

EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM SIRASINDA KULLANILAN YÜKSEK DOZ APROTİNİN'İN PEROPERATİF ACT (Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı) DEĞERLERİ VE POSTOPERATİF KAN KAYBI ÜZERİNE ETKİSİ

Öztekın OTO, Egemen TÜZÜN, Ünal AÇIKEL., Hüdai ÇATALYÜREK

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZET

Açık kalp ameliyatları sonrasında görülen kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi, kardiyak cerrahi disiplininin halen en önemli problemlerinden birisidir. Kan kaybını ve replasman gereksinimini azaltmak amacıyla çeşitli mekanik yöntemler ve farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan birisi olan proteaz inhibitörü aprotinin, kliniğimizde açık kalp ameliyatı geçiren ve rastlantısal olarak seçilen 157 hastaya verilmiş ve aprotinin verilmeyen 42 hasta ile sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yüksek doz aprotinin kullanımının, açık kalp ameliyatları sırasında aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) değerlerini yükselterek reaktif fibrinolitik aktiviteyi engellediği ve ameliyat sonrasında görülen kanama ve kan gereksinimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Kalp cerrahisi, yüksek doz aprotinin, kan transfüzyonu

Kardiyopulmoner bypass'ın kan elemanları üzerindeki olumsuz etkilerini ve bunun sonucunda postoperatif kanama miktarını arttırıcı özelliği yapılan birçok araştırmada açıkça gösterilmiştir (1-2). Son yıllarda geliştirilen ameliyat öncesi otolog kan konservasyonu ve ameliyat sonrası hastaya kendi kanının transfüzyonu (3), intraoperatif hemodilüzyon (4) ve postoperatif mediastinal drenaj kanının retransfüzyonu (5) gibi tekniklere rağmen, kan kaybı ve homolog kan transfüzyonu günümüzde kalp cerrahisinin

SUMMARY

Postoperative blood loss and transfusion requirement after open heart surgery still present a major problem in cardiac surgery. Different mechanical and pharmacological blood saving means were applied to reduce blood loss and transfusion requirement. The protease inhibitor aprotinin was used during open heart surgery in 157 patients and the results were compared to those who were not treated with aprotinin. It is concluded that high dose aprotinin prevents the reactive fibrinolytic activity by increasing the activated clotting time (ACT) levels during open heart surgery and reduce postoperative blood loss and transfusion requirement.

Key words: Cardiac surgery, high dose aprotinin, blood transfusion.

en önemli problemlerinden birisi olmaya devam etmektedir (6). Bu problemi minimuma indirmek amacıyla bir takım farmakolojik ajanlar geliştirilerek (Prostasiklin, Dipiridamol, Desmopressin asetat, Epsilon amino-kaproik asit gibi) (7-10) bunların postoperatif kanama üzerine etkileri araştırılmıştır.

Son yıllarda, açık kalp ameliyatlarında hemostazisi iyileştirmek amacıyla farmakolojik bir ajan olan proteaz inhibitörü aprotinin kullanılmaya başlanmıştır (4). Aprotinin trip

sin-plazmin-plazma kallikrein ve doku kallikreininin inhibe edici bir etkiye sahiptir (4). 1987'de Royston (11-12) ve Van Oeveren (13) yüksek doz aprotinin kullanımının postoperatif kanamayı azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da açık kalp ameliyatları sırasında yüksek doz aprotinin kullanımının peroperatif dönemdeki ACT değerleri ve postoperatif dönemde kan kaybı ve transfüzyonu, hematokrit, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), trombosit sayısı ve fibrin yıkım ürünleri (FDP) üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubuna Haziran 1992-Ocak 1993 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında açık kalp ameliyatı uygulanan toplam 199 olgu dahil edilmiştir. Aprotinin kullanılan A grubu 157 hastadan, aprotinin kullanılmayan B grubu 42 hastadan oluşmaktadır. Hastalarla ilgili bilgiler ve ameliyat tipleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta verileri ve ameliyat tipleri

	A grubu Hasta sayısı: 157	B grubu Hasta sayısı: 42
Yaş	59-11	60-11
Seks (erkek/kadın)	66/34	69/31
KABPG *	94 (%60)	23 (%55)
KABPG+Kapak	3 (%2)	1 (%3)
AVR **	14 (%9)	6 (%14)
MVR ***	26 (%16)	9 (%20)
AMVR +	11 (%7)	2 (%5)
Diğer ++	9 (%6)	1 (%3)

*KABPG: Koroner arter bypass grefti, **AVR: Aort valv replasmanı, ***MVR: Mitral valv replasmanı, +AMVR: Aort-mitral valv replasmanı, ++Diğer: Atrial septal defekt 5. Ventriküler-septal defekt 3. Sol atrial miksona 2.

