

بررسی وجود هپارین تزریق شده حین عمل جراحی عروق در خون بیماران قبل از خنثی کردن آن توسط پروتامین

چکیده

هپارین یک ماده ضد انعقادی است که در اعمال جراحی عروق، جهت پیشگیری از ترمبوز حین عمل استفاده می‌شود و پس از مدتی توسط پروتامین که یک داروی ضد‌هپارین است خنثی می‌شود. تزریق پروتامین می‌تواند عوارضی به همراه داشته باشد که این عوارض شامل کلایپس قلی - عروقی، واکنش آنافیلاکسی، افت فشار خون، برادیکاردی و برونکواسپاسم هستند. همچنین دوز بالای آن منجر به تشدید اثر ضدانعقادی شده و باعث خونریزی می‌گردد. این تحقیق یک مطالعه آینده‌نگر است که طی آن ۵۰ بیمار که تحت اعمال جراحی عروق مانند آنوریسم، بای‌پس‌های آئورت، تروما و گرافت عروقی قرار گرفته بودند، بررسی شدند. با استفاده از یک تست ساده و دقیق به نام Activated clotting Time (Act) و ضعیت انعقادی بیماران قبل از تزریق هپارین به عنوان پایه (ACT₁) و قبل از تزریق پروتامین (ACT₂) بررسی شد. در این بررسی مقدار هپارین تزریق شده در تمام نمونه‌ها ۵۰۰۰ واحد بوده است. در بررسی آماری و مقایسه مقادیر ACT₁ و ACT₂، اختلاف آنها معنی‌دار بود اما از طرفی در درصد قابل توجهی از افراد (۴۴٪) ACT₂ در زمان تزریق پروتامین اگرچه به حد پایه برنگشته بود اما در حدی بود که قابل قبول محسوب می‌گردید. در بررسی متغیرها، مقدار ACT₂ با فاصله زمانی بین تزریق هپارین و پروتامین، رابطه معنی‌دار داشت بدین ترتیب که هر چه زمان بیشتری از تزریق هپارین می‌گذشت، ACT₂ به ACT₁ نزدیکتر می‌شد. در بررسی متغیرهای سن و وزن، ACT₂ با سن و وزن ارتباط معنی‌داری نداشت. با توجه به نتایج فوق می‌توان چنین پیشنهاد کرد که چون در درصد قابل توجهی از افراد ACT₂ در محدوده قابل قبول بوده است، در تمام بیماران قبل از تزریق پروتامین ACT اندازه‌گیری گردد و در صورت قرارگرفتن ACT در محدوده قابل قبول، بیماران از نظر وجود خونریزی تحت نظر گرفته شوند و در صورت وجود شواهدی به نفع خونریزی، پروتامین تزریق گردد. بنابراین ممکن است نیازی به تزریق پروتامین نباشد، یا لائق با دوز کمتری استفاده شود به عبارت دیگر مقدار هپارینی که در ابتدا داده می‌شود، معیار تزریق پروتامین نباشد و به این وسیله از بروز عوارض خطرناک این دارو پیشگیری گردد.

دکتر بهمن مالک I

*دکتر ساره پورکار پژوه II

کلیدواژه‌ها: ۱- هپارین ۲- پروتامین ۳- (Activated Clotting Time)ACT ۴- جراحی عروق

مقدمه

واحد داده می‌شود و پس از مدت حداقل ۲۰ دقیقه و حداقل ۶۰ دقیقه، توسط پروتامین سولفات که داروی ضد‌هپارین است خنثی می‌گردد(۱). بطوری که می‌دانیم پروتامین دارای عوارضی مانند برونکواسپاسم، کلایپس عروقی و خونریزی

در طی جراحی عروق به دنبال کلامپ کردن و استاز خون در برخورد خون با سطوح غیر اندوتیالی، ترمبوز ایجاد می‌گردد که برای جلوگیری از ترمبوز عروقی از هپارین استفاده می‌شود. هپارین معمولاً به صورت دوز

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر ساره پورکار پژوه جهت دریافت درجه دکترا تخصصی بیهوشی به راهنمایی آقای دکتر بهمن مالک، سال ۱۳۷۸.

