

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE
PROTAMİN HEPARİN KOMPLEKSİNİN
KOMPLEMAN AKTİVASYONU VE HEMODİNAMİ
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SELİM TANSAL



Bu araştırma .Ü. Araştırma Fonu tarafından TF 91-2 No. ile desteklenmiş ve Mayıs 1991 ile Haziran 1992 tarihleri arasında çalışılmıştır.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Protamin	3
Kompleman	7
Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman aktivasyonu	11
Kompleman ölçüm yöntemleri	14
MATERYAL VE METOD	15
Hastalar	15
Parametreler	16
Ölçümde kullanılan gereçler	17
Metod	18
BULGULAR	21
Grup I	21
Kompleman değişiklikleri	21
Hemodinamik değişiklikler	22
Grup II	28
Kompleman değişiklikleri	28
Hemodinamik değişiklikler	29
TARTIŞMA	34
SONUÇ	46
ÖZET	47
KAYNAKLAR	50

GİRİŞ

Günümüzde açık kalp ameliyatları hastalar tarafından çok iyi tolere edilmektedir. Ancak kardiyopulmoner bypass çıkışında zaman zaman, yaklaşık hastaların % 3-5'inde, iyileşme sürecinin uzun ve problemlili olduğu gözlenir. Bu çerçevede içerisinde solunum fonksiyonunun iyileşmesinde gecikme, ekstrasvasküler sahada sıvı toplanması sonucu kalp, beyin akciğer ve böbrekler gibi birden çok organ disfonksiyonu, hipertermi, vazokonstriksiyon, koagülopati gibi patofizyolojik olaylar gözlenmektedir. Bunlar arasında başarılı bir kalp ameliyatı sonrasında görülebilen hemodinamik performans bozuklukları da yer almaktadır. Sistemik inflamatuvar reaksiyon ile beraber, artmış kapiller permeabilite, lokositoz ve benzeri etkilerle karakterize ve 'Postperfüzyon Sendromu' olarak da isimlendirilen bu sistemik bozukluklar, açık kalp ameliyatı geçiren tüm hastalarda gözlenebilmektedir. [1,2,3,4,5,6].

Diğer cerrahi girişimlerden farklı olarak kardiyopulmoner bypass çıkışında görülen bu fizyopatolojik bulguların (sistemik inflamatuvar reaksiyon) etiyolojisinde çeşitli faktörler yanında; kanın fizyolojik olmayan durumlarla, örneğin yabancı yüzeylerle karşılaşması ve bu işlem sırasında kullanılan çeşitli yabancı proteinler (heparin, protamin vb.) etkisi ile plazma proteinlerinin bir şekilde değişikliğe uğraması ve toksin oluşması mesul tutulmuştur [5]. Bu hipoteze uyan birkaç sistem; koagülasyon, kinin ve kompleman sistemleridir.

Kompleman sistemi yabancı yüzeyle karşılaşınca aktive olur. Bunun sonucu olarak oluşan ve anafilotoksin olarak bilinen yan ürünler teorik olarak immun mediyatörlerin oluşmasına ve bu yolla yukarıda belirtilen patofizyolojik olaylara yolaçmaktadır.

Diğer taraftan "heparin-protamin kompleksi" de kompleman sistemini aktive edebilmektedir. Kompleman kaynaklı anafilotoksinlerin etkileri ile kardiyopulmoner bypass sonrası ortaya çıkan bu tablonun benzerlikleri kompleman sisteminin operasyon öncesi, sırası ve sonrasında aktivasyonunun araştırılmasına yol açmıştır.

Bu çalışmada amacımız: Açık kalp cerrahisinde heparin nötralizasyonu için uygulanan protamin infüzyonunun akciğer dolaşımından önce (venöz yolla) veya sonra (aorta yoluyla) verilmesinin hemodinamiye olan etkilerini ve bu etkilerin kompleman sisteminin aktivasyonu ile ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Protamin

Protamin, balıktan elde edilmiş bir polykationik peptid olup heparin ile oluşturulan antikoagülasyonu nötralize etmek için kullanılmaktadır.

Bulunuşundan itibaren, protaminin hayvanlar üzerinde değişik etkiler ortaya çıkardığı 1900 yılından beri bilinmektedir. Ancak heparin antagonisti olarak kullanımı 1930'lara kadar gerçekleşmemiştir [7]. Birçok yazar birçok hayvan türünde protaminin yan etkilerini yayınlamışlar, en fazla etki köpeklerde gözlenmiş ve bu hayvan protamin araştırmaları için model olarak seçilmiştir [8].

Protaminin bulunuşundan itibaren çeşitli etkileri araştırılmış ve hatta klinik olarak antiaritmik ve antineoplastik olarak da denenmiştir [8]. Bu gün heparin antagonisti olarak bilinen protaminin bunun yanında "subkütan uygulanan insülinin absorpsiyon zamanını uzatması" nedeniyle protamin-zink insülin olarak da adlandırılan NPH insülin içerisinde de kullanılmaktadır. [8,9,10]

Protamin kardiyopulmoner bypassın kliniğe girmesiyle, heparin antagonisti olarak büyük bir önem kazanmıştır. Ancak zaman içerisinde, kardiyopulmoner bypass uygulamalarının yaygınlaşması ile, bu ajanın kardiyovasküler sistem üzerine depresan etkisi olduğu konusunda şüpheler ortaya çıkmış ve bu konuda birçok

araştırma yapılmıştır [7,11]. Önceleri, protamin uygulanan hayvanlarda ortaya çıkan hipotansiyonun protaminin kalp kası üzerine direkt depresan etkisi ile olduğu düşünülürken, kardiyovasküler fizyoloji alanındaki gelişmeler ve protamin üzerindeki yeni araştırmalar ilacın hipotansif etkisinin sanıldığından daha kompleks olduğunu ortaya koymuştur [7,8,11,12,13].

