

# Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyonunun Yol Açtığı Pulmoner Hasarda Aprotinin'in Koruyucu Etkinliği

## PROTECTIVE EFFECT OF APROTININ ON LUNG INJURY CAUSED BY ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE LOWER EXTREMITIES

Dr. Hayrettin Şirin, Dr. Osman Sanbülül, Dr. Mustafa Cerrahoğlu, \*Dr . Ahmet Baltalarlı, \*\*Dr. Ragıp Ortaç,  
\*Dr. Mustafa Saçar, Dr. ÖmerAksoy

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Manisa  
\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli  
\*\* İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

### Özet

**Amaç:** Aortun geçici olarak oklüzyonunu gerektiren cerrahi girişimlerde alt ekstremitelerin iskemi reperfüzyonuna uğratılması sonucunda akciğerlerde bir incinme ortaya çıkabilmektedir. Bu olayda, polimorf nüveli nötrofil aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, bir proteaz inhibitörü olan aprotininin bu incinme üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışma, tavşan modelinde medyan laparotomi ile infrarenal aortun 3 saat süreyle oklüzyonu ve 1 saat reperfüzyonu şeklinde gerçekleştirildi. Her iki cinsten 36 adet Yeni Zelandalı cinsi beyaz tavşan rastgele olarak 3 gruba ayrıldı. Grup 1'de (n = 12) anestezinin hemen ardından 30,000 KIU aprotinin bolus olarak verildi. Grup 2'de ise aynı volümde serum fizyolojik kullanıldı. Grup 3'de (sham grubu) anestezisi ve cerrahi işlemler uygulandı fakat aort oklüde edilmedi. Gruplarda bir saatlik reperfüzyon sonunda arteriyel kan gazı ölçümleri yapıldı ve tavşanlar sakrifiye edildiler. Akciğerler histolojik olarak değerlendirildi ve saptanan incinme skorlandı.

**Bulgular:** Ortalama pO<sub>2</sub> değeri Grup 2'de diğer gruplardan daha düşük bulundu (p < 0.05). Grup 3 olgularda akciğer histolojisi tamamen normal olarak değerlendirildi. Grup-2 olgularda, Grup 1'e göre daha fazla akciğer inflamasyonu saptandı (p < 0.05).

**Sonuç:** Aprotininin alt ekstremitte iskemi reperfüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkan akciğer hasarını azalttığı sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Alt ekstremitte, iskemi, reperfüzyon, akciğer hasarı, aprotinin

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2001;9:233-237

### Summary

**Background:** Lung injury may occur after the surgical procedures involving the temporary aortic occlusion with subsequent ischemia reperfusion of the lower extremities. Activation of the polymorphonuclear neutrophils is known to play an important role in the pathophysiologic mechanisms. The aim of this study was to determine whether the aprotinin which is a protease inhibitor could have a protective effect on this injury.

**Methods:** A rabbit model in which the infra renal aorta was encircled with median laparotomy and occluded for 3 hours followed by 1 hour of reperfusion was used. New Zealand white rabbits of both sex were randomised into 3 groups. Aprotinin was given 30,000 KIU as a bolus after the induction of anesthesia in Group 1 (n = 12), similar volume of saline solution was used in Group 2 (n = 12). Group 3 of animals (sham group, n = 12) were anesthetized and subjected to the surgical procedures without aortic occlusion. At the end of 1 hour reperfusion, arterial blood gases were measured and the rabbits were sacrificed. The lungs were histologically examined and scored according to evidences of the injury.

**Results:** The average pO<sub>2</sub> in the Group 2 was significantly lower than in the other groups (p < 0.05). No pathologic finding in lung histology was noted in the Group 3 of animals. The animals of Group 2 exhibited significantly higher lung inflammation than the animals of Group 1 (p < 0.05).

**Conclusion:** The results suggest that aprotinin reduces the lung injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities.

