

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE FARKLI İKİ HEPARİN NÖTRALİZASYON YÖNTEMİNİN POSTOPERATİF DRENAJA ETKİSİ

Dr. Turan EGE (*), Dr. Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU (*), Dr. Cavidan ARAR (**),
Dr. Mehmet ACIPAYAM (*), Dr. Enver DURAN (*)

Gülhane Tıp Dergisi 44 (4) : 399 - 404 (2002)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda farklı iki yöntemle heparinin nötralizasyonu sonucu postoperatif dönemde aktive edilmiş pıhtılaşma zamanında (ACT) ve drenaj miktarlarında oluşan değişiklikleri araştırmak.

Materyal ve Metotlar: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde 1 Ocak-31 Temmuz 2002 tarihleri arasında koroner bypass operasyonu uygulanan 53 olgu çalışmaya alındı. Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. Operasyon sırasında uygulanan toplam heparin miktarının 1.3 katı oranında protamin verilenler Grup=1(n=29)'i ve kardiyopulmoner bypass sonunda protamin dozu bir grafikte hesaplanarak heparin nötralizasyonu uygulananlar Grup=2(n=24)'yi oluşturdu. İki grubun postoperatif ACT ve drenaj miktarları karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş, cins, vücut kitle oranı (BMI), greft sayısı, kardiyopulmoner bypass zamanı (KPBZ), kros klemp zamanı (KKZ), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sol internal mammarian arter (LİMA) kullanımı bakımından farklılık yoktu. Protamin verildikten 5 dakika sonraki ACT değerlerinde 2 grup arasında farklılık yoktu (Grup 1=129.8±12.6, Grup 2=128.5±14.1 saniye). Protamin sonrası 2-4 ve 6 saatlerde ACT değeri grup 1'de (131.9±19.2, 129.2±11.5, 127.0±9.2 saniye) grup 2'ye göre (118.5±13.5, 114.4±9.6, 111.9±10.3 saniye) belirgin derecede yüksekti. Grup 1'de toplam protamin dozu (318.0±45.2 mg), grup 2'ye (287.7±42.3 mg) göre anlamlı derecede fazla bulundu. Postoperatif 0-2, 2-4, 4-6, 6-12 saat ve toplam drenaj miktarları karşılaştırıldığında grup 1'de (172.4±91.9, 107.4±64.9, 92.1±42.1, 118.8±81.8 ve 876.6±112.5 mililitre) grup 2'ye göre (91.7±55.0, 74.2±63.7, 67.7±51.9, 71.6±40.5 ve 706.2±98.3 mililitre) anlamlı derecede fazla olduğu görüldü.

Sonuçlar: KPB sonunda heparinin yeterince nötralize edilememesi postoperatif dönemde kanama, kardiyak tamponad ve tranfüzyon reaksiyonları gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonları azaltmak için heparin nötralizasyonunda, hastada o anda mevcut olan miktarının bilinmesi ve bunun protaminle nötralizasyonu büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle protamin dozu hesaplanırken hastanın bazal, heparin sonrası ve kardiyopulmoner bypass (KPB) sonundaki ACT değerleriyle elde edilen grafiğin kullanılması büyük avantajlar sağlamaktadır.
Anahtar Kelimeler: Açık Kalp Cerrahisi, Protamin Nötralizasyonu.

SUMMARY

Effect of Two Different Heparin Neutralization Methods on Postoperative Drainage in Open Heart Surgery

Introduction and Aim: To define the changes in activated coagulation time (ACT) and postoperative drainage volume with two different heparin neutralization methods in patients who had coronary bypass surgery.

Material and Methods: 53 patients who had coronary bypass surgery between January 1, 2002 and July 31, 2002 at Trakya University Faculty of Medicine Department of Cardiovascular Surgery were taken into the study. Patients were separated into two groups randomly. The patients that were applied protamine, 1.3 folds of total heparin during the operation were as group 1 (n=29) and the patients that heparin neutralization was applied by the calculation of protamine dosage with a graphic at the end of cardiopulmonary bypass (CPB) were as group 2 (n=24). Postoperative ACT and drainage volumes of the groups were compared.

