

# Topikal uygulanan aprotinin ve traneksamik asitin açık kalp cerrahisi sonrası kan kaybına etkisi

*Effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid on blood loss after open heart surgery*

Dr. Alptekin Yasım, Dr. Ramazan Aşık, Dr. Erhan Atahan\*

Kayseri Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Kayseri

\* Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

## ÖZET

**Amaç:** Açık kalp cerrahisi esnasındaki postoperatif kanamanın engellenmesinde topikal uygulanan aprotinin ve traneksamik asitin etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Kardiyopulmoner baypas ile açık kalp cerrahisi yapılan 30 hasta 3 farklı gruba randomize edildi. Sternum kapatılmadan önce 1. gruba (n=10) 1000000 KIU aprotinin, 2. gruba (n=10) 2 gr. traneksamik asit ve 3. gruba (n=10) plasebo verildi. Ameliyat sonrası ilk üç saatteki ve 24. saatteki toplam kan kaybı ve verilen kan ürünleri miktarı kaydedildi.

**Bulgular:** Aprotinin alan grupta, postoperatif kan kaybı ilk üç saatte 122 ml, 24. saatte 302 ml ve toplam olarak 384 ml idi. Traneksamik asit verilen grupta postoperatif kanama ilk üç saatte 108 ml, 24. saatte 305 ml ve toplam olarak 393 ml idi. Kontrol grubunda ise sırasıyla 162, 347 ve 502 ml idi. Transfüzyon ihtiyacı aprotinin grubunda 4.7 Ü, traneksamik asit grubunda 5.4 Ü ve kontrol grubunda 6 Ü idi.

**Sonuç:** Aprotinin ve traneksamik asitin lokal uygulanması postoperatif kanamayı bir miktar azaltmaktadır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aprotinin ve traneksamik asitin etkinliği arasında ise bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca transfüzyon ihtiyacında da bir farklılık yoktu. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 36-40*)

**Anahtar kelimeler:** Açık kalp cerrahisi, postoperatif kanama, aprotinin, traneksamik asit

## ABSTRACT

**Objective:** We sought to investigate the effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid in preventing postoperative bleeding during open heart surgery.

**Methods:** Thirty patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass were randomized to three different groups. Group 1 (n = 10) received 1000000 KIU aprotinin, Group 2 (n = 10) received 1 gr tranexamic acid and Group 3 (n = 10) received placebo before closure of the sternotomy. During the first three hours and 24 hours total postoperative blood loss and amount of transfused blood products were recorded.

**Results:** In Group 1, postoperative bleeding rates were 122 ml during first 3 hours, 302 ml during 24 hours and 384 ml total. In Group 2, postoperative bleeding rates were 108 ml during first 3 hours, 305 ml during 24 hours and 393 ml total. In control group, bleeding rates were 162, 347 and 502 ml, respectively. Needs for transfusion were 4.7 U in the aprotinin group, 5.4 U in the tranexamic acid group and 6.0 U in the control group.

**Conclusion:** Topical application of aprotinin and tranexamic acid reduced postoperative bleeding, but this was not statistically significant. The differences were insignificant between aprotinin and tranexamic acid and for transfusion requirements. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 36-40*)

**Keywords:** Open heart surgery, postoperative bleeding, aprotinin, tranexamic acid

## Giriş

Açık kalp cerrahisi sonrası görülebilen aşırı kanama yüksek mortalite ve morbiditeyle beraber seyretmektedir. Çalışmalarda, kardiyopulmoner baypas (KPB) ile açık kalp cerrahi-

si yapılan hastalarda % 5-25 oranında hayatı tehdit eden kanama görülmekte [1]) ve hastaların % 2-7'si kanama sebebiyle reoperasyona ihtiyaç duymaktadır (2 – 4). Reoperasyona alınan hastaların % 50-80'inde ise herhangi bir cerrahi odak tespit edilememektedir (2). Bu durum kanamanın akut kazanıl-

miş hemostatik bir bozukluğa bağlı olduğunu düşündürmektedir. Yaygın mikrovasküler kanama olarak isimlendirilen bu tablo pek çok faktöre bağlı olan bir koagülasyon bozukluğudur. Bu tabloya katkıda bulunan faktörler hemodilüsyon ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi, trombosit fonksiyon bozukluğu, düşük trombosit sayısı, heparin ve protaminin aşırılığı, heparin "rebound"u, aşırı fibrinolitik, kompleman aktivasyonu ve yaygın intravasküler koagülasyondur (1 – 8). Bunlar arasındaki en sık etkenler aşırı fibrinolitik ve trombosit fonksiyon bozukluğudur (4, 5, 7, 9).