**Keywords:** Lower extremity, ischemia, reperfusion, lung injury, aprotinin

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2001;9:233-237

### Giriş

Damar cerrahisinde abdominal aortun geçici olarak klemplenmesi ve alt ekstremitelerin iskemi reperfüzyona

maruz kalması, interstisyel ödem ile karakterize pulmoner incinmeye ve disfonksiyona yol açarak, bazı olgularda uzamış ventilatör ve inotropik destek gereksinimine neden olabilmektedir [1-3]. Akciğerlerdeki bu incinmenin

**Sunulduğu Kongre:** VI. Ulusal Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kongresi, Belek, Antalya

**Adres:** Dr. Hayrettin Şirin, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Manisa

**e-mail:** hayrettin.sirin@bayar.edu.tr

mekanizmasının tam olarak ortaya konması ve tedavinin hedefe yönlendirilebilmesi amacıyla bu güne dek birçok klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır [4,5]. Olayın etiolojisinde yer aldığı iddia edilen faktörlerden birisi "washout" fenomenidir. Reperfüzyon sırasında sistemik dolaşıma katılan birçok kimyasal mediyatörlerin ve olası mikroembolilerin rolü bazı çalışmalara konu olmuştur [6,7]. Son zamanlarda ise iskemi ile başlayan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF) artışı ve polimorf nüveli nötrofil (PMN) aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıtın bu hasarda en önemli rolü oynadığı anlaşılmıştır [6,8,9]. Aprotinin bir proteaz inhibitörüdür, ayrıca kallikrein-kinin sistemi aktivasyonunu ve kısmen nötrofil aktivasyonunu inhibe ettiği de bilinmektedir [10]. Bu çalışmada tavşanlarda abdominal aort oklüzyonu modelinde aprotinin'in akciğer hasarı üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

Etik onay sonrasında deney, her iki cinsten 2.5-3.5 kg ağırlıklarında 36 adet Yeni Zelanda cinsi beyaz tavşan üzerinde gerçekleştirildi. Tavşanlar rastgele olarak eşit sayıda (n = 12) 3 gruba ayrıldılar.

### Deney gruplarındaki uygulama ve cerrahi teknik

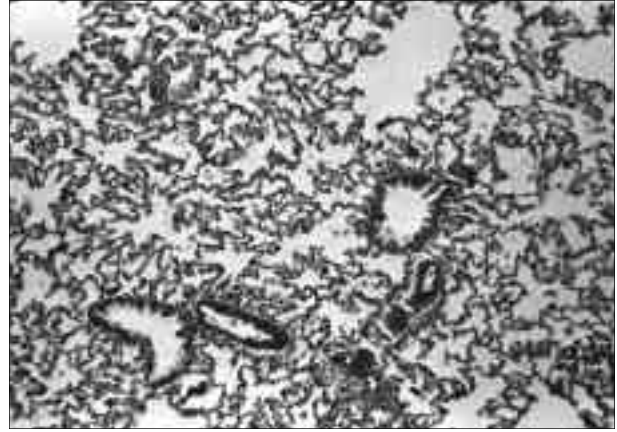
Tüm tavşanlara preoperatif dönemde kulak veninden yerleştirilen bir kateter yoluyla tek doz antibiyotik (10 mg cefazolin) ve heparin (150 U/kg) uygulandı. İşlem boyunca %0.9 NaCl (15 ml/h) ile devam edildi. İşlemler tek doz intramusküler ketamin (50 mg/kg) anestezisi altında uygulandı. Anesteziyi takiben Grup 1'de 30,000 KIU/kg aprotinin intravenöz bolus olarak verildi. Diğer gruplarda ise aynı volümde serum fizyolojik kullanıldı.

Tavşanlarda abdominal aort, orta hat laparotomi ile ortaya kondu. Aort infrarenal bölgeden 2/0 monoflamen sütür ile döndü ve sner içine alındı, sner karın yan duvarından dışa alındı. Grup 1 ve Grup 2'de iskemi, snerin 3 saat süreyle sıkılmasıyla gerçekleştirildi. Bu gruplarda sner sıkıldıktan ve aortik oklüzyon kontrol edildikten sonra abdomen kapatıldı. Grup 3'de (sham grubu) ise anestezi ve diğer cerrahi işlemler uygulandı ancak aort oklüde edilmedi. Bu grup, anestezi ve operasyonun sonuçları üzerine olası etkisinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı.