Hastaların tümünde antiagregan tedavi ameliyattan beş gün önce sonlandırılmıştır. Tüm hastaların ameliyat öncesi hematokrit, trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrin parçalanma ürünleri değerleri ölçülmüş ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm hastalar standart anestezi tekniği ile ameliyat edilmişlerdir. Perfüzyonda Bentley Univox membran oksijenatör ve 2000 cc kristalloid prime solüsyon kullanılmıştır. Antikoagülasyon, aortik kanülasyondan önce 3mg/kg heparin ile yapılmıştır. ACT'nin 400 saniyeden düşük olması 1 kg/kg heparin tekrarı için endikasyon kabul edilmiştir. Kardiyopulmoner bypass'ın sonunda heparin 4.5 mg/kg protamin ile antagonize edilmiştir. Ameliyat sonrasında kalp cerrahisi yoğun bakımına alınan hastaların 0.-24.-48 saatlerde hematokrit, trombosit, PT, APTT ve FDP değerleri saptanmıştır. Hastaların yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde saatlik drenaj ve banka kanı transfüzyon miktarları kaydedilmiştir.

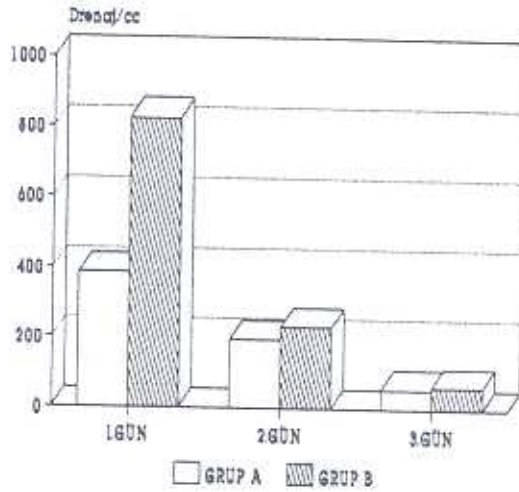
Royston şeması uyarınca 50 ml'lik flakonlar içerisindeki 500000 ünite kallikrein inaktive edici (KIU) aprotinin, anestesi indüksiyonu başlangıcından sternum açılana kadar geçen süre içerisinde total 2000000 KIU gidecek şekilde infüzyon pompası ile intravenöz yoldan hastalara verilmiştir. Ayrıca 2000000 KIU aprotinin kardiyak pompanın prime volümüne eklenmiştir. Sternum açıldıktan sonra, sternum kapanana kadar her saat 50000 KIU aprotinin hastalara infüzyon

pompası ile verilmiştir.

Sonuçların istatistik analiz hesapları Calcul bilgisayar programı kullanılarak t testi ile yapılmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Ortalama değerlere göre standart hata (1 SD±) olarak belirtilmiştir.

SONUÇLAR

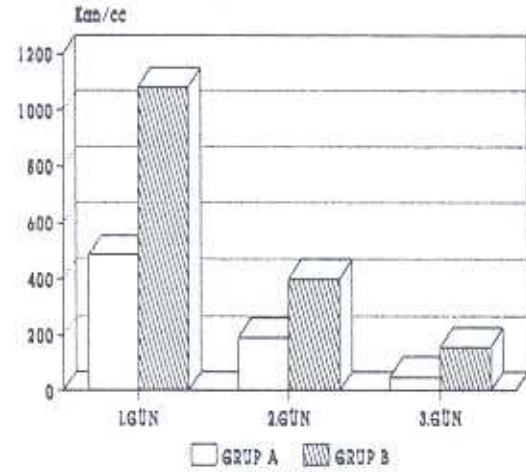
0.-24. saatte, A grubunda drenaj miktarı ortalama 385 ± 31 cc iken B grubunda 825 ± 161 cc idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). 24.-48. saatler arasında A grubunda drenaj ortalama 194 ± 19 cc, B grubunda 232 ± 36 cc idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$). 48.-72. saatler arasında A grubunda drenaj ortalama 57 ± 12 cc, B grubunda 62 ± 17 cc idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1).



