

71107

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS KALP DAMAR
CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Prof. Dr. Hasan SOLAK

**DEKORTİKASYON AMELİYATLARINDA
APROTİNİN KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güven Sadı SUNAM

Konya, 1994

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SOLAK'a, klinik içi çalışmalarım da daima destek olan Sayın Doç. Dr. Tahir YÜKSEK'e ve Doç. Dr. Cevat ÖZPINAR'a , yetişmemdeki katkılarından dolayı Sayın Y. Doç. Dr. Mehmet YENİTERZİ'ye ve Y. Doç. Dr. Sami CERAN'a teşekkürlerimi arz ederim.

Dr. Güven Sadi SUNAM

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	I
GENEL BİLGİLER.....	1
MATERYAL VE METOD.....	20
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	25
SONUÇ.....	30
ÖZET	31
KAYNAKLAR	32

GİRİŞ

Aprotinin tıpta kullanılmak üzere hekimlerin emrine sunulduğu zaman kullanımı yalnız akut pankreatit tedavisi ile sınırlıydı. O zaman bugünkü kadar geniş bir sahada kullanılabileceği düşünülemezdi.

Frey ve Kraut 1926'da tripsin ve kalikrein inhibitörünün kanda bulunabileceğini gösterdikten 4 yıl sonra 1930 yılında Kraut tarafından aprotinin sığır iç organlarından elde edilmiştir.

Aprotinin kullanımı zamanla enteresan bir gelişim göstererek polivalan bir tesirle organizmanın proteolitik süreçlerinde faydalı yönde etkililiği gösterilmiştir.

Bu çalışma bu mekanizmaların ışığında bir çok alanda kullanıma giren aprotininin göğüs cerrahisinin kan kaybı açısından önemli bir ameliyatı olan dekortikasyondaki postoperatif kanama üzerine etkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Hemostaz

Hemostaz kan kaybının önlenmesidir. Etkili bir hemostaz için damar, trombosit ve plazma faktörlerinin beraberce faaliyet göstermesi ve bu arada aşırı pıhtılaşmayı önleyecek denge mekanizmalarının da gereken biçimde çalışması gerekir (1). Bu saydıklarımızın herhangi birini ilgilendiren kusur, noksanlık veya fazlalık durumu kanamaya veya tromboz oluşumuna yol açar. Hemostaz mekanizmasının normal bir şekilde işleminde rol oynayan ögeler üç grupta toplanabilir (2).

1. Ekstravasküler ögeler: Damarları çevreleyen dokular (deri altı, kas, deri) ve kanama sırasında damar dışına çıkan kanın yaptığı basınçtır.
2. Vasküler ögeler: Normal bir hemostaz için damar duvarının sağlamlığı şarttır.
3. İnvasküler ögeler: Trombositler, pıhtılaşma mekanizması ve pıhtılaşma sonucu oluşan fibrin birimlerini eriten fibrinolitik sistemdir.

Trombositler disk şeklinde 2-4 mikron çapında küçük çekirdeksiz hücrelerdir. Fonksiyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Hemostaz tıkaçını oluşturma: Trombositler travmaya uğrayan bir küçük damarda açığa çıkan endotel altı yapılara (kollajen lifleri - bazal membran) tutunurlar. Bu olaya adezyon denir. Adezyonun normal cereyan edebilmesi için fibrinojen ve Von Willebrand faktörü gerekir. Endotel altı yapılara tutunmuş trombositlere başka trombositler yapışarak büyük bir trombosit kümesi oluşur. Trombositlerin birbirleriyle birleşerek kümeleşmesi olayına agregasyon denir. Agregasyon yapıcı kimyasal maddelerin en önemlisi adenosin difosfatdır (ADP). Trombositler ADP'den zengindirler. Agregasyon sırasında ortama ADP verirler. Böylece trombosit kümesi git-tikçe büyür. Adezyon ve agregasyon sırasında trombositlerin içindeki granüllerde bulunan bazı maddelerin dışarıya verilmesi (release) sözkonusudur.

Bu maddelerin başlıcaları ADP, serotonin, trombosit faktör dört (TF4)'tür. ADP'nin yaptığı trombosit agregasyonu ile oluşan hemostaz tıkaçı başlangıçta gevşektir. Pıhtılaşma olayının ara ürünlerinden trombinin etkisi ile tıkaç sağlamlaşır.

2. Damar Endotel Bütünlüğünü Koruma: Normal koşullarda endotel hücreleri arasındaki küçük gediklerin trombositler tarafından onarıldığı kabul edilir.

3. Pıhtılaşma Olayına Katılma: Trombositler yüzeylerinde veya içlerinde bulunan bazı faktörlerle pıhtılaşma mekanizmasında görev alır. Trombosit pıhtılaşma faktörlerinin en önemlisi TF3'tür. Ekstremssek pıhtılaşma yolunda görev alır. TF4 ise heparini nötralize eder.

4. Pıhtı Büzüşmesi: Pıhtının büzüşebilmesi için trombositlerin fibrin liflerine yapışmaları ve kasılmaları gerekir. Bunu trombasteninin yardımıyla yaparlar.

Pıhtılaşma Mekanizması (3)

Temel teori; kanda ve dokularda pıhtılaşmayı etkileyen kırktan fazla madde bulunduğu bildirilmiştir. Bunların bazıları koagülasyonu hızlandırır ve prokoagülan adını alır. Ötekiler ise koagülasyonu inhibe eder, antikoagülan adını alır. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmayacağı bu iki grup madde arasında ki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır. Fakat bir yaralanma anında prokoagülanlar baskınlaşır.

Genel Mekanizma:

İlk olarak yırtılan bir damar ya da bizzat kandaki bir hasara cevap olarak protrombin aktivatörü adı verilen bir madde ya da madde kompleksi oluşur. İkinci olarak protrombin aktivatörü protrombinin trombine çevrilmesini katalize eder. Üçüncü olarak trombin bir enzim gibi etki ederek, her yöne uzayan fibrin ağı ile bunların arasına tutulmuş kan hücreleri, trombositler ve plazma pıhtıyı oluşturur.

Protrombin aktivatörü iki yolla oluşabilir.

1. Damar çeperi ya da etrafındaki dokunun zedelenmesi ile başlayan ekstrinsek yol.

2. Kanın kendi içinde başlayan intrinsek yol

Ekstrinsek ve intrinsek yollarda bir seri farklı plazma proteinleri, özellikle beta globülinler rol oynar. Bunlara kan pıhtılaşma faktörleri adı verilir.

Pıhtılaşma faktörlerinin başlıcaları şunlardır:

<u>Sayısı veya Simgesi</u>	<u>Adı</u>
I.....	Fibrinojen
II	Trombin
III.....	Doku tromboplastini
IV	Kalsiyum
V.....	Labil faktör (akseleratör globulin) ACG
VII.....	Prokonvertin, stabl faktör
VIII	Antihemofilik faktör AHF, Antihemofilik globilin AHG
IX	Christmas faktörü, Antihemofilik faktör B
X.....	Stuart faktörü
XI	Plazma tromboplastini öncüsü, plazma tromboplastin antesedan (PTA), antihemofilik faktör C
XII.....	Hageman faktörü (cam faktörü)
XIII	Fibrini stabilize edici faktör
HMW-K (Fitzgerald faktörü) ..	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
Pre-K (Fletcher faktörü).....	Prekalikrein
Ka.....	Kalikrein

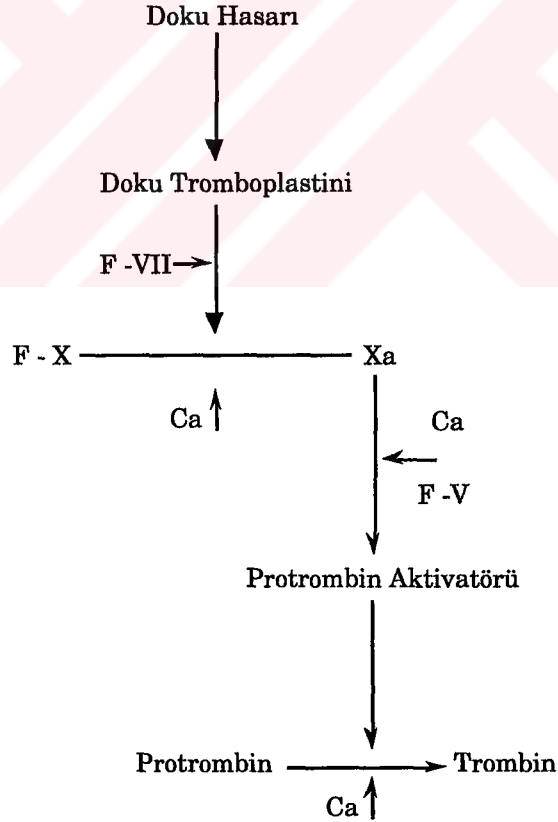
Ekstresek Mekanizma (Yol)

Protrombin aktivatörünün oluşumunu başlatan ekstresek mekanizma kanın zedelenen damar çeperi ya da damar dışı dokulara değmesiyle harekete geçer (3, 4)

1. Doku hasarı neticesinde, zedelenen dokudan doku tromboplastinin adı verilen bir faktör, kompleksi serbestlenir.

2. Onuncu faktörün aktivasyonu

3. Aktive edilmiş onuncu faktör, faktör V ile protrombin aktivatörü adı verilen bir kompleks yapar. Birkaç saniyede protrombini trombine parçalar. Pıhtılaşma olayı gerçekleşir. Kompleks içindeki faktör V önce inaktiftir. Trombin oluşmaya başlayınca aktive olur, olayı iyice hızlandırır. Fosfolipidler bu hızı daha da arttırmaları (Şekil 1).



Şekil 1. Ekstresek Yol

İntrensek mekanizma (Yol)

Protrombin aktivatörünün oluşumunu ve böylece pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma, bizzat kanın travmaya uğramasıyla başlar. (Trombositler + kollajen) (3, 4).

1. Faktör XII'nin aktivasyonu

Kanın travmaya uğraması, iki önemli faktörü değiştirir. Faktör XII ve trombositler. Faktör XII aktive olunca enzimatik etki başlar. Trombositlerdeki haraplanma daha sonra görev alan trombosit fosfolipidlerinin serbestleşmesine neden olur.

