

BÜYÜK AMELİYATLARDA APROTİNİN'İN YERİ

Dr. Sami CERAN *, Dr. Cevat ÖZPINAR *, Dr. Mehmet YENİTERZİ *, Dr. Tahir YÜKSEK *
Dr. Ufuk ÖZERGİN *, Dr. Sadık ÖZMEN **, Dr. Mehmet KILIÇ***, Dr. Hasan SOLAK*

* S.Ü.T.F. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ABD, ** S.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği
*** S.Ü.T.F. Farmakoloji ABD

ÖZET

Bir proteaz inhibitörü olan aprotinin kardiopulmoner by passlarda kullanılmaktadır. Aprotinin yabancı yüzeyle temas eden plateletlerin fonksiyonlarını koruyarak kan kaybını azalttığı tahmin edilmektedir. Düşük doz aprotinin kullanılan 15 kardiak ve torasik cerrahi hastasında aprotinin toraks operasyonlarında da drenajı azalttığı gösterilmiştir. Aprotinin yabancı yüzeyle temas etmemiş olan plateletlerin fonksiyonlarını da korumaktadır.

Anahtar Kelimeler : Aprotinin, thoracic, cardiac cardiopulmonery by passes.

SUMMARY

The role of Aprotinin in the long term operations.

Aprotinin, the serine proteaz inhibitor, has been used in cardiopulmonary bypasses. It is supposed to reduce blood loss by preserve platelet functions which contacts foreign surfaces. 15 patients undergoing thoracic or cardiac operations were given low dose aprotinin. Its blood saver effect were seen o thoracic operations as effective as cardiac ones. IT seems that aprotinin can preserve the functions of platelets which dont contact any foreign surfaces.

Key Words : Aprotinin, thoracic,cardiac cardiopulmonary by passes.

GİRİŞ

Frey ve Kraut 1926'da trypsin ve kallikrein'in inhibitörünün kanda bulunabileceğini gösterdikten sonra nonspesifik bir protease inhibitörü olan Aprotinin (Trasyolol) 1930 yılında Kraut, Frye ve Werle tarafından (1,2) inek akciğerinden elde edilmiştir. Önceleri antitripsin etkisinden dolayı yalnız akut pankreatitiste kullanılmıştır. O zaman aprotininin bugünkü kadar geniş bir sahada kullanılabileceği düşünülemezdi. Bugün aprotininin kininlerin teşekkülünü önlediği ve tripsin tarafından katalize edildiği bildirilen bütün reaksiyonları durdurduğu bilinir.

1987'de Aprotinin tesadüfen kardiak cerrahide yüksek dozlarda kullanıldığı zaman, şimdiye kadar normal kabul edilen kardiak ve göğüs cerrahisi gibi

büyük operasyonlar sonrası, kanamanın azalmasının tesbiti üzerine bu konuda araştırma yapmayı uygun bulduk.

MATERYAL VE METOD

01.01.1993-01.06.1993 döneminde kiliniğimize yatırılarak opere edilen birbirini takip eden 76 hasta üzerinde araştırma yaptık. Bunların 15 tanesine 1.000.000 ile 3.000.000 KIU arasında Aprotinin verdik. Aprotinin verilen hastaların iki tanesi daha önce kapalı mitral kommissurotomi ameliyatı geçiren hastalardı. Hastaların 3'ü koroner by-pass hastası, 7'si kapak hastası, 1'i torakoplasti 2'si pneumonektomi, 1'i dekortikasyon, 1'i segmentektomi hastası idi. Kapak hastalarının 3 tanesi çift kapak hastası idi. Tablo 1'de ameliyat tipleri Aprotinin dozajı ve drenaj miktarı verildi. Anestezi ve ameliyat şekli kıyaslanan hastalarla aynı idi.

Tablo 1.

Ameliyat Tipleri	Aprotinin Dozajı	Drenaj	Kadın	Erkek
1- Koroner by-pass	1.500.000 KIU.	300 mlt		+
2- AVR+MVR	1.500.000 KIU.	250 mlt	+	
3- MVR	1.000.000 KIU.	400 mlt	+	
4- AVR+MVR	1.500.000 KIU.	200 mlt	+	
5- Koroner by-pass	1.500.000 KIU.	350 mlt		+
6- AVR	1.000.000 KIU.	400 mlt		+
7- Koroner by-pass	1.500.000 KIU.	400 mlt		+
8- MVR	2.500.000 KIU.	150 mlt	+	
9- MVR	1.500.000 KIU.	400 mlt	+	
10-MVR+Triküspit anuloplasti	3.000.000 KIU.	450 mlt	+	
11- Lobektomi	1.000.000 KIU.	150 mlt		+
12- Dekortikasyon	1.000.000 KIU.	500 mlt		+
13- Pneumonektomi	2.000.000 KIU.	500 mlt		+
14- Pneumonektomi	1.500.000 KIU.	700 mlt		+
15- Torakoplasti	1.000.000 KIU.	100 mlt	+	

