

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE
YÜKSEK DOZ APROTİNİN'İN
HEMOSTATİK ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. İSLAM KAKLIKKAYA /

ESKİŞEHİR, 1991

İÇİNDEKİLER

	<u>S.N.</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR GEREÇLER VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	33
SONUÇ.....	40
ÖZET.....	43
KAYNAKLAR.....	44

GİRİŞ

Ektrakorperal dolaşımdan sonra normal dışı kanama açık kalp cerrahisi uygulanmaya başladığından beri sık olarak gözlenmektedir. Yabancı yüzeylerle kanın teması, antikoagulanlar ve transfüzyonların neden olduğu hemostatik denge değişiklikleri açık kalp cerrahisinde postoperatif kan kaybına neden olmaktadır.

Donör kanının azlığı ve infeksiyon oluşmasına ilişkin korkular cerrahlar ve hastaları için sorun olmaya devam etmektedir. Otolog kan verilmesi veya cerrahi sırasında kaybedilen kanın ototransfüzyonu, verici kanına olan gereksinimi azaltmakta, ancak ortadan kaldırmamaktadır. Cerrahi sırasında ve sonrasında kanamayı azaltacak olan bir yöntem kan bulma sıkıntısını hafifletecek ve hastanın riskini azaltacaktır.

Birçok hemostatik ilacın etkinliğine ilişkin çok sayıda iddia varsa da, bunlar ender olarak kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir (1).

Perioperatif kan kaybında en dramatik azalmalar insan tripsin, plazmin ve kallikreininin bir inhibitörü olan aprotinin ile görülmektedir. Düşük yoğunluklarda aprotinin, plazmini tümüyle inhibe ederek fibrinolizi inhibe etmektedir (2). Orta düzeyde yoğunluklarda trombosit agregasyonu ve aktivasyonu olasılıkla trombosit VWF (Von Willebrand Faktör), trombin ve fibrinojen reseptörlerini

etkileyerek inhibe etmektedir (3,4). Yüksek dozlarda aprotinin kalp cerrahisinde kan kaybını ortalama %21 oranında azalttığı 1971'de gösterilmiştir(5). Bu etki yalnızca ilaç Cardio-pulmoner bypass'tan (CPB) önce verildiğinde ortaya çıkmaktadır(6).

Perioperatif kan kaybını önleyen mekanizmaların nasıl işlediği belirsizdir. Aprotinin kullanımında fibrinoliz azalmasının rolü olabilir; ancak asıl etkinin doğrudan yada dolaylı olarak trombosit işlevine bağlı olduğu sanılmaktadır. Kalp cerrahisinde tedavi uygulanan tüm hastalarda trombosit sayısının plaseboya göre daha az düşmesine karşın trombosit sayısı tek başına kanama riskini azaltmamaktadır(7). Yüksek doz aprotinin kalp cerrahisinde perioperatif kan kaybı ve tranfüzyon gereksiniminde önemli ölçüde azalma sağlanmaktadır. Hemostasis'in daha iyi olması trombositlerin iyi korunmasına bağlı olduğu kabul edilmelidir. Ayrıca aprotinin nötrofilik elastase serbestleştirmesini de azaltır. Bu da riskli hastaların pulmoner disfonksiyonlarının azalması demektir(8).

Bu çalışmada, plazmin, tripsin ve kallikrein inhibitörü olan aprotinin'i araştırma ve kontrol grubu olarak ayırdığımız CBP geçiren iki ayrı hasta grubunda yüksek doz kullandık. Aprotinin bu hastalardaki trombosit sayısı ve fonksiyonu üzerine olan etkileri incelendi. Bunun sonucunda olgularımızdaki postoperatif kanama miktarı ve tranfüzyon gereksinimlerine olan etkisini literatür bilgilerinin ışığı altında incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Açık kalp ameliyatlarında kanama ve buna bağlı olarak kan kullanımı hala en önemli sorundur. Açık kalp cerrahisi yapılan tüm merkezlerde aynı sorunla karşılaşmaktadır. Bir Kuzey Amerika hastanesinde kardiyak cerrahi olgularında kullanılan kan hastanenin kan ihtiyacının 1/4 den fazlasını oluşturmaktadır(9). Benzer olarak İngiltere de kalp ameliyatı olan hastaların %50-60, iki-dört ünite arası donör kanı ihtiyaç göstermektedir(10). Gerek tam kan teminindeki güçlükler gerekse alıcıların viral enfeksiyonlar ve transfüzyon reaksiyonları açısından risk altında bulunması nedeniyle kalp ameliyatlarında kan ihtiyacının azaltılması önemini hiçbir zaman yitirmeyecek bir konudur.

Kardiyak operasyonlarda kan transfüzyon ihtiyacı bazı tekniklerle azaltılabilmektedir. Örneğin; normovolemik hemodilüsyon, intraoperatif ototransfüzyon, mediastinal drenaj kanının geri verilmesi, CPB öncesi otolog kan alınması, gibi yöntemlerle birlikte desmopresin, dipiridamol, prostaglandin, prostosiklin ve epsilon amino kaproik asit gibi farmakolojik ajanlar çeşitli şekillerde kullanılmıştır(7,11-18).

CPB nin tahrip edici etkileri özellikle risk grubu hastalardaki kardiyak operasyonlarda mortalite ve morbiditeyi etkilemeye devam etmektedir(7,17,18). Postperfüzyon sendromu; noninfektif kaynaklı ateş, akciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, lökositoz ve anormal

kanama-pıhtılaşma bozuklukları son zamanlarda bütün vücut enflamatuar cevabı olarak kabul edilmektedir(8,19). Bu durum muhtemelen ekstrakorporeal dolaşım esnasında kanın biyolojik olmayan yüzeylerle teması sonucu oluştuğu düşünülmektedir(8,20). Bu olaylar dizisinin uyarıcısı birbiriyle yakından ilişkili humeral sistemlerin (Kompleman sistemleri, koagülasyon mekanizmaları, fibrinolitik sistemler, kallikrein-kinin sistemleri gibi). Hageman faktörün (faktör XII) uyarılmasıyla başladığı kabul ediliyor(7,8,20-22).

Koagülasyon mekanizması:

1. Protrombini trombine çevirecek olan ara maddenin (protrombinaz) oluşması.
2. Trombin oluşması
3. Fibrin oluşması

Pıhtılaşma olayında görülen üç evredir. Protrombinaz oluşması için faktör X'un aktive olması gerekir. Faktör X, biri "intrensek sistem" , diğeri de "ekstrensek sistemin" olmak üzere iki ayrı yoldan aktive olabilir(23).

İntrensek yol yavaş, ekstrensek yol hızlı bir olaydır. İntrensek sistemde pıhtılaşma, kan dışındaki herhangi bir maddenin etkisi olmadan gelişir.

Ekstrensek sistemde ise pıhtılaşma olayına doku faktörü (doku tromboplastini) karışır.

İntrensek sistemde plazma faktörleri yanında fosfolipidlerde gereklidir. Bu fosfolipidler trombositler

tarafından sağlanır. (Trombosit faktör 3,TF-3).

Ekstremsel sistemde ise fosfolipidlerin görevi doku faktörü (doku tromboplastini) görür. Bir protein-fosfolipid kompleksi olan doku tromboplastinin bir protein kısmı, bir de fosfolipid kısmı vardır(24).

İntrensek pıhtılaşma sistemi:

İntrensek pıhtılaşma mekanizmasının başlangıcında aktive olan faktör XII, faktör XI'i aktive ederek intrensek pıhtılaşma sistemini harekete geçirdiği gibi, aynı zamanda prekallikrein'i (fletcher faktörü) kallikrein'e çevirir. Ayrıca plazminojen aktivatörünü aktive ederek, plazminojenin plazmin'e dönüşmesini sağlar. Bir taraftan kallikrein, diğer taraftan plazmin kompleman sistemini uyarır. Ayrıca plazmin ile fibrinolitik sistem aktive olur.

Kallikrein ayrıca kininojeni (fitzgerald faktörü) bradikinine çevirir(24).

Kallikrein bir "feed back" mekanizma ile faktör XII molekülünün, faktör XII fragmanlarına ayrılmasını sağlar. Bu faktör XII fragmanları, daha sonraki evrelerde Faktör XI'in, XIa'ya, prekallikrein'in kallikreine ve plazminojenin plazmine çevrilmesinde çok daha kuvvetli aktivatör etki gösterirler.(Şekil 1)

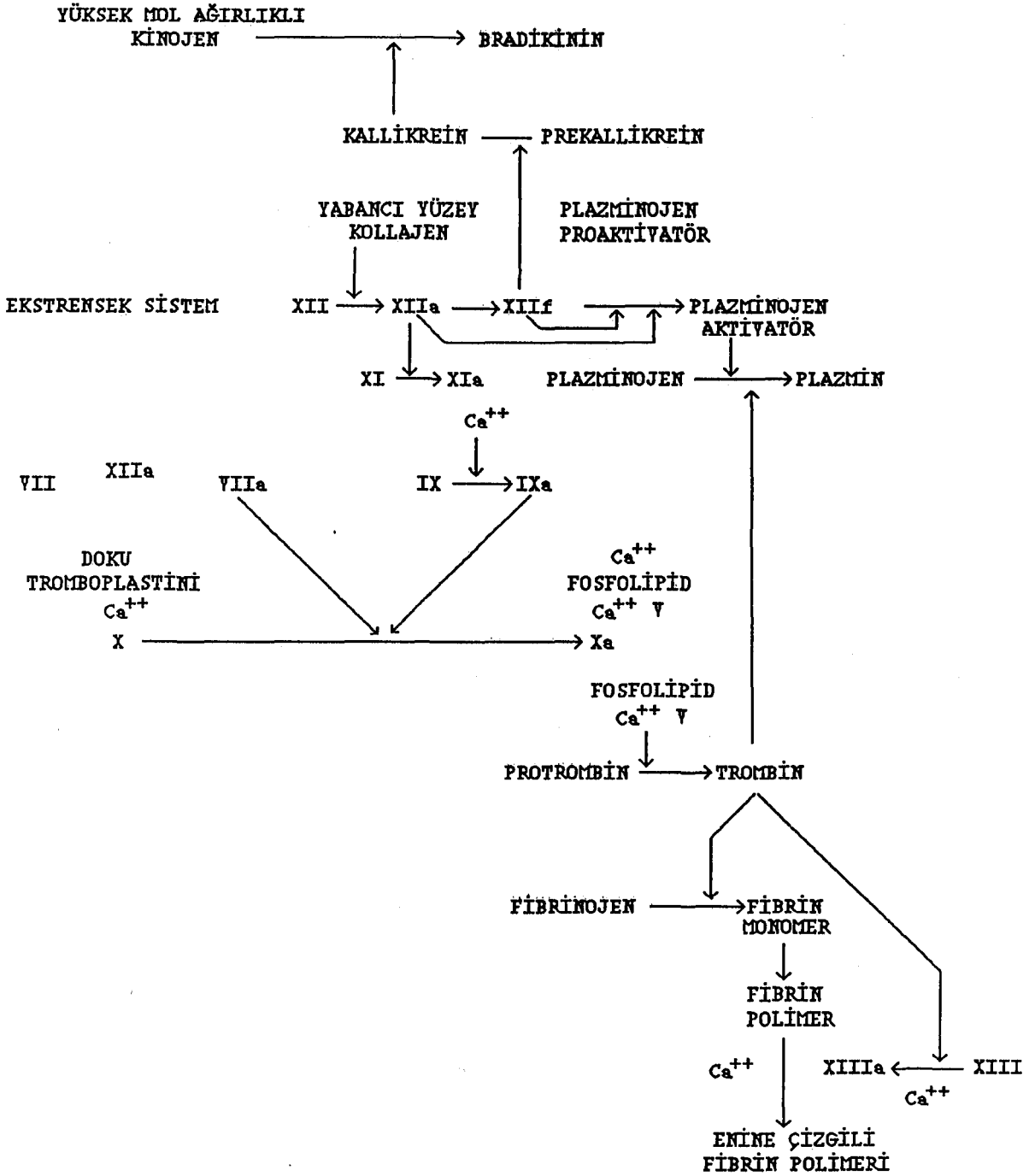
Ayrıca kallikrein ile birlikte XIa, kininojen ve plazminin de aynı "feed back" mekanizma ile faktör XII'yi faktör XIIa fragmanlarına ayırmak suretiyle daha aktif hale getirebildikleri gösterilmiştir(25).

Ekstresek pıhtılaşma sistemi:

Ekstresek pıhtılaşma mekanizmasında, pıhtılaşma olayının başlayabilmesi için, doku tromboplastini (doku faktörü) ile kanın temasa gelmesi gerekir. Bu sırada aktive olan faktör XII, faktör VII'yi aktive eder. Faktör VIIa, doku tromboplastini ile birlikte kalsiyum iyonunun yardımı ile faktör X'u aktive ederek faktör Xa haline getirir. Bundan sonraki evreler (sıra ile trombin ve fibrin oluşması) intrinsek sistemdekilerden farksızdır(24).

Trombin, pıhtılaşma mekanizmasında ve hemostatik tıkaç oluşmasında önemli rol oynayan bir enzimdir. Ekstresek sistemin aktivasyonu ile trombin hızla oluşur ve fibrin yapar. Ayrıca "feed back" mekanizma ile faktör VIII ve faktör V'i aktive etmek suretiyle intrinsek yolla pıhtılaşmayı şiddetlendirir. Trombin, trombositlerden ADP sekresyonunu uyarır ve böylece trombosit agresyonunu artırır. Ayrıca endotel hücreleri tarafından PGI₂ (Prostasiklin) yapılmasını da uyarır ve travma sonucu büzülmüş olan damarın gevşemesini sağlar(25).

İNTRENSEK SİSTEM



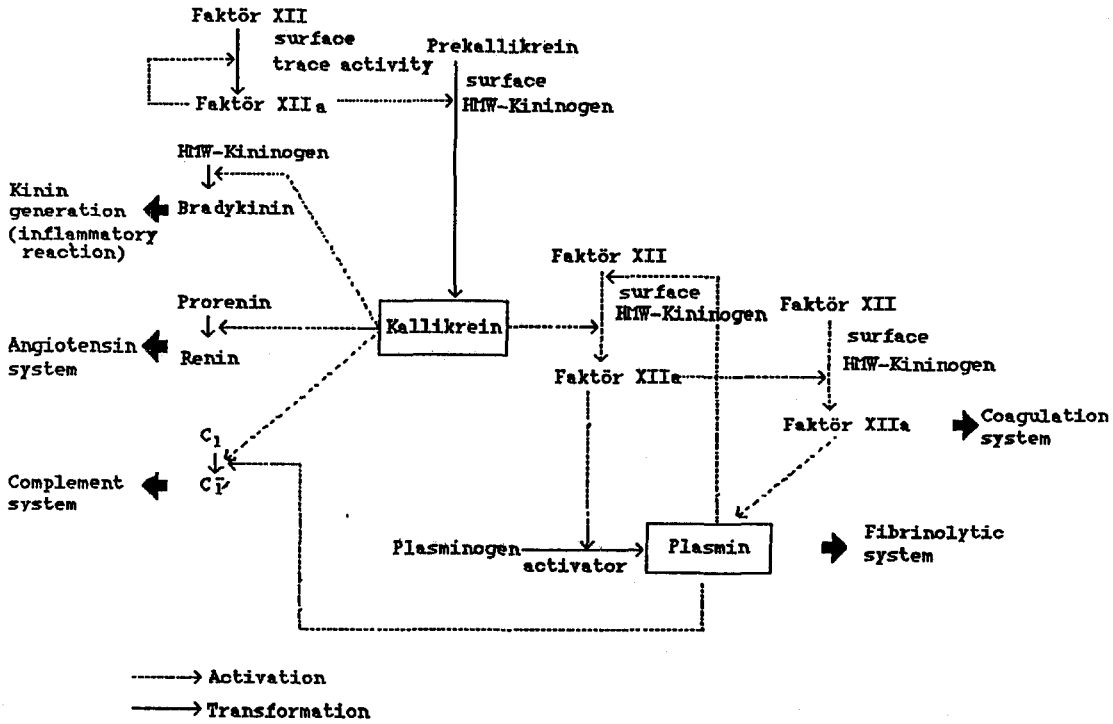
Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizması

Aprotinin:

Sığır organlarından elde edilen aprotinin ilk kez 1930 yılında Kraut ve arkadaşları ve 1936 yılında Kunitz ve Northrop tarafından araştırılmış trypsin-kallikrein inhibitörü olarak saptanmıştır(26,27). aprotinin, 58 aminoasitten oluşan, 3 disulfid köprüsü ile çapraz bağlar oluşturan basit bir polipeptid zinciridir(28). Aprotinin yalnızca intra-venöz kullanılabilir yarılanma ömrü yaklaşık iki saattir. 100.000 KIU (Kallikrein inaktivatör ünitesi), 14 mg saf polipeptide veya 2.15 mol/L aprotinine eş değerdir.

Enzim sistemleri üzerine etkisi:

Aprotinin insan tripsin, plasmin kallikrein ve doku kallikreinleri üzerinde inhibitör olarak etkilidir. Bu enzimler kallikrein-kininojen-kinin sistem, komplement sistem, koagulasyon sistem ve fibrinolitik sistemde anahtar rol oynarlar(29,30) (Şekil 2). Renin angiotensin sistemiyle de ilişkili olduğu düşünülmektedir.(31).



Şekil 2: Kallikrein ve plasmin'in; koagulasyon, fibrinolitik, kinin, angiotensin ve komplement sistemlerindeki mediator rolü.

Aprotininin inhibitör etkisi, enzimin aktif tarafıyla aprotinin proteinaz komplekslerinin oluşumuna bağlıdır. Farklı proteazlarla kombinasyon gösterir. Tripsin ile bağlanma en stabil olanıdır. İnsan plazminiyle bağlanma sıklığı değildir (32). İnsan plazma kallikrein-aprotinin kompleksi gevşektir. Fakat aprotininin tedavi sınırı içindedir (33,34). İnsan polymorphonuclear hücrelerinden salınan nötral lisosomal proteinler elastase ve Katepsin G aprotin tarafından inhibe edilir (2).

Aprotininin yalnızca izole enzimleri bağlamaz, aynı zamanda kompleks oluşturmuş enzimleride bağlar. Bu enzimler aktif sahası kalan özgürce girişi bulunan enzimlerdir.

Sonuç olarak aprotininin serbest plasmin inhibisyonuna etkili olacaktır. Plasmin ve plasmin streptokinaz kompleksi streptokinazla trombolitik tedavi sırasında oluşan plasminojen aktivasyonunda meydana gelen bir kompleksdir(2). Diğer bir örnek aprotininin α_2 -makroglobulin tarafından bağlanan tripsin ile küçük boyutdaki substratın geç parçalanmasını önleme kabiliyetindedir(35). Bu akut pankreatitli hastaların peritoneal exudatlarında olabileceği gibi tripsin tarafından sature edilen α_2 -makroglobulin miktarları büyük olduğu zaman önemli olacaktır(36).

α_1 -antitripsin içeren plazma inhibitörlerinin çoğu insan PMNL (Poly Morphomononüclear Lokosit) elastazı tarafından proteolitik yıkıma duyarlıdır(37). Aprotinin özellikle şiddetli enflamasyon şok ve akut pankreatit gibi granülositler den lizozomal degranilasyonun arttığı durumlarda insan plazma total antiproteaz kapasitesini artırır. Bu iki şekilde oluşur, ilk olarak aprotinin molar miktarına eşit direkt enzim inhibisyon kapasitesi oluşturma yoluyla ikincisi nonspesifik proteoliz durumunda proteolitik yıkım için prematüre olarak ortaya çıkar. Plasma inhibitörlerinin indirekt önlenmesi yoluyla.

Aprotininin diğer biyolojik sistemler üzerine indirekt etkisi:

Aprotininin sıçan pençeödem modelinde (inflamasyonun standart modeli) doza bağlı olarak ödem oluşumunu azaltır(38). Vasküler permeabilitede artma ile sonuçlanan kapiller endoteliumun post iskemik lezyonları aprotinin

iskemi öncesi ve sonrası verildiği zaman deneysel çalışmalarda azalmış olarak bulunur(39). Bu bulgular polymorhonuclear lizozonlardan salınan enzimlerle ilişkili olabilir veya kalliklereinlerden kinin oluşumunu inhibisyonu yoluyla açıklanabilir.

Çalışan kişilerin kas hücrelerince kinine bağlı glikoz alımı aprotinin uygulanmasından sonra belirgin derecede azalır. Fakat Bradikinin aralıklı uygulanmasından sonra normale döner(40). Renal fizyoloji üzerine aprotinin gözlenen etkilerinin bazıları (glomeruler filtrasyon hızının azalması gibi) renal doku veya üriner kallikreinin inhibisyonunu aracılığıyla oluşmuş olabilir(41).

Aprotininin farmakokinetik etkileri:

Aprotinin İ.V. uygulanmasını takiben başlangıçta dolaşımdan süratle temizlenir. Bunu takiben klirens azalır. Serum konsantrasyonlarındaki başlangıçta hızlı düşme extravaskuler kompartmanda dengelenme ve ilk 60 dk. içinde hızlı renal alımı gösterir. İ.V. uygulamadan sonraki iki fazın yarılanma süresi 2 ve 7 saattir. (extravaskuler kompartmanda eşitlenme 2 saat renal alım 7 saat) (38,42).

Aprotinin Proksimal tübül epitelial hücrelerin fırçamsı kenarına yakın olarak bağlanır ve daha az miktarda asidik glikoproteinler için temel aprotinin afinitesine bağlı olarak kartilaj dokuya bağlanır(43). Aprotinin idrarla değişmeden atılır. Küçük peptidler veya aminoasitlerin metabolik parçalanması böbrekle lizomal

aktivite aracılığıyla oluşur(44).

24 saat süreyle saatte 250.000 KIU hızında devamlı İ.V. infuzyon yoluyla hastalara aprotinin uygulanmasını takiben anlık plazma konsantrasyonunun 40-50 KIU/ml olduğu gözlenmiştir. Bu yaklaşık 1 mol/lt konsantrasyonu eşittir ve normal plazmada α_2 plazmin inhibitörün konsantrasyonu ile aynı değerdedir(45).

Normal şartlar altında aprotinin kan beyin bariyerini geçmez plasental passage sınırlıdır ve fetal plazma aprotinin konsantrasyonu anne konsantrasyonunun çok altındadır.

Yan etkileri:

Aprotinin dikkate değer birkaç yan etkisi vardır. Sağlıklı kişiler aynı özellikteki proteaz inhibitörleri gibi geniş fizyolojik toleransa sahiptir. Bu aprotinin için elde edilebilen toksite verileriyle uygundur ve klinik olarak çok iyi tolerans rapor edilmiştir(46).