Hastalarda ortaya çıkan aşırı kanama sonucunda immüno- lojik, metabolik ve endokrinolojik bozukluklar oluşabilmektedir (5). Ayrıca yapılan fazla miktardaki kan transfüzyonuna bağlı olarak ABO uyumsuzluğu, immüno- lojik reaksiyonlar, anafilaksi, sepsis ve viral enfeksiyon geçme riski de ortaya çıkabilmektedir (4, 5, 8, 10, 11).

Bu sebeple açık kalp cerrahisi esnasında oluşan aşırı kanamayı azaltabilmek için son yıllarda çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Bunlar arasında aprotinin, traneksamik asit (TA),  $\epsilon$ -minokaproik asit, desmopressin ve prostasiklinler sayılabilir. Özellikle aprotinin ve TA'nın kanamayı ve kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların sistemik kullanımdaki potansiyel yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Belki topikal kullanımları bu yan etkileri engelleyebilir. Bu amaçla literatürde yayınlanmış sınırlı sayıda çalışmada topikal aprotinin veya TA kullanımı ile postoperatif kanama miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığı ileri sürülmüştür (1, 2, 12). Ancak bu iki ilaç arasında karşılaştırmalı yapılmış bir çalışmaya biz literatürde rastlamadık. Bu amaçla, hem aprotinin ve TA'nın topikal kullanımının kanama ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltıp azaltmadığını, hem de bu iki ilacın birbirine üstünlüğü olup olmadığını test etmek için bu çalışmayı planladık.

## Yöntemler

Kasım 2002 – Mart 2003 tarihleri arasında elektif şartlarda açık kalp cerrahisi yapılan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Hepsi- ne çalışma hakkında bilgi verildikten sonra onayları alındı. Tüm olgularda operasyondan 10 gün önce aspirin tedavisi kesildi. Tüm olguların preoperatif değerlendirilmesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile hemoglobin miktarı, trombosit sayısı, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları fibrino-

jen ve D-dimer değerlerini içeren hematolojik testleri normal sınırların içindeydi. Olgular onar kişi olarak aprotinin grubu, TA grubu ve kontrol grubu olarak randomize edildi.

Tüm olgulara "activated clotting time" (ACT) 400 saniyenin üstünde olacak şekilde antikoagülasyon sağlanarak KPB'ye girildi. Hipotermik kristaloid kardiyopleji ve topikal hipotermi ile diyastolik kalp arresti sağlandı. Cerrahi girişim boyunca soğuk kan kardiyoplejisi ile kalp arrestinin devamı temin edildi. Kros-klemp kaldırılmadan önce sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Kontraksiyonlar yeterli seviyeye ulaşıncaya KPB'den çıkıldı. Protamin sülfat ile heparinin etkisi ortadan kaldırıldı. Hastalar entübe olarak yoğun bakım ünitesine alındı.

Aprotinin grubuna sternum kapatılmadan önce Tatar ve ark.larının (1) uyguladıkları şekilde 100 ml serum fizyolojik içerisinde 1000000 KIU aprotinin, TA grubuna ise De Bonis ve ark.larıninki (2) gibi 100 ml serum fizyolojik içinde 1 gr TA perikardiyal boşluğa verildi. Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik verildi.

Tüm olgularda KPB süresi, aortik kros-klemp süresi, ilk 3. saatteki, 24. saatteki total kanama miktarları ve verilen kan ürünleri miktarı (eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma olarak), göğüs tüplerinin kalış süresi ve yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz SPSS for Windows programı ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılık One – Way Anova ile test edildi ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan olgular arasında cins, yaş, KPB süresi, aortik kros-klemp süresi, mekanik ventilasyon süresi, göğüs tüpünün kalma süresi ve yoğun bakımda kalış süresi arasında farklılık yoktu (Tablo 1). Tablo 2'de ise uygulanan cerrahi prosedürler gösterilmiştir. Bunlar arasında da önemli bir fark yoktu. Olgularımızda revizyon ihtiyacı ve mortalite gözlenmemiştir.

