

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Suat CANBAZ

**KORONER BYPASS OPERASYONLARINDA DÜŞÜK
DOZ APROTİNİN KULLANIMININ POSTOPERATİF
DRENAJA VE RENAL FONKSİYONA ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Volkan YÜKSEL

EDİRNE – 2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda çok büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, bana cerrahi sanatını öğreten değerli hocam Trakya Üniversitesi Rektörü ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Enver DURAN'a, sayın tez hocam Doç. Dr. Suat CANBAZ'a, yetişmemde emeği olan Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Mutasım SÜNGÜN'e ve Doç. Dr. Turan EGE'ye, çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, teknisyenlere ve personele teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
KORONER BYPASS VE KARDİYOPULMONER BYPASS.....	3
KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ VE BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	7
KARDİYOPULMONER BYPASS VE HEMATOLOJİK SİSTEM.....	12
APROTİNİN, TRANEKSAMİK ASİT VE AMİNOKAPROİK ASİT.....	15
AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI KANAMA.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	53
ÖZET.....	55
SUMMARY.....	57
KAYNAKLAR.....	59
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
APZ	: Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
ATP	: Adenozin Trifosfat
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EACA	: Epsilon Aminokaproik Asit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
İL	: İnterlökin
İABP	: İntraaortik Balon Pulsasyon
İEA	: İnterior Epigastrik Arter
İTA	: İnternal Torasik Arter
GEA	: Gastroepiploik Arter
GFR	: Glomerular Filtration Rate
KABG	: Koroner Arter Bypass Greft
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
KKZ	: Kros Klemp Zamanı
KPBZ	: Kardiyopulmoner Bypass Zamanı
LAD	: Sol Ön İnen Arter
NSAİ	: Non-steroid Anti-İnflamatuar İlaç

PA	: Pulmoner Arter
PEEP	: Pozitif End Ekspiratuar Basınç
SV	: Safen Ven
TA	: Traneksamik Asit
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TZ	: Trombin Zamanı
TxA₂	: Tromboksan A ₂
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

GİRİŞ VE AMAÇ

Sternum ile kalp arasındaki bir santimetrelik yol insanlığın en uzun zamanda; 27 000 senede alabildiği yoldur. Kalbi ruhun makinesi olarak gösteren, yaşayan ve ölen en son organ olarak ifade eden Fransız cerrah Ambrose Pare'nin bu sözlerinden ancak üç asır sonra kalbe ilk cerrahi müdahale uygulanabilmiştir. Koroner arter bypass greft (KABG) operasyonu ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu operasyonlarda amaç koroner damarlarda aterosklerotik darlıkları bulunan hastaların koroner dolaşımını iyileştirmektir. Bu sayede iskemik miyokard bölgelerine yeterli kan akımı sağlanarak, bu bölgelerdeki miyokardın kasılmasına katkı sağlanmaktadır. Ayrıca KABG operasyonu geçiren hastanın fonksiyonel kapasitesi artarken, iskemik göğüs ağrıları da ortadan kalkacaktır.

Koroner arter bypass greft operasyonlarında hastanın çeşitli arter ve venleri greft olarak kullanılır. Sıklıkla internal torasik arter, radyal arter, gastroepiploik arter (GEA), inferior epigastrik arter (İEA) ve safen venden (SV) biri veya birkaçı otojen greft olarak tercih edilmektedir. Operasyon esnasında hazırlanan bu otojen greftler daha önceden bypass yapılması düşünülmüş hedef damar ya da damarlara anastomoz edilir. Greft seçiminde; hastanın yaşı, öyküsü, hastanın koroner arterlerindeki tutulumun yeri ve yaygınlığı, hastadaki greft olarak kullanılabilecek damar durumu göz önünde bulundurulur.

Açık kalp cerrahisi sonrasında acil reoperasyon gerektiren kanamalar postoperatif en ciddi komplikasyonlardan biridir ve önemli morbidite nedenidir. Kardiyak cerrahi alanındaki gelişmelere rağmen hala hematolojik problemler önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kardiyopulmoner bypassın ve preoperatif dönemde kullanılan ilaçların trombositler ve pıhtılaşma faktörleri üzerine olan olumsuz etkileri postoperatif dönemdeki kanamanın önemli

nedenlerindendir (1,2). Kanama nedeni ile yapılan reoperasyonlar uzamış ventilasyon, nörolojik ve renal problemler ve enfeksiyon gelişimi gibi morbiditelere de yol açabilmektedir. Postoperatif kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacındaki artış, hastada komplikasyon gelişme riskini artırır, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Aynı zamanda hastanın yoğun bakım ünitesi ile hastanede yatış süresini ve hastane maliyetini de artırır.

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastaların bir kısmı sol ana koroner arterde ciddi stenoz veya kararsız angina nedeni ile preoperatif dönemde kullandıkları heparinin etkisi altında operasyona alınmaktadır. Postoperatif dönemde kan kaybı ve transfüzyon miktarlarında önemli artışa neden olabileceğinden, heparinin protaminle tam nötralizasyonu büyük önem taşır (2). Preoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanan hastalarda postoperatif drenaj, kan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı, kullanmayan hastalara göre daha fazladır. Kullanılan DMAH'in plazma yarı ömrü nedeni ile bir kısmı dolaşımdan temizlense de, kalan kısmı antikoagülan etki oluşturabilmekte, ayrıca platelet fonksiyonlarını bozduğundan ve kapiller permeabilityi artırdığından kanamaya da neden olabilmektedir (1-3).

Bugün için düşük doz aprotininin etkinliği tam olarak ortaya konamamış ve plazmini inhibe edecek minimum aprotinin dozu tanımlanamamıştır. Bu çalışmada, kliniğimizde yapılan elektif primer koroner bypass operasyonlarında preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanılan hastaların bir kısmına düşük doz aprotinin (70 mg) kardiyopulmoner bypass pompası prime sıvısına eklenecektir. Böylelikle postoperatif dönemde hastaların mediastinal drenajında, kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacında ve toplam hastane maliyetlerinde azalma olacağı öngörülmektedir. Aprotinin vücuttan böbrekler aracılığı ile uzaklaştırıldığından, bu hastalarda renal fonksiyonların monitorizasyonu önemlidir.

Bu çalışmada elektif primer koroner bypass cerrahisi uygulanan ve preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanılan hastalarda düşük doz aprotinin uygulanmasının postoperatif drenaja ve renal fonksiyona etkileri incelendi.

GENEL BİLGİLER

KORONER BYPASS CERRAHİSİ VE KARDİYOPULMONER BYPASS

Koroner bypass cerrahisi tüm dünyada erişkinler arasında en sık uygulanan kardiyak cerrahi prosedürlerdendir. Koroner dolaşımı iyileştirmeye yönelik ilk kardiyak girişimler 1940'lı yıllara dayanmaktadır. Kanada'lı cerrah Vineberg 1946'da internal torasik arteri (İTA) miyokard içinde açtığı tünele anastomoz etti. 1961 yılında Goetz sağ İTA - sağ koroner arter anastomozunu yaptı (4). Daha sonra Kolessov sol torakotomi ile sol İTA'yı sol ön inen artere (LAD) anastomoz etti (5). İlk zamanlarda az sayıda merkezde ve sınırlı sayıda kardiyak operasyonlar yapılırken, ilerleyen yıllarda kardiyak operasyon yapılan merkezlerin ve yapılan operasyonların sayısı hızla artmıştır.

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi için genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerekir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonunu geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinası denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir. Kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporeal dolaşım, açık kalp cerrahisinin yanısıra bazı intrakranial ameliyatlarda, kan değişimi uygulamalarında (eritroblastosis fetalis); pulmoner embolektomide, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organ transplantasyonlarında, vena kavanın rezeksiyonu sırasında, donma nedeniyle hastanın ısıtılmasında ve kemoterapötiklerin verilmesi sırasında izole ekstremita perfüzyonunda da kullanılabilen bir yöntemdir (6).

Kardiyopulmoner bypassda ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir.

Kalp akciğer makinasının temel bileşenleri şunlardır:

- Kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller,
- Cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem (suction),
- Kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (vent),
- Venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar,
- Kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör,
- Kanın soğutulup ısınmasını sağlayan bir ısı değiştirici makine,
- Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa,
- Sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği filtre sistemi,
- Oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller,
- Sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitor sisteminden oluşur (6).

Kalp akciğer makinası, bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistemleri de kapsar. Sistemde kan örnekleri alınabilmesi ve bazı ilaçların verilebilmesini sağlayan çeşitli hatlar mevcuttur. Ayrıca cerrahi sahadan çekilen dilüe kandaki kan elemanlarının yıkanıp konsantre edilmesi ve bir filtreden geçirilerek hastaya geri verilmesini sağlayan bazı sistemler (cell saver sistemi) de kalp akciğer makinası bileşenleri arasında sayılabilir (7). Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan, biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden imal edilmektedir. Kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz ve kanda oluşturduğu kimyasal etkiler en aza indirilmiştir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşturulacak hipotermi kan viskozitesini artırır ve sonrasında mikrovasküler yatakta dolaşım bozulabilir. Bu durumun önlenmesi için

hemodilüsyon tekniği uygulanmalıdır. Kapiller sirkülasyonun etkin şekilde devam etmesi, KPB devresine uygun sıvı ilavesi yapılarak viskozitenin azaltılmasıyla sağlanır. Seçilecek bu sıvı kan ile aynı ozmolaritede olmalıdır. Eğer hipoosmolar olursa hemoliz ve interstisyuma sıvı kaçıışı; hiperosmolar olursa damar içi volüm yüklenmesine neden olabilir. Komplike olmayan vakalarda en sık kullanılan prime solüsyonu %5 Dextrozlu Ringer Laktattır.

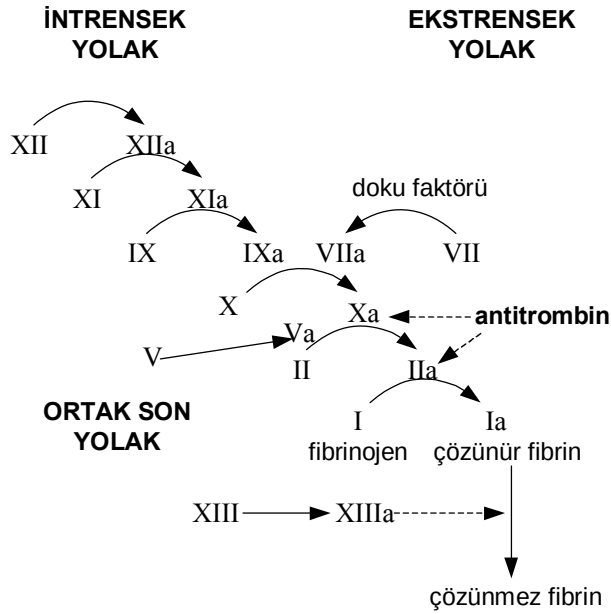
Hemodilüsyonun bir diğer yararı viskozitedeki azalmaya paralel olarak, kan hücreleri ve proteinlere olan travmanın azalmasıdır. Hemodilüsyon ile renal kan akımında, sodyum, potasyum ve kreatinin klirensinde artış izlenir. Sonuçta akut tübüler nekroz (ATN) olasılığı azalır (8).

Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın endotel olmayan yüzeylerle temas etmesi nedeniyle antikoagülan kullanımı zorunludur. Antikoagülasyonda kullanılan rutin ajan 1915 yılında Jay McLean tarafından bulunmuş olan heparindir. Heparin mast hücrelerinde bulunan bir polisakkarittir ve molekül ağırlığı ortalama 15.000 dalton civarındadır. Heparin sığır akciğeri, karaciğeri, barsak mukozası ve domuz barsak mukozasından elde edilir. Heparin, antitrombin III'e bağlanarak ve aktivitesini artırarak antikoagülan etki gösterir. Antitrombin III, fibrinojenin fibrine dönüşümünde engelleyici rol oynayan bir plazma proteinidir. Antitrombin III, Faktör IXa ve Xa'yı da inhibe eder (6).

Heparinin yarı ömrü 1-2 saattir. Eliminasyonu böbrek ve retiküler sistem üzerinden olmaktadır. Heparinin etkinliği aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (APZ) ile takip edilmektedir. Aktive pıhtılaşma zamanının normal değeri 80-120 saniyedir. Rutin KPB sırasında APZ'nin 400 saniyenin üzerinde tutulması önerilir. Kardiyopulmoner bypass sırasında gereksinime göre heparin ilaveleri yapılır. Böbrek fonksiyonu bozuk olan olgularda ve kardiyopulmoner bypassın soğutma aşamasında heparin aktivitesi artmaktadır. Isınma aşamasında ise heparin yarı ömrü azalacağından daha sık APZ ölçümleri yapılır. İlk heparin dozu 300 ünite/kg arteriyel ve venöz kanüllerin konulmasından önce, perikardın açılmasını takiben yapılmalıdır. Perikardda cerrahi diseksiyon gerektiren adezyonlar mevcut ise heparinizasyon bu adezyonların ayrılmasına dek geciktirilebilir. Heparin intravenöz olarak santral venlerden veya cerrahi ekip tarafından sağ atriyumdan verilebilir.

Perfüzyon sırasında pıhtılaşmayı önlemek için APZ'nin 400-700 saniye civarında tutulması gereklidir. Radyal arterden alınan kan örneklerinde yapılan periyodik ölçümler ile APZ takip edilir. Eğer operasyondan önce heparin infüzyonu uygulanıyorsa hastaların yaklaşık yarısında daha yüksek heparin dozları gerekli olur. Ayrıca heparine direnç gelişen diğer durumlar antitrombin III eksikliği, trombositoz, enfektif endokardit, intrakardiyak

trombüs ve şok durumlarıdır. Antitrombin III eksikliği yaşlandıkça daha sık görülen bir durumdur ve heparin dozu iki katı kadar verilmesine rağmen APZ istenilen düzeye ulaşmıyorsa, bu hastalarda TDP infüzyonu denenmelidir (6).



Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı

Kan pıhtılaşma kaskadında (Şekil 1) intrinsek sistemin ilk fazında *invivo* kollagen teması ile Faktör XII, Faktör XIIa'ya, Faktör XI, Faktör XIa'ya dönüşür. Faktör XIa, Faktör IX'un Faktör IXa'ya dönüşümünü aktifleştirir. Faktör IXa kuvvetli bir prokoagülandır ve Faktör VIII, trombosit fosfolipidi ve kalsiyum ile birlikte "Faktör VIII kompleksi"ni oluşturur. Bu kompleks Faktör X'u, Faktör Xa'ya dönüştürür. Faktör Xa etkisi ile protrombinden trombin oluşur. Trombin proteolitik bir enzim olup, fibrinojenden fibrin oluşmasında görev alır. Trombin ayrıca Faktör V ve Faktör VIII'e etki ederek koagülasyona katkıda bulunur. Bu aşamada oluşan fibrin stabil yapıda değildir. Stabil yapıda olması için trombin etkisi ile açığa çıkan Faktör XIII ve Trombosit Faktör III ile kalsiyumun etkisi gereklidir. Ekstresek sistem plazmaya doku tromboplastini ve kalsiyum ilavesi ile başlar. Koagülasyon aktivitesi Faktör III, Faktör VII ve kalsiyumdan oluşan "Faktör VII Kompleksi" ile olur. Bu kompleks, Faktör X'un Faktör Xa'ya dönüşümünde ortak yola etki yapar.

Heparinin antidotu olan protamin sülfat somon balığı spermillerinden elde edilen polikasyonik bir proteindir. Tek başına zayıf bir antikoagülandır. Protamin sülfat ancak ortamda heparin olduğunda iyonik olarak bağlanarak antagonist özellik gösterir. Heparini

nötralle edecek protamin dozu 100 Ü (1 mg) heparin başına 1-1.3 mg protamin olarak hesaplanır. Protaminin yarı ömrü heparinden kısadır. Bu nedenle protaminle nötralle edilmesinden bir süre sonra dolaşımda yeniden aktif duruma geçen heparin nedeniyle yeniden antikoagülan etki ortaya çıkabilir. Protamin verilmesine ekstrakorporeal dolaşımın sonlandırılmasından sonra başlanır. Venöz ve arteriyel kanüller protamin verilmesi tamamlanmadan çekilmelidir. Venöz kanüller düşük akım nedeniyle pıhtılaşmaya daha yatkındırlar. Bu yüzden rutin olarak venöz kanül, arter kanülünden daha önce çekilir.

Protamin uygulanmasıyla hastaların yaklaşık yarısında kompleman sistemi aktivasyonu ile çeşitli düzeylerde hipotansiyon ve bradikardi gelişebilmektedir. ‘Protamin reaksiyonu’ olarak adlandırılan bu tablonun ciddi formlarında dolaşım kollapsı izlenebilir. Deniz ürünlerine allerjisi olanlarda, daha önce açık kalp cerrahisi geçirmiş ve protamin uygulanmış kişilerde, insülin kullanan diyabetiklerde ve vazektomi uygulanan erkeklerde bu reaksiyonlar daha sık görülür. Bu duyarlı kişilere KPB sırasında steroid verilmesi önerilmektedir. Reaksiyon görüldüğünde inotropik ve vazodilatör ilaçlar, pulmoner vazodilatörler kullanılır, infüzyon sıvısı artırılır. Bazı durumlarda yeniden KPB ile perfüzyona dönülmesi gerekebilir.

KARDİOVASKÜLER CERRAHİ VE BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda perioperatif gelişen böbrek yetmezliği ve bu hastalara yaklaşım halen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Perioperatif akut böbrek yetmezliği ciddi bir komplikasyondur ve olması halinde mevcut morbiditeyi tek başına mortaliteye dönüştürebilir. Böbrek yetmezliği açısından yüksek riskle cerrahi yapılan hasta gruplarında genellikle beraberinde seyreden gastrointestinal kanamalar, sepsis ve santral sinir sistemi disfonksiyonu mortaliteyi belirgin şekilde artırır.

Akut böbrek yetmezliğini (ABY) önlemek için hassas kompensatuar mekanizmaları bilmek ve dengelerdeki değişikliği erken tanımak esastır. Teorik olarak, iskemik renal yetmezliğini önlemede seçilecek yaklaşım; böbrek kan akımı ve oksijen taşıma miktarı ile oksijen ihtiyacını içeren dengeyi korumak olmalıdır. Yeterli kardiyak debi ve bunun böbreğe uygun dağılımı renal vasküler rezistansın sistemik vasküler rezistansa oranına bağlıdır. Renal arter rezistansı ve kan akımı hidrostatik, mekanik ve nörohümorale, iç içe geçmiş sistemlerin bir arada çalışmasının bir ürünüdür.

Kardiyovasküler cerrahi sonrası böbrek yetmezliği çeşitli serilerde %2-20 kadardır (6). Akut böbrek yetmezliği sonrası mortalite %20-50’dir. Ayrıca böbrek yetmezliği yoğun

bakımda uzun yatış, diyaliz ve sebep olduğu diğer morbiditeler ile çok yüksek maddi kayba da sebebiyet vermektedir.

Kardiyak cerrahi sırasında kardiyopulmoner bypass ve aortanın klemplenmesi böbrek fonksiyonlarını etkileyen ana faktörlerdir. Ek olarak yaş, renal disfonksiyon, toksik ilaç kullanımı, diğer sistemik hastalıklar ve kardiyak patoloji de önemli faktörlerdir.