(I) استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان آیت‌الله طالقانی، خیابان تابناک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران.

(II) متخصص بیهوشی، ویراستار مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران. (*مؤلف مسؤول).

لازم معمولاً توسط جراح درخواست و تعیین می‌شود که در تمام افراد در مطالعه ما ۵۰۰۰ واحد بوده است. لوازم مورد نیاز برای انجام تست ACT، شامل سرنگ ۱۰ سیسی با سوزن شماره ۲۰ برای خونگیری، لوله آزمایش شیشه‌ای و پودر کائولن بودند که جدار داخلی لوله به پودر آغشته می‌شد. برای انجام آزمایش ۲ سیسی خون وریدی با احتیاط و با حداقل ترومای نسجی به ورید گرفته شده و داخل لوله ریخته می‌شد سپس لوله در بن‌ماری در حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده می‌شد چون در صورت پایین‌تر بودن دمای خون از ۳۷ درجه سانتیگراد، ACT طولانی‌تر از مقدار واقعی می‌شود. زمان انعقاد بدون تکان دادن لوله یادداشت می‌گردید. نمونه‌ها توسط ۱ نفر گرفته می‌شد و حداقل تلاش برای نمونه‌گیری صحیح صورت می‌گرفت. زمان طبیعی ACT ۲/۵ دقیقه در نظر گرفته شد.

نتایج

در بررسی نتایج به دست آمده در ارتباط با ACT_۲ بیماران در ۳ گروه قرار گرفتند. ۱- گروه قابل قبول (acceptable) که ACT آنها کمتر از ۱۸۰ ثانیه بود. ۲- گروه بالاتر از حد نرمال (high) که ACT آنها ۱۸۰-۳۰۰ ثانیه بود، ۳- گروه خیلی بالاتر از حد نرمال (very high) که ACT آنها بیشتر از ۳۰۰ ثانیه بود. از ۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۲ نفر (۴۴٪) آنها قبل از خنثی کردن هپارین در محدوده قابل قبول بود، ۲۵ نفر (۵۰٪) ACT آنها در محدوده high بود (۱۸۰-۳۰۰ ثانیه) و ۳ نفر (۶٪) ACT آنها در محدوده very high بیشتر از ۳۰۰ ثانیه بود. میانگین متغیرهای مورد مطالعه که شامل سن، وزن، فاصله زمانی بین ACT_۱ و ACT_۲ و خود ACT_۱ و ACT_۲ بودند در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جهت بررسی میانگین تغییرات ACT از آزمون Paird T Test استفاده شد (جدولهای شماره ۲، ۳ و ۴). با توجه به نتایج آزمون در ۹۶٪ بیماران ACT_۲ آنها به حد پایه برنگشته بود فقط در ۲ بیمار ACT_۲ به حد پایه رسیده بود.

می‌باشد که بروز چنین عوارضی در بیماری که تحت بیهوشی قرار دارد می‌تواند مشکل‌آفرین باشد (۲، ۳ و ۴) لذا در این تحقیق ما بر آن شدیم که خون بیماران را از نظر وجود اثرات ضدانعکادی هپارین قبل از تزریق پروتامین بررسی کنیم تا شاید لزومی به تزریق پروتامین نباشد یا لائق به مقدار بیش از حد نیاز مصرف نگردد (۵ و ۶). ACT یک تست ساده و در عین حال قابل اعتماد است که در اتاق عمل و در بالین بیمار می‌توان آن را انجام داد این تست در جراحی قلب، جراحی عروق، آنژیوپلاستی کرونر و کاتریزیسیون قلبی و دیالیز کاربرد وسیعی دارد و در کارهای تحقیقاتی در ارتباط با هپارین نیز به عنوان یک تست با ارزش، ساده و ارزان قیمت، به کار برده می‌شود (۷، ۸ و ۱۰). اما در جراحی عروق محیطی، آنوریسم و اندآرتکتومی استفاده معمول ندارد. ما در این بررسی از این تست برای تعیین وجود هپارین در موارد ذکر شده استفاده کردیم.

