

# مقایسه بین عوارض اعمال جراحی عروق با و بدون اندازه‌گیری aPTT و خنثی‌سازی هیپارین با پروتامین

## چکیده

زمینه و هدف: در طی اعمال جراحی عروق به دنبال کلامپ کردن و استاز خون در برخورد با سطوح غیر اندوتلیالی، ترومبوز ایجاد می‌گردد که برای جلوگیری از ترومبوز عروقی، از هیپارین و جهت اطمینان از بروز خاصیت ضد انعقادی مناسب آن، از آزمون aPTT (activated Partial Thromboplastin) استفاده می‌شود. هیپارین در برخی مراکز در انتهای اعمال جراحی توسط پروتامین سولفات خنثی می‌گردد. در این مطالعه سعی شده است تا لزوم اندازه‌گیری aPTT و تجویز پروتامین در طی اعمال جراحی عروق بررسی گردد.

روش بررسی: در این مطالعه که به صورت Case-control می‌باشد، ۱۵۴ بیمار کاندید عمل جراحی عروق در دو گروه از نظر عوارض جراحی عروق در طی ۲۴ ساعت مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند، بطوریکه این دو گروه از نظر میانگین سنی و بیماری‌های زمینه‌ای با هم match شده بودند. در گروه اول که شامل ۶۲ نفر بود، اندازه‌گیری aPTT ۲ دقیقه بعد از تزریق هیپارین صورت می‌گرفت اما در انتهای جراحی، هیپارین با پروتامین خنثی نمی‌شد. در گروه دوم که شامل ۹۲ نفر بود، aPTT حین عمل اندازه‌گیری نمی‌شد اما در انتهای عمل جراحی، هیپارین با میزان متناسب پروتامین خنثی می‌شد. اطلاعات بدست آمده از این دو گروه وارد نرم‌افزار آماری SPSS (version 14) گردید و توسط آنالیز تحلیلی و توصیفی مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز توصیفی که شامل محاسبه شاخص‌های مرکزی، درصد فراوانی و میانگین می‌باشد، انجام شد و در آنالیز تحلیلی از تست‌های آماری chi2 و T-test استفاده گردید.

یافته‌ها: در ۴ مورد (۲/۶٪)، عوارض عمل جراحی عروق رخ داد که شامل ۱ مورد (۰/۶۵٪) آمبولی پای راست، ۱ مورد (۰/۶۵٪) ایسکمی اسپاینال، ۱ مورد (۰/۶۵٪) نوروپاتی پای چپ و ۱ مورد (۰/۶۵٪) افت فشار خون ناشی از پروتامین بود. ۳ نفر از بیماران در گروه اول و ۱ نفر از بیماران در گروه دوم، دچار عوارض عمل جراحی عروق شده بودند که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین آنها بدست نیامد، با این وجود قدرت کافی برای این نتیجه حاصل شد بطوریکه  $Power=70\%$  بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد که در صورت رعایت اصول اولیه و تکنیک‌های صحیح اعمال جراحی عروق توسط یک جراح متبحر، دیگر نیازی به انجام تست aPTT پس از تزریق هیپارین و نیز خنثی‌سازی هیپارین در انتهای عمل جراحی با پروتامین نباشد، بدین ترتیب از طول مدت عمل جراحی و هزینه‌ها کاسته شده و علاوه بر کاهش عوارض عمل جراحی، عوارض استفاده از پروتامین نیز در بیماران رخ نخواهد داد.

کلیدواژه‌ها: ۱- جراحی عروق ۲- عوارض ۳- آزمون aPTT ۴- هیپارین ۵- پروتامین

## مقدمه

استاز خون در برخورد با سطوح غیر اندوتلیالی، ترومبوز ایجاد می‌گردد که برای جلوگیری از ترومبوز عروقی، از هیپارین استفاده می‌شود. هیپارین معمولاً به صورت دوز واحد داده می‌شود و پس از مدت حداقل ۲۰ دقیقه و یا حداکثر ۸۰ دقیقه، توسط پروتامین سولفات خنثی می‌گردد.<sup>(۱، ۲)</sup> هیپارین یک کمپلکس گلیکوز آمینوگلیکان می‌باشد که مدت‌هاست به علت خاصیت ضد انعقادی آن در جراحی‌های عروق و قلب مورد