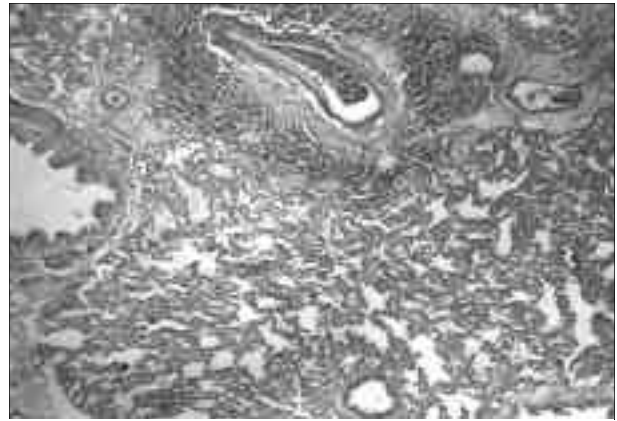
İşlem sırasında her 3 grupta da tavşanlar nazal maske ile 2 L/dak O<sub>2</sub> ile spontan solunuma bırakıldılar. Rektal ısı izlendi ve vücut ısısı ısıtma lambası ve petler kullanılarak 37-38 OC arasında tutuldu. Deneyde ek doz anestezi uygulanmadı ve takip şuurlu tavşanlar üzerinde sürdü. Üç saatlik iskemi periyodu sonunda sner gevşetildi. İskemi uygulanan hayvanlarda reperfüzyonun ilk 5 dakikasında 3 mEq sodyum bikarbonat infüzyonla verildi. Reperfüzyonun 60. dakikasında femoral arterden kan gazı ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler sonrasında tavşanlara yeniden intramusküler ketamin (50 mg/kg) uygulandı ve anestezi altında intrakardiyak formol ile sakrifiye edildiler. Her iki akciğer çıkarılarak histopatolojik incelemeye alındı.

### Histolojik değerlendirme

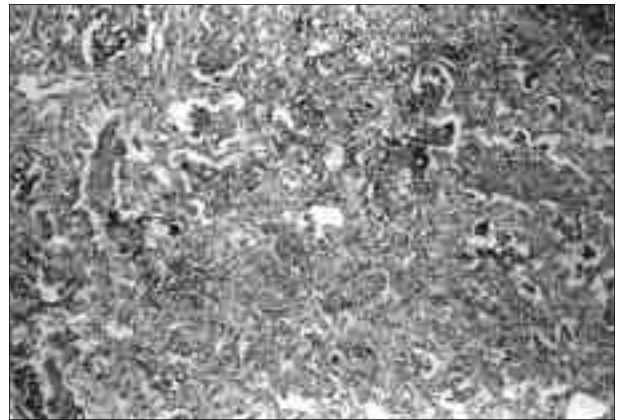
Formalin solüsyonunda fikse (tesbit) edilip parafine gömülen örneklerden 4 mikrometreklik kesitler alındı ve rutin



Resim 1. Normal akciğer histolojisi.



Resim 2. Fokal peribronsiyal yangısal hücre infiltrasyonu ve ödem.



Resim 3. Multifokal peribronsiyal yangısal hücre infiltrasyonu, ödem, bronş epitelinde erozyon.

hematoxylin-eosin ile boyandı. Tüm örnekler deney gruplarından habersiz aynı patolog tarafından değerlendirildi. Her örnekte en az 2 farklı kesit incelendi. Akciğer hasarı kesitlerde saptanan konjestiyon, interstisyel ödem, PMN

**Tablo 1.** Gruplarda reperfüzyonun 60. Dakikasında arteryel kangazı ölçümleri.

	Grup 1 (n = 11)	Grup 2 (n = 11)	Grup 3 (n = 12)	p
pO <sub>2</sub>	91 ± 4	83 ± 8	91 ± 5	0.011
pCO <sub>2</sub>	36 ± 3	34 ± 3	35 ± 3	0.236
pH	7.34 ± 0.03	7.33 ± 0.04	7.35 ± 0.02	0.523