روش بررسی

جهت انجام این تحقیق بیمارانی که تحت اعمال جراحی عروق مثل آنوریسم آئورت شکمی، آئورتو فمورال بای‌پس، ترومای عروقی و گرافت عروقی قرار می‌گرفتند به عنوان نمونه بررسی شدند. تعداد نمونه‌ها ۵۰ مورد بود و نمونه‌گیری به صورت sequential انجام گردید. بیمارانی که از قبل هپارین مصرف می‌کردند یا در حین عمل FFP و خون دریافت کرده بودند از مطالعه حذف شدند. سن بیماران بالای ۱۴ سال بود و تمام آنها تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گرفتند و قبل از عمل علائمی به نفع خونریزی و اختلالات انعقادی نداشتند.

از ACT به عنوان مانیتورینگ اثرات هپارین استفاده شد و ماده فعال کننده‌ای که در این تست به کار برده شد کائولن بود (۱۱ و ۱۲). جهت بررسی، ۲ نمونه خون وریدی از بیمار گرفته می‌شد. نمونه اول قبل از تزریق هپارین به عنوان ACT پایه (ACT_۱) و نمونه دوم قبل از تزریق پروتامین (ACT_۲) گرفته می‌شد. زمان بین ACT_۱ و ACT_۲، وزن و سن بیماران ثبت می‌گردید. مقدار هپارین

جدول شماره ۱- میانگین متغیرهای مورد مطالعه

واریانس	انحراف معیار	میانه	میانگین خطای استاندارد		تعداد	سن
			خطای استاندارد	میانگین		
۸۲/۵۹	۹/۰۹	۶۳	۱/۶۶	۶۲/۴۰	۵۰	سن
۱۲۵/۱۳	۱۱/۱۹	۶۲/۵	۲/۴	۶۱/۸۰	۵۰	وزن
۱۲۴/۴۰	۱۱/۱۵	۳۵	۲/۴	۳۸/۵۰	۵۰	طول مدت
۸۸۵/۶۶	۲۹/۷۹	۱۳۰	۵/۴۳	۱۳۲/۸۲	۵۰	ACT _۱
۱۹۷۳۵/۶۶	۱۴۰/۴۸	۲۱۰	۲۵/۶۵	۲۳۷/۱۷	۵۰	ACT _۲

جدول شماره ۳- ضریب همبستگی بین ACT_۱ و ACT_۲

Significant (معنی دار)	همبستگی	تعداد	ACT _۱	
			&	ACT _۲
۰/۰۴۶	۰/۳۶۷	۵۰		

جدول شماره ۲- جدول آماری نمونه هایی که T Test برای آنها

میانگین خطای استاندارد معیار	تعداد	میانگین خطای استاندارد معیار	انجام شده	
			ACT _۱	ACT _۲
۵/۴۳	۲۹/۷۶	۵۰	۱۳۲/۸۲	Pair 1 ACT _۱
۲۵/۶۵	۱۴۰/۴۸	۵۰	۲۳۷/۱۷	ACT _۲

جدول شماره ۴- بررسی اختلاف موجود بین ACT_۱ و ACT_۲

آزمون آماری (sig2-tailed)	درجه آزادی (df)	آزمون (t)	Paired Differences		میانگین خطای استاندارد میانگین	انحراف معیار	میانگین خطای استاندارد میانگین
			فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اختلاف میانگینها	Upper			
			Lower				
۰/۰۰۰	۴۹	-۴/۳۱۳	-۵۴/۸۶	-۱۰۲/۸۱	۲۴/۱۹	۱۳۲/۴۹	-۱۰۴/۳۳ & ACT _۲

جدول شماره ۶- رابطه بین وزن، سن و زمان با ACT_۲

سن	وزن	فاصله زمانی	ACT _۲
			ACT _۲
			ضریب همبستگی پیرسون
			فاصله زمانی
۰/۱۰۰	-۰/۲۱۰	-۰/۵۹۴**	۰/۰۱۱
۰/۰۴۱۳*	۰/۰۱۶	-۰/۰۲۴	سن

در بررسی ارتباط بین سن، وزن و فاصله زمانی بین تزریق هپارین و پروتامین و ACT_۲، فقط ACT_۲ با زمان رابطه معنی دار داشت.

هر چه زمان بیشتری از تزریق هپارین گذشته باشد ACT_۲ کوتاه تر می شود. بین سن و وزن بیماران و تغییرات معنی داری وجود نداشت.

جدول شماره ۵- آمار توصیفی متغیرها

میانگین خطای معیار	تعداد	میانگین
۲۳۷/۱۷	۵۰	ACT _۲
۳۸/۵۰	۵۰	فاصله زمانی
۶۱/۸۰	۵۰	وزن
۶۲/۴۰	۵۰	سن

** همبستگی در مقدار ۰/۰۱ معنی دار است.

* همبستگی در مقدار ۰/۰۵ معنی دار است.

بحث

در جراحی قلب بطور وسیع کاربرد دارد و بطور معمول استفاده می‌شود^(۱۶) اما در جراحی عروق محیطی، آنوریسم و اندآرترکتومی استفاده معمول ندارد.

در این مطالعه ما از این تست جهت بررسی وجود هپارین در خون استفاده کردیم که بر اساس نتایج به دست آمده از ۵۰ بیمار فقط ۲ نفر، ACT آنها در زمان خنثی کردن ACT به حد پایه برگشته بود و در اغلب بیماران، یعنی ۹۶٪ افراد طولانی‌تر از حد پایه بود. اما از سوی دیگر ۴۴٪ افراد آنها در حد قابل قبول بود که می‌توان در چنین مواردی بیمار را تحت نظر گرفت و در صورت وجود علایمی مبنی بر خونریزی، پروتامین تزریق کرد. در بیماران مورد مطالعه ما در این گروه، خونریزی مشاهده نشد. هر چه مدت زمان بیشتری از تزریق هپارین گذشته باشد ACT به مقدار پایه نزدیکتر خواهد بود. در این بررسی حداقل زمان بعد از تجویز هپارین ۶۰ دقیقه و حداقل زمان ۲۰ دقیقه بود که تفاوت قابل توجهی در مقدار ACT در این ۲ زمان وجود داشت البته باید به این نکته اشاره کرد که مقدار هپارین تزریق شده این مسئله را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ما در این مطالعه مشاهده کردیم که با انجام تست ACT بر بالین بیمار که یک تست ارزان قیمت، ساده و در عین حال قابل اعتماد است^(۱۷) می‌توان از بروز عوارض ناشی از یک دارو که می‌تواند تهدید کننده حیات باشد پیشگیری کرد.

منظور از بیان این موضوع این نیست که بیماران نیاز به خنثی کردن اثر هپارین ندارند چون باقی ماندن اثرات ضدانعقادی این دارو خود می‌تواند برای بیمار عوارضی را به دنبال داشته باشد، بلکه می‌خواهیم بگوییم که با در نظر گرفتن فاصله زمانی بین مصرف هپارین و پروتامین و همچنین مقدار هپارین تزریق شده و انجام ACT، می‌توان تصمیم درستی در زمینه تجویز پروتامین یا دوز مورد نیاز آن گرفت تا بدین ترتیب دچار مشکلات ناشی از به کار بردن یک روش کورکرانه نگردیم. در بیماران ما مقدار هپارین تزریق شده ۵۰۰۰ واحد بود که این مسئله تصادفی بوده است چون همان‌طوری که قبل اگفته شد مقدار آن توسط جراح تعیین می‌گردد.

همانطور که می‌دانیم هپارین یک ماده ضدانعقاد است که در جراحی عروق کاربرد زیادی دارد و در مقالات متعدد نیز به این مسئله اشاره شده است^(۱).

در جراحی‌های عروق بطور معمول اثر هپارین درپایان عمل توسط پروتامین خنثی می‌شود. در مواردی دیده شده است که تزریق پروتامین منجر به خونریزی بعد از عمل می‌گردد. بطوری که در مواردی نیاز به ترانسفیوژن وجود داشته است. همچنین عوارض خطرناک دیگری مثل واکنش آنافیلاکسی، افت فشار خون، برادیکاردی و کلپس قلبی عروقی را نیز ایجاد می‌کند که در کتاب text بیهوشی میلر و کتاب فارماکولوژی کاتزونگ به آن اشاره شده است و مقالات زیادی نیز در این مورد وجود دارند^(۲، ۳، ۴). پروتامین موجب اختلال عمل پلاکتها می‌شود که این اثر وابسته به دوز است^(۱۳، ۱۴ و ۱۵). بنابراین اگر در مواردی که لازم نیست پروتامین داده نشود یا در مواردی که پروتامین با دوز کمتر داده می‌شود، می‌توان از این عوارض پیشگیری کرد که در مقالات متعددی به این مطلب اشاره شده است^(۶ و ۹). در یک مطالعه که توسط آقای Dorman انجام شد طی جراحی عروقی محیطی بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند که برای خنثی کردن اثر هپارین به یک گروه پروتامین و به گروه دیگر نرمال سالین داده شد که در مقایسه این ۲ گروه مشاهده گردید که ریسک خونریزی در ۲ گروه تفاوتی نداشته است^(۵). در مطالعه دیگری بیان شده است که در اندآرترکتومی کاروتید با استفاده از تست ACT می‌توان اثرات هپارین را کنترل کرد^(۸).

در چندین مطالعه دیده شد که با تزریق دوز پایین‌تر پروتامین نیاز به ترانسفیوژن کاهش یافته است^(۷ و ۱۳). یک تست ساده و ارزان قیمت است که در بالین بیمار قابل انجام می‌باشد و در تحقیقات متعدد از آن به عنوان مانیتورینگ خنثی کردن هپارین توسط پروتامین استفاده شده است^(۷، ۸ و ۹).

این تست اولین بار در سال ۱۹۷۰ برای مانیتورینگ اثرات هپارین در کلینیک مورد استفاده قرار گرفت^(۹). ACT

- 9- Bowers J., The use of activated clotting time to monitor heparin therapy during and after intervention procedure, *clincardiol*, 1994, 17: 357-61.
- 10- Bower J., Use of the activated clotting time in anticoagulation monitoring of intervascular procedure, *Tez-Heart-Inst-J.*, 1993, 20: 258-63.
- 11- Wang JS., Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin activated clotting time in cardiac surgery patients treated with aprotinin. *Anesthesiology*, 1992, 77: 1080-4.
- 12- Barbara Abrown ترجمه دکتر طالب ازرم و فاطمه نادعلی و اصول هماتولوژی و روش‌های آزمایشگاهی، نشر دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، معاونت پژوهشی، ۱۳۷۰، ص ۵۳۶-۵۳۲.
- 13- Mochizuki T., Protamin reversal of heparin affects platelet aggrigation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass, *ansth-analg*, 1998, 87: 781-5.
- 14- Levy JH., Heparin nutralization by recombinant platelet factor and protamin, *anesth-analg*, 1995, 81: 35-7.
- 15- Griffin MJ., Rinder HM., Smith BR., et al., The effects of heparin, protamin and heparin/protamin reversal on platelet function under condition of arterial shear stress, *Anesth-Analg*, 2001, 93(1): 20-7.
- 16- Cpraro L., Kuitonen A., Salmenpera M., et al., On site coagulation monitoring dosnot affect hemostatic out come after cardiac surgery. *Acta Anesthesiol scand*, 2001, 45(2): 200-6.

همچنین پیشنهاد می‌شود که یک بررسی در ارتباط با مقدار هپارین تزریق شده و افزایش ACT انجام شود چون در تعدادی از مقالات بیان شده است که اثرات ضدانعقادی با ۱۰۰۰ واحد هپارین طی آنزیوپلاستی کرونر تا ۱ ساعت باقی می‌ماند^(۷) در این مطالعه با ۵۰۰۰ واحد هپارین، بهتر توانستیم رابطه بین تزریق هپارین، پروتامین و ACT را بررسی کنیم زیرا این مقدار حداقل دوز تزریقی در بیماران است. در این مطالعه رابطه بین وزن و سن بیماران نیز با مقدار ACT بررسی شد که وزن بیماران ۴۰-۷۵ کیلوگرم و سن آنها ۲۸-۷۵ سال بود که در بررسی آماری هیچ کدام از این متغیرها با ACT رابطه معنی‌داری نداشتند و به عنوان فاکتور مداخله‌گر در نظر گرفته شدند.

منابع

- 1- Ohkado a., Shina Y., Nakajima T., et al., Evaluation of distribution of heparin administered in vascular reconstructive surgery. *Panminerva med* 1999, 41(1): 18-21.
- 2- Katzung bertram G., Basic clinical pharmacology, 5 th ed., New york alongmedical book 1992, PP: 408-409, 417.
- 3- Miller Ronald D., Anesthesia, 4 th ed, USA, cherchill living stone, vol 2, 3. 1994, PP: 1214-1219, 1291-1292.
- 4- R.K.stoelting., S.F.Dierdolf., Anesthesia and CO-Existing disease, 3 rd ed., USA., cherchill living stone, 1993, PP: 407-410.
- 5- Dorman BH., Protamine use during peripheral vascular surgery. A prospective randomized trial, *J-vasc-surg*, 1995, 22:248-55.
- 6- Delaria GA., Heparine-protamine mismatch-acontrollable factor in bleeding after open heart surgery *Arch-surg* 1994, 129: 944-50.
- 7- Dellava A., The use of activated clotting time(ACT) to optimize heparinization during coronary Angioplasty the nuring personnel of hemodynamics laboratory, *G-Ital-cardiol*, 1995, 25: 445-51.
- 8- Coyne TY., Perioperative anticoagulant effect of heparinization for carotid endarterectomy, *Aust-N-Z-Y-surg*, 1994, b4: 679-83.

THE STUDY OF INJECTED HEPARIN EXISTENCE DURING VASCULAR SURGERY IN THE PATIENTS BLOOD BEFORE ITS NUTRALIZATION BY PROTAMINE

^I
B. Malek, MD *^{II}
S. Pourkar pajooh, MD

ABSTRACT

Heparine is a anticoagulation substance used in vascular surgery to prevent thrombosis during opration and after a while becomes neutralized by protamin an antiheparin drug. Protamine causes some dangerous complications including cardiovascular collapse, anaphilactoid reation, hypotention, bradycardia and bronchospasm. Using higher doses, also protamine leads to increase anticoagolation effect and results in bleeding. In this prospective study 50 patients candidate of vascular surgery such as ventricular aortic aneurism, aorticbypass, endarterectomy carotid, trauma vascular graft were evaluated using a simple and exact test called activated clotting time (ACT), their coagulation condition before giving heparin as basis (ACT1), and before using protamine (ACT2) were mausured. Heparin dose injected to all patients were 5000 units in this study. difference between ACT1 and ACT2 levels were statistically significant. But a considerable percentage of patients (44%) had acceptable level of ACT2 although not yet had returned to the base level. In study of relation between the variables, it was observed that ACT2 had significant relationship with duration of injection between protamine and heparin. When the time is longer, ACT2 will be nearer to ACT1. ACT2 did not have any significant relation with age and weight. We sugest that ACT was measured in all patient before protamin injection if ACT2 was in a acceptable range, the patient would be observed and the bleeding when ocured, protamine should be injected. In this way we donot need injection or inject with lower doses based on the dose of injected heparin in order to prevent dangerous complications of this drug.

Key Words: 1) Heparine 2) Ptotamine 3) ACT(activated clotting time) 4) Vascular surgery

This article is the summary of the thesis of the degree in specialty of Anesthesiology of S.Pourkar pajooh, MD under supervision of B. Malek, MD, 1999.

I) Assistant professor of Anesthesiology, Taleghani Hospital, Tabnak st., shahid beheshtee University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

II) Anesthesiologist. Assistant editor Journal of Iran University of Medical Sciences. (*Corresponding author)