Bu konudaki bulgu ve varsayımlar şöyle özetlenebilir:

1-Protamin uygulaması ile kardiyak debi ve buna bağlı olarak preloadda görülen düşüş protaminin **direkt miyokardiyal depresan etkisi** ile ortaya çıkabilir (Ancak bu varsayım kesin olarak ortaya konulamamıştır). [8,11,12,13,14,15]

2-Sistemik kan basıncındaki ve buna bağlı olarak preloaddaki düşüş **sistemik vasküler rezistanstaki düşüşe** bağlı olabilir. [8,12,14,15]

3-Preloaddaki düşüş protamin infüzyonundan sonra ortaya çıktığı bilinen pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençteki artış ile karakterize **pulmoner vasküler sistemdeki vazokonstriksiyon** ile açıklanabilir. [14,16]

4-Protamin verilmesiyle ortaya çıkan preloaddaki düşüşe sebep olarak ekstrasvasküler sıvı birikimine yol açan **mikrovasküler permeabilite artışı** gösterilmiştir. [6]

Yapılan araştırmalar protamin'in yukarıda değinilen hemodinamik etkilerinin doğrudan kendisine ait olmadığını ortaya çıkarmıştır: Heparinize deneklere protamin verilmesi ile ortaya çıkan hemodinamik bozukluklar, hemodinami düzeldikten sonra ek doz protamin verilirse tekrar görülmemektedir. Ancak hemodinamik bozukluklar düzeldikten sonra, önce heparin sonra protamin infüzyonu yapıldığında tipik hemodinamik değişiklikler tekrar ortaya çıkmaktadır [8]. Hayvan deneylerinde de heparinize domuzlara verilen protamin tipik hemodinamik reaksiyona sebep olurken, protamin heparinizasyondan önce verildiğinde değişiklik olmamış, ancak protamin ve heparin önceden karıştırılıp verilince hemodinamik bozukluklar ortaya çıkmıştır. [7] (Kardiopulmoner bypass uygulanan hastalarda yapılan araştırmalar da bu bulguları desteklemektedir. [11])

Bu sonuçlarla heparin-protamin kompleksinin henüz bilinmeyen bir mekanizma ile hemodinamik bozukluğa sebep olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak diğer araştırmacılar tarafından pek kabul görmese de Wakefield ve ark. [17] köpeklerde yaptıkları deneylerde protaminin hemodinamik etkilerinin iki aşamalı olarak ortaya çıktığını saptamışlardır. Bu araştırmacılar etkilerden birincisinin protaminin direkt etkisi ikincisinin ise kompleman aktivasyonu sonucu gelişen indirekt etki olduğunu iddia etmektedirler. Ayrıca protaminin kompleman sistemini aktive edebilmesi için ortamda heparin veya C reaktif protein bulunması gerektiği son

araştırmalarda ortaya çıkmıştır [18].

Açık kalp cerrahisinde heparinizasyon ve bunun protamin ile nötralizasyonu kaçınılmaz olduğuna göre; bu kompleksin oluşumunu etkileyecek heparin ve protamin miktarları da önem kazanacaktır. Ancak kullanılan heparini nötralize etmek için verilecek protamin dozu halen bir kesinlik kazanmış değildir. [19] Gerçekten de 100 ünite heparini(H) nötralize etmek için 1mg protamin(P) kullanıldığında P/H oranı 1 olarak kabul edilirse uygulanan P/H oranının çeşitli yayınlarda 0.3 ile 2.5 arasında değiştiği görölmektedir. [10,20] Bu fark protamini kanama ihtimaline karşı yüksek dozda, veya yan etkilerinden çekinerek, mümkün olan en az dozda kullanma eğiliminden doğmaktadır. [10] Bu konuda bir standardizasyon olmayışının en önemli sebebi de protaminin dozajı için heparinizasyon dozunu esas alan ampirik metodlar yanında, bypass süresince dolaşımdaki heparinin harcandığı noktasından hareketle; dolaşımdaki heparin miktarını kantitatif olarak ölçerek protamin uygulayan sofistike metodların bulunuşudur. [19,21]

Günümüzde, bizim de uyguladığımız, dolaşımdaki heparin miktarını tayin etmek ve buna göre nötralizasyon uygulamak ve bu amaçla "aktive edilmiş koagölasyon zamanı" (ACT) ölçümü genel olarak kullanılan, aktüel, bir methoddur. [19,20] Güvenli bir kardiyopulmoner bypass sağlayabilmek için ACT'nin en az 300 tercihen 400 saniyenin üzerinde tutulacak miktarda heparin verilmesi gerektiği saptanmıştır. [20] (Nötralizasyon için

dolaşımda bulunan heparin miktarını hesaplamak amacı ile ilk uygulanan heparin dozuna karşılık gelen ACT değeri dolaşımda bulunan heparin göstergesi olarak alınır. Buna göre pompa durduktan sonra bakılan ACT değeri ile dolaşımda halen bulunan heparin miktarı hesaplanır ve P/H oranının klinikçe kabul edilen değerine göre verilecek protamin miktarı saptanır. [19,22])