Aprotinin nadiren hipertansif reaksiyonlara neden olabilir ve bu daha çok tedavinin ikinci kez uygulanmasında veya tekrarlayan uygulamalarında görülür, ancak insidans 1/1000 den daha azdır. Son bir çalışmada 15 hastaya 6 haftalık intervallerle tekrarlayan aprotinin uygulaması yapılmış allerjik fonomen saptanmamıştır(47). Akut pankreatitli iki hastada aprotinin tedavi aşırı fibrin oluşumunun beraberliği rapor edilmiş(48). Aprotininle daha önceden tedavi edilmiş serilerdeki hastalarda DIC indikasyonu daha azdır ve renal hasar devamlı aprotinin

infuzyonu verilmeyen hastalarda daha azdır.

İlaç etkileşimi:

İskelet kası relaksanları (süksamethonium ve tubocurrarine) aprotinin ile birlikte kullanıldığında birbirini olasılıkla potansiyalize eder. Ayrı ayrı rapor edilen 3-7 hastada uzun süreli apne nöbetleri gözlenmiştir (49,50). Experimental çalışma serilerinde süksamethonium un farmakolojik ve letal etkilerinin aprotinin tarafından potansiyelize edilmediği gösterilmiştir (51,52).

Heparin invitro aprotinin tarafından neutralize edilebilir. Herbir ilaç düşük dozda olduğu zaman invivo bu gibi bir etkileşim yoktur(53).

Aprotinin tarafından renal kallikrein inhibisyonu normatensif hastalarda diüretik ilaçların (frusemide) renal yanıtını etkilemez(54). Halbuki düşük veya normal osmolariti ve renin değerli esansiyel hipertansiyonlu hastalarda aprotinin 2 milyon KIU infuzyonu, kaptopril'in tansion arteriyal üzerine akut cevabını komple bloke eder(55). Bu gözlem kesin değildir.

Kardiovaskuler Cerrahi ve Extrakorperal dolaşında aprotinin kullanımı:

Açık kalp cerrahisinin uygulanmaya başladığından beri extra korperal dolaşımı takiben kanama sık olarak

gözlenmektedir. Cerrahi ile ilgili kanamadan bu özel tip kanamanın ayrımı bazen güç olabilir. Yabancı yüzeylerle kanın teması beyaz kan hücre aktivasyonu, trombositler üzerine gelen baskı, antikoagulanlar ve transfüzyonların neden olduğu kaçınılmaz homostatik denge değişiklikleri, pıhtılaşma faktörü tüketimi ve fibrinolitik sistem aktivasyonu bu kanamadan sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş kardio pulmoner bypass method ve ekipmanlarının bu kan kaybını azaltmasına rağmen açık kalp cerrahisinde postoperative kan kaybı hala önemli bir problemdir.

İlk çalışmalar açık kalp ameliyatı esnasında erişkinlerde 20.000 KIU aprotininin verildiği zaman fibrinolitik aktivitenin azaltılabildiğini göstermiştir. Bu dozla koagulasyon faktörlerinin düzeyi ve post op. kan kaybı üzerine etkisi minimaldir(56). Bu doz lizozomal enzimlerin salınımını azaltabilir(57). Akciğerler tarafından normalde yıkılan kinin düzeylerinin oluşumunu önler. Serbest kinin periferik vazodilatasyona neden olur ve vasküler permeabiliteyi artırır. Aprotinin kininogen aktiviteyi bu sirkulatuar bozuklukları düzenler(58,59). Açık kalp cerrahisinde aprotinin 10 kat daha yüksek verildiğinde kan kaybını önemli ölçüde azaltır(5,60). Halbuki aprotinin CPB sonunda verildiğinde (örneğin heparinin protamin tarafından nötralizasyonundan hemen önce) koagulasyon parametreleri üzerine belirgin bir etkisi bulunmamıştır(61). CPB başlangıcından önce tedavinin başlaması gerektiğini gösterir. Yetişkinlerin aortik ve mitral valve replasmanında ve kongenital kardiak defektli çocukların açık kalp cerrahisinde aprotinin dozu belirleyen öncü çalışmalar yayınlanmıştır(6,62). CPB başlangıcından

nce verilen 5000 KIU/kg dozun myokardı global iskemiden koruduęu not edilmiştir.(63).

Keza kardiovasküler cerrahide fibrin kaplı aortik allogreftlerin yıkımını önlemek için başarılı bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir(64,65).

HASTALAR GEREÇLER VE YÖNTEM

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda açık kalp ameliyatı uygulanan rastgele seçilmiş 27 hasta iki ayrı grupta incelendi. Çalışma grubundaki 14 hastaya ameliyat sırasında yüksek doz aprotinin uygulandı. 13 hasta ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastaların yaş ve cinslerine göre dağılımı Tablo-1 de gösterilmiştir.

YAŞ GRUBU	APROTİNİN GRUBU		KONTROL GRUBU	
	E	K	E	K
7-10	-	-	2	1
11-20	2	1	-	1
21-30	2	1	1	1
31-40	2	1	-	2
41-50	2	2	-	2
51-60	-	1	2	
61-yaş ve üstü	-	-	-	1
TOPLAM	8	6	5	8
	14		13	

TABLO 1: Olguların yaş ve cinslerine göre dağılımı (p>0.05)

Aprotinin tedavisi uygulanan hastaların en genci 16, en yaşlısı ise 58 yaşındadır. Ortalama yaş 34 idi. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 31 idi.

Hastaların yaş, kg, CPB zamanı, her iki grupta homojen olarak dağılmıştır. (Tablo 2).

	APROTİNİN GRUBU	KONTROL GRUBU
Hasta sayısı	14	13
E	8	5
K	6	8
Yaş	34.3 ± 1.7	31.6 ± 3.6
Ağırlık(kg)	60 ± 2.5	58.6 ± 3.9
CPB zamanı(dk)	104.5 ± 7.8	110 ± 11.3
Aort Kross Klemp zamanı(dk)	82.7 ± 11	85 ± 15
Kalp kapak replasmanı ameliyatı	8	7
Hemoglobin pre op. (g/100 ml)	13.11 ± 0.38	12.38 ± 0.33
Trombosit say.pre op. (/ ml)	244070 ± 0.17	262230 ± 0.14

TABLO 2: İki grup arasında tablodaki veriler istatistiksel olarak önemli fark yoktur ($p>0.05$). Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatasını göstermektedir.

Herhangi bir allerjisi olan, akut pankreatit veya fibrinolizise bağlı kanama geçiren kişiler gibi daha önceden aprotinin kullanma ihtimali olan hastalar bu çalışmaya alınmadılar.

Her iki grupta toplam 11 hastaya CPB altında MVR (Mitral Valv Replasmanı) uygulandı. Kontrol grubunda toplam

4 hasta doğumsal nedenli kalp hastalığı nedeniyle opere edilirken, çalışma grubunda 2 hasta doğumsal kalp hastasıydı. Tüm hastalara uygulanan operasyonlar Tablo 3 de gösterilmiştir.

OPERASYON	APROTİNİN		KONTROL	
	E	K	E	K
MVR	-	4	3	4
AVR	1	-	-	-
AVR + MVR	4	-	-	1
A. M. K (Açık Mitril Valvulotomi)	1	2	-	1
ASD	2	-	1	1
VSD + Aort Kapak Prolapsusu	-	-	1	-
A. S. (Doğumsal)	-	-	-	1
TOPLAM	8	6	5	8
	14		13	

TABLO 3: Olgulara uygulanan cerrahi işlemler (p>0.05).

Çalışma ve kontrol grubunda ortalama total CPB zamanı arasında önemli bir fark yoktu (82'/85') (Tablo 2).

CPB da Shiley 100 A buble oksijeneratör (Shiley Incorporated, Irvine, California U.S.A), Polystan kardiyotomi rezervuarı (Polystan A/5, Ballerup, Denmark) kullanıldı. Sarns roller pump'da (Sarns inc., Ann Arbor, Michigan, USA) Silicon lastik tüpler vardı.

CPB da başlangıç volümü olarak Ringer-Lactade+Rheomacrodex %10, içinde 50 mg heparin ile 80 ml (12,5 mg) mannitol içeren solusyon kullanıldı. Çalışma grubunda buna 2.000.000 KIU (200 ml) Aprotinin ilave edildi.

Aprotinin 70 mg lik Aprotinin içeren 50 ml lik salin solusyon içinde koruyucu ve ek herhangi bir madde ihtiva etmeyen şişelerden temin edildi.

Tüm olgularda standart anestezi tekniği olarak, Aprotinin ve Diazepam ile premedike edilen hastalarda i.V. bir ajan ile induksiyon yapıldı. Kısa etkili bir kas gevşeticisi ile endotrakeal entubasyonu takiben anesteziye inhalasyon anestetikleri ile devam edildi. Inhalasyon anestetiği olarak Halothan veya Enflurane değişik konsantrasyonlarda %50 O₂ + %50 N₂O içinde hastaya inhale ettirildi. Gereklikçe kas gevşeticisi olarak Pancuronium Bromide ile relaksasyon sağlandı. CPB sırasında Morfin veya Thiopenthal belirli dozlarda ilave edilerek anestezi sağlandı.

Anastezinin başlangıcından sternotomiye kadar 200 ml (2.000.000 KIU) Aprotinin santral venöz kataterden verildi. Kontrol grubundaki olgularda ise aynı miktar serum fizyolojik aynı sürelerde verildi.

Aortik ve venöz kanüller yerleştirilmeden önce sığır akciğer heparini 4 mg/kg dozunda sağ atriumdan enjekte edildi. ACT (Active Coagulation Time) 450 sn ve üstüne çıktıktan sonra CPB, 2.41 l/m²/ dk olacak şekilde tedricen yükseltilerek başlandı. Nasofarengial ısı CPB sırasında 28⁰-30⁰ C kadar düşürüldü. Aorta kros klemp

süresince myokardı korumak için +4 °C potasyum kardiyoplejisi (Abbot's Cardioplegic Solütion) aortadan basınçla sol ventrikül içine verildi. Solusyon dolaşıma katıldı. ACT her 15 dk. da ölçülerek 400 sn'nin altına indiğinde 100IU/kg heparin ilave edildi. CPB sonunda hasta 37⁰ C ısıtıldıktan sonra doz cevap eğrisine göre hesaplanan protamin sulfat (1 mg/100 IU heparin) verilerek heparin nötralize edildi..CPB süresince çalışma grubunda 500.000 KIU/Saat (50 ml/saat) gidecek şekilde kardiotomi rezervuarına aprotinin infüzyonu yapıldı. Kontrol grubundaki hastalara ise aynı miktar serum fizyolojik aynı sürelerde verildi. Toplam verilen aprotinin dozu 5 mg/kg (3,2-8mg/kg) geçmedi.

Post operatif yoğun bakım ünitesine alınan hastalar vital fonksionları stabil oluncaya kadar volumetrik respiratöre bağlandılar. Perikardial ve mediastinal drenlere post operatif devrede 15 cm-H₂O basıncında devamlı emme ve belli aralıklarla sağma işlemi uygulandı. Hastalara donör kanı hematokrit %30 un altına düştüğü zaman verildi. Hastaların drenlerinden olan kanama 24 saat kayıt edildi.

Kan örnekleri; arteriyel kataterden (radial arter) anestezinin başlangıcında CPB dan 5 dk önce ve protamin alımından 30 dk sonra alındı. Oksijenaratörün venöz girişinden ise CPB nin başlangıcından 5 ve 30 dk sonra ve CPB in sonunda ayrıca aort kross klempin kaldırılmasından hemen sonra alındı.

Alınan kan örneklerinden Hemoglobin, Hematokrit, trombosit sayısı, ACT, kanama zamanı, serum fibrinojen düzeyi bakıldı.

CPB sırasında ve post operatif 12 saat süresince atılan idrar miktarı ve idrar Na düzeyi ölçüldü.

İstatistikî değerlendirmeler Eşleştîrilmiş T testi ve Student T testi ile yapıldı(82).

BULGULAR

Aprotinin kullanılan grupta ortalama yaş 34.3 ve kontrol grubunda ise 31.6 olarak saptanmıştır. Olguların yaş ve cinslerine göre dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

Kardiyopulmoner bypass süresi aprotinin grubunda 104.5 dk kontrol grubunda ise 110 dakikadır. Aortik kross klemp süresi aprotinin grubunda 82.7 dakika kontrol grubunda ise 85 dk. olup istatistiksel olarak belirgin bir fark oluşturmaktadır. ($p>0.05$).

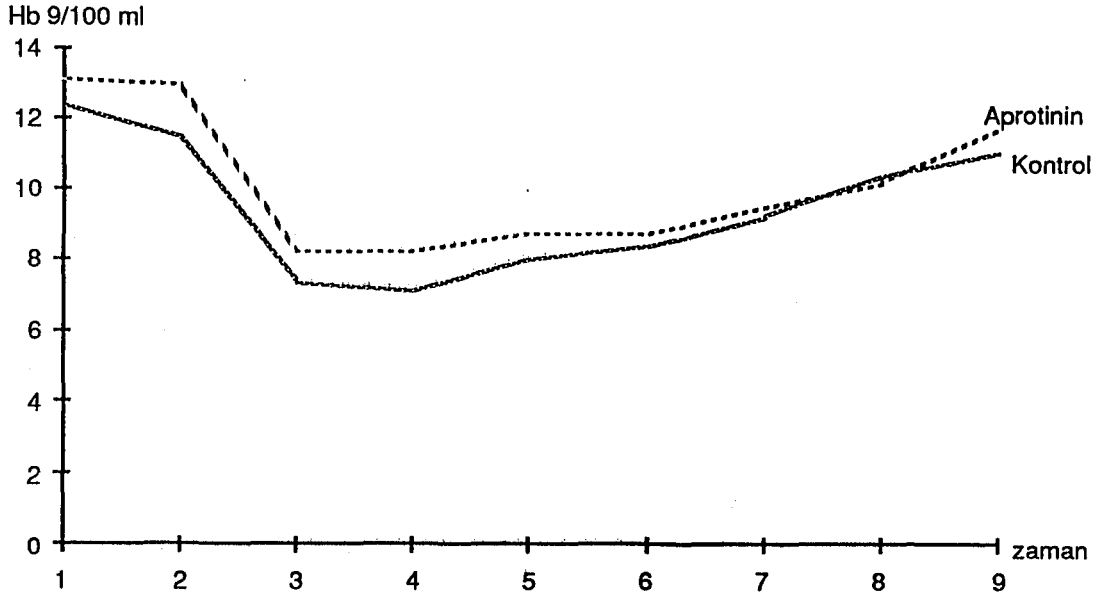
İki grubun hastaları arasında yaş, cins, total CPB zamanı, toplam CPB zamanı, uygulanan cerrahi işlemler homojen olarak dağılmıştı. (Tablo 2, Tablo 3).

Ayrıca her iki gruptaki tüm hastaların trombosit sayıları, kanama zamanları ve diğer koagülasyon parametreleri operasyon öncesi normal sınırlar içersindeydi.

Ameliyat öncesi hemoglobin seviyeleri her iki grupta hemen hemen benzer seviyelerde idi. Postoperatif 24 saatte yine her iki grupta benzer şekilde azalmakta, 7. günde ise her iki grupta yükselmekle beraber aprotinin grubunda biraz daha fazla artış gözükmekteydi (Tablo 4) Fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Z A M A N	HEMOGLOBİN SEVİYESİ (g/100 ml)	
	APROTİNİN GRUBU	KONTROL GRUBU
Anestezi öncesi	13.11 ± 1.24	12.38 ± 2.33
CPB dan 5 dk önce	12.92 ± 2.12	11.45 ± 2.45
CPB dan 5 dk sonra	8.20 ± 1.27	7.32 ± 1.62
CPB dan 30 dk sonra	8.19 ± 1.07	7.06 ± 1.41
Aort Kross Klemp kalkınca	8.74 ± 1.06	7.99 ± 1.66
CPB sonu	8.72 ± 1.46	8.36 ± 1.77
Protominden 30 dk sonra	9.48 ± 1.81	9.23 ± 1.22
Post op 1 gün	10.19 ± 2.06	10.36 ± 1.08
Post op 7 gün	11.71 ± 1.93	11.06 ± 1.21

TABLO 4: Hemoglobin seviyelerinin zamana göre değişimi. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu ($P>0.05$). Veriler ortalama \pm ortalamanın standard hatasını göstermektedir.



GRAFİK 1: Hemoglobin seviyesinin zamana göre değişimi eğrisi. İki grup arasında önemli istatistiksel fark yoktu ($P > 0.05$).

(1=Anestezi öncesi; 2= CPB dan 5 dk önce; 3=CPB dan 5 dk sonra; 4=CPB dan 30 dk sonra; 5= Aort kross Klemp kalkınca; 6= CPB sonu; 7= Protaminden 30 dk sonra; 8= Post op. 1 gün; 9= Post op. 7 gün.)

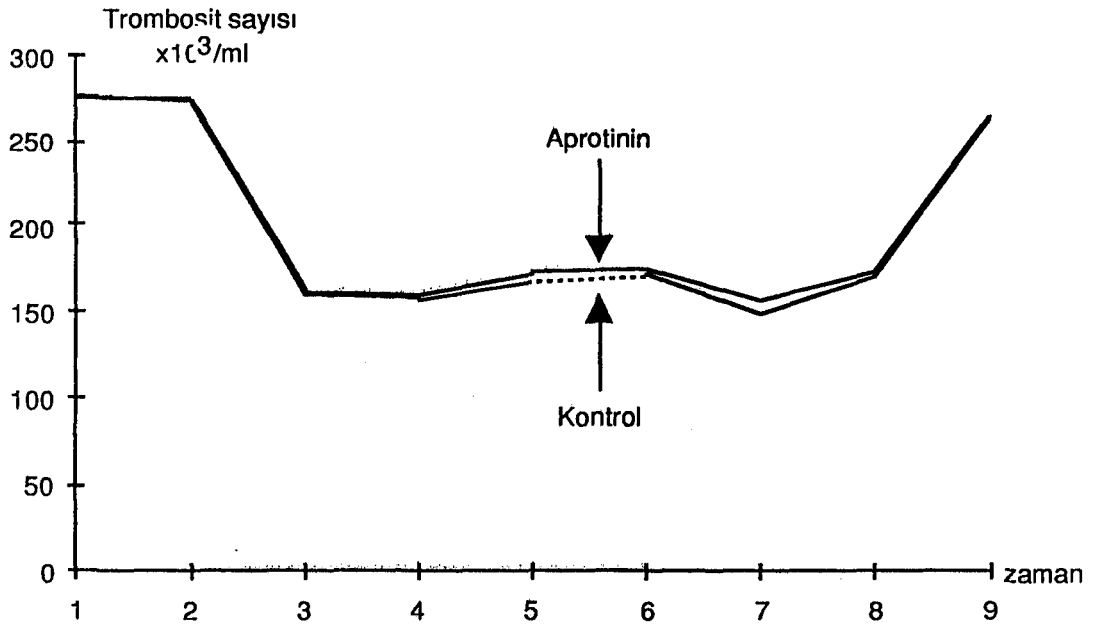
Trombosit sayısı her iki grupta kardiopulmoner bypass'ın başlaması ile birlikte düştü. Bu hastaların kan volumunun prime solusyon ile karışması sonucu ortaya çıkan Hematokrit azalması ile birlikte. Daha sonra total CPB in sonuna doğru en düşük düzeyine inmekte. Aort kross klemp kalkınca akciğerlerde göllenen trombositlerin dolaşıma katılmasıyla trombosit sayısında artış gözükmekte (Tablo 5). Her iki grupta istatistiksel olarak bir fark yoktur ($p > 0.05$).

Z A M A N	TROMBOSİT SAYISI ($\times 10^3/\text{ml}$)	
	APROTİNİN GRUBU	KONTROL GRUBU
Anestezi öncesi	274.07	276.23
CPB dan 5 dk önce	272.78	271.53
CPB dan 5 dk sonra	160.57	158.46
CPB dan 30 dk sonra	158.85	155.46
Aort Kross Klemp kalktı	172.78	167.15
CPB sonu	174.71	171.23
Protominden 30 dk sonra	155.21	147.23
Post op 1 gün	173.07	170.10
Post op 7 gün	264.64	263.00

TABLO 5: Trombosit sayısının zamana göre değişimi.

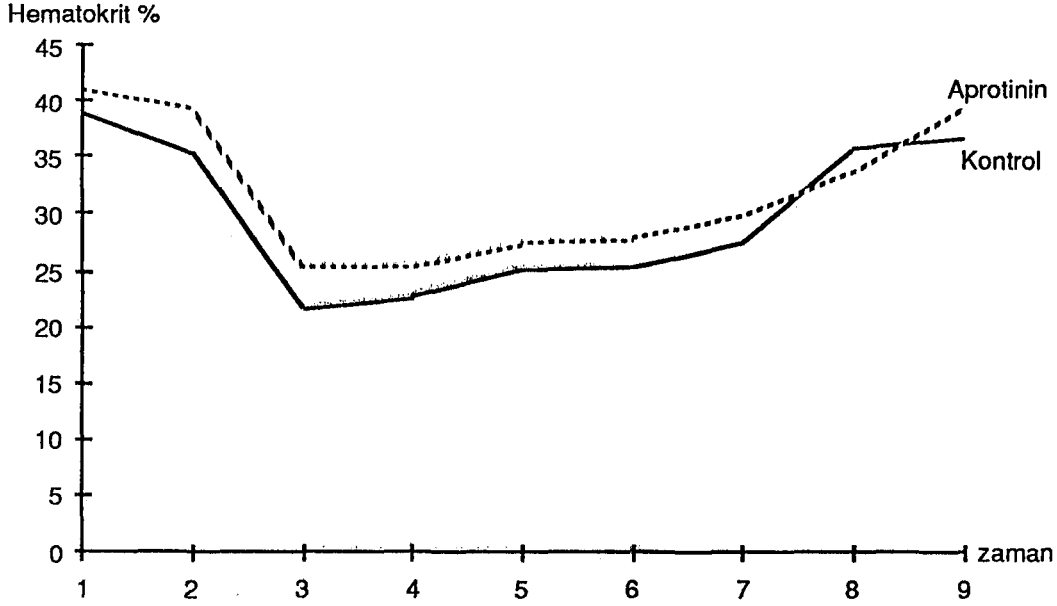
Veriler ortalama değerleri göstermektedir..

Trombosit sayıları CPB başlangıcında her iki grupta düştü ($p < 0.01$). Bundan sonra aprotinin grubunda protamin alımına kadar stabil kaldı. Tekrar ısıtma döneminde ise trombosit sayısı kontrol grubunda oldukça düşmüştür (Grafik 2) ($p < 0.05$).



GRAFİK 2: Trombosit sayısının zamana göre değişimi.

(1= Anestezi öncesi; 2= CPB dan 5 dk önce; 3= CPB dan 5 dk sonra; 4= CPB dan 30 dk sonra; 5= Aort kross klemp kalkınca; 6= CPB sonu; 7= Protaminden 30 dk sonra; 8= Post op. 1.gün; 9= Post op. 7= gün.)

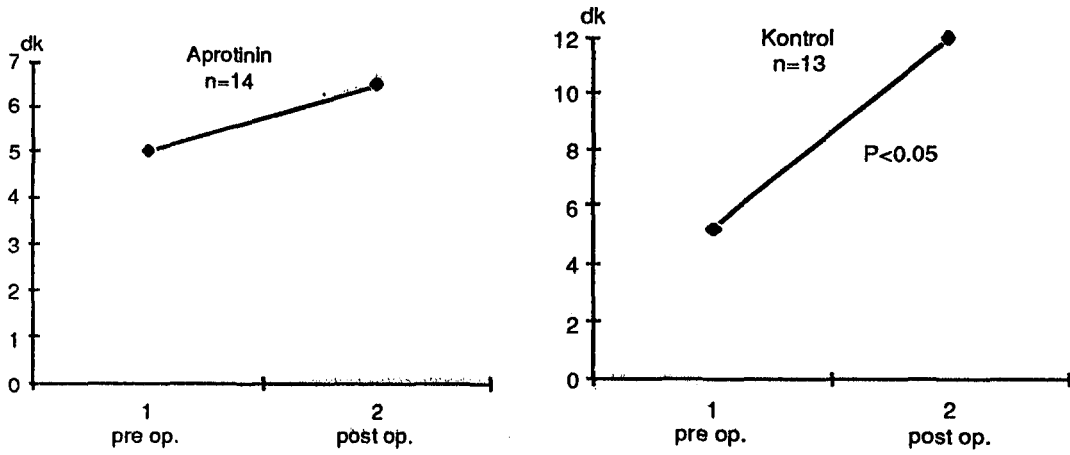


GRAFİK 3: CPB sırasında ve ameliyat sonu hemotakrit değişim grafiği.

(1= Anestezi öncesi; 2= CPB dan 5 dk önce; 3= CPB dan 5 dk sonra; 4= CPB dan 30 dk sonra; 5= Aort kross klemp kalkınca; 6= CPB sonu; 7= Protaminden 30 dk sonra; 8= Post op. 1.gün; 9= Post op. 7= gün.)

CPB sırasında trombosit sayısı değişimi hemodilasyonla uyumlu değildir(Grafik 3).

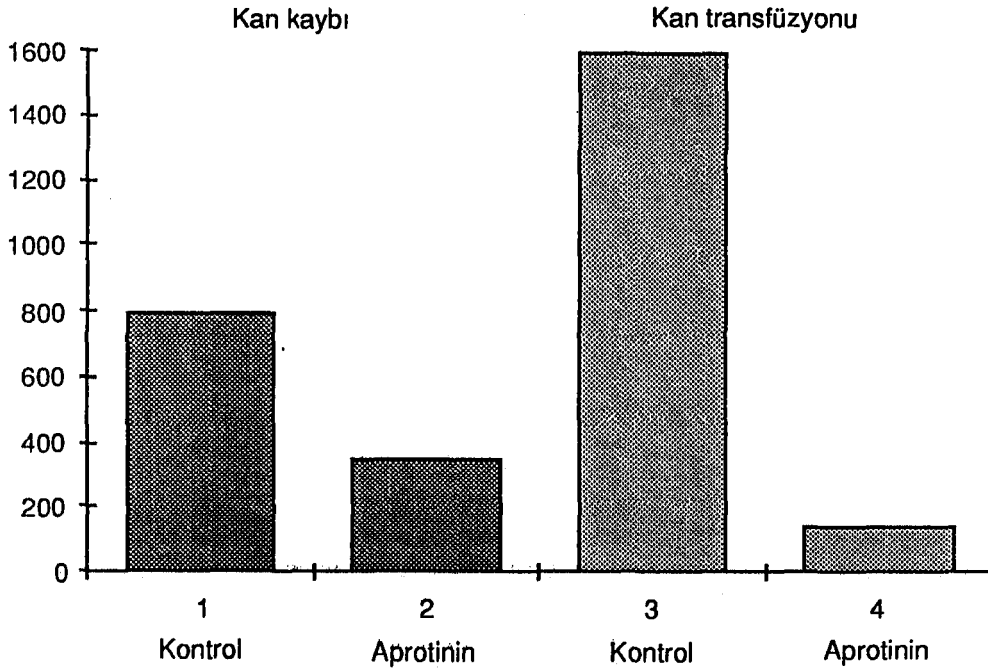
Tüm hastaların kanama zamanları ameliyat öncesi normal değerlerdeydi. Ancak postoperatif ölçümlerde kontrol grubunda normalin iki katına çıkan bir artış varken, aprotinin grubunda önemsiz çok hafif bir artış mevcuttu(Grafik 4).



GRAFİK 4: Kanama zamanı (dk) Pre op ve post op. 120 dk.

CPB sırasında A.C.T. (Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı) nı 450"nin üstünde tutmak için aprotinin grubunda ortalama 4.14 mg/kg heparin kullanılmasına karşın, kontrol grubunda ortalama 5.18 mg/kg heparin kullanıldı.

Ameliyat sonrası kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi aprotinin kullanılan grupta kontrol grubuna oranla belirgin bir şekilde az olarak saptandı (Grafik 5). ($p < 0.01$; $p < 0.001$). Ayrıca gözlemimizde hemostasisde bir fark hissedildi. Özellikle sternum aprotinin verilen grupta daha az kanadı.



GRAFİK 5: Kontrol grubuyla karşılaştırılan Aprotinin verilen hastalarda ameliyat sonrası kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyacı belirgin olarak azalmıştır.

Olgularımızı kan kaybı yönünden değerlendirdiğimizde; Aprotinin grubunda ortalama kan kaybı 352 ± 22.0 cc (130-480 cc) yani 5.8 cc/kg. olup sadece 5 hastaya 1 ünite kan transfüzyonu yapılmıştır.

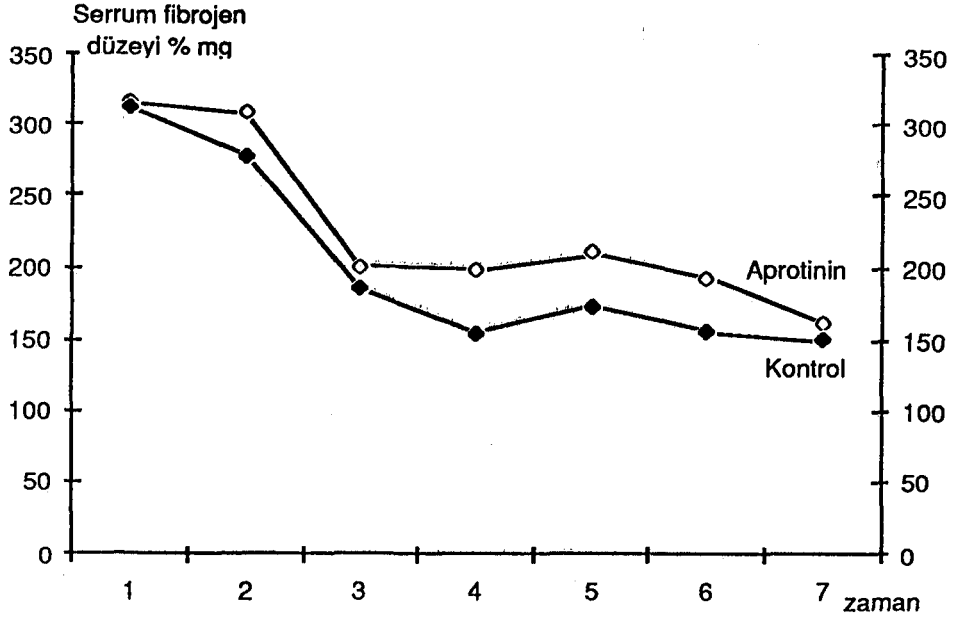
Kontrol grubunda ise 803 ± 125.9 cc, (170-1850cc) yani 13 cc/kg dır ($p < 0.01$). Yapılan kan transfüzyonu ortalama 4 ünitedir (2-7 ünite).

Serum fibrinojen düzeyi, CPB in başlangıcında hemodilüsyon nedeniyle her iki grupta düşüş gösterdi (Tablo 6).

Z A M A N	SERUM FİBROJEN DÜZEYİ % mg	
	APROTİNİN GRUBU	KONTROL GRUBU
Anestezi öncesi	315.92	311.76
CPB dan 5 dk önce	308.50	277.46
CPB dan 5 dk sonra	200.42	184.46
CPB dan 30 dk sonra	197.92	154.53
Aort Kross Klemp kalktı	210.64	173.15
CPB sonu	193.47	155.46
Protominden 30 dk sonra	161.82	149.44

TABLO 6: Serum fibrinojen düzeyinin zamana göre değişimi.

Serum fibrinojen düzeyi kontrol grubunda CPB ın başlangıcından 30 dk sonra aprotinin grubuna göre küçük fakat önemli bir düşüş gösterdi ($p < 0.05$) (Tablo 6). Kontrol grubunda ikinci düşme, tekrar ısıtma fazının başlangıcından hemen sonra, biokimyasal reaksiyonların hipotermik perfüzyondan sonra arttığı bir kinetik zamandır. Aprotinin grubunda serum fibronojen düzeyi CPB sırasında aynı düzeyde seyretti tekrar ısıtma fazında önemli düşüş gösterdi (Grafik 6).

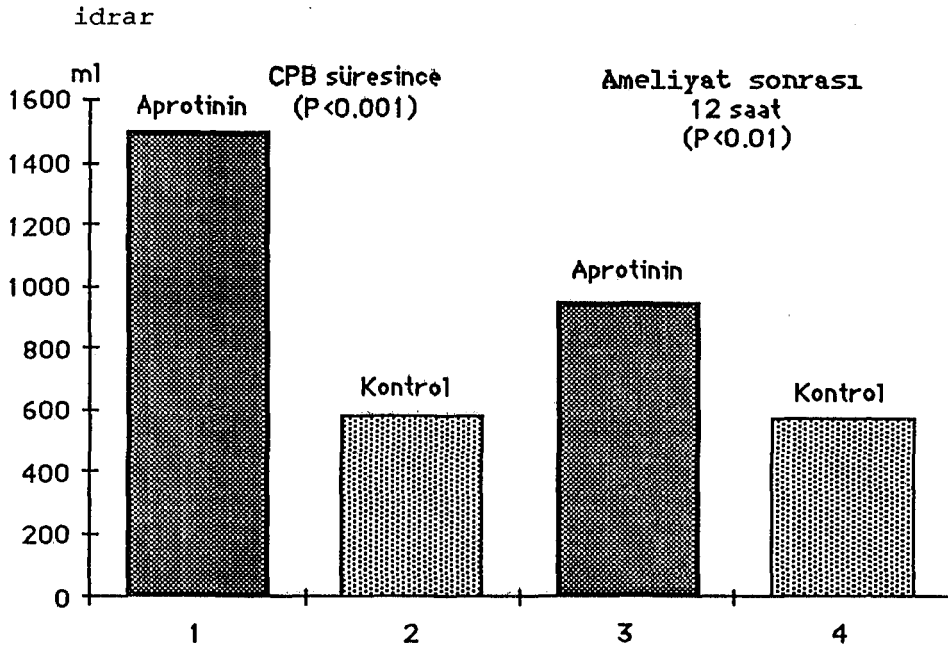


GRAFİK 6: Serum fibrinojen düzeyinin kontrol (●) ve aprotinin (○) grubunda değişim grafiği.

(1= Anestezi öncesi; 2= CPB dan 5 dk önce; 3= CPB dan 5 dk sonra; 4= CPB dan 30 dk sonra; 5= Aort kross klemp kalkınca; 6= CPB sonu; 7= Protaminden 30 dk sonra).

Ameliyatta açılış ve kapanış süreleri karşılaştırıldığında; Aprotinin grubunda açılış süresi 82 ± 7 dk (47-164), kapanış süresi 49 ± 3 dk (40-136), kontrol grubunda ise açılış süresi 85 ± 5 dk (38-165), kapanış süresi 83 ± 6 dk (51-119) bulunmuştur.

