

Desmopressin ve Düşük Doz Aprotinin Aspirin Etkisi Altında Uygulanan Koroner Bypass Cerrahisinde Postoperatif Drenaj Üzerine Etkileri

Hüdai ÇATALYÜREK, Öztekin OTO, Ünal AÇIKEL, Eyüp HAZAN, Erdem SİLİSTRELİ, Nuran AY, Belgin BERBER, Ömür ÖZMEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Bu prospektif çalışmada koroner bypass ameliyatından önceki bir hafta içinde aspirin kullanmış olan 60 olgu yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı yönünden randomize olarak sayıca eşit 3 gruba ayrıldı. Grup I'deki olgulara 0,3µg/kg dozda desmopressin, grup II'ye mini doz (2.000.000 Ü) aprotinin verildi. Grup III ise kontrol grubu olarak kaldı. Postoperatif drenajlar ilk 6 saatlik zaman diliminde gruplarda sırasıyla 392,75±181,99, 594±229,32 ve 572,0±363,89 ml, ilk 24 saatte ise 694,25±219,99, 950,50±301,64 ve 994,24±310,92 ml idi. Her iki zaman diliminde de desmopressin uygulanan gruptaki drenaj, aprotinin ve kontrol grubuna göre ve kan transfüzyonu ihtiyacı da kontrol grubuna göre daha azdı (p<0,05). Aprotinin uygulanan grupla kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar sözcükler: Desmopressin asetat, kardiyopulmoner bypass.

GKDC Dergisi 1999;7:75-78

The effects of Desmopressin and low dose Aprotinin on postoperative mediastinal drainage in patients receiving aspirine therapy before coronary artery bypass surgery

60 patients who underwent coronary artery bypass surgery and were given aspirin in the last week prior to the surgery prospectively randomized into three groups. In group I 0,3 µg/kg desmopressin acetate were infused to the patients, in group II mini dose (2.000.000 units) aprotinin was added to the pump prime solution and group III remained as control. Mean postoperative drainage were 392±181 ml in group, I, 594±229 ml in group II and 572±363 ml in group III at the postoperative sixth hour. Those rised to 694±219 ml in group I, 950±301 ml in group II and 994±310 ml in group III at the and of the 24 hours. The mean drainage of desmopressin group was significantly lower then other groups both in the two time periods. Total blood transfusion requirement was also lower in desmopressin group then control group (2,1 vs 3,1 units).

Key words: Desmopressin acetate, kardiyopulmoner bypass.

Giriş

Kardiyopulmoner bypass sonrasında trombosit fonksiyonlarının geçici olarak kaybı önemli bir postoperatif kanama nedenidir (1). Öte yandan koroner arter hastalığında rutin olarak kullanılan aspirin, son dozu alındıktan bir hafta sonra bile trombosit fonksiyonlarını etkileyerek hemorajik diyatezi arttırmaktadır. Günümüzde pek çok

koroner bypass operasyonu, anstabil anjina nedeniyle, aspirin zamanında kesilmeden yapılmakta, böylece aspirinin kanamayı arttırıcı etkisi postoperatif dönemde de sürmektedir. Bu uzamış etki artmış transfüzyon gereksinimi ve reoperasyon gibi ek sorunlara neden olmaktadır (3,4). Açık kalp cerrahisinde aprotininin kanamayı azaltıcı etkisi iyi bilinmektedir, ancak maliyeti yüksektir (4).