Kardiyopulmoner bypass benzersiz bir fizyolojik stres olup birçok hemodinamik, hormonal ve farmakolojik sonuçları böbrek üzerinde incelenmiştir. Hipotermik KPB sırasında efektif renal plazma akımı yükselir ve normoterminin oluşması ile bazal değerine döner. Glomerüler filtrasyon hızı cerrahiden önce ve sonra normal iken normotermik KPB fazında düşük bulunmuştur. Filtrasyon fraksiyonu da düşüktür. Bu KPB esnasında oluşan vazokonstriksiyona bağlanmaktadır (6). Tübüler disfonksiyon ve üriner elektrolit seviyelerinde fark olmaması araştırmacıları KPB esnasında ciddi renal disfonksiyon olmadığı kanaatine ulaştırmıştır. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif dönemde normal renal fonksiyonlu hastalarda KPB sonrası akut böbrek yetmezliği gelişme riski yaklaşık olarak %2'dir. Kardiyopulmoner bypass sırasında atrial natriüretik peptit plazma seviyesi düşer. Kardiyopulmoner bypassda dış renal korteksin kan akımı azalır, intrakortikal ve intramedüller kan akımı artar. Prostatiklinin dış korteks kan akımını arttırarak sodyum diürezisi sağladığı belirlenmiştir (9).

Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan ortalama arteriyel basınçla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu basıncın 50-60 mmHg ya da 80-100 mmHg civarında tutulmasının böbrek fonksiyonları üzerinde fark yaratmadığı ileri sürülmektedir (6). Kardiyopulmoner bypass sırasında esas olan arter basıncının 50 mmHg üzerinde tutulması ve dalgalanma göstermemesidir. Kardiyopulmoner bypassın basıncından çok süresi daha önemlidir. Preoperatif renal disfonksiyon ve KPB sonrası hemodinamik fonksiyonlar kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyonları için en önemli belirleyicilerdir. Birçok araştırmacı pulsatil perfüzyonun idrar çıkışını arttırdığını savunmuştur, bu sayede düşük renal renin salınımı, dış kortikal akımın korunması, renal metabolizmanın normal tutulması ve özellikle uzun perfüzyon periyodlarında iskemik değişikliklerin korunduğunu göstermişlerdir. Ancak pulsatil akımda ortalama arteriyel basınç daha düşüktür. Buna rağmen 2.4 L/dk/m² akım hızı sağlandığında kreatinin klirensinde farklılık saptanmamıştır (10). Günümüzde pulsatil akımın travmatik etkisinin en aza inmesine rağmen diğer perfüzyon tekniklerine üstünlüğü gösterilememiştir. Kardiyopulmoner bypass süresinin 60 dakikanın üzerine çıkması halinde, sodyum ve potasyum ekskresyonu ile kreatinin klirensinin belirgin olarak düştüğünün gösterildiği bir çalışmada, hastaların homojen olmaması KPB'ın esasen preoperatif dehidrate,

klirensi düşük yani böbrek yetmezliğine aday bu hastalarda tetiği çeken mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir (11). Muhtemelen KPB renal hasara neden olmaktadır ancak bu normal renal fonksiyonu bozacak kadar şiddetli değildir. Hipoterminin böbreği kötü yönde etkileyen diğer bir faktör olduğuna inanılmıştır. Hipotermi renal tübül aktivitesini, tüm korteks kan akımını ve oksijen dağılımını azaltır ki bu KPB sırasındaki renal dış korteks iskemisini açıklayabilir. Ancak 28-37°C’de yapılan çalışmalarda, renal fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilememiştir. Normotermik KPB ve hipotermik KPB eşit oranda böbrek fonksiyon değişikliğine sebep olmuştur (12).

Akut böbrek yetmezliği ani olarak gelişen, su ile birlikte nitrojen içeren ve içermeyen diğer atıkların atılımında yetersizlikle sonuçlanan böbrek fonksiyonlarındaki azalmadır. Akut böbrek yetmezliği tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalite yüksek seyretmiştir. Akut böbrek yetmezliğinin en sık oluşma mekanizması akut tübüler nekrozdur. Yüksek ABY gelişme riski olan bir hastaya yüksek riskli bir cerrahi girişim yapılır ve hasta bir veya birden fazla nefrotoksik ajana maruz kalırsa ABY beklenmelidir. Koroner bypass ve aort cerrahisi, karaciğer ve böbrek transplantasyonu ve obstrüktif sarılıklı hastalar riskli gruptandır. Böbreğe en az zararı verecek tekniği seçmek, iskemik zamanı en aza indirmek, renal perfüzyonu sağlayacak optimum hemodinamiyi sağlamak, renal kan akımına müdahale öncesinde, işlem sırasında ve sonrasında farmakolojik ajan kullanımı ve hipotermi; koruyucu cerrahi önlemler arasında sayılabilir (13).

Hastaneye yatan hastalar sıklıkla ABY riskini arttıran nefrotoksik maddelere maruz kalabilirler. Nefrotoksinlere bağlı renal yetmezlikte akut tübüler nekroz en sık görülen lezyondur. Radyokontrast maddeler meduller iskemik ve tübüler hasara sebep olur. Kontrast nefropatisi için diabetes mellitus, renal disfonksiyon ve hipovolemi risk faktörleridir. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar; böbreklerde bölgesel vazokonstriksiyonu engelleyen prostoglandin üretimini azaltan iyi bilinen nefrotoksik ajanlardır. İleri yaş, hipovolemi, son dönem hepatik hastalık, konjestif kalp yetmezliği, sepsis bu tip ilaçlara bağlı ABY’lerde risk faktörleridir. Myoglobin ve hemoglobin kritik cerrahi sonrası ABY sebebidir. Myoglobin en potent nefrotoksindir. Pigment çökmesi tübüler obstrüksiyonun ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasının temel sebebi olarak görülür. Myoglobin nefropatisi majör travma, termal veya elektriksel hasar, arteriyel tıkanma veya kompartman sendromu sonrası ortaya çıkan miyonekroza bağlıdır. Hemoglobürik ABY genellikle KPB sonrası renal hipoperfüzyona yol açan masif hemolize bağlıdır (14).

Hemodinamik olarak yansıyan ABY’nin patofizyolojik özellikleri Miller-Miyers-Moran tarafından üç model olarak tarif edilmiştir (15,16). En hafif ABY formunda belirgin bir

süre renal iskekiye uğrandığı ancak fonksiyonların zaman içinde tamamen normale döndüğü anlaşılr. Diğer modelde böbrekleri ilgilendiren diskret bir durum olmayıp iskemik hasarın daha uzun süre devam ettiğı ve yoğun bakımda uzun süre yatan, kardiyak fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiğı hasta söz konusudur. Burada serum kreatinini haftalardan aylara kadar değışen bir zamanda normale dönebilir ya da dönmez. Son modelde ise ağır bir durum söz konusudur. Serum kreatinini ve kreatinin klirensi normale dönmez ve sonuçta diyaliz ihtiyacı ortaya çıkar. Bu tabloya sepsis ve çoklu-organ yetmezliğı eşlik edebilir.

Akut böbrek yetmezliğı azalmış GFR'ye bağılı olarak gelişen azotemi ve idrar çıkışında azalma olarak tanımlanır. Fakat yoğun bakım izleminde ve postoperatif dönemde renal yetmezliğın bu klasik bulguları yanıltıcı olabilir. Yaygın kalp cerrahisi deneyimleri ABY'nin mortaliteyi artırdığını göstermektedir. Mortalite ABY gelişen hastalarda yaklaşık %63 iken, diğer hastalarda bu oran ortalama %4'dür (6). Daha konservatif ABY tanımlamalarında bu oran daha da yükselir. Postoperatif böbrek fonksiyon bozukluğunun en sık sebebi prerenal hemodinamik yetmezlik ve buna bağılı gelişen ATN olup %75 oranında görülür. Böbrek yetmezliğının diğer nedenleri ise %18 prerenal, %1 ise obstrüksiyona bağılıdır. Sepsiste %50 oranında ATN görülür. Renal arterlerin proksimalinde gerçekleştirilen vasküler cerrahi, intraaortik balon kullanımı ve anjiyografik girişimlere bağılı çıkabilecek ateroembolik olaylar da diğer ABY sebeplerindendir.

Böbrek kardiyak debinin %20'sini alır ve bu insan vücudunda organ ağırlığı göz önüne alındığında en fazla miktardaki kan akımıdır. Çalışmalar göstermiştir ki sürekli 60-80 mmHg altında kalan ortalama arteriyel basınç böbreğin GFR'nin devamlılığını sağlaması için gerekli olan otoregülasyon mekanizmalarını devreye sokmasını engeller. Hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi mikrovasküler hastalıklarda ve yaşlı hastalarda daha yüksek ortalama arteriyel basınç değıerlerinde bile otoregülasyon bozukluğı görülebilir.

Kan akımı açısından zengin olmasına rağmen paradoks olarak böbrek hipoksik hasara karşı çok hassastır. Sağlanan oksijenin çoğı medüller bölgeyle karşılaştırıldığında renal kortekse gider. Hipoksi varlığında idrarın konsantre edilmesi sıkıntı yaratır. Oksijen tüketiminin oksijen dağılımına oranı dış medullada %79'dur, bu kalp ve beyin de dahil olmak üzere vücudun farklı herhangi bir bölgesindeki orandan yüksektir. Hipoksik bir stimulus varlığında ATP'den salınan adenozinin kortikal damarlarda vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Renal medulladan salınan prostaglandinler ve nitrik oksit ise önemli vazodilatör etki yapar.

Akut böbrek yetmezliğinde olan hastaların renal kan akımı %50'ye kadar varan oranlarda azalır. Bu hasarın ana komponentleri tübüler obstrüksiyon, glomeruler filtratın geri

kaçışı ve ilerleyen ve artan tübüloglomerüler geri besleme mekanizmasıyla oluşan hemodinamik instabilitedir. Renal kan akımının azalmasıyla tübüler hücre ölümü başlar ve bu hücreler tübüler obstrüksiyona sebep olur. Bu GFR'deki düşüşün ve bunu takip eden oligürinin sebebidir. Bu olay ve filtratın geri kaçışı peritübüler ödeme yol açar ve tübüler akımını bozup tübül içi hidrostatik basıncı artırarak glomerüler kapiller hidrostatik basınca göre fazla olmasına ve GFR azalmasına sebep olur. Ayrıca proksimal tübüler obstrüksiyon sebebiyle aşırı miktarda solit yükünü maküla densaya taşır, bu da jukstaglomeruler aparattan aşırı miktarda renin salınımına sebep olur. Devam eden ve önüne geçilemeyen hipotansif ve toksik bir atağın sonucu olarak ortaya çıkabilir. Hücresel ATP'nin tamamıyla tükenmesi hücrenin şişmesine, membran bütünlüğünün bozulmasına ve aktif transportun engellenmesine yol açar. Kortikal nekrozun geri dönüşü yoktur.

Böbreğin korunma mekanizmalarını bozan toksik bir atak hipoperfüzyon etkileri ile sinerjik etki gösterir. Radyokontrast ajana bağlı renal yetmezlik patofizyolojisinde vazokonstriksiyon ve direkt tübüler hasara bağlı iskemik parankim hasarı vardır. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kontrast madde hassasiyetini artırır. Endotel kaynaklı nitrik oksitin koruyucu özelliklerinden yoksun kaldıkları için diabetes mellitusa bağlı vasküler hasar gelişen hastalar yüksek risk altındadır. Kontrasta maruz kalan proksimal tübül hücrelerinde vakuolizasyon, interstisyel ödem ve hücre dejenerasyonuna rastlanır.

Oligüri 'az idrar' anlamına gelir. Oligürik akut böbrek yetmezliği 400 ml/günlük (15 ml/saat) idrar çıkarımı olarak tanımlanır. Postoperatif akut renal yetmezlik vakalarının yaklaşık %75'inde oligüri yoktur. Oligürinin kaynağı alındığı şekli ile post-renal, prerenal ya da intrarenal tanımlanmıştır ve bu basit sınıflama tedavi yaklaşımı açısından oldukça kullanışlıdır. Perioperatif dönemde oligüri hipovolemiye fizyolojik bir tepki olarak değerlendirilmelidir. Hipovolemi kesin (akut kanama, ağır ishal, kusma, sıvı kısıtlaması) ya da nisbi (konjestif kalp yetmezliği, sepsis, karaciğer yetmezliği) olabilir. Dehidratasyon, hipovolemi ve hipotansiyon su-tuz tutulumunu ve vazokonstriksiyonu indükler. Renal tübüllerdeki net etki ise su ve sodyumun şiddetli reabsorbsiyonu ile idrar yoğunlaşmasıdır. Prerenal durumda azotemi, yüksek idrar ozmolalitesi ve düşük idrar sodyumlu oligüri vardır. Hipovolemi ağırsa ve nefrotoksik ataklarla birlikte ise ABY oluşabilir (intrarenal oligüri). Perioperatif oligüri sıktır ancak nadiren ABY anlamına gelir. Oligüri intravasküler hipovoleminin bir belirtisi olarak değerlendirilmeli ve aksi ispatlanana kadar prerenal olarak tedavi edilmelidir. İlerleyici renal bozukluğun en güvenilir klinik göstergesi, GFR'nin bir ölçüsü olan kreatinin klirensindeki kademeli düşüştür. Fizyolojik ve geri dönüşlü prerenal sendrom yeterince uzun süren bir iskemik atak halinde belirgin bir ATN'ye dönüşebilir.

Prerenal bir durum aynı zamanda böbrekte nefrotoksik atakları uyarır. Myers ve Moran (16) geçici renal fonksiyonun belirgin akut yetmezlik haline gelmesinde ek atakların rolüne dikkat çekmiştir.

Kardiyopulmoner bypass; hipervolemi, hemodilüsyon, kan transfüzyonları ve kardiyopleji ile renal yönden destek verilmesi gereken durumları içerir. Sıvının osmotik basınç farkı sebebiyle intravasküler yataktan ekstravasküler boşluğa hareketi, KPB sonucu açığa çıkan sistemik inflamatuvar mediatörlere bağlı gelişen kapiller kaçak düşük kardiyak debi ve böbrek yetmezliğinden oluşan mortal döngüye girişi kolaylaştırmaktadır (17). Bu da uzamış ventilatör tedavisi ve yoğun bakımda yatış ve hatta mortalite anlamına gelmektedir.

KARDİYOPULMONER BYPASS VE HEMATOLOJİK SİSTEM

Kanın kardiyopulmoner bypass esnasında sentetik yabancı yüzeylerle teması intrensek ve ekstrensek koagülasyon yollarını aktive eder (Şekil 1). Bunun sonucu oluşan trombin, fibrinojeni fibrine çevirir. İntrensek koagülasyon yolunun aktivasyonu Faktör XII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve Faktör XI'i içerir. Cerrahi yara yüzeyi de ekstrensek koagülasyon yolunu aktive eden güçlü bir trombotik uyarı içerir. Hücre membranları adventisyası ve doku faktörü, kalsiyum ile birlikte Faktör VII'yi aktive ederek ekstrensek koagülasyonu başlatır. Perikardiyal hücreler doku faktörü salgılamazlar. Fakat epikardiyum, yağ dokusu, subkutanöz doku, iskelet kası hücreleri ve büyük damarların adventisyalı doku faktörü salgırlar. Yara yerinden alınan yıkanmış kanın perfüzyon sistemine geri konulması ekstrakorporeal dolaşım içindeki trombin oluşumunu ciddi oranda artırır. Bu güçlü trombotik uyarı yüksek doz heparin ile kontrol edilir. Kalp cerrahisinde APZ trombin formasyonunu ve makroskopik pıhtı oluşumunu baskılayacak yeterli heparin konsantrasyonunu belirlemede pratik bir test olarak geliştirilmiştir. Ekstrakorporeal dolaşımda mikroskopik fibrin embolileri için arteryel filtreler mevcuttur, buna rağmen nadiren mikroskopik embolilerden ciddi nörolojik yaralanmalar meydana gelebilir. Açık kalp cerrahisi sonrasında kanama komplikasyonu gelişimi genellikle yetersiz cerrahi hemostaz, herediter veya trombositopeniye bağlı kanama bozuklukları veya heparin rebounduna bağlıdır (13).

Chargaff ve Olsen heparini bloke ederek antikoagülasyonu ortadan kaldıran bir polipeptid olan protamini 1938'de izole etmişlerdir. Heparin dolaşımdaki antitrombin III'e bağlanır ve trombine bağlanarak onu inaktive etmesini sağlar. Fibrin pıhtı oluşumu, aktive heparin-antitrombin III kompleksi tarafından dolaşımda giderek daha fazla azaltılan trombin seviyesi ile düşürülür. Pıhtılaşma kaskadına ait birçok diğer kofaktör de antitrombin III

tarafından inhibe edilir. Heparin ayrıca trombositlerin adezyonunu da geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Kardiyopulmoner bypass esnasında heparinizasyonun takibinde APZ tetkikine ek olarak trombin zamanı (TZ) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) kullanılabilir. Antitrombin III bir serin proteaz inhibitörüdür ve heparin ile birleştiğinde pıhtılaşmayı birçok basamakta inhibe eder. 1975 yılında Bull ve ark. yaptığı çalışmaya göre KPB sırasında APZ'yi 480 saniyenin üzerine çıkarmak için gerekli heparin dozu 3.5 mg/kg'dır (18). Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı seviyesi 300 saniyenin altına düştüğünde ekstrakorporeal dolaşımda katastrofik pıhtılaşma süreci başlar. Yine KPB sırasında yapılan her 1 mg heparini nötralize etmek için de 1.3 mg protamine gereksinim vardır. Kardiyopulmoner bypass sırasında APZ seviyesi her 20-30 dakikada bir ölçülerek 480 saniyenin üzerinde tutulmalıdır. Protamin heparine bağlanınca heparin antitrombin III ile kompleks oluşturamaz, trombin fonksiyonları ve koagülasyon kaskadı normale döner.

Enoksaparin yaklaşık 4500 daltonluk ortalama molekül ağırlığına sahip yüksek anti-Xa ve düşük anti-IIa veya antitrombin etkisi bulunan bir DMAH'dir. Enoksaparin subkütan enjeksiyonu takiben hızla emilir. Ortalama maksimum plazma anti-Xa aktivitesi enjeksiyondan 3-5 saat sonra gözlenmektedir. Aktivite piki doz ile doğru orantılıdır. Eliminasyonu esas olarak karaciğerde olmaktadır ve yarı ömrü 4-7 saat arasındadır. Aktive trombositler tarafından salınan trombosit faktör IV'ün nötralize edici etkisine daha az duyarlıdır ve bundan dolayı yarı ömrü uzundur. Enoksaparin endotelyumdan doku plazminojen aktivatörünün salgılanmasını kolaylaştırır ve böylelikle fibrinolitik etki gösterir. Güçlü antitrombotik etkiye sahiptir. Enoksaparin uygulaması trombosit sayısını önemli ölçüde etkilemez, bu nedenle profilaktik dozda uygulandığında standart heparin ile karşılaştırıldığında kanama süresini uzatmaz. Açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalardan bir kısmı sol ana koroner arterde ciddi stenoz ve kararsız angina nedeni ile kullandıkları DMAH etkisi altında operasyona alındılar. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ile bu hastalarda perioperatif akut koroner olay gelişiminin önlenmesi amaçlanmıştır.