Kardiak vakalarda ameliyattan 3 gün önce antiagregan tedavi kesildi. Aort kanulasyonundan önce anti koagulasyon 3 mg/kg heparin hesabıyla yapıldı ve ACT 480 sn. altında olunca yeniden heparin ilave edildi. Her yarım saatte bir ACT ölçüldü ve yine 480 sn. altında ise heparin eklendi. CPB (Cardio pulmoner by pass) sonunda heparin 4.5 mg/kg protamine sulfate ile antagonize edildi. Toraks vak'alarında zaten antikoagulasyon uygulanmadı.

Aprotinin verilen hastaların veri ve sonuçları aprotinin verilmeyenleriyle karşılaştırıldı. Ameliyat sonrası kanama aprotinin verilenlerde kardiak vakalarda 200 mlt ile 450 mlt arasında, toraks vakalarında 100 mlt. ile 700 mlt arasında olmasına rağmen; aprotinin verilmeyenlerde kardiak vakalarda 400 mlt. ile 1400 mlt., toraks vakalarında 600 mlt. ile 1200 mlt. arasında değişti. Postoperatuar kanama nedeniyle sekonder opere ettiğimiz vaka olmadı. Göğüs tüpleriyle kan kaybı drenler çıkarılıncaya kadar ölçüldü. Kan ilaveleri hematokrit değerlerini % 30'un üzerinde tutucak şekilde devam edildi.

Aprotinin kullanmada öncelik; daha önce kardiak veya toraks ameliyatı olanlar ve kan grubu nedeniyle kan bulmada sıkıntıya düşülen hastalarla, kanama riski fazla olan (yapışıklık ve fibrozis gelişmiş olan) hastalar ve acil ameliyata alınan hastalar da oldu.

Diğer hastalarda aprotininini fazla tercih etmedik. Çünkü ülkemizde kanın temini aprotininin temininden daha ucuz ve kolaydı.

Aprotinin'i biz çoğu vak'alarda ameliyat başlangıcında; 500.000 KIU ve ameliyat süresince saatte 500.000 KIU ve ameliyat sonrasında da 500.000 KIU seçilmiş vak'alarda da ameliyat başlangıcında 1.000.000 KIU ameliyat süresince saatte 1.000.000 KIU ve ameliyat sonunda da 1.000.000 KIU verdik. Bazı vak'alarda da kanama fazla olunca aprotinin vermeye başladık.

TARTIŞMA

76 hastalık serimizde 15 hastaya 1.000.000 KIU ile 3.000.000 KIU aprotinin verdik. Aprotinin uygularken sekonder vakalar ve kan bulmada problem olan vakalarda aprotinin dozunu biraz yüksek tuttuk. Diğer vakalarda ise ülkemiz şartlarında kan temini aprotinininden ucuz ve kolay olduğundan yüksek doz aprotinin'i tercih etmedik.

Ameliyatta ve ameliyat sonunda kan gereksiniminin azaltılması gibi ameliyat sonrası kan kaybı da aprotinin uygulamada önemlidir (3). Royston ve arkadaşları (4) anestezi başlangıcında 2.000.000 KIU her saatte 500.000 KIU ve praying volüme 2.000.000 KIU aprotinin vererek, 22 has-

talık bir grupta açık kalp cerrahisini yeniden yaptıklarında, aprotininle tedavi edilen hastalarda kırmızı kan hücre kaybında 10 kat bir azalma, diren volüm kaybında ise 5 kat bir azalma bulmuşlardır. Van Oeveren ve arkadaşları (5).; anestezinin başlangıcında, 2.000.000 KIU ameliyat süresince her saat 500.000 KIU ve operasyon süresince verilen kanın her litresine 500.000 KIU ilave aprotinin vererek, koroner arter bypassa geçiren 22 hastalık bir çalışmada, aprotininle tedavi edilmeyen grupta 674 mlt. olmasına karşın, aprotininle tedavi edilen grupta 357 mlt. post operatif bir ortalama kan kaybı bulmuşlardır. Biz ise çalışmamızda aprotinin grubunda kardiyak vakalarda 400 mlt, toraks vakalarında 390 mlt, aprotinin almayan grupta kardiyak vakalarda 566 mlt, toraks vakalarında 500 mlt. bulduk. Bu çalışmalar büyük cerrahi vakalarda yüksek doz aprotinin'in kanı korumadaki etkisini açıkça göstermektedir. Bu etki reoperasyona giden hastalarda daha açıktır (6) ve ameliyat süresiyle de artar.

Biz W. Dietrich ve arkadaşlarının (3) aprotinin grubunda gördüğü sternumdaki kupkuruluğu görmedik. Bu muhtemelen bizim aprotinin'i yüksek doz kullanmamızdandı.