Şekil 1. Postoperatif drenaj miktarı

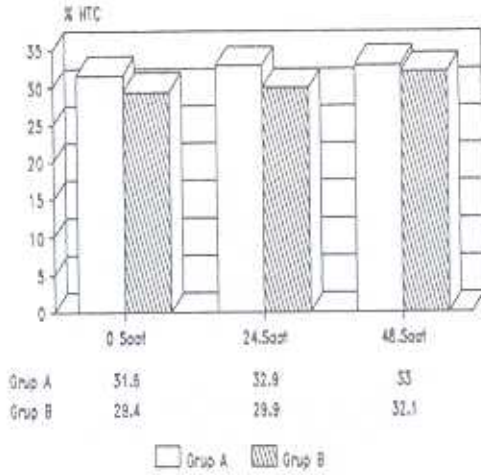
0.-24 saatler arasında aprotinin alan hasta grubuna (A grubu) transfüzyon yapılan banka kanı miktarı ortalama 486 ± 71 cc iken, aprotinin almayan hasta grubunda (B grubu)

1080 ± 386 cc olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). 24.-48. saatler arasında A grubuna transfüze edilen banka kanı miktarı ortalama 193 ± 31 cc. B grubunda ise 400 ± 103 cc idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). 48.-72. saatler arasında bu değerler A grubunda ortalama 53 ± 25 cc, B grubunda 160 ± 65 cc olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 2).



Şekil 2. Transfüze edilen banka kanı

Açık kalp ameliyatı öncesi alınan hematokrit değerleri ortalaması A ve B gruplarında $\% 41 \pm 3.2$ idi. Ameliyat sonrası 0. saatte alınan hematokrit değeri A grubunda $\% 31.6 \pm 2.5$ B grubunda $\% 29.4 \pm 2.4$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) 24. saatte alınan hematokrit değeri ortalaması A grubunda $\% 32.9 \pm 3.6$, B grubunda $\% 29.9 \pm 2.3$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). 72. saat değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3).



Şekil 3. Postoperatif hematokrit değeri

Ameliyat öncesi saptanan ortalama trombosit değerleri A grubunda $240000 \pm 48000/mm^3$, B grubunda $256000 \pm 46000/mm^3$ idi. Ameliyat sonrası değerler A grubunda $139000 \pm 31000/mm^3$, B grubunda $135000 \pm 29000/mm^3$ olarak saptandı ve istatistiksel fark saptanmadı.

Ameliyat öncesi A grubunda ölçülen ortalama PT değeri 11.9 saniye, B grubunda ise 12.0 saniye idi. Ameliyat sonrası 0.-24 ve 48. saatlerde ölçülen PT değerleri her iki grupta da hafif yükselmiş ancak normal sınırlar içerisinde kalmış ve istatistiksel fark saptanmamıştır.

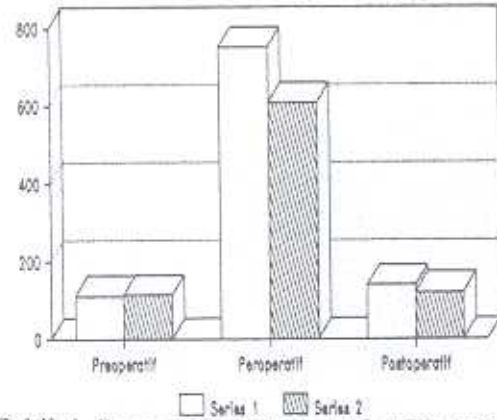
Ameliyat öncesi ortalama APTT değerleri A grubunda 31 ± 4 saniye, B grubunda 32 ± 5 saniye idi. Ameliyat sonrası değerler A grubunda 35 ± 5 saniye, B grubunda 36 ± 4 saniye idi ve normal sınırlar içerisinde değerlendirildi. İstatistiksel fark saptanmadı.

Ameliyat öncesi FDP değerleri ortalaması her iki grupta da 10 mikrogram/ml'nin altında idi. Ameliyat sonrası FDP değerleri

ortalaması da her iki grupta 10 mikrogram/ml'nin altında kaldı ve istatistiksel fark saptanmadı. Ancak A grubunda tamponad nedeniyle revizyona alınan 2 hastada FDP değerleri 10-40 mikrogram/ml arasında, uzun perfüzyon süresi olan ve postoperatif dönemde dissemine intravasküler koagülasyon gelişen 1 hastada FDP değeri 40 mikrogram/ml üzerinde bulundu.