Protaminin dozu kadar uygulandığı yer de giderek önem kazanmaktadır. Zira hayvan deneyleri ve insandaki uygulamalar sonucunda; protamin sol atriyum veya aortadan verildiğinde venöz yolla veya sağ atriyumdan verilen protamine oranla daha az hemodinamik değişiklik gözlenmiştir. Protaminin kalp üzerine direkt depresan etkisi olarak düşünülen bu olay halen tam olarak açıklık kazanmış değildir. [8]

Kompleman

Pillemer'in (1943) halen de geçerli olan tarifine göre kompleman; "taze kan, plazma veya serumda bulunan, immünizasyonla artmayan ve fakat sensitif hücrelere eklendiğinde bunlara bağlanarak, uygun koşullar altında onların ölümüne veya harab olmalarına yol açan bir proteindir" [23].

Kompleman insan immün sistemindeki yerinin belirlenmesinden önce de biliniyordu. 1892' de Loos duyarlı olmayan serumda bakterisidal bir aktivite olduğunu, bu aktivitenin serumun oda ısısında birkaç saat beklemesi ile kaybolduğunu ortaya koymuştur.

Isı stabil antikorları tamamlayan (complementing) bu ısı labil serum aktivitesi önceleri 'alexine' olarak daha sonra ise kompleman olarak isimlendirilmiştir [22].

Bu günkü bilgilerimize göre kompleman sisteminin ana görevi immün defans sistemi içerisinde antijen-antikor reaksiyonlarını düzenlemek ve antikor özelliğine göre sonucu oluşturmaktır. Kompleman sisteminin en az 20 proteinden oluştuğu ve bunların birbirleriyle, antikorlarla ve hücre duvarı ile ilişkiye girebildikleri de bilinmektedir. Komplemanlar kanda inaktif durumda bulunurlar.*1

Komplemanlar serumdaki total protein miktarının en büyük bölümlerinden birini oluşturur (3-4 g/Lt) ve karaciğerden salgılanırlar. Ancak makrofajların da içinde bulunduğu bazı hücre cinsleri akut inflamasyon bölgesinde kompleman miktarına katkıda bulunabilirler. (24,25)

Kompleman aktivasyonu koagülasyon veya fibrinoliz sistemine

*1

TERMINOLOJİ:

Kompleman ve kompleman aktivasyon ürünlerinin standard bir isimlendirmesi mevcuttur. Klasik ve ortak aktivasyon yollarında bulunan ve aktif ürünlerin prekürsörleri olan proteinler büyük harf C ve peşinden aktivasyon sırasını gösteren rakam ile gösterilir, örneğin C1, C3, C9 gibi Bu standard isimlendirme alternatif yolda çeşitlilik kazanmaktadır. Alternatif yol elemanları B,P,D gibi büyük harflerle gösterilmektedir. Enzimatik uygulamadan sonra ortaya çıkan yıkım ürünleri asil proteinin kısaltmasının ardından gelen küçük bir harf ile gösterilir, C1a, C4b, Ba gibi. Herhangibir protein kısaltmasında önce gelen "i" harfi onun enzimatik olarak inaktif olduğunu gösterir, iC3a gibi ve aktivasyon ise kısaltmanın üstünde bir çizgi ile gösterilir. [22,23,26]

benzer bir yolla oluşmaktadır ²[23,26,27]. Aktivasyon sırasında ana protein ikiye ayrılır. Ortaya çıkan moleküllerden biri bir sonraki ana proteinin katalisti (aktivatörü) olarak onu iki parçaya ayırır.

Komplemanların etkisi düzenlediği antikor-antijen sistemindeki antikor özelliğine bağlıdır. Bu antikor eğer patolojik bir mikroorganizmaya karşı ise kompleman hastaya yardımcı olurken otolog bir dokuya (eritrosit gibi) karşı ise vucuda zarar

*2 KOMPLEMAN AKTİVASYONU[23,26,27]

Serumda inaktif olarak bulunan kompleman başlıca iki yolla aktive olmaktadır:

- 1)Klasik yol
- 2)Alternatif yol

Bu iki yol daha sonra "ortak bir yoldan" kompleman aktivasyonunu tamamlayacaktır.

KLASİK AKTİVASYON YOLU

Aktive edenler: Klasik kompleman sisteminin ilk proteini C1'dir. C1 birkaç parçadan oluşur: C1q, C1r, C1s ki bunlar kalsiyum iyonları varlığında fonksiyonel olarak aktif C1 oluşturabilirler. C1 aktivasyonu immünglobulin G veya M'nin antijenle karşılaşması sonucu ortaya çıkar. Diğer immünglobulinler IgA, D, E ve bazı IgG'ler C1'i aktive edemezler. Immünglobulindeki Fc parçası C1q'ye bağlanabilir bu da IgM ve bazı IgG'lerde mevcuttur.