**Tablo 2.** Grup 1 ve Grup 2'de saptanan akciğer skorları.

	Akciğer Hasan Skorları					Ortalama skorlar
	0	1	2	3	4	
Grup 1 (n = 11)	5	6	-	-	-	0.5 ± 0.5
Grup-2 (n = 11)	1	7	3	-	-	1.2 ± 0.6

infiltrasyonu ve hava yolu hemorajilerine göre aşağıdaki skalaya uygun olarak semikantitatif olarak skorlandı [8]:

- 0 = Değişiklik yok
- 1 = Fokal, hafif değişiklikler
- 2 = Multifokal orta dereceli değişiklikler
- 3 = Multifokal belirgin değişiklikler
- 4 = Yaygın belirgin değişiklikler

#### İstatistik

Gruplarda elde edilen değerler ortalama değer ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi, akciğer hasarı skorlarının karşılaştırılmasında nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p < 0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Grup-3'de mortalite ve morbidite izlenmedi ve akciğer histolojilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2'de birer tavşan işlem sırasında kaybedildi. Reperfüzyonun 60. dakikasında alınan arteryel kan gazı ölçümlerinde Grup 2'de diğer guruplara göre pO<sub>2</sub> anlamlı olarak daha düşük bulundu (p = 0.011). Saptanan pCO<sub>2</sub> ve pH değerlerinde ise gruplar arasında bir fark izlenmedi (Tablo 1).

Akciğer kesitlerinde yapılan histopatolojik değerlendirmelerde hiç bir hayvanda 3. ve 4. derecelerde hasar izlenmedi. Grup 1 ve Grup 2'de saptanan akciğer skorları Tablo 2'de sunulmuştur. Grup 1'de tavşanların 5'inde akciğer patolojisi saptanmadı (Resim 1), 6'sında ise fokal hafif değişiklikler (1. derece) izlendi (Resim 2). Grup 2'de ise tavşanların büyük bir bölümünde 1. veya 2. derece (Resim 3) akciğer hasarları saptandı (p = 0.040).

#### Tartışma

Abdominal aortun bir süre için klempenmesi ve alt ekstremitenin iskemi reperfüzyonuna maruz bırakılması sonucunda akciğerlerde ortaya çıkan hasarın, inflamatuvar bir yanıtla bağlı olduğu ve bu hasarda lökosit aktivasyonunun en

önemli rolü oynadığı bilinmektedir. İskemi reperfüzyonuna bağlı uzak organ hasarlarının, özellikle akciğerlerde ortaya çıkan hasarın etiyolojisinde en önemli unsur olarak PMN aktivasyonu görülmektedir [3,4,6]. Nötrofil aktivasyonu ve sekestrasyon sonucunda pulmoner mikrosirkülasyon bozulmakta, proteolitik enzimlerin ve oksijen serbest radikallerinin açığa çıkması endotel permeabilitesinde artış ve interstisyel ödem ile karakterize doku hasarı ile sonuçlanan bu incinmeyi başlatmaktadır [9,11]. Akciğerlerde ortaya çıkan bu hasarın patogeneğinde rol alan en önemli mediyatörün TNF olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda alt ekstremite iskeminin serum TNF düzeyinde hızlı bir artışa yol açtığı gösterilmiştir [8]. Tümör nekrozis faktör-alfa güçlü bir PMN aktivatörüdür, aynı zamanda akciğerde nötrofil kemotaksisinde etkili bir diğer mediyatör olan nitrik oksit üretiminde de artışa yol açmaktadır [8,12]. Alt ekstremite iskemisine bağlı ortaya çıkan akciğer hasarının önlenmesinde TNF blokajı veya lökosit inhibisyonunu esas alan değişik ajanlarla yapılmış çok sayıda çalışmayı literatürde görmek mümkündür [5,8,12]. Ancak bu güne dek yayınlanmış çalışmalarda aprotininin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Aprotinin, geniş bir yelpazede serin proteazları değişik derecelerde inhibe eder. Ayrıca, tripsin, plazmin ve nötrofil kaynaklı lizozomal elastaz ve katepsin inhibisyonuna yol açtığı in vitro olarak gösterilmiştir [13]. Aprotininin bir diğer önemli özelliği kallikrein-kinin sistemini inhibe etmesi ve inflamasyonda vasküler bütünlüğün korunmasına katkıda bulunmasıdır [10,13]. Lokal inflamasyonda önemli bir mediyatör olan bradikinin, kallikrein-kinin sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkmakta, vazodilatasyon ve permeabilite artışına yol açarak doku ödeme neden olmaktadır [14]. Tüm bu özellikleri nedeniyle aprotinin, 1930'da keşfedilmesinden bu yana iskemi-reperfüzyon, kardiyopulmoner bypass, sepsis gibi kan proteaz kaskadlarını aktive eden klinik durumlar için çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Aprotinin kardiyopulmoner bypass ve diğer inflamasyon durumlarında kallikrein inhibisyonu yoluyla PMN aktivasyonunu da azaltmakta ve koruyucu etki sağlamaktadır [10,15,16]. Beyin, spinal kord, miyokard, iskelet kası gibi birçok doku ve organda iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada

etkili olduğu sayısız çalışmada gösterilmiştir [17-20]. Bu çalışma, iskemi reperfüzyonunun uzak doku hasarlarının önlenmesini hedef alması bakımından aprotinin ile ilgili diğer çalışmaların bir uzantısı kabul edilebilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, damar cerrahisinde abdominal aortun klempelenmesi durumunda ortaya çıkabilen akciğer hasarının önlenmesinde de aprotinin kullanımının etkili olabileceğini desteklemektedir.

Tavşan abdominal aort oklüzyon modeli, alt ekstremité iskemi reperfüzyonunun yol açtığı akciğer hasarının değerlendirilebilmesi, değişik ajanların koruyucu etkinliklerinin hızlı bir şekilde gözlemlenebilmesi bakımından güvenli bir yöntemdir. Bu deneyde abdominal aortanın siner içine alınması ve karın yan duvarından snerin vücut dışına çıkarılarak dışarıdan yönetilmesi, laparotominin hemen kapatılmasına ve anestezinin kısa olmasına olanak vermiştir. Anestezi ve operasyonun sonuçları üzerine olası etkisi ise sham grubu kullanılarak değerlendirilmiş ve dışlanmıştır. Bu güne dek, alt ekstremité iskemi reperfüzyonuna bağlı gelişen akciğer hasarının deneysel modellenmesinde genellikle ratlar kullanılmıştır. Bu deneylerde akciğerlerdeki PMN aktivasyonu etkileri ve incinmenin reperfüzyonun hemen başlangıcından itibaren ilk 10 dakika içinde izlenebildiği, bununla birlikte ilk 4 saat içinde progressif olarak arttığı saptanmıştır. Bu bakımdan, bu çalışmada kullanılan 1 saatlik reperfüzyon süresi literatür ile uyumludur [8, 21]. Bu çalışmada tavşanda abdominal aort oklüzyonu modelinde kullanılan teknik daha önce Naslund ve arkadaşlarının [22] kullanmış olduğu tekniğin bir modifikasyonudur. Abdominal aortanın siner içine alınması, snerin sıkıldıktan ve oluşan oklüzyonun kontrolünden sonra dışarı alınması snerin etkinliği konusunda ortaya çıkabilecek bir kuşkuya yer bırakmamaktadır. Bu teknik ile cerrahi insizyonun erken kapatılması ve ek anestetik madde gereksiniminin olmaması, kanımızca tavşanların bu uzun deneyi tolere edebilmelerine katkıda bulunmuştur.

Aprotinin potansiyel olarak antijenik bir ajandır ve nadir de olsa allerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir [23]. Ayrıca postoperatif trombüs formasyonuna yol açabileceği de literatürde geniş olarak tartışılan bir konudur [13,24]. Bununla birlikte bu çalışmada böyle bir yan etkiyi destekleyen bir bulguya rastlanmamıştır. Tersine, kanımızca aprotininin olumlu etkileri bradikinin oluşumunu azaltması, aktive nötrofillerin salgıladıkları proteazların yol açtığı endotel harabiyetini önlemesi ve sonuçta daha iyi bir pulmoner mikrosirkülasyon sağlaması ile ilgilidir.