Ameliyat öncesinde ortalama ACT değeri A grubunda 110 ± 7 , B grubunda 114 ± 3 saniye idi. Ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında A grubunda ölçülen ACT değeri 750 ± 45 saniye, B grubunda 606 ± 37 saniye olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Heparinin protamin antagonizasyonu sonrasında ölçülen değerleri ise A grubunda 137 ± 9 , B grubunda 120 ± 4 saniye idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Pre-per ve postoperatif ACT değerleri

Postoperatif komplikasyonlarda iki grup arasında farklılık saptanmadı. Mortalite A grubunda % 1.9 (3 hasta), B grubunda % 2.4 (1 hasta) idi. A grubunda 2 hasta kardiyak

tamponad nedeniyle revizyona alındı. A grubu hastaların %70'inde ilk 24 saatte pozitif inotrop destek (Dopamin, Dobutamin, Adrenalin) gerekirken, B grubu hastalarda bu oran %68 idi. A grubunda ilk 24 saatte hastaların %37'sine diüretik (Furosemid) gerekirken B grubu hastaların %33'üne diüretik kullandı.

TARTIŞMA

Aprotinin proteolitik enzimler üzerine inhibitör etkisi olan bir farmakolojik ajandır (14-15). Tripsin plazmin ve kallikreini, aprotinin-proteinaz kompleksi oluşturarak inhibe eder (16). Kallikrein, koagülasyon-fibrinolitik-kompleman ve kallikrein+kinin sistemlerin aktivasyonunda önemli rol oynayan bir maddedir ve kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında aktive olur (2-15). Plazmin 100 KIU/ml'lik aprotinin konsantrasyonu ile inhibe olurken (4), kallikrein daha yüksek aprotinin konsantrasyonlarında inhibe olmaktadır (4-15). Aprotininin asıl etkisinin primer fibrinolitik aktiviteyi azaltmak değil. CPB sırasında aktive olan koagülasyon cevap olarak ortaya çıkan fibrinolitik aktiviteyi inhibe etmek olduğu Dietrich tarafından bildirilmiştir. Aprotinin bu etkisini intrinsek koagülasyonu baskılayarak yapmaktadır (17). Royston ve arkadaşları (12), yüksek doz aprotinin ile CPB sırasında trombosit fonksiyonlarının korunduğunu ve aprotininin en güçlü olası etkisinin bu olduğunu bildirmektedirler. Van Oeveren (13), aprotininin tromboksan B2 salınımında azalmaya yol açarak trombosit fonksiyonlarının korun-

masına yardımcı olduğunu belirtmektedir.

Biz, aprotinin kullanan hastalarımızda, CBP sırasında ve protamin antagonizasyonu sonrasında aldığımız ACT değerlerinde, aprotinin almayan gruba oranla hafif yüksek değerler saptadık ki bu değerlerde intrinsek koagülasyonunun A grubu hastalarda B grubuna göre inhibe edilerek, fibrinolitik aktivite cevabının engellendiğini göstermektedir. A grubu hastalarda ameliyat sırasında ve bitiminde ACT değerleri hafif yüksek olmakla birlikte, kanama miktarlarının diğer gruba oranla düşük olması intrinsek koagülasyon mekanizmasının ve trombosit fonksiyonlarının iyi korunduğunun bir göstergesidir. Van Oeveren (13), Lu ve arkadaşları (18) ve Fuhrer (19) yayınlarında trombosit sayılarında her iki grupta da normalin alt sınırlarına yaklaşan azalmalar olduğunu, ancak trombosit fonksiyonlarının trombosit sayısı ile korelasyon göstermediğini ve aprotinin alan hastalarda CBP sırasında trombosit fonksiyonlarını GPIIb ve GPIIb/IIIa reseptörlerini etkileyerek koruduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamız trombosit fonksiyonları ile ilgili olmamakla birlikte, ameliyat sonrası kanama miktarlarının azalmasında trombosit fonksiyonlarının iyi korunmasının da etkisi olduğunu literatür bilgileri ışığında düşünüyoruz.

