

## KALP AMELİYATLARINDA POSTOPERATİF KANAMANIN AZALTILMASINDA «TRANEXAMIC ACID» KULLANIMI

N. Tuncay Eren\* Barlas Aytaçoğlu\*\* Tümer Çorapçioğlu\*\*\* Refik Taşöz\*  
Atilla Aral\*\*\*\* Haldun Özberrak\*\* Hakkı Akalın\*\*\*\*\*

Açık kalp cerrahisinde ameliyat sonrası gelişebilen koagülasyon sorunları ve kanama; postoperatif dönemi komplike hale getiren mediastinit, renal ve respiratuar bir çok önemli komplikasyona zemin hazırlayan ciddi bir problemdir. Hemodilüsyon, hipotermi, uzun süreli kardiyopulmoner bypass, aspirasyon, banka kanı transfüzyonları koagülasyon sorunlarının gelişmesinde önemli nedenlerdir.

Cerrahi hemostaz eksikliğine bağlı olmayan kanamalarda temelde iki neden vardır. Ya fibrinolitik sistem aktive olmuştur, ya da koagülasyon faktörleri ve trombositlerin eksikliği veya disfonksiyonu söz konusudur.

### MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde açık kalp ameliyatı yapılan hastalardan preoperatif koagülasyon testleri normal olanlar arasında daha önce açık kalp ameliyatı geçirmemiş 36 olgu rastgele seçilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir. Birbirine benzer 18'er olgulu iki ayrı grup oluşturulmuştur. Olguların 20'si erkek, 16'sı kadın olup yaş ortalaması  $38.4 \pm 7.3$  olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Bu olguların preoperatif antikoagulan ve antiagregan tedavi almıyor olmalarına dikkat edilmiştir.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Araş. Görevlisi

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Doçenti

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanı

\*\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı, Profesör

Geliş Tarihi : Ağustos 26, 1993 Kabul Tarihi : Ekim 5, 1994

Bütün olgularda rutin monitörizasyonlar ve fentanil anestezisi uygulanmıştır. Anestezi indüksiyonunu takiben ilaç grubunda 5 mgr./kg. traneksamik asit 5 dakika içinde yavaş yavaş santral venöz kate-terden injekte edildi. Priming solüsyonuna 250 mgr. traneksamik asit eklendi. Bütün olgularda membran oksijenatör kullanıldı. Cerrahi iş-lemeler rutin kardiyopulmoner bypass altında orta dereceli hipotermi, soğuk kristaloid kardiyopleji ve topikal hipotermi kullanılarak uy-gulandı. Kardiyopulmoner bypass sırasında aktive edilmiş pıhtılaşıma za-manı 400 saniyenin üzerinde kalacak şekilde heparin verildi. Kardi-yopulmoner bypass sonlandırılmadan önce rektal ısının 37°C olma-sına dikkat edildi. Kardiyopulmoner bypassın sonlandırılmasından sonra protamin sülfatla heparin nötralizasyonu sağlandı. Pompa son-rası 10. dakikada 250 mgr. traneksamik asit yavaş enjeksiyonla 5 da-kikada verildi. Sternum kapatılırken yeterli drenajı sağlamak için mediastene iki adet göğüs tüpü yerleştirildi. Hastalar yoğun bakıma ulaştıktan sonra saatlik drenaj takibine alındı. Postoperatif ikinci saatte 250 mgr. traneksamik asit uygulandı. Postoperatif 4. saatte koa-gulasyon testleri tekrarlandı.

Olguların hepsinde periferik ve pulmoner dolaşım tromboembolik komplikasyonlar yönünden sürekli değerlendirildi. Mediasten drenaj-ları, kan ve taze donmuş plazma transfüzyonları 24 saat boyunca iz-lenip total miktarlar hesaplandı.

Tablo 1 : Vakaların Klinik Özellikleri

	Plasebo	İlaç Grubu
Aorta-Koroner By-Pass	10	11
Mirtal Kapak Replasmanı	4	2
Aort Kapak Replasmanı	1	2
Çift Kapak Replasmanı	3	3
Kadın/Erkek	7/11	9/9
Yaş Ortalaması	36.8	39.4
<b>Preoperatif Hematolojik Değerler :</b>		
Trombosit	324000 ± 62000	322000 ± 80000
Fibrinojen	241.6 ± 18.7	247.7 ± 25.0
aPTT	44.1 ± 4.6	46.4 ± 3.7
PTZ	12.72 ± 1.7	12.76 ± 1.4
FSP	Negatif	Negatif
CPB Süresi	103.9 ± 7.9	98.4 ± 5.3

## SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen olguların hepsinde çalışma tamamlanmıştır. İki grupta da gerek operasyon tipleri, gerekse hasta özellikleri açısından farklılık bulunmamaktaydı (Tablo I). Plasebo grubundaki 18 hastanın 10'una aorto koroner bypass greftlemesi, 4'üne mitral kapak replasmanı, 1'ine aort kapak replasmanı, 3'üne ise aort ve mitral kapak replasmanı uygulanmıştır. İlaç grubunda ise 11 olguya aorto koroner bypass greftlemesi, 2'sine mitral kapak replasmanı, 2'sine aort kapak replasmanı ve 3'üne de aort ve mitral kapak replasmanı uygulanmıştır. Hiç bir olgu daha önce kalp ameliyatı geçirmemişti. Hem plasebo hem de ilaç grubunda protrombin zamanı preoperatif değerlerine göre hafif artarken aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanında her iki grubun preoperatif ve postoperatif değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine her iki grupta postoperatif fibrinojen değerleri preoperatif değerlerine göre belirgin bir azalma göstermiştir. Plasebo grubunda preoperatif fibrinojen değeri ortalama  $241.6 \pm 18.7$  iken postoperatif  $169.0 \pm 19.9$ , ilaç grubunda ise preoperatif  $246.7 \pm 25.0$  iken postoperatif  $178.8 \pm 22.0$  olmuştur.

Plasebo ve ilaç grubunda postoperatif koagülasyon testleri, kanama miktarları, kan ve taze donmuş plazma transfüzyon ihtiyacı karşılaştırılmıştır (Tablo II). Buna göre plasebo ve ilaç grubunda postoperatif protrombin zamanı, aktive olmuş parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Trombosit sayısı plasebo grubunda ortalama  $251000/\text{mm}^3$  olarak bulunurken ilaç grubunda biraz daha az olmak üzere  $222700/\text{mm}^3$  bulunmuştur. Trombosit sayısının her iki grupta da normal sınırlar içerisinde bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Fibrin yıkım ürünleri (Fibrin Split Products = FSP) plasebo grubunda 18 olgunun 9'unda pozitif bulunurken ilaç grubunda 2 olguda pozitif bulunmuştur ki bu fark istatistiksel olarak çok anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Postoperatif ilk 24 saat içerisinde plasebo grubundaki olgularda ortalama mediastinal drenaj  $732.8 \pm 170.6$  ml. olmuş ve ortalama  $507.2 \pm 138.5$  ml. kan ve  $426.1 \pm 88.7$  ml. taze donmuş plazma transfüzyonu gerekmiştir. İlaç grubunda ise  $496.4 \pm 154.3$  ml. mediastinal drenaj olurken  $280.3 \pm 116.0$  ml. kan ve  $344.1 \pm 123.6$  ml. taze donmuş plaz-

ma transfüzyonu yapılmıştır. Postoperatif kanama, kan ve taze donmuş plazma transfüzyonu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo II).

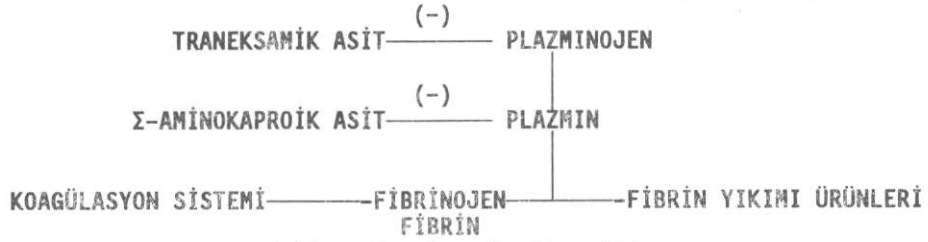
Tablo II : Sonuçların Karşılaştırılması.

	Plasebo	İlaç	P
1 - Protrombin Z.	16.11 ± 2.5	14.82 ± 1.3	A.D.
2 - aPTT	48.1 ± 4.3	47.7 ± 4.4	A.D.
3 - Fibrinojen	169.0 ± 19.9	178.8 ± 22.0	A.D.
4 - Trombosit	251000 ± 80.500	222700 ± 48000	A.D.
5 - FSP	9 olgu	2 olgu	$p < 0.005$
6 - Kanama Miktarı	732.8 ± 170.6 ml.	496.4 ± 154.3 ml.	$p < 0.05$
7 - Kan Transfüzyonu	507.2 ± 138.5 ml.	280.3 ± 116.0 ml.	$p < 0.05$
7 - TDP Transfüzyonu	426.1 ± 88.7 ml.	344.1 ± 123.6 ml.	$p < 0.05$

A.D. = İstatistiki olarak anlamlı değil.

### TARTIŞMA

Traneksamik asit molekül ağırlığı 157 dalton olan 4-aminoethylcyclohexan carboxylic acid'in transizomeridir. Epsilon aminokaproik asitten 6-10 kat daha potenttir. Traneksamik asit plazminojen ve plazminin fibrin üzerindekiolitik etkisini önler (Şekil 1) (1,3,8,9,10).



Şekil 1 : Traneksamik asitin etkisi

Traneksamik asitin yarı ömrü 80 dakika olup % 95'i böbreklerden atılır. Fibrinolizis kalp cerrahisinde çok sık karşılaşılan bir durumdur (5) ve muhtemelen kalbin manipulasyonu sırasında plazminojen aktivatörün salınması sonucu başlar (6). Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman sistemi ve fibrinolitik sistem aktive olur (2,4,5). Doku plazminojeninin salınımı cilt insizyonu veya sternotomi sırasında başlar (7). Bu nedenle traneksamik asit uygulamasına operasyon öncesinde başlanmıştır.

Traneksamik asitin fibrinolitik sistem üzerindeki etkisi daha önce birçok araştırma ile gösterildiği için bu çalışmada plazminojen düzeyi tayini yapılmamıştır. Preoperatif dönemde çalışmanın sonucunu etkileyebilecek bir koagülasyon defekti olup olmadığı araştırılıp koagülasyon patolojisi olmayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Postoperatif koagülasyon testlerinin normal veya normale yakın olması ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılığın bulunmaması, fibrin yıkım ürünlerinin ilaç grubunda belirgin bir şekilde az bulunması ayrıca kanama miktarlarındaki ve kan transfüzyon ihtiyacındaki anlamlı azalma traneksamik asit uygulamasının fibrinolizisi önemli ölçüde önlediği ve postoperatif kanamayı da anlamlı bir şekilde azalttığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, traneksamik asit özellikle postoperatif kanama riskinin yüksek olduğu, uzun bypass süresi düşünülen kompleks kardiyak operasyonlarda, operasyon öncesinde başlamak üzere uygulandığında fibrinolitik sistemin aktivasyonunu önlemede yararlı ve güvenilir bir ilaçtır.

### ÖZET

Preoperatif koagülasyon defekti bulunmayan 36 olgu çalışmaya dahil edilerek 18'ine potent bir plazminojen inhibitörü olan traneksamik asit, 18 olguya ise plasebo uygulanmıştır. Çalışmamızda cilt insizyonundan önce başlayıp postoperatif ikinci saate kadar fraksiyone dozlar halinde uygulanan traneksamik asidin fibrinolitik sistem ve postoperatif kanama üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışma sonunda ilaç grubunda 2 olguda fibrin yıkım ürünleri saptanırken plasebo grubunda 9 olguda pozitif bulunmuştur.

İlaç grubunda postoperatif ilk 24 saatlik kanama ortalama  $496.4 \pm 154.3$  ml. iken plasebo grubunda  $732.8 \pm 170.6$  ml. olmuştur. Bununla orantılı olarak plasebo grubunda daha fazla miktarda kan ve taze donmuş plazma transfüzyonu gerekmiştir.

Sonuç olarak traneksamik asidin kalp cerrahisinde profilaktik kullanımının fibrinolizisi inhibe ederek postoperatif kanama miktarını azalttığını ve bu amaçla emniyetle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Kalp Cerrahisi, Kanama, Tranexamik Asit.

### SUMMARY

#### Administration of »Tranexamic Acid« To Reduce Bleeding in the Postoperative Period After Cardiac Surgery

36 patients were included in this study who were known to have no coagulation defects preoperatively. Tranexamic acid, a potent inhibitor of plasminogen, was administered to 18 of the patients and the remaining 18 patients received placebo.

In this study we searched for the effects of tranexamic acid, which was administered in fractional doses prior to the skin incision and continued until the 2nd. postoperative hour, on the fibrinolytic system and postoperative haemorrhage. By the end of the investigation fibrin split products were found to be positive in 2 patients of the drug group whereas in the placebo group this was positive in 9 patients.

Postoperative haemorrhage in the drug and placebo groups during the first 24 hours after the operations was found to be  $496.4 \pm 154.3$  ml. and  $732.8 \pm 170.6$  ml. respectively. More blood and fresh frozen plasma transfusions were needed in the placebo group.

As a result we concluded that prophylactic use of tranexamic acid in open heart surgery is a safe method in an attempt to reduce postoperative haemorrhage by its fibrinolysis inhibiting effect.

Key Words : Cardiac Surgery, Bleeding, Tranexamic Acid.

### KAYNAKLAR

1. Andersson L Nilsson I Nilehn J et al : Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. Scand J Hematol 2 : 230-47, 1965.
2. Bick RL : Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. Semin Thromb Hemost 11 : 249-80, 1985.
3. Hoylaerts M Lijnen HR Collen D : Studies on the mechanism of the anti-fibrinolytic action of tranexamic acid. Biochim Biophys Acta 673 : 75-85, 1981.
4. Kirklin JK Chenoweth DE Naftel DC et al : Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements and the hemodynamic state. Ann Thorac Surg 41 : 193-9, 1986.

5. Kukuk H Kwaan HC Fredericson J Wade L Green D : Increased fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Am J Hematol* 23 : 223-9, 1986.
6. Mayer M Finci Z Chaouat M : Suppression of plasminogen activator activity by dexamethasone in culture cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 18 : 1117-24, 1986.
7. Mellbring G Dahlgren S Wiman B : Plasma fibrinolytic activity in patients undergoing major abdominal surgery. *Acta Chir Scand* 151 : 109-14, 1985.
8. Okamoto S Oshiba S Mikara H et al : Synthetic inhibitors of fibrinolysis : In vitro and in vivo mode of action. *Ann NY Acad Sc* : 146 : 414-29, 1968.
9. Thorsen S : Differences in the binding of fibrin to native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation : Influence of omega amino-carboxylic acids. *Biochim Biophys Acta* 393 : 55-65, 1975.
10. Verstraete M : Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Durgs* 24 : 236-61, 1985.