Postoperatif hemostaz bozulması başlıca trombosit fonksiyon bozukluğu yüzünden olabilir (7-8). Royston ve arkadaşları aprotinin'in en muhtemel etki mekanizmasının trombosit fonksiyonunu koruması olduğunu önerirler (4). Plasmin ve kallikrein, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Plasmin ve kallikrein her ikisi de kardiyopulmoner by pass tarafından meydana getirilir (9). Plasmin, aprotinin'in plazma konsantrasyonu yaklaşık 100 KIU/mlt. civarında inhibe edilir. Oysa kallikrein sadece yüksek dozda aprotinin plazma konsantrasyonunda etkilenir (5).

Van Oeveren yüksek dozda aprotinin'in kallikreni ve plasmini efektif inhibe ettiği için bu tedavi kardiyopulmoner by pass boyunca trombosit sayısının etkilenmediğini ve tromboxane salınımı kontrol grubuna karşılık aprotinin tedavi grubunda önlendiğini ve postoperatif olarak hemostazın aprotinin grubunda iyi korunduğunu kan kaybının 674 mlt. den 357 mlt. ye düştüğünü göstermiştir.

Van Oeveren ve arkadaşları (8); CPB da trombositlerin (plateletlerin) ilk 5 dakikada etkilendiğini ve aktive edilmiş proteazelerin ondan sonra trombosit fonksiyon bozukluğunda rol oynadığını göstermişler ve yüksek dozda aprotinin ($6 \cdot 10^6$ KIU ve üzeri) le kallikrein'in inhibe edici kapasitesi ve pıhtılaşma zamanındaki artışın tüm operasyon işlemi boyunca devam ettiğini, oysa priming volüme $2 \cdot 10^6$ KIU aprotinin koyunca sadece CPB'in başlangıç periyodunda etkili olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte her iki tip aprotinin kullanımında intra ve post operatif kanamada benzeri etki ile CPB süresince antifibrinolitik etkiye sahiptir. Plasebo grubta fibrinolitik etkide bozulma sadece CPB'in sonuna doğru olmuştur (8).

Aprotininle tedavi edilen hasta grubunda tespit edilen kanama oranındaki azalış istatistik olarak önemliydi. Biz postoperatif direnler alınca kadar kanamanın total miktarını ölçtük. Çünkü bu bizim güvenilir ölçtüğümüz bir kanama şekliydi. İntra operatif kanama cerrahi hemostaz ve heparinizasyon gibi çok farklı faktörlerle ilişkili olduğundan göğüs kapatılıncaya kadar tamamiyle açık değildir (6).

Biz şu sonuca geldik ki, kullanılan aprotinin dozuyla postoperatif kanama miktarı arasında bir ters orantı olduğuna, buradan da, kanama riski çok olan ve kan bulmada problem çıkan vakalarda aprotinin kullanmanın gerekli olduğu kanaatına vardık.

KAYNAKLAR

1. Royston D. The serine antiprotease aprotinin (Trasylol). a novel approach to reducing postoperative bleeding. Blood coagulation and fibrinolysis 1990; 1: 55-69.
2. Urak G, Duygulu İ, Solak H, Ökten İ. Trasylol'un Oesophagus alt kısmı ile cardio-oesophagian carsinomlarda re-post operatuvar kullanılışı. AÜTFM 1977; 888: 37-56.
3. Harker LA. Bleeding after Cardiopulmonary by pass N Engl J Med 1986; 314: 1446-1448.
4. Oeveren Van W, Harder PM, Roozendaal JK, Eijssman L, Wildevuur HRC. Aprotinin protects against the initial effect of cardiopulmonary by pass. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 788-797.
5. Royston D, Taybor KM, Bidstrup, BP Sapsfor RN. Effect of aprotinin on need for blood tansfusion after repeat open-heart surgery. Lancet 1987; ii: 1289-1291.
6. Oeveren Van W, Kazotchkin MD, Descamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A, Wildevuur HRC. Deleterious effects of cardiopulmonary by pass. a prospective study of bubble versus membrane oxygenation. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 888-889.
7. Oeveren Van W, Jansen GJN, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevuur H R C. Effects of Aprotinin on hemostatic mechanisms during cardio pulmonary by pass. Ann Thorac Surg 1987; 44: 640-645.
8. Fritz H, Wunderer G. Biochemistry and applications of aprotinin. The kallikrein inhibitör from bovine organs. Arzneim. Forsch / Drug Res 1933; 33: 479-494.
9. Dietrich W, Boronkay A, Dilthey G, Henze R, Niekau E, Sebening F, Richter JA. Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intra operative Aprotinin application - clinical experience in 152 cardiac surgical patients. Thorac Cardiovasc Surgeon 1989; 37: 92-98.