

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

چکیده

هیپارین یک ماده ضد انعقادی است که در اعمال جراحی عروق، جهت پیشگیری از ترومبوز حین عمل استفاده می‌شود و پس از مدتی توسط پروتامین که یک داروی ضد هیپارین است خنثی می‌شود. تزریق پروتامین می‌تواند عوارضی به همراه داشته باشد که این عوارض شامل کلاپس قلبی - 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 آنورت، تروما و گرافت عروقی قرار گرفته بودند، بررسی شدند. با استفاده از یک تست ساده و دقیق به نام Activated clotting Time (Act) وضعیت انعقادی بیماران قبل از تزریق هیپارین به عنوان پایه (ACT_1) و قبل از تزریق پروتامین (ACT_2) بررسی شد. در این بررسی مقدار هیپارین تزریق شده در تمام نمونه‌ها ۵۰۰۰ واحد بوده است. در بررسی آماری و مقایسه مقادیر ACT_1 و ACT_2 ، اختلاف آنها معنی‌دار بود اما از طرفی در درصد قابل توجهی از افراد (ACT_2 ٪۴۴) در زمان تزریق پروتامین اگر چه به حد پایه برگشته بود اما در حدی بود که قابل قبول محسوب می‌گردید. در بررسی متغیرها، مقدار ACT_2 با فاصله زمانی بین تزریق هیپارین و پروتامین، رابطه معنی‌دار داشت بدین ترتیب که هر چه زمان بیشتری از تزریق هیپارین می‌گذشت، ACT_2 به ACT_1 نزدیکتر می‌شد. در بررسی متغیرهای سن و وزن، ACT_2 با سن و وزن ارتباط معنی‌داری نداشت. با توجه به نتایج فوق می‌توان چنین پیشنهاد کرد که چون در درصد قابل توجهی از افراد ACT_2 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 لاقلاً با دوز کمتری استفاده شود به عبارت دیگر مقدار هیپارینی 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- هیپارین ۲- پروتامین ۳- ACT (Activated Clotting Time)
۴- جراحی عروق

مقدمه

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

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

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر ساره پورکار پژوه جهت دریافت مدرک دکترای تخصصی بیهوشی به راهنمایی آقای دکتر بهمن مالک، سال ۱۳۷۸. (I) استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان آیت... طالقانی، خیابان تابناک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران. (II) متخصص بیهوشی، ویراستار مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران. (*مؤلف مسئول)

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 حداکثر 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٪) ACT آنها قبل از خنثی کردن هپارین در محدوده قابل قبول بود، ۲۵ نفر (۵۰٪) ACT آنها در محدوده high بود (۱۸۰-۳۰۰) ثانیه و ۲ نفر (۶٪) ACT آنها در محدوده very high یعنی 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 Paired T Test استفاده شد (جدولهای شماره ۲، ۳ و ۴). با توجه به نتایج آزمون در ۹۶٪ بیماران ACT_۲ آنها به حد پایه برگشته 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 ضدانعقادی هپارین قبل از تزریق پروتامین بررسی کنیم تا شاید لزومی به تزریق پروتامین نباشد یا لااقل 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 کاتتریزسیون 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، ۹ 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

تعداد	میانگین		میان	انحراف معیار	واریانس
	خطای استاندارد	خطای استاندارد			
سن	۶۲/۴۰	۱/۶۶	۶۳	۹/۰۹	۸۲/۵۹
وزن	۶۱/۸۰	۲/۴	۶۲/۵	۱۱/۱۹	۱۲۵/۱۳
طول مدت	۳۸/۵۰	۲/۴	۳۵	۱۱/۱۵	۱۲۴/۴۰
ACT ₁	۱۳۲/۸۳	۵/۴۳	۱۳۰	۲۹/۷۹	۸۸۵/۶۶
ACT _۲	۲۳۷/۱۷	۲۵/۶۵	۲۱۰	۱۴۰/۴۸	۱۹۷۳۵/۶۶

جدول شماره ۲- جدول آماری نمونه‌هایی که T Test برای آنها

میانگین	تعداد	انجام شده		میانگین	تعداد
		خطای معیار	خطای استاندارد		
Pair 1 ACT ₁	۱۳۲/۸۳	۵۰	۲۹/۷۶	۵/۴۳	۵۰
ACT _۲	۲۳۷/۱۷	۵۰	۱۴۰/۴۸	۲۵/۶۵	۵۰

جدول شماره ۳- ضریب همبستگی بین ACT₁ و

Significant (معنی‌دار)	همبستگی	تعداد	ACT _۲
۰/۰۴۶	۰/۳۶۷	۵۰	ACT ₁ & ACT _۲

جدول شماره ۴- بررسی اختلاف موجود بین ACT₁ و ACT_۲

میانگین	انحراف معیار	خطای استاندارد	اختلاف میانگینها		آزمون آماری (sig2-tailed)	درجه آزادی (df)	آزمون (t)	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اختلاف میانگینها	Upper	Lower
			Paired Differences							
			خطای معیار	خطای استاندارد						
ACT ₁ & ACT _۲	۱۳۲/۴۹	۲۴/۱۹	-۱۰۴/۳۳	-۵۴/۸۶	۰/۰۰۰	۴۹	-۴/۳۱۳	-۱۰۳/۸۱	-۱۰۳/۸۱	

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

سن	وزن	فاصله زمانی	ACT _۲
۰/۰۴۱۳*	۰/۰۱۶	-۰/۰۲۴	سن
۰/۱۵۵	-۰/۲۱/۵	وزن	ضریب همبستگی پیرسون
۰/۰۹۴**	فاصله زمانی	فاصله	ضریب همبستگی پیرسون
۰/۰۲۳	۰/۹۳۲	۰/۹۰۰	سن
۰/۴۱۳	۰/۱۴۲	۰/۱۴۲	وزن
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	فاصله زمانی

** همبستگی در مقدار ۰/۰۱ معنی‌دار است.

* همبستگی در مقدار ۰/۰۵ معنی‌دار است.

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

هر چه زمان بیشتری از تزریق هپارین گذشته باشد ACT_۲ کوتاه‌تر می‌شود. بین سن و وزن بیماران و ACT_۲ تغییرات معنی‌داری وجود نداشت.

جدول شماره ۵- آمار توصیفی متغیرها

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

بحث

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

در جراحیهای عروق بطور معمول اثر هپارین در پایان 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 کلاپس 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 و 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 اندآرتکتومی 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). ACT 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، ۹ و ۱۰).

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

در جراحی قلب بطور وسیع کاربرد دارد و بطور معمول استفاده می‌شود (۱۶) اما در جراحی عروق محیطی، آنوریسم و اندآرتکتومی 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 به حد پایه برگشته بود و در اغلب بیماران، یعنی ۹۶٪ ACT طولانی‌تر از حد پایه بود. اما از سوی دیگر ۴۴٪ افراد ACT 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 حداکثر 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 کورکورانه نگردیم. در بیماران ما مقدار هپارین تزریق شده ۵۰۰۰ واحد بود که این مسئله تصادفی بوده است چون همان‌طوری که قبلاً گفته شد مقدار آن توسط جراح تعیین می‌گردد.

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.

۱۲- 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., S mith 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 ۱۰۰۰۰ واحد هپارین طی آنژیوپلاستی 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 ۷۵-۴۰ کیلوگرم و سن آنها ۷۵-۳۸ 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. *Panminer va 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- Miler 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.Dierdorf., 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 *II*
B. Malek, MD *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, endarterctomy 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 maasured. 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)