Bu çalışmada gösterilmiştir ki abdominal aortun geçici olarak klempelenmesi ve alt ekstremitenin iskemi reperfüzyonuna uğratılması akciğerlerde konjesyon, PMN infiltrasyonu ve interstisyel ödem ile karakterize bir incinmeye yol açabilmektedir ve aprotinin kullanımı bu hasarın önlenmesinde etkilidir. Ancak bu koruyucu etkinin hücresel ve biyokimyasal mekanizmalarının ilave çalışmaları ile araştırılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

## Kaynaklar

1. Haimovici H. Metabolic complications of acute arterial occlusions. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1979;20:349-57.
2. Anner H, Kaufman RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary hypertension and

- leukosequestration after lower torso ischemia. *Ann Surg* 1987;206:642-8.
3. Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R, et al. Noncardiogenic pulmonary edema after abdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg* 1989;209:231-6.
4. Klausner JM, Anner H, Paterson IS, et al. Lower torso ischemia-induced lung injury is leukocyte dependent. *Ann Surg* 1988;208:761-7.
5. Javadpour M, Kelly CJ, Chen G, Stokes K, Leahy A, Bouchier-Hayes DJ. Thermotolerance induces heat shock protein 72 expression and protects against ischaemia-reperfusion-induced lung injury. *Br J Surg* 1998;85:943-6.
6. Goldman G, Welbourn R, Klausner JM, et al. Mast cells and leukotrienes mediate neutrophil sequestration and lung edema after remote ischemia in rodents. *Surgery* 1992;112:578-86.
7. Stallone RJ, Lim RC, Blaisdell FW. Pathogenesis of the pulmonary changes following ischemia of the lower extremities. *Ann Thorac Surg* 1969;7:539-49.
8. Tassiopoulos AK, Carlin RE, Pedoto A, et al. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities. *J Vasc Surg* 1997;26:647-56.
9. Groeneveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA, Hack CE. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischaemia and reperfusion in man: Effect on postoperative pulmonary function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:351-4.
10. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1-9.
11. Welbourn GR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil elastase and oxygen radicals: Synergism in lung injury after hindlimb ischemia. *Am J Physiol* 1991;260:H1852-6.
12. Tassiopoulos AK, Hakim TS, Finck CM, et al. Neutrophil sequestration in the lung following acute aortic occlusion starts during ischaemia and can be attenuated by tumour necrosis factor and nitric oxide blockade. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:36-42.
13. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985;29:236-61.
14. Kamiya T, Katayama Y, Kashiwagi F, Terashi A. The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats. *Stroke* 1993;24:571-6.
15. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987;69:324-30.
16. Mietkiewski E, Lichota E, Legiecka B, Palgan E, Staniszewski L, Pietrzak-Nowacka M. Effects of kinin, kallikrein and its inhibitor on certain indices of cell-mediated immunity and humoral immunity in rabbits. *Acta Physiol* 1980;31:71-9.
17. Aoki M, Jonas RA, Nomura F, et al. Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1994;58:146-53.
18. Şirin BH, Yılık L, Ortaç R, Coşkun E, Şirin H, Çelebisoy

- N. Aprotinin reduces injury of the spinal cord in transient ischemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:913-8
19. Gurevitch J, Barak J, Hochhauser E, Paz Y, Yakirevich V. Aprotinin improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:109-18.
20. Birk-Sorensen L, Fuglsang J, Sorensen HB, et al. Aprotinin attenuates platelet accumulation in ischaemia-reperfusion-injured porcine skeletal muscle. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:157-65.
21. Welbourn R, Goldman G, O'Riordain M, et al. Role for tumor necrosis factor as mediator of lung injury following lower torso ischemia. *J Appl Physiol* 1991;70:2645-9.
22. Naslund TC, Hollier LH, Money SR, Facundus EC, Skenderis BS. Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping. The influence of anesthetic and hypothermia. *Ann Surg* 1992;215:409-15.
23. Boher H, Bach A, Fleischer F, Lang J. Adverse haemodynamic effects of high dose aprotinin in a paediatric cardiac surgical patient. *Anaesthesia* 1990;45:853-4.
24. Underwood MJ, Cooper GJ. Aprotinin and vein graft occlusion after coronary artery bypass (letter). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1022-3.