İlk 3 saatte aprotinin grubundaki drenaj ortalama 122 ml iken TA grubunda 108 ml, kontrol grubunda 162 ml idi. Yirmi dördüncü saatteki ortalama drenajlar ise aprotinin grubunda 302 ml, TA grubunda 305 ml ve kontrol grubunda 347 ml oldu. Toplam drenaj miktarı ise sırasıyla 384 ml, 393 ml ve 502 ml idi. Gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu. Yine aprotinin ve TA grubunda kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı daha az ol-

Tablo 1. Hastaların preoperatif ve postoperatif özellikleri

Göstergeler	Aprotinin	Traneksamik Asit	Kontrol*
Yaş (yıl)	48.7 $\pm$ 14.9	50.5 $\pm$ 14.3	51.7 $\pm$ 10.4
Cinsiyet (E/K)	5 / 5	6 / 4	5 / 5
KPB süresi (dak)	69.6 $\pm$ 22.8	75.3 $\pm$ 25.4	69.5 $\pm$ 17.0
Kros-klemp süresi (dak)	44.9 $\pm$ 19.5	51.7 $\pm$ 20.6	39.8 $\pm$ 15.7
Mekanik ventilasyon süresi (saat)	6.1 $\pm$ 2.0	5.9 $\pm$ 1.5	6.6 $\pm$ 1.2
Tüp süresi (saat)	31.8 $\pm$ 9.2	28.0 $\pm$ 10.2	30.8 $\pm$ 14.0
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (saat)	34.5 $\pm$ 10.9	31.8 $\pm$ 9.2	36.3 $\pm$ 12.5

E: Erkek, K: Kadın, KPB: Kardiyopulmoner baypas, \*: Gruplar arası fark anlamlı değil,  $p > 0.05$

masına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilemedi (Tablo 3 ve Şekil 1).

## Tartışma

Açık kalp cerrahisi sonrası görülen yaygın mikrovasküler kanamanın tedavisinde aprotinin, TA,  $\epsilon$ -aminokaproik asit, desmopressin ve prostasiklin gibi çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmış, ancak bunlardan sadece aprotinin ve TA'da anlamlı bir etki tespit edilmiştir (3, 5, 6, 9 - 11, 13 - 16). De Peppo ve ark.ları (17) ise aprotinin ve  $\epsilon$ -aminokaproik asitin etkili olduğunu ifade ederken TA'nın etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Aprotinin sığır akciğerinden elde edilen doğal bir üründür. Plazmin, kallikrein, trombin, tripsin ve kemotripsin gibi serin proteazlara inhibitör etkili bir ilaçtır (1, 3 - 5, 7, 10, 18). Plazminin inhibisyonuyla fibrinoliz engellenir ve böylece antifibrinolitik etki ortaya çıkar. Ayrıca uygunsuz trombosit aktivasyonunu inhibe ederek trombosit membran glikoprotein reseptörlerinin azalmasını engelleyerek trombosit fonksiyonlarını korur (1, 4, 7, 15 - 18).

Traneksamik asit ise düşük molekül ağırlıklı sentetik bir antifibrinolitik ilaçtır. Plazmin ve plazminojenin fibrin molekülüne bağlanan lizin bağlayıcı yerlerine yapışır. Böylece plazminojen ve plazminle geri dönüşümlü bir kompleks yapar. Bunun sonucunda da plazmin, fibrinojen veya diğer monomerlerine bağlanamaz ve fibrinoliz inhibe olur (2, 4, 6 - 10, 17, 18). Ayrıca plazmine bağımlı trombosit aktivasyonunu engelleyerek trombosit fonksiyonlarını korur (2, 8 - 10, 17).

Aprotinin ve TA kan kaybının azaltılması amacıyla pek çok çalışmada sistemik olarak kullanılmıştır. Huang ve ark.ları (5) konjenital kalp cerrahisi uyguladıkları hastalarında aprotinin kullanımı ile postoperatif kan kaybının % 46 oranında azaldığını ifade etmişlerdir. İn vitro yaptıkları çalışmada ise aprotininle trombosit aglütinasyonunun düzeldiğini, trombosit membran reseptörlerinin korunduğunu ve fibrinolizin azaldığını bildirmiş-