Yol: C1q ile immünglobulin ve antijen kompleksi karşılaşınca C1r aktive olur ve C1s'yi aktive eder. Bir serin esteraz olan C1s, C4 ve C2'yi ikiye böler ve C4a, C4b, C2a ile C2b oluşur. C4b antijeni içeren hücre membranına yapışık kalır. C2a, C4b ile birleşir ve membrandaki komplekse eklenir. Bu kompleks C3 konvertaz gibi görev görüp C3'ü a ve b komponentlerine ayırıp aktive eder. C3a anaflatoksin olarak salınır. Membranda oluşan C4b2a3b kompleksi C5'i aktive ederek ikiye ayırır ve C5'a anaflatoksin olarak salınırken C5b ortak kompleman yolunun aktivasyonunu gerçekleştirir.

ALTERNATİF YOL

Aktive edenler: Alternatif yol, enfeksiyona rezistansın ve antikor yokluğunda bile yabancı maddelerin tanınmasını sağlayan bir sistemdir. Birçok mikrobiyal polisakaritler tanınabilir ve alternatif yol aktivasyonuna neden olabilirler. Bazı viral helmintik ve protozoal organizmalar da alternatif yol tarafından immün kompleks reaksiyonları olmadan öldürülebilirler. Ayrıca plazmanın yapay maddelerle karşılaşmasında da alternatif yol aktive olur.

Yol: Yabancı olarak algılanan her yüzyle karşılaşıldığında C3'den C3b oluşur. Oluşan C3b Faktör B ile birleşerek C3bB'yi oluşturup hücre duvarına veya yabancı yüzey olarak algılanan yere yapışır. Faktör D aracılığıyla ikiye bölünen bu kompleksten Ba parçası ayrılır ve aktif olan C3bBb oluşur. Bu aktif enzim daha çok C3b oluşması için C3'ü aktive eder, böylece faktör B'nin bağlanabileceği daha çok C3b üretir. Ayrıca C5'i de aktive edip ortak yoldan kompleman aktivasyonunun tanımlanmasını sağlar. Faktör H ve I ile otoregülasyon mekanizması ile inaktive olup C3c ve C3d parçalarına ayrılır.

ORTAK YOL

Alternatif veya klasik yolla C5'in aktive olarak ikiye ayrılması ile bir anaflatoksin olan C5'a ve ortak yolun başlangıcını oluşturan C5b ortaya çıkar. C5b sırasıyla C6, C7 ve C8 ile bağlanır ve C9'u polimerize ederek hücre duvarında bir tüp oluşturur ki buna "Membrane Attack Complex" (MAC) denir. Hücre zarında bulunan bispid bariyeri tam kat geçer ve su ile elektrolitlerin serbest giriş ve çıkışına sağlar. Na ve H₂O hücre içine girerek onun parçalanmasına sebep olur. Ayrıca MAC viral zarf membranları da tamamen ortadan kaldırabilir.

verebilecek sonuçlar ortaya çıkar³[6,23,26,27].

Damar geçirgenliği C3a ve C5a ile düz kas kontraksiyonunun sağlanması ve mast hücreleri degranülasyonu sonucu azalarak plazma protein eksüdayonu oluşur.

C3 kompleman aktivasyon yollarında kilit moleküldür. Klasik veya alternatif yoldan oluşan C3 konvertaz enzimleri (sırasıyla C4b2b, C3bBb) bu proteini C3a ve C3b diye iki parçaya böler. C3a, bir anaflatoksidir ve mast hücrelerinin degranülasyonu ile inflamasyon mediyatörlerinin (histamin) salınımına yol açar. Ayrıca düz kas kasılmasına sebep olur ve postkapiller venüllerde endotel hücre kontraksiyonuna sebep olur. [27]

C3b ise hücre zarına bağlanır ve faktör B'nin eklenmesi ile alternatif yolda görev alır. C3b reseptörü olan hücrelere regülatuar P ve H proteinleriyle beraber bağlanırsa bu hücrelerde opsonin görevi görüp immün yapışıklık (adherence) oluşturur. Böylece C3 hem oluşan komplekslerin mikroorganizma atak noktalarında yerleşmesini hem de opsonizasyon ile bakteri fagositozunu oluşturur. [26]

Bu yolla nötrofiller kemotaksis ile inflamasyon alanına gelerek opsonize olmuş mikropları fagositoz ile yokederler ve MAC

³ Sitoliz (cytolysis): Kompleman ya antijen-antikor reaksiyonu sonucu klasik yoldan veya hücre duvar endotoksin lipopolisakaridi ile alternatif yoldan aktive olur. Bunun sonucunda oluşan terminal "membran attack complex" bazı gram negatif organizmaların parçalanmasına sebep olur.

Immün aktivasyon (adherence) Büyük oranda C3b ve daha az olarak C4b'nin mikroorganizmanın membranına çökmesiyle C3b reseptörü olan hücrelerin buna yapışmasını (adherence) sağlar. C3b reseptörü olan hücreler; nötrofiller, eozinofiller, Kupffer hücreleri, alveoller makrofajlar ve monositlerin de içinde olduğu makrofajlardır. Bu savunma hücreleri fagositoz ile yabancı hücreyi yok ederler.