Kardiyopulmoner bypassın hematolojik sistem üzerine yarattığı en önemli etki hemolizdir. Hemolizde eritrosit membranları parçalanır, serbest plazma hemoglobini ve hücre içi potasyumunu artar. Hemoliz hatlardan geçerken kanın maruz kaldığı travma ve perikard bölgesinden plazminojen içeren kanın aspire edilmesi ile oluşur. Fakat negatif aspirasyona bağlı hemoliz daha etkilidir. Hatlardaki akımın fizyolojik laminer akım şeklinde olması hemolizi azaltır. Hücresel travmayı önlemek için pompa başlarının ayarlarının iyi yapılması gerekmektedir. Pompa başları çok sıkıştırılırsa mekanik travma; pompa başları gevşek kalırsa

türbülans nedeniyle yine hemoliz artar. Özellikle prime sıvısına kan konulacaksa bunun filtreden geçirilmesi hemolize neden olur.

Heparine rağmen KPB sırasında koagülasyon mekanizması da aktive olur. Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın yabancı yüzeyle teması intrinsek koagülasyon mekanizmasını harekete geçirirken; cerrahi işlem ekstresek yolu harekete geçirir. Böylece KPB sonunda tüketim, hemodilüsyon, pompa devrelerinde birikim ve denatürasyondan dolayı koagülasyon faktörlerinde bir miktar azalma olur. Pıhtılaşma faktörlerinin aşırı miktarda harcanıp tüketim koagülapatisinin görüldüğü dissemine intravasküler koagülasyon (DİK); KPB'ın çok nadir bir komplikasyonudur. Kanın şekilli elemanlarından trombositler de eritrositler gibi aynı nedenlerle etkilenecek sayılarında azalma ve fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir. Hipotermi, kompleman aktivasyonu ve serotonin gibi maddeler trombositleri aktive eder. Aktive trombositlerden güçlü bir vazokonstriktör ajan ve trombosit agonisti olan tromboksan A₂ (TxA₂) salınır. Tromboksan A₂ trombosit hemostazında ve sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynar. Uzun süren KPB, antitrombosit ilaç ve Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri alanlarda trombositlerdeki bozukluk daha fazladır (19). Trombositlerin adezyon, agregasyon özellikleri ve hemodilüsyon sayesinde azalan trombosit sayısı ve parçalanmaları ile ortaya çıkan granüller uzamış kanamalara neden olabilir. Kanama zamanındaki bu uzama yaklaşık 4-12 saatte normale döner. Kardiyopulmoner bypassdaki trombosit sayısındaki azalma ise yaklaşık %30-50 kadardır. Eğer kanama için risk faktörü oluşturacaksa trombosit verilir. Kanama yoksa trombositler tehlikeli sınıra gelmedikçe (30.000/mm³) trombosit verilmesine gerek yoktur. Kardiyopulmoner bypass sonrası kanama devam ediyor ve trombosit disfonksiyonu düşünülüyorsa daha yüksek trombosit değerlerinde de trombosit süspansiyonu verilebilir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında fibrinolitik sistem de aktive olur. Trombin ile stimule olan endotelial hücrelerde doku plazminojen aktivatörü (tPA) meydana gelir. Bu da plazminojeni plazmine çevirerek fibrini parçalar. Postoperatif kanamalarda bu fibrinolitik aktivasyonun da rolü vardır.

Kardiyopulmoner bypassda hemodilüsyona bağlı olarak önce bir lökosit sayısında azalma ve sonrasında da orta derecede bir artış görülür. Kompleman (C) 5a, C5b, kallikrein, IL-1, Faktör XIIa KPB sırasında nötrofilleri aktive eder. Nötrofiller de elastaz, miyeloperoksidaz, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit gibi bir çok enzim ve sitotoksik ürün salgılar. Bu maddeler kapiller permeabilite ve interstisyel ödemde artışa neden olur (6).

Monositlerin KPB'da aktivasyonu diğer kan elemanlarından daha yavaştır. Kompleman sistemi, interlökinler (IL), endotoksin ve biyomateriyaller monosit

aktivasyonunda rol oynar (6). Monositler trombositlerle konjugatlar oluştururlar. Ayrıca monositlerden IL-8, IL-6 gibi sitokinler oluşur. Kardiyopulmoner bypass ile monositlerin antijen sunma, interlökin sentezleme ve mitojenik yanıtı da azalır.

Kardiyopulmoner bypass ile total lenfosit ve spesifik alt grupları azalır. Bu azalma KPB sonrasındaki ilk haftaya kadar görülebilir. Kardiyopulmoner bypass ile lenfosit sitokin ve immünglobulinlerde oluşan değişiklik, lökosit fagositozunun azalması postoperatif enfeksiyonlara yatkınlığı arttırır. Endotelial hücreler kan viskozitesinde, damar tonüsünün sağlanması rol oynayan fakat dolaşımda bulunmayan hücrelerdir. Bu hücrelerden prostasiklin, trombomodulin, protein S, heparan sülfat salgılanır. Ayrıca bu endotel hücrelerinden nitrik oksit ve endotelin-I gibi vazoaktif maddeler ile tPA salgılanır. Prostrasiklin konsantrasyonu KPB başlangıcında artış gösterir, sonlarına doğru azalır. Endotelindeki artış ise bypass sonlandırılmasından saatler sonra görülür.

APROTİNİN, TRANEKSAMİK ASİT VE AMİNOKAPROİK ASİT

Açık kalp cerrahisinde kan kayıplarını azaltmak için birçok sebep vardır. Bu sebeplerin en önemlileri kan transfüzyonu sonrasında viral patojenlerin bulaşması, maliyet artışı, postoperatif bakteriyel enfeksiyon riskinde artış ve metabolik yan etkilerdir. Son yıllarda gelişmiş kan testleri ile homolog donörlerden kan kaynaklı patojenlerin geçiş riski önemli oranlarda düşürülmüştür. Hepatit B ve Hepatit C için risk sırası ile 1/63 000 ve 1/103 000, HIV için risk 1/493 000'dir. Bu çok ciddi ve korkutucu transfüzyonla geçen viral hastalıkların %88'ini Hepatit B ve Hepatit C virüsleri oluşturur. Kısa süre içinde çok miktarda kan transfüzyonu, yüksek oranda kan uygunsuzluğu, azalmış organ fonksiyonları, allerjik reaksiyonlar, mikroembolizasyon ve sitrat toksisitesine sebep olabilir. Nadiren majör hemolitik transfüzyon reaksiyonu denilen ve DİK, hipotansiyon ve renal yetmezlik ile karakterize klinik tablo meydana gelebilir. Eritrositlere karşı oluşan minör antikorlar genellikle sarılık ile sonuçlanan karaciğer, dalak ve böbreklerde aglütinasyon ve hemolize neden olurlar. Allerjik reaksiyonlar, döküntü, ürtiker ve eritem yaparlar. Bunların yanında banka kanında giderek artan oranda parçalanmış eritrositler, sferositler, trombosit agregatları, dejenere lökositler, fibrin ve mikropartiküller birikir. Bunların çoğu 170 mikron çaplı porları olan standart kan filtreleri ile uzaklaştırılmaz. Sitrat-fosfat-dekstroz tamponu ile korunan kanda eritrositler giderek parçalanır ve ekstraselüler potasyum ve amonyum iyonları artar. Hematokrit oranının yaklaşık %70 olduğu eritrosit süspansiyonları bu açıdan daha az risklidir. Açık kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı olabilir.

Bununla birlikte artan maliyetler ve belirtilen riskler nedeni ile transfüzyon oranı mümkün olduğunca azaltılmalıdır (18).

Kanama ve kan transfüzyonu açık kalp cerrahisinin önemli riskleridir. Koagülasyon için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Bunlar arasında en sıklıkla kullanılanlar aprotinin, epsilon aminokaproik asit (EACA) ve traneksamik asittir (TA).

Aprotinin 1930'ların başında Kraut ve ark. tarafından bulunmuştur ve Kunitz ve Northrop tarafından 1936 yılında bir tripsin-kallikrein inhibitörü olarak tanımlanmıştır. İnsan tripsinini, plazminini ve plazma ve doku kallikreinini enzimin aktif serin kısmına bağlanan reversibl enzim inhibitör kompleksleri oluşturarak inhibe eder. Aprotininin açık kalp cerrahisinde uygulanmasının kanamayı ve kan transfüzyonlarını azalttığını göstermelerinden sonra bu ilaca ilgi artmıştır (19).

Aprotinin molekül ağırlığı 6512 dalton olan sığır akciğerinden elde edilen, proteinaz inhibe edici özelliği olan ve 58 aminoasitten oluşan doğal bir polipeptiddir. İlk olarak 1953 yılında akut pankreatitin tedavisinde kullanılmıştır. Reversibl enzim inhibitör kompleksleri oluşturarak insan tripsini, plazmini, plazma kallikreini ve doku kallikreini üzerinde inhibitör etki yapar (20-23). Aprotinin böbreklerde metabolize edilir. Aprotininin iki fazlı eliminasyonu vardır; birincisinde yarı ömrü yaklaşık 45 dakika, diğerinde ise yedi saattir. İlk yarı ömrü aprotininin ekstraselüler kompartmanda dağılımı ile, ikinci yarı ömrü ise böbrekler ve kıkırdakta birikmesi ile gerçekleşir. Aprotinin vücutta böbreklerde ve daha az oranda da kıkırdak dokusunda birikir. Akümüasyon, proksimal tübüllerin epitel hücrelerinin fırçası kenarlarına bağlanmasına ve bu hücrelerin fagolizozomlarında birikmesine bağlıdır (20). Klinik çalışmalarda, aprotininle serum kreatininde geçici yükselmeler görülmüş, nadiren yüksek dozlarda reversibl böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (21,23). Aprotinin uygulandığında aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. Bir proteaz inhibitörü olan aprotinin kullanımı açık kalp cerrahisinde intraoperatif ve postoperatif kanamayı ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır (3,18,19,21-23). Amerikan Gıda ve İlaç Uygulamaları Dairesi tarafından açık kalp cerrahisinde hemostatik amaçlı kullanılabilme ruhsatı olan tek ajan aprotinindir (24).

Kallikrein ve plazmin KPB sonrası inflamatuvar yanıtın önemli komponentleridir. Faktör XII'nin bypass devrelerinde kontakt faz aktivasyonu sonucu prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen varlığında kallikrein üretimi ile sonuçlanır. Kallikrein, faktör XII aktivasyonunu hızlandırır ve intrensek koagülasyon kaskadını çalıştırır. Kallikrein güçlü bir inflamatuvar olan bradikinin sentezini artırır, kompleman sistemini aktive eder, plazminojeni

plazmine çevirir ve fibrinolizi artırır (19,25). Aprotinin kallikreinin aktivasyonunu bloke ederek pıhtılaşma sürecinin en başında ve plazmini bloke ederek etki eder.

Avrupa'daki ilk aprotinin kullanımı 1987 yılında Royston ve ark. tarafından bildirilen redo koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda yüksek doz aprotininin kanamaya ve kan transfüzyonuna olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmadır. Bu çalışmada 280 mg aprotinin anestezi indüksiyonu sonrasında yükleme dozu olarak, 280 mg pompa prime sıvısına eklenip, 70 mg/saat operasyon sırasında intravenöz infüzyon uygulanarak yapılmıştır. Bu protokol Hammersmith protokolü olarak da bilinir (26).

Aprotininin renal dokuya yüksek afinitesi vardır ve glomerular filtrasyonla dolaşımdan atılır. Uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra %80-90'ı böbreklerde proksimal tübüler hücrelerde aktif protein olarak vücuttan atılmadan önce birikir. Bu metabolik özelliğinden dolayı böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olabileceği öngörülmüştür (27). Aprotininin yüksek maliyeti ve yan etki spektrumu nedeni ile düşük dozda kullanıma olan ilgi özellikle son yıllarda giderek artmıştır.

Diğer farmakolojik hemostatik ajanlar EACA ve traneksamik asittir. Epsilon aminokaproik asit ilk olarak 1959'da kullanılmıştır, TA'nın antifibrinolitik etkisi ise 1964'de bulunmuştur. Her ikisi de sentetik antifibrinolitiklerdir ve benzer farmakolojik özellikler gösterirler. Plazminojen ve plazmin ile geri dönüşümlü kompleksler oluştururlar. Plazminojenin lizin bağlanma alanı EACA veya TA ile birleşirse plazminojenin yeri değişir ve böylece aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek fibrin yüzeyden uzaklaşır. Plazminojenin fibrine bağlanmasının bloke olması ile plazminojenin aktivasyonu da önlenir ve fibrinoliz bloke edilmiş olur. Halbuki aprotinin irreversibl olarak bağlandığı aktif plazmin enzimini inhibe etmektedir. Epsilon amino-kaproik asit ve traneksamik asitin her ikisi de normal fibrin pıhtının yıkımını önlerler, fakat pıhtılaşma oluşana kadar bu ajanlar etkisizdir. Epsilon amino-kaproik asit ve traneksamik asitin kallikrein aktivitesini inhibe edici etkisi yoktur. Dolayısı ile aprotinin gibi genel antiproteolitik aktiviteleri de yoktur. Traneksamik asitin EACA'dan en önemli farkı on kat daha kuvvetli bir antifibrinolitik olmasıdır. Her iki ilaç da hemostatik amaçlı olarak açık kalp cerrahisinde kullanılmaktadırlar.

AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI KANAMA

Açık kalp ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık %3'üne erken dönemde kanama veya kardiyak tamponad nedeniyle reeksplorasyon uygulanmaktadır. Ameliyatın kısa sürmesi, teknolojinin ilerlemesi ile daha az travmatik oksijenatör ve ekstrakorporal dolaşım hatları,

hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında hemorajik diyatez açısından iyi incelenmesi ve otolog kan transfüzyonu gibi gelişmelerle hemorajiye bağlı reeksplorasyon oranlarında azalma olmuştur.

Bazı cerrahlara göre açık kalp ameliyatlarından sonra 10 ml/kg/saat'den fazla kanama olması veya 3 saat arka arkaya 5 ml/kg/saat kanama olması reeksplorasyon için endikasyondur. Bazı otörlere göre ise bu oran 100 ml/saattir. Açık kalp ameliyatlarından sonra 800-1200 ml/24 saatlik kanama normal sınırlar olarak kabul edilebilir. Postoperatif dönemde 5 ml/kg/saat düzeylerinde sebat eden kanama durumunda kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrinojen yıkım ürünleri, trombosit sayısı ve aktive koagülasyon zamanı bakılmalıdır. Bu arada yapılan heparin dozu APZ tekrarı ile gözden geçirilerek hastanın ek protamin ihtiyacının olup olmadığı araştırılmalıdır. Bazı vakalarda ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanması kanamayı durdurabilmektedir. Ameliyattan sonra ılımlı kanamanın devam ettiği olgularda kanama durana kadar PEEP'in her beş dakikada 2.5 cm H₂O arttırılması denenebilir (28). Ancak PEEP değeri 20 cmH₂O'dan daha fazla arttırılmamalıdır. Kanama kontrol altına alındığında PEEP 2 veya 3 saat kadar bu değerde tutulur ve daha sonrasında 1-2 saat içinde yavaş yavaş normal seviyeye düşürülür. Ekspiryum sonu pozitif basınç uygulaması ile akciğerler kanama alanlarında basınç oluşturur ve sıklıkla venöz kanamaların durmasını sağlar. Ancak masif kanamalarda PEEP uygulamasının yeri yoktur.

Fibrinoliz (primer fibrinojenoliziz) açık kalp ameliyatlarından sonra görülen nadir bir durumdur. Persistan fibrinoliz, fibrin yıkım ürünlerindeki yükselme ve öglobulin liziz zamanındaki kısalma ile saptanır. Böyle bir durumda TDP infüzyonu kullanılması uygundur. Epsilon-aminokapriok asit fibrinolizisin inhibitörüdür ve çok nadir durumlarda kullanılması gerekir.

Kardiyopulmoner bypassı takiben nadiren izole pıhtılaşma faktörü eksikliği oluşur. Genellikle faktör V ve VIII'in eksikliği ile karşılaşılır. Bu durum saptandığında hastaya taze donmuş plazma (TDP) infüzyonu yapılmalıdır.

Dissemine intravasküler koagülasyon trombosit sayısında ve fibrinojende ani düşüş ile karakterizedir. Fibrin yıkım ürünlerinde belirgin artış mevcuttur. Genellikle kardiyopulmoner bypass dışında bakteriyel endokardit gibi altta yatan başka bir sebep mevcuttur. Sepsisin mevcut olduğu durumlarda enfeksiyonun kontrolü öncelikli olmalıdır. Aneminin mevcut olduğu durumlarda taze donör kanı verilmelidir. Kanamanın devam ettiği olgularda TDP, trombosit süspansiyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin transfüzyonu yapılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Ek 1) ve Sağlık Bakanlığı Merkezi Etik Kurulu (Ek 2) onayları alındı. Trakya Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde elektif primer koroner bypass operasyonu uygulanan toplam 60 hasta yazılı onayları alınarak çalışmaya alındı. Renal fonksiyon bozukluğu olan ve anemisi, trombositopenisi veya kanama diyatezi olan hastalar, son altı ay içinde aprotinine maruz kalmış hastalar, koroner bypass cerrahisine ek kardiyak prosedür uygulanan hastalar, redo koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalar ve acil operasyona alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalarda operasyondan en az yedi gün önce aldıkları antiagregan (asetil salisilik asid, klopidoğrel) kesildi. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalardan bir kısmı (n=40) sol ana koroner arterde ciddi stenoz veya kararsız angina nedeni ile preoperatif dönemde kullanılan DMAH etkisi altında operasyona alındı.

CERRAHİ TEKNİK

Hastalara operasyon öncesi premedikasyonda 10 mg morfin hidroklorür (Galen, İstanbul, TÜRKİYE) ve 10 mg diazepam (Deva, İstanbul, TÜRKİYE) intramusküler olarak verildi. Daha sonra anestezinin devamı fentanil sitrat (Fentanyl, Abbot, North Chicago, ABD) saatte 0,5 mg ve panküronyum (Pavulon, Organon, İstanbul, TÜRKİYE) saatte 2 mg dozlarında intravenöz yoldan verilerek elde edildi. İnternal juguler ven yoluyla pulmoner artere termodilüsyon kateteri yerleştirildi (7.5 F Opticath, Abbot, North Chicago, IL, ABD).