Von Willebrand hastalığında ve hafif hemofilide kanamaları durdurmada etkili olan desmopressin asetatin, üremi, aspirin etkisi ve kronik karaciğer hastalıklarında da postoperatif kanamaları azalttığı gösterilmiştir (5). Açık kalp ameliyatlarında da desmopressin asetatin postoperatif kanamayı azalttığı yönünde yayınlar vardır (6,7,8). Bu prospektif ve randomize çalışmada ülkemize nispeten yeni giren bir ilaç olan desmopressin asetatin, aspirin etkisi altında yapılan koroner bypass ameliyatlarında postoperatif kanama ve transfüzyon üzerine olan etkileri mini doz (2.000.000 ünite) aprotinin ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu prospektif çalışmada koroner bypass ameliyatından önceki bir hafta içinde aspirin kullanmış olan 60 olgu yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı yönünden randomize edilerek, desmopressin, aprotinin ve kontrol grupları olmak üzere sayıca eşit 3 gruba ayrıldı. Tüm olgularda ameliyat öncesinde, postoperatif altıncı ve yirmidördüncü saatte tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) ölçüldü. Tüm olgulara standart bikaval kanülasyon ve 28°C'lik hipotermi altında koroner bypass operasyonu uygulandı. Tüm olgularda LİTA ve safen greftler ile koroner bypass uygulandı.

Grup I'deki olgulara protamin nötralizasyonundan 20 dakika sonra 0,3 µg/kg dozda desmopressin yavaş olarak infüze edildi. Grup

II'de 2.000.000 ünite aprotinin pompa prime sıvısına eklendi. Grup 3 ise kontrol grubu olarak kaldı.

Hastalar yoğun bakımda tam monitörizasyon ile izlendiler. Pulmoner arter basıncı 15 mmHg altına düştüğünde ve hematokrit %28'in altına indiğinde kan veya taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yapıldı. Postoperatif kümülatif drenajlar 6. ve 24. saatte kaydedildi.

İstatistik yöntemi olarak student-t testi ve χ^2 testi kullanıldı. Her üç grup ölçülen tüm parametreler yönünden birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldı, $p < 0,05$ olduğunda fark anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tablo 1'de olguların ameliyat öncesindeki özellikleri ve ameliyat süreleri ile aspirin kesilme zamanları görülmektedir. Ortalama yaşlar ve ameliyat öncesi aspirin kesilme yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Ameliyat öncesinde yapılan tam kan sayımı, PT, aPTT ve ACT ölçümleri açısından her üç grup arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$). Yine operasyon, perfüzyon ve kros klemp süreleri ile bypass sayıları her üç grupta da benzerdir ($p > 0,05$).

Tablo 1'de sunulan kan tablosu ile ilgili parametrelere ait postoperatif ölçüm sonuçları ise Tablo 2'de sunulmuştur, bu ölçümler arasında da her üç grup arasında ayrı ayrı yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 1. Olguların özellikleri ve ameliyat öncesi ölçümler.

	Grup I Desmopressin	Grup II Aprotinin	Grup III Kontrol
Ortalama yaş	60.7 ± 10.2	56.7 ± 10.04	58.4 ± 10.8
Aspirin kesilmesi (gün)	3.9 ± 1.02	4.2 ± 1.05	4.3 ± 1.3
Hemoglobin (gr/dL)	12.1 ± 2.5	13.2 ± 1.9	13.5 ± 2.7
Hematokrit (%)	38.5 ± 17.1	40 ± 16.3	39.7 ± 28.8
Trombosit (1000/mm ³)	239.1 ± 47.3	221.2 ± 23.6	244.2 ± 35.1
PT (sn.)	12.4 ± 3.1	11.9 ± 0.8	12.7 ± 1.7
APTT (sn.)	29.7 ± 13.2	31.7 ± 12.9	32.7 ± 13.4
ACT (sn.)	97.9 ± 5.9	104.6 ± 8.7	101.9 ± 6.5
Operasyon (dak.)	164 ± 63.4	156.1 ± 49.7	148.9 ± 69.7
Perfüzyon (dak.)	86.4 ± 42.5	93.9 ± 60.4	98.6 ± 53.2
Aortik Kros Klemp (dak.)	49.8 ± 36.5	51.2 ± 27.4	56 ± 31.7

Tablo 2. Postoperatif Ölçümler.

	PO 6. Saat			PO 24. Saat		
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup I	Grup II	Grup III
Hemoglobin (gr/dl.)	10 ± 1.1	10.6 ± 1.4	11.9 ± 1.7	12.1 ± 1.4	11.6 ± 1.9	11.2 ± 1.4
Hematokrit (%)	30.7 ± 7.6	32.1 ± 5.2	31.4 ± 7.2	36.3 ± 8.4	34.7 ± 9.7	35.1 ± 6.8
Trombosit (1000/mm ³)	180.3 ± 42	168.6 ± 37	214 ± 53	165.9 ± 37	173.5 ± 48	192.4 ± 63
PT (sn.)	13.6 ± 2.2	14.4 ± 1.7	12.8 ± 1.9	13.1 ± 2.8	11.8 ± 4.7	12.6 ± 4.1
APTT (sn.)	49.3 ± 11.8	46.45 ± 8.9	45.65 ± 15.7	49.7 ± 10.1	47.4 ± 12.4	50.1 ± 13.4
ACT (sn.)	144 ± 26.7	135.4 ± 34	132.3 ± 22.1	152.3 ± 33.2	156.8 ± 24.7	147.2 ± 26.8

Postoperatif 6. ve 24. saatte kaydedilen kümülatif drenajlar kaydedildi Tablo 3'te sunulmuştur. Her iki zaman diliminde de desmopressin uygulanan gruptaki drenaj, aprotinin ve kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha azdı ($p < 0,05$). Aprotinin grubuyla kontrol grubu arasında ise her iki ölçüm saatinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bununla birlikte gruplar arasında postoperatif TDP kullanımı (Tablo 4) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kan kullanımları yönünden desmopressin ve aprotinin ile aprotinin ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel fark yoktu. Ancak desmopressin ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı olarak bulundu.

Erken mortalite olmadı. Kontrol ve desmopressin gruplarında 1'er, aprotinin grubunda ise 2 olguda kanama nedeniyle reoperasyon yapıldı. Ancak desmopressin grubundaki olguda ve aprotinin grubundaki olgulardan birinde kanama nedeni cerrahi idi, diğer iki olguda ise bir kanama odağı bulunamadı. Reoperasyon yönünden gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Tüm olgular 7-19 gün arasında taburcu edildiler, ortalama

taburculuk süresi 9 gün dolayında idi ve gruplar arasında fark yoktu.

Desmopressin kullanımına bağlı olarak herhangi bir hemodinamik yan etki veya trombositik bir komplikasyon görülmedi.

Tartışma

Postoperatif kanama açık kalp cerrahisi için önemli bir sorun olamaya devam etmektedir. Kardiyopulmoner bypass pek çok mekanizma ile kanamaya eğilimi artırır, bunlar içerisinde trombosit fonksiyonlarını etkilenmesi önemli bir nedenidir (9,10). Öte yandan koroner arter hastalığının tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan asetil salisilik asit trombosit fonksiyonlarını bir hafta süreyle bozmaktadır. Günümüzde gerek anstabil anjinalı hastaların varlığı gerekse randevu sistemine tam uyulamaması nedeniyle pek çok hasta aspirin etkisi altında iken koroner bypass ameliyatına alınmaktadır. Bu kombinasyon koroner bypass sonrasında önemli bir postoperatif kanama ve transfüzyon artışına neden olmaktadır (11).

Trombosit fonksiyonlarını düzelterken desmopressin postoperatif kanamayı azaltarak, hemofili, Von Willebrand hastalığı, siroz gibi kanama bozukluğunun olduğu hastalarda pek çok cerrahiye olanak sağlamıştır (12). Desmopressin faktör VIII ve Von Willebrand faktörünün salınımını artırarak, kardiyopulmoner sırasında azalan değerlerini yükseltir ve trombosit fonksiyonlarını iyileştirir. Desmopressin bu mekanizmaya dayanarak açık kalp cerrahisinde kullanılmış ancak tartışmalı sonuçları olan ve ülkemize yeni girmiş olan bir ilaçtır (6,7,8).

Tablo 3. Postoperatif Drenaj.

Drenajlar (ml)	Grup I	Grup II	Grup III
	Desmopressin	Aprotinin	Kontrol
PO 6. Saat	392.7 ± 181.9	594 ± 229.3	572 ± 363.9
PO 24. saat	694.2 ± 219.9	950.5 ± 301.6	994.2 ± 310.9

Biz bu çalışmamızda desmopressini rutine sokmadan önce, yalnızca aspirin etkisi altında olupta koroner bypass ameliyatına alınan olgularda kullanarak sonuçları mini doz aprotinin kullanımı ile karşılaştırdık. Bizim bulgularımıza göre desmopressin aspirin etkisi atındaki hastalarda postoperatif drenajı kontrol ve mini doz aprotinin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere, postoperatif altıncı saatte ortalama %32 ve postoperatif yirmidördüncü saatte ise %28 oranında azaltmıştır. Aspirin etkisi altında olan bu özel hasta grubunda drenajdaki azalma diğer yayınlarla uyum içindedir (6,7,8). Kan transfüzyonu ihtiyacı desmopressin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur, bu bulgumuz da bazı çalışmalarla (8) uyum içindedir. Ancak bilindiği gibi kan transfüzyonu ihtiyacı merkezler arasında değişik yorumlanabilmektedir (13). TDP, zaman zaman volüm açığını karşılamak için nispeten ucuz bir kolloid olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bizim olgularımızda TDP kullanımı yönünden fark bulunmaması bu yönüyle de yorumlanmalıdır.

onuç olarak, aspirin etkisi altında gerçek-leştirilen koroner bypass operasyonlarında des-mopressinin asetatin postoperatif drenajı ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılabilceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Anderson TLG, Solem JO, Tengborn L, Vinge E. Effects of desmopressin acetate on platelets aggregation, Von Willebrand factor, and blood loss after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Circulation* 1990;81:872-8.
2. Bashein G, Nessly ML, Rice AI, Counts RB, Misbach GA. Preoperative aspirin therapy and

- reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 1991;151:89-93.
3. Michelson EL, Morganroth J, Torosian M, Mac Vaughn H. Relation of preoperative use of aspirin to increase mediastinal blood loss after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:694-7.
4. Hardy JF, Belisle S, Couturier A, Robitaille D. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of an ultra-low-dose aprotinin regimen in reoperative and-or complex cardiac operations. *J Card Surg* 1997 Jan-Feb;12(1):15-22.
5. Kobrinsky NL, Israels ED, Gerrard JM, Cheang MS, Watson CM, Bishop AJ, Schroeder ML. Shortening of bleeding time by l-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984;1:645-8.
6. Gratz I, Koehler J, Olsen D, Afshar M, De Castro N, Spagna P, Ablaza S, Larijani G. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations.
7. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL; Robertson L, donovan A, Gaffney T, Bertele V, Troll J, Smith M, Chute LE. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *The New England Journal Of Medicine* 1986;314:1402-6.
8. Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, Rutledge SM, Thomson DJ, Gauthier L, Dawn D. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic acid induced platelet dysfunction. *CJS* 1994;37:33-6.
9. Harker L, Malapass T, Branson HE, Hessel EA, Slichter SJ. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. *Blood* 1980; 56:824-34.
10. Friednberg Wr, Myers WO, Plotka ED, Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1978;25:298-305.
11. Sethi G, Copeland JG, Goldman S. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:15-20.
12. Manucci PM. Desmopressin: a non transfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72:1449-55.
13. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *JAMA* 1991;265:86-90.

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Hüdaî ÇATALYÖRÜK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı
35340 İzmir
Tel: 90 232 277 2165
Fax: 90 232 277 2165
E-Mail: catalh@cs.med.deu.edu.tr
