

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE ANTİKOAGÜLASYONUN SAĞLANMASINDA HEPARİN-PROTAMİN TİTRASYONUNUN ÖNEMİ

Tümer Çorapçıoğlu*

ÖZET

Açık kalp cerrahisi ve kardiyopulmoner by-pass'ın gelişmesi heparin gibi bir antikoagülanın keşfinden sonra mümkün olmuştur. Heparin etkileri kontrol edilmesi gereken bir antikoagülan ajandır ve cerrahi işlem sona erdiğinde protaminle etkilerinin nötralize edilmesi gerekir. Her iki ajan da yüksek dozlarda kullanılması durumunda gerek hematolojik sistem, gerekse kardiyovasküler sistem üzerine istenmeyen etkiler yaratabilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda kardiyopulmoner by-pass süresince heparinin antikoagülan etkinliğinin daha net olarak değerlendirilmesi ve heparin nötralizasyonunda uygulanan protamin dozunun azaltılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada elektif koroner by-pass operasyonu uygulanan hastalar iki gruba ayrılmışlardır: Birinci gruba antikoagülasyonunda 300 ü/kg heparin ve operasyon bitiminde nötralizasyon için total heparinin 1.5 katı olacak şekilde protamin uygulanmıştır. İkinci gruba ise Hepcon HMS sistemi yardımı ile istenilen ACT için belirlenen değerlere göre heparin ve protamin uygulanmıştır. Her iki gruptan elde edilen veriler karşılaştırıldığında uygulanan protamin dozlarında, postoperatif drenaj miktarlarında, kullanılan kan ürünleri miktarlarında belirgin farklılıklar olduğu görülmüştür. ($p<0.05$)

Sonuç olarak açık kalp cerrahisi esnasında kullanılan heparin ve protamin dozlarının mümkün olduğunca düşük tutulmasının bir çok yararları olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Açık kalp cerrahisi, kardiyopulmoner by-pass, antikoagülasyon

SUMMARY

The Importance of the Heparin-Protamine Titration for Anticoagulation During Open Heart Surgery

Open heart surgery and cardiopulmonary bypass have been developed after the invention of an anticoagulant agent, heparin. The effects of the heparin must be under control and should be reversed by protamine at the end of the surgical procedure. When used in higher doses both of the drugs have adverse effects on hematologic and cardiovascular system.

Recently new studies are in progress order to evaluate the details of anticoagulant effect of heparin during cardiopulmonary bypass and to decrease the protamine dose which is used to reverse heparin.

In this study, patients in the first groups who had undergone elective coronary bypass grafting were given protamine 1.5 fold of total heparin dose. Second group received the heparin and protamine doses according to Hepcon HMS system. Applied doses of protamine, the amount of bleeding and the need for blood and blood products were statistically different between the two groups ($p<0.05$).

As a result we believe that there are many benefits of reducing the doses of heparin and protamine as possible, during open heart surgery.

Key Words: Open heart surgery, cardiopulmonary bypass, anticoagulation

Antikoagülasyon, açık kalp cerrahisi açısından son derece önemlidir. Heparinin keşfi ve klinik uygulamaya girmesi Kardiyopulmoner bypass teknolojisini uygulanabilir hale getirerek modern kalp cerrahisinin başlamasını sağlamıştır (1). Böylece yabancı yüzeyle temas eden kanda pıhtı oluşması önlenmiştir. He-

parin, etkileri kontrol edilmesi gereken antikoagülan bir ajandır ve cerrahi işlem bittiğinde bu antikoagülan etkinin nötralize edilmesi gerekmektedir.

Heparin dozunun ve antikoagülan etkinliğinin ayarlanması kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterebildiğinden genelde problem olmuştur. Zira heparinin

* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

birçok pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri, plateletler ile etkileşmesi, kardiyopulmoner bypassın ve ısı değişikliklerinin de bu sistemler üzerine etkilerinden dolayı henüz tam olarak açıklanamayan noktalar bulunmaktadır. Heparinin vücuttan eliminasyonu da regüler bir olay değildir.

Uzun yıllar heparinin vücuttaki antikoagülan etkilerini belirlemede Aktive Koagülasyon Zamanı (ACT) ve tam kan pıhtılaşma zamanı kullanmıştır. Ancak bunlar her zaman güvenli sonuç vermemişlerdir. Son yıllarda ise kan heparin düzeylerinin ölçümü, bu düzeyin pompa süresince idame ettirilmesi ve heparin nötralizasyonunda heparin/protamin titrasyonu klinik uygulamaya girmeye başlamıştır.

Heparin etkilerini nötralize etmede kullanılan, protamin uygulamasının beraberinde getirdiği birçok riski vardır ve açık kalp cerrahisinin en tehlikeli devresi olarak protamin uygulaması görülmektedir (2,3). Ayrıca yüksek protamin dozunun da antikoagülan etkisi vardır (4). Bu nedenle son yıllarda uygulanan protamin dozlarını azaltmaya yönelik çalışmalar süratle devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisinde uygulanan heparin ve protamin dozlarını ve bunların neden olduğu yan etkileri azaltmaya katkıda bulunmaktır.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Temmuz 1996 - Aralık 1996 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı nedeniyle elektif koroner bypass operasyonu uygulanan 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların en genci 38, en yaşlısı 77 yaşında idi. Çalışmaya katılan hastaların 46'sı erkek, 24'ü kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif tam kan, biyokimya ve pıhtılaşma ile ilgili laboratuvar testleri (ACT, PTZ, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı) normal olarak bulunmuştur.

Tüm hastalarda median sternotomi sonrası tek veya bilateral İMA çıkarılmasını takiben sistemik heparinizasyon uygulanarak 2000 ml kristaloit prime ile doldurulan membran oksijenatör, non pulzatil akım, orta derecede sistemik hipotermi, topikal hipotermi ile birlikte hiperpotasemik kristaloit kardiyopleji kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalar iki gruba ayrılmıştır. Her iki grubun yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, kardiyopulmoner bypass süreleri, kross klemp süre-

leri, kullanılan kardiyopleji miktarları, uygulanan bypass sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki gruba ait bu özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grupta pompa sonrası hesaplanan protamin dozları izotonikle iki misli dilue edilerek yavaş infüzyon şeklinde verilmiştir. 1. gruba dahil edilen hastalarda standart 3 mg/kg'lık (300 ü/kg) heparin uygulanmış ve pompaya girilmeden evvel ACT kontrolü yapılarak ACT'nin 400 saniye üzerinde olmadığı durumlarda ilave doz heparin yapılmıştır. Pompa süresince 30 dakikalık aralıklarla ACT kontrolü yapılmış ve gerektiğinde ilave doz heparinle ACT 400 saniye üzerine çıkarılmıştır. Bu gruptaki hastalarda pompa sonrası heparin nötralizasyonu protaminle; heparinin 1.5 katı olacak dozda gerçekleştirilmiştir.

2. grup hastalarda pompa öncesi kan alınarak hastanın boyu, kilosu ve istenen ACT değerleri Hepcon HMS Medronic HemoTec cihazına girilerek hastanın doz cevap eğrisi çıkarılmış, ACT'yi 400 saniye üzerinde tutmak için gerekli minimal heparin dozu belirlenerek pompa süresince heparin düzeyi bu seviyede tutulmuştur. Pompa sonrası Hepcon HMS cihazıyla dolaşımda bulunan heparini nötralize edecek protamin düzeyi hesaplanarak uygulanmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar Student's T testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeden 7-10. günler arasında taburcu edilmişlerdir.

Birinci grup hastaların ortalama CPB süreleri 96±15 dk, ortalama kross klemp süreleri 48±11 dk; ikinci grup hastalarında ise bu süreler 103±18 dk ve

Tablo 1: Hastaların klinik ve operatif özellikleri

	GRUP I	GRUP II	P DEĞERİ
Hasta Sayısı	35	35	
Yaş			
en genç	38	41	
en yaşlı	71	77	
ortalama	57.6	62.8	
Cinsiyet			
erkek	24	22	
kadın	11	13	
CPB Süresi	96±15	103±18	p>0.05 (AD)
X Klemp Süresi	48±11	51±12	p>0.05 (AD)
Greft Sayısı	3.2±0.8	3.4±0.9	p>0.05 (AD)

AD: Anlamlı değil

51±12 dk olarak hesaplanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Birinci grupta uygulanan ortalama greft sayısı 3.2±0.8 iken, bu rakam ikinci grupta 3.4±0.9 olarak bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu değerler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki grup uygulanan heparin ve protamin dozları yönünden karşılaştırılmışlardır: Grup 1 hastalarında pompa süresince toplam 515±105 mg heparin uygulanmışken, grup 2 hastalarında 475±110 mg heparin uygulanmış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p>0.05). CPB sonlandırıldıktan sonra heparin nötralizasyonu için grup 1 hastalarında (ampirik grup) 755±148 mg protamin uygulanmışken, grup 2 hastalarında uygulanan protamin dozu ise 448±123mg olarak bulunmuş ve aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0.05) (Tablo 2).

Her iki grup postoperatif drenajları, kan ve kan ürünleri kullanımı yönünden karşılaştırıldıklarında; Grup I hastalarında postoperatif 24 saatlik drenaj miktarı 585±150 ml, grup II hastalarında 325±80 ml olarak tespit edilmiş ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Grup I hastalarında ortalama 3.2±1.3 ünite kan, 3.5±1.2 ünite taze donmuş plazma kullanılmıştır. İkinci grupta ise 1.8±0.6 ünite kan ve 2.1±0.9 ünite taze donmuş plazma kullanılmıştır. Her iki grupta kullanılan kan ve kan ürünleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 3). Çalışmanın uygulandığı gruplarda hiçbir hasta kanama nedeni ile kanama kontrolüne alınmamıştır.

Grup I hastalarından; 2 hastada pompa sonrası protamin uygulaması esnasında protamin reaksiyonu gelişmiş, pulmoner arter basıncı yükselmiş, sistemik tansiyon düşmüş, kalbin pompa fonksiyonunun bozulması nedeniyle hasta yeniden heparinize edilmiş pompaya girilerek kalp fonksiyonları düzelene kadar reperfüzyon uygulanmış ve daha sonra yarım protamin dozu uygulanarak hastalar kapatılmıştır. Grup II hastalarında, hiçbirinde böyle bir problemle karşılaşmamıştır.

Tablo 2: Her iki grupta uygulanan heparin ve protamin dozları

	GRUP I	GRUP II	P DEĞERİ
Uygulanan Total Heparin Dozu (mg)	515±105	475±110	AD
Uygulanan Total Protamin Dozu (mg)	755±148	448±123	p<0.05

AD: Anlamlı değil

Tablo 3: Her iki grubun postoperatif drenaj, kan ve kan ürünleri kullanımı

	GRUP I	GRUP II	P DEĞERİ
Postoperatif (24 saat)			
Saatlik Drenaj (ml)	585±150	325±80	p<0.05
Kullanılan Kan (ü)	3.2±1.3	1.8±0.6	p<0.05
Kullanılan TDP (ü)	3.5±1.2	2.1±0.9	p<0.05

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass, kanın damar dışında yabancı yüzeylerle temas etmesinden dolayı kuvvetli bir trombotik etki yaratır, bu nedenle yeterli antikoagülasyon sağlanmadan uygulanması mümkün değildir. Heparin plazmada antitrombin III'ü aktive ederek trombinle kompleks yapmasını sağlar ve süratle trombinin inhibe eder (5). Ancak kardiyopulmoner bypass süresince de vücutta sürekli trombin üretimi devam etmektedir (6,7). Bu nedenle de intermittant olarak antikoagülasyon tayini yapılarak ek doz heparin yapılması gerekmektedir. Buna rağmen pompa süresince bir miktar fibrin oluşmaktadır. Heparin uygulamasına bağlı %2-5 trombositopeni gelişebildiği bildirilmesine rağmen biz çalışma grubunda böyle bir problemle karşılaşmadık (8). Heparin uygulamasına bağlı nadiren trombozis gelişebildiği ve çok ciddi sonuçları olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir (9).

Heparinin antikoagülan etkinliğini değerlendirmede halen en sık olarak ACT kullanılmaktadır. Heparin sensitivitesi, metabolizması kişiler arasında değişiklikler gösterebilir (10). Bu nedenle heparinin antikoagülan etkinliğini değerlendirmede ACT'den yararlanılır. ACT değeri birçok çevresel faktörden etkilenebilmektedir, bu nedenle her zaman doğru sonuçlar vermeyebilir. Geçmiş yıllarda pompaya başlamak için ACT değerinin 500 saniye üzerine çıkarılması önerilmesine rağmen bugün 400 saniye üzeri yeterli görülmektedir. Böylece hem uygulanan heparin ve protamin dozları azalmış, hem de bunların neden olabildiği yan etkilerde azalma sağlanmıştır. ACT değerini 400 saniye altına düşüğü durumlarda heparin ilave edilmesi gerekmektedir.

Son yıllarda heparinle sağlanan antikoagülasyonun değerlendirilmesinde ACT ile birlikte plazma heparin düzeylerinin ölçümünün daha güvenli olduğu bildirilmektedir. Bu yöntemle hastanın boyu, kilosu ve istenen ACT değeri cihaza girilerek bu değeri sağlamak için gerekli plazma heparin düzeyi ve ne kadar heparin yapılması gerektiği belirlenmektedir. Böylece

gereğinden fazla heparin yapılması önlenmektedir. Pompa sonrası kan alınarak kandaki heparin düzeyi belirlenerek bunu nötralize etmek için gerekli protamin dozu hesaplanarak uygulanmaktadır. Vertres ve arkadaşları, Hill ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında bu yöntemle uygulanan heparin dozlarında belirgin farklılık olmadığı halde bunu nötralize etmek için kullanılan protamin dozlarında belirgin azalma sağlandığını bildirmişlerdir (4,11,12,13).

Protamin uygulaması sonucu heparin-protamin kompleksleri oluşmakta ve bu kompleksler kompleman sistemini aktive edebilmektedirler. Böylece vazodilatasyon, hipotansiyon, kardiyak disfonksiyon, kapiller permeabilite artımı ve histamin salınımı olmaktadır (14,15). Bazı diabetik hastalarda ve deniz ürünleri allerjisi olanlarda anafilaktik reaksiyonlar da bildirilmiştir (16). Nadir de olsa bazı vakalarda protamin, plateletlerden tromboksan A2 salınımına neden olarak şiddetli pulmoner vazokonstriksiyona neden olur. Bu durumda reheparinizasyon uygulanarak tekrar CPB desteği gerekebilir (17). Bizim de birinci gruptaki hastalarımızdan ikisinde benzer reaksiyon gelişmiş ve geçici CPB desteği uygulamak gerekmiştir.

Heparinin dolaşımdan protamine göre daha yavaş elimine olması nedeniyle protamin uygulamasından sonra "Heparin Rebound" olayı denen antikoagülasyon durumu gelişebilir. Bu etki genelde ilave doz protaminle önlenir.

Yüksek dozlarda protamin uygulamasının kendisi de antitrombotik etki yaratabileceğinden postoperatif gelişen kanamalarda akla gelmelidir (4). Protaminin fazla uygulanması postoperatif dönemde daha fazla kan ve kan ürünleri kullanımı gerektirebilmektedir.

Sonuç olarak CPB esnasında heparinin antikoagülant etkinliğini değerlendirmede heparin doz cevap eğrisinin belirlenerek buna göre heparin yapılmasıyla hem yetersiz antikoagülasyon gelişmesi, hem de aşırı dozda heparin yapılması önlenmektedir. Pompa sonrası da Heparin/Protamin titrasyonu ile gerekli protamin dozlarının hesaplanarak yavaş infüzyon şeklinde verilmesiyle protamin uygulamasının yol açabildiği birçok istenmeyen etkinin ortadan kaldırılacağı, postoperatif drenaj miktarında ve kan ürünleri kullanımında belirgin azalma sağlanabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- McLean J. The discovery of Heparin. *Circulation* 1959; 19:75-8.
- Moorthy S, Pond W. Severe circulatory shock following protamine (anaphylactic reaction). *Anesth Analg* 1980; 59:77-8.
- Trubov N, Slonine D, Brown D, Vandehaar J, et al. The hemodynamic effects of rapid intravascular injection of protamine sulphate following cardiac surgery. *J Extra-Corpor Technol* 1978; 10:200,2.
- Vertres RA, Engelman RM, Breyer RH, Johnson J, Auvil J, Rousou JA. Protamine-induced anticoagulation following coronary bypass. *Proceed Am Acad Cardiovasc Perfusion* 1986; 7:94-7.
- Olson ST, Bjork I. Predominant contribution of surface approximation to the mechanism of heparin acceleration of the antithrombin-thrombin reaction. *J Biol Chem* 1991; 266:6353-62.
- Brister SJ, Ofosu FA, Buchanan MR. Thrombin generation during cardiac surgery: Is heparin the ideal anticoagulant? *Thromb Haemost* 1993; 70:259-62.
- Boisclair MD, Lane DA, Philippou H et al. Thrombin production, inactivation and expression during open heart surgery measured by assays for activation fragments including F1+2. *Thromb Haemost* 1993; 70:253-8.
- King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Int Med* 1984; 100:535-40.
- Kappa JR, Fisher CA, Bell P, et al. Intraoperative management of patients with heparin induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 1990;49:713-23.
- Bull BS, Korpman RA, Huse WM, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:674-84.
- Hill AG, Groom RC, Marino JA, Munoz R, McGowen KJ, et al. More precise heparin and protamine management during cardiopulmonary bypass. *Proceed Am Acad Cardiovasc Perfusion* 1990; 11:12-6.
- Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: The use of a drug response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:685.
- Gaas CM, Lochridge SK, Hanks E, Donaway J, Lawrence AE, et al. Heparin reversal using varied protamine to heparin ratios. *Proceed Am Acad Cardiovasc perfusion*.
- 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* 1986; 193-9.
- Shapira N, Schaff HV, Piehler JM, et al. Cardiovascular effects of protamine sulfate in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:505-14.
- Weiss ME, Nyhan D, Peng Z, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Eng J Med* 1989; 320:886-92.
- Lowenstein E, Johnston WE, Lappis DG, et al. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1983; 59:470-3.