Median sternotomi sonrasında sol internal torasik arter (İTA) pedikülü ile hazırlandıktan sonra asendan aorta ve sağ atrial kanülasyon yapıldı. Kardiyopulmoner bypassda roller pompa (Stöckert, Münih, ALMANYA), membran oksijenatör (D 708 Simplex Adult Fiber Oxygenator, Dideco, Mirandola, İTALYA) ve normotermi kullanıldı. Aşırı duyarlılık ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle uygulamadan 10 dakika önce 1 ml (10 000 kiü) aprotinin test dozu olarak intravenöz uygulandı. Test dozu sorunsuz uygulandıktan sonra ilaç pompa prime sıvısına eklendi. Preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanan toplam 20 hastada pompa prime sıvısına 1 flakon Trasyol (500 000 kiü aprotinin; Bayer HealthCare AG, ALMANYA) eklendi. Antikoagülasyon 300 ünite/kg dozunda kullanılan heparin (Nevparin Mustafa Nevzat, İstanbul, TÜRKİYE) ile elde edildi. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ile antikoagülasyon takip edildi. Ölçümler Hemochron 801 marka cihazla yapıldı. Antikoagülasyonun devamı, APZ değeri 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde, gerekli olduğunda ek dozlarda heparin verilerek sağlandı. Kardiyopulmoner bypass sırasında perfüzyon hızı dakikada 2.4 L/m²/dk ve üzerinde olacak şekilde pulsatil olmayan akımla sağlandı. Kanülasyonlar sonrası önce parsiyel bypassa geçildi. Asendan aortanın klemplenmesi sonrası hiperkalemik kan kardiyoplejisinin antegrad verilmesiyle kardiyak arrest sağlanarak total bypass sağlandı. 20 dakikalık aralarla kan kardiyoplejisi verildi. Kan kardiyoplejisi 20 dakikalık aralıklarla tekrarlandı. Distal anastomozlar sonrası aortadaki klemp kaldırılarak parsiyel bypassa geçildi. Proksimal anastomozlar aortaya yan (side) klemp konularak yapıldı. Kardiyopulmoner bypassdan çıkılmasını takiben heparinin nötralizasyonu 1:1-1.3 oranında protamin hidroklorür (Protamine ICN, Onko, İstanbul, TÜRKİYE) ile yapıldı (29-33).

Mediastene iki adet silikon kaplı ve toraksa bir adet lateks drenlerin konulması ve standart kanama kontrolünü takiben operasyona son verildi. Bu drenler drenaj miktarı 100 ml/gün değerinin altına indiğinde çekildi. Bu çalışmamızda standart cerrahi tekniklerde hiçbir değişiklik yapılmadı.

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Elektif primer koroner bypass cerrahisi uygulanan preoperatif dönemde renal problemi olmayan toplam 60 gönüllü hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1

Preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanmayan ve pompa prime sıvısına aprotinin eklenmeyen hastalar (kontrol grubu) (n=20)

Grup 2

Preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanan ve pompa prime sıvısına aprotinin eklenmeyen hastalar (n=20)

Grup 3

Preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanan ve pompa prime sıvısına 70 mg aprotinin eklenen hastalar (n=20)

Hastaların preoperatif karakteristik verilerine ek olarak üre, kreatinin ve tam kan sayımı tetkikleri kaydedildi. Tüm hastalara risk değerlendirmesi amacı ile EuroSCORE puanı hesaplandı (Tablo 1). Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan skorum sistemlerinden biri olan EuroSCORE sistemi 8 Avrupa ülkesindeki 128 hastanede yaklaşık 20 000 ardışık hastada 97 risk faktörünün değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Ülkemizde de bu sistem kullanılmış ve geçerliliği çeşitli yayınlarla gösterilmiştir (34,35).

Operasyon ile ilgili verilerden kardiyopulmoner bypass zamanı (dakika), kros klemp zamanı (dakika), bazal ve protamin sonu APZ (saniye) değerleri, operasyonda kullanılan toplam heparin (mg) ve protamin (mg) miktarları kaydedildi. Yoğun bakıma alınan hastaların entübasyon süreleri (saat), yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri (saat), aşırı kanama nedeni ile revizyona alınan hastalar ve kanama etiyolojileri kaydedildi. Postoperatif ilk 6 saat, ilk 12 saat, 24 saat ve total drenaj miktarları (mililitre), postoperatif kullanılan toplam kan ve taze donmuş plazma miktarları (ünite) karşılaştırıldı. Hasta postoperatif yoğun bakıma ilk geldiğinde, birinci günde ve beşinci günde üre, kreatinin ve trombosit sayısı için tam kan sayımı tetkikleri gönderildi. Bunlar merkez laboratuvarında rutin tekniklerle çalışıldı. Hastalarda operasyon bitiminden hemen sonra ve 24 saat sonra Hematoloji laboratuvarında d-dimer ve fibrinojen düzeyleri çalışıldı. D-dimer seviyesi belirlemek için STA-Liatest D-di kitleri (Diagnostica Stago, FRANSA) ve fibrinojen seviyesi belirlemek için STA-fibrinojen kitleri (Diagnostica Stago, FRANSA) kullanılarak nefolometrik teknik ile ölçümler yapıldı. Hastalar bu tetkikler ve veriler eşliğinde 3 grupta sınıflandırılarak sonuçları istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı.

Tablo 1. EuroSCORE risk stratifikasyon modelinde puanlama yöntemi

Yaş (60 yaş üzerindeki her 5 yıl için)	1 puan
Cinsiyet (Kadın)	1 puan
Kronik akciğer hastalığı Steroid kullanımı Bronkodilatör kullanımı	1 puan
Ekstrakardiyak arteriopati Kladikasyo Karotis arterde %50'den fazla darlık Geçirilmiş veya planlanan girişim	2 puan
Nörolojik disfonksiyon	2 puan
Geçirilmiş kardiyak cerrahi girişim (Perikardın açılmasını gerektiren)	3 puan
Serum kreatinin seviyesi Preoperatif > 2,2 mg/dL (>200 µmol/L)	2 puan
Aktif endokardit (Cerrahi anında antibiyoterapi alıyorsa)	3 puan
Kritik postoperatif durum VT veya VF Ani ölüm Preoperatif kardiyak masaj Preoperatif ventilatöre bağlanma Preoperatif inotropik destek Preoperatif intraaortik balon kullanılan Preoperatif akut renal yetmezlik	3 puan
Stabil olmayan angina pectoris (Operasyona ulaşınca kadar intravenöz nitrat alanlar)	2 puan
Sol ventrikül disfonksiyonu	
EF % 30-50	1 puan
EF < % 30	3 puan
Yeni myokard enfarktüsü (< 90 gün)	2 puan
Pulmoner hipertansiyon (> 60 mmHg)	2 puan
Bir sonraki iş gününe kalmayacak aciller	2 puan
KABG + diğer girişimler	2 puan
Torakal aorta cerrahisi	3 puan
Postinfarkt septal rüptür	4 puan

VF: Ventriküler Fibrilasyon, **VT:** Ventriküler Taşikardi, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **KABG:** Koroner Arter Bypass Graft.

Postoperatif dönemde aşırı drenajı olan hastalara öncelikle operasyonu yapan cerrahın da görüşü alınarak acil reeksplorasyon uygulandı. Reeksplorasyon kararı alırken başta Kirklin ve Barratt-Boyes tarafından önerilen protokol gereği şu kriterler göz önüne alındı (36-40).

- Erişkin hastalarda ilk saatte 500 ml ve üzerinde, ilk iki saatte 800 ml ve üzerinde, ilk üç saatte 900 ml ve üzerinde, ilk dört saatte 1000 ml ve üzerinde, ilk beş saatte 1200 ml'nin üzerinde kanama,

- b. Ani kanama veya kanamaya bağlı akut tamponad gelişen hastalar.

Tüm hastalara postoperatif erken dönemde YBÜ'nde düzenli kan gazı, elektrolit, hemoglobin ve hematokrit takibi yapıldı. Kan transfüzyonu için hemoglobin 8 gr/dl sınır kabul edildi. Platelet ve taze donmuş plazma hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi esnasında hemodinamik seyri ve cerrahın görüşü doğrultusunda verildi. Hiçbir hastaya kriyopresipitat transfüzyonu yapılmadı.

Yüksek doz aprotinin kullanımının orta derecede hipotermi uygulanan hastalarda primer koroner bypass cerrahisi sonrasında kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, normotermide primer elektif izole koroner bypass operasyonu yapılacak hastalarda düşük doz aprotinin (70 mg) kullanarak postoperatif drenaj ve renal fonksiyonlar üzerine etkisini inceledik. Araştırma toplam 60 hastayı kapsadı. Bu amaçla kardiyopulmoner bypass pompası ile primer koroner bypass operasyonu yapılacak hastaların bir kısmının pompa prime sıvısına 70 mg aprotinin eklendi, diğerleri ise standart prime solüsyonu ile operasyona alındı. Uygulanan cerrahi teknikte herhangi bir yenilik ve değişiklik yapılmadı ve rutin operasyon yöntemleri kullanıldı. Hastaların tamamına SV ve İTA greftleri kullanılarak revaskülarizasyon uygulandı.

Tüm hastalar entübe halde YBÜ'ne alındılar ve mekanik ventilatöre bağlandılar. Ekstübasyon için hastanın hemodinamik parametrelerine ek olarak kas gücü, vücut ısısı ve toplam drenajı göz önüne alındı. Ekstübasyon sonrasında hastaların medikal tedavileri başta hemodinamik parametreleri esas alınarak düzenlendi. Stabil seyreden hastalar servise alındılar. Hastanın yoğun bakım ünitesinden servise alınmasında hastanın vital bulgularına ek olarak cerrahın görüşü de etkili oldu.

Postoperatif yoğun bakım ünitesinde hastalara standart drenaj takibi yapıldı ve böbrek fonksiyonları ile koagülasyon parametreleri kaydedildi, üç gruptaki hastaların sonuçları karşılaştırıldı. Kanama nedeni ile acil reoperasyona alınan ve reoperasyonda cerrahi odak saptanan hastaların verileri analiz sırasında çıkarıldı.

Sonuç olarak, düşük doz aprotinin kullanımının preoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda postoperatif drenajı ve transfüzyon ihtiyacını azaltacağı öngörüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Statistica programı kullanılarak gerçekleştirildi (Lisans No: 52NG V74A 47MC JTE8 V9K6). Sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart sapması şeklinde verildi.

Gruplara ait kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Nonkategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde varyans analiz testi (ANOVA) ve post hoc test olarak da Bonferroni testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Toplam 60 olgu 3 grupta incelendi. Grupların preoperatif ve operatif karakteristik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Grup 1 ve 2’deki hastaların %20’si tip 2 diabetes mellitus (n=4), grup 3’deki hastaların %25’i (n=5) tip 2 diabetes mellitus idi. Grup 1 ve 2’deki hastaların %60’ı hipertansif (n=12), grup 3’deki hastaların %75’i (n=15) hipertansif idi. Grup 2’deki hastaların %60’ı (n=12) sol ana koroner lezyonu nedeni ile, %40’ı (n=8) ise kararsız angina pectoris nedeni ile preoperatif dönemde DMAH kullanmaktaydılar. Grup 3’deki hastaların %55’i (n=11) sol ana koroner lezyonu nedeni ile, %45’i (n=9) ise kararsız angina pectoris nedeni ile preoperatif dönemde DMAH kullanmaktaydılar.

Bu çalışmaya 41 erkek ve 19 kadın; toplam 60 gönüllü hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57.8 ± 10.5 (37-77), ortalama vücut yüzey alanı $1.82 \pm 0.16 \text{ m}^2$, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\%57.2 \pm 8.8$, preoperatif hemoglobin $13.2 \pm 1.3 \text{ gr/dl}$, trombosit sayısı $267\ 000 \pm 93\ 000 /\text{mm}^3$, preoperatif üre ve kreatinin değerleri sırası ile $38.1 \pm 11 \text{ mg/dl}$ ve $1 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ idi. Tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde ortalama KPBZ 100.6 ± 28.9 dakika, KKZ 55.1 ± 18.3 dakika, ortalama distal anastomoz sayısı 3.3 (1-6) idi. Operasyonlarda 60 hastanın 58’inde sol İTA grefti (%96.6) kullanıldı. Sol İTA bu operasyonlarda LAD’ye anastomoz edildi.

Olgular yaş, cinsiyet, VYA açılarından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların preoperatif dönemde ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümleri yapıldı. Her üç grup içindeki hastalar arasında EF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Preoperatif risk değerlendirmesi amacı ile tüm hastalara EuroSCORE puanı hesaplandı.

Hastalar ortalama EuroSCORE değerleri eşliğinde çoğunlukla düşük-orta risk grubunda yer aldılar. Her üç gruptaki hastalar karşılaştırıldığında preoperatif risk değerlendirmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 2 . Grupların preoperatif ve operatif karakteristik zellikleri

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
Yaş (yıl)	55.9 ± 8.7	57.8±12.7	59.6±9.9	> 0.05
Erkek/Kadın	13/7	14/6	14/6	> 0.05
VYA (m²)	1.84±0.16	1.81±0.17	1.80±0.15	> 0.05
EF (%)	58.7±8.2	56±8	56.9±10.2	> 0.05
EUROSCORE	2.9±2.8	3.1±2.2	3.2±1.7	> 0.05
Hemoglobin (gr/dl)	13±1.1	13.3±1.5	13.1±1.4	> 0.05
Trombosit (mm³) x1000	304±105	257±71	240±92	> 0.05
Üre (mg/dl)	36.3±9.1	37.9±13.3	40.2±10.4	> 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.2	1±0.2	1±0.2	> 0.05
Greft sayısı	3±0.9	3.4±0.7	3.5±1	> 0.05
İTA kullanımı	19/20	20/20	19/20	> 0.05
KPBZ (dakika)	94±26	104±32	103±27	> 0.05
KKZ (dakika)	51±14	58±23	55±15	> 0.05

VYA: Vct Yüzey Alanı, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **İTA:** İnternal Torasik Arter, **KKZ:** Kros Klemp Zamanı, **KPBZ :** Kardiyopulmoner Bypass Zamanı, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Bütün hastalardan preoperatif dönemde tam kan sayımı ve geniş biyokimya tetkikleri yapıldı. Bu verilerden hastaların preoperatif hemoglobin, trombosit, üre ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hiçbir hastada preoperatif dönemde anemi veya trombositopeni saptanmadı. Preoperatif dönemde bakılan üre ve kreatinin değerleri tüm hastalarda normal sınırlar içerisinde idi.

Operatif verilerden KPBZ, KKZ, bypass greft sayısı ve İTA kullanımı karşılaştırıldı. Kardiyopulmoner bypass zamanı grup 2 ve grup 3’de grup 1’deki hastalara oranla daha

yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kros klemp zamanı ise grup 2’de daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Grup 2’de 20 hastada da İTA grefti kullanıldı, grup 1 ve grup 3’de 19 hastada İTA grefti kullanıldı. İnternal torasik arter greftinin kullanımında ve aortokoroner bypass yapılacak hedef damarların seçiminde cerrahın görüşü etkili oldu. Gruplar arasında bypass yapılan greft sayısı ve İTA kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Olguların operasyon sırasında kullanılan heparin ve protamin miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bazal APZ değerleri karşılaştırıldığında grup 2 ve grup 3’deki hastaların değerlerinin grup 1’deki hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (sırası ile $p=0.031$ ve $p=0.027$) saptandı. Grup 2 ve grup 3’deki hastaların bazal APZ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında 6. saat APZ değerleri karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), grup 3’de bu değerler grup 1’e oranla istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0.032$). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 2)

Tablo 3 . APZ değerleri ile KPB esnasında kullanılan heparin ve protamin miktarları

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
Heparin (mg)	238±39	225±38	233±28	> 0.05
Protamin (mg)	412±53	405±60	398±36	> 0.05
Bazal APZ (saniye)	108±16	121±12	125±22	< 0.05
6. Saat APZ (saniye)	100±10	108±9	110±11	> 0.05

APZ : Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Hastaların postoperatif mediastinal drenaj miktarları, kullanılan kan ve TDP sayısı ayrıntılı şekilde Tablo 4’de verildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki postoperatif ilk altı saat drenaj miktarları karşılaştırıldığında; grup 2’deki hastaların drenajı, grup 1 ve grup 3’deki hastalarinkine oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (sırası ile $p=0.023$ ve $p=0.002$) saptandı. Grup 1 ve grup 3 arasında ilk altı saat drenaj miktarları karşılaştırıldığında grup 3’deki hastaların ilk altı saat drenaj miktarı daha düşük olmasına rağmen, iki grup arasında

anlamli fark gözlenmedi ($p>0.05$). İlk alti saatteki mediastinal drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında aprotinin kullanan hastaların ortalama 286 ml daha az drenajı oldu, bir başka deyişle drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %52.6 azaldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki postoperatif ilk oniki saat drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında; grup 2'deki hastaların ortalama drenaj miktarının grup 1 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (sırası ile $p=0.013$ ve $p=0.003$) saptandı. Grup 1 ve grup 3 arasında ilk oniki saat drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında; grup 3'deki hastaların ilk oniki saatteki drenaj miktarı daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında anlamli fark saptanmadı ($p>0.05$). İlk oniki saatteki mediastinal drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında aprotinin kullanan hastaların ortalama 378 ml daha az drenajı oldu, bir başka deyişle drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %51 azaldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki postoperatif ilk yirmidört saat drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında; grup 2'deki hastaların ortalama drenajının grup 1 ve grup 3 ile karšılařtırıldıđında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (sırası ile $p=0.007$ ve $p=0.001$) saptandı. Grup 1 ve grup 3 arasında ilk yirmidört saat drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında, grup 3'deki hastaların drenajının daha düşük olmasına rağmen, iki grup arasında anlamli fark saptanmadı ($p>0.05$). İlk yirmidört saatteki mediastinal drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında aprotinin kullanan hastaların ortalama 581 ml daha az drenajı oldu, bir başka deyişle drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %55.4 azaldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki postoperatif total drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında; grup 2'deki hastaların ortalama drenajının grup 1 ve grup 3 ile karšılařtırıldıđında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (sırası ile $p=0.006$ ve $p=0.001$) saptandı. Grup 1 ve grup 3 arasında toplam drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında grup 3'deki hastaların drenajı daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında anlamli fark gözlenmedi ($p>0.05$). Total drenaj miktarlari karšılařtırıldıđında aprotinin kullanan hastaların ortalama 655 ml daha az drenajı oldu, bir başka deyişle total drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %54.3 azaldı (Tablo 4).

Postoperatif erken dönemde grup 2'deki 6 hasta (%30) ve grup 3'deki 1 (%5) hasta aşırı drenaj nedeni ile acil reeksplorasyon amacı ile operasyona alındı. Bunlardan grup 2'deki 6 hastadan 1'inde cerrahi odak saptandı, 5 hastada herhangi bir odak saptanmadı. Grup 3'deki reeksplorasyona alınan hastada cerrahi odak saptandı. Grup 1'deki hiçbir hastaya aşırı drenaj nedeni ile reeksplorasyon uygulanmadı. Gruplar arasında kanama nedeni ile uygulanan

reoperasyon oranları karşılaştırıldığında grup 2’de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde hastalara transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarları ünite olarak karşılaştırıldığında grup 2’deki hastalarda ortalama transfüzyon miktarının grup 1 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (sırası ile $p=0.001$ ve $p=0.001$) saptandı. Grup 1 ve grup 3’deki hastaların verileri karşılaştırıldığında, grup 3’deki hastalara transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarı ünite olarak daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde hastalara transfüze edilen TDP miktarları ünite olarak karşılaştırıldığında; grup 2’deki hastalarda transfüzyon miktarının grup 1 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu (sırası ile $p=0.001$ ve $p=0.001$) saptandı. Grup 1 ve grup 3’deki hastaların verileri karşılaştırıldığında; grup 3’deki hastalara transfüze edilen TDP miktarı ünite olarak daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Postoperatif dönemde yoğun bakım takipleri sırasında grup 1’de bir hastaya (%5) ve grup 3’de 6 (%30) hastaya hiç eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılması gerekmedi. Grup 2’deki tüm hastaların eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı oldu. Postoperatif dönemde grup 1’de 2 hastaya (%10), grup 2’de 1 hastaya (%5) ve grup 3’de 2 (%10) hastada hiç TDP transfüzyonu yapılması ihtiyacı olmadı.

