

Açık kalp cerrahisinde "protamine dose assay" (PDA) metodu ile protamin titrasyonu

Ahmet T. GÖNCÜ, Yavuz YÖRÜKOĞLU, Sait AŞLAMACI, Atılay TAŞDELEN,
Mete ALP, Atilla SEZGİN, Gülnaz ARSLAN, Coşkun İKİZLER

Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi, ANKARA

"Protamine Dose Assay" (PDA) metodu uygulanarak açık kalp ameliyatına alınan 100 hastada ekstrakorporeal dolaşım sonunda protamin titrasyonu yapılarak protamin dozu belirlendi. Hastalarda ortalama heparin dozu 5.35 mg/kg, protamin dozu 2.70 mg/kg, protamin/heparin oranı ise %50.7 olarak bulundu. Ameliyat sonu ilk 24 st. de ortalama drenaj miktarı 401.32 cc. olarak tespit edildi.

Bu metodla daha hassas olarak belirlenerek verilen ortalama protamin miktarı heparinin %50.7'si kadar olmasına rağmen hastalarda daha etkin bir nötralizasyon temin edilmiş olup ayrıca fazla miktardaki protaminin antikoagulan ve kardiyovas-küler yan etkilerinden de korunmuştur. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(4): 201-204]

Anahtar Kelimeler: Protamin titrasyonu, Protamine dose assay

Açık kalp ameliyatları sonrasında kanama problemi günümüzde de halen önemini korumaktadır. Bu problemin en önmeli faktörlerinden birisi de hastaların heparinle yetersiz antikoagülasyonu ve kardiyopulmoner bypas sonunda protamin sülfat ile uygun olmayan nötralizasyonudur. Heparin ve protamin miktarlarının en gerçekçi parametrelere göre belirlenerek, istenmeyen bir çok komplikasyondan kaçınmak için klinik ve laboratuvar araştırmalar sürmektedir (1,2).

1966 yılında Hattersley (3) aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı "ACT" kavramını ortaya atıp Bull ve Ark. (4,5) 1975'de doz-cevap eğrisini geliştirmeleriyle ekstrakorporeal dolaşımda antikoagülasyon ve nötralizasyon problemi bir ölçüde çözümlenmiştir.

Bir çok klinikte halen protamin miktarı, işlem sırasında verilen heparinin miktarına göre oranlanarak belirlenmektedir (3,4,6,7,8). Ancak yapılan çalışmalar protamin miktarının belirlenmesinde en akılcı yöntemin, işlem sonundaki heparin etkinliğinin tespit edilip, buna göre oranlanarak veya titrajla belirlenmesidir (1,2,6,7,13,15).

Kliniğimizde 1984 yılından beri ACT tekniği ve Doz-Cevap eğrisinden faydalanarak heparin ve protamin miktarının belirleyen protokoller uygulanmaktadır.

Geliş Tarihi: 09.4.1992

Kabul Tarihi: 16.6.1992

Yazışma Adresi: Ahmet GÖNCÜ
Türkiye Organ Nakli ve
Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi
ANKARA

Bu çalışmada "protamine dose assay" PDA uygulanarak invitro şartlarda protamin titrajıyla protamin sülfat miktarının belirlenmesi ve invivo şartlara korelasyonu amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesinde 1.4.1991-31.6.1991 tarihleri arasında açık kalp ameliyatına alınan 100 hastada "protamine dose assay" (PDA) metodu, Hemocron 800 (Int.Tecnidyne Corp. New Jersey USA) cihazı kullanılarak protamin dozu belirlenmiştir. Kullanılan metod üretici firmanın hazırladığı kullanma kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi (17).

Hastalardan 33'ü Doğumsal Kalp Hastalığı, 48'i Romatizmal Kapak Hastalığı, 19'u ise Koroner Arter Hastalığı tanısıyla ameliyata alınmıştır. Hastaların %54'ü erkek, %46'sı kadındır.

1. Hastalara, daha önce kullanmakta olduğumuz protokole göre anestezi öncesi ACT değerini 480 ± 20 sn.'ye ulaşacak dozda heparin verildi. Ekstrakorporeal dolaşım süresince yine daha önce belirlenen protokole göre ACT değerleri tayin edilerek gerekli heparin ilaveleri yapıldı. İşlem sonunda hastadaki heparin etkinliği ACT tayini ile tespit edildi. Bu değerler üretici firma tarafından hazırlanan cetvele işlendi.

2. Hastaların kan volümü, vücut ağırlığı ve boya göre Ailen (16) nomogramından faydalanılarak belirlendi, ekstrakorporeal dolaşım esnasındaki sıvı değişiklikleri göz önüne alınarak "Değişen Kan Volümü" hesaplandı (Değişen Kan Volümü=Hasta Kan Volümü+Pompa prime volümü+kardiyopleji volümü).

3. Isınma dönemindeki ACT tayini (Hemocron 510 A siyah kapaklı test tüpü) ile eşzamanlı olarak "protaminle titre edilmiş ACT" (P-ACT) tayini yapıldı. P-ACT tayini için pompa süresinde ACT değeri 699 sn. veya daha aşağıda seyretmişse PDA699 (gri kapaklı tüp), ACT değeri 700 sn. veya daha yukarıda seyretmişse PDA700 (mavi kapaklı tüp) kullanıldı.

Gri kapaklı PDA699 test tüpü 15 mcg protamin sülfat, mavi kapaklı PDA700 test tüpü 20mcg protamine sülfat içermektedir.

4. Elde edilen P-ACT değeri çalışma cetvelinde Doz-Cevap eğrisine işaretlenerek "Ünite Protamin Konsantrasyonu" (UPC1) değeri bulundu.

Böylelikle hastadaki heparin etkinliği küçük miktarlarda protamin sülfat içeren test tüplerinde ACT yöntemiyle titre edilmiş ve hastadaki heparinin kanın lml'sini nötralize etmek için gerekli protamin miktarı, mikrogram olarak belirlenmiş oldu.

Burada protamin etkinliği olarak 1ml. protamin sülfat 1ml. heparin nötralize edeceği kabul edildi.

5. Hastalarda "Son Kan Volümü", değişen kan volümünden işlem sonunda oksijenatörde kalan kan miktarı düşülerek belirlendi (Son Kan Volümü=Değişen Kan Volümü-Oksijenatördeki Kan Volümü).

6. İşlem sonunda elde edilen UPC1 değeri ile son kan volümü çarpılarak hastaya verilecek protamin dozu hesaplandı (Protamin Dozu=UPC1xSon Kan Volümü).

Hesaplanan protamin dozu 5 dakika süre içinde intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verildi.

7. Protamin verilmesi tamamlandıktan 5 dak. sonra kontrol ACT tayini ile beraber PDA-0 (turuncu kapaklı tüp) ile kontrol P-ACT tayini yapıldı. PDA-0 tüpü 0.005mcg protamin sülfat içermektedir.

A. Elde edilen ACT değeri \pm %10 başlangıç değerindeyse ve PDA-0 tüpü ile elde edilen değer, ACT değerine eşdeğer veya uzamışsa verilen heparin nötralize edilmiş olarak kabul edildi.

B. ACT ve PDA-0 tüp değerleri birbirine eşit ve bu iki değer de başlangıç değerine göre artmışsa dolaşımdaki heparin nötralize edilmiş demektir. Ancak her iki değer de yüksek bulunmuşsa, ya gereğinden fazla protamin verilmiş, veya heparinden bağımsız olarak cerrahi esnasında bir koagülopati gelişmiş olduğu kabul edildi.

C. Elde edilen ACT değeri PDA-0 tüpü ile elde edilen değerden yüksek ise hastanın ilave protamin ihtiyacı olduğu kabul edildi.

8. Yüksek bulunan bu değer çalışma kağıdı üzerinde işaretlenerek UPC2 (Ünite protamin konsantrasyonu) değeri bulundu. Bu durumda hastaya verilecek ilave protamin dozu belirtilen formülle hesaplanarak hastaya verildi (İlave Protamin Dozu=UPC1-UPC2xSon Kan Volümü).

9. Hastanın yeniden kontrol ACT tayini 510 A tüpü ile tekrarlandı.

BULGULAR

Hastalardan 33 Konjenital Kalp Hastasında verilen heparin miktarı ortalama 5,04 mg/kg, protamin miktarı ortalama 2,89 mg/kg, protamin/heparin oranı ise %57,3'tür. Bu hastalardan 7'sine ameliyat sonu ilk iki saat içinde ortalama 0,14 mg/kg ilave protamin verilmiştir. Hastalarda ortalama vücut ağırlığı 16.9 kg'dır (4-30kg). Bu gruptaki hastalardan postop. 24. saatte drenaj miktarı ortalama 240.24 cc bulundu.

Romatizmal Kapak Hastalığı tanısıyla kapak replasmanı yapılan 48 hastada verilen heparin miktarı ortalama 5,43 mg/kg, protamin miktarı 2,58 mg/kg, protamin/heparin oranı %47,5'dir. Bu hastalardan 19'una ameliyat sonrası ilk iki saat içinde 0,076 mg ilave protamin verildi. Bu gruptaki hastalardan post-op 24. saatte drenaj miktarı ortalama 410.3 cc olarak bulundu.

Koroner Arter Hastalığı tanısıyla açık kalp ameliyatına alınan 19 hastaya verilen heparin miktarı ortalama 5,60 mg/kg, protamin miktarı ortalama 2,65 mg/kg, protamin/heparin oranı %47,3'dür. Bu hastalardan 9'una ameliyat sonrası ilk iki saat içinde ortalama 0,13 mg/kg ilave protamin verildi. Koroner bypass yapılan hastaların %89,5'inde (17 hasta) internal mammary arter kullanılmıştır. Bu gruptaki hastalarda post-op 24. saatte drenaj miktarı ortalama 553,42 cc olarak tespit edildi.

Çalışılan tüm 100 hastada ortalama heparin dozu 5,35 mg/kg protamin dozu 2,70 mg/kg, protamin/heparin oranı %50,7, ameliyat sonu ilk 24 saatte ortalama drenaj miktarı 401.32 cc olarak bulundu.

Elde edilen sonuçlar hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Sonuçlar Tablo'da özetlendi.

Tablo.

	VAKA SAYISI	HEPARİN DOZU	PROTAMİN DOZU	PROTAMİN /HEPARİN	EK PROT. DOZU	24 SAATLİK DRENAJ
Doğumsal Kalp Hastalığı	33	5,04mg/kg	2,89mg/kg	%57,3	0,14 mg/kg	240,24 cc
Romatizmal Kalp Hastalığı	48	5,43mg/kg	2,58mg/kg	%47,5	0,076 mg/kg	410,30 cc
Koroner Arter Hastalığı	19	5,60mg/kg	2,65mg/kg	%47,3	0,13 mg/kg	553,42 cc
T O P L A M	100	5,35mg/kg	2,70mg/kg	%50,7	0,115 mg/kg	401,32 cc

TARTIŞMA

Açık kalp ameliyatlarında yeterli bir antikoagülasyon sağlandığının bilinmesi ve bunun kolay ve güvenilir bir yöntemle kontrolü gereği bir çok araştırmacı tarafından da benimsenmiş bir konudur (1,2,7,8,13). Bu amaçla kullanılan ACT yöntemi kolaylığı, ameliyathane şartlarında uygulanabilmesi, eğitilmiş personele ihtiyaç göstermemesi gibi avantajları nedeniyle bir çok merkezde yaygın kullanım alanı bulunmuştur (1,2,6,7,8, 9,13,14).

Kardiopulmoner bypas esnasında ve sonunda verilecek heparin ve protamin konusunda çok çeşitli görüşler mevcuttur. Solovvay (15) herhangi bir yolla heparin seviyesi veya etkisi belirlenemeyen hastalarda tahmin edilen dozdan daha fazla protamin verilmesinin daha doğru olacağını, zira aşırı protaminin antikoagülant etkisinin heparinden çok daha az olduğunu belirtmesine rağmen bir çok yazar protaminin aşırı dozda hem antikoagülant, hemde hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve anafilaksiye kadar giden kardiovasküler ve sistemik etkileri yönünden ancak gereği kadar verilmesinin önemini belirtmektedirler (1,2,11,14). Protamin titrasyonu yöntemini uygulamayan merkezler genellikle protamini, verdikleri toplam heparine göre oranlayarak belirlemektedirler. Bu oran 1 mg heparin için 1-1,5 mg protamin olarak değişmektedir (1,2,5,8,9,13,14). Kliniğimizde de uyguladığımız gibi bazı merkezler ise ekstrakorporeal dolaşım sonunda heparin etkinliğini tayin ederek protamin dozunu, bu bulunan değer üzerinden oranlayarak belirlerler. Böylece işlem sonunda dolaşımdaki heparin miktarı daha gerçekçi bir yöntemle belirlenerek aşırı protamin verilmesinden kaçınılmış olunur (1,4,5,6).

Çalışmamızda, ekstrakorporeal dolaşım sonunda tayin edilen dolaşımdaki heparin etkinliği, protamin ile ittire edilerek daha hassas bir protamin dozu hesaplanmıştır. Daha önceki çalışmamızda, protamin dozu 1 mg heparin için yaklaşık 1 mg protamin olarak belirlenmiştir (1). Çalışmamızda ise protamin/heparin oranı ortalama %50.7 olarak bulunmuştur. Yani daha önceki protokoldeki uygulamamızdan %50 daha az protamin verilmiştir.

Hastaların 35'inde, post op. iki saat içinde yapılan kontrol ACT ölçümlerinde protamin açığı olduğu tespit edilmiş ve 35 hastaya ortalama %0.115 mg/kg ilave protamin verilmiştir. Bu ilave protamin ihtiyacını birçok yazar, pompa sonrası vazokonstrüksiyon nedeni ile periferde göllenen heparinli kanın, hastanın ısınmasıyla oluşan vazodilatasyona bağlı yeniden dolaşıma katılması ile izah etmektedir (10,11,15). Kesteven ve ark.(12) hastalarında %29, Gundry ve ark (10) ise hastalarının %19'unda yeniden heparin aktivitesi tespit etmişlerdir. Çalışmamızda %35 hastada ACT tayini ile heparin aktivitesi tespit edilip ilave protamin gerekmiştir. Hastalara pompa sonrası belirlenen protamin dozundan bir miktar daha fazla protamin vererek, ameliyattan 102 st. sonraki dönemde saklı heparinin dolaşıma katılmasıyla artacak ACT değerini kompanse etmeye yönelik bir ön-

lem akla gelebilir ancak protaminin yarılanma ömrü bu süreden çok daha kısa olduğu için, daha sonra dolaşıma katılacak heparini nötralize edemeyeceği gibi, belirlenen dozdan daha fazla verilmesiyle de daha önce bahsettiğimiz istenmeyen yan etkilere maruz kalmış olunacaktır.

Açık kalp ameliyatlarından sonra görülen kanamalar multi-faktöriyel bir olaydır. Bunların tamamını antikoagülasyon ve nötralizasyonun yetersizliğine bağlamak mümkün değildir. Ancak daha önceki yayınlarımızda da belirttiğimiz gibi özellikle hastaların yetersiz antikoagüle edildiği durumlarda pıhtılaşma mekanizmaları aktive olarak, pompa süresince pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesi sonucu fibrin monomerlerinin teşekkülüne yol açarak "Tüketim Koagulopatisi" gelişir. Bu durumda ameliyat sonu dönemde ACT değeri, heparin ve protaminin bağımsız olarak yükselerek etkili bir nötralizasyon mümkün olmaz ve post-operatif önemli kanamalara neden olur (2,14,15).

Çalışmamızda yeterli antikoagülasyonu temin ederek protamin titrasyonu metoduyla daha az miktarda protamin vermeye rağmen postop. dönemdeki kanama miktarının diğer çalışmalarımızdakinden daha az olduğunu gözledik (1,2). Doğumsal kalp hastalığı nedeniyle ameliyat olan hastalara postop. 24. saatteki drenaj miktarı ortalama 240.24 cc, hastalarında ise 553.42cc olarak bulunmuştur. Gruplar çok homojen olmakla beraber toplam 100 hastada ortalama drenaj miktarı 401.32 cc olarak bulunmuştur.

Bu çalışmamızda protamin titrasyonu metodu ile daha hassas protamin dozu belirleyerek fazla protaminin istenmeyen yan etkilerinden kaçınılmış olduk. Aynı zamanda ameliyat sonu drenaj miktarları makul seviyelerde kalmış, hatta azalmıştır.

Protamine titration using "protamine dose assay" (PDA) method in open heart surgery

The *Protamine Dose Assay (PDA) method* was used to determine the protamine dose in 100 patients undergoing open heart surgery. The mean dosage was found to be 5.35 mg/kg for heparin and 2.70 mg/kg for protamine with a protamine/heparin ratio of 50.7%. Postoperative average chest tube drainage was 401.32 ml in the first 24 hours.

This method enables a precise determination of protamine dosage. Despite the administration of only 50.7% of heparin the method has provided more effective neutralization and has also lessened the possibility of the cardiovascular and anticoagulant side effects of protamine.

[*Turk J Med Res* 1992,10(4): 201 -204]

Key Words: **Protamine titration, Protamine dose assay**

KAYNAKLAR

1. Taşdelen A.Göncü A, Aşlamacı S ve Ark. Açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan heparinizasyon ve nötralizasyonun takibinde aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ACT tayinlerinin rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi 1986; 4:339.
2. Göncü A. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) tayini ile açık kalp cerrahisinde heparinizasyon ve nötralizasyon kontrolü. Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1984.
3. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. JAMA 1966; 196:436.
4. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I problems inherent in exciting protocols. J Thoracic Cardiovasc Surg 1975; 69:674.
5. Bull BS, Huse WM, Brauner FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation II. The use of dose-response curve to individualize heparin and protamin dosage. J Thoracic cardiovasc Surg 1975; 69:685.
6. Stenbjerg S, Berg E, Albrechtsen OK. Evaluation of activated whole blood clotting time ACT in vitro. Scand J Heam 1979; 23:239.
7. Stenbjerg S, Berg E, Albrechtsen OK. Heparin levels and activated clotting time (ACT) during open-heart surgery. Scand J Heam 1981 ; 26:281.
8. Berg E, Stenbjerg S, Albrechtsen OK. Monitoring heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass by activated clotting time. J Extracorp Thecnol 1979; 11:229.
9. Saleam A, Shenoq SS, Yawn DH, et al. Heparin monitoring during cardiopulmonary bypass. Ann Clinical and Lab. Sci 1984; 6:474.
10. Gundry SR, Dranogowski RA, Klein MD, et al. Postoperative bleeding in cardiovascular surgery. Does heparin rebound really exist? American Surgeon 1989; 55:162.
11. Fiser WP, Fewell JE, Hill DE, et al. Cardiovascular effects of protamine sulphate are dependent on the presence and type of circulating heparin. J Thoracic Cardiovasc Surg 1985; 89:63.
12. Kesteven PS, Ahmed A, Aps C, Williams BT. Protamine sulphate and heparin rebound following open heart surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1986; 27:600.
13. Armando A, Lefimine MD, Many Lewis RNS. Activated clotting time of control of anticoagulation during surgery Am Surg 1985; 51:274.
14. Berg E, Labrechtsen OK, Stenbjerg S. Principles of anticoagulant therapy in extracorporeal circulation. Heparin and other drugs. Bull Europ. Physiopath Resp 1980; 16:153.
15. Soloway HB, Cornetl BM, Donachoo JV, Cox SP. Diferentiation of bleeding diasthesis which occur following protamine correction of heparin anticoagulation. Am J Clin Pathol 1973; 60:188.
16. Allen T, et al. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height, metabolism 1956; 5:328.
17. Kullanma klavuzu . Protomine Dose Assay-Hemocron Int Tecnidyne Corp. New Jersey USA.