در طی اعمال جراحی عروق به دنبال کلامپ کردن و استاز خون در برخورد با سطوح غیر اندوتلیالی، ترومبوز ایجاد می‌گردد که برای جلوگیری از ترومبوز عروقی، از هیپارین استفاده می‌شود. هیپارین معمولاً به صورت دوز واحد داده می‌شود و پس از مدت حداقل ۲۰ دقیقه و یا حداکثر ۸۰ دقیقه، توسط پروتامین سولفات خنثی می‌گردد.<sup>(۱، ۲)</sup> هیپارین یک کمپلکس گلیکوز آمینوگلیکان می‌باشد که مدت‌هاست به علت خاصیت ضد انعقادی آن در جراحی‌های عروق و قلب مورد

(I) استادیار و متخصص جراحی عمومی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان شهید والی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (\*مؤلف مسؤول).

(II) پزشک عمومی.

(III) دانشجوی پزشکی، کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

۱۵-۱۰٪ موارد ممکن است عارضه خونریزی اتفاق بیفتد.<sup>(۳)</sup> از سوی دیگر هپارین می‌تواند عوارض مزمنی مثل آلوپسی و نقایص اسکلتی را بندرت ایجاد کند.<sup>(۴)</sup> جهت جلوگیری و کنترل عوارض هپارین در انتهای اعمال جراحی، از خنثی‌سازی هپارین با پروتامین سولفات استفاده می‌شود.<sup>(۱، ۳، ۵، ۶)</sup> پروتامین یک پلی‌پپتید قلیایی می‌باشد که عوارض ناشی از تجویز آن را می‌توان در سه گروه تقسیم کرد: افت فشار خون سیستمیک، واکنش آنافیلاکتیک و انقباض عروق ریوی بسیار شدید و مخرب.<sup>(۷-۹)</sup> به همین دلیل با توجه به عوارض پروتامین امروزه در مقالات و مطالعات بسیاری سعی شده است، روشهایی را برای به حداقل رساندن دوز پروتامین جهت خنثی‌سازی هپارین ابداع کنند.<sup>(۱۰-۱۲)</sup> در این مطالعه سعی شد تا لزوم انجام aPTT و نیز تجویز پروتامین در طی اعمال جراحی عروق به همراه عوارض ناشی از عدم انجام آنها مورد بررسی قرار گیرد.

#### روش بررسی

این مطالعه به روش Case-control انجام شد، بطوری که گروه‌های شاهد و مورد از نظر سنی و بیماری‌های زمینه‌ای همسان‌سازی شدند و سپس بیماران نیازمند به جراحی عروق در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌ها بصورت غیراحتمالی آسان (convenience) انتخاب شدند. در گروه اول بیماران نیازمند اعمال جراحی عروق، پس از explore شریان و قبل از گذاشتن کلامپ عروقی روی شریان، هپارین بصورت (Intravenous) IV با دوز استاندارد ۷۰۰۰-۵۰۰۰ واحد بین‌المللی و یا ۱۰۰-۵۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم وزن<sup>(۹، ۱۳، ۱۴)</sup> تزریق می‌شد و بعد از گذشتن ۲ دقیقه و اندازه‌گیری aPTT حین عمل، در صورت بالا رفتن aPTT به ۱/۵ برابر حد نرمال<sup>(۹)</sup> کلامپ عروقی روی شریان در انتهای پروگزیمال و دیستال قرار داده و عمل جراحی انجام می‌شد. در صورت عدم دسترسی aPTT به ۱/۵ برابر حد نرمال، دوباره هپارین تزریق و روند فوق تکرار می‌شد تا میزان aPTT به حد دلخواه برسد و در انتهای عمل جراحی در صورتی که در فیلد عمل خونریزی غیرطبیعی وجود نداشت، هپارین تزریق شده با دوز پروتامین خنثی نمی‌شد.<sup>(۹، ۱۳، ۱۴)</sup> در گروه دوم بیماران کاندید عمل جراحی عروق، پس از explore شریان و قبل از