Tablo 4. Postoperatif drenaj miktarları ile kullanılan kan ve kan ürünlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
Postoperatif 0-6 saat drenaj (ml)	323±185	543±293	257±143	> 0.05
Postoperatif 0-12 saat drenaj (ml)	413±235	740±410	362±187	> 0.05
Postoperatif 0-24 saat drenaj (ml)	550±256	1047±607	466±217	> 0.05
Postoperatif total drenaj (ml)	637±283	1205±686	550±228	> 0.05
Postoperatif kullanılan kan (ünite)	1.8±1	3.7±2.3	1.2±1	> 0.05
Postoperatif kullanılan plazma (ünite)	2.6±1.4	3.7±2.2	2.2±1.1	> 0.05

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Olguların postoperatif 0. saat ve 24. saat d-dimer seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Olguların postoperatif 0. saat ve 24. saat fibrinojen seviyeleri karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), grup 3'deki hastaların fibrinojen seviyelerinin grup 2'deki hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile $p=0.032$ ve $p=0.006$). (Tablo 5)

Tablo 5 . Postoperatif 0. saat (0) ve 24. saat (24) D-dimer ve Fibrinojen seviyeleri

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
D-Dimer – 0 (mg/ml)	4.04±2.02	4.55±2.25	3.77±1.79	> 0.05
D-Dimer – 24 (mg/ml)	1.57±0.7	2.04±1.59	1.3±0.58	> 0.05
Fibrinojen – 0 (mg/dl)	239±85	221±54	284±83	> 0.05
Fibrinojen – 24 (mg/dl)	415±67	392±68	457±52	< 0.05

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Hastaların üre ve kreatinin değerleri Tablo 6 ve Tablo 7’de özetlendi. Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat (0), 1. gün (1) ve 5. gün (5) üre ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında her üç grupta preoperatif ve postoperatif 5. gün değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında postoperatif 5. gündeki üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6 . Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat (0), 1. gün (1) ve 5. gün (5) üre, değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
Preoperatif üre	36.3±9.1	37.9±13.3	40.2±10.4	> 0.05
Üre 0	34.8±9.7	37.8±12.6	37.8±9.6	> 0.05
Üre 1	47.8±12.7	47.5±11.6	47.4±10	> 0.05
Üre 5	42.2±17	40.9±19.6	46.3±16	> 0.05

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Tablo 7 . Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat (0), 1. gün (1) ve 5. gün (5) kreatinin, değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
Preoperatif kreatinin	0.9±0.2	1±0.2	1±0.2	> 0.05
Kreatinin 0	1±0.2	1±0.2	1.1±0.2	> 0.05
Kreatinin 1	1.35±0.3	1.3±0.2	1.3±0.2	> 0.05
Kreatinin 5	0.9±0.2	1±0.2	1±0.3	> 0.05

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat (0), 1. gün (1) ve 5. gün (5) trombosit değerleri karşılaştırıldığında her üç grupta preoperatif ve postoperatif 5. gün değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında

postoperatif 5. gündeki trombosit değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 8)

Tablo 8 . Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat (0), 1. gün (1) ve 5. gün (5) trombosit değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	p
Preoperatif Trombosit (x 1000)	304±105	257±71	240±92	>0.05
Trombosit 0 (x 1000)	165±79	125±39	161±71	>0.05
Trombosit 1 (x 1000)	202±72	152±46	197±68	>0.05
Trombosit 5 (x 1000)	220±84	178±66	223±75	>0.05

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Hastalar yoğun bakım ünitesinde standart kriterler göz önüne alınarak, hemodinamik açıdan stabil olduktan ve ideal uyanıklık seviyesi sağlandıktan sonra ekstübe edildiler. Hastaların yoğun bakım ünitesinde entübasyon süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Yoğun bakım ünitesinden servise alınırken her hasta için ayrı ayrı cerrahının görüşü alındı. Hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kalp Damar Cerrahisi servisinde takip edilen hastalar cerrahın görüşü alındıktan sonra medikal tedavileri düzenlenerek taburcu edildiler. Kliniğimizde postoperatif dönemde yatış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların yoğun bakım ünitesinde entübasyon, kalış ve postoperatif dönemde yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)
Entübasyon (saat)	12.8±3.4	13.6±4.4	13.8±4.4
YBÜ kalış süresi (saat)	51±12.7	53.2±13.8	47.1±6.7
Yatış süresi (gün)	9.8±8.3	10.3±5.7	8.7±1.9

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA NO	İSİM	PROTOKOL	YAŞ	CİNS	VYA	DM	HT	EF	EUROSCORE	PREOPERATİF HEMOGLOBİN
1	A.B	211200	61	K	1.79	+	+	54	4	12.8
2	H.K	101389	50	E	2.1	-	+	35	3	13.3
3	A.Ç	21602	55	E	1.67	-	+	69	2	13.9
4	M.G	247464	64	E	1.84	-	+	55	8	12.7
5	M.S	101145	58	K	1.75	-	-	58	1	13.1
6	F.A	252796	60	K	1.92	+	-	62	2	12.7
7	G.Ç	21030	62	K	1.8	-	+	63	2	13.4
8	A.V	250806	52	E	1.86	-	-	57	0	13.9
9	M.E.E	255608	49	E	1.97	-	+	45	12	10.3
10	A.E	254472	56	K	1.73	-	-	59	3	13.3
11	N.T	251254	59	K	1.72	-	+	68	3	12.3
12	İ.B	257573	37	E	2.12	-	+	61	2	14.3
13	S.B	91012	48	E	1.97	-	+	61	0	13.8
14	H.H.Ö	259109	53	E	1.84	+	-	64	0	11.5
15	Ş.E	128536	57	E	1.62	-	-	63	0	14.8
16	A.D	264008	75	E	1.92	-	+	66	3	14
17	N.Y	263227	44	E	1.89	-	-	61	2	13.4
18	R.M	243593	72	E	1.89	-	+	68	4	11.2
19	N.D	266030	53	K	1.42	+	-	55	5	12.7
20	M.K	265836	54	E	2.02	-	+	50	2	14.4
21	Ş.K	247889	52	E	2.23	-	+	69	0	14.6
22	S.D	237084	73	E	1.78	-	+	62	3	12
23	S.D	251875	37	K	1.79	-	-	44	3	14.1
24	M.K	225955	61	E	1.72	-	-	68	3	14.4
25	Ş.D	253029	68	E	1.9	-	+	47	7	14.9
26	N.N	231790	38	E	1.99	-	-	50	1	12.1
27	H.Ö	183631	61	K	1.9	-	+	45	4	11.1
28	M.A.F	260933	50	E	1.95	-	+	57	2	14
29	N.K	174429	43	E	1.78	+	+	63	0	15
30	İ.K	260942	68	K	1.96	+	-	58	2	13.4

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	PREOPERATİF TROMBOSİT	PREOPERATİF ÜRE	PREOPERATİF KREATİNİN	KABG	KPBZ	KKZ	BAZAL APZ	PROTAMİN SONRASI APZ
1	382 000	23	0.7	3	88	39	105	110
2	479 000	20	0.8	3	89	48	108	117
3	308 000	51	1.6	2	78	44	135	113
4	191 000	50	1.2	5	112	57	137	104
5	214 000	34	0.8	4	134	73	105	137
6	306 000	30	0.6	3	75	37	128	130
7	234 000	49	0.9	4	129	53	127	108
8	258 000	34	1	3	88	45	89	97
9	374 000	41	1	2	110	82	108	126
10	192 000	27	1	2	59	33	112	106
11	287 000	27	1	3	85	45	108	123
12	263 000	34	1	1	31	20	96	109
13	229 000	32	1	3	93	44	83	106
14	597 000	50	1	3	94	47	119	110
15	364 000	41	0.8	2	62	45	95	114
16	160 000	42	1.3	3	99	66	121	112
17	321 000	32	1.1	4	100	63	122	104
18	229 000	40	0.7	4	134	61	89	110
19	342 000	39	0.7	3	131	55	83	126
20	366 000	31	1.1	4	106	65	102	119
21	191 000	53	1	4	92	50	109	129
22	291 000	30	0.7	4	94	50	114	122
23	278 000	17	0.9	3	88	47	114	114
24	276 000	26	0.9	3	86	46	141	114
25	223 000	45	1.7	3	110	77	117	120
26	259 000	33	1	3	110	65	132	112
27	274 000	43	1.1	5	140	110	131	117
28	161 000	30	0.8	4	118	62	104	129
29	387 000	29	1	4	208	126	108	124
30	173 000	61	1.6	4	120	73	113	111

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	6. SAAT APZ	HEPARİN	PROTAMİN	ENTÜBASYON SÜRESİ	YBÜ KALIŞ SÜRESİ	REVİZYON	6 SAATLİK DRENAJ	12 SAATLİK DRENAJ
1	111	225	400	6	64	–	50	75
2	115	250	400	14	40	–	100	175
3	100	200	350	16	44	–	250	300
4	93	200	350	17	71	–	500	625
5	92	250	400	16	46	–	125	175
6	112	250	400	11	46	–	300	325
7	93	225	400	16	52	–	400	525
8	94	250	400	9	48	–	225	250
9	97	300	450	16	66	–	225	275
10	88	200	350	15	40	–	375	425
11	118	250	450	13	48	–	275	350
12	88	275	500	11	48	–	825	1050
13	90	275	450	9	48	–	475	675
14	96	250	400	18	46	–	200	300
15	92	175	400	10	48	–	650	800
16	96	250	500	14	44	–	400	575
17	115	225	450	9	38	–	275	350
18	116	275	400	10	46	–	200	250
19	106	150	300	17	91	–	350	450
20	103	300	500	10	46	–	275	325
21	106	300	500	18	92	+	1200	1700
22	129	225	400	11	28	–	275	450
23	99	225	350	17	46	+	825	1250
24	123	200	450	16	48	–	425	525
25	100	250	500	20	52	+	875	1275
26	92	250	400	7	42	–	350	575
27	111	250	450	17	72	+	950	1350
28	92	275	400	14	48	–	775	900
29	123	225	400	7	48	–	250	325
30	96	250	350	17	48	+	475	625

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	24 SAATLİK DRENAJ	TOTAL DRENAJ	KAN	TDP	D-DİMER 1	D-DİMER 2	FİBRİNOJEN 1	FİBRİNOJEN 2	YATIŞ SÜRESİ	POSTOPERATİF 0. GÜN ÜRE
1	225	250	1	2	4.09	1.57	438	410	7	20
2	325	375	1	2	3.99	1.06	267	416	9	25
3	400	450	1	3	4.04	2.08	113	413	8	57
4	800	1100	4	2	4.14	0.97	196	338	7	46
5	275	375	2	1	3.94	2.17	224	375	6	34
6	450	525	1	0	4.02	1.52	438	562	7	23
7	550	600	1	3	4.06	1.62	188	434	7	47
8	550	650	3	0	4.11	1.21	197	444	7	30
9	375	500	3	3	4.02	2.58	350	474	9	34
10	500	550	1	4	3.33	1.75	280	325	6	36
11	400	450	2	2	5.49	2.15	209	380	8	39
12	1225	1300	3	3	0.57	0.58	161	316	8	32
13	850	900	3	4	4.28	0.8	143	366	8	37
14	475	525	1	6	4.05	1.45	222	419	8	42
15	1000	1075	2	5	1.32	1.02	170	404	8	44
16	700	800	3	3	5.5	3	264	368	45	38
17	450	500	0	3	1.88	0.95	233	422	10	19
18	400	475	2	2	4.75	1.99	231	378	9	39
19	700	925	2	3	8.41	1.49	266	512	12	25
20	350	425	1	2	4.83	1.54	202	546	8	30
21	2275	2900	11	7	4.55	2.04	215	357	21	49
22	725	725	3	2	3.5	2.28	252	396	7	38
23	1450	1625	3	4	5.6	1.9	264	410	6	22
24	850	950	2	3	2.83	7.88	167	311	8	34
25	2700	2950	7	9	7.63	1.85	327	363	30	32
26	800	875	3	2	0.72	2.07	294	419	7	22
27	1750	1900	8	7	3.24	1.4	177	275	8	44
28	1075	1200	4	5	5.98	1.24	237	393	9	34
29	525	700	2	2	4.92	0.94	209	419	10	28
30	850	950	3	3	2.45	0.59	175	321	8	67

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	POSTOPERATİF 1. GÜN ÜRE	POSTOPERATİF 5. GÜN ÜRE	POSTOPERATİF 0. GÜN KREATİNİN	POSTOPERATİF 1. GÜN KREATİNİN	POSTOPERATİF 5. GÜN KREATİNİN	POSTOPERATİF 0. GÜN TROMBOSİT	POSTOPERATİF 1. GÜN TROMBOSİT	POSTOPERATİF 5. GÜN TROMBOSİT
1	23	20	1	0.9	0.7	321 000	237 000	264 000
2	46	32	1.2	1.6	1.1	399 000	404 000	297 000
3	76	94	1.9	2.4	1.8	209 000	242 000	288 000
4	59	53	1.2	1.6	0.9	144 000	102 000	85 000
5	51	30	1	1.3	0.7	151 000	152 000	171 000
6	22	22	0.6	0.7	0.5	130 000	145 000	175 000
7	41	65	1.1	1.4	1.1	111 000	190 000	232 000
8	62	58	1.1	1.4	0.9	148 000	222 000	218 000
9	53	36	1	1.5	0.9	149 000	193 000	177 000
10	56	36	1.1	1.6	1	90 000	114 000	126 000
11	61	33	1.1	1.5	0.9	107 000	170 000	207 000
12	46	27	1	1.5	1	137 000	192 000	122 000
13	51	35	1	1.1	0.8	112 000	145 000	154 000
14	53	46	1.1	1.2	1	277 000	270 000	324 000
15	47	32	0.8	1.1	0.8	149 000	218 000	389 000
16	44	56	1.3	1.7	1.4	100 000	124 000	147 000
17	34	36	1	1.1	0.9	182 000	285 000	299 000
18	47	46	0.8	1.2	0.9	98 000	141 000	150 000
19	38	44	0.6	0.8	0.7	145 000	235 000	363 000
20	47	43	1.1	1.4	1.1	159 000	274 000	217 000
21	57	56	1.3	1.6	1.2	92 000	103 000	98 000
22	37	25	0.8	0.9	0.9	138 000	146 000	167 000
23	31	34	1	1	1	159 000	136 000	194 000
24	49	49	1	1.4	0.9	156 000	133 000	108 000
25	43	42	1.3	1.4	1.1	135 000	125 000	198 000
26	33	34	0.8	1.1	1	166 000	206 000	157 000
27	50	41	1.1	1.4	0.9	113 000	140 000	209 000
28	38	39	1.1	1.1	1.1	119 000	177 000	159 000
29	40	34	1	1.3	1	123 000	154 000	214 000
30	64	63	1.6	1.6	1.7	87 000	127 000	87 000

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	İSİM	PROTOKOL	YAŞ	CİNS	VYA	DM	HT	EF	EUROSCORE	PREOPERATİF HEMOGLOBİN
31	C.A	78989	38	E	2.01	+	-	45	3	16,6
32	M.N	166386	57	E	1.52	-	-	59	4	14,1
33	Y.Z.B	265876	71	E	1.98	-	-	60	9	13,6
34	N.S	147873	52	E	1.82	-	+	48	1	15
35	E.A	213533	71	K	1.52	+	+	66	4	11
36	C.K.Ç	264023	44	E	1.82	-	-	53	2	12,7
37	Ş.E	99607	67	K	1.66	-	+	65	4	11,2
38	Y.S	263298	64	E	1.74	-	+	49	2	12,3
39	Y.Ç	266647	67	E	1.57	-	+	55	2	12,3
40	M.S	267472	75	K	1.7	-	+	58	6	13
41	Z.U	158194	69	K	1.62	-	+	70	3	12,8
42	E.K	247541	50	E	1.78	-	+	66	2	15,6
43	A.P	249106	73	K	1.69	-	+	62	6	12
44	İ.A	249468	46	E	1.8	+	+	68	0	13,9
45	R.Y	249317	51	E	1.83	-	+	63	2	13,9
46	C.K	248905	58	E	1.88	+	-	55	2	10
47	E.D	250446	58	K	1.97	+	+	35	6	16,7
48	E.K	250618	50	E	2.17	-	+	46	2	15,1
49	K.Ç	250408	53	E	1.84	-	+	57	4	13,8
50	K.S	252580	71	E	2.02	-	+	72	6	13,2
51	S.T	254205	72	E	1.72	-	-	56	5	12,4
52	Z.K	258749	58	K	1.64	-	+	50	1	12,1
53	H.K	178956	72	E	1.84	+	+	56	4	13,1
54	R.Ş	260122	57	K	1.62	+	+	52	3	12,1
55	N.G	261781	65	K	1.48	-	+	59	5	12,8
56	M.A	248060	61	E	2	-	-	42	3	13,3
57	Y.T	265318	56	E	1.76	-	+	65	2	14
58	T.Ş	259948	77	E	1.82	-	+	65	4	13
59	N.T	267268	51	E	1.78	-	-	40	2	12,3
60	M.K	265174	44	E	1.78	-	-	60	2	14,1

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	PREOPERATİF TROMBOSİT	PREOPERATİF ÜRE	PREOPERATİF KREATİNİN	KABG	KPBZ	KKZ	BAZAL APZ	PROTAMİN SONRASI APZ
31	314 000	23	1	3	85	41	143	115
32	305 000	26	0,9	4	123	47	120	123
33	171 000	45	1,2	4	120	60	136	124
34	228 000	22	0,8	3	93	54	113	123
35	217 000	68	1,3	3	84	45	123	138
36	292 000	42	1,1	2	60	31	133	108
37	291 000	34	1,1	3	76	45	134	123
38	154 000	43	1,2	4	132	66	107	122
39	425 000	49	1	4	92	41	131	113
40	241 000	40	0,7	2	63	38	102	145
41	197 000	41	0,6	3	85	39	119	120
42	321 000	50	0,7	3	82	42	112	118
43	239 000	45	1,3	3	90	46	109	115
44	138 000	31	0,9	2	51	27	123	141
45	244 000	47	1,2	4	83	51	98	129
46	438 000	50	1,2	3	108	55	130	98
47	254 000	50	1,3	4	100	46	135	139
48	189 000	51	1,1	3	122	72	99	117
49	165 000	34	1,1	4	148	76	156	93
50	163 000	44	1,2	3	81	40	132	132
51	364 000	44	1	4	110	61	188	129
52	348 000	58	0,8	4	109	62	114	124
53	172 000	38	1,1	5	120	63	155	126
54	375 000	12	0,8	2	75	38	100	115
55	308 000	34	0,8	4	107	62	140	129
56	282 000	42	1,1	3	85	45	109	113
57	235 000	28	1	6	157	87	121	120
58	163 000	34	1	3	129	70	122	126
59	249 000	40	1	2	76	53	132	117
60	294 000	31	1	5	143	75	117	116