İdrar atımı; aprotinin grubunda CPB sırasında diürezde kontrol grubuna göre önemli fark bulunmuştur ($P < 0.001$) (Grafik 7). Kontrol grubunda CPB sırasında 523.1 ± 148.4 ml idrar atımına karşın aprotinin grubunda 1389.3 ± 156.6 ml idrar atımı vardı.



GRAFİK 7: Kontrol grubuyla karşılaştırılan aprotinin verilen hastalarda CPB sırasında ve ameliyat sonrası ilk 12 saat idrar atımı belirgin olarak artmıştır.

İdrarda Na⁺ atımı, Aprotinin grubunda CPB sırasında 113.5 ± 17.2 mmol olarak, kontrol grubunda ise 59.7 ± 11.4 mmol olarak bulunmuştur (P<0.001).

TARTIŞMA

CPB ın hasar yapıcı etkisi açık kalp cerrahisinin morbidite ve mortality in de özellikle riskli hastalar için sorun olmaya devam etmektedir. Ekstrakorperal sistemin biyolojik olmayan meteryalleriyle kanın teması sonucu, post perfüzyon sendromu diye adlandırılan noninfektif kaynaklı ateş, akciğer ve böbrek disfonksiyonu, lokositoz, anormal kanama, son zamanlarda 'bütün vücut enflamatuvar cevabı' olarak kabul edilmektedir(19). CPB humoral sistemlerin (complement, coagulation, fibrinolytic ve kallikrein-kinin gibi) aktivasyonu ile birlikte olan bir olaydır. Sonuç olarak proteazlar serbestleşir(7,8,20).

Bu proteazlarda trombosit sayısını ve özellikle fonksiyonunun büyük ölçüde etkilemektedir(8,22). Bunun sonucunda trombosit sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkmaktadır(7,8,18,22,66). CPB ın ilk birkaç dakikasını takiben trombosit sayısında oldukça büyük bir düşüş görülmekte, bu düşüş CPB sırasında çok hafif olarak azalmaya devam etmekte, parsiyel bypass sırasında yani CPB in bitmesine yakın muhtemelen akciğerlerde göllenen trombositlerin dolaşıma geçmesine bağlı olarak biraz artış görülmekte, protamini takiben trombosit sayısında daha fazla bir azalma olmakla ve post operatif 4-5 gün bu düşük seviyesini muhafaza etmektedir(18,67).

Trombosit fonksiyonlarında benzer değişiklikleri göstermekte ancak daha hızlı düzelmektedir(18,66-68).

EDMUNDS ve arkadaşları CPB sırasında trombosit fonksiyonlarını gözden geçirmişler ve trombosit fonksiyonlarındaki bozulmanın her zaman değil ama genellikle kanama zamanında uzamaya neden olduğunu saptamışlardır(69).

Kanama zamanının CPB in bitiminden sonra 2 ile 4 saat içersinde normal değerlerine döndüğünü gözlemlemişler (18,70,71).

Bizde kontrol grubundaki olgularımızla kanama zamanının 2-4 saat yüksek seyrettiğini gözlemledik(Grafik 4).

CPB süresinin uzamasında kanama ve pıhtılaşma mekanizması üzerindeki negatif etkisi bilinmektedir (18,20,68). Uzayan CPB süresi trombosit sayısı ve fonksiyonunu iyice azaltmakta ayrıca pıhtılaşma mekanizmasında rol oynayan diğer faktörlerin harabiyetine neden olmaktadır(18,20,68).

Bizim kontrol grubumuzda ortalama CPB zamanı 110 dk, aprotonin grubunda ise 104.5 dk olup iki grup arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu($p>0.05$).

Yüksek doz aprotonin kullanımının kanamaları azalttığını gösteren çalışmalar ilk kez 1964 de TICE ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür(56). Hiperfibrinolizis'e bağlı kanamalarda aprotonin kullanarak iyi netice aldıklarını bildirmişlerdir(7,56,72). Daha sonra aprotonin CPB geçiren olgularda da aynı amaçla kullanılmaya başlandı(73,74). Burada gözlenen diğer bir sonuçta ilkel CPB aygıtlarıyla hiperfibrinolizisin sık görülmesinin saptanmasıdır(18). Daha sonra aprotonin'in CPB sonrası verilmesinin etkisiz olduğu ileri sürülmüştür(7,22). PHILIPP CPB sırasında aprotonin düzeyinin yeterli olduğunda

plasmin, tripsin ve plasma kallikrein inhibisyonunun çok başarılı olduğunu saptamıştır(34). Daha sonra yaptıkları çok çeşitli çalışmalarda Royston ve arkadaşları yüksek doz aprotinin kullanılması ile plasmin, tripsin ve plasma kallikrein gibi proteazların inhibe edildiğini ve buna bağlı olarak trombosit fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu ileri sürdüler(8,22).

Oeveren ve arkadaşları yüksek doz aprotinin ile yaptıkları çalışmalarda CPB sırasında kontrol grubunda fibrinogen yıkım ürünlerinde artış olmasını plasminin oluşumuna bağlamışlardır(8). Aprotinin tedavisi olan hastalarda fibrinogen yıkım ürünlerinin oluşması plasminin başarılı bir şekilde inhibisyonunu göstermiştir.

Bizim çalışmalarımızda serum fibrinojen düzeyi kontrol grubunda CPB ın başlangıcından 30 dk sonra aprotinin grubuna göre küçük fakat önemli bir düşüş gösterdi($P<0.05$) (Grafik 6).

Aprotinin'in trombositler üzerine yararlı etkisi plasminin CPB sırasında trombositlerin bozulmasında önemli rolü olduğunu düşündürüyor. CPB ile ilgili hemostatik defekt kompleks bir olaydır(18,20,68,75). Trombosit fonksiyonlarında genellikle geçici nadiren ciddi defektler oluşur(67,70,71). Bu defektlerin oluşmasına CPB esnasında trombosit yüzey membran reseptörlerindeki değişikliklerin yol açtığı ileri sürülmüştür(7,69,76). Trombositlerin adezyonu için başlangıçta glikoprotein Ib (GPIb) yüzey membran reseptörü ve von Willebrand faktör gereklidir(7,76). ROYSTON ve arkadaşları çalışmalarında yüksek doz aprotinin olan hasta grubundaki CPB sonrası kanama zamanının normale

yakın olmasının yani trombosit fonksiyonlarındaki korunmanın bu glikoprotein Ib (GPIb) nin korunmasına bağlı olduğu görüşündedirler(22).

Böylece aprotinin'in trombosit sayısındaki azalmayı etkilemediği ancak fonksiyonları koruduğunu ileri sürdüler(7,8,22).

Bizde çalışmamızda trombosit sayısındaki azalmanın her iki grupta istatistiksel önem taşımadığını saptadık. (Tablo 5) (Grafik 2). Ancak kanama zamanında postoperatif ölçümlerde kontrol grubunda normalin iki katına çıkan bir artış varken, aprotinin grubunda çok az bir artış mevcuttu(Grafik 4).

Sternumdan kan sızıntısının aprotinin grubunda hemen hemen hiç olmadığı gözlemlendi. Buda trombositlerin CPB sırasında aprotinin tarafından patalojik stimuluslara karşı korunduğunu fakat bir fizyolojik temele göre normal fonksiyon gördüğünü işaret ediyor. Benzer gözlemler invitro olarak proteaz inhibitörü leupeptin ile gözlenmiştir. Leupeptin trombin ve tripsinin uyardığı trombosit agregasyonunu önleyebilir, fakat kollajenin uyarısını önleyemez(67).

Farmakolejik diğer ajanlardan Desmopressin SALZMAN ve arkadaşları (15). tarafından, Dipiridamol ise TEOH ve arkadaşları (16). tarafından araştırılmış, kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı, ancak fazla etkili olmadığı ve sonuçta yine banka kanı gereksinimi doğduğu tesbit edilmiştir. Prostaglandin ve prostosiklin de aynı amaçla araştırılmış ancak rutin kullanımı önerilmemiştir(77). Sentetik bir antihiperfibrinolitik ilaç olan epsilon amino kaproik asidinde CPB sonrası kan kaybını

biraz azalttığı ancak kan kullanımını pek etkilemediği gözlenmiştir(78).

Çeşitli araştırmacıların pekçok ve değişik hasta gruplarında yaptıkları çalışmalarda yüksek doz aprotinin alan olgularda post operatif kanama miktarının oldukça az olduğunu ileri sürmektedirler(7,8,22).

Bizim çalışmamızda aprotinin grubunda 5.8 cc/kg kan kaybı nedeniyle sadece 5 hastaya 1 er ünite trasfüzyon yapılmasına karşın kontrol grubunda 13 cc/kg kan kaybı nedeniyle ortalama 4 ünite transfüzyon ihtiyacı oluşmuştur(Grafik 5).

Çalışmamızda yüksek doz aprotinin kullanımı ile ilgili anafilaktik şok, alerjik reaksiyonlar, ilaca bağlı morbidite gibi hiçbir kotrendikasyona raslamadık.

OEVEREN ve arkadaşları yüksek doz aprotininle yaptıkları çalışmada Polymorphonuclear lokosit elastase serbestleşmesinin kontrol grubunda daha yüksek olduğunu saptamışlardır(8). Elastase serbestleşmesinin bu şekilde aprotininle inhibisyonu CPB dan sonraki pulmoner disfonksiyonu azaltmada önemli olabilir. Çünkü elastase alveolar kapillerlerinden endotelial hücrelerini etkileyebilir(37).

Diğer yandan ALAJMO ve arkadaşları yüksek doz aprotinin sadece hemostatik etkileri için değil aynı zamanda pulmoner disfonksiyon gibi, aprotinin'in inhibe ettiği humoral faktörlerin aracılık ettiği inflamatuvar reaksiyonlardaki görünümünden bazılarını önleyici etkileri içinde endike olabileceğini belirtmişlerdi(79).

Bizde çalışmamızda aprotinin grubundaki olguların

kontrol grubuna göre daha erken extübe edildiğini ve hiç pulmoner disfonksiyon olmadığı gözlemlendi.

CLASEN ve arkadaşları polytraumalı hastalarda yüksek doz aprotinin ile yaptıkları çalışmada saatlik idrar atımının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu saptamışlardır(80).

ROYSTON ve arkadaşları da CPB altında yüksek doz aprotinin verilen hastalarda diürezin arttığını ve idrar Na miktarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu aprotinin atrial natriuretik faktör gibi rol oynadığını tesbit etmişlerdir(81).

Bizde çalışmamızda CPB sırasında aprotinin grubunda idrar miktarının 3 kat arttığını, idrar Na miktarının kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat arttığını saptadık(Grafik 7) ($P<0.001$).

Aprotinin'in invitro antikoagulan etkisi zayıftır. Bu konunun anlaşılması uzun süre almıştır(83,86). Aprotinin gözlenen antikoagulan etkisi plasma kallikreinin üzerine inhibitör etkisiyle açıklanabilir. Aprotinin bu inhibitör etkisi protrombini aktive edebilen bir kaç yolun sadece birini etkiler. Aprotinin bu antikoagulan etkisi invitro kolaylıkla gösterilebilirken invivo herhangi bir belirgin biyolojik etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır. Kallikrein-kininogen-kinin sisteminin aşırı aktivasyonu hariç olasılıkla hiperplasminomi'ye bağlıdır(87,88).

Bizde çalışmamızda CPB sırasında A.C.T. 450" nin üstünde tutmak için aprotinin grubunda ortalama 4.14 mg/kg heparin kullanırken kontrol grubunda ortalama 5.18 mg/kg heparin kullanıldı($P<0.05$).