lerdir (5). Hayashido ve ark.ları (16) da koroner baypas cerrahisi sonrası minimal ve düşük doz aprotinin kullanımı ile fibrinolizin engellendiğini, böylece postoperatif kanama ve kan transfüzyonu ihtiyacının anlamlı olarak düştüğünü belirtmişlerdir. Yine Kalingos ve ark.ları (14) koroner baypas yapılan hastalarda düşük veya yüksek doz aprotinin kullanımı ile kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacının anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdir. Alderman ve ark.ları (19) da aprotinin kullanımı ile kanama miktarının %43, kan ürünleri ihtiyacının %49 azaldığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Lemmer ve ark.ları da aprotinin alan hastalarda kan ürünleri kullanımının plaseboya göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (13). Bistrup ve ark.ları (11) da yüksek kanama riskli hastalarda aprotinin kullanımının kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığını ifade etmişlerdir.

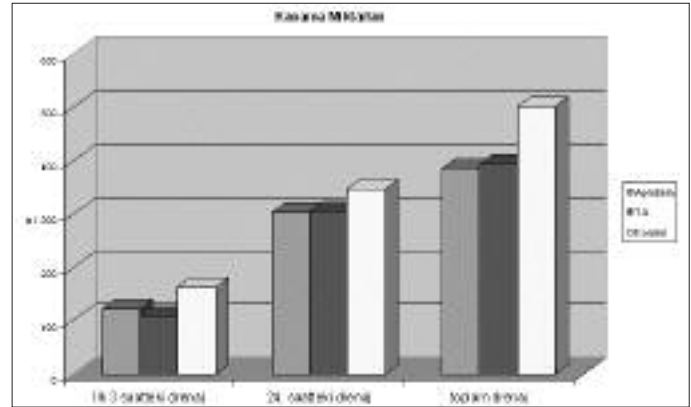
Benzer şekilde TA kullanımı ile de aynı sonuçlar elde edilmiştir. Casati ve ark.ları (6) operasyon esnasında değişik dozlarda TA verilmesinin kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığını, ancak uzun süreli verilmesi ile faydalı bir etki sağlanamayacağını belirtmişlerdir. Buna karşılık Katoh ve ark.ları (9) uzun süreli tedavinin kan kaybını anlamlı olarak azalttığını ifade etmişlerdir. Yine Casati ve ark.ları (10) elektif torasik aortik cerrahiden sonra da TA verilmesi ile kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacının anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdir. Zabeeda ve ark.ları (20) da koroner arter baypas cerrahisinden sonra düşük doz TA verilmesi ile kanama miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyacında anlamlı azalma bildirmişlerdir.

Sistemik verilen aprotinin ve TA'nın yaygın mikrovasküler kanamayı azaltıcı etkisi tespit edildikten sonra bu iki ilacın etkinliğinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır (4, 7, 8, 21). Bu çalışmaların büyük kısmında her iki ilacın da kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını eşit şekilde azalttığı gösterilmiştir

Tablo 2. Uygulanan cerrahi girişimler

	Aprotinin	TA	Kontrol*
KABC	5	4	5
MVR	3	4	3
AVR	1	-	1
MVR+AVR	1	2	1

KABC: Koroner arter baypas cerrahisi, MVR: Mitral kapak replasmanı, AVR: Aort kapak replasmanı  
\* Gruplar arası fark anlamlı değil, p>0.05



Şekil 1. Postoperatif kanama miktarlarının karşılaştırılması

Tablo 3. Postoperatif kanama ve transfüzyon miktarları

	Aprotinin	TA	Kontrol	p
İlk 3 saatteki kanama (ml)	122.0 ± 51.1	108.0 ± 77.6	162.5 ± 91.7	0.2
24 saatteki kanama (ml)	302.0 ± 69.0	305.0 ± 86.7	347.0 ± 203.4	0.7
Toplam kanama (ml)	384.5 ± 172.2	393.0 ± 216.6	502.5 ± 446.5	0.6
Transfüzyon miktarı (Ünite)	4.7 ± 1.6	5.4 ± 1.9	6.0 ± 2.4	0.3

TA: Traneksamik Asit

(4, 7, 8 ). Ancak Blauhut ve ark.ları (21) yaptıkları çalışmada TA'nın aprotinin kadar etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Yine de Peppo ve ark.ları (17) aprotinin, TA ve  $\epsilon$ -aminokaproik asiti karşılaştırdıkları çalışmalarında aprotinin ve  $\epsilon$ -aminokaproik asitin kan kaybını azalttığını, bu etkinin aprotininde daha fazla olduğunu, ancak kan transfüzyonu ihtiyacına etkisi olmadığını bulmuşlardır. Onlar TA'nın ise etkisiz olduğunu ifade etmişlerdir.

Aprotinin ve TA'nın sistemik kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilir. Aprotininin en endişe verici yan etkisi erken dönemde ven greftlerinde tromboz oluşturma ihtimalidir. Ayrıca böbrek yetersizliği, anafilaksiyi de içeren alerjik reaksiyonlar, uygunsuz antikoagülasyon, derin hipotermik perfüzyonla total sirkulatuvar arrestten sonra yaygın intravasküler koagülopati gelişimi, akut pankreatit ve karaciğer yetersizliği görülebilir (1, 3, 4, 8, 9, 11 - 13, 17-19, 21). Bistrup ve ark.ları (11) 671 hastalık serilerinde %3 oranında aprotinine bağlı yan etki görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunlardan %0.6'sı alerjik reaksiyonlar, %1.04'ü böbrek yetmezliği ve %0.15'i ven greft trombozudur (11). Rocha ve ark.ları (3) da aprotinin ve desmopressin asetati karşılaştırdıkları çalışmalarında sadece aprotinin kullanan hastalarında kan kaybı ve kan transfüzyonu ihtiyacında azalma tespit ederken bu hastalarda yan etki ortaya çıkmadığını belirtmişlerdir. Kalangos ve ark.ları (14) da yaptıkları çalışmada aprotinin verilen hastalarla verilmeyen hastalar arasında anjiyografik olarak ven greft açıklığı bakımından fark olmadığını bulmuşlardır. Lemmar ve ark.ları (13) da 216 hastalık çalışmalarında miyokard infarktüsü oranını ilk kez ameliyat olanlarda aprotinin alanlar için % 8.9, plasebo grubu için % 5.6, reoperasyonlarda aprotinin alanlarda %10.3, plasebo grubunda %8.3 bulmuşlar ve aprotinin alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mortalite ve miyokard infarktüsü oranında bir miktar artış olduğunu ifade etmişlerdir. Alderman ve ark.ları (19) da 870 hastalık serilerinde 703 hastanın safen ven greftlerini anjiyografik olarak değerlendirmişler, plasebo grubunda %10.9 greft tıkanması tespit ederken aprotinin alanlarda bu oranı %15.4 olarak bulmuşlar ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Fakat bu farkın sadece aprotinine bağlanamayacağını, pek çok risk faktörlerinin de etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Sistemik aprotinin kullanımından sonra antikoagülasyonun değerlendirilebilmesinde de sorunlar yaşanabilmektedir. Najman ve ark.ları (18) heparinize kana aprotinin eklenmesi ile ACT'nin uzadığını, ayrıca heparinin protaminle nötralizasyonunun tam olmadığını bildirmişlerdir. Casati ve ark.ları (4) da aprotinin verilen hastalarda postoperatif aPTT'nin uzamış olduğunu belirtmişlerdir.

Traneksamik asit ile tedavide de antifibrinolitik etkiden dolayı artmış bir pıhtılaşma riski mevcuttur. Bu da artmış tromboembolik olay ihtimali ve erken greft tıkanması ile birlikte (2, 6). İntravenöz TA verilmesinden sonra serebral, mezenterik, pulmoner ve retinal tromboz vakaları yayınlanmıştır (2).

Aprotinin ve TA'nın bu yan etkilerinden korunmak için lokal kullanımları bir alternatif olabilir. Özellikle TA'nın burun ve dişeti kanamalarında topikal olarak kullanıldığı bilinmektedir.

Ancak literatürde bu ilaçların topikal kullanımları ile ilgili yayınlar son derece kısıtlıdır. Tatar ve ark.ları (1) elektif koroner arter baypas cerrahisi yaptıkları hastalarında perikardiyal boşluğa aprotinin verilmesi ile postoperatif kan kaybının ve transfüzyon ihtiyacının anlamlı olarak azaldığını ve yan etkilerin engellendiğini bildirmişlerdir. O'Reagan ve ark.ları (12) da açık kalp cerrahisi sonrası hastalarına topikal aprotinin vermişler ve kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacında anlamlı azalma gözlemişlerdir. Ancak bu etkiyi operasyondan iki hafta önce aspirin alımı kesilen hastalarda görmüşler, operasyona kadar aspirin alanlarda ise bir fark gözlememişlerdir. Literatürde topikal TA kullanımıyla ilgili tek yayın olan De Bonis ve ark.larının (2) çalışmasında da TA'nın lokal kullanımı ile kan kaybının anlamlı olarak azaldığı, ancak kan transfüzyonu miktarına etkisi olmadığı ifade edilmiştir. Gerek Tatar, gerekse De Bonis ilaçların sistemik emilimi olup olmadığını araştırmışlar (1, 2) ve hastalarının kanlarında aprotinin ve TA tespit etmemişlerdir. Bu yüzden bu ilaçların kanama üzerine olan etkisinin sistemik etkiden bağımsız lokal etkiye bağlı olduğunu ifade etmişlerdir.

Biz çalışmamızda topikal aprotinin ve TA'nın etkisini plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık. Olgularımızın hiçbirisinde yüksek kanama riski mevcut değildi. Çalışmamızın sonucunda ilk üç saatlik, 24 saatlik ve toplam drenaj miktarında aprotinin ve TA grubunda plaseboya göre anlamlı olmasa da bir miktar azalış mevcuttur. İki ilaç arasında ise herhangi bir fark yoktu. Transfüzyon ihtiyacı ise aprotinin alanlarda TA'dan, TA alanlarda ise plasebodan bir miktar daha düşüktü. Ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Belki daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalar bu konuda farklı bilgiler verebilir. Bu arada aprotininin yüksek maliyeti de göz önüne alınmalıdır. Biz teknik sebeplerden dolayı lokal aprotinin ve TA uygulanan hastalarımızın hiçbirisinde bu ilaçların kan seviyelerini ölçemedik.

Sonuç olarak açık kalp cerrahisinden sonra topikal uygulanan aprotinin ve TA kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını bir miktar azaltmakta, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır. Bu yüzden rutin olarak kullanılmalarına gerek yoktur. Ancak yüksek kanama riskli hastalarda kullanımları düşünülebilir.

## Kaynaklar

1. Tatar H, Çiçek S, Demirkılıç U, et al. Topical use of aprotinin in open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 659-61.
2. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double - blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 575-80.
3. Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Melero JM, Arroyo JL, Paramo JA. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 921-7.
4. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, et al. Tranexamic acid compared with high - dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogenic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 520-7.
5. Huang H, Ding W, Su Z, Zhang W. Mechanism of the preserving effect of aprotinin on platelet function and its use in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 11-8.

6. Casati V, Bellotti F, Gerli C, et al. Tranexamic acid administration after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2001; 94: 8-14.
7. Jamieson WRE, Dryden PJ, O'Connor JP, Sadeghi H, Ansley DM, Merrick PM. Beneficial effect of both tranexamic acid and aprotinin on blood loss reduction in reoperative valve replacement surgery. *Circulation* 1997 ; 96 (suppl): I196- 101.
8. Mongan PD, Brown RS, Thwaites BK. Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusion during primary coronary revascularization. *Anesth Analg* 1998; 87: 258-65.
9. Katoh J, Tsuchiya K, Sato W, Nakajima M, Iida Y. Additional postbypass administration of tranexamic acid reduces blood loss after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 802-4.
10. Casati V, Sandrelli L, Speziali G, Calori G, Grasso MA, Spagnola S. Hemostatic effects of tranexamic acid in elective thoracic aortic surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1084-91.
11. 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.
12. O'Regan DJ, Giannopoulos N, Mediratta N, et al. Topical aprotinin in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 778-81.
13. Lemmer JH, Stanford W, Bonney SL, et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 543-53.
14. 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.
15. Nuttal GA, Fass DN, Oyen LJ, Oliver WC, Ereth MH. A study of a weight - adjusted aprotinin dosing schedule during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 283-9.
16. 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.
17. De Peppo AP, Pierri MD, Scafuri A, et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 1995; 22: 231-6.
18. Najman DM, Walenga JM, Fareed J, Pifarre R. Effects of aprotinin on anticoagulant monitoring: implications in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 662-6.
19. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multi-center Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 716-30.
20. Zabeeda D, Medalion B, Sverdlov M, et al. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 733-8.
21. Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P, Doran JE, Spath P, Lunds-gaard-Hansen P. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1083-91.