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	6. SAAT APZ	HEPARİN	PROTAMİN	ENTÜBASYON SÜRESİ	YBÜ KALIŞ SÜRESİ	REVİZYON	6 SAATLİK DRENAJ	12 SAATLİK DRENAJ
31	106	250	550	7	48	–	325	450
32	125	150	300	21	72	+	1000	1250
33	111	250	400	17	52	–	150	175
34	95	200	400	12	48	–	350	525
35	117	150	350	10	46	–	575	775
36	95	200	350	10	48	–	450	575
37	125	250	400	12	54	–	300	450
38	101	200	400	14	48	–	500	575
39	112	200	350	8	52	–	525	675
40	109	200	400	17	72	–	300	375
41	98	200	350	18	48	–	225	325
42	118	225	450	9	50	–	150	300
43	100	200	350	16	44	–	175	225
44	127	250	450	10	46	–	300	375
45	90	225	400	13	46	–	200	300
46	120	225	400	13	48	–	150	225
47	118	250	400	19	68	–	150	200
48	98	300	450	13	44	–	325	550
49	92	250	400	16	48	–	350	450
50	111	270	450	15	48	–	100	125
51	96	200	400	18	48	–	525	800
52	109	200	375	6	46	–	325	400
53	114	250	400	21	46	–	100	150
54	122	250	350	18	44	–	125	150
55	100	175	350	18	28	–	250	350
56	112	240	400	16	48	+	675	800
57	116	225	350	7	48	–	200	350
58	125	225	450	15	46	–	225	325
59	125	250	400	8	48	–	250	350
60	110	250	400	8	50	–	350	500

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	24 SAATLİK DRENAJ	TOTAL DRENAJ	KAN	TDP	D-DİMER 1	D-DİMER 2	FİBRİNOJEN 1	FİBRİNOJEN 2	YATIŞ SÜRESİ	POSTOPERATİF 0. GÜN ÜRE
31	600	900	2	3	2,27	0,97	318	478	8	38
32	1675	1775	4	6	9,68	2,03	172	308	9	27
33	550	825	3	6	5,61	1,95	264	368	10	40
34	750	850	2	4	5,88	2,64	266	591	8	24
35	825	825	2	3	4,42	2,29	204	448	16	52
36	725	900	2	2	2,33	1,54	177	390	8	30
37	775	850	3	2	5,08	1,68	177	413	8	47
38	700	750	4	2	6,69	2,21	129	431	9	55
39	825	1050	2	3	4,56	1,72	213	378	9	51
40	525	600	4	0	3,22	1,75	193	388	8	23
41	350	400	1	2	3,57	1,3	251	431	6	29
42	375	400	0	2	3,97	2,4	142	486	8	46
43	250	250	1	2	4,87	0,2	340	422	8	51
44	475	500	0	2	2,67	1,45	273	486	7	24
45	350	550	0	2	3,77	1,15	305	434	7	41
46	400	575	2	3	3,99	2,1	321	470	7	28
47	300	475	3	2	3,55	0,5	311	410	14	56
48	800	875	0	1	2,7	0,9	301	451	8	52
49	550	675	2	0	4,84	1,7	448	531	8	37
50	175	250	1	3	5,04	1,71	348	526	10	41
51	950	1000	2	4	0,8	0,88	363	380	9	38
52	575	600	2	2	1,82	1,12	160	359	8	45
53	250	450	1	4	3,18	0,99	413	507	10	47
54	275	300	1	4	4,96	2,5	233	401	13	31
55	525	600	0	2	1,98	0,8	227	494	8	24
56	925	1100	2	3	6,26	1,63	318	494	10	30
57	475	550	3	1	3,91	2,08	357	486	7	38
58	350	400	1	3	4,22	0,72	164	380	8	39
59	375	400	0	0	3,15	0,93	210	522	9	25
60	600	650	3	2	6,25	0,95	213	473	10	34

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)

HASTA NO	POSTOPERATİF 1. GÜN ÜRE	POSTOPERATİF 5. GÜN ÜRE	POSTOPERATİF 0. GÜN KREATİNİN	POSTOPERATİF 1. GÜN KREATİNİN	POSTOPERATİF 5. GÜN KREATİNİN	POSTOPERATİF 0. GÜN TROMBOSİT	POSTOPERATİF 1. GÜN TROMBOSİT	POSTOPERATİF 5. GÜN TROMBOSİT
31	51	35	0,9	1,1	0,8	183 000	226 000	302 000
32	36	30	1	1,2	0,7	138 000	75 000	88 000
33	46	34	1	1,2	1	117 000	128 000	247 000
34	34	18	1	1	0,7	125 000	144 000	187 000
35	63	107	1,2	1,5	1,5	69 000	161 000	166 000
36	52	25	1	1,2	0,8	155 000	166 000	193 000
37	62	37	1,1	1,5	1,1	124 000	219 000	226 000
38	62	41	1,5	2	1,3	49 000	99 000	132 000
39	66	57	0,9	1,3	1,1	203 000	264 000	333 000
40	37	18	0,7	1,3	0,8	64 000	115 000	113 000
41	39	42	0,7	0,8	0,5	125 000	155 000	182 000
42	45	42	1,1	1,1	0,9	257 000	271 000	305 000
43	57	84	1,3	1,6	1,5	74 000	113 000	161 000
44	33	35	0,9	1,2	1	96 000	156 000	137 000
45	44	33	1,5	1,5	1,3	231 000	244 000	234 000
46	51	26	1,1	1,5	1	210 000	280 000	384 000
47	69	22	1,6	2,1	1	326 000	362 000	206 000
48	66	41	1,5	2	1,2	195 000	201 000	189 000
49	42	44	1,2	1,2	1	122 000	148 000	157 000
50	44	72	1,2	1,3	1,3	134 000	175 000	214 000
51	56	51	0,9	1,5	1	77 000	109 000	85 000
52	51	58	0,9	1,1	0,9	158 000	157 000	281 000
53	52	67	1,5	1,4	1,3	131 000	184 000	310 000
54	37	47	0,9	1	1,1	272 000	272 000	240 000
55	40	31	1	1,3	0,9	129 000	233 000	219 000
56	38	61	1	1,3	1,1	122 000	152 000	213 000
57	57	35	1,1	1,3	1	200 000	237 000	356 000
58	51	58	0,8	1,2	0,9	54 000	80 000	131 000

TARTIŞMA

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan koroner arter bypass cerrahisinde amaç hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun bir hayat sağlamaktır. Kliniğimizde 41 erkek ve 19 bayan toplam 60 gönüllü hastada yaptığımız bu çalışmada preoperatif dönemde enoksaparin kullanılan hastalarda aprotininin postoperatif drenaja, hastaların postoperatif dönemde kan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacına ve aprotininin renal fonksiyona etkisi incelendi.

Açık kalp ameliyatlarından sonra meydana gelen kanamaların çoğunda cerrahi olarak düzeltilebilen nedenler mevcuttur. Ancak operasyon sonrası görülen kanamalarda heparinin eksik nötralizasyonu, trombositopeni, hiperfibrinolizis, izole pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve DİK olabileceği de unutulmamalıdır (41-43). Ekstrakorporeal dolaşımda biyolojik olmayan yüzeylerle temas sonucu hüморal ve selüler inflamatuvar yanıt uyarılır. Kan komponentlerinin suni yüzeylerle teması sonucu koagülasyon ve fibrinoliz, kallikrein-kinin ve kompleman sistemi, trombositler ve lökositler aktive olur. Kardiyopulmoner bypass ve heparinin nötralizasyonu sonrası trombosit fonksiyonlarında bozulma ve hiperfibrinolize bağlı mikrovasküler kanama olabilir (44).

Trombositlerin sayılarında azalma ve fonksiyonlarında bozukluk en sık karşılaşılan sorundur. Kardiyopulmoner bypass sırasında hemodilüsyon ve artmış travma sonucunda trombosit sayısı azalır. Kardiyopulmoner bypassın uzadığı durumlarda trombosit sayısındaki düşüş daha da fazla olur. Sorunsuz bir açık kalp ameliyatından sonra genellikle trombosit sayısı 100 000 /mm³'ün altına düşmez, ancak trombosit fonksiyonları deprese olur ve kanama zamanı ameliyat sonrası birkaç saatlik periyod içinde uzun olarak bulunur. Preoperatif

dönemde kullanılan asetil salisilik asit, klopidoğrel, dipiridamol, sulfinpirazon ve bazı antibiyotikler gibi ilaçlar da kanama zamanının uzamasına neden olurlar.

Kardiyopulmoner bypass hemostatik mekanizmaları artmış fibrinoliz, azalmış trombosit sayısı ve fonksiyonları, pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonu, heparin ve fazla protaminin rezidüel etkileri gibi faktörlerle etkiler. Postoperatif kanamayı azaltmak için verilen farmakolojik ajanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmıştır. Bunun nedenleri arasında ilaçların kullanım kolaylığı, profilaktik kullanabilme özelliği, güvenli ve etkili olmaları sayılabilir. Traneksamik asit, epsilon aminokaproik asit ve aprotinin en sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bunlar arasında reversibl doza bağımlı proteolitik enzimlerin enzim inhibitör kompleksleri oluşturarak etki eden fibrinolizisin bir biyolojik serin proteaz inhibitörü olan aprotinin, üzerinde en çok çalışma yapılan ve en çok tercih edilen ilaç olmuştur. Kanama açısından yüksek riskli olan hastalarda ve kan transfüzyonunu çeşitli nedenlerle reddeden hastalarda hemostaz amaçlı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Aprotinin pahalı bir ilaçtır, bu nedenle mümkün olan en düşük dozda kullanımı ile maliyet düşürülebilir (19,24,33,44).

Çalışmamızda tüm grupların hasta karakteristikleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Preoperatif dönemde enoksaparin kullanılan hastaların bazal APZ değerleri daha yüksek idi. Bu durum grup 2 ve grup 3'deki hastaların preoperatif dönemde enoksaparin kullanımına bağlıdır. Henry ve ark. (45) yaptığı çalışmada da subkutan DMAH uygulanan hastaların antikoagülasyon takibinde APZ değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir. Her üç grup hastanın operasyonlarında kullanılan heparin miktarı arasında anlamlı fark saptanmadı. Nicholson ve ark. (46) yaptığı çalışmada da preoperatif dönemde çeşitli endikasyonlarla heparin kullanılan hastaların KPB esnasında ihtiyaç duyduğu heparin miktarının değişiklik göstermediği bildirilmiştir.

Açık kalp cerrahisinde antikoagülasyonun kontrolü son derece önemlidir (6,28,31,47). Ekstrakorporeal dolaşım uygulanan hastalarda heparin-protamin nötralizasyonundaki düzensizlikler, trombositopeni, hiperfibrinoliz, kalsiyum eksikliği, hipotrombinemi gibi nedenlerle pıhtılaşma bozuklukları gelişebilir.

Operasyon sonunda heparin nötralizasyonu için gerekli protamin miktarları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hastaların 6. saat APZ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, preoperatif dönemde DMAH kullanan hiçbir hastada heparin rebounduna bağlı postoperatif 6. saatte APZ yüksekliği gözlenmedi.

Koroner bypass cerrahisinde postoperatif kanama ve revizyon açısından İTA grefti kullanımı önemli bir risk faktörüdür. Lakin uzun dönem açık kalma oranları göz önüne

alındığında koroner bypass cerrahisinde en sık kullanılan greft İTA-LAD tekniğidir. Bu çalışmada hastaların %96.6'sında (n=58) İTA grefti kullanıldı. Diğer hedef damarların revaskülarizasyonunda SV kullanıldı.

Aprotininin perioperatif kanamaya, postoperatif drenaja, kanama nedeni ile reoperasyon oranlarında azalmaya ve transfüzyon ihtiyacındaki azalmaya olan etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (48-53). Bir non-spesifik serin proteaz inhibitörü olan aprotinin postoperatif hemostazı kolaylaştırır ve inflamatuvar reaksiyonu iyi yönde etkiler (52,54-56). Aprotinin proteaz bağımlı trombosit agregasyonunu ve trombozisi inhibe ederek etki eder (52,57). Bu çalışmada da preoperatif dönemde DMAH kullanılan hastalarda drenaj miktarında aprotinin kullanımı ile ilk altı saatte 286 ml (%52.6), ilk oniki saatte 378 ml (%51), ilk yirmidört saatte 581 ml (%55.4) ve toplam drenaj miktarında 655 ml (%54.3) azalma sağlandı. Preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda uygulanan eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda aprotinin kullanımı ile %67.5, TDP transfüzyonu miktarında ise %40.5 azalma saptandı. Preoperatif dönemde DMAH kullanılan hastalara verilen aprotinin; kan ve kan ürünü transfüzyon miktarını önemli ölçüde azaltmıştır. Erken postoperatif dönemde kanama nedeniyle toplam yedi hasta acil revizyon ameliyatına alındı. Bunlardan altısı grup 2'den, sadece biri grup 3'den idi. Grup 2'de revizyon ameliyatına alınan 6 hastadan beşinde aktif kanama odağı saptanmadı. Diğer iki hastada ise sol İTA yandalından kanama saptandı. Preoperatif dönemde DMAH kullanılan hastalarda düşük doz aprotinin kullanımı ile revizyon oranlarının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir.

Son altı ay içinde aprotinin kullanılan hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonu riski nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Aşırı duyarlılık ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle uygulamadan 10 dakika önce 1 ml (10 000 kiü) aprotinin test dozu olarak intravenöz uygulandı. Literatür verileri incelendiğinde 1963 ila 2003 yılları arasında toplam 61 yayında 124 aprotinin hipersensitivitesi vakası bildirilmiştir, bunların 11'i (%9) kaybedilmiştir (58,59). Kırk yıl boyunca muhtemel milyonlarca uygulamada sadece 124 hipersensitivite vakası bildirilmiş olması aprotininin ilk defa uygulanan hastalarda oldukça güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Tekrarlayan uygulamalarda ise hipersensitivite riski %1.2-%2.7 arasında bildirilmektedir (58,60,61). Bu çalışmada hiçbir hastada aprotinine bağlı allerjik reaksiyon gözlenmedi.

Bugüne kadar yapılan büyük çalışmalarda açık kalp cerrahisinde aprotinin kullanımı ile postoperatif kanamada %33-63 oranlarında ve yapılan kan transfüzyonu miktarında %31-85 arasında azalma bildirilmiştir (48-53). Bu çalışmaların en büyüklerinden Dietrich ve ark. (62) 1784 hastanın sonuçlarını açıkladığı yayında aprotinin verilen gruptaki kanama 678 ml

iken, plasebo grubunda 1037 ml olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada kan transfüzyonu miktarının aprotinin verilen grupta anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak preoperatif dönemde DMAH kullanılan ve aprotinin verilen hastalarda drenaj miktarı anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Hammersmith protokolünün yarı dozu ile yapılan çalışmalarda da açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif kanama ve transfüzyon oranlarında anlamlı azalma bildirilmiştir (54). Yüksek doz aprotininin yanı sıra diğer doz rejimlerinin de postoperatif kanama ve transfüzyon oranlarına anlamlı etkiler yaptığı gösterilmiştir (63-65). Düşük doz aprotinin redo koroner bypass cerrahinde de kanamayı, kan transfüzyonunu ve maliyeti düşürür (66).

Wachtfogel ve ark. (67) yüksek doz aprotininin trombosit fonksiyonlarını koruduğunu, kompleman aktivasyonunu, nötrofil degranülasyonunu ve kallikrein üretimini inhibe ettiğini göstermiştir. Khalil ve ark. (68) ise lokal ve sistemik aprotinin kullanımının güvenli olduğunu, postoperatif drenaj ve transfüzyon oranlarını azalttığını ve bu yöntemin farmakolojik olmayan diğer yöntemlere üstünlüğünü göstermişlerdir.

Yüksek dozun daha etkili olduğunun gösterilmesine karşın, birçok cerrah ‘sadece pompa prime sıvısına’ protokolünü kullanmaktadır; bu dozun da etkili olduğu ve oldukça ekonomik olduğu gösterilmiştir. Fakat pompaya eklenen düşük doz aprotinin, KPB ile indüklenen inflamatuvar yanıtı inhibe etmez, sadece hemostatik fayda gösterir (63,66,69). Bir diğer çalışmada düşük doz ve yüksek doz aprotinin protokolleri karşılaştırılmış ve maliyeti anlamlı olarak azaltan protokolün düşük doz uygulaması olduğu gösterilmiştir (70).

Maliyet analizinin yapıldığı bir diğer çalışmada Smith ve ark. (71) hem tam doz, hem de yarı doz protokollerinin maliyeti anlamlı ölçülerde azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada da aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanılan hastalarda ortalama 1.2 ± 1 ünite eritrosit süspansiyonu ve 2.2 ± 1.1 ünite taze donmuş plazma kullanılmıştır. Perioperatif aprotinin kullanılmayan hastalarla karşılaştırıldığında ortalama 2.5 ünite eritrosit süspansiyonu ve 1.5 ünite taze donmuş plazma daha az kullanılmıştır. Grup 2 ve grup 3’deki hastaların tamamı karşılaştırıldığında aprotinin kullanılan grupta toplamda 20 hastada 49 ünite daha az eritrosit süspansiyonu ve 31 ünite daha az taze donmuş plazma kullanılmıştır. Hastalarda toplamda 6280 YTL ve hasta başına yaklaşık 314 YTL tasarruf sağlandı. Hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış ve postoperatif yatış süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Preoperatif dönemde asetil salisilik asit kullanan hastalarda da aprotinin kullanımı ile kan transfüzyon oranlarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (72). Lindvall ve ark. (73)

yaptığı çalışmada preoperatif dönemde klopidoğrel kullanan hastalarda da perioperatif aprotinin kullanımının postoperatif dönemde kanamayı, kan ve kan ürünü transfüzyonunu azalttığı gösterilmiştir. Klopidoğrel kullanımının postoperatif dönemde mediastinal drenaj üzerine olumsuz etkisi de incelenmiştir. Preoperatif dönemde son 4 gün içerisinde klopidoğrel kullanan hastalarda kanama nedeni ile reoperasyonlar daha sık, kan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı daha yüksektir (74). Bu çalışmada operasyondan en az yedi gün önce hastaların aldıkları antiagregan tedavi kesildi.