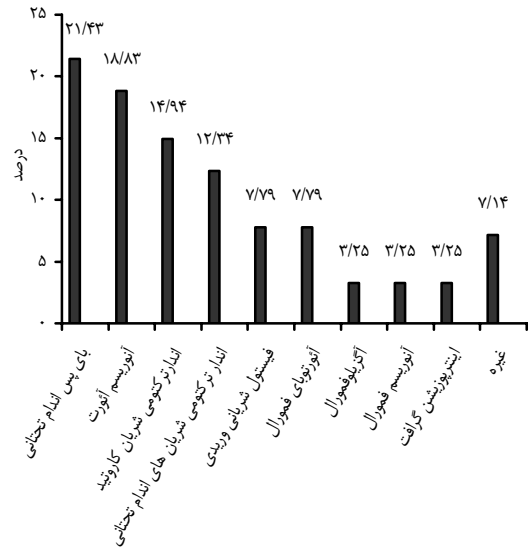
گذاشتن کلامپ عروقی روی شریان، هپارین بصورت IV با دوز استاندارد تزریق می‌شد و بعد از گذشتن ۲ دقیقه و بدون اندازه‌گیری aPTT حین عمل، کلامپ روی شریان در انتهای پروگزیمال و دیستال قرار داده می‌شد و عمل جراحی انجام می‌گرفت و در انتهای عمل جراحی، در کلیه بیماران با توجه به طول مدت عمل جراحی و نیمه عمر هپارین و محاسبه آن، دوز تزریق شده هپارین با پروتامین خنثی می‌شد. سپس در این بیماران اطلاعات مربوط به کلیه عوارض ناشی از جراحی عروق که در طی ۲۴ ساعت اول بعد از جراحی رخ داده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز در بیماران بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه شهر ناگویا در کشور ژاپن از Dec ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۲ May (گروه اول) و بیمارستان شهر بادن بادن وابسته به دانشگاه هایدلبرگ در کشور آلمان از Feb ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۳ Jul (گروه دوم) بررسی شد و اطلاعات حاصل از این مطالعات در چک لیستی که براساس اهداف و متغیرهای طرح طراحی شده بود، وارد شدند و سپس به کمک نرم‌افزار آماری (Spss version 14) روی اطلاعات آنالیز توصیفی که شامل محاسبه شاخص‌های مرکزی، درصد فراوانی و میانگین می‌باشد، انجام شد و در آنالیز تحلیلی داده‌ها از تستهای آماری chi2 و T Test استفاده گردید.

#### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵۴ بیمار که نیازمند عمل جراحی عروق بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این بیماران برابر ۶۸/۲۹ سال (SD=۱۰/۹۴) بود که ۸۶ نفر (۵۵/۸٪) سن بیش‌تر یا برابر ۷۰ سال داشتند. ۱۱۸ نفر (۷۶/۶٪)، مرد و ۳۶ نفر (۲۳/۴٪)، زن بودند. ۶۲ نفر (۴۰/۳٪) در گروه اول بودند که مورد آزمایش aPTT قرار گرفتند ولی پروتامین در انتهای عمل دریافت نکردند و ۹۲ نفر (۵۶/۷٪) در گروه دوم بودند که مورد آزمایش aPTT قرار نگرفتند ولی در انتهای عمل پروتامین دریافت کردند. شایع‌ترین عمل جراحی انجام شده، بای‌پس (Bypass) شریان‌های اندام تحتانی در ۳۳ مورد (۲۱/۴٪) و سپس جراحی آنوریسم آئورت شکمی در ۲۹ مورد (۱۸/۸٪) بوده است؛ سایر اعمال جراحی انجام شده به تفصیل در نمودار شماره ۱ ذکر شده است.

نوع عمل جراحی نیز در بروز عوارض عمل جراحی عروق تأثیری نداشتند که در جدول شماره ۱ به تفصیل ذکر شده است.

در مجموع از ۱۵۴ بیمار مورد بررسی تنها در ۴ مورد (۲/۶٪) در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل جراحی، عوارض عمل جراحی رخ داده بود که شامل ۱ مورد (۰/۶۵٪) آمبولی پای راست، ۱ مورد (۰/۶۵٪) نوروپاتی پای چپ، یک مورد (۰/۶۵٪) ایسکمی اسپینال کورد و یک مورد (۰/۶۵٪) افت فشار خون ناشی از پروتامین بود.



نمودار شماره ۱- انواع اعمال جراحی عروق در بیماران

جدول شماره ۱- مقایسه متغیرهای سن، جنس و نوع عمل، در بروز عوارض جراحی

P value	کل	عوارض ناشی از جراحی عروق		متغیرها	
		ندارد	دارد		
۰/۵۵۹	۶۸/۲۹(۱۰/۴۹)	۶۸/۲۷(۱۰/۵۲)	۶۵/۲۵(۱۰/۵)	Mean age (Standard Difference)	
۱	۸۶(۱۰۰٪)	۸۴(۹۷/۷٪)	۲(۲/۳٪)	۷۰≤(٪)	سن
	۶۸(۱۰۰٪)	۶۶(۹۷/۱٪)	۲(۲/۹٪)	۷۰>(٪)	
۰/۲۳۳	۱۱۸(۱۰۰٪)	۱۱۶(۹۸/۳٪)	۲(۱/۷٪)	(٪) مرد	جنس
	۳۶(۱۰۰٪)	۳۴(۹۴/۴٪)	۲(۵/۶٪)	(٪) زن	
۰/۰۶۵	۶۲(۱۰۰٪)	۵۹(۹۵/۲٪)	۳(۴/۸٪)	aPTT(+)(٪)	گروه تحت درمان
	۹۲(۱۰۰٪)	۹۲(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	aPTT(-)(٪)	
۱	۱۵۴(۱۰۰٪)	۱۵۱(۱۰۰٪)	۳(۱۰۰٪)	(٪) کل	گروه تحت درمان
	۹۲(۱۰۰٪)	۹۱(۹۸/۹٪)	۱(۱/۱٪)	Protamin(+)(٪)	
	۵۹(۱۰۰٪)	۵۹(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	Protamin(-)(٪)	
	۱۵۱(۱۰۰٪)	۱۵۰(۱۰۰٪)	۱(۱۰۰٪)	(٪) کل	

### بحث

در جراحی های عروق می توان قابلیت موثر بودن هپارین را در ابتدای عمل جراحی و قبل از کلامپ گذاری با تستهای انعقادی اندازه گیری نمود و همچنین اثر هپارین را در انتهای عمل توسط پروتامین خنثی کرد.

در این مطالعه ۱۵۴ بیمار که کاندید عمل جراحی عروق بودند، در دو گروه زیر از نظر عوارض جراحی عروق طی ۲۴ ساعت اول پس از عمل، مورد بررسی و مقایسه قرار

۳ نفر (۴/۸٪) از بیماران گروه اول دچار عوارض عمل جراحی عروق شده بودند، در صورتی که در گروه دوم، هیچ گونه عوارض عمل جراحی عروقی دیده نشد و از نظر آماری اختلاف معنی داری بین آنها بدست نیامد (P value = ۰/۰۶۵)، با این وجود قدرت کافی برای این نتیجه حاصل شد، بطوری که Power = ۷۰٪ بود. در گروه دوم، یک مورد (۱/۱٪) از بیماران عوارض پروتامین را نشان دادند که هیچ گونه ارتباط آماری معنی داری در این زمینه دیده نشد. متغیرهای سن، جنس و

پروتامین و یا حداقل با دوز کمتر پیشنهاد شده بود تا از بروز عوارض خطرناک این دارو پیشگیری شود.<sup>(۱)</sup> با توجه به این امر در مطالعه حاضر نیز نتیجه‌گیری شد که اندازه‌گیری وضعیت انعقادی بیمار با تست aPTT در بروز عوارض پس از عمل تأثیر ندارد.

البته لازم به ذکر است از آنجایی که نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه از چندین بیمارستان در مراکز دانشگاهی جراحی عروق در کشورهای آلمان و ژاپن جمع‌آوری شده‌اند و تیم جراحی و تکنیک‌های مورد استفاده در دو گروه یکسان نبوده‌اند، تورش حاصله باید مدنظر قرار بگیرد اما با توجه به نتایج مطالعات متعددی که در جهت کاهش دوز پروتامین مورد نیاز برای خنثی‌سازی هپارین صورت گرفته است، در قریب به اتفاق آنها این نتیجه بدست آمده که با تزریق دوز پایین‌تر پروتامین، عوارض بعد از جراحی تغییری نکرده و یا حتی کاهش می‌یابد و همچنین احتمال بروز عوارض بالقوه خطرناک پروتامین نیز کاهش می‌یابد.<sup>(۷، ۹، ۱۹-۱۴)</sup>

### نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد در صورت رعایت اصول اولیه اعمال جراحی عروق و نیز استفاده از تکنیک‌های صحیح جراحی توسط یک جراح متبحر و تنها با رعایت فاصله زمانی ۲ دقیقه از تزریق هپارین، دیگری نیازی به انجام تست aPTT قبل از گذاشتن کلامپ و شروع جراحی عروق نباشد و به خنثی‌سازی هپارین با پروتامین در انتهای عمل جراحی نیز در صورت عدم وجود خونریزی غیرطبیعی در محل عمل نیازی نیست. بدین ترتیب طول مدت عمل جراحی کاسته شده و علاوه بر کاهش عوارض عمل جراحی، دیگر عوارض استفاده از پروتامین نیز در بیماران رخ نخواهد داد. جهت تایید یافته‌های این مطالعه و بررسی بیشتر در این زمینه، انجام مطالعات گسترده در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

### فهرست منابع

۱- مالک بهمن، پورکارپژوه ساره، بررسی وجود هپارین تزریق شده حین عمل جراحی عروق در خون بیماران قبل از خنثی کردن آن توسط پروتامین. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۸۱؛ (۳۰): ۴۲۵-۴۲۱.

گرفتند. در گروه اول، اندازه‌گیری aPTT ۲ دقیقه بعد از تزریق هپارین صورت می‌گرفت اما در انتهای جراحی، هپارین با پروتامین خنثی نمی‌شد و در گروه دوم، aPTT حین عمل اندازه‌گیری نمی‌شد اما در انتهای عمل جراحی هپارین با میزان متناسب پروتامین خنثی می‌شد.

با توجه به نتایج بدست آمده، در مجموع تنها در ۴ بیمار عارضه ناشی از جراحی عروق در طی ۲۴ ساعت اول بعد از عمل جراحی رخ داد که ۳ (۴/۸٪) مورد در گروه اول و ۱ (۱/۱٪) مورد در گروه دوم بود و هیچ یک خطر مرگ را بدنبال نداشت. بین دو گروه مورد مطالعه نیز از نظر فراوانی عوارض، اختلاف آماری معنی‌داری بدست نیامد ( $P=0/065$ )، با این وجود قدرت کافی برای این نتیجه حاصل شد، بطوری که  $Power=70\%$  بود.

یک مورد آمبولی اندام تحتانی راست، یک مورد نوروپاتی اندام تحتانی چپ و یک مورد ایسکمی اسپاینال کورد در گروه اول بودند که در آنها aPTT اندازه‌گیری شده بود و پروتامین تجویز نشده بود. یک مورد عارضه افت فشار خون ناشی از پروتامین در گروه دوم قرار داشت که در وی تست aPTT انجام نشده بود و پروتامین دریافت کرده بود اما با توجه به اینکه بین دو گروه مورد مطالعه از نظر فراوانی بروز عوارض و نیز فراوانی انواع عوارض عمل جراحی، اختلاف آماری معنی‌داری بدست نیامده است، چنین به نظر می‌رسد که انجام و یا عدم انجام آزمون aPTT و نیز خنثی‌سازی هپارین با پروتامین در انتهای عمل جراحی در صورت رعایت اصول کامل علمی و نیز تبحر تیم جراحی، تأثیری در بروز عوارض جراحی عروقی در طی ۲۴ ساعت اول نداشته باشد. در مطالعه‌ای که توسط دکتر مالک و همکاران در سال ۱۳۸۱ صورت گرفته بود، وضعیت انعقادی بیماران (۵۰ بیمار) قبل از تزریق هپارین و قبل از تزریق پروتامین با تست انعقادی ACT (Activity Clotting Time) بررسی شده بود. با توجه به اینکه در تمام نمونه‌ها ۵۰۰۰ واحد هپارین تزریق شده بود، در انتها نتیجه‌گیری کرده بودند که ACT در زمان تزریق پروتامین در حدی بود که قابل قبول محسوب می‌گردید.

همچنین با توجه به اینکه در درصد قابل توجهی از افراد تست انعقادی ACT در انتهای عمل در محدوده قابل قبول بوده است، تزریق پروتامین قابل بحث بود و عدم تزریق

- 15- Gupta SK, Veith FJ, Ascer E. An aphyllactoid reaction to protamine; an often lethal complication insulin-dependent patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 1989; 9: 342.
- 16- Morel DR, Zapol Wm, Thomas SJ. C5a and thromboxane generation associated with pulmonary vaso- and bronchoconstriction during protamin reversal of heparin. *Anesthesiology* 1987; 66: 597.
- 17- Dellava A. The use of activated clotting time(ACT) to optimize heparinization during coronary angioplasty the nursing personnel of hemodynamics laboratory. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 445-51.
- 18- Mochizuki T. Protamin reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Ansth Analg* 1998; 87: 781-5.
- 19- Cpraro L, Kuitonen A. On site coagulation monitoring dose not affect hemostatic out come after cardiac surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2001; 45(2): 200-6.
- 2- Ohkado A, Shina Y, Nakajima T. Evaluation of distribution after heparin administered in vascular reconstructive surgery. *Panmier va med* 1999; 41(1): 18-21.
- 3- Shenoy S, Harris RB, Sobel M. Development of heparing antagonists with focused biological activity. *Curr Pharm Des* 1999 Dec; 5(12): 965-86.
- 4- Gervin AS. Complications of heparin therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975 May; 140(5): 789-96.
- 5- LaDuca FM, Zucker ML, Walker CE. Assessing heparin neutralization following cardiac surgery: sensitivity of thrombin time-based assays versus protamine titration methods. *Perfusion* 1999 May; 14(3): 181-7.
- 6- Shanberge JN, Murato M, Quattrociocchi-Longe T, van Neste L. Heparin-protamine complexes in the production of heparin rebound and other complications of extracorporeal bypass procedures. *Am J Clin Pathol* 1987 Feb; 87(2): 210-7.
- 7- Hobbhahn J, Habazettl H, Conzen P, Peter K. Complications caused by protamine. 1: Pharmacology and pathophysiology[Article in German]. *Anaesthestist* 1991 Jul; 40(7): 365-74.
- 8- Viaro F, Dalio MB, Evora PR. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice? *Chest* 2002 Sep; 122(3): 1061-6.
- 9- Rutherford RB, Cronenweet J. Rutherford vascular surgery. 5th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2000. p. 436-7, 678-9.
- 10- Teng CL, Kim JS, Port FK, Wakefield TW, Till GO, Yang VC. A protamine filter for extracorporeal blood heparing removal. *ASAIO Trans* 1988 Jul-Sep; 34(3): 743-6.
- 11- Niinikoski J, Laato M, Laaksonen V, Jalonen J, Inberg MV. Use of activated clotting time to monitor anticoagulation during cardiac surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 18(1): 57-61.
- 12- Mauney MC, Buchanan SA. Storke rate is matkedly reduced after cardiac endartrectomy by avoidance of protamine. *J Vasc Surg* 1995; 22: 264.
- 13- Branchereau A, Jacobs M. Complications in vascular and endovascular surgery. 2 nd ed. New york: Furtura Blackwell Publication Co; 2003: p. 78-9.
- 14- Wakefield TW, Lindblad B. Heparin and protamine use in peripheral vascular surgery: a comparison between surgeons of the socity or vascular surgery and the European socity for vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 193-8.