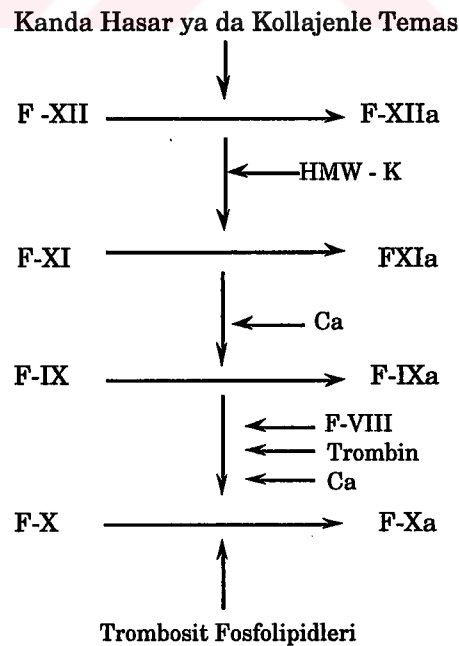
2. Faktör XI.'in aktivasyonu

Faktör XII a ile sağlanır. Bu reaksiyon için HMW-K'ye gerek vardır, prekalikrein'de reaksiyonu hızlandırır.

3. Faktör XI-a Faktör IX'u aktive eder.

4. Faktör X'un aktivasyonu

Faktör IX-a, Faktör VIII ve travmatize trombosit fosfolipidleri ile faktör X'u aktive ederler. Bundan sonraki kısım ekstrensek yoldaki gibidir (Şekil 2)



Şekil 2. İntrensek Yol

Trombin, pıhtılaşma olayının göze görünen kısmı olan fibrinojenin fibrine dönüşmesi olayını başlatır. Önce fibrinojenin iki peptit zincirinin her birinden iki ufak parçası koparılıp fibrin monomerleri (faktör I-a) oluşur. Bir transglutaminaz'ın (faktör XII-a) yardımı ile fibrin monomerleri kovalent çapraz bağlarla polimerize olurlar. Böylece suda çözünemeyen plazmin, diğer proteolitik enzimlere oldukça direnç gösteren fibrin oluşur. Trombin faktör XIII'ün aktivasyonunu da katalizler. Ayrıca trombosit agregasyonunun güçlü bir stimülatörüdür.

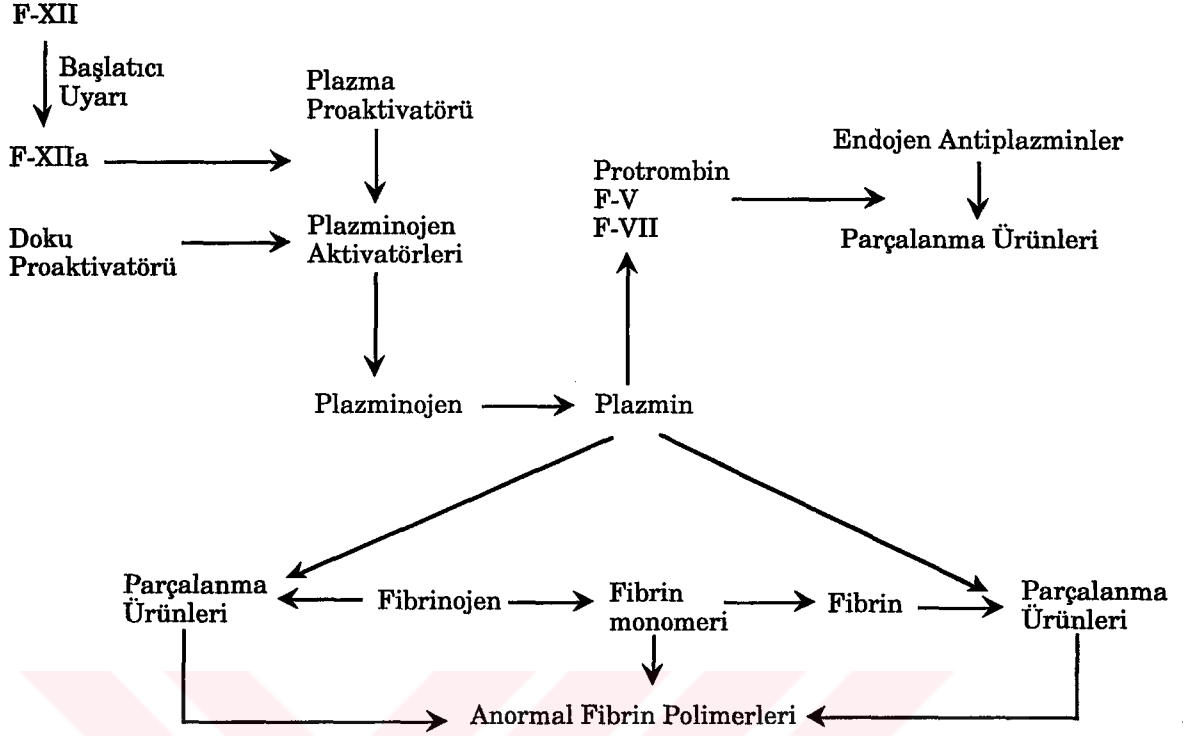
Plazmada trombin, antitrombin-III adlı endojen madde tarafından inhibisyon altında tutulur. Bu madde diğer aktive pıhtılaşma faktörlerini (serin Proteazları) de inhibe eder. AT-III düzeyinin normal olması ve aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerine bağlanması kanın akışkanlığının korunması ve trombozun önlenmesi için gerekli gözükmektedir (3).

Fibrinoliz (5, 6)

Pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin kimyasal olarak parçalanması suretiyle pıhtının erimesi olayıdır. Kimyasal bakımdan bir proteolizdir. Fibrinden önce kısa zincirli fibrinopeptitler sonra ufak peptitler ve serbest aminoasitler meydana gelir. Fibrinin eritilmesi fibrinolizin (plazmin) adlı bir proteolitik enzim tarafından yapılır. Normal durumda plazmin plazmada plazminojen adı verilen bir prokürsör halinde bulunur. Bazı maddeler plazminojenin plazmine dönüşmesini aktive ederler. Böylece plazmada fibrinolitik etkiyi arttırırlar. Fibrinolizin devamlı olarak oluşması dolaşımın yavaş olduğu küçük damarlarda meydana gelen fibrin kümelerini ortadan kaldırmak içindir (5, 6) (Şekil 3).

Hiperfibrinoliz (3, 6)

Normal durumda az da olsa dolaşan kanda bir plazmin etkinliği vardır. Bu etkinliği sağlayan fibrinolizin aktivatörleri bütün dokularda ve özellikle damar endotelinde bulunurlar. Bu sayede damar çeperindeki fibrin çökün-



Şekil 3. Fibrinoliz ve Fibrinolitik Mekanizma

tüleri temizlenir ve trombüs oluşumu önlenir. Söz konusu etkinliği kısıtlanması plazminojen aktivatörleri ile endojen inhibitörler ve antiplazminler arasındaki dengeye bağlıdır. Plazmin etkinliğinin artması aşağıdaki üç olay nedeniyle pıhtılaşmayı engeller ve kanamalara yol açar (3, 6)

1. Plazmin, fibrinin suda çözünen parçalanma ürünlerine dönüşümüne ve böylece erimesine neden olur.

2. Plazmin, fibrinojeni de parçalar ve fibrinden oluşana benzeyen parçalanma ürünleri oluşturur. Diğer pıhtılaşma faktörlerinin yıkımını da artırır.

3. Fibrin ve fibrinojenin parçalanma ürünleri antikoagülan etki yaparlar. Plazmin, heparin gibi trombin etkisi altında fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller. Ayrıca azalmış miktarda oluşan fibrin monomerleri ile kombine olarak onların etkin fibrin haline dönüşmesini yavaşlatırlar ve anormal fibrin polimeri oluşmasına neden olurlar. Hiperfibrinoliz halinde trombin pıhtılaşma zamanı testi uzar. Ayrıca fibrinojenin azalmış olması ve fibrin yapısının bozulması nedeniyle pıhtının oluşumu ufak ve gevşek olur.

Hiperfibrinoliz nedeni ile kanama meydana gelmesi en çok dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) adı verilen bir sendromda olur. Kanın koagülasyon yeteneği artmıştır. Hiperfibrinoliz sekonderdir. DİK oluşmasına temel neden, dokulardan tromboplastin etkinliği gösteren bazı maddelerin kan dolaşımına geçmesidir. Böylece faktör-XII aktive edilir. Buna bağlı olarak pıhtılaşma ile ilgili zincirleme reaksiyon hızlandırılmış olur. İlk dönemde tromboembolik olaylar görülürken fibronojenin azalması, diğer pıhtılaşma faktörlerinin azalması neticesinde hageman faktörün ikincil etkisi ile sekonder hiperfibrinolizini oluşturur ve ciddi kanamalar meydana gelir.

Primer Hiperfibrinoliz

Bu durumda önceden hiperkoagülabilité oluşması söz konusu değildir. Dokudan dolaşıma salınan bazı doku kinazları fibrinolizinin oluşumunu arttırırlar ve kanamalara yol açarlar. Yaygın travma, cerrahi girişimler, doğumdan sonra, prostat veya pankreas karsinomu gibi durumlarda bu yolla kanamalar oluşabilir. Primer hiperfibrinolizde DİK'teki durumun aksine trombositopeni yoktur veya varsa bile belirgin değildir. Ayrıca faktör V, VIII düzeylerindeki azalma çok geniş kapsamlı olmamaktadır. Hiperfibrinoliz durumu karaciğer sirozu, karaciğer parankim yetmezliği gibi ağır karaciğer yetmezliklerinde ortaya çıkabilir. Bu durumda karaciğerin kandan fibrinoliz aktivatörlerini alarak inaktive etmesi yeterli derecede olamaz. Aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerinin sentezi de azalmıştır. Hepsinde hipofibrinojenemi vardır.

Antifibrinolitik İlaçlar (5, 6, 7)

Bu ilaçların plazminojen aktivatörlerini inhibe etmek suretiyle, plazmin oluşumunu azaltarak ve ayrıca plazmin etkisini antagonize ederek antifibrinolitik etki oluşturdukları gösterilmiştir. Esas olarak primer hiperfibrinoliz hallerinde ortaya çıkan kanamalara karşı başarı ile kullanılırlar. Ancak hiperfibrinolize hiperkoagülabilitenin eşlik ettiği DİK sendromunda kontren-

dikedirler. Antifibrinolitik ilaçlar travma ve cerrahi girişimler sırasında oluşan ve sadece damar yırtılmasına veya kesilmesine bağlı kanamalarda, özel durumlar hariç kan durdurucu etki yapmazlar. Aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamalarda, hemofili hariç etki göstermezler.

Aprotinin

Aprotinin sığır akciğerinden Kraut ve arkadaşları tarafından 1930'da keşfedilmiş kalikrein inaktivatörüdür ve ilk kez klinikte, akut pankreatit tedavisi için EK Frey tarafından 1953'te kullanılmıştır. Aprotinin Kunitz tarafından tanımlanmış pankreas'ın tripsin inhibitörü ile eş yapıdadır (8).

Kimyası

Aprotinin sığır akciğerinden elde edilen moleküler ağırlığı 6512 olan bir polipeptiddir. (izoelektrik noktası 10.5) ve toplam 58 aminoasit radikaline sahip bir zincirde 16 farklı aminoasit içermektedir.

Sterik yapı (tersiyer yapı) X- ışınli yapısal analiz yönteminin yardımıyla 1970 yılında Huber ve arkadaşlarınca aydınlatılmıştır.

Kalikrein inaktivatörü diyaliz edilebilir, asitlere ve ısıya karşı göreceli olarak dayanıklıdır, fakat güçlü alkalilere karşı dayanıksızdır (8).

Ünitenin Tanımı

1 KIU (kalikrein inaktivatör ünitesi) 0.14 mikrogram kristalize aktif etken maddeye eşdeğerdir.

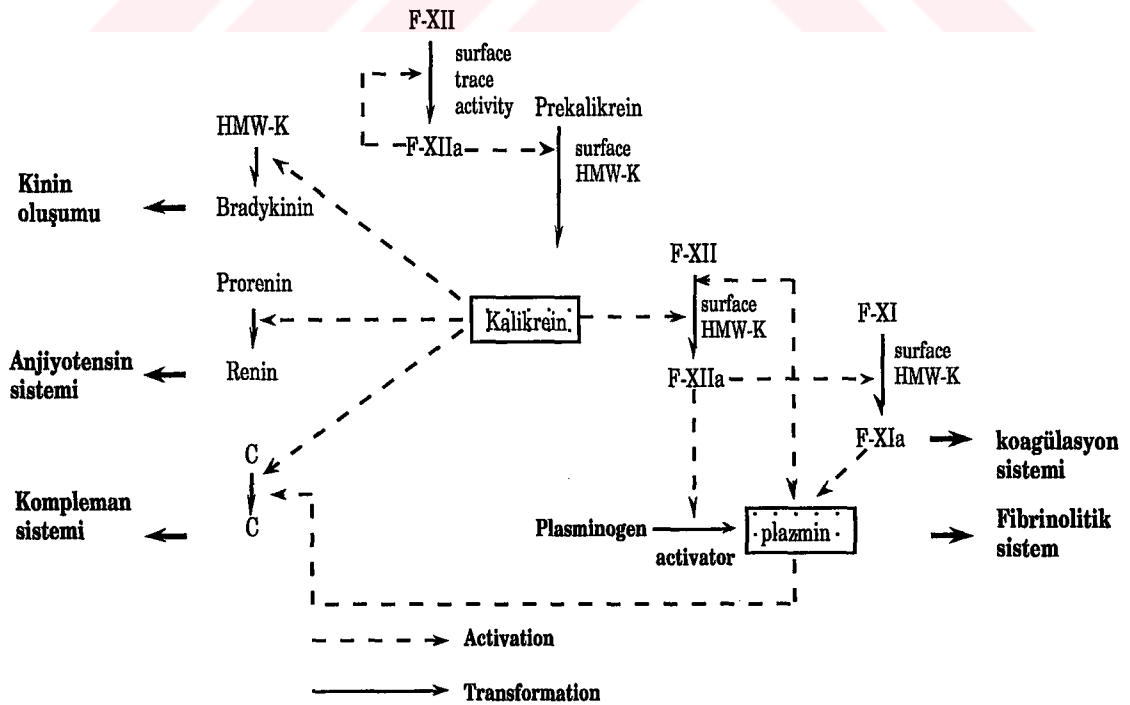
Bileşimi

Aprotinin çoğu serin proteinazları üzerinde inhibitör etkisi olan, bir polipeptiddir. Aprotininin iki farklı konsantrasyonda mevcuttur. (Ulusal tescile göre) steril izotonik salin solüsyonunda 10.000 KIU/ml (1.4 mg aprotinine eşdeğer) ve 20.000 KIU/ml (2.8 mg aprotinine eşdeğer)

Biyokimyası

Aprotinin, geri dönüşebilir stokiometrik enzim-inhibitör kompleksleri oluşturarak insan tripsini, plazmini, plazma kalikrein ve doku kalikreinleri inhibitörü olarak etki eder. Serin proteinazları plazmin ve plazma kalikreinin anahtar işlevlerinin olduğu kalikrein-kininojen-kinin sisteminde kompleman sisteminde, koagülasyon sisteminde ve fibronolitik sistemde temel rol oynarlar (Şekil 4) (9-, 10).

Aprotininin inhibitör etkisi, enzimin aktif serin bölgesinde aprotinin proteinaz komplekslerinin oluşumuna bağlıdır. Çeşitli proteinazlarla birleşebilme, öte yandan, disosiyasyon katsayılarında bazı farklılıkları, tripsin ile en stabil bağlanmayı ($K_i = 0.06 \text{ p/mol/l}$) ve bu protein-protein etkileşmesinin şimdiye dek gösterilmiş en düşük disosiyasyon katsayısını belirlemektedir (11). İnsan plazmine bağlanma ise o kadar sıkı değildir bunun nedeni bu enzim inhibitör kompleksinin daha büyük ($K_i = 1 \text{ nmol/l}$) bir disosiyasyon katsayısına sahip olması ve olasılıkla geri dönüşümlü olabilmesidir (12). Aprotininin insan plazma kalikreini ile oluşturduğu kompleks göreceli olarak gevşektir ($K_i = 30 \text{ nmol/l}$) fakat yine de aprotinin terapötik aralığı içindedir. (13, 14).



Şekil 4. Kalikrein ve plazminin koagülasyon, fibrinolitik, kinin, anjiyotensin ve kompleman sistemlerindeki rolü

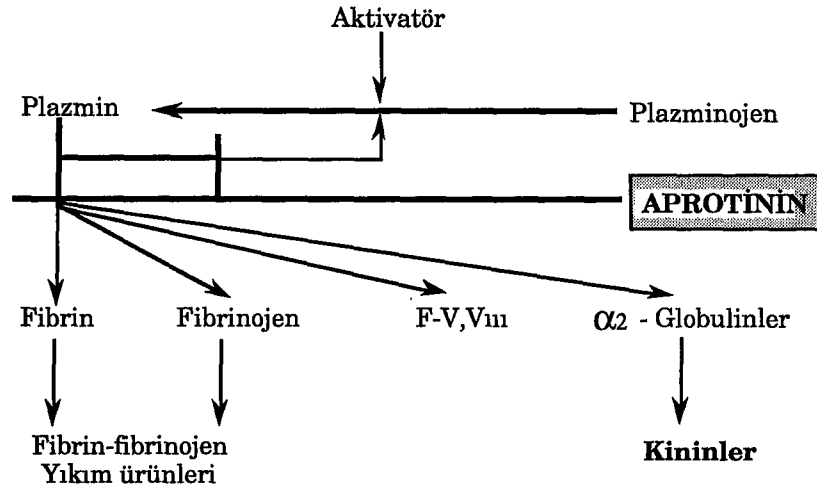
Aprotinin sadece izole enzimleri değil, enzimin aktif bölgesine halen serbest giriş olması halinde, üçüncü bir bağlanıcı yapı ile kompleks oluşturmuş enzimleri de bağlar. Böylelikle, aprotinin serbest plazmini etkili bir biçimde ve streptokinaz ile trombolitik tedavi sırasında plazminojen aktivasyonunda bir ara ürün olarak oluşan plazmin - streptokinaz kompleksini inhibe edebilmektedir (12). Aprotinin α_2 - makroglobulin tarafından yakalanmış küçük boyutlu substratın tripsin tarafından daha ileri parçalanmasını önlemesi de diğer bir özelliğidir (15). Bu büyük miktarlarda α_2 - makroglobulin tripsin tarafından doyurulduğu zaman akut pankreatitle, peritoneal eksüdalı vakalarda olduğu gibi, önem kazanan bir durumdur (16).

Aprotininin "invitro" antikoagülan etkisinin anlaşılması çok uzun bir süre almıştır (17) Bu sorun Wuepper'in plazma kalikreininin pozitif bir feedback mekanizmasıyla koagülasyon faktörü XII'nin kontakt aktivasyonu işleminde rol aldığını keşfetmesiyle çözülmüştür (21).

Böylece aprotinin gözlenen antikoagülan etkisi, plazma kalikreini üzerindeki inhibitör etkisiyle açıklanabilmektedir. Öte yandan aprotinin bu inhibitör özelliği protrombinin aktive edilebildiği birçok yoldan ancak birini etkileyebilmektedir. Aprotinin antitrombin bir madde değildir, pıhtılaşmanın fizyolojik sürecinin son fazı - fibrinojenin trombin tarafından fibrine dönüştürülmesi - aprotinin'den etkilenmez.

Aprotininin antifibrinolitik aktivitesi - sentetik antifibrinolitiklerin tam aksine - proteolitik olarak aktif plazminin inhibisyonu üzerine kuruludur. Yüksek oranda aktive edilmiş plazminin direkt inhibisyonu ile, aprotinin, plazminin direkt substratı olan fibrini parçalanmaktan korumakla kalmaz, fibrinojeni, pıhtılaşma faktörleri faktör V ve VIII'i ve serum α_2 - globulinlerini de benzer biçimde korur (Şekil 5)

Sıçan akciğerlerinde yapılan deneyler aprotininin yüksek dozlarının bile dokularda mevcut fibrinoliz aktivatörlerini inhibe etmediğini göstermiştir. Çok sayıda travmaya bağlı gelişen şok vakalarında iskelet biyopsileri ile yüksek doz aprotinin tedavisinin dokudaki fibrinoliz aktivatörlerinde herhangi bir azalmaya yol açmadığı da gösterilmiştir (22).



Şekil 5. Aprotininin antifibrinolitik etkisi

Farmakokinetik

Kanda aprotinin konsantrasyonları ölçümleri enzim inhibe edici etkisini ölçen çeşitli yöntemlerle (23) veya özgün enzim - bağımlı immünabsorban tayin ile (ELİSA) (24) veya radyoaktif işaretli madde verilmesinden sonra radyoaktivite ölçümüyle (25) yapılmaktadır.

Aprotininin intravenöz enjeksiyonlarının hemen ardından kan konsantrasyonları vücudun bütün ekstrasellüler sıvı alanlarına dağılma nedeniyle hızla düşer.

Aprotininin serum düzeylerindeki bu düşüşün yarı-ömrü, enjeksiyondan bir saat sonra 60 ila 120 dakika arasındadır ve takip eden 9 saat içinde 300-600 dakikaya ulaşır (25).

Aprotinin 250.000 KIU/saat dozunda 24 saatlik intravenöz enfüzyonundan sonra, hastalarda 40 - 50 KIU/ml düzeyinde sabit plazma konsantrasyonları sağlanmaktadır. Bu da yaklaşık 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$ 'ye eşittir ki, bu plazma α_2 - antiplasminin normal konsantrasyon aralığındadır.

Eliminasyon

Böbrekler aprotininin eliminasyonunda en önemli rolü oynarlar. Aprotininin proksimal renal tübüllerin epitel hücrelerine, daha az düzeyde de alkali

aprotinin molekülünün asit glikoproteinlere olan afinitesi nedeniyle kıkırdak dokuya bağlanmaktadır Aprotinin böbreklerdeki lizozomal aktivite aracılığı ile daha kısa peptidlere ve aminoasitlere metabolize edilir. 1 milyon KIU'lik aprotinin verilmesinde bile böbreklerden değişmemiş aprotinin atılmaz.

Deney hayvanı çalışmalarında böbrek damarlarının bağlanması aprotininin kan seviyelerindeki düşmeyi önemli oranda geciktirir (26).

Toksikoloji

Tek bir intravenöz enjeksiyondan sonra aprotininin LD50'si farelerde ve sıçanlarda 2.5 milyon KIU/kg dozlarına dek çıkabilmektedirler. Aprotininin öldürücü dozlarından sonra incelenen bütün hayvan türlerinde ölümün akut kardiyak ve ya dolaşım yetmezliği sonucu olduğu saptanmıştır.

150.000 KIU/kg veya daha yüksek dozlar gibi çok yüksek dozlar sıçan, kobay tavşan ve köpeklere hızla enjekte edildiklerinde değişik şiddetlerde ama kısa süren kan basıncı düşmelerine neden olmuştur. İzole kobay kalbi deneylerinde (Langendorff metodu) 2 KIU'ye kadar olan dozlarda bir etki gözlenmemiştir. Daha yüksek dozlar ise geçici olarak kalp kasılma amplitüdünde küçük yükselmelere neden olmuştur. Geçici kalp durması sağlamak için 2.000 KIU'luk dozlar gerekmiştir. In-vitro olarak aprotinin venler üzerinde tonus oluşturucu, arterler üzerinde ise gevşetici etkiye sahiptir. Diğer düz kaslı organlar (kobay barsağı, bronş düz kası) aprotinin'e cevap vermemiştir.

Teratoloji

Aprotininle maternal toksisite, embriyotoksisite, fetotoksisite veya teratojenite gösterilememiştir.

Farmakoloji - Deneysel Cerrahi

Aprotinin sıçanlarda çeşitli ajanlarla oluşturulan pençe ödemi üzerinde doza bağımlı inhibisyon göstermekte ve yine sıçanlarda post-iskemik ekstremitte ödeminde de azalma yaratmaktadır (27).

Kedilerde deneysel olarak oluşturulan pankreatitte aprotinin verilmesi kontrol hayvanlara oranla pankreatik ödemde belirgin azalmaya yol açmak-

tadır (28). Deneysel endotoksin şokunda ve hipovolemik şokta, kininojen aktivitesi aprotinin tarafından anlamlı biçimde azaltılmaktadır (29).

Intersitisyel pulmoner ödemin (şok akciğeri, intersitisyel akciğer hastalığı) gelişimi aprotinin tarafından ya önlenmekte ya da geciktirilmektedir. Bu etki doza ve zamana bağlıdır (30, 31, 32, 33, 34).

Şokta, iskemik pankreasta yüksek toksik etkili bir peptid (miyokard depresan faktör = MDF) oluşmakta ve bu şok mortalitesinde önemli rol oynamaktadır. MDF, kedilerin, köpeklerin, maymunların ve insanların plazmalarında hemorajik, septik, kardiyojenik şoklarda, yanık şokunda ve pankreatitlerde saptanmaktadır. MDF tüm hemorajik koşullarda kalp kası kontraktilitesinde bir azalmaya neden olur. Aynı zamanda splanknik bölgedeki direnç damarlarında büzölmelere neden olur ki bu da iskeminin artışına ve MDF'nin oluşumunun devam etmesine neden olur. Ayrıca RES üzerinde oluşturduğu toksik harabiyet nedeniyle dolaşımdan kendi eliminasyonunu da bozmaktadır. Aprotinin MDF'nin dolaşımda yoğun biçimde bulunmasını engellemektedir (35, 36).

Teknik Veriler

Temel olarak aprotinin diğer ilaçlarla geçimsiz kabul edilmelidir. Özellikle karışık enfüzyonlarla (β - laktam antibiyotiklerle) uygulamasından kaçınılmalıdır.

Aşağıda verilen bilgiler tamponlar yanında başka maddeler içeren sulu çözeltilerle ilgilidir.

Hidroksietil nişasta solüsyonları

24 saat içinde gösterilebilir aktivite kaybı olmamıştır.

Glukoz solüsyonları:

24 saat içinde gösterilebilir aktivite kaybı olmamıştır.

Besleyici solüsyonlar:

Farklı kompozisyonları göz önüne alındığında, besleyici solüsyonlarla, özellikle amino asit ve yağ emülsiyonu içerenlerle ayrı ayrı verilmelidir.

Klinik Deneyimler

Hiperfibrinolitik Kanama

Çeşitli klinik dallarda örneğin obstetrik ve jinekolojide (kazai kanamalar, plasenta ayrılması) ürolojide (prostat cerrahisinden sonra uzamış kanamalar) kalp-damar cerrahisinde (torasik drenlerden post-operatif aşırı kan kaybı) veya genel tıpta (streptokinaz gibi trombolitik ajanların aşırı dozajda kullanılması gibi) hiperfibrinolizise bağlı kanamalar oluşabilmektedir.

Bu kanamalarda kullanılabilen ilaçlar:

1. Aminokaproik Asit (7)

Bir monoaminokarboksilik asittir. Bazı biyokimyasal olaylarda lizin antimetaboliti gibi hareket eder. Epsilon aminokaproik asit diye de adlandırılır. Esas olarak aşırı fibrinoliz ile karakterize durumlarda meydana gelen kanamaları durdurmak için elde edilmiştir. Plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayan plazmin aktivatörleri antogonistidir. Zayıf derecede olmak üzere plazminin etkisini de antogonize eder. Hiperkoagülabiliteye neden olduğu için DİK'teki kanamalarda kontrendikedir. Ağız yolundan verildiğinde mide bağırsak kanalından iyi absorbe edilir. Büyük kısmı vücutta metabolize edilmeden böbreklerden idrarla atılır. Plazmadaki doruk konsantrasyonunu ağızdan tek doz halinde verilmesinden yaklaşık iki saat sonra elde edilir. Yeterli bir etki için plazmada 13 mg-dl konsantrasyonunda bulunması gerekir. Aminokaproik asidin aşağıdaki kanamalı durumlarda kullanılması tavsiye edilir.

1. DİK'in eşlik etmediği aşırı fibrinolyze bağlı kanamalar,
2. İdrarda fazla konsantre olduğu için ve burada bulunan ürokinazı inhibe ettiği için hematürilerde, mesane prostat ve üretra üzerindeki cerrahi girişimlerden sonra oluşan kapiller kanamalarda,
3. Subaraknoid kanamaları ve intrakranial ufak anevrizmaların yırtılmasına bağlı kanamalar,
4. Hemofilili hastalarda diş çekilmesinden önce veya sonra,

5. Bazı trombositopeni olgularında ortaya çıkan kapiller kanamaları durdurabilir,

6. Streptokinaz, ürokinaz gibi fibrinolitik ilaçların aşırı dozda verilmesi sonucu ortaya çıkan kanamalara karşı antidot olarak kullanılabilir.

Başlangıçta ağızdan veya yavaş intravenöz infüzyonla veya intramüsküler injeksiyonla 5 - 6 gr dozunda verilir. Sonra 6 saatte bir 6 gr. veya saatte bir 1 gr dozunda ağızdan verilir. Günlük maksimum dozu 30 gr dır. Çocuklarda 6 saatte bir 100 mg/kg dozunda uygulanır.

Sık görülen yan tesirleri; bulantı, diare, dispepsi, ciltte döküntüler ve kaşıntı, ejakülasyon inhibisyonu, konjonktiva hiperemisi, nazal konjesyon ve ortostatik hipotansiyondur.

En ciddi yan tesiri ise hiperkoagülabilitate yapmasına bağlı tromboembolik olaylardır. Teratojenite tespit edilememesine rağmen dikkatli olunmalıdır.

2. Traneksamik Asit (7)

Aminokaproik asidin siklobenzil analogudur. Etkisi aminokaproik asitten daha güçlüdür ve daha uzun devam eder. Ağız yolundan verildiğinde iyi absorbe edilir, plazmada doruk konsantrasyonuna iki saatte ulaşır. Büyük kısmı böbreklerden değişmeden atılır. Ağız yolundan veya intravenöz sekiz saatte bir 10 - 15 mg/kg dozunda kullanılır. En ciddi yan tesiri tromboembolidir.

Proteinaz inhibitörü aprotininin plazmini- inhibe edici etkisi onu akut plazmin-antiplazmin dengesizliğinde ortaya çıkan hiperfibrinolizislerde seçilecek ilaç konumuna sokmaktadır.

Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DIC) ile birlikte olan sekonder hiperfibrinoliz, yüksek hacimlerde insan plazması veya tam kan ile tedaviye göre spesifik plazmin inhibitörü aprotinin verilmesiyle daha etkili bir biçimde düzeltilebilir. Çünkü insan plazması veya tam kan, fibrinojen ve plazmi-

nojen içermektedir ve bu da düzensizleşmiş enzim sistemine daha da fazla substrat sağlamaktan öteye geçmez.

Serbest plazminin direkt inhibitör kapasitesiyle aprotinin, aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi antifibrinolitik ilaçlarla yer değiştirmez.

Aprotinin, ayrıca streptokinaz ve plazminojenin fibrinolitik kompleksini de güçlü bir biçimde inhibe ettiğinden kanamanın durdurulması gerektiğinde trombolitik tedavide etkili bir antidot görevi görür (12).

Plasenta ayrılmasının fötüsün intrautein ölümü, tüketim koagülopatisi ve hareketsiz uterus ile komplike olduğu rastgele örnekleme metoduyla hazırlanmış 40 vakalık bir klinik çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Bütün vakalarda şiddetli hiperfibrinoliz mevcuttu. Aprotinin grubunda 18 vakadan 17'si tüketim koagülopatisi ile ilintili olarak belirgin iyileşme göstermişlerdi. Ayrıca yine bu vakalarda uterus aktivitesi hızlı kazanılarak spontan vajinal doğum gerçekleşmiştir. Aprotinin ile tedavi edilmeyen grupta ise 22 vakanın 13'ü tüketim koagülopatisinde ve uterus aktivitesinin yeniden kazanılmasında herhangi bir iyileşme göstermemişlerdir. Bu vakalara sezeryen uygulanmıştır. Aprotinin uygulanmayan grupta 2 anne kaybedilmiştir (37).

Son yıllarda Colgen adlı, lokal hemostatik kollajen içeren bir madde kullanıma sunulmuştur. Kollajen bağ dokusunu esas proteini olan ve normal olarak epidermis hücrelerinden salgılanan bir moleküldür. Eksojen yolla uygulandığında kollajen matriks derideki hücre gelişimini hızlandırır. Fibroblastlar ve epidermal hücreler birbirleriyle birleşerek gelişir, bu birleşme aynı anda fibronektin salgılanmasıyla hızlanır. Böylece hücreler farklılaşmış durumlarını korurlar ve derideki doku yapısını yeniden meydana getirirler. Colgen % 95 - 100 saflıkta denatüre edilmemiş ve aktif doğal kollajen içerir. Şimdiye kadar yan etki bildirilmemiştir. 3 haftada rezidü bırakmadan tamamen rezorbe edilir. Kanayan yüzeyin şekline bağlı olmaksızın, uygulanan yüzeyin biçimini alır ve o yüzeye yapışır. Buna karşılık cerrahın eldivenine ve cerrahi aletlere yapışmaması avantajıdır. Gerektiğinde derin yaralarda dolgu maddesi olarak kullanılabilir.

Colgen trombositlerin gerek salgılanması gerekse uygulanan yüzeyde toplanması için çok uygun bir ortam oluşturur. Uygulandığı yüzeyde intrensek yolla F - XII'nin aktivasyonunu sağlar. Ayrıca ekstrensek yolla tromboplastinin açığa çıkmasını sağlayan mekanizmayı stimüle eder.

Kullanım alanları, parankimatöz yüzeyler, derin boşluklu yaralar, deperitonize alanlar ve ekstensiv kanamalardır. Ayrıca İV enjeksiyon ve kan alındıktan sonra, diyaliz sonrasında kateter uygulamalarından ve diş çekimlerinden sonra kullanılır.

Kalp Cerrahisi

Aprotinin, yüksek dozlarda verildiğinde ekstrakorporeal dolaşım ile gerçekleştirilmiş kardiyak cerrahi girişimlerden sonra meydana gelen ve torasik drenler yolu ile olan kan kayıplarını olduğu kadar transfüzyon gereksinimini de azaltmaktadır.

Bu yakın zamanlarda gerçekleştirilen büyük kısmı rastgele denek seçimli tedavi edilmemiş veya plasebo almış kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı çalışmalarla kanıtlanmıştır. (38, 39, 40, 41). Bu çalışmalar klinik yönden güvenilirlikleri yüksek çalışmalardır.

Septik endokardit nedeniyle açık kalp ameliyatına alınan bir grup vaka da yüksek doz aprotinin tedavisinin kan transfüzyonu miktarını daha önceleri gereken transfüzyon miktarının % 10 - 12'sine düşürmüş olduğu bildirilmiştir (42).

Olası kardiyak teknik ve ameliyat prosedürlerinin merkezden merkeze anlamlı değişiklikler göstermesine karşın, sonuçlar farklı koşullarda tekrarlanabilir olmaktadır. Daha önceki çalışmalarla kıyaslandığında (43), yüksek doz aprotinin ile etkilikte çok önemli artışlar saptanmıştır.

Anestezi endüksiyonundan hemen sonra, santral ven kateteri aracılığı ile 2.000.000 KIU (280 mg aprotinin) yükleme dozu intravenöz yolla 20 dakika içinde verilmiştir. Bunu hemen takip eden saatte 500.000 KIU (70 mg)'ın sürekli enfüzyonu başlatılmış, hasta ameliyathane dışına alınana dek enfüzyon sürdürülmüştür. Intravenöz enfüzyona ek olarak 2.000.000 KIU

(280 mg) de kalp-akciğer makinesinin priming volümüne eklenmiştir. Böylelikle ameliyatı yaklaşık 2 saat süren bir vakada toplam 5 milyon kalikrein inaktive edici ünite (700 mg aprotinin) verilmiş olmaktadır.

Traumatik - hemorajik şok

Aprotininin travmatik şokta erken kullanılması sadece genel prognoza yararlı olmakla kalmaz ayrıca, özel olarak açık şok döneminde girişilen cerrahinin koşullarını anlamlı biçimde iyileştirir (44, 45).

Araştırmacılar erken dönem aprotinin tedavisinin posttravmatik akciğer sendromunu önleyebileceği; sıvı tedavisi ve oksijenasyondan oluşan temel tedavinin önemli bir kısmı kabul edilebileceği yönünden görüş belirtmişlerdir (46).

Akut pankreatit

Aprotininin akut pankreatitte klinik etkinliği konusu tartışmalı kalmakta ve büyük olasılıkla aprotinin akut pankreatitin bazı tip ve bazı safhalarında özellikle etkili olabilmektedir (47, 48).

MATERYAL VE METOD

1990 - 1994 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde elektif dekortikasyon ameliyatı yapılan 40 hasta üzerinden araştırma yapılmıştır. Birinci grubu oluşturan 20 hastaya aprotinin uygulanmış, ikinci gruptaki 20 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Prospektif hazırlanan protokole göre ard arda gelen hastalarda aynı ekip tarafından cerrahi girişim ve hemostaz uygulanmıştır. Çalışma grubundaki hastalara ait bilgiler Tablo-1'de, hastaların etyolojik dağılımı Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Hastaların Klinik Özellikleri

	Aprotinin n=20	Kontrol n=20
Cins E/K	15/5	16/4
Yaş (Yıl)	29.7 (6-70)	26.2 (5-66)
Operasyon Süresi dak.	90 ± 20	85 ± 15

Tablo-2 Hastaların Etiyolojik Dağılımı

	Aprotinin n=20	Kontrol n=20
Spontan Pnömotoraks	9	8
Kronik Ampiem	8	10
Organize Hemotoraks, Plevra Kalınlaşması	3	2

Kliniğimizde yapılan tüm dekortikasyon operasyonlarında standart posterolateral torakotomi uygulanmıştır. Torakotomi sonrasında uygulanan cerrahi teknik Tablo-3'te özetlenmiştir. Anestetik ajan olarak indüksiyonda tiyopentan ve süksinilkolin (1.5 mg/kg) kullanılmış, izofluran oksijen, N₂O fentanil ile işlem sürdürülmüştür. Hastaların hiçbirinde antikoagulan ajan per-postoperatif kullanılmamıştır.

Tablo-3 Hastalara Uygulanan Cerrahi Teknik

	Aprotinin n=20	Kontrol n=20
Parsiyel Dekortikasyon	5	4
Total Dekortikasyon	15	16

Aprotinin (Trasylol) Bayer AG tarafından mililitresinde 10.000 KIU (Kalikrein İnhibisyon Ünitesi) ihtiva eden 50ml'lik şişelerde hazırlanmış olarak temin edilmiştir. Birinci grubu teşkil eden 20 hastada anestezi indüksiyonunu takiben 1.000.000 İÜ aprotinin (pediatrik vakalarda 500.000 İÜ.) Periferik venöz bir yol ile 20 dakikada enfüze edilmiştir. Operasyon sonunda yoğun bakıma alınan hastalara takiben 1.000.000 İÜ daha (pediatrik vakalarda 500.000 İÜ) verilmiştir. Toplam yetişkin hastalar 2.000.000 İÜ, pediatrik hastalara 1.000.000 İÜ olarak verilmiştir. Kontrol grubuna ise herhangi bir ajan kullanılmamıştır. Tüm hastalarda ameliyattan sonra 24. saatte göğüs drenlerinden olan kanama ölçülmüştür.

Tüm hastalarda protrombin zamanı, ACT ve Hb miktarları, preop 1 gün önce ve postop 24. saatte çalışılmıştır. Ameliyat süresince ve sonrasında kan ve kan ürünlerinin ihtiyacı Hb düzeyleri ve drenaj miktarları gözönüne alınarak yapılmış, Hb ortalama 11 gr. civarında tutulmaya çalışılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde student T testi kullanılmış, değerler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verilmiş, sonuçlar, $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs - Kalp - Damar Cerrahi Kliniği'nde dekortikasyon ameliyatı yapılan 40 hastanın yaş cins, operasyon süreleri bakımından değerlendirilmesi Tablo-1'de gösterilmiştir. Aralarında önemli bir fark yoktur. Çalışma süresince hiçbir hasta kaybedilmemiştir.

Ameliyat sonrası drenajlardan olan kanama miktarları 24. saatte 1. grupta 210 ± 142 cc., 2. grupta 562.5 ± 230 cc. olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$) Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo-4 Hastalarının postop 24. saatteki drenaj miktarları

	Aprotinin	Kontrol
Drenaj (cc.)	210 ± 142	562.5 ± 230

Postoperatif kanamanın kontrolü için her iki grupta da reoperasyon uygulanmamıştır. Aprotinin uygulanan grupta kan ve kan ürünlerine olan gereksinim diğer gruba göre daha az bulunmuştur. Aprotinin verilen hastalara ortalama postop 1 ünite kan transfüzyonu, kontrol grubunda ise 1.8 ünite kan transfüzyonu uygulanmıştır.

Preop Hb düzeyleri her iki grupta da benzer olup, aprotinin grubunda 13.7 ± 1.1 diğer grupta 13.5 ± 1.5 gr.dir. Postoperatif 24. saatte Hb değerleri her iki grupta da azalmış, aprotinin grubunda 12.7 ± 1.2 gr., 2. grupta 11.1 ± 1.1 gr. ölçülmüştür.

Protromin zamanı (PT) ve Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) değerleri her iki grupta da benzer olup, aprotinin grubunda preop PT değeri 11.1 ± 0.5 sn., diğer grupta 11.5 ± 1 sn.dir. Postop aprotinin grubunda 12.6 ± 1.3 sn. diğer grupta 11 ± 1.1 sn. ölçülmüştür. ACT değerleri ise her iki grupta

da benzer olup, preop aprotinin grubunda 120 ± 25 sn., diğer grupta 110 ± 20 sn. dir. Postop aprotinin grubunda 90 ± 20 sn., kontrol grubunda 100 ± 15 sn. bulunmuştur (Tablo - 5).

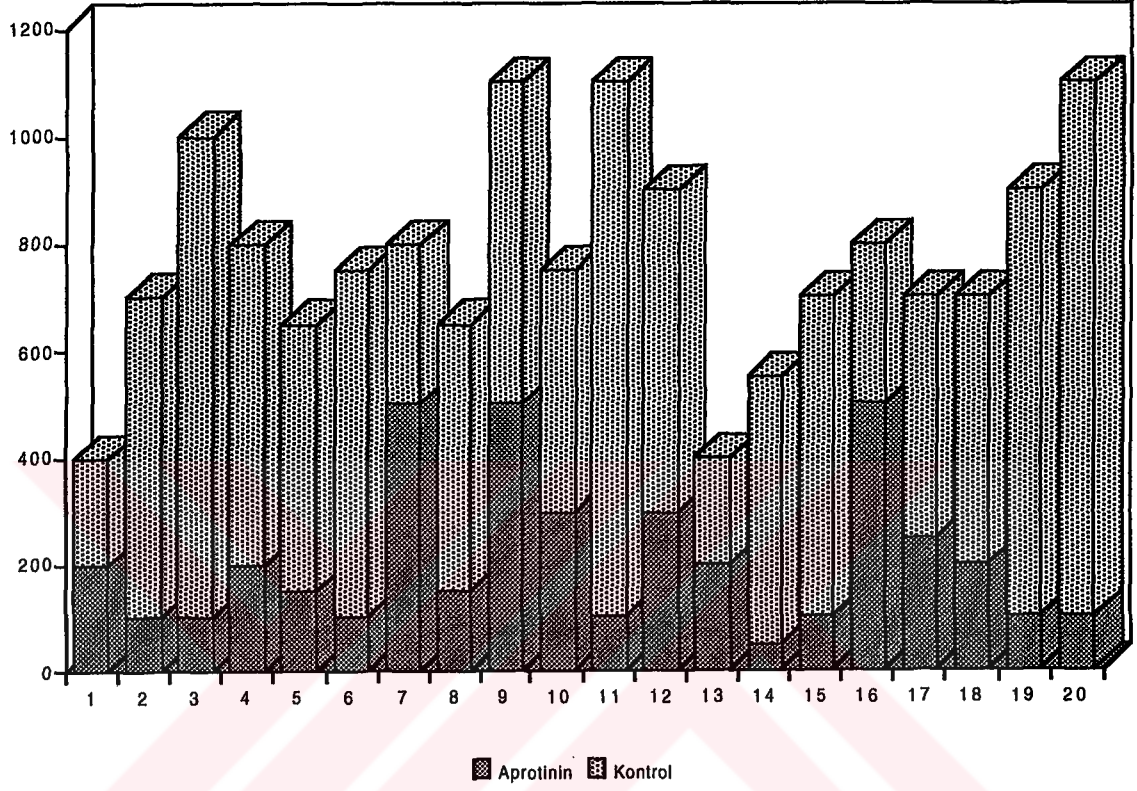
Tablo-5 Pre ve postoperatif Hb , PT, ACT değerleri

	Aprotinin		Kontrol	
	Preop	Postop	Preop	Postop
Hb gr/dl	13.7 ± 1.1	13.5 ± 1.5	12.7 ± 1.2	11.1 ± 1.1
PT sn.	11.1 ± 0.5	12.6 ± 1.3	11.5 ± 1	11 ± 1.1
ACT sn.	120 ± 25	90 ± 20	110 ± 20	100 ± 15

Ameliyat sonrası PT ve ACT değerleri ameliyat öncesine göre belirgin bir farklılık göstermemiştir.

Aprotinin uyguladığımız grubun 24 saatlik drenaj miktarları Tablo - 6'te gösterilmiştir. Tablodan anlaşılacağı üzere drenaj miktarları 50 - 500 cc arasında değişmektedir. Yoğunluk 100 - 300 cc arasındadır. Toplam 15 hastanın drenaj miktarları 100 - 300 cc arasında ölçülmüştür. Bir hastanın drenaj miktarı 50 - 100 cc arasında, diğer 4 hastanın ise 300 - 500 cc arasında ölçülmüştür.

Aprotinin uygulanmayan kontrol grubunda 24 saatlik drenaj miktarları Tablo - 6'de gösterilmiştir. Tablodan anlaşıldığı üzere drenaj miktarı 200 - 1100 cc arasında değişmektedir. Yoğunluk ise 500 - 700 cc arasındadır. Toplam 10 hastanın drenaj miktarı 500 - 700 cc arasında ölçülmüştür. 6 hastanın drenaj miktarı 200 - 500 cc arasında ölçülürken 4 hastanın 800 cc'nin üzerindedir.

Tablo 6. Aprotinin ve kontrol grubunda 24 saatlik drenaj miktarları

TARTIŞMA

Dekortikasyon, akciğer dış yüzünü örten restriktif fibröz visseral plevra ile diafragma, göğüs kafesi ve mediastinumu kaplayan parietal plevranın soyulması olarak tanımlanır (49).

İlk kez 1956 yılında Goensler tarafından uygulanmıştır (50). İyileşmesi gecikmiş pnomotorakslarda sekonder olarak gelişen fibrotoraks da reekspansiyonu sağlayan etkili bir metottur.

Dekortikasyon operasyonlarında, komplikasyonlar devam eden hava kaçağı, kanama, enfeksiyondur. Visseral ve parietal plevradaki adhezyonların diseksiyonu sırasında hem endotorasik fasya hemde parankim yüzeyinde çok sayıda kanama odakları oluşur. Bu durum nedeniyle dekortikasyon operasyonlarında diğer toraks operasyonlarına göre rölatif fazla drenajı açıklamaktadır.

Konvansiyonel olarak postoperatif erken dönemde akciğerin ekspansen olması ile parankim yüzeyi ve endotorasik fasyadaki kanamaların tampon etkisiyle durması beklenir. Fakat uzun süre kollaps durumunda kalan kompliansı azalmış parankimin toraks boşluğunu doldurması gecikebilmekte ve yüzeylerden devam eden kanama nedeniyle de bir kısır döngü oluşmakta ekspansiyon iyice güçleşmektedir. Bunun sonucunda enfeksiyon kaçınılmaz olmaktadır (51).

Postoperatif drenajın fazla olduğu vakalarda Hb seviyesinin normal sınırlarda tutabilmek için kan transfüzyonu gerekmektedir. Halen her türlü önleme rağmen hepatit nakli insidansı literatürde % 6 - 10 arasındadır (52). Kan transfüzyonunun sonunda birden ortaya çıkabilecek akut hemoliz, febril reaksiyon, alerjik reaksiyon, bakteriyel kontaminasyona bağlı enfeksiyon, pulmoner hava embolisi, dolaşım yetmezliği erken komplikasyonlar olarak sayılabilir. Geç dönemde ise gecikmiş hemolitik reaksiyon, izoimmünizasyon hemosideroz transfüzyon hepatiti, sifilis, cmv enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonları nakledilmesidir (53).

Aprotininin tripsin, plazmin, plazma ve doku kalikreini gibi proteolitik enzimlerin inhibe edilmesi gereken hastalıkların tedavi ve profilaksisinde

kullanılır. Obstetrik ve jinekolojide veya ekstrakorporeal dolaşımında olduğu gibi posttravmatik veya post-operatif hiperfibrinolitik hemorajilerde de endikedir.

Ortopedik cerrahide (54), karaciğer transplantasyonlarında (55), vas-küler cerrahide, ürolojik cerrahide (56), Nöroşirürjide (57), açık kalp cerrahisinde reoperasyonlarında (58), pediatrik kalp cerrahisinde (59), kalp akciğer nakillerinde (60) kullanılmaktadır.

İlaçlara aşırı duyarlılığı veya alerjik diyatezi olan vakalarda aprotinin kullanılması sırasında özenli bir dikkat gereklidir. Bu durumlarda tedavi öncesi antihistaminik ilaçların verilmesi gerekebilir (61).

Aşırı fibrin birikimi sonucunda ortaya çıkabilecek tüketim koagülopatisinde terapötik fibrinolitik inhibitör tedaviye bir alternatif olarak düşünülmelidir.

Gebelikte kullanım: Aprotinin ile yapılan deneysel çalışmalar teratojenik ve embriyotoksik etkiler göstermemiştir. Ancak gebelikte ilaçların kullanımını ile ilgili genel kurallar çerçevesinde aprotinin gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Aprotininin diğer ilaçlarla etkileşimine gelince; aprotinin streptokinazın etkisi üzerinde doza bağımlı bir inhibitör etkiye sahiptir.

Aprotinin, heparinize kana eklendiğinde tam kan pıhtılaşma zamanını Hemochron metodu veya benzer yüzey aktivasyonu metodlarının kullanıldığı ölçümlerde uzatmaktadır. Yüksek doz aprotinin tedavisi sırasında ortaya çıkan uzamış aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) böylelikle heparin düzeylerinin kesin bir göstergesi olmamaktadır. Biz çalışmamızda literatürle uyumlu olarak herhangi bir ilaçla olan etkileşimine rastlamadığımız gibi, ACT değerlerini etkilemediğini gördük.

Hiperfibrinolitik kanamalarda; başlangıçta 500.000 KIU (70 mg aprotinine eş değer) yavaş intravenöz enjeksiyon ile veya kısa süreli enfüzyon ile (en yüksek veriliş hızı 5 ml/dakika) ve takiben, her dört saatte yavaş intra-

venöz enjeksiyonla 200.000 KIU ile (28 mg'a eşdeğer) kanama duruncaya kadar sürdürülür.

Obstetrikte karşılaşılan hemostatik bozukluklarda, başlangıçta 1.000.000 KIU (140 mg aprotinine eşdeğer verilir ve tedavi saat başı 200.000 KIU ile (28 mg'a eşdeğer) kanama duruncaya kadar sürdürülür.

Çocuklara vücut ağırlıklarına orantılı tedavi yapılmalıdır, genelde doz 2.8 mg aprotinin/ kg vücut ağırlığı/ gün (20.000 KIU) düzeyindedir.

Kalp-damar cerrahisinde, ekstrakorporeal dolaşımda yavaş intravenöz enjeksiyon veya 15 - 20 dakikalık enfüzyonla 2 milyon KIU'lık yükleme dozunda (280 mg aprotinine eşdeğer), anestezi endüksiyonunda sonra ve sternotomi öncesinde verilir. Alerjik veya yalancı-allerjik reaksiyonların düşük riskine rağmen, bu yükleme dozundan az önce 5 ml (50.000 KIU)'lık bir test dozu verilmelidir. Ayrıca 2 milyon KIU'luk bir doz daha (280 mg'a eşdeğer) ana pompaya (pump prime) verilmelidir. Bu yükleme dozundan sonra 70 mg'a eşdeğer 500.000 KIU'nun hasta yoğun bakım ünitesine dönene kadar her saat sürekli enfüzyonu yapılmalıdır (58). Biz çalışmamızda akciğer cerrahisindeki kullanıma ait literatür verileri olmadığı için, açık kalp cerrahisinde kullanılan 5.000.000 KIU'lık dozu üst limit olarak aldık ama gördük ki; 2.000.000 KIU'lık doz kullanımının yetişkinlerde drenajı yeteri derecede azaltmaktadır. Dolayısıyla doz arttırımına gitmedik.

Aprotinin vakalara ancak yatar pozisyonda, intravenöz enjeksiyon veya kısa enfüzyon şeklinde yavaş olarak (en fazla 5 ml/dakika) verilmelidir.

Aprotinin tedavisiyle seyrek olarak (< % 0.1) anaflaktik veya anaflaktoid reaksiyonlar görülebilmektedir. Bu tür reaksiyonlar özellikle aralıklarla aprotinin tedavisi gören vakalarda gözlenmekte, fakat ilk verilişte de yalancı alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (62)

Olası deri reaksiyonları yanında anaflaktik veya anaflaktoid reaksiyonların semptomları hızlı iplik nabız, solukluk, siyanoz, dispne, terlemenin artışı, kalple ilgili duyular, bulantıdır ve bir şok tablosu gösterebilirler. Bu güne dek, hastanın riskte olup olmadığını gösteren bir test bilinmemektedir.

Bu nedenle de aprotinin intravenöz yoldan yavaş (enfazla 5 ml/dak) olarak verilmelidir. Eğer enjeksiyon veya enfüzyon esnasında herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonun gözlenirse ilaç verilmesi hemen kesilmeli ve genel tedavi kuralları uygulanmalıdır. İntravenöz epinefrin 0.05 - 0.1 mg dozlarında (gerektiğinde tekrarlanarak) ve yüksek intravenöz dozlarda kortikosteroidler (örnek prednizonlon 200 - 1000 mg) verilmeli, sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Aprotininin tekrarlanan enjeksiyonlarından sonra lokal tromboflebitik reaksiyonlar oluşabilir. Biz çalışmamızda, İV yoldan en fazla 5 ml/dk. yavaş şekilde, literatürle uyumlu olarak kullandık ve herhangi bir yan etki ile karşılaşmadık.

Aprotinin plazmin ve kalikrein inhibitörü olarak bilinmektedir (63, 64). Aprotinin postoperatif kanamayı azaltmak amacıyla kullanılması yeni değildir (63).

1960'lı yıllarda profilaktik olmaktan çok pankreatitlerde tedavi amacıyla ameliyat sonrasında kullanılmıştır. Daha sonra bu tarzda ve yetersiz dozda kullanılmasının etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (63).

Aprotinin değişik operasyonlarda son yıllarda özellikle kardiyovasküler cerrahide operatif ve postoperatif kanamayı önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir (65, 66).

Normal koagülasyon mekanizmasında glükoprotein 1b reseptörlerine VWB Faktörü bağlanarak trombositlerin hasarlı endotel ve subendotele adezyonu sağlanır. Plazmin trombositlerdeki GP1b reseptörlerine bağlanarak VWB faktörünün bağlanmasını engeller (67). Bunun sonucunda hasarlı endotelden kanama devam eder. Aprotinin ise plazminojenin plazmine dönüşümünü engelleyerek GP1b nin VWB faktörüne bağlanmasını kolaylaştırır (67). Yüksek oranda aktive edilmiş plazminin direk inhibisyonu ile aprotininin plazminin direk substratı olan fibrini parçalanmaktan korumakla kalmaz, fibrinojeni pıhtılaşma faktörleri V ve VIII'i ve serum α - 2 globulinlerini de benzer biçimde korur.

Bu özellikler yoğun yapışıklıkların ayrıldığı mikrovasküler sızma tarzındaki kanamaların fazla olduğu operasyonlarda kanamanın azaltılması açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır (68). Dolayısıyla dekortikasyon ameliyatları yoğun yapışıklıkların ayrıldığı ve mikrovasküler sızma tarzındaki kanamaların fazla olduğu operasyonlar olduğu için aprotinin kullanımı önemli bir avantaj teşkil eder. Literatür taramamızda dekortikasyon operasyonlarında aprotinin kullanımına rastlamadık. Özellikle literatürde açık kalp cerrahisinde kullanımına yoğun bir şekilde rastladık. Aprotinin kanama ve kan kullanımı azaltıcı etkisi reoperasyonlarda daha belirgin olmaktadır (68, 69, 70, 71, 72).

Özellikle son yıllarda aprotininin topikal kullanımı da başlamıştır (73).



SONUÇ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde dekortikasyon ameliyatı yapılan 40 hasta per ve postoperatif değerlendirmeye tabi tutulmuş olup, 20 hastaya aprotinin uygulanmış, postoperatif drenlerden olan kanama miktarına ve diğer sistemlere olan etkileri gözlenmiş ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Çalışmamızda intravenöz uyguladığımız aprotininin postoperatuar oluşan kanamayı belirgin derecede azalttığı tespit edilmiştir.
2. Aprotinin uygulanması nedeni ile postoperatuar kanamanın azalmasına sekonder olarak homolog kan transfüzyon sayısı azalmıştır.
3. Kan transfüzyonu sayısı azaldığı için transfüzyon komplikasyonlarından kısmen de olsa korunulmuştur.
4. Aprotininin pıhtılaşma testlerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.
5. Operasyon sırasında kansız bir ortam sağlayarak cerrahi görüşü artırmıştır.
6. Homolog kan kullanımında gerek temindeki güçlük gerekse ortaya çıkabilecek tranfüzyon komplikasyonları açısından kaçınmak amaç olmalıdır.

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde dekortikasyon ameliyatı yapılan 40 hasta per ve postoperatif değerlendirilmeye tabi tutulmuş olup, 20 hastaya aprotinin uygulanmış olup, postoperatif drenajlardan olan kanama miktarı karşılaştırılması yapılmıştır. Aprotinin uygulanan grupta ortalama drenaj miktarı 210 ± 142 cc., kontrol grubunda ise 562.5 ± 230 cc. bulunmuştur ($p < 0.05$). Sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu, aprotinin kullanımının homolog kan transfüzyonunu azalttığı ve komplikasyonlardan koruduğu vurgulanmıştır.



KAYNAKLAR

1. Peküs M. The Merck Manual. İstanbul: Merk Yayıncılık, 1985; 1: 841-845.
2. Abaoğlu C, Aleksanyan V. Hemorajik Diatez Semptomdan Teşhise 1980: 1194-1226.
3. Gökhan N., Çavuşoğlu H. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji 1983: 113-129.
4. Mann K G, The Biochemistry of Coagulation. Clin Lab Med 1984, 4: 207.
5. Markword F, Fibrinolytics and Antifibrinolytics. New York: Springer - Verlag, 1978.
6. Kayaalp O, Antitrombotik ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji 1982: 1022 - 1054.
7. Kayaalp O, Hemostatik ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji 1982: 1055-1068.
8. Werle E, Aprotinin: a short survey on its history, biochemistry and activities. New Aspects of Aprotinin Therapy 5,9-16. 1972; Schattauer, Stuttgart - New York.
9. Kaplan A P, Silverberg M, Dunn J T, Ghebrehiwet B, Interaction of the clotting, kinin forming, complement and fibrinolytic pathways in inflammation. Annals of the New York Academy of Sciences 1982; 409: 25-37.
10. Rao A K, Schmaier A H, Colman R W, Plazma coagulation proteases, proteolytic inhibitors and their interaction with platelets. In: loachim (Ed.): Pathobiology Annual 1982, 35-64, Raven Press, New York 1982.

11. Lazdunski m, Vincent W P, Schweitz H, Peron-Renner M, Pudles J, Mechanism of association of trypsin (or chymotrypsin) with pancreatic trypsin inhibitor (Kunitz and Kazal), kinetics and thermodynamics of the inter,reaction. I: Fritz et al. (Eds.) *Proteinase Inhibitors*, 420-431, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
12. Wimann B, On the reaction of plasmin or plasmin streptokinase complex with aprotinin or alpha₂-antiplasmin. *Tromb Research* 1980; 17: 143-152.
13. Nakara M, Inhibitory effect of aprotinin and gabexate mesilate on human plasma kalikrein. *Arzneimittel-Forschung* 1983; 22: 969-971.
14. Philip E, Calculations and hypothetical considerations on the inhibition of plasmin and plasma kalikrein by Aprotinin. In: Davidson et al., Desnoyers (Eds.). *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*. 1978: 291-295, Raven Press, New York.
15. Ganrot P O, Inhibition of the trypsin-alpha₂-macroglobulin complex by the protease inhibitor from bovine lung *Arkiv För Kemi*, 1967; 26: 583-591.
16. Balldin G, Ohisson K, Demonstration of pancreatic protease-antiprotease complexes in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis. *Surgery*, 1979; 85: 451-456.
17. Amris C J, Inhibition of fibrinolytic and thromboplastic activity by Aprotinin. *Scand J Haemat*. 1966; 3: 19-32.

18. Blomback B, Blomback M, Olsson P. Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1967; 18: 190-197.
19. McNicol G P, Prentice C R M, Douglas A S, Aprotinin and failure of hemostasis. In: Donatelli et al. (Eds): *Proteases and Antiproteases in Cardioangiology*, 1970: 89-97, Schattauer, Stuttgart-New York.
20. Prentice C R M, McNicol G P, Douglas A S, Studies on the anticoagulant action of aprotinin (Aprotinin). *Thromb. Diath Hae morrh*. 1970; 24: 265-272.
21. Wuepper, K D, Prekalikrein deficiency in man. *Journal of Experimental Medicine* 1973; 138: 1345-1355.
22. Denk S, Kujat R, Schlag G, Wriedt-Lübbe I, Blümel G, Das Verhalten gewebestandiger Plasminogenaktivatoren nach Polytrauma *Med. Welt*. 1976; 27: 876-878.
23. Jochum M, Janokova V, Dittmer H, Fritz H, An enzymatic assay convenient for the control of aprotinin levels during inhibitor therapy. *Fresenius Z anal. Chem.* 1984; 317: 719-720.
24. Müller-Esterl W, Aprotinin: enzyme-linked immunosorbent assay. In: *Methods of Enzymatic Analysis*, Vol XII, 3rd edition (Eds: Bergmeyer H U, Bergmeyer J, Grass M) UCH Verlagsgesellschaft Weinheim, 1986: 246-256.
25. Kaller H, Patzschke K, Wegner L A, Horster F A, Pharmacokinetic observations following intravenous administration of radioactively labelled aprotinin in volunteers. *Eur. J. Drug Metab. Pharmac.* 1978; 3: 79-865.

26. Kaller H, Pharmacology of Aprotinin. New Aspects of Aprotinin Therapy 2 11-19 Schattauer, Stuttgart-New York 1968.
27. Kaller H, Hoffmeister, Kroneberg, The effect of Aprotinin on various forms of edema of the rat paw. Arch. Int. Pharmacodyn. 1966; 161: 398-409.
28. Grözinger K H, Versuchsergebnisse mit dem Enzymhemmkörper Aprotinin bei akuter Pankreatitis. Fortschr. Med. 1968; 68: 281-284.
29. Massion W H, Blümel G, Peschl L, The role of the proteolytic enzymes in refractory hypotension. New Aspects of Aprotinin Therapy 5. 1972: 73-80. Schattauer, Stuttgart - New York.
30. Blümel G, Huth K, Lasch H G, The influence of Aprotinin on experimental fat embolism. New Aspects of Aprotinin Therapy 4. 1970: 129-135. Schattauer, Stuttgart - New York.
31. Bützow G H, Lindner J, Zaki I, Experimental shock and its treatment with Aprotinin. New Aspects of Aprotinin Therapy 5, 1972: 245-269. Schattauer, Stuttgart - New York.
32. Ludwig H, Tauber P, Proteinase inhibition in experimental shock. New Aspects of Aprotinin Thrapy 4. 1970: 137-160. Schattauer, Stuttgart - New York.
33. Eisenbach W, Tschirkov F, Heine H, Influence of Aprotinin on post-ischemic lung edema. New Aspects of Aprotinin Therapy 3. 1973: 181-189. Schattauer, Stuttgart - New York.

34. Lorthioir J, Ley R, Schnells G, Effects of Aprotinin on organ lesions and survival rate of burned rats. *New Aspects of Aprotinin Therapy* 6. 1973: 237-246. Schattauer, Stuttgart - New York.
35. Cloves Jr, H A, MacNicol M, Voss H, Altug K, Saravis C, Inhibition by Aprotinin of the production of plasma factors (probably peptides which cause pneumonitis and metabolic disorders in severe sepsis. *New Aspects of Aprotinin Therapy* 5. 1972: 209-222. Schattauer, Stuttgart - New York.
36. Lefer A M, Myocardial depressant factor and circulatory shock *Klin, Wschr.* 1984; 52: 358-370.
37. Sher G, Aprotinin in the management of abruptio placentae with consumption coagulopathy and uterine inertia. *J Reprod Med* 1980; 25: 113-118.
38. Royston D, Bidstrup B P, Taylor K M, Sapsford R N, Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery *Lancet* II, 1987: 1289-1291.
39. Murphy W G, Moore J C, Kelton J G. Calcium dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1987; 70: 1683-87.
40. Bidstrup B P, Royston D, Sapsford R N, Taylor K M, Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Aprotinin). *J Thorac. Cardiovasc, Surg.* 1989; 97: 364-372.
41. Dietrich W, Barankay A, Dilthey G, Henze R, Niekau E, Sebening F, Richter J A, Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application - clinical experience in 152 cardiac surgical patients. *Thorac. cardiovasc. Surgeon.* 1989; 37: 92-98.

42. Bidstrup B P, Royston D, Taylor K M, Sapsford N R, Effect of aprotinin on need for blood transfusion in patients with septic endocarditis having open-heart surgery. *Lancet I*, 1988: 366-367.
43. Dudziak R, Kirchhoff P G, Reuter H D, Schumann F, (Eds): *Proteolyse und Proteinaseinhibitionin der Herz-und GefaBchirurgie*. Schattauer Verlag. Stuttgart - New York 1985.
44. Schneider B, Results of a field study on the therapeutic value of aprotinin in traumatic shock. *Arzneim - Farsch (Drug Res)* 1976; 26: 1606-1610.
45. Schneider B, Schnells, Trentz O, Tscheme H, Field study on the therapeutic value of Aprotinin in traumatic shock *Chirur*. 1976; 47: 185-188.
46. McMichan J C, Rosengarten D S, McNeur J C, Philipp E, The post-traumatic lung syndrome. Definition, diagnosis and therapy. *Med Welt* 1976; 27: 2331-2340.
47. Medical Research Council Death form acute pancreatitis. *Lancet II*, 1977: 632-635.
48. Medical Research Council Multicentre Trial morbidity of acute pancreatitis: the effect of aprotinin and glucagon. *Gut* 1980; 21: 334-339.
49. Shields TW. *Decortication of the lung*. Philadelphia: General Thoracic Surgery. 1989: 403-406.
50. Gaensler E A. Parietal Pleurectomy for recurent pneumothorax. *Surg Gyneo obstet* 1956: 102, 293.

51. Baue A E, Geha S A, Harmond G L. Benign and Malignant disorders of the pleura. In: Deslauries J, Beauchamp G, Desmeulas M. Glen's Thoracic and Cordiavascular Surgery. USA International Edition, 1991: 459-486.
52. Collins J D, Bassendine M F, Codd A A, Prospective study of post-transfusion hepatitis after Cardiac Surgery in a British Centre. B Med J 1983; 287: 1422.
53. Zuck T F. Transfusion-transmitted AIDS reassessed. N Engl J Med 1988; 318: 473.
54. Ketterl R, Hass S, Heiss A, Frische H-M, Lechner F, Kienzle H, Blümel G. Zur Wirkung des natürlichen Proteinaseinhibitors. Aprotinin auf die Plattchenfunktion beim alloarthroplastischen Hüftgelenkersatz. Medizinische Welt 1982; 33: 480-486.
55. Neuhausz P, Bechstein W O, Lefebre O, Blumhatt G., Slema K. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. Lancet 1989; ii: 924-925.
56. Kösters S, Wand H. Über die Beeinflussung des Blutverlustes nach Prostataoperationen durch pra-öperative Applikation von Antifibrinolytika. Urologe 1973; 12: 295.
57. Beck OJ, Oeckler R. Subarachnoid haemorrhage. Br Med J 1982; 284: 1050.
58. Royston D, Bidstrup B P, Taylor K M, Sapsford R N: Effect of aprotinin on the need for blood transfusion after repeat open-heart surgery, Lancet 1987; 2: 1289-1291.

59. Elliot M J, Allen A. Aprotinin in paediatric cardiac surgery. *Perfusion* 1990; 5: 73-76.
60. Novick R J, Menkis F N, Reid K R. Reduction in bleeding after heart-lung transplantation: the importance of posterior mediastinal haemostasis. *Chest* 1990; 98: 1383-1387.
61. Freeman J G, Turner G A, Venables C W. Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 1983; 8: 559-561.
62. Weiss M E, Adkinson N F, Hirshman C A. Evaluation of allergic drug reactions in the perioperative period. *Anesthesiology* 1989; 71: 483-486.
63. Oeveren W, Nicholas MSC, Jansen NJG, Bidstrup BP, Royston D. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640.
64. Fuhrer G, Heller W, Gallimore M J, Engel Z, Hoffmeister H E. Aprotinin and its possible mode of action during extra corporeal circulation. *Blood saving in open-heart surgery*. Scharntauer, New York. 1990, 53.
65. Van Oeveren W, Harder M P, Roozendaal K J, Eijssman L, Wildewur CRH. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788-97.
66. Van Oeveren W, Jansen N J G, Bidstrup B P, Royston D, Westaby S, Nenhof H, Wildevuur CRH. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640-645.

67. Royston D. High-dose Aprotinin therapy: A review of the first five years experience. Review Article. *J. Cordiothorac Vasc Anesth.* 1992; 6: 76-100.
68. Özler A, Kalangos A, Yeşilçimen K, Aykoç Z, Bilgen F. İkinci kez açikkalp yöntemiyle ameliyat edilen vakalarda aprotinin'in kan kaybına etkisinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 1990; 3-3: 191-4.
69. Wang S J Lin Y C, Hung W T, Thisted R A, Karp R B. In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *J Thorac cardiovasc Surg* 1992; 104: 1135-40.
70. Bidstrup B P, Underwood S R, Sampford R N. Effect of aprotinin (Aprotinin) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 147-53.
71. Bidstrup B P, Harrison J, Royston D, Taylor M K, 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.
72. 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.
73. Tatar H, Çiçek S, Demirkılıç U, Özal E, Süer H, Öztürk Ö, Işıklar H. Topical use of aprotinin in open-heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 659-61.