Aprotinin plazma konsantrasyonu 200 kiu/ml ve üzerinde kallikreini inhibe eder, 50 kiu/ml üzerinde ise plazmini inhibe eder. Hayashida ve ark. (65) 1 milyon ünite aprotinini sadece pompa prime sıvısına koyarak yaptığı çalışmada d-dimer seviyelerinin aprotinin verilen grupta anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu da aprotininin verilen dozdaki antifibrinolitik etkinliğini kanıtlamaktadır. Kunt ve ark. (75) yaptığı çalışmada ise düşük doz aprotinin kullanılan ve primer koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda d-dimer seviyeleri aprotinin kullanılmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük seviyede bulunmuştur, bunun da aprotininin fibrinolizisi azaltmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise postoperatif 0. saat ve 24. saat d-dimer seviyeleri karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup 3'deki hastaların fibrinojen seviyelerinin grup 2'deki hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü, bunun aprotininin antifibrinolitik etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Çiçekoğlu ve ark. (76) çalışmasında ise toplam 500 000 ünite aprotininin yarısı cilt insizyonundan önce intravenöz, diğer yarısı ise pompa prime sıvısına konmuş ve bu uygulama ile mediastinal drenaj bir miktar azalmış fakat anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında organ perfüzyonu belirli miktarlardaki kan volümünün belirli bir basınçla verilmesiyle gerçekleşir. Normal şartlarda 37°C'de metabolik ihtiyaçların karşılanması için gerekli olan kan debisi metrekare vücut alanı başına 2,2 litre/dakikadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında ortalama sistemik arter basıncı normotermik bir hastada 50-70 mmHg olarak tutulmalıdır. Sistemik arter basıncının 45 mmHg altında olması durumunda beyin perfüzyonu yeterli olmaz ve nörolojik komplikasyon riski artar. Karotis arter stenozu veya renal arter stenozu gibi durumlarda özellikle normotermide basınç normalden yüksek tutulmalıdır. Isı düştükçe sistemik basınç da düşürülebilir. Orta dereceli hipotermilerde 35 mmHg üstündeki kan basıncı ile yeterli perfüzyon sağlanabilmektedir. Perfüzyon sırasında kan basıncının istenilen seviyelerde tutulması, vazoaaktif ilaç kullanımı, volüm replasmanı veya pompa debisinde yapılan değişikliklerle sağlanır.

Standart KPB sırasında oluşan kan akımı devamlıdır. Bu bakımdan fizyolojik değildir ve kan basıncı dar bir aralıkta seyrederek. Bununla birlikte birçok modifiye roller, santrifugal ve ventriküler pompalar pulsatil akım yaratabilme özelliğindedir. Etkin bir pulsatil akım sağlanabilmesi için öncelikle pompa ile hasta arasında oksijenatör veya herhangi bir filtrenin olmaması, arteriyel hattın ve kanülün yeterli genişlikte olması gerekmektedir. Bu bakımdan membran oksijenatör kullanılması halinde bu akım formu uygulanamaz. Pulsatil akımda, nonpulsatil devamlı akıma göre vasküler rezistans artışı ve trombosit agregasyonunu, ayrıca renal yetmezlik gelişimi ve metabolik asidoza eğilimin daha az olacağı savunulmaktadır. Fakat klinik deneylerde iki akım arasında önemli farklar saptanmamaktadır (6).

Postoperatif kanama nedeni ile artmış transfüzyon oranları beraberinde hepatit ve HIV gibi önemli enfeksiyonların hastaya geçişini sağlayabilir. Bu nedenle dikkatli cerrahi hemostaz kadar, perioperatif hemostatik ajanların kullanımı önem kazanmaktadır.

Aprotininin genel olarak bakıldığında iyi bir güvenlik profili vardır. Birçok çalışmada plazma kreatinin seviyelerinde anlamlı olmayan yükselmeler özellikle postoperatif 3-5. günlerde görülmüştür. Bu yükselmeler hiçbir hastada diyaliz ihtiyacı gerektirecek seviyede gözlenmemiştir. Antifibrinolitik aktivitede artma sonrası serebral damarlar, koroner arterler ve koroner bypass greftleri gibi küçük damarlarda trombüs formasyonu potansiyeli artabilir. Literatürde aprotinin kullanımı ile inme oranlarında artma olduğuna dair bir veriye rastlanmadı. Hatta bazı çalışmalarda tam doz aprotinin kullanımı ile strok oranlarında azalma bildirildiği tespit edildi (63,77,78). Frumento ve ark. (77) yaptığı çalışmada ise yarım doz aprotinin kullanımı ile tam doz protokolünün aksine inme oranlarında düşme görülmemiştir. Koroner bypass cerrahisi sonrasında çeşitli nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (79). Toplam 35 çalışmanın birlikte meta-analizinin yapıldığı 3879 hastayı kapsayan bir derlemede bu olumlu verilere ek olarak postoperatif atrial fibrilasyon oranlarında da azalmaya dikkat çekilmiş, aprotininin böbrek yetmezliği gelişimine yol açmadığı saptanmıştır (80). Harmon ve ark. (81) yaptıkları çalışmada koroner bypass cerrahisi uygulanan ve yüksek doz aprotinin kullanılan hastalarda kognitif fonksiyonlarda azalmanın daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Kardiyopulmoner bypass sonrasında böbreklerin etkilenmesi beklenen bir durumdur. Çünkü böbrekler normalde kandan filtrasyon işlemini yapmakta ve kardiyak outputun yaklaşık %20 gibi büyük bir kısmını almaktadır. Kardiyopulmoner bypassa giren hastaların %30'unda böbrek fonksiyonlarında değişme saptanmıştır. Kardiyopulmoner bypassa bağlı bozukluklar genelde geçici olup çok azı (%0.7-5) diyaliz gerektirmektedir. Preoperatif renal fonksiyon bozukluğu bulunanlarda postoperatif yetmezlik gelişimi daha sıktır. Akut böbrek yetmezliği gelişen kişilerde mortalite (%28-63) oldukça yüksektir. Postoperatif böbrek

yetmezliği özellikle serum kreatinini 2.5 mg/100 ml'yi aştığında görülür. Ayrıca yaş, kardiyak debi, perioperatif sıvı dengesi, toksik medikasyonlar, aşırı transfüzyon, mikroemboliler ve iskemi renal hasarı belirleyen diğer faktörlerdir. Kardiyopulmoner bypass süresi 90 dakikayı aşarlarda böbrek hasarı daha belirgindir.

Renal fonksiyonların intraoperatif değerlendirilmesinde kesin bir yöntem yoktur. En önemli parametre olan idrar çıkışı ile renal fonksiyonlar arasında lineer bir ilişki var iken düşük veya olmayan idrar çıkışı renal iskemiyi ya da iyi idrar çıkışı renal iskeminin olmadığını gösterir. Nonoligürik ABY'de böbrek fonksiyonunun geri gelmesi oligürik ABY'ye göre daha iyi olmaktadır. Ayrıca intraoperatif oligürik ABY'den korunmak için mannitol, furosemid ve diğer ajanların kullanılması idrar çıkışının değerlendirilme kesinliğini azaltır. Zaten farmakolojik ajanların kombinasyonu konusunda da fikir birliği yoktur. Sonuç olarak intraoperatif idrar çıkışının postoperatif böbrek fonksiyonlarını belirleyemeyeceği fikri baskın gelmiştir. Azalmış renal perfüzyona yol açabilecek hastalıkları bulunan (kalp yetmezliği, diabetes mellitus, septisemi, hipovolemi), nefrotoksinlere maruz kalan ve yüksek riskli operasyonlara alınacak olan hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner kapiller basınç dikkatle değerlendirilmeli, düşük kardiyak debi ve renal vazokonstriksiyonun böbrekleri toksinlere ve iskemiyeye karşı zayıf bıraktığı unutulmamalıdır. Hastaların perioperatif sıvı tedavisi ile farmakolojik ajanlar kullanılarak kardiyovasküler performansı desteklenmeli ve hemodinamik denge sağlanmalıdır. Hipovolemi oksijen sunumundaki beklenmeyen azalma sonucu gelişen iskemiyi özellikle mikroanjiopatik hastalarda kolaylaştırır. Ciddi hepatik yetmezliği olan hastaların %75'inde hepatorenal sendrom gelişir. Yaşlılarda GFR ve renal kan akımı azalır. Ayrıca artmış kardiyovasküler hastalıklara ve renal ateroskleroza, otonöregülasyon gücündeki azalmaya bağlı olarak da renal kan akımı azalır. Yaşlı hastalarda travmaya cevap iyileşme hızı ve toksisite toleransı da düşüktür.

Kardiyopulmoner bypassda düşük perfüzyon, hastanın belli bir süre hipotansiyonda kalması, non-pulsatil akım ve ortaya çıkan mediatörlerle böbrek kan akımı azalır. Kan akımının azalması ile renin salınımı ve anjiyotensin II yapımı artar. Aldosteron ve vazopressin salınarak su ve sodyum rezorpsiyonu sağlanır. Kardiyopulmoner bypass sırasında renal vasküler rezistans artışıyla böbrek kan akımında %30 oranında azalma olur. Böbrek kan akımındaki bozulma glomerül ve tübüler fonksiyonları da bozar.

Böbrek fonksiyonu, kardiyak fonksiyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Uzamış KPB, hemodilüzyon, dolaşımdaki hormonlar, düşük perfüzyon basıncı, diüretikler, hipotermi, mikroemboliler ve hemoliz, böbrek fonksiyonunu etkileyen faktörlerdir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların çoğu, yeterli kalp debisi ile, yoğun bakım ünitesinde

genellikle saatte 50 ml veya daha fazla idrar çıkarırlar. Hatta birçok hasta ameliyat sonrası erken dönemde, 200-500 ml/saat'in üzerinde diürez yapar. Renal yetmezlik, kalp cerrahisinden sonra nadiren görülür, fakat görüldüğünde yüksek bir mortalite riski taşır. Postoperatif böbrek yetersizliği görülmesi durumu, preoperatif böbrek yetersizliği, ileri yaş, uzamış operasyon süresi, uzamış vücutdışı dolaşım (ekstrakorporal dolaşım) süresi ve perioperatif sol ventrikül disfonksiyonu gibi değişkenlerle yakından ilişkilidir. Perioperatif dönemde, aminoglikozid antibiyotikler, NSAİ ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı, perioperatif böbrek yetersizliği riskini arttıran faktörlerdir (83). Vücutdışı dolaşım süresince yeterli böbrek kan akımının sağlanması ve cerrahi sonrası dönemde uygun ekstrasellüler sıvı volümünün ve sodyum gereksiniminin yerine konulması ile böbrek yetmezliği olasılığı belirgin bir şekilde azaltılabilir. Serum üre ve kreatinin düzeyindeki yükseliş ile beraber saatlik idrar çıkışının 0.5 ml/kg'ın altında oluşu böbrek işlevlerinin bozuk olduğunu akla getirmesi bakımından önemlidir. Saatlik idrar çıkışının yakından izlenmesi, serum üre ve kreatinin tayinleri, idrar osmolaritesi, idrar sodyumu, idrar/plazma üre nitrojen oranları, idrar/plazma kreatinin oranları tanıda yardımcı olan başlıca unsurlardır. Eğer idrar osmolaritesi 500'ün üzerinde, idrar sodyumu 10 mEq/l altında, idrar/plazma üre-nitrojen oranı 100'den ve idrar/plazma kreatinin oranı 60'tan büyükse bir prerenal azotemi durumu mevcut demektir ve klinik tablo genellikle geri dönebilir. Bundan farklı olarak, akut tübüler nekrozda ise, idrar ozmolaritesi düşük (350 miliosmol/l), sodyum 25 mEq/l'nin üzerinde, idrar/plazma üre nitrojen oranı 3' ün altında ve idrar/plazma kreatinin oranı 10'dan az şeklinde bir değerler tablosu ortaya çıkar.

Günümüzün ileri bakım ve tedavi imkanları sayesinde, böbrek yetmezliği sebebiyle hastalar nadiren kaybedilirler. Ölüm, daha ziyade metabolik bozukluklar sonucu meydana gelmektedir. Böbrek yetmezliği olasılığının en aza indirilmesinde, perioperatif risk faktörlerinin ortadan kaldırılması esastır. Zorunlu olmadıkça iyot içeren kontrast ajanların ve aminoglikozid antibiyotiklerin kullanımından uzak durulmalı, verilmek zorunda kalındığı takdirde ise serum düzeyleri yakından izlenmelidir. Ameliyat esnası veya sonrası dönemde hipotansiyon oluşturabilecek ve böylelikle böbrek kan akımında azalmaya yol açabilecek nedenlere karşı dikkatli ve uyanık olunmalıdır. Klinik olarak, renal yetmezlik tablosu ortaya çıktığında, hemodilüsyon oluşturulmalı, diüretikler ve mannitolden yararlanılmalıdır. Düşük dozlarda dopamin infüzyonu (3 µg/kg/dk), böbrek kan akımını arttırdığı için profilaktik olarak yararlıdır. Renal yetmezliğin tipi belirlenmeli, kan basıncı ve ön yükün uygun olması halinde diüretikler denenmelidir. Oligürik böbrek yetmezliği, uygulanan tedaviye dirençli ise diyaliz endikasyonu ortaya çıkar. Diyaliz, toksik metabolitlerin atılmasını, metabolik asidozisin düzeltilmesini, eksojen ve endojen nefrotoksik maddelerin uzaklaştırılmasını, potasyum

düzeyinin normale dönmesini ve uygun sıvı dengesinin elde edilmesini sağlar. Tedavinin başlıca hedefleri, diyaliz uygulaması, sıvı sınırlaması yapılması ve hastanın enerji gereksiniminin karşılanmasıdır.

Feindt ve ark. (84) yaptığı çalışmada yüksek doz aprotinin uygulanan hastalarda postoperatif dönemde renal fonksiyonlar takip edilmiş ve hiçbir hastada kalıcı renal disfonksiyona rastlanmamıştır. Preoperatif dönemde renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda yüksek dozların dahi güvenle kullanılabileceği ortaya konmuştur. Bu çalışmada perioperatif aprotinin kullanılan hiçbir hastada renal disfonksiyon gelişmedi.

Aprotinin kullanımına bağlı greft oklüzyonu gelişiminin araştırıldığı çalışmalarda aprotinin kullanımının greft açıklığını azaltmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (3,82,85-87). Bu çalışmada hastalara postoperatif kontrol koroner anjiyografi yapılmadığı için bu konuda yorum yapılamayacaktır.

SONUÇLAR

Kliniğimizde elektif primer koroner bypass operasyonu yapılan ve preoperatif dönemde DMAH (enoksaparin) kullanılan hastaların yarısına operasyonda pompa prime sıvısına 70 mg aprotinin eklenerek postoperatif drenaja, kan tansfüzyonu miktarına ve renal fonksiyona etkileri incelendi. Araştırmada 41 erkek ve 19 kadın olmak üzere toplam 60 gönüllü hasta çalışmaya alındı.

1. Bazal APZ değerleri karşılaştırıldığında grup 2 ve grup 3'deki hastaların bazal APZ değerlerinin grup 1'deki hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı.
2. Postoperatif yoğun bakım ünitesindeki takiplerindeki mediastinal drenaj miktarları karşılaştırıldığında aprotinin kullanılan hastaların ilk altı saatte ortalama 286 ml daha az drenajı oldu, bir başka deyişle drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %52.6 azaldı. İlk oniki saatteki mediastinal drenaj miktarları karşılaştırıldığında aprotinin kullanılan hastaların ortalama 378 ml daha az drenajı oldu, drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %51 azaldı. İlk yirmidört saatteki mediastinal drenaj miktarı karşılaştırıldığında aprotinin kullanılan hastaların ortalama 581 ml daha az drenajı oldu, aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda drenaj %55.4 azaldı. Total drenaj miktarları karşılaştırıldığında aprotinin kullanılan hastaların ortalama 655 ml daha az drenajı oldu, drenaj miktarı aprotinin kullanımı ile preoperatif dönemde DMAH kullanan hastalarda %54.3 azaldı.

3. Postoperatif erken dönemde grup 2'deki 6 hasta (%30) ve grup 3'deki 1 (%5) hasta aşırı drenaj nedeni ile acil reeksplorasyon amacı ile operasyona alındı. Bunlardan grup 2'deki 6 hastadan 1'inde cerrahi odak saptandı, 5 hastada herhangi bir odak saptanamadı. Grup 3'deki reeksplorasyona alınan hastada cerrahi odak saptandı. Grup 1'deki hiçbir hastaya aşırı drenaj nedeni ile reeksplorasyon uygulanmadı. Gruplar arasında kanama nedeni ile uygulanan reoperasyon oranları karşılaştırıldığında grup 2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Aktif kanama odağı tespit edilen iki hastada İTA yandalından kanama saptandı.
4. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde hastalara transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarları ünite olarak karşılaştırıldığında grup 2'deki hastalarda ortalama transfüzyon miktarının grup 1 ve grup 3'e göre daha yüksek olduğu saptandı. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde hastalara transfüze edilen taze donmuş plazma miktarları ünite olarak karşılaştırıldığında grup 2'deki hastalarda ortalama transfüzyon miktarının grup 1 ve grup 3'e göre yüksek olduğu saptandı.
5. Olguların postoperatif 0. saat ve 24. saat d-dimer seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Olguların postoperatif 0. saat ve 24. saat fibrinojen seviyeleri karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark saptanmazken, grup 3'deki hastaların fibrinojen seviyelerinin grup 2'deki hastalara göre yüksek olduğu görüldü.
6. Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat, 1.gün ve 5. gün üre ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında; her üç grupta preoperatif ve postoperatif 5. gün değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise postoperatif 5. gündeki üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastaların preoperatif, postoperatif 0. saat, 1.gün ve 5. gün trombosit değerleri karşılaştırıldığında; her üç grupta preoperatif ve postoperatif 5. gün değerleri arasında bir fark saptanmadı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında postoperatif 5. gündeki trombosit değerleri arasında bir fark yoktu.
7. Hastaların entübasyon süreleri ve YBÜ'nde kalış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı.
8. Sonuç olarak preoperatif dönemde DMAH kullanılan hastalarda minimal doz (70 mg) aprotininin renal fonksiyonları bozmaksızın postoperatif drenajı, kan ve kan ürünü transfüzyonu miktarını azaltmak amacı ile güvenle kullanılabileceği görüldü.

ÖZET

Günümüzde koroner arter bypass greft operasyonu yapılan ve özellikle postoperatif kanama için yüksek risk taşıyan hastalarda çeşitli kan koruma protokolleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan yöntemlerden biri de perioperatif aprotinin kullanımıdır.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde elektif şartlarda primer koroner bypass operasyonu yapılan toplam 60 hasta çalışmaya onayları alınarak dahil edildiler. Hastalardan preoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) kullanılan hastaların yarısında operasyonda pompa prime sıvısına 70 mg aprotinin eklendi, postoperatif drenaja, kan tansfüzyonu miktarına ve renal fonksiyonlara etkileri incelendi.

Kliniğimizde primer koroner bypass cerrahisi uygulanan ve preoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) kullanılan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek miktarda drenaj tespit edildi, daha fazla kan ve kan ürünü kullanıldı. Preoperatif dönemde enoksaparin kullanılan hastalarda düşük doz aprotinin pompa prime sıvısına eklendiğinde postoperatif drenaj, kan ve kan ürünü transfüzyonu ve revizyon oranlarında anlamlı düşme saptandı. Düşük doz aprotinin kullanımı aynı zamanda hastane maliyetini de azalttı.