Biyoaktif elemanlar üretimi C3a, C5a ve daha az olarak C4a anaflatoksidir ve inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkarırlar. Kemotaktik aktivite ile nötrofil ve polimorfonükleer lökositlerin kompleman aktivasyonu olan yere gelmelerini sağlarlar. Ayrıca mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu histamin ve diğer vazodilatör aminlerin salınımı ile mikrobiyal giriş bölgesinde damar geçirgenliğini artırıp kan akımının artmasına neden olurlar.

bakteri ve diğer yabancı olarak algılanan hücrelerin lizisinden sorumludur. [27]

Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman aktivasyonu

Kardiyopulmoner bypass sonrasında özellikle uzamış pompa zamanı sonrası ortaya çıkan ve koagülopatileri de içine alan 'sistemik inflamatuvar reaksiyon'; kapiller permeabilite artışı, hücre içi sıvı birikimi, lokositoz ve yüksek ateş ile karakterize olup özellikle pulmoner renal ve santral sinir sisteminde organ disfonksiyonuna yolaçar [2,4,28,29]. Bu reaksiyon kanın daha önce belirtilen fizyolojik olmayan yüzeylerle karşılaşması ile ortaya çıkmaktadır.

Bu klinik bulgular ile C3a ve C5a gibi anaflatoksinlerin etkileri arasındaki benzerlik bu semptomların en azından bir kısmının oluşumunda kompleman sisteminin rol alabileceğini düşündürmektedir [28,30].

Kardiyopulmoner bypass sırasında komplemanda değişiklikler olduğu ilk olarak 1969'da Hairston ve ark. tarafından bildirilmiş, daha sonra yapılan çalışmalar komplemanın bypass sırasında hem alternatif hem de klasik yolla aktive olduğunu göstermiştir. [10,27]

Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman aktivasyonu ve sonucunda C3a ve C5a oluşumu ilk defa Chenoweth ve ark. tarafından 1981 yılında bildirilmiştir [28]. Hernekadar benzer araştırmalarda

destekleyici sonuçlar alınmamış ise de retrospektif olarak incelendiklerinde bu araştırmalarda kullanılan yöntem veya deneklerin uygun olmadıkları saptanmıştır [4,13,18]. Daha sonra bu konuda yapılan çeşitli yayınlarda komplemanın pompa devresinde bulunan yabancı yüzeylerle karşılaştıktan 10 dakika sonra alternatif yoldan aktive olduğu gösterilmiştir [4,22,28,31,32,33]. Böylece kompleman pompa çalıştığı sürece aktive olacak ve anaflotoksin üretimi sürecektir.

Bu günkü bilgilerin ışığında bypass sırasında kompleman sisteminde oluşan değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:

1) Kanülasyon ve kardiyopulmoner bypass başlayana kadar kompleman aktivasyonu yönünden herhangi bir ameliyatta gözlenebileceğinden farklı bir durum yoktur. [28]

2) Kardiyopulmoner bypass kompleman sisteminin "alternatif yol"dan aktive olduğunu göstermektedir.* [28,34]

3) Bubble oksijenatörlerde kanın direkt olarak gaz ile teması sonucunda ve/veya bypass başladıktan hemen sonra oluşan immunglobulin sistemi aktivasyonu sonucunda "klasik yol" da aktive olmaktadır. [35,36]

*4 Pompa devreye girdikten 90 saniye sonra serum değeri yükselen ve 10. dakikada maksimum değerine varan ve alternatif yolun bir yan ürünü olan Ba fragmanının ve bypass başlangıcından hemen sonra yükselen C3a'nın operasyon süresince yüksek kalması kanın kardiyopulmoner bypassda kullanılması kaçınılmaz olan sentetik (polimer) yüzeylerle karşılaşmasının sonucudur.

4) Kardiyopulmoner bypass sonunda heparinizasyonun nötralizasyonu için uygulanan protamin dozundan hemen sonra da "klasik yol"dan kompleman aktivasyonu çeşitli yazarlarca bildirilmiştir. Bu yolla kompleman aktivasyonu ve sonuçları araştırma konumuzu oluşturmaktadır. [23,37]

5) Kompleman aktivasyonu sonucu, bypass sırasında ve hemen sonrasında; akciğerlerde lokosit, özellikle de nötrofil sekestrasyonu olduğu transpulmoner lokosit gradienti ile saptanmıştır. [28]

Kompleman Ölçüm Yöntemleri

Çeşitli kompleman ölçüm yöntemleri ile hem aktivasyonun ne kadar olduğu hem de aktivasyon yolu ortaya konabilmektedir. Kompleman testi için sadece taze kan kullanılmalıdır. Pıhtılaşma ethylenediaminine-tetracetic acid (EDTA) ile engellenmelidir. Bu yapılmadığı takdirde ortamda bulunan Ca^{++} ve Mg^{++} invitro olarak aktivasyonu devam ettirip sonucun değişmesini sağlayacaktır. Eğer saklanması gerekiyorsa serum ayrılmalı ve $-70^{\circ}C$ 'a soğutulmalıdır [23,26,27].

Kompleman ölçümünde kullanılan laboratuvar testleri genelde 4'e ayrılır.

1. Fonksiyonel kompleman testleri (sensitivitesi oldukça düşüktür) [23,27]

2. Komplemanın henüz aktive olmamış prekürsörlerinin kantitatif ölçümü (kantitatif olmayan ölçümler duyarsızdır). Bu araştırmada bu metot ve kantitatif ölçümler kullanılmıştır. [23,27]

3. Biyolojik olarak aktif olan fragmanların ölçümü (kısa zamanda dolaşımdan elimine olurlar) [23,27]

4. Parçalanma ürünlerinin ölçümü. (inaktivasyon yolu harekete geçmeli ve prekürsör protein ile kontrol edilmeli, halen en pahalı yöntem) [23,27]

MATERYAL METOD

I. Hastalar:

Bu çalışmada, açık kalp cerrahisinde heparinizasyonun nötralizasyonu için venöz yolla ve aorta yolu ile verilen protaminin hemodinamik etkilerini kompleman aktivasyonu ile karşılaştırmak amacı ile, demografik ve klinik olarak birbirine yakın, NYHA sınıflamasına göre II ve III grupta bulunan; izole mitral kapak, izole aort kapak veya çift kapak lezyonu (mitral ve aort) nedeniyle kapak replasmanı yapılan 40 hasta iki grupta (20+20) incelendi.⁵

Gurup I: Yaş ortalaması 37.6, 13 kadın ve 7 erkek 20 hastada 13 mitral kapak lezyonu, 5 aort kapak lezyonu ve 2 çift kapak lezyonu mevcuttu.

Bu grupta protamin santral venöz yoldan verilmiştir.

Gurup II: Yaş ortalaması 38.2, 14 kadın ve 6 erkek 20 hastada 14 mitral kapak lezyonu, 4 aort kapak lezyonu ve 2 çift kapak lezyonu mevcuttu.

Bu grupta protamin aorta yolu ile verilmiştir.

⁵

- pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
- ek lezyonu olan hastalar (ASD, triküspid lezyonu vb)
- ameliyattan önceki 15 gün içinde ateşli hastalık veya enfeksiyon geçiren hastalar
- Diyabet ve benzeri hastalıklar nedeni ile devamlı ilaç kullananlar ve
- kontrol kanlarında kompleman seviyesi normalin altında olan hastalar

çalışmaya alınmamışlardır.

II. Parametreler:

A) Hemodinamik parametreler:

1- Ortalama arteryel kan basıncı (TA): Radyal arter kateteri ile ortalama sayısal değerleri ile takip edildi (mmHg).

2- Santral venöz basınç (CVP): Santral venöz kateter ile takip edildi (mmHg).

3- Ortalama pulmoner arter basıncı (PAP): Pulmoner arter kateteri ile ortalama sayısal değerleri ile takip edildi (mmHg).

4- Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP): Balonlu pulmoner arter kateteri kullanılarak ölçüldü (mmHg).

5- Kardiyak debi (CO): Pulmoner arter kateteri termistörü kullanılarak termodilüsyon tekniği ile ölçüldü (L/dk).

6- Kardiyak indeks (CI): Ölçülen CO değeri vucut yüzey alanına (BSA^{*6}) bölünerek hesaplandı (L/dk/m²).

7- Sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI): ortalama arter basıncından santral venöz basınç değeri çıkarıldıktan sonra kardiyak indekse bölünüp 79.9 ile çarpılmasıyla elde edildi.

$$\{[(TA - CVP) \div CI] \times 79.9/BSA\} \text{ (din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2) \text{ [38]}$$

*6 Vucut yüzey alanı (BSA): Hastanın kilosu^{0.725} X hastanın boyu(cm)⁷²⁵ X 0.007184 formülü ile hesaplandı. (m²)

8- Pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI): Ortalama pulmoner arter basıncından pulmoner arter wedge basıncı çıkarıldıktan sonra kardiyak indekse bölünüp 79.9 ile çarpılmasıyla elde edildi. $\{[(PAP - PCWP) \div CI] \times 79.9/BSA\}$ (din·san·cm⁵/m²) [38]

B) Kompleman:

C3 ve C4'ün serumdaki değerleri bulanıklık yöntemi ile kantitatif olarak ölçüldü. (Normal sınırları: C3 için 50-160 mg/dl, C4 için : 5-35 mg/dl'dir. Kompleman ölçümündeki normal değer sınırlarının geniş olması nedeni ile her hastanın kontrol (giriş) değeri 100 olarak alınmış ve bundan sonraki değerler % sapma olarak değerlendirilmiştir.)

III Ölçümlerde Kullanılan Gereçler:

1) Yukarıda belirtilen 1-5. sıradaki parametrelerin ölçümünde; Hewlett-Packard (78353-B) çift basınçlı EKG monitörü kullanılmıştır.

2) Kardiyak debi ölçümü için; Oxymetrix 3 System SO₂/CO computer (Abbott Laboratories) kullanılmıştır.

3) PAP, PCWP VE CO ölçümlerinde kateter olarak: Opticath⁷ pulmoner arter kateteri ve termistörü kullanılmıştır.

4) Kompleman ölçümünde "Technicon RA-1000 System" ve C3 için Technicon C3 (SM4-0155C84), C4 için Technicon C4 (SM4-0156C84) kitleri kullanılmıştır.

IV Metod:

1) Operasyondan 45 dakika önce intramüsküler morfin (0.1mg/kg) ile premedikasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu ve idamesi yüksek doz fentanil anestezisi tekniği ile uygulandı. [39]

2) Parametrelerin monitörizasyonunda kullanılmak üzere sol radyal arter kateteri, santral venöz kateter (subklavyen ven yolu ile) ve pulmoner arter kateteri (internal juguler ven yolu ile) perkütan yerleştirildi.

3) Heparinizasyon: Aorta ve vena kavalanın kanülasyonundan önce, ACT > 400 sn olacak şekilde, 5 mg/kg heparin (Liquemine Roche) santral venöz yoldan verildi. Kardiyopulmoner bypass süresince, ACT değerleri takip edilerek, gerektiğinde (ACT ≤ 400 sn) pompaya 1mg/kg heparin eklendi.

4) Kardiyopulmoner bypass: Nonpulsatil pompa ve membran oksijenatör (Polystan) kullanıldı. Hastalara 26-28°C arası hipotermi uygulandı. Operasyon süresince kan gazları hematokrit ve

⁷ Opticath; flow directed thermodilution fiberoptic pulmonary artery catheter model P7110. Abbott laboratories hospital products division North Chicago, IL 60064 USA.

idrar miktarı sürekli olarak izlendi gerektiğinde düzeltmeler yapıldı. Ortalama kan basıncı 40-90 mmHg arasında tutuldu.

5) Protamin uygulaması: Vena cava superior ve inferior kanülleri çekildikten sonra, genel bilgilerde tarif edildiği gibi, girişteki heparin dozu sonrası oluşan ACT değeri baz alınarak son bakılan ACT değeri ile dolaşan heparin miktarı tayin edildi. P/H oranı 1 olacak şekilde hesaplanan miktarda protamin (Protamin 1000 Roche) 3 dakikada uygulandı.

Protamin Gurup I'de santral venöz yolla,

Gurup II'de aorta yoluyla uygulandı.

6) Kompleman çalışması: Kompleman testi için tüm kanlar radyal arter kateteri vasıtasıyla ve her örnek için 10 ml alındı. Her örnek alındıktan hemen sonra, EDTA ile koagulasyon önlendikten sonra, laboratuara gönderildi ve burada serumu ayrıldıktan sonra çalışıldı. Kan örnekleri;

a- anestezi indüksiyonundan hemen sonra (G)

b- kardiyopulmoner bypass sona erdikten sonraki 5-30 dakika içerisinde (BPS)

c- protamin dozu bitiminde (0)

d- bir önceki kan örneğini takiben 3,5,10,15,30. dakikalarda

e- 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde alındı.

7) Hemodinamik çalışma: Kompleman çalışması için kullanılan aynı zaman aralıklarında uygulandı.

Sonuçların değerlendirilmesi; elde edilen veriler arasındaki anlamlılık testleri: grup içerisindeki değişiklikler eşleştirmeli t testi, iki grup arası anlamlılık testleri t testi kullanılarak yapıldı. Hesaplanan p değeri 0.05'den yüksek olanlar anlamsız olarak kabul edildi.



BULGULAR

Araştırmanın yapıldığı heriki gurup arasında demografik açıdan istatistiksel bir fark yoktu (Tablo.I)

Tablo I: Hastalara ait demografik bulgular

	GURUP I	GURUP II
YAŞ	37.6 ± 5.1	38.2 ± 4.7
ERKEK/KADIN	13/7	14/6
AVR	5	4
MVR	13	14
DVR	2	2
NYHA II	4	5
III	16	15
KPBZ (dk)	97 ± 14	101 ± 9

AVR: Aort valv replasmanı, MVR: Mitrval valv replasmanı,
DVR: Çift kapak replasmanı, NYHA: New York Heart association,
KPBZ: Kardiyopulmoner bypass süresi dk: dakika

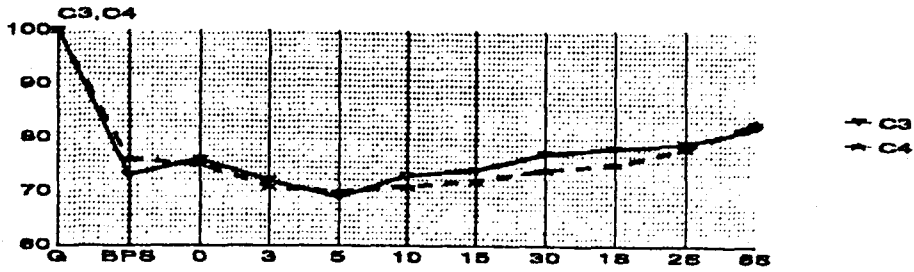
Gurup I:

Protaminin santral ven yolu ile verildiği bu grupta:

A) Kompleman değişiklikleri:

Kardiyopulmoner bypass sona erdikten sonra (BPS) ölçülen C3 ve C4 değerleri girişte alınan kandaki 'kontrol değerlere' (G) göre yaklaşık %30 oranında azalmış olarak bulundu. C3 ve C4 değerleri protamin verilmesi tamamlandıktan sonra (0) (C3 için daha fazla olmak üzere) BPS değerlerine göre (C3:%73, C4:%76)

düşüş göstermiş bu düşüş en alt seviyesine 5. dakika örneğinde ulaştıktan sonra (C3:%69, C4%70) yavaş bir yükselme ile normal değerine 24 saatin sonunda yaklaşmıştır. (Şekil 1,Tablo.II) BPS ve 5. dk değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