CPB sırasında yüksek doz aprotinin alan hastalarda Faktör XII bağımlı fibrinolizisin inhibe edildiği ve bunun sonucu olarak aprotinin alan hastalarda FDP düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir (19). Lu ve arka -

daşları (18) yayınlarında her iki grup hastada da FDP düzeylerinin 10 mikrogram/ml'nin altında kaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da A ve B grubunda saptanan FDP değerleri 10 mikrogram/kg'ın altında bulunmuştur. Bu sonuç literatür bilgileri ile de uyumludur. Bu konuya daha ayrıntılı yaklaşım getireceğini düşündüğümüz FDP fragmanları (X,Y,Z,D,E) oranlarının araştırıldığı çalışmamız da halen devam etmektedir.

Alajmo ve arkadaşları (6) açık kalp ameliyatları sonrasında aprotinin kullanan gruptaki hastalarda hematokrit değerlerinin aprotinin almayan gruba oranla erken postoperatif dönemde daha yüksek olduğunu ve yedinci günde bu farkın ortadan kalktığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da 1. ve 2. gün A grubunda hematokrit değerleri B grubuna oranla daha yüksekti ve 3. gün istatistiksel fark ortadan kalkmıştı. Hematokrit değerlerindeki değişikliklerin, aynı günlerdeki drenaj miktarları ile yakından korelasyon gösterdiği ve drenajın daha az olduğu A grubu hastalarda hematokrit değerlerinin daha yüksek seyrettiği dikkati çekmektedir.

Fraedrich ve arkadaşları (20) erken postoperatif dönemde APTT değerlerinin aprotinin alan hastalarda aprotinin almayan hastalara oranla daha yüksek olduğunu bildirmişler. Roystone (21) bu etkinin heparin'in aprotinin etkisiyle sinerji gösterdiği için ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızda da APTT değerleri erken postoperatif dönemde A grubu hastalarda B gru-

bu hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu da aprotininin intrinsek koagülasyon mekanizmasının inhibe ederek reaktif fibrinolizi engellediğini desteklemektedir.

Fuhrer ve arkadaşları (19) açık kalp ameliyatı sonrasında, hastalarda aprotinin alınıp veya alınmadığı protrombin zamanı testlerinde farklılık olmadığını, normal sınırlar içerisinde çok hafif bir yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Fritz ve arkadaşları da (22) aynı sonucu elde etmişler ve aprotinin ekstrensek koagülasyon mekanizmasını etkilemediğini saptamışlardır. Bizim hastalarımızda da, protrombin zamanları arasında herhangi bir fark saptanmamış olup, değerler normal sınırlar içerisinde kalmıştır.

Aprotinin'in peroperatif ve postoperatif dönemde kan transfüzyonu ihtiyacını ve drenaj miktarını azalttığı çeşitli çalışmalar ile bildirilmiştir (4-16,23-25). Bizde postoperatif 1.2. ve 3. günlerde yaptığımız ölçümlerde A grubunda ortalama kan transfüzyonu ihtiyacının B grubuna oranla %55 daha az olduğunu saptadık (A grubunda ortalama 732 cc, B grubuna 1640 cc). Yine A grubunda 72 saatlik total drenaj miktarı B grubuna oranla %44 daha azdı (A grubunda ortalama 636 cc, B grubunda 1119 cc).

Umbrain ve arkadaşları (26), koroner by pass ameliyatlarından sonra aprotinine bağlı greft oklüzyonu ve ani ölüm bildirmişlerse de A ve B grubu hastalarda postoperatif mortalite açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, kliniğimizde açık kalp ameliyatları sırasında rutin olarak kullanılan yüksek doz aprotininin ACT değerlerini yükselterek reaktif fibrinolitik aktiviteyi engellemekte ve postoperatif kanamayı ve kan transfüzyonu gereksinimini belirgin bir

biçimde azaltmaktadır. Bu nedenle aprotinin'in sadece reoperasyon gibi postoperatif kanama miktarının fazla olması beklenen olgularda değil, bütün açık kalp cerrahisi olgularında rutin olarak kullanılmasının gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kriklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857.
2. Oeveren Van W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, et al. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass-a prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 888-889.
3. Toy PT, Strauss RG, Stehling LC, et al. Predeposited autologous blood for elective surgery-A national multicenter study. *New Engl J Med* 1987; 316: 517-520.
4. Dietrich W, Barankay A, Diltthey G, et al. Reduction of hemologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application-Clinical experience in 152 cardiac surgical patients. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1989; 37: 92-98.
5. Schaff HV, Hauer JM, Bell WR, et al. Autotransfusion of shed mediastinal blood after cardiac surgery. A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 632-641.
6. Alajmo F, Calamai G, Perna AM, et al. High dose aprotinin: Hemostatic effects in open-heart operations. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 536-539.
7. Fish KJ, Sarnquist FH, Steennis CV, et al. A prospective, randomized study of the effect of prostacyclin on platelets and blood loss during coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 436-442.
8. Teoh KH, Cristakis GT, Weisel RD, et al. Dipyridamole preserved platelets and reduced blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 332-341.
9. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 1402-1406.
10. Van der Salm T, Ansell JE, Okike ON, et al. The role of epsilon amino caproic acid in reducing bleeding after cardiac operations-a double blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 538-540.
11. Royston D, Bidstrup B, Oeveren van W, Müller-Estel W, Fritz H, Wildevuur CRH. Reduction in blood loss following open heart surgery: beneficial effect of high dose aprotinin. *Anaesth Intensivmed* 1986; 17: 20.
12. Roystone D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 1289-1291.
13. Oeveren van W, Jansen NJG, Bidstrup BP,

- et al. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640-645.
14. Lavee J, Savion N, Smolinski A, Goor D A, Mohr R. Platelet protection by aprotinin in cardiopulmonary bypass: electron microscopic study. *Ann Thorac Surg* 1992; 53 (3): 477-481.
 15. Fuhrer G, Gallimore MJ, Heller W, Hoffmeister HE. Aprotinin in cardiopulmonary bypass-effects on the Hageman factor (FXII)-Kallikrein system and blood loss. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3 (1): 99-104.
 16. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236-261.
 17. Dietrich W, Vogt W, Blumel G, Spannagl M, Schramm W, Richter JA. Alteration of heparin response-the role of preoperative heparin and coumarrin pretreatment for anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1988; 69: A 120.
 18. Lu H, Soria C, Commin PL, et al. Hemostasis in patients undergoing extracorporeal circulation: the effect of aprotinin (Trasylol). *Thromb Haemost* 1992; 66 (6): 633-637.
 19. Fuhrer G, Heller W, Gallimore MJ, Engel Z, Hoffmeister HE. Aprotinin and its possible mode of action during extracorporeal circulation. In: Birnbaum DE, Hoffmeister HE ed. *Blood Saving in Open Heart Surgery* 9th Annual Meeting of the International Society for Heart Transplantation. Stuttgart-New York: Schattauer 1990; 53-65.
 20. Fraedrich G, Engler H, Weber C, Schlosser V. Effect and potential mechanism of high dose aprotinin regimen in open heart surgery. A prospective randomized double blind trial. In: Birnbaum DE, Hoffmeister HE ed. *Blood Saving in Open Heart Surgery*, 9th Annual Meeting of the International Society for Heart Transplantation. Stuttgart-New York: Schattauer 1990; 83-94.
 21. Roystone D. The serine antiprotease aprotinin (Trasylol): a novel approach to reducing postoperative bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1: 55-69.
 22. Fritz H, Jochum M. Aprotinin and its target enzymes in vitro and in vivo. In: Birnbaum DE, Hoffmeister HE ed. *Blood Saving in Open Heart Surgery*, 9th Annual Meeting of the International Society for Heart Transplantation Stuttgart-New York: Schattauer 1990; 42-52.
 23. Van Doorn JA, Munsch CM, Cowan JC. Cardiac rupture after thrombolytic therapy: the use of aprotinin to reduce blood loss after surgical repair. *Br Heart J* 1992; 67 (6): 504-505.
 24. Vedrinne C, Girard C, Jegaden O, et al. Reduction in blood loss use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin versus autologous fresh whole blood transfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6 (3): 319-323.
 25. Gersbach P, Lammle B, Schupbach P, Muhlemann W, Althaus U. Major Coagulation disorders when using aprotinin observations on a case. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39 (4): 196-198.
 26. Umbrain V, Christiaens F, Camu F. Intraoperative coronary thrombosis: can aprotinin and protamine be incriminated. *J Thorac Vasc Anesth* 1992; 8 (2): 198-201.