Aprotinin kullanımı ile birlikte en sık endişe duyulan konu böbrek fonksiyonlarıdır. Aprotinin kullanılan hastalarda, preoperatif ve postoperatif üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Preoperatif dönemde çeşitli endikasyonlarla düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı postoperatif drenajı ve kan ve kan ürünü kullanımını artırır. Sonuç olarak preoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda minimal doz (70 mg) aprotinin

postoperatif drenajı, kan ve kan ürünü transfüzyonu miktarını azaltmak amacı ile güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, aprotinin, renal fonksiyon, koroner bypass, mediastinal drenaj

EFFECTS OF MINIMUM DOSE APROTININ ON POSTOPERATIVE MEDIASTINAL DRAINAGE AND RENAL FUNCTIONS IN PATIENTS UNDERGOING PRIMARY CORONARY BYPASS OPERATION

SUMMARY

Various blood conservation techniques are used in coronary bypass surgery performed especially in patients with high risk for postoperative bleeding. Among these, perioperative use of aprotinin is one of the most commonly preferred techniques.

Sixty consecutive patients operated for primary coronary bypass operation under elective conditions at Trakya University Cardiovascular Surgery unit with informed consent were included in the study. We added 70 mg aprotinin to pump prime solution in half of the patients using low molecular weight heparin prior to operation and we analysed its effects on postoperative drainage, blood transfusion and renal functions.

Patients using low molecular weight heparin (enoxaparine) prior to operation had more mediastinal drainage and required more blood and blood product transfusion. Adding minimum dose (70 mg) aprotinin into prime solution of patients using low molecular weight heparin prior to operation significantly reduced mediastinal drainage and blood and blood product transfusion. This also reduced hospital costs.

The commonly suspected side effect related with aprotinin is renal dysfunction. In this study, no significant difference was found in aprotinin administered patients in terms of preoperative and postoperative urea and creatinine levels.

Using low molecular weight heparin prior to coronary bypass operation for various indications enhances mediastinal drainage and need for blood and blood product transfusion.

In conclusion, using minimal dose (70 mg) aprotinin in these patients can be used safely for reducing mediastinal drainage and transfusion requirement.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, aprotinin, renal function, coronary bypass, mediastinal drainage

KAYNAKLAR

1. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1821-31.
2. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. *Anesthesiol* 1999;91:1122-51.
3. Lass M, Welz A, Kochs M, Mayer G, Schwandt M, Hannekum A. Aprotinin in elective primary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:206-10.
4. Duran E, Halıcı Ü. Dünyada kalp-damar cerrahisinin tarihçesi. Duran E. (Ed). Kalp ve damar cerrahisi'nde. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 3-13.
5. Buffolo E, Gerola LR. The evolution of coronary artery grafting on the beating heart. Salerno TA, Ricci M, Karamanoukian HL, D'Ancona G, Bergsland J (Eds). Beating heart coronary artery surgery. New York: Futura Publishing Company Inc; 2001. p. 3-7.
6. Sarıbülbul O. Kalp akciğer makinası-ekstrakorporeal dolaşım. Duran E. (Ed). Kalp ve damar cerrahisi'nde. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1047-74.
7. Us MH, Pekediz A, Özal E, İnan K, Duran E, Öztürk ÖY. Influence of cell-saver use on postoperative hematologic parameters. *Koşuyolu Heart Journal* 2000;4:110-4.
8. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):296-7.
9. Goto F, Otani E, Kato S. Prostaglandin E₁ as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anaesthesia* 1982;37:530-5.
10. Louagie YA, Gonzalez M, Collard E. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1628-38.
11. Nuutinen LS, Kairaluoma M, Tuononen S, Larini TK. The effect of furosemide on renal function in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1978;19:417-79.

12. Regragui IA, Izzat MB, Birdi I. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. *Ann Thorac Surg* 1995;60:160-4.
13. Bakalım T. Açık kalp cerrahisi sırasında sık karşılaşılan komplikasyonlar. Duran E. (Ed). *Kalp ve damar cerrahisi'nde*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1151-64.
14. Keçeligil HT. Erişkin kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım. Duran E. (Ed). *Kalp ve damar cerrahisi'nde*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1133-49.
15. Miller DC, Myers BD. Pathophysiology and prevention of acute renal failure associated with thoracoabdominal and abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1987;5:518-23.
16. Myers BD, Moran SM. Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Eng J Med* 1986;314:97-105.
17. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
18. Solak H, Görmüş N. Açık Kalp Cerrahisinde Kan Koruma Teknikleri. Duran E.(Ed). *Kalp ve damar cerrahisi'nde*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 1107-31.
19. Rich J B. The efficacy and safety of aprotinin use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1998;66:6-11.
20. Dökmeci İ. Kardiyovasküler farmakoloji. Duran E. (Ed). *Kalp ve damar cerrahisi'nde*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: s. 71-180.
21. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:364-72.
22. Royston D. High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:76-100.
23. Dietrich W, Barankay A, Diltthey G, Henze G, Niekau E, Sebening F, et al. Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application: clinical experience in 152 cardiac surgical patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:92-8.
24. Engles L. Review and application of serine protease inhibition in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:9-14.
25. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, Wendt P, Schramm W, Barankay A, et al. Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 1990;73:1119-26.
26. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987;2:1289-91.
27. Rustom R, Grime JS, Maltby P, Stockdale HR, Critchley M, Bone JM. Observations on the early renal uptake and later tubular metabolism of radiolabelled aprotinin (Trasylol) in man: theoretical and practical considerations. *Clin Sci* 1993;84:231-5.
28. Anderson DV, Stephenson LW, Edmunds LH. Management of complications of cardiopulmonary bypass: complications of organ systems. Waldhausen JA, Orringer MB (Eds). *Complications in cardiothoracic surgery*. St Louis: Mosby-Year Book inc.; 1991: p. 45-59.

29. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:2994-3018.
30. Linden MD, Erber WN, Schneider M. Heparin management during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 2001;42:431-3.
31. Carr JA, Silverman N. The heparin-protamine interaction: A review. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:659-66.
32. Svenarud P, Ovrum E. Clinical effects of different protamine doses after cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002;10:119-23.
33. Shore-Lesserson L, Gravlee GP. Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M (Eds). *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: p. 435-72.
34. Kaplan M, Kut MS, Çimen S, Demirtaş MM. EuroSCORE risk skorumlama sisteminin ülkemiz hasta profilinde uygulanabilirliğinin araştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;1:147-58.
35. Karabulut H, Toraman F, Dağdelen S, Çamur G, Alhan C. EuroSCORE risk skorumlama sistemi gerçekçi mi? *Türk Kardiyolog Dern Arş* 2001;29:364-7.
36. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:108-21.
37. Milas BL, Jobs DR, Gorman RC. Management of bleeding and coagulopathy after heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:326-36.
38. Liu G, McNicol PL, McCall PR, Bellomo R, Connellan J, McInnes F, et al. Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:420-6.
39. Hall TS, Brevetti GR, Skoulthci AJ, Sines JC, Gregory P, Spotniz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on the patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 7:352-7.
40. Kirklin JW, Barret Boyes BG. Postoperative care. In: Kirklin JW (Ed). *Cardiac Surgery*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1993: p. 229-30.
41. Özatik MA, Göl K, Budak B, Küçüker Ş, Sarıtaş A, Mavitaş B ve ark. Açık kalp ameliyatı sonrası kanama veya tamponad nedeniyle yoğun bakımda yapılan reeksplorasyonlar. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:19-22.
42. Gerçekoğlu H, Keser S, Şimşek S, Aydın B, Evrenkaya A, Şener T ve ark. Açık kalp cerrahisi sonrası kanama nedeniyle yapılan reeksplorasyonun risk faktörü olarak değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1999;7:435-7.
43. Ateş M, Kayacıoğlu İ, Şaşkın H, Şensöz Y, Yangel M, Ekinçi A ve ark. Açık kalp cerrahisi sonrası kanama nedeniyle yapılan revizyon ameliyatları (2 yıllık izlem). *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:207-10.
44. Eberle B, Mayer E, Hafner G, Heinermann J, Dahm M, Prellwitz W, et al. High-dose e-aminocaproic acid versus aprotinin: antifibrinolytic efficacy in first-time coronary operations *Ann Thorac Surg* 1998;65:667-73.

45. Henry TD, Satran D, Knoxx L, Iacarella CL, Laxson DD, Antmann EM. Are activated clotting times helpful in the management of anticoagulation with subcutaneous low molecular weight heparin? *Am Heart J* 2001;142:590-3.
46. Nicholson S, Keeling DM, Sinclair ME, Evans RD. Heparin pretreatment does not alter heparin requirements during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;87:844-7.
47. Ege T, Çıkırıkçioğlu M, Arar C, Acıpayam M, Duran E. Açık kalp cerrahisinde farklı iki heparin nötralizasyon yönteminin postoperatif drenaja etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002;44:399-404.
48. Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1580-8.
49. Hardy JF, Belisle S. Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: efficacy, effectiveness and efficiency. *Can J Anaesth* 1994;41:1104-12.
50. Schonberger JP, Everts PA, Ercan H, Brede JJ, Bavinck JH, Berreklouw E, et al. Low-dose aprotinin in internal mammary artery bypass operations contributes to important blood savings. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1172-6.
51. Concha M, Munoz I. Experience with low-dose aprotinin. Pifarre R (Ed). *Blood conservation with aprotinin*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995: p. 293-312.
52. Taggart DP, Djapardy V, Naik M, Davies A. A randomized trial of aprotinin (Trasylol) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1087-94.
53. Robinson D, Bliss E. A model of the direct and indirect effects of aprotinin administration on the overall costs of coronary revascularization surgery in a university teaching hospital cardiothoracic unit. *Clin Ther* 2002;24:1677-89.
54. Mojcić CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:745-54.
55. Ege T, Arar C, Canbaz S, Çıkırıkçioğlu M, Sunar H, Yüksel V, et al. The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamine at the end of cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:10-15.
56. Tassani P, Augustin N, Barankay A, Braun SL, Zaccaria F, Richter JA. High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory, and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:682-6.
57. Day JR, Punjabi PP, Randi AM, Haskard DO, Landis RC, Taylor KM. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. *Circulation* 2004;110:2597-600.
58. Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 2005;79:741-8.
59. Dietrich W. Incidence of hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 1998;65:60-4.
60. Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, Taylor KM, Treasure T. Aprotinin therapy in cardiac operations: a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg* 1993;55:971-6.

61. Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:194-201.
62. Dietrich D, Barankay A, Hahnel C, Richter J. High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years' experience in 1784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:936-41.
63. Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, Horrow JC, Albus R, Spiess B, et al. A multicenter, double blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995;92:2236-44.
64. Lemmer JH, Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robiscek F, Bricher DL, et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1659-68.
65. Hayashida N, Isomura T, Sato T, Maruyama H, Kosuga K, Aoyagi S. Effects of minimal-dose aprotinin on coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:261-9.
66. Bennett-Guerrero E, Sorohan JG, Gurevich ML, Kazanjian PE, Levy PR, Barbea AV, et al. Cost benefit, and efficacy of aprotinin compared with aminocaproic acid in patients having repeated cardiac operations. A randomized, blinded clinical trial. *Anesthesiol* 1997;87:1373-80.
67. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Gluszko P, Niewiarowski S, Colman RW et al. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1-9.
68. Khalil PN, Siebeck M, Ismail M, Khalil MN, von Knobelsdorff G, Marx G, et al. The critical role of aprotinin in controlling haemostasis in conjunction with non-pharmacological blood-saving strategies during routine coronary artery bypass surgery. *Eur J Med Res* 2006;11(9):386-93.
69. Ray MJ, Brown KF, Burrows CA, O'Brien MF. Economic evaluation of high-dose and low-dose aprotinin therapy during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:940-5.
70. Lazzara RR, Kidwell FE, Kraemer MF, Wood JA, Starr A. Reduction in costs, blood products, and operating time in patients undergoing open heart surgery. *Arch Surg* 1997;132:858-61.
71. Smith PK, Datta S K, Muhlbaier LH, Samsa G, Nadel A, Lipscomb J. Cost analysis of aprotinin for coronary artery bypass patients: analysis of the randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2004;77:635-42.
72. Murkin JM, Lux J, Shannon NA, Guiraudon GM, Menkis AH, McKenzie FN, et al. Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:554-61.
73. Lindvall G, Sartipy U, Linden J. Aprotinin reduces bleeding and blood product use in patients treated with clopidogrel before coronary artery bypass grafting *Ann Thorac Surg* 2005;80:922-7.
74. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR, Collard CD, Vaughn WK, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:425-31.

75. Kunt AS, Darcın OT, Aydın S, Demir D, Selli C, Andac MH. Mini-dose pump-prime aprotinin inhibited enhanced fibrinolytic activity and reduced blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19(3):197-200.
76. Cicekcioglu F, Caglı K, Emir M, Topbas M, Catav Z, Sener E, et al. Effects of minimal dose aprotinin on blood loss and fibrinolytic system-complement activation in coronary artery bypass grafting surgery. *J Card Surg* 2006;21(4):336-41.
77. Frumento RJ, O'Malley CMN, Bennett-Guerrero E. Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effect of aprotinin dosing regimens. *Ann Thorac Surg* 2003;75:479-83.
78. Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body SC, Murkin JM, et al. Full-dose aprotinin use in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of perioperative pharmacotherapy and patient outcomes. *Anesth Analg* 2006;103 (5):1082-8.
79. Canbaz S, Ege T, Sunar H, Çıkırıkçioğlu M, Arar C, Acıpayam M ve ark. Koroner arter cerrahisi sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002; 44:63-8.
80. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:442-8.
81. Harmon DC, Ghorri KG, Eustace NP, O'Callaghan SJ, O'Donnell AP, Shorten GD. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study. *Can J Anaesth* 2004;51(10):1002-9.
82. Lemmer JH Jr, Stanford W, Bonney SL, Breen JF, Chomka EV, Eldredge WJ, et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:543-53.
83. Canbaz S, Ege T, Edis M, Duran E. Preoperatif ACE inhibitörü kullanımının açık kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyonlarına etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:172-3.
84. Feindt PR, Walcher S, Volkmer I, Keller HE, Straub U, Huwer H, Seyfert UT, et al. Effects of high-dose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1076-80.
85. Kalangos A, Tayyareci G, Pretre R, Di Dio P, Sezerman O. Influence of aprotinin on early graft thrombosis in patients undergoing myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:651-6.
86. Havel M, Grabenwoger F, Schneider J, Laufer G, Wollenek G, Owen A, et al. Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:807-10.
87. Lass M, Simic O, Ostermeyer J. Re-graft patency and clinical efficacy of aprotinin in elective bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1997;5:604-7.

EKLER

EK- 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 11

Karar Tarihi: 06.07.06

12-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 06.07.2006 tarihinde “Koroner Bypass Operasyonlarında Düşük Doz Aprotinin Kullanımının Postoperatif Drenaja ve Renal Fonksiyonlara Etkisi” adlı TUTFEK-2006/116 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Volkan YÜKSEL’in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Prof.Dr.Betül BİNER, Yrd.Doç.Dr.Hakan ERBAŞ izinli olması nedeniyle katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında yapılacağı, Yrd.Doç.Dr.Suat CANBAZ’ın yürütücüsü olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve Etik kurallara uygun olarak hazırlandığına, Sağlık Bakanlığından onay yazısı gelmeden çalışmanın başlatılmamasına ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde sakınca olmadığına mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

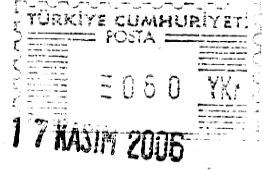
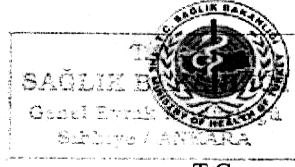
* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Şütlüpoğlu Yerleşkesi
2030-EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

EK -2



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B.10.0.İEG.0.11.00.01
Konu : Klinik Araştırma

053150

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
(Etik Kurul Başkanlığına)
EDİRNE

İLGİ:12/07/2006 tarih ve 276232 sayılı yazınız

Fakülteniz Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard.Doç.Dr.Suat CANBAZ'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Koroner Bypass Operasyonlarında Düşük Doz Aprotinin Kullanımının Postoperatif Drenaja ve Renal Fonksiyonlara Etkisi" konulu araştırmaya ait ilgi yazı ekinde gönderilen çalışma dosyası 17/10/2006 tarihli Merkezi Etik Kurul toplantısında incelenerek uygun bulunmuştur.Ancak çalışmaya ait yerel etik kurul kararının orijinalinin ya da aslı gibidir onaylı suretinin gönderilmesi gerekmektedir.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 8.maddesinin (f) bendine göre araştırmanın tüm mali ve hukuki sorumluluğunun destekleyici,destekleyici yoksa destekleyici araştırmacının sorumluluğunda olduğu göz önüne alınarak,sorumluluğu yerel etik kurulunuza ait olmak üzere durumun tarafınızca değerlendirilmesi gerekmektedir.Çalışmada kullanılacak tüm ilaç ve tetkiklerin destekleyici,destekleyici yoksa destekleyici araştırmacı tarafından karşılanması gerekmektedir.

Çalışma ilaçlarının sorumlu araştırmacılara teslim edildiğine dair tutanakların saklanması,

İleride yapılması gerekebilecek analizler için imal tarihi,son kullanma tarihi,seri no ve varsa analiz sertifikasının saklanması,

Araştırmadan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle advers etkilerin altı aylık bildirim formu doğrultusunda her altı ayda bir Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin sorumlu araştırmacıya iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini arz ederim.

Dr.Halil AKAR
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

A.Hamit KANAGÖZ
T.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri

Bel. Sehr.

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GELEN EVRAK KAYIT
Tarih : **22 KASIM 2006**
No : **10136**

EK -3

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

(ÖRNEK)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Koroner bypass operasyonlarında düşük doz aprotinin kullanımının postoperatif drenaja ve renal fonksiyonlara etkisi’dir. Bu araştırmanın amacı kardiyopulmoner bypass operasyonlarında postoperatif kanamayı azaltmada düşük doz aprotininin etkisini incelemektir. Bu çalışmada kliniğimizde yapılan koroner bypass operasyonlarında düşük doz aprotinin (70 mg) kardiyopulmoner bypass pompası sıvısına eklenecektir. Böylelikle postoperatif dönemde hastaların transfüzyon ihtiyacında azalma olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 yıl olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60’ ır.

Bu araştırma ile ilgili olarak gerektiğinde kontrole çağrıldığınızda gelmek ve çalışma ile ilgili operasyon esnasında pompa sıvısına aprotinin eklenmesine izin vermeniz sizin sorumluluğunuzdur. Bu çalışmada sizin için uygulanan ilaçla ilgili ve operasyona bağlı komplikasyonlara ek olarak nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktoid reaksiyonlar ve geçici böbrek yetmezliği gelişebilir. Ancak sizin için beklenen yararlar ameliyat sonrasında kanama miktarında azalma, bununla birlikte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonunda ve transfüzyona bağlı komplikasyonlarda azalmadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 235 76 41-2400, 2410, nolu tıp fakültemiz telefonlarından Araş. Gör. Dr. Volkan Yüksel’e başvurabilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ek ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Görevi:

Tel.-Faks:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamıkkk eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: