

# Profilaktik Traneksamik Asit ve Desmopressin Kullanımının Kalp Operasyonu Sonrası Kan Kaybı ve Kan Ürünleri Kullanımına Etkisi

Ömer ÇAKIR, Ahmet KORUKÇU, Hakan GERÇEKOĞLU, Hasan KARABULUT, Mahmut AKYILDIZ, Hüseyin SOYDEMİR, Ece DUMAN, İsmail AĞAR, Besim YİĞİTER  
Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

Açık kalp cerrahisinde postoperatif kanamayı, kardiyopulmoner bypassın koagülasyon kaskadı üzerine olumsuz etkisini arttırmaktadır. Traneksamik asit ve desmopressin bu olumsuz etki sonucu oluşan fibrinolitik ve trombosit fonksiyon bozukluğunu ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Bu çalışma elektif koroner bypass operasyonu olan 40 hasta üzerinde, bu farmakolojik ajanların postoperatif kanama üzerine etkilerini araştırmak için yapılmıştır. I. grup 20 hastaya traneksamik asit (10 mg/kg 20 dakikada infüzyonla ve takiben 1 mg/kg 10 saatte infüzyonla) ve desmopressin (0.3 µg/kg 20 dakikada infüzyonla) verilmiş, II. grup 20 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm hastaları aynı cerrahi ekip opere etmiştir ve hastaların tüm ana klinik parametreleri karşılaştırılmıştır. Ortalama mediastinal drenaj grup I' de 501.5±106 ml iken, grup II' de 778.0±157 ml olmuştur (p:0.04). Kontrol grubundaki hastalara daha çok taze donmuş plazma kullanılmıştır. Postoperatif kanamayı ve kan ürünleri kullanımını azaltmak için profilaktik traneksamik asit ve desmopressin kullanımını oldukça faydalı ve güvenli bir yöntem olarak bulunmuştur.

GKD Cer Derg 1996; 4:119-122

Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass sık kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemin vücuttaki tüm sistemler üzerine olduğu gibi, hematolojik sistem üzerine de olumsuz etkileri vardır. Bu etkiler nedeniyle postoperatif dönemde anormal kanamalar görülebilmektedir. Bu anormal kanamanın giderilmesi için sıklıkla reoperasyon gerekirken, bu durum hastalarda aşırı kan ve kan ürünleri hatta, elde edilmesi zor kan ürünlerinin kullanımına yol açmaktadır. Kalp cerrahisi ve hematolojinin bu işe planlı ve kapsamlı yaklaşımı ile bu tip problemler azalacaktır. .

## Effects of Prophylactic Tranexamic Acid and Desmopressin Use on Blood Loss and Blood Product Transfusion After Cardiac Operations

In open heart surgery negative effect of cardiopulmonary bypass on coagulation system increases postoperative bleeding. Tranexamic acid and desmopressin were used in order to eliminate fibrinolysis and platelet dysfunction arising as a result of that negative effect of CPB. 40 patients undergoing elective coronary artery bypass operations were studied, one group of 20 patients (group I) given tranexamic acid (10 mg/kg infusion over 20 minute followed by an infusion of 1 mg/kg for 10 hours) and desmopressin (0.3 µg/kg infusion over 20 minute) and one subsequent group of 20 patients (group II) serving as a control group. All patients were treated by the same team and the groups comparable in all major clinical parameters. The mean mediastinal drainage in group I was 501.5±106 ml versus in group II 778.0±157 ml. Patients in the placebo group received more fresh-frozen plasma. We conclude that prophylactic tranexamic acid and desmopressin can be administered safely to decrease postoperative bleeding and possibly decrease the frequency of blood product transfusion.

## Kardiyopulmoner bypass sonrası kanama sebepleri

### En sık (% 95-99)

- Eksik cerrahi hemostaz
- Edinsel geçici platelet disfonksiyonu

### Nadir (% 1-5)

- İlaça bağlı platelet disfonksiyonu (aspirin, heparin vs.)
- Trombositopeni (ilaca bağlı, antikorlar, sepsis, posttransfüzyon purpurası, yağ embolisi)

- Vitamin K bağımlı faktör eksikliği (warfarin kullanımı, karaciğer disfonksiyonu)
- Tüketim koagülopatisi (sepsis, kardiyojenik şok)

#### Diğer sebepler

- Primer fibrinolizis
- Heparin (yetersiz nötralizasyon, rebound)
- Protamin fazlalığı

#### Materyal ve Metod

Bu çalışma Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Merkezi'nde yapılan elektif kalp operasyonlarında yapılmıştır. Tüm operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından uygulanmıştır. Hastalara son yedi gün içinde kanamayı etkileyecek aspirin, warfarin, heparin, non-steroid antiinflamatuvarlar ve östrojen gibi ilaçlar verilmemiştir. Hastaların hiç birinde aktif hematüri yoktur. Serum kreatinleri 10 mg/dl'nin altındadır. Kişisel ve ailevi kanama hikayeleri yoktur (Tablo 1). Hiçbir hastaya operasyon öncesi IABP (intra-aortik balon pump) uygulanmamıştır. Vakaların tümü primer operasyondur. Ameliyat öncesi tüm hastalara Ca-antagonisti (nifedipin 3x10 mg),  $\beta$ -bloker (propranolol 3x10 mg) ve dipiridamol 2x75 mg verilmiştir.

Preoperatif tüm hastalarda koagülasyon testleri operasyondan bir gün önce yapılmıştır. Antikoagülasyonda, heparin 300 U/kg başlangıç dozu olarak verilmiş ve ACT (activated clotting time) 400'ün üzerinde olacak şekilde ayarlanmıştır. Kardiyopulmoner bypass, asendan aort ve sağ atriyal tek kanül ile tesis edilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların preoperatif özellikleri**

Hasta özellikleri	I. grup	II. grup	P
Sayı	20	20	
Yaş	51.7±11	52.3±8	0.10
Cinsiyet (Erkek %)	70 %	% 80	
CPB zamanı	94.1±16	93.1±17	0.28
Kreatin seviyesi	0.72±0.18	0.72±0.14	0.17
Hematokrit	42.9±2.4	42.8±2.0	0.24
Protrombin zamanı	12.01±0.41	11.9±0.54	0.12
PTT	29.6±3.1	30.4±2.7	0.28
Kanama zamanı	2.95±0.55	3.05±0.55	0.50
Platelet sayısı	236.8±19.2	236.9±21.6	0.31

Rutin olarak pulmoner artere vent konulmuştur. Tüm hastalarda biopump centrifugal pompa ve membran oksijenatör kullanılmıştır. Non-pulsatil flow ile 2-2.4 l/m<sup>2</sup>/dk olacak şekilde perfüzyonda, orta derecede sistemik hipotermi (30-32°C) uygulanmış, koroner revaskülarizasyon intermittant kros-klomp fibrilasyon tekniği ile yapılmıştır. Kardiyopulmoner bypassda rektal ısı 36.5°C olunca çıkılmış ve protamin sülfat 1:1 dozunda yavaş infüzyonla verilmiştir.

Tüm hastalarda operasyonda ototransfüzyon kullanılmış (Haemonetics Cell Saver System) mediastene sızan kanlar yıkanıp konsantre edilerek tekrar verilmiştir. LAD revaskülarizasyonu için tüm hastalarda LIMA kullanılmış, diğer bypasslara safen ven grefti uygulanmıştır. Bu çalışmaya toplam 40 hasta dahil edilmiştir. I. gruba (20 hasta) traneksamik asit ve desmopressin asetat verilmiş. II. grup (20 hasta) plasebo olarak alınmıştır. Traneksamik asit I. gruba cilt insizyonunu takiben 30 dk süreyle 10 mg/kg dozunda infüzyonla verilmiş ve 1 mg/kg, 10 saat infüzyona devam edilmiştir. Desmopressin asetat protamin infüzyonu sonrasında 0.3 µg/kg dozunda 20 dk infüzyonla verilmiştir.

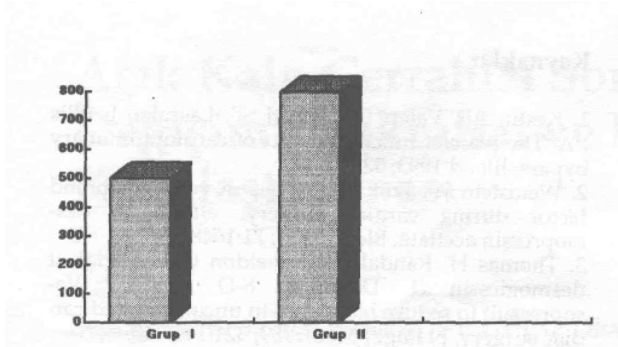
Hastalara postoperatif Hct: % 24'ün altına düşüğünde kan transfüzyonu yapılmıştır. FFP (Fresh Frozen Plasma) ise drenajı olan (ilk saatte 250 ml ve daha fazla) hastalara verilmiştir. Hastalar postoperatif kan kaybı, kan ürünleri kullanımı yönünden takip edilmiştir. Hastalarda, intravasküler tromboz yönünden akut miyokard infarktüsü (CPK-MB ve EKG), serebrovasküler olay ve derin ven trombozu takibi yapılmıştır.

#### Bulgular

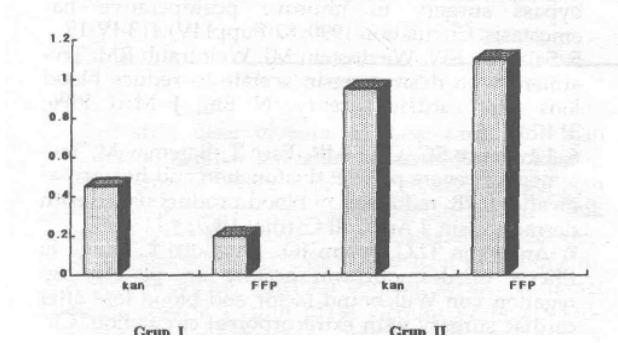
Her iki grup postoperatif kan kaybı, kan ve kan ürünleri kullanımı açısından karşılaştırılmıştır.

I. grupta 24 saatte ortalama kan kaybı 501.5±106 ml.

II. grupta 24 saatte ortalama kan kaybı 778±157 ml' dir (p:0.04) (Grafik 1).



**Grafik 1.** Postoperatif kanama miktarları



**Grafik 2.** Postoperatif kan ve FFP kullanımı (ünite)

Postoperatif tam kan kullanımı I. grupta 0.54 U, II. grupta 0.95 U olarak bulunmuştur (p:0.25).

Postoperatif taze donmuş plazma (FFP) kullanımı I. grupta 0.2 U, II. grupta 1.1 U olarak tespit edilmiştir (p:0.04) (Grafik 2).

Postoperatif 24. saatte hematokrit (%) değerleri I. grupta 27.3, II. grupta 26.9'dur (p:0.36).

Postoperatif takipte hiçbir hastada akut miyokard infarktüsü tesbit edilmemiştir (EKG ve CPK-MB ile) CPK-MB değerleri I. grupta 24.9, II. grupta 23.9'dur (p:0.4). Yine hiçbir hastada serebrovasküler olay ve derin ven trombozu gözlenmemiştir.

## Tartışma

Cerrahideki teknik ve ekstrakorporeal dolaşımdaki teknolojik düzelmelere rağmen aşırı perioperatif kanama kardiyopulmoner bypass sonrası bir problem olmaya devam etmektedir. Kardiyopulmoner bypassa giden hastalar sıklıkla kan komponentlerine ihtiyaç gösterirler. Bazen de kanamanın kontrolü için re-eksplorasyon

ya da gerek duyulur. Postoperatif dönemde hayatı tehdit edici kanama nadiren olur.

Kanamaların çoğunda primer neden cerrahi hemostaz eksikliğidir. Bununla beraber bazı hastalarda akut edinsel hemostatik defekt sebebiyle diffüz sistemik kanama olur. Hemostazı bozan temel patofizyoloji, kardiyopulmoner bypassla oluşan kontrol edilemeyen değişikliklerdir. Bunlar cerrahi prosedüre, anestezi tipine, aldığı ilaçlara, transfüze edilen kan ürünlerine, hipotermiye, hemodilüsyon ve oksijenatör tipine bağlı olabilir. Sık bulunan anormallikler heparin ve protamin fazlalığı, heparin rebaundu, düşük trombosit sayısı, trombosit fonksiyon bozukluğu, düşük fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörleri eksikliği, primer fibrinolitik ve dissemine intravasküler koagülasyondur. Bunlar içinde en sık hemostaz anormalliğine yol açan sebep trombosit fonksiyonlarındaki bozulmadır.<sup>(1)</sup>

Son yıllarda kalp operasyonlarında postoperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacında azalma gözlenmektedir. Bunun sebebi intraoperatif kan koruma sistemleri ile beraber fibrinolitik inhibitörlerinin (aprotinin, EACA, traneksamik asit ve desmopressin) kullanımındadır.

DDAVP (Desmopressin Asetat) nörohipofizal nonapepid arginin vasopressinin sentetik analogudur. Bu hormon von Willebrand faktör (VWF) ve F VIII konsantrasyonlarında artışa neden olur. Desmopressin asetatın hafif hemofili ve von Willibrand hastalığı olanlarda verilme endikasyonu vardır. Ayrıca üremi, kronik karaciğer hastalığı, aspirin alımı gibi durumlarda da kanama zamanı uzamakta, dolayısıyla desmopressin bu tip durumlarda da kullanım alanı bulmaktadır. Sonuç olarak desmopressinin postoperatif kanamayı azaltıcı etkisi olduğu bir gerçektir.

Bununla beraber başlangıçtaki çalışmaların aksine, son zamanlarda desmopressinin yalnız başına etkili olmadığını ileri süren araştırmalar da vardır<sup>(2-7)</sup>. Ayrıca desmopressin kullanımı ile tromboz riskinin artabileceği de ileri sürülmüştür, ancak çalışmalar riskin artmadığını gös-

termiştir <sup>(8)</sup>. Kardiyopulmoner bypass esnasında fibrinolizis, postoperatif kanama sebeplerinde bir diğeridir. Kardiyopulmoner bypass sonrası hiperfibrinolizis olduğu literatürlerde gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda plazminojen ve  $\alpha$ 2-antiplazmin seviyesinde azalma, TPA (tissue-type plazminojen activator) ve FbDP (fibrin degradation products) artışı görülmüştür <sup>(9,10)</sup>.

Bu sebeple antifibrinolitik tedavi postoperatif dönemde kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azaltacak gibi görünmektedir. Traneksamik asit fibrinolizisi inhibe eden güçlü bir drogdur. EACA'de (e-amino caproic asit) bilinen bir antifibrinolitik ajandır ve traneksamik asit gibi postoperatif kanamayı azaltmak için kullanılır. Traneksamik asit daha güçlü ve daha uzun ömürlüdür. Traneksamik asit CPB öncesi verildiğinde platelet ADP' sini korumaktadır <sup>(11,17)</sup>.

Traneksamik asit teorik olarak intravasküler tromboza sebep olabilir. Buna bağlı serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü derin ven trombozu görülebilir. Bununla beraber yapılan çalışmalarda bu gibi komplikasyonlar tespit edilmemiştir. Açık kalp cerrahisinde tam sistemik heparinizasyon, traneksamik asitin trombotik komplikasyonlarının oluşumunu engeller; çünkü normal koagülasyon, kardiyopulmoner bypass sonrası ancak 12 saat sonra normale dönebilir ancak traneksamik asitin plazma yarı ömrü 80 dakikadır.

Açık kalp cerrahisinde kanamanın halen bir sorun teşkil etmesi ve homolog kan transfüzyonunun özellikle kan ile geçen hastalıklar açısından günümüzde büyük problem oluşturması sebebiyle kan prezarasyonu ve postoperatif kanamanın azaltılmasının önemi ortadadır. Traneksamik asit ve desmopressin bu verilere göre postoperatif kan kaybının, kan ürünleri kullanımının azaltılmasında kullanılabilir etkili, güvenli ve ucuz ajanlardır.

## Kaynaklar

1. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Lascalzo J, Ellis PA: The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82:107-17.
2. Weinstein W, Trol S: Changes in von Willebrand factor during cardiac surgery: effects of desmopressin acetate. *Blood* 1988; 71:1648-55.
3. Thomas H, Randall DG, Sheldon CN: A trial of desmopressin (1. Desaming 8-D Arginine Vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med* 1989; 321:1437-43.
4. Lasenby WD İçRusso, Sadeh BJ: Treatment with desmopressin acetate in routine coronary artery bypass surgery to improve postoperative haemostasis. *Circulation* 1990; 82(Suppl IV):413-IV-19.
5. Salzman EW, Wevstein MJ, Weintraub RM: Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Eng J Med* 1996; 314:1402-6.
6. Lawrence SC, Czer MR, Facc T, Batemar M: Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after CPB: reduction in blood product usage with desmopressin. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1139-47.
7. Anderson TLG, Solem JO, Tengborn L, Vinge E: Effects of desmopressin acetate on platelet aggregation von Willebrand factor and blood loss after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Circulation* 1990; 81:872-78.
8. Mannuci PM, Luushar J: Desmopressin and thrombosis. *Lancet* 1939; 2:675-76.
9. Paramo JA, Rifön J, Lorens R, Casares J, Paloma MJ, Rocha E: Intra and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Haemostasis* 1991; 21:58-64.
10. Kongsgaard UE, Erichsen NS, Geriran O, Bjornskou L: Changes in the coagulation and fibrinolytic system. During and after cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37:158-62.
11. Gerald S, Jan H, Isadore B: Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Haem* 1991; 38:113-19.
12. Ei-ind Yurum, Einfird AH, Mchael A: Tranexamic acid is not necessary to reduce blood loss after coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:78-83.
13. Horrow JC, Hlavacek J, Stron W: Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:70-4.
14. Thomas JV, Salm Jack EA: The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation. A double-blind randomized study. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1988; 95:538-40.
15. Jan CH, Daniel F von Riper, Michel D: Strong. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin. During cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84:2063-70.
16. Pat OD, Jeffrey AL, Walter PD: Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirement in patients. Under going first-time coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:99-108.
17. Del Rossi AJ, Cerraiuanu AÇ, Botros S, Lemde GM: Prophylactic treatment of post perfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989; 96:27-30.