Findings: Among groups there was no significant difference in terms of age, sex, body mass index, number of grafts, CPB time, cross clamp time, EF and use of LIMA. There was no significant difference in ACT values 5 minutes after protamine application (Group 1= 129.8± 12.6 sec, Group 2= 128.5± 14.1 sec). In group 1, ACT values at 2, 4 and 6 hours after protamine application (131.9± 19.2, 129.129.2± 11.5 and 127.0± 9.2 sec) were prominently higher than in group 2 (118.5± 13.5, 114.4± 9.6 and 111.9± 10.9 sec).

(*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

(**) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Reprint Request: Dr. Turan EGE, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
22030 EDİRNE

Kabul Tarihi: 24.10.2002

Total protamine dosage was found to be significantly higher in group 1 (318.0 ± 45.2 mg) compared to group 2 (287.7 ± 42.3 mg). If postoperative 0-2, 2-4, 4-6, 6-12 hours and total drainage volumes were compared; it was found to be significantly larger in group 1 (172.4 ± 91.9 , 107.4 ± 69.4 , 92.1 ± 42.1 , 118.8 ± 81.8 and 876.6 ± 112.5 ml) than group 2 (91.7 ± 55.0 , 74.2 ± 63.7 , 67.7 ± 51.9 , 71.6 ± 40.5 and 706.2 ± 98.3 ml).

Results: In sufficient neutralization of heparin at the end of CPB may end up with complications such as bleeding, cardiac tamponade and transfusion reactions. In order to reduce these complications, knowing the total amount in patient circulation at the moment and neutralization of that amount with protamine have great importance. Because of this, in calculation of protamine dosage it supplies great advantages to use the graphic obtained by ACT values at basal, after heparinization and at end of CPB.

Key words: Open Heart Surgery, Protamine Neutralization.

GİRİŞ

Heparin molekül ağırlığı 3 000-30 000 Dalton (Ortalama 15 000 Dalton) arasında değişen, intravenöz veya ciltaltı uygulanabilen negatif yüklü bir maddedir(1). İlk defa 1916 yılında McLean tarafından bulunan heparin, kardiyopulmoner bypass (KPB)'da antikoagülan olarak 1953 yılında kullanılmış ve işlem sonunda da protaminle nötralize edilmiştir(1,2). KPB, invaziv kardiyak girişimler ve periferik damar cerrahisi uygulamaları sırasında intravasküler pıhtı oluşumunu engellemek için yüksek dozlarda heparin kullanılır fakat işlem sonunda yeterli nötralizasyon yapılmazsa ciddi kanama komplikasyonlarını beraberinde getirmektedir. Heparin AT-III ile bağlanarak bir kompleks oluşturur, bu komplekste koagülasyon enzimlerinin bazılarını inaktive (Faktör IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) ederek pıhtı oluşumunu engeller(3,4). Heparin kullanımının önemli yan etkilerinden biride, trombositlere bağlanarak onların agregasyonunu inhibe etmesi sonucu oluşan trombosit fonksiyon bozukluklarıdır(3,5).

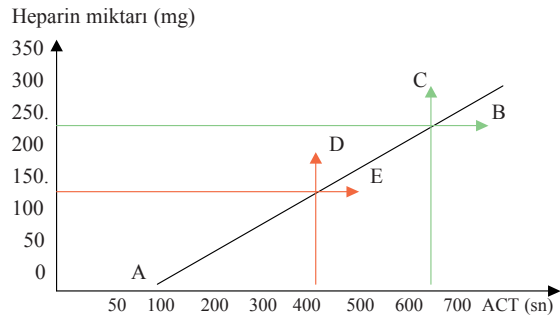
Heparinin oluşturacağı kanama komplikasyonlarını azaltmak amacıyla heparinin etkisi protamin ile nötralize edilmektedir. Oluşan heparin-protamin kompleksi, kompleman aktivasyonu, lökositlerin akciğerlere sekestrasyonu, pulmoner arter basıncında artma gibi pek çok riski birlikte taşımaktadır(6,7,8,9,10).

Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan iki farklı heparin nötralizasyon yönteminin etkinliğini ve postoperatif kanama üzerine etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL METOTLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanarak çalışmaya alınan 53 olgu rastlantısal olarak grup 1(n=29) ve grup 2 (n=24) diye iki alt gruba ayrıldı. Grup 1'de verilen toplam heparin dozunun 1.3 katı protamin ile nötralizasyon yapıldı. Grup 2'de ise Şekil 1'de görülen grafik yardımı ile KPB sonunda hesaplanan heparin dozunun 1.3 katı protamin verilerek heparin nötralizasyonu yapıldı. Operasyondan 7 gün önce antiagregan ilaç alımı (aspirin, klopidogrel gibi) durduruldu. Sırayla bir hasta grup 1'e alınmışsa sonraki hasta grup 2'ye alındı. Aşağıdaki kriterleri içeren hastalar çalışmadan çıkarıldı; Operasyona heparin tedavisiyle giren, postoperatif dönemde aprotinin, traneksamik asit veya epsilon-aminokaproik asit verilen olgular.

Şekil 1'de KPB sonunda kullanılacak protamin dozunun hesaplanması görülmektedir.



Şekil-1: Bazal ve CPB başında yapılan heparin sonucunda elde edilen ACT değerlerine göre yapılacak hesaplamada kullanılan grafik.

Yatay ekseninde ACT değerleri, dikey ekseninde heparin miktarı (miligram olarak) gösterilmektedir. İndüksiyon safhasında hastanın bazal ACT değeri (A) ölçülerek yatay ekseninde işaretleniyor. KPB öncesi 3mg/kg'dan intravenöz heparin yapıp 5 dakika sonra ACT değeri ölçülüyor. Yapılan heparin miktarı dikey ekseninde, ölçülen ACT değeri yatay ekseninde işaretlenerek birer dikey çizgi çiziliyor (B,C). Bazal ACT değerinden B ve C çizgilerinin kesişim noktasına bir doğru çiziliyor. KPB sonunda protamin başlamadan hemen önce ACT değeri ölçülüp yatay çizgide işaretleniyor ve buradan daha önce elde edilen çizgiyi kesecek şekilde bir doğru çiziliyor (D). Bu çizginin kestiği noktadan dikey eksene indirilen çizgiyle (E) hastada o anda mevcut olan heparin miktarı saptanıyor. Elde edilen heparin miktarı hangi oranda protaminle nötralize edilecekse ihtiyaç duyulan protamin miktarı saptanır.

Heparin Nötralizasyonu

Tüm hastalar median sternotomi, aortokaval kardiyopulmoner bypass ve orta derecede hipotermi (28°C) uygulanarak opere edildi. Başlangıç heparin dozu 3 mg/kg olarak, daha sonraki ölçümlerde ACT 400 sn'nin altına indiğinde ilave olarak verildi. Membran oksijenatör (Dideco Mirandola, İtalya) ve roller pompa (Stöcker, Almanya) kullanıldı. Heparinle kaplı olmayan ekstartorporeal dolaşım sistemi kullanıldı. Antegrad 10 ml/kg başlangıç dozunda soğuk kristalloid kardiyopleji, 20 dakikalık aralarla 400 ml soğuk kan kardiyoplejisi verildi.

Hastaların 9 farklı zamanda (Bazal, heparin yapıldıktan 5 dakika sonra, KPB sonunda protamin verilmeden önce, protamin verildikten 5 dakika sonra, protamin verildikten 2-4-6-12 ve 24 saat sonra) ACT değerleri ölçüldü. Ölçümler Hemochron 801 (Celite içeren test tüpleri kullanıldı) marka cihazla yapıldı.

Verilen heparin ve protamin miktarları mg olarak saptandı.

Postoperatif 0-2, 2-4, 4-6, 6-12 ve 12-24 saatler arası ve toplam drenaj miktarları mililitre (ml) olarak ölçüldü. Mediasten ve toraks drenleri drenaj miktarı 100 ml/gün değerinin altına indiğinde çekildi.

İstatistiksel Analiz; Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bütün analizler Windows için SPSS 10.0 kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplara ait nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, parametrik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ile kullanıldı.

SONUÇLAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kütle oranı (body mass index = BMI), greft sayısı, LIMA kullanımı, kardiyopulmoner bypass zamanı (KPBZ), kros klemp zamanı (KKZ) ve ejeksiyon fraksiyonunun (EF) anlamlı bir fark oluşturmadığı Tablo I'de görülmektedir.

TABLO - I
Hastaların Preoperatif ve Operatif Verileri

		Grup 1(n=29)	Grup 2(n=24)	p değeri
Yaş	(Yıl)	56.0 \pm 9.7	56.0 \pm 10.9	0.900
Cinsiyet	(E /K)	21/9	18/6	0.450
BMI		27.4 \pm 3.5	26.4 \pm 3.6	0.250
Greft sayısı		2.7 \pm 0.8	2.8 \pm 0.9	0.800
LIMA	(var/yok)	21/8	17/7	0.620
KPBZ	(dakika)	106.0 \pm 28.4	98.9 \pm 27.2	0.170
KKZ	(dakika)	56.9 \pm 19.6	55.1 \pm 19.6	0.320
EF	(%)	55.6 \pm 11.7	48.9 \pm 13.8	0.600

BMI = Body Mass Index

LIMA = Sol Internal Mammarian Arter

KPBZ = Kardiyopulmoner Bypass Zamanı

KKZ = Kros Klemp Zamanı

EF = Ejeksiyon Fraksiyonu

Tablo II'de hastaların ACT değerlerindeki değişiklikler ile kullanılan heparin ve protamin miktarları görülmektedir. ACT'nin bazal, heparin yapıldıktan 5 dakika sonra, KPB sonunda ve protamin verildikten 5 dakika sonraki değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Protamin verildikten sonraki 2, 4 ve 6 saatlerdeki ACT değerleri grup 2'de istatistiksel anlamlılık ifade edecek şekilde düşüktü ($p=0.004$, 0.000 ve 0.000). Sonraki iki ölçümde ise anlamlı farklılık yoktu.

Kullanılan heparin dozunda gruplar arasında bir fark yokken ($p=0.279$), kullanılan protamin miktarı grup 2'de belirgin derecede azalmış olarak saptandı ($p=0.000$).

TABLO - II
ACT, Heparin ve Protamin Değerleri

		Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=24)	p değeri
Bazal ACT	(sn)	116.7 \pm 22.2	117.6 \pm 26.3	0.800
Heparin sonrası ACT	(sn)	626.4 \pm 133.7	616.9 \pm 138.1	0.850
KPB sonu ACT	(sn)	576.0 \pm 122.3	579.7 \pm 140.7	0.900
Protamin sonrası ACT	(sn)	129.8 \pm 12.6	128.5 \pm 14.1	0.780
Protamin sonrası 2.saat ACT	(sn)	131.9 \pm 19.2	118.5 \pm 13.5	0.004
Protamin sonrası 4.saat ACT	(sn)	129.2 \pm 11.5	114.3 \pm 9.6	0.000
Protamin sonrası 6.saat ACT	(sn)	127.0 \pm 9.2	111.9 \pm 10.3	0.000
Protamin sonrası 12.saat ACT	(sn)	128.3 \pm 6.3	124.9 \pm 8.8	0.340
Protamin sonrası 24.saat ACT	(sn)	123.6 \pm 7.4	120.4 \pm 8.5	0.890
Total heparin dozu	(mg)	237.0 \pm 34.4	225.2 \pm 32.7	0.270
Total protamin dozu (mg)		318.0 \pm 45.2	287.7 \pm 42.3	0.000

ACT= Activated Clotting Time

İki grubun postoperatif dönemde drenaj miktarları Tablo III'de görülmektedir. Burada ilk 12 saatteki drenaj miktarının, protamin dozu grafikte hesaplanan grupta (Grup 2) belirgin derecede az olduğu görülmektedir.

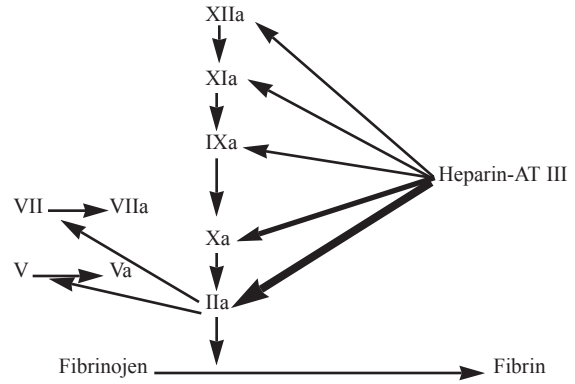
TABLO - III
Drenaj Miktarlarının Karşılaştırılması

		Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=24)	p değeri
Protamin sonrası 0-2.saat drenaj miktarı	(ml)	172.4±91.9	91.7±55.0	0.001
Protamin sonrası 2-4.saat drenaj miktarı	(ml)	107.4±64.9	74.2±63.7	0.002
Protamin sonrası 4-6.saat drenaj miktarı	(ml)	92.1±42.1	67.7±51.9	0.003
Protamin sonrası 6-12.saat drenaj miktarı	(ml)	118.8±81.8	71.6±40.5	0.001
Protamin sonrası 12-24.saat drenaj miktarı	(ml)	119.8±64.9	117.5±76.1	0.490
Toplam drenaj miktarı	(ml)	876.6±112.5	706.2±98.3	0.000
Drenlerin kalış süresi	(saat)	38.4±4.2	36.3±3.6	0.322

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass sırasında, ekstrakorporeal dolaşımın sürdürülmesi ve tromboembolik komplikasyonların gelişimini önlemek amacıyla klasik heparin en sık kullanılan antikoagülandır. Hastaya verilen heparinin etkinliğini ölçmede aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (aPTZ), anti faktör Xa ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (Activated Clotting Time = ACT) kullanılabilir. KPB uygulanan olgularda rutin olarak ACT takibi yapılmaktadır. Hasta/kontrol aPTZ oranının 1.5-2.5 arasında olması terapötik aralık olarak kabul edilmektedir. ACT ölçümleri ise çoğunlukla kardiyak cerrahi merkezlerinde kullanılmaktadır. Normal bir kişide ACT değerinin 80-120 sn arasında olması beklenir. ACT ölçümünde manuel ACT, Hemochron ACT ve HemoTec ACT yöntemleri kullanılmaktadır. KPB sırasında ACT'nin emniyetli alt sınırı kesin olarak bilinmemekle birlikte 400 sn'den daha yüksek olması tercih edilmektedir. KPB'da ACT değeri 400 sn'nin altına inerse ilave heparin dozları yapılmaktadır(9,10,11,12,13,14,15,16,17).

Bu çalışmadaki ACT değerlerini karşılaştırdığımızda, protaminle heparinin nötralizasyonu sonrasında 2, 4 ve 6.saatlerdeki değerleri grup 1'de anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.004, 0.000 ve 0.000). Buda bize hastadaki heparinin tam olarak nötralize edilemediğini düşündürmektedir. Nötralizasyonun tam yapılamaması, yeterli miktarda protamin verilmemiş olmasına veya proteinlere bağlı heparin daha sonra serbest kalarak ACT değerini arttırmasına bağlı olabilir. Heparin dolaşıma girdikten hemen sonra heparin bağlayan proteinlere, endotel hücrelerine, makrofajlara ve AT III'e bağlanır. Heparin-AT III kompleksi koagülasyon enzimlerinden XIIa, XIa, IXa, Xa ve IIa'yı inhibe eder. Trombin ve Xa, heparin-AT III kompleksinin etkilerine daha duyarlıdır(1,3,4,14,15).



Heparin fibrin için trombinin affinitesini arttırır, trombinde heparinin bağlanma yerini işgal ederek bunu yapar. Heparin-AT III tarafından inaktivasyondan fibrin bağlayan trombinini korur(3,4).

Heparin ile kaplı ekstrakorporeal dolaşım sisteminin kullanılmasının avantajları üzerinde durulmakla birlikte(6), Mullen ve ark. heparin kaplı sistemin düşük doz heparin kullanımından başka ilave bir fayda sağlamadığını belirtmektedirler(18). Bizim çalışmamızda da standart ekstrakorporeal sistem kullanıldı.

Heparinin nötralizasyonunda protamin kullanılmaktadır. Ticari olarak kullanılan protaminler balık sperminden elde edilmektedir. Protamin molekülündeki multipl pozitif yükler, spermde bulunan DNA'nın negatif yüklü fosfat gruplarını bağlar. Protamin içindeki argininin guanido grupları pozitif yüklüdür, bunlar heparinin negatif yüklü gruplarını bağlar. Heparin ve protamin arasında elektrostatik bir bağlanma söz konusudur(8).

Heparin-protamin kompleksi, komplemanı klasik yoldan aktive eder ve sistemik lökopeni ile birlikte. Protamin mast hücrelerinden histamin salınımını uyararak histaminin sistemik etkilerinin oluşumuna neden olur(6,8). Protaminin hızlı verilmesine bağlı hipotansiyon, antikor oluşumuna bağlı anafloktoid reaksiyonlar, etiyojisi bilinmeyen bir

nedenle katastrofik pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Protamin kardiyak output, kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansı azaltır. Miyokarda myositlerin sarkolemalarına bağlanan protamin miyokardiyal depresyona neden olur. Heparin, protamine bağlanarak bu etkiyi engelleyebilmektedir(8,19,20).

Heparinin nötralizasyonunda, 1 mg heparin için 1-1.5 mg protaminin verilmesi önerilmektedir. Svenarud ve ark, 1 mg heparin için 0.75 mg protamin verilmesinin avantajlı olmadığı postoperatif dönemde kanama eğiliminin ve kan kullanımının arttığını belirtmektedir. Heparinin 1 mg'ı için tek doz 1.3 mg protaminin bolus verilmesinin yeterli nötralizasyon sağladığı ve bu uygulamanın emniyetli olduğu ifade edilmektedir (21). Miyashita ve ark, düşük (1.6mg/kg) ve yüksek dozlarda (3.56mg/kg) protamin nötralizasyonu yapılan olguları karşılaştırmışlar ve yüksek dozda protamin verilenlerde protamin öncesi değerlere göre platelet sayılarında %69 azalma, plazma platelet faktör 4 seviyelerinde ise yaklaşık 2 katlık artış olduğu gözlemiştir (22). Bizim çalışmamızda da kardiyopulmoner bypass sonrası heparin etkilerini nötralize etmek için yeterli miktar olarak kabul edilen 1.3 mg protamin verilmiştir. Svenarud ve ark, protaminin bolus verilmesinin güvenli olduğunu belirtmelerine rağmen biz kendi çalışmamızda toplam protamin miktarını 15 dakika infüzyon olarak verdik.

Bu çalışmadaki iki grubun toplam protamin dozları farklı şekilde hesaplanarak verildi. Grup 1'de verilen toplam heparin miktarının 1.3 katı protamin verildi, grup 2'de ise ihtiyaç duyulan protamin miktarı bir grafikte saptandı. Grupların toplam protamin miktarları karşılaştırıldığında grup 2'de kullanılan protamin miktarı belirgin derecede az olarak saptandı (p=0.000).

Kardiyak cerrahi sonrası hastalarda meydana gelen kanamalar, trombosit fonksiyon bozuklukları, fibrinolizis artışı, koagülasyon sisteminde meydana gelen değişiklikler, heparin ve protaminin etkisine bağlı olarak oluşmaktadır. Preoperatif dönemde kullanılan heparin, warfarin, aspirin, klopidogrel ve fibrinolitik ilaçların kullanılıyor olması ve bunların etkisi ortadan kaldırılmadan hastaların operasyona alınması postoperatif kanamalarda önemli bir faktör olarak karşımıza çıkabilmektedir(9). McCusker ve ark, postoperatif kanamaların perioperatif morbiditenin devamı olduğu ve bunlarında %4-32 oranında görüldüğünü belirtmektedirler(23). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada IMA kullanımı, toplam greft sayısı ve plazma fibrinojen konsantrasyonlarının postoperatif mediastinal drenaj üzerine etkilerini vurgulamaktadırlar (24). Bizim çalışmamızda

postoperatif drenaja etki edebilecek IMA kullanımı ve toplam greft sayısı iki grup arasında da farklılık içermiyordu. Drenaj miktarları karşılaştırıldığında ise ilk 12 saat içinde, grup 2'de anlamlı derecede az olduğu görüldü. Bu fark özellikle ilk 2 saat içinde çok daha belirgindi.

Postoperatif dönemde kanama görüldüğü zaman, olası nedenleri araştırmak için gerekli laboratuvar testleri yapılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Hemodinamik instabilite gelişmişse mediastinal kanama ve kardiyak tamponad gelişebileceğini düşünerek akciğer grafisi ve ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (25).

Bizim çalışmamızda postoperatif 2-4-6-12 ve 24.saatlerde ACT değerleri ölçüldü ve 2-4-6. saatlerde ACT değerinin grup 1'de anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.004, 0.000 ve 0.000).

Sonuç olarak, kalp cerrahisinde yaklaşık elli yıldır kullanılan heparin hala güncelliğini korumaktadır. Kullanılan bu heparinin postoperatif dönemde oluşturacağı kanama komplikasyonunu azaltmak amacıyla yeterli miktarda protaminle nötralizasyonu büyük önem taşımaktadır. KPB sonunda verilecek protamin miktarının özel bir grafikte hesaplanması postoperatif erken dönemde ACT değerinin normale dönüş süresini ve drenaj miktarını önemli ölçüde azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Anderson, J.A.M., Saenko, E.L.: Heparin resistance. *British Journal of Anaesthesia* 2002;88(4):467-69.
2. Shore-Lesserson, L., Gravlee, G.P.: Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M (Edt's). *Cardiopulmonary bypass:principles and practice. Second edition, Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2000;435-472.*
3. Hirsh, J., Anand, S.S., Halperin, J.L., Fuster, V.: *Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:e9-e33.
4. Hirsh, J., Warkentin, T.E., Shaughnessy, S.G., Anand, S.S., Halperin, J.L., Raschke, R., Granger, C., Ohmen, E.M., Dalen, J.E.: Heparin and low molecular weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S.
5. De Candia, E., Cristofaro, R.D., Landolfi, R.: Thrombin-induced platelet activation is inhibited by high- and low-molecular-weight heparin. *Circulation* 1999;99(25):3308-3314.

6. Velthuis, H., Jansen, P.G.M., Hack, C.E., Eijnsman, L., Wildevuur, C.R.H.: Specific Complement Inhibition With Heparin-Coated Extracorporeal Circuits. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1153-1157.
7. Bruins, P., Velthuis, H., Yazdanbakhsh, A.P., Jansen, P.G.M., van Hardevelt, F.W.J., de Beaumont, E.M.F.H., Wildevuur, C.R.H., Eijnsman, L., Trouwborst, A., Hack, C.E.: Activation of the Complement System During and After Cardiopulmonary Bypass Surgery Postsurgery Activation Involves C-Reactive Protein and Is Associated With Postoperative Arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542-3548.
8. Carr, J.A., Silverman, N.: The heparin-protamine interaction: A review. *Journal of Cardiovascular Surgery; Turin* 1999;40(5):659-666.
9. Jobes, D.R., Aitken, G.L., Shaffer, G.W.: Cardiopulmonary bypass, myocardial management and support techniques. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:36-45
10. Codispoti, M., Ludlam, C.A., Simpson, D., Mankad, P.S.: Individualized heparin and protamine management in infants and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2001;71:922-928.
11. Bennet, K.M., Bringgins, D., Zucker, M., LaDuca, F.: A four year experience with patient individualized heparin and protamine dosing using the hemochron RxDx system. *JECT* 2001;33:19-22.
12. Uslu, A., Yiğit, A.: Açık kalp Cerrahisinde heparin dozu ve serbest plazma hemoglobini arasındaki ilişki. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001;32(1):37-42.
13. Hashimoto, K., Sasaki, T., Hachiya, T., Takakura, H.: Real time measurement of heparin concentration during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiovascular Surgery; Turin* 1999; 40(5): 645-651.
14. Linden, M.D., Erber, W.N., Schneider, M.: Heparin management during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiovascular Surgery; Turin* 2001;44(3):431-433.
15. Smythe, M.A., Mattson, J.C., Koerber, J.M., Hull, R.D.: The heparin anti-Xa therapeutic range: Are we there yet? *Chest* 2002;121(1):303-304.
16. Despotis, G.J., Summerfield, A.L., Joist, J.H., Goodnough, L.T., Santoro, S.A., Spitznagel, E., Cox, J.L., Lappas, D.G.: Cardiopulmonary bypass, myocardial management and support techniques. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1076-1082.
17. Despotis, G.J., Joist, J.H., Hogue, C.W., Alsoufiev, A., Kater, K., Goodnough, L.T., Santoro, S.A., Spitznagel, E., Rosenblum, M., Lappas, D.G.: Cardiopulmonary bypass, myocardial management and support techniques. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation: A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:46-54.
18. Mullen, J.C., Bentley, M.J., Gelfand, E.T., Koshal, A.: Coronary artery bypass surgery with heparin-coated perfusion circuits and low-dose heparinization. *Canadian Journal of Surgery* 2002;45(3):166-172.
19. Seung-Jun, O., Cox, M.H., Mukherjee, R., Clair, M.J., Crawford, F.A., Spinale, F.G.: Direct and Interactive Effects of Cardioplegic Arrest and Protamine on Myocyte Contractility. *Ann Thorac Surg* 1996;62:489-494.
20. Hird, R.B., Wakefield, T.W., Mukherjee, R., Jones, B.U., Crawford, F.A., Andrews, P.C., Stanley, J.C., Spinale, F.G.: Direct Effects of Protamine Sulfate on Myocyte Contractile Processes Cellular and Molecular Mechanisms. *Circulation* 1995;92:433-446.
21. Svenarud, P., Ovrum, E.: Clinical effects of different protamine doses after cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002;10:119-123.
22. Miyashita, T., Nakajima, T., Hayashi, Y., Kuro, M.: Hemostatic effects of low-dose protamine following cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 2000 Jun;64(2):112-115.
23. McCusker, K., Lee, S.: Post cardiopulmonary bypass bleeding: an introductory review. *J Extra Corpor Technol* 1999 Mar;31(1):23-36.
24. Liu, G., McNicol, P.L., McCall, P.R., Bellomo, R., Connelan, J., McInnes, F., Przybylowski, G.M., Bowkett, J., Choo, F., Thurlow, P.J.: Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia and Intensive Care* 2000;28(4):420-426.
25. Milas, B.L., Jobes, D.R., Gorman, R.C.: Management of bleeding and coagulopathy after heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(4):326-336.