desmopressin ile dikkat edileceği gibi homolog transfüzyon ihtiyacının bir çok yayında değişmediği ve aksine LoCicero çalışmasında (22) arttığı bildirilmektedir. Kanama miktarları ele alındığında birçok yayında transfüzyon ihtiyacının artmamasına rağmen kanama miktarlarının sadece desmopressin kullanıldığında arttığı gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda da sadece desmopressin ile kanama miktarı plaseboda daha fazla bulunmuştur (Plesebo 950±45 ml, Desmopressin 1075±65). Transfüzyon ihtiyacı da sadece desmopressin ile plaseboda yüksek bulunmuştur (Plesebo %68, Desmopressin %72). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar LoCicero (22) çalışması ile paralellik göstermektedir.

Desmopressin fibrinolitik aktiviteyi artırması bir antifibrinolitik ajanla maskelendiğinde, açık kalp cerrahisi sonrasında kullanılabilirliği konusunda da belirgin bir fikir birliği yoktur. Horrow JC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada desmopressin ile traneksamik asit birlikte kullanılmış ve desmopressinin hemodinamik etkisine asidin katkısı olmadığını bildirmişlerdir (24). Bizim çalışmamızda ise desmopressin ile traneksamik asit kombine edildiğinde desmopressinin olumsuz etkilerinin kaybolduğunu gördük. Bizim sonuçlarımıza göre FDP, desmopressin ile 21±2 µgr/ml iken Desmopressin+traneksamik asit kombinasyonunda FDP 15±2 M-gr/ml olarak saptanmıştır (p<0.05). Fibrinolitik aktivitenin artışı gösteren FDP değişiklikleri, bize desmopressinin fibrinolitik aktivitesinin traneksamik asit ile nötralize edilebildiğini göstermiştir. Homolog transfüzyon ihtiyacı da sadece desmopressin ile %72 iken Desmopressin+traneksamik asit kombinasyonunda %48 olarak saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç olarak desmopressinin fibrinolitik aktivitesi traneksamik asit ile nötralize edilebilmekte ve bu kombinasyon ile açık kalp cerrahisi sonrasında kanama miktarı ve transfüzyon ihtiyacı plaseboda daha az olmaktadır.

Kaynaklar

1. Bachmann F, McKenna R, Gole ER, Najafi H. A hemostatic mechanism after open heart surgery: Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extra-corporal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 76-85.
2. Czer LSC, Bateman TM, Gray RJ, Raymond M, Stewart ME, Lee S, Goldfinger D, Chaux A, Matloff JM. Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: Reduction in blood product usage with desmopressin. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1139-1147.
3. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA, Slicher SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective a-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-834.
4. Can drug reduce surgical blood loss (Editorial). *Lancet* 1988; 1: 155-156.
5. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 2: 1289-1291.
6. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RW, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Gaffney T, Bertele V, Troll J, Smith M, Chute L. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery *N Engl J Med* 1986; 314: 1402-1406.
7. Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON, Marsicano TH, Lew R, Stephenson WP, Rooney K. The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: A double-blind randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 538-540.
8. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, Collier W, Brodsky I, Goldman SM, Goel IP. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 70-74.
9. Rocha E, Llorens R, Paramo JA, Arcas R, Cuesta B, Martin TA. Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass? *Circulation* 1988; 77: 1319-1323.