Çeşitli araştırmacıların pek çok ve değişik hasta

gruplarında yaptıkları çalışmalarda yüksek doz aprotinin alan olgularda post operatif kanama miktarının oldukça az olduğunu ileri sürmektedirler(7,8,22). Yine aynı araştırmacılar bunun sonucunda da bu olgularda banka kanı ve kan ürünleri kullanımının çok azaldığını ifade etmektedirler(7,8,22). Bizim sonuçlarımızda bu gözlemleri doğrulamaktadır.

Homolog kan, teminindeki güçlükler ve potansiyel tehlikeleri yönünden kısıtlanmalıdır. Transfüzyon reaksiyonları, AIDS, non A, non B hepatitis gibi hastalıkların taşınma olasılığı ameliyat olacak kişiler için bir risk oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda yüksek doz aprotinin kullanılarak ameliyat sonrası kan ve kan elemanlarına olan ihtiyacında oldukça azaldığını ameliyat süresinin belirgin şekilde kısaldığını, post operatif pulmoner fonksiyonlarının daha iyi olduğu gözlemlendi. Tüm bu yukarıdaki nedenlerden dolayı bizde açık kalp cerrahisinde yüksek doz aprotinin kullanılmasının uygun olduğu kanısındayım.

SONUÇ

CPB altında açık kalp ameliyatı yapılan 27 hastadan 14'üne anestezinin başlangıcından itibaren, ameliyat sonuna kadar yüksek doz aprotinin infüzyonu yapılmıştır. Diğer 13 hasta kontrol grubu olarak ele alınıp aynı süre ve volümde serum fizyolojik verilmiştir. Kan kaybı ve kan transfüzyonu gereksinimi yönünden araştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

1 Her iki grupta Hb seviyesi CPB altında benzer şekilde azalmakta ve post operatif ilk hafta içinde benzer şekilde yükselmekteydi.

2. Trombosit sayıları CPB başlangıcında her iki grupta düştü. Bundan sonra aprotinin grubunda protamin alımına kadar stabil kaldı. Tekrar ısıtma döneminde ise trombosit sayısı kontrol grubunda oldukça düşmüştür. ($P < 0.05$).

3. Serum fibrinojen düzeyi kontrol grubunda CPB ın başlangıcından 30 dk. sonra aprotinin grubuna göre küçük fakat önemli bir düşüş gösterdi ($P < 0.05$).

4. Aprotinin grubundaki hastalarda serum fibrinojen düzeyinin daha yüksek seyretmesi plasminin başarılı bir şekilde inhibisyonunu gösterebilir.

5. Trombosit fonksiyonlarındaki bozulmanın genellikle kanama zamanında uzamaya neden olduğu bilindiğinden, post

operatif kanama zamanı ölçümlerinde aprotinin grubunda çok az bir artış olmasına karşın kontrol grubunda normalin iki katına çıkan bir artış bulunması, Aprotinin grubunda trombosit fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu düşündürüyor.

6. Aprotinin grubunda, ameliyat sırasında sternumdan kan sızıntısının hemen hemen hiç olmaması trombositlerin CPB anında aprotinin tarafından patolojik stimuluslara karşı korunduğunu işaret ediyor.

7. Kontrol grubunda ortalama kan kaybı 803 ± 125.9 cc, (170-1850cc) yani 13 cc/kg bulunmasına karşın; Aprotinin grubunda 352 ± 22.0 cc (130-480cc), 5.8 cc/kg olarak bulunmuştur ($P < 0.01$).

8. Aprotinin grubunda kan kaybı nedeniyle sadece 5 hastaya 1 er ünite transfüzyon yapılmasına karşın, kontrol grubunda ortalama her hastaya 4 ünite transfüzyon ihtiyacı oluşmuştur ($P < 0.001$).

9. CPB sırasında aprotinin grubunda idrar atımının kontrol grubunun 3 katı arttığını idrar Na miktarının da 2 kat arttığını saptadık ($P < 0.001$).

10. CPB sırasında aprotinin grubunda ortalama 4.14 mg/kg heparin kullanılırken, kontrol grubunda ortalama 5.18 mg/kg heparin gerekmiştir ($P < 0.05$).

Sonuç olarak; CPB nedeniyle oluşan normal dışı kanamanın ve dolayısıyla kan tranfüzyonu gereksinimi açık kalp ameliyatı sırasında infüzyon şeklinde yüksek doz aprotinin kullanılan grupta önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Aprotinin grubunda CPB sırasında diürezin daha iyi olduğu izlenmiştir. Post operatif pulmoner

fonksiyonların daha iyi olduğu görülmüştür.Fakat bu konuda daha geniş araştırmalara gerek vardır. Tüm bu nedenlerden dolayı bizde açık kalp cerrahisinde yüksek doz aprotinin kullanılmasının uygun olduğu kanısındayım.

ÖZET

Açık kalp ameliyatı yapılan 27 hastadan 14'üne anestezinin başlangıcından itibaren, ameliyat sonuna kadar yüksek doz aprotinin infüzyonu yapılmıştır. Diğer 13 hastaysa kontrol grubu kabul edilip aynı şartlarda serum fizyolojik verilmiştir.

Preoperatif, CPB dan 5 dk önce, 5 ve 30 dk sonra aort kross klemp kalkınca ve CPB in sonunda alınan kan örneklerinde Hb, hematokrit, serum fibrinojen düzeyine ve trombosit sayısına bakıldı.

Trombosit sayısındaki azalmanın her iki grupta istatistiksel önem taşımadığını ancak trombosit fonksiyonlarının aprotinin sayesinde korunduğunu saptadık.

CPB nedeniyle oluşan post operatif kanamanın ve kan transfüzyon gereksiniminin önemli ölçüde azaldığını saptadık.

Bu çalışmada yüksek doz aprotinin kullanarak açık kalp cerrahisinde homolog kan kullanımını azaltmayı ve kan transfüzyonunun potansiyel tehlikelerini (Transfüzyon reaksiyonları, AIDS, non A, non B hepatitiz taşıma olasılığı gibi) en aza indirmeyi amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Verstraete M. Haemostatic drugs. In: Bloom AL, Thomas DP, eds. Haemostasis and thrombosis. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 607-17, 1987.
2. Fritz, H. and Wunderer, G.: Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneimittel-Forschung* 33: 479-494, 1983.
3. Ruggiero M, Lapetina. EG. Protease and cyclooxygenase inhibitors synergistically prevent activation of human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 3456-59, 1986.
4. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, Greenberg J, Handin RI. Plasmin effect on platelet glycoprotein 1b-von Willebrand factor interaction. *Blood* 65: 32-40, 1985.
5. Mammen, E.F.; Natural proteinase inhibitors in extracorporeal circulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 146: 754-761, 1968.
6. Popov-Cenic, S.; Urban, A.E. and Noe, G.; Studies on the cause of bleeding during and after surgery with a heart-lung-machine in children with cyanotic and acyanotic congenital cardiac defects and their prophylactic treatment: in Mc Conn (Ed) *Role of Chemical Mediators in the Pathophysiology of Acute illness and Injury*. pp: 229-242 Raven Press, New York 1982.

7. Bidstrup BP, Royston D, Sopsford RN, Taylor KM: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 97: 364-372, 1989.

8. Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, Rayston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevuur CRH: Effects of aprotinin on Hemostatic mechanisms during Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 44: 640-645, 1987.

9. Freedman J, Lim C, Wright J. Changing patterns of transfusion practice in a tertiary area hospital from 1977-1984. *Can. Anaesth Soc. J.* 33: 458-65.1986.

10. Dodsworth H, Dudley HAF. Increased efficiency of transfusion practice in routine surgery using pre-operative antibody screening and selective ordering with an abbreviated cross-match. *Br. J. Surg.* 72: 102-04 1985.

11. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann. Thorac Surg.* 40: 380-4 1985.

12. Mayer ED, Welsch M, Tanzeem A, et al. Reduction of postoperative donor blood requirement by use of the cell separator. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 19: 165-71 1985.

13. Cosgrove DM, Amiot DM, Meserko JJ. An improved technique for autotransfusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg.* 43: 508-12 1987.

14. Love TR, Hendren WG, O'keefe DD, Daggett WM. Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann. Thorac Surg.* 43: 508-12 1987.

15. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 314: 1402-6 1986.

16. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al. Blood conservation with membrane oxygenators and dipyridamole. *Ann Thorac Surg.* 44: 40-7 1987.

17. Dietrich W, Barcankay A, Dilthey G, Mitto HP, Richter JA: Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 97: 213-219, 1987.

18. Taylor KM: *Cardiopulmonary bypass principles and management.* Chapman and Hall Ltd. London. 1 st Ed. pp: 249-307, 1986.

19. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86: 845, 1983.

20. Kirklin JW, Barnatt-Boyes BG: *Cardiac Surgery.* A Wiley Medical Publucation. U.S.A. 1 st Ed. pp: 29-83, 1986.

21. Fishelson Z, Pangbum MK, Muller-Eberhart HJ: Characterization of the initial C 3 convertase of the alternative pathway of human complement. *J. Immunol.* 132: 1430, 1984.

22. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery, *Lancet*. 5: 1289-1291, 1987.

23. Poller, L. (Ed): *Recent advances in blood coagulation*. Churchill Livingstone Comp, Edinburg, pp:217-225, 1981.

24. Hirsh, J., Brain, E.A.: *Hemostasis and Thrombosis. A Conceptual Approach*. Sec. Ed Chuchill Livingstone Comp., New York, pp:343-368, 1983.

25. Öbek, A(Ed): İç hastalıkları. İkinci baskı. Korkmaz Ofset. s:812-816, Bursa, 1990.

26. Kraut, E: Frey, E.K. and Werle, E.: Über die Inaktivierung des Kallikreins; in Verstraete, M. (Eds) *Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis, Drugs*. 29: 236-261 ADIS Press Limited, 1985.

27. Kunitz, M. and Northrop, J.H. : Isolation from beef pancreas of crystalline tripsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor, and an inhibitor trypsin compound; in Verstraete, M. (Eds) *Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis, Drugs*. 29: 236-261 ADIS Press Limited, 1985.

28. Tschesche, H.: Biochemie natürlicher Proteinase-Inhibitoren; in Verstraete, M. (Eds) *Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis, Drugs*. 29: 236-261 ADIS Press Limited, 1985.

29. Kaplan, A.P.; Silverberg, M.; Dunn, J.T. and Ghebrehiwet, B.; Interaction of the clotting, kinin-forming, Complement and fibrinolytic pathways in inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 409: 25-37, 1982.

30. Rao, A.K.; Schmaier, A.H. and Colman, R.W.; Plasma coagulation proteases, proteolytic inhibitors, and their interaction with platelets ; in Joachim (Ed.) *Pathobiology Annual* pp: 35-64 Raven Press. New York 1982.

31. Overlack, A.; Stumpe, K.O.; Müller, H.M.; Kolloch, R. and Higuchi, M.; Interactions of diuretics with the renal kallikrein-kinin and prostaglandin systems. *Klinische Wochenschrift* 60: 1223-1228 1982.

32. Lazdunski, M.; Vincet, J.P.; Schweitz, H.; Peron-Renner, M. and Pudles, J.; Mechanism of association with trypsin (or chymotrypsin with pancreatic trypsin inhibitor (Kunitz and Rajal) kinetics and thermodynamics of the interreaction; in Fritz et al. (Eds) *Proteinase Inhibitors*, pp. 420-431, Springer verlag. Berlin/Heidelberg/ New York 1974.

33. Nakahara, M.; Inhibitory effect of aprotinin and gabexate mesilate on human plasma kallikrein. *Arzneimittel-Forschung* 33: 969-971, 1983.

34. Philipp, E.: Calculations and hypothetical considerations on the inhibition of plasmin and plasma kallikrein by Trasylol; in Davidson et al. Desnoyers (Eds) *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, pp.

291-295, Raven Press, New York 1978.

35. Ganrot, P.O.: Inhibition of the trypsin- α_2 -macroglobulin Complex by the protease inhibitor from bovine lung; in Verstraete, M. (Eds) Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis, *Drugs*. 29: 236-261, ADIS Press Limited, 1985.

36. Balldin, G. and Ohlsson, K.: Demonstration of pancreatic protease-antiprotease complexes in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis. *Surgery* 85: 451-456, 1979.

37. Brower, M.S. and Harpel, P.C.: Proteolytic cleavage and inactivation of α_2 -plasmin inhibitor and C₁-inactivator by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *Journal of Biological Chemistry* 257: 9849-9854, 1982.

38. Kaller, H.; Patzschke, K.; Wegner, L.A. and Horster, F.A.: Pharmacokinetic observations following intravenous administration of radioactive labelled aprotinin in volunteers. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 3: 79-85, 1978.

39. Eigler, F.W. and Stock, W.; Verminderung des postischämischen Extremitätenödems and der Ratte durch einen Proteinasehemmer. *Klinische Wochenschrift* 46: 1283-1284, 1968.

40. Dietze, G.: Neue Aspekte zur durchblutungssteigernden und insulinähnlichen Wirkung der Muskelarbeit: Mögliche Beteiligung des Kallikrein-kinin-Prostaglandin Systems. *Klinische Wochenschrift* 60: 429-444, 1982.

41. Kramer, H.J.; Moch, T.; Von Sicherer, L. and Düsing, R.: Effects of aprotinin on renal function and urinary prostaglandin excretion in conscious rats after acute salt loading. *Clinical Science* 56: 547-553, 1978.

42. Naito, S-1,; Hirano, M.; Yoshihara, H. and Ohta. M.; Pharmacokinetics on blood concentration of aprotinin (Trasylol) in humans. *Basic Pharmacology und Therapeutics* 8: 3613-3627, 1980.

43. Habermann, E.; Arndts, D.; Just, M.; Raker, K.O. and Torok, P.; Das Verhalten des Trasylol im Organismus als Modell Für die Pharmakokinetik basischer Polypeptide; in Verstraete, M. (Eds) *Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis, Drugs*. 29: 236-261 ADIS Press Limited, 1985.

44. Fritz, H.; Oppitz, K.H.; Meckl, D.; Kemmes, B.; Haendle, H.; Schult, H. and Werle, E.: Verteilung und Ausscheidung von natürlich vorkommenden und chemisch modifizierten Proteinaseinhibitoren nach intravenöser Injection bei Ratte, Hund (und Mensch). in Verstraete, M. (Eds) *Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis, Drugs*. 29: 236-261, ADIS Press Limited, 1985.

45. Jochum, M.; Jonakova, V,; Dittmer, H. and Fritz, H.: An enzymatic assay convenient for the control of aprotinin levels during proteinase inhibitor therapy. *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie* 317: 719-720, 1984.

46. Haberland, G.L. and Matis, P.; Trasylol, ein Proteinaseinhibitor bei chirurgischen und internen Indikationen; in Verstraete, M. (Eds) *Clinical Application*

of Inhibitors of Fibrinolysis, *Drugs*. 29: 236-261 ADIS Press Limited, 1985.

47. Freeman, J.G.; Turner, G.A.; Venables, C.W. and Latner, A.L.: Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Current Medical Research and Opinion* 8: 559-561, 1983.

48. Lewis, M.L.: Trasylol for pancreatitis (Correspondence). *British Medical Journal* 3: 741-742, 1974.

49. Chasapakis, G. and Dimas, C.; Possible interaction between muscle relaxants and the kallikrein-trypsin inactivator "Trasylol" Report of three cases. *British Journal of Anaesthesia* 38: 838-839, 1966.

50. Marcello, B. and Porati, N.; Trasylol blocca neuromuscolare. *Minerva Anestesiologica* (Torino) 33: 814-819, 1967.

51. Ambrus, J.L.; Wilkens, H.; C.M. and Back, N.; Effect of the proetase inhibitor Trasylol on cholinesterase levels and on susceptibility to succinylcholine. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* I: pp: 141-147, 1970.

52. Doenicke, A.; Gesing, H.; Krumei, I. and Schmidinger, St.: Influence of aprotinin (Trasylol) on the action of suxamethonium. *British Journal of Anaesthesiology* 42: 943-960, 1970.

53. Davies, R.J.; Lane, D.A.; Mc Gregor, I.R. and Preston, F.E.: The neutralisation of heparin by Trasylol. *Thrombosis Research* 17: 533-537, 1980.

54. Overlack, A.; Stumpe, K.O.; Müller, H.M.; Kolloch, R. and Higuchi, M.: Interactions of diuretics with the renal kallikrein-kinin and prostaglandin systems. *Klinische Wochenschrift* 60: 1223-1228, 1982.

55. Overlack, A.; Stumpe, K.O.; Kühnert, M.; Kolloch, R.; Ressel, C.; Heck, I. and Krück, F.: Evidence for participation of kinins in the antihypertensive effect of converting enzyme inhibition. *Klinische Wochenschrift* 59: 69-74, 1981.

56. Tice, D.A.; Worth, M.H.; Clauss, R.H. and Reed, G.H.; the inhibition by Trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 119: 71-74, 1964.

57. Sunamori, M.; Amano, J.; Kameda, T.; Okamura, T.; Ozaki, M. and Suzuki, A.; Additive protection of aprotinin, protease inhibitor to cold cardioplegia from ischemic myocardium. *Japanese Circulation Journal* 44: 771-775, 1980.

58. Deklerk, J.; Benzer, H.; Haider, W.; Pauser, G. and Stellwag, F.; Beeinflussung des Kininogen-Kininsystems durch einem Kallikreinhemmer bei Operationen am offenen Herzen in extracorporaler Zirkulation. *Anaesthesist* 25: 639-643, 1977.

59. Nagaoka, H. and Katori, M.; Inhibition of kinin formation by a kallikrein inhibitor during extracorporeal circulation in openheart surgery. *Circulation* 52: 325-332, 1975.

60. Ambrus, J.L.; Schimert, G.; Lajos, T.Z.; Ambrus, C.M.; Mink, I.B.; Lassmann, H.B.; Moore, R.H. and Melzer, J.; Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *Journal of Medicine, Experimental and Clinical* 2: 65-81, 1971.

61. Kosterling H, Kirchoff PG, Volker P, Warmann E, Koncz J. Untersuchungen der blutgerinnungsveränderungen während und nach operationen mit hilfe der herz-lungen-maschine. *Thoraxchirurgie*. 21: 534-43, 1973.

62. Hack, G.; Kirchhoff, P.G.; Popov-Cenic, S.; Kulzer, R.; Schlemminger, B. and Piepho, A.: Aprotinin bei Operationen am offenen Herzen. *Medizinische Welt* 34: 726-731, 1983.

63. Sunamori, M.; Amano, J.; Okamura, T. and Suzuki, A.; Cardioprotective effect of aprotinin in open heart surgery (Abstract 17). Presented at the 3rd International Symposium on Proteases-Antiproteases in Clinical Practice, Brussels, October 1982.

64. Borsl, H.G.; Haverich, A.; Walterbusch. G. and Maatz, W.; Fibrin adhesive; An important hemostatic adjunct in cardiovascular operations. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 84: 548-553, 1982.

65. Haverich, A.; Walterbusch, G. and Borst, H.G.: Abdichtung poroser Gefassprothesen unter Teil-Heparinisierung und extrakorporaler Zirkulation. *Angio* 5: 215-220, 1983.

66. Lavee J, Martionowitz V, Mohr R, Goor DA, Goler M, Langsam J, Malik Z, Savion N: The effect of transfusion of fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97: 204-212, 1989.

67. Mohr R, Golan M, Martinowitz V, Rosner E, Goor DA, Ramot B: Effect of cardiac operations on platelets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 434-441, 1986.

68. Utley JR, Betleski R: *Pathophysiology and techniques of Cardiopulmonary bypass*. Williams and Wilkins, Baltimore, London, pp: 49-115, 1983.

69. Edmunds HL: Blood platelets and bypass. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 97: 470-471, 1989.

70. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA, Slichter SJ: Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. *Blood*, 56: 824-834, 1980.

71. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N. Engl. J. Med.* 314: 1446-1448, 1986.

72. Tice DA, Reed GE, Clauss RH, Worth MH: Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open heart operations. *J.*

Thorac Cardiovasc Surg. 46: 673-679, 1963.

73. Gans H, Castenade AR, Subramenica V, Jhon S, Lillehei CW: Problems in hemostasis during open heart surgery. IX Changes observed in plasminogen-plasmin system and their significance for therapy. *Ann Surg*, 166: 980-986, 1967.

74. Tice DA, Worth MH: Cellular damage associated with extracorporeal perfusion, plasminogen activation and lysosomal enzyme activity. *Surgery* 63: 669-672, 1968.

75. Bachman F, Mc Kenna R, Cole ER, Negaji H: The Hemostatic mechanisms after open heart surgery *J. Thorac Cardiovasc Surg* 70: 76-82, 1975.

76. Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Kleopetho W, Reichenspurner H, Wolner E: Blood platelets in cardiopulmonary bypass operation. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 97: 379-388, 1989.

77. Fish KJ, Sarnquist FH, Van Steennis C: A perspective randomized study of the effect of prostacyclin on platelets and blood loss during coronary bypass operations. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 91: 436-442, 1982.

78. Vander Salm TJ, Ansel JE, Ukike ON: The role of epsilon amino caproic acid in reducing bleeding after cardiac operations: A double blind randomized study. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 95: 538-540, 1988.

79. Alajmo F, Calamai G, et al. High-Dose Aprotinin: Hemostatic Effects in open Heart Operations. *Ann Thorac*

Surg. 48: 536-9, 1989.

80. C.Clasen, M. Jochum, and W. Mueller-Esterl: Feasibility study of very high aprotinin dosage in polytrauma patients. *First Vinna Shock Forum, Part A: Pathophysiological Role of Mediators and Mediator Inhibitors in Shock*, Alan R. Liss, Inc. 175-183, 1987.

81. D. Royston, B.P. Bidstrup: Aprotinin (Trasylol) increases urine output during cardiopulmonary by-pass in man. *37 th Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery* 63: 440-441, 1987.

82. Özdamar, K., Dinçer, S.: *Bilgisayarla İstatistik değerlendirme ve veri analizi*. Bilim Teknik Yayın evi, İstanbul, s.94-104, 1987.

83. Amris, C.J.: Inhibition of fibrinolytic and thromboplastic activity by Trasylol. *Scandinavian Journal of Haematology* 3: 19-32, 1966.

84. Blomback, B.; Blomback, M. and Olsson, P.: Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica* 18: 190-197, 1967.

85. Mc Nicol, G.P.; Prentice, C.R.M. and Douglas, A.S.: Trasylol and failure of hemostasis: in Donatelli et al. (Eds) *Proteases and Antiproteases in Cardioangiology*, pp: 89-97, F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart/New York 1970.

86. Prentice, C.R.M.; Mc Nicol, G.P. and Douglas, A.S.: Studies on the anticoagulant action of aprotinin (Trasylol). *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica* 24: 265-272, 1970.

87. Haberland, G.L.: The role of kininogenases, kinin formation and kininogenase inhibition in post traumatic shock and related conditions. *Klinische Wochenschrift* 56: 325-331, 1978.

88. Haberland, G. and Mc Conn, R.: A rationale for the therapeutic action of aprotinin. *Federation Proceeding* 38: 2760-2767, 1979.