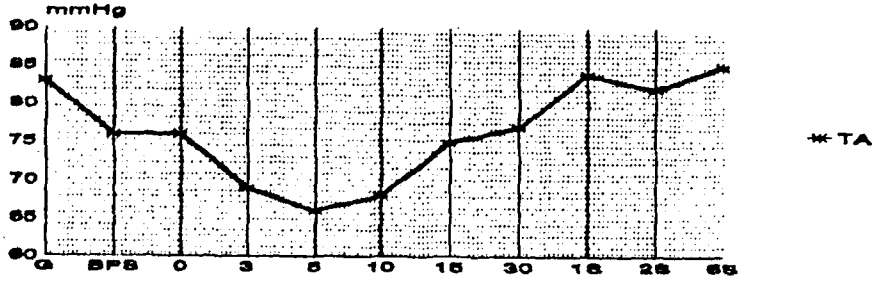
G:Giriş BPS:Bypass sonu 0,3,5,10,15,30:Protamin sonrası geçen dakika
18,24,65:Protamin sonrası geçen saat

Şekil 1: Gurup I'de C3 ve C4 değerlerinin ortalamaları

B) Hemodinamik değişiklikler:

a) **Ortalama arteryel kan basıncı (TA);** Bu grupta ortalama arteryel kan basıncı protamin verildikten sonra (0) bypass sonu değerlerine göre (BPS:76mmHg) düşüş gösterdi ve en düşük değerine 5. dakikada (66mmHg) ulaştı. Daha sonra (30. dakikada) BPS değerine döndü ve bundan sonra stabil seyretti. (Şekil 2,Tablo.II) BPS ve 5.dk değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$)

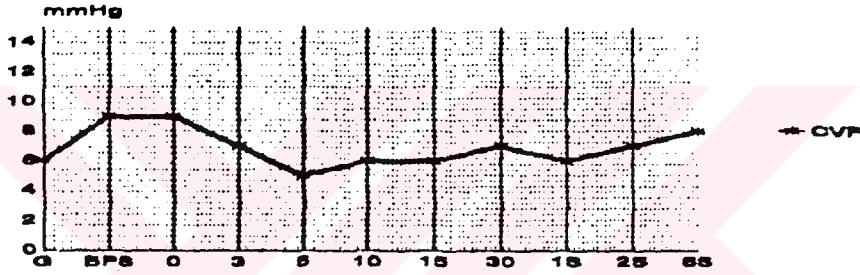
b) **Santral venöz basınç (CVP);** Bypass sonunda (BPS) ortalama 9 mmHg olan santral venöz basınç protamin verildikten sonra (0) düşüş gösterdi ve en düşük seviye 5. dakikada saptandı (5mmHg)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız

Şekil 2: Grup I'de ortalama arteriyel kan basıncı (TA) değerlerinin ortalamaları.

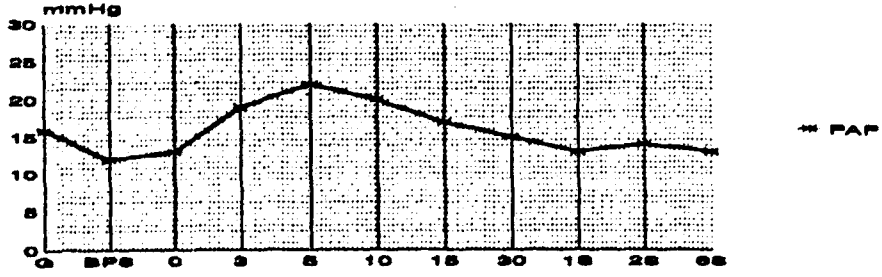
($p < 0.001$). Daha sonra bu yönde herhangi bir müdahale yapılmadan 30. dakikada başlangıç değerine döndü. (Şekil 3, Tablo.II)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız

Şekil 3: Grup I'de ortalama santral venöz basıncı (CVP) değerlerinin ortalamaları.

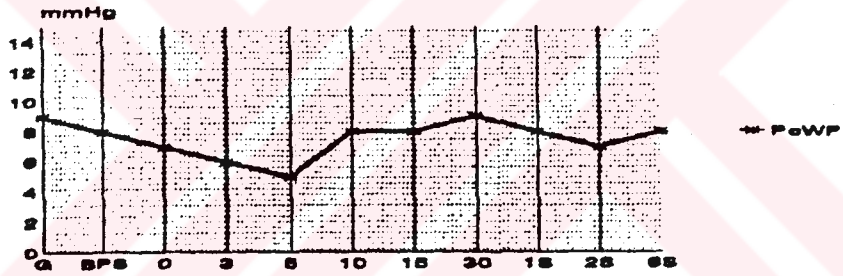
c) Ortalama pulmoner arter basıncı (PAP); Protamin verildikten sonra bypass sonu değerlerine göre (BPS=12mmHg) yükselme gösterdi. En yüksek değerine 5. dakikada erişti (22mmHg). Birinci saatte BPS değerlerine döndü ve daha sonra stabil seyretti. (Şekil 4, Tablo.II) BPS ve 5.dk değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 4: Gurup I'de ortalama pulmoner arter basıncı (PAP) değerlerinin ortalamaları.

d) Pulmoner kapiller wedge basıncı (PcWP); Protamin verildikten sonra 5. dakikada en düşