

Aprotininin Koroner Arter Cerrahisinde Kan Transfüzyonu Gereksinimine Etkisi

Klinik Çalışma

Yrd. Doç. Dr. Atalay Mete, Dr. Cengiz Türkay, Yrd. Doç. Dr. Tülin Aydoğdu, Doç. Dr. Ömer Bayezid

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp-Damar Cerrahisi ve Anesteziyoloji ABD - Antalya

Kardiyopulmoner bypass geçiren iki grup hasta üzerinde Aprotininin etkisi araştırıldı. Plasebo kontrollü olarak yapılan bu prospektif çalışmada, ilk kez koroner bypass olan 29 hastaya ameliyat süresince Aprotinin (580 mg) verildi. 19 hastaya ise plasebo olarak salın verildi. Anestezi, perfüzyon ve cerrahi işlemler standardize edildi. Aprotinin kullanımı ile kan kaybı 325.0 ± 33.1 ml'den, 175.8 ± 16.2 ml'ye düştü; $p < 0.0005$ (ortalama \pm ortalamanın standart hatası). Transfüzyon sayısı karşılaştırıldığında ise, Aprotinin kullanılan grupta 24 ± 0.2 iken, placebo grubunda 4.3 ± 0.4 olarak belirlendi; $p < 0.0001$ (ortalama \pm ortalamanın standart hatası).

Bir proteaz inhibitörü olan aprotinin kullanılması ile postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyonu gereği azalmaktadır; koroner bypass cerrahisinde Aprotinin rutin olarak kullanılması görüşündeyiz.

GKD Cer. Derg. 1994; 2:26-29

Effect of Aprotinin on Need for Blood Transfusion in Coronary Surgery - Clinical Trial

The effect of Aprotinin was evaluated in two groups of patients undergoing cardiopulmonary bypass. in a prospective placebo controlled study, 29 patients having primary aorto-coronary bypass grafting received aprotinin (560 mg) and 29 patients placebo, during the operative procedure. Standardized anesthetic, perfusion and surgical techniques were used. Blood loss was reduced from 325.0 ± 33.1 ml to 175.8 ± 16.2 ml; $p < 0.0005$ (mean \pm standart error of the mean) with Aprotinin therapy. And the need for blood transfusion was reduced from 4.3 ± 0.4 U. to 2.4 ± 0.2 U; $p < 0.0001$ (mean \pm standart error of the mean).

The protease inhibitor, aprotinin therapy reduced postoperative blood loss and therefore the routine application of aprotinin during coronary artery surgery is to be recommended.

GKD Cer. Derg. 1994; 2:26-29

Koroner bypass cerrahisinde birlikte getirdikleri riskler nedeniyle, majör problemlerden birisi kan kaybı ve homolog kan transfüzyonunun gereğidir⁽¹⁾. Her ne kadar mekanik kan koruma yöntemleri kullanılmaktaysa da, büyük miktarlarda kan transfüzyonu gereği olabilmektedir^(2,3).

Kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulaması nedeniyle görülen postoperatif kanamalar için yıllardır farmakolojik önlemler üzerinde çalışma-

lar yapılmaktadır. CPB sırasında yabancı yüzey ile temas nedeniyle oluşan trombosit fonksiyon kaybı üzerine prostasiklinin, trombosit fonksiyonlarını koruyucu etkisi gösterilmiştir⁽⁴⁾. Ancak potent bir vazodilatator olan prostasiklinin hemodinamik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Dipirydamole, desmopressin acetate (DDAVP) ve epsilon amino caproic acid gibi maddeler kan kaybını azaltmada kullanılan diğer farmakolojik ajanlardır^(5,6,7).

Ancak, hiçbiri kan transfüzyonlarının gereğini istendiği şekilde azaltamamışlardır.

Bir proteinaz inhibitörü olan Aprotinin tripsin, plazmin, plazma kallikreini ve doku kallikreini üzerine inhibe edici etkisi gösterir(8,14).

Prospektif olarak hazırlanan bu çalışmada, koroner bypass operasyonu geçiren ve internal mammarien arterin graft olarak kullanıldığı hastalar -Aprotinin verilen ve verilmeyen- iki grup halinde; postoperatif kan kayıpları ve ihtiyaç duydukları homolog kan ve kan ürünleri transfüzyonu miktarı ölçülmek suretiyle karşılaştırılarak Aprotinin'in hemostaz üzerine etkinliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 1993 ve Temmuz 1993 tarihleri arasındaki dönemde açık kalp ameliyatı geçiren ve rastgele seçilen 48 hasta çalışmaya alındı. Olguların hepsinde preoperatif, operatif ve postoperatif protokoller aynı idi. Hastalar yaş ve cinslerine göre randomize edilerek 2 gruba ayrıldı. Birinci grupta (n=29) Aprotinin kullanılırken, ikinci grupta (n=19) plasebo olarak salın verildi. Aprotinin kullanılmayan gruptaki bir hasta, cerrahi kanama nedeniyle reoperasyona alındı ve çalışma dışında tutuldu.

Olguların hepsi ilk kez koroner bypass olan ve daha önce Trasyolol kullanma öyküsü olmayan kişilerdi. Tüm hastalarda ameliyattan on gün önce antiagregan ilaçlar (Aspirin, vb.) kesildi. Ameliyatların hepsi aynı cerrahi ekip tarafından (Ö.B., A.M.) gerçekleştirildi. Kanülasyondan önce 300 IU/kg Heparin uygulandı. Hemochron (M:801 International Technidyne Co., Edison, NJ) ile yapılan ölçümlerle ACT 600 saniye ve üzerinde tutuldu. Miyokardiyal korunma soğuk potasyum kristaloid kardiyopleji (Plegisol) sistemik ve topikal hipotermi ile sağlandı. Olgulara ikili veya daha fazla greft kondu. LAD için sol İMA diğer greftleri için Safen ven grefti kullanıldı. Distal anastomozlar kros klemp altında, proksimal anastomozlar kros klemp kaldırıldıktan ve kalp çalıştıktan sonra yapıldı. Kros klemp kaldırıldıktan sonra 1/1 oranında protamin sülfat ile Heparin nötralize edildi.

Aprotinin kalp akciğer pompasının prime solüsyonu içine 280 mg (2.500.000 kalikrein inaktivatör ünitesi) olarak kondu. 280 mg'lık miktar ise santral venöz yoldan operasyon süresince infüze edildi.

Postoperatif dönemde göğüs drenlerinden saatlik olarak yapılan gözlemlerle drenaj miktarı saptandı. Postoperatif dönemde tüm hastalara 100 cc/ saat olarak kristaloid infüzyonu uygulamasına özen gösterildi.

Volüm replasmanına gerek duyulduğunda hematokrit değeri ölçü alınarak; %30'un altında ise eritrosit süspansiyonu, %30'un üzerinde ise taze donmuş plazma kullanıldı. Transfüzyonu yapılan kan ürünlerinin herbiri yaklaşık 300 cc kadar gelmekteydi.

Hastaların yaşları, aortik klemp zamanı, total perfüzyon zamanı, toplam drenaj miktarı ve infüzyonu gerektiren kan ve kan ürünlerinin miktarı karşılaştırma için ölçü olarak alındı.

İstatiksel analiz: Bu çalışmada sürekli değişkenlerin sonuçları aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyan ve varyansların homojen olduğu durumda Unpaired t-testi; söz konusu şartların sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Transfüzyon sayısı ile hasta yaşı, aorta klemp zamanı, total perfüzyon zamanı ve drene edilen sıvı miktarı arasındaki ilişki Spearman korelasyonu testi değerlendirilmiştir. Testlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Sonuçlar

Aprotinin verilen (birinci) grupta, hastaların yaş ortalaması 60.8 ± 2.6 iken, aprotinin verilmeyen (ikinci) grupta 59.1 ± 3.3 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Birinci grupta ortalama aorta klemp zamanı 34.2 ± 2.8 dk iken, ikinci grupta 37.8 ± 4.1 dk olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Birinci grupta ortalama perfüzyon süresi 64.2 ± 3.0 iken, ikinci grupta 325.0 ± 33.1 ml idi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu.

Transfüzyon sayısı karşılaştırıldığında ise, birinci grupta 2.4 ± 0.2 iken, ikinci grupta 4.3 ± 0.4 idi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. Yapılan transfüzyon sayısının diğer parametreler ile ilişkisinin araştırıldığı Spearman korelasyon testinde, drenaj miktarı ile kuvvetli ilişki saptanmıştır. ($r=0.82$, $p < 0.001$).

Tartışma

Açık kalp ameliyatlarının yapıldığı merkezlerde en fazla önem verilen birimlerden birisi Kan Merkezidir. Zira başlangıcından bu yana, kalp cerrahisinde oluşabilecek kan kayıpları ve yapılan kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, birlikte getirdikleri büyük riskler nedeniyle majör problemlerden birisini oluşturmaktadır(1). Cerrahi alanda biriken kanın yeniden kalp-akciğer pompası içine aspire edilmesi, ameliyathanede Cell-Saver cihaz

ların kullanılması, son derece dikkatli yapılan kanama kontrolü, postoperatif dönemde drenaj kanının yeniden transfüzyonunu sağlayan sistemlerin kullanılması gibi mekanik yöntemler kullanılmakta ise de, büyük miktarlarda kan transfüzyonu gereği olabilmektedir(2,3).

Mekanik yöntemlerin tam olarak sorunu ortadan kaldıramamış olmaları nedeniyle kan kaybını azaltmak amacıyla farmakolojik yöntemler yıllardır araştırılmaktadır. En basit yöntemlerden birisi, eğer hasta aspirin, coumadin gibi postoperatif dönemde kanamayı artırıcı etkisi olan ilaçlar kullanılmakta ise, öncelikle zorunluluk olmadıkça bu ilaçlar kesilmelidir.

Kardiyo Pulmoner Bypass (CPB) sırasında kanın yabancı yüzey ile teması nedeniyle trombositlerin fonksiyon kaybı olmaktadır; Prostatiklinin trombosit fonksiyonlarını koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir(4). Son derece kuvvetli vazodilatator bir ajan olan prostatiklinin kullanabilmesini, hastaların hemodinamik durumu her zaman olanak vermeyebilir. Bu nedenle de kullanımı sınırlıdır. Prostatiklin gibi hemodinamiye fazlaca etkisi olmayan Dypiridamole, Desmopressin Acetate (DDAVP) ve Epsilon Amino Caproic Acid gibi farmakolojik ajanların da kan kaybını azaltıcı etkileri olduğu, ancak kan transfüzyonu gereğini yeterince engelleyemedikleri gösterilmiştir(5,6,7).

Aprotinin, serin proteazları, plazmin ve kallikrein inhibitörü olması nedeniyle fibrinolizi azaltmak yoluyla kan kaybını azalttığı ileri sürülmektedir(8). Aprotinin asıl etkisinin moleküler seviyede trombosit fonksiyonlarını korumakla ilgili olduğu düşünülmektedir; CPB nedeniyle oluşan hemostazis defektleri kompleks olaylardır ve sık ve geçici olarak dış yüzeyle kanın teması nedeniyle trombosit fonksiyonlarında bir bozulma olmaktadır(9,10). Dış yüzeyle yaygın temas, kompleman akışını ve faktör XII'yi aktive etmektedir. Bu da lizozomal enzimlerin salınmasına ve von Willebrand ve trombositlerin yüzey membran reseptörlerinin harabiyetine neden olmaktadır. Aprotinin verilmesiyle en azından bu glikoprotein reseptörlerinin korunduğu düşünülmektedir(8,5).

Ameliyatlarda hasta heparinize edildiğinde, ACT'nin 600 saniye ve üzerinde tutulmasına özen gösterilmiştir. Bidstrup ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir(15).

Aprotinin kullanımının çocuk yaş grubunda etkinliği araştırıldığında, son bir yıl içinde her ikisi de Almanya'da yapılan iki çalışmada birbirine zıt sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Birinci çalışmada Boldt ve arkadaşları hem düşük ve hem

yüksek doz Aprotinin kullanılan hastalarla, Aprotinin kullanılmayan hastalar arasında gerek trombasit fonksiyonları yönünden gerekse kan kaybı miktarı veya kan transfüzyonu gereksinimi yönünden bir fark görmemişlerdir(16), ikinci çalışmada ise, yüksek doz Aprotinin kullanılmasıyla, kardiyo-pulmoner bypasstan sonra trombotik-trombolitik dengenin daha iyi korunduğu sonucuna varılarak, çocukların açık kalp ameliyatlarında yüksek doz Aprotinin kullanılması önerilmektedir(17).

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada Aprotinin hemostazis üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Özellikle daha yüksek dozlarda gerek böbrek fonksiyonlarına, gerekse greftlerin patensi, üzerine olumsuz bir etki gösterip göstermediği araştırılmıştır. Solunum fonksiyonları üzerine ise olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir(13). Yapılan bu çalışmada Aprotinin istatistiksel olarak anlamlı derecede kan kaybını ve kan ve ürünlerinin transfüzyonu gereğini azalttığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. DM Cosgrove, FD Loop, BW Lytle: Determinants of blood utilisation during myocardial revascularisation. *Ann Thorac Surg* 40:380,1985.
2. DM Cosgrove, DM Amiot, JJ Meserko: An improved technique for autotransfusion of shed mediastinal blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 40:519,1985.
3. TR Love, WG Hendren, DD O'Keefe, WM Daggett: Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 43:508,1987.
4. KJ Fish, FH Samquist, CV Steennis, et al: A prospective randomized study of the effect of prostacyclin on platelets and blood loss during coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:436,1986.
5. LS Czer, TM Bateman, RJ Gray: Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: Reduction in blood products usage with desmopressin. *J Am Coll Cardiol* 9:1139,1987.
6. KH Teoh, GT Christakis, RD Weisel: Blood conservation with membrane oxygenators and dipyridamole. *Ann Thorac Surg* 44:40,1987.
7. M Verstraete: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 29:236,1985.
8. DM Gosgrove III, B Heric, BW Lytle, et al: Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularisation: A placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 54:1031,1992.
9. J Schönberg P. Everts, H Ercan, et al: Low-dose aprotinin in internal mammary artery bypass operations contributes to important blood saving. *Ann Thorac Surg* 54:1172,1992.
10. WD Barankoy, G Dilthey, R Henze, E. Nickau, F. Sebening, JA Richter. Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application: Clinical experiment 152 cardiac surgical patient. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 37:92,1989.

11. BP Bidstrup, D Royston, RN Sapsford, KM Taylor: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylo). *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:364,1989.
12. G Fraedrich, C Weber, C Bernard, A Hettwer, V Schlosser: Reduction of blood transfusion requirement in open heart surgery by administration of high doses of aprotinin: Preliminary results. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 37:89,1989.
13. W van Oeveren, Nicolaas JG Janksen, et al: Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 41:610,1987.
14. D Royston: The serine antiprotease aprotinin (Trasylo): A novel approach to reducing postoperative bleeding. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1:55, 1990.
15. BP Bidstrup, SR Underwood, RN Sapsford: Effect of Aprotinin (Trasylo) on aorto-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:147,1993.
16. J Boldt, C Knothe, B Zickmann, N Wege, F Dapper, G Hempelmann: Comparison of two aprotinin dosage regimens in pediatric patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:705,1993.
17. W Dietrich, H Mossinger, M Spannagl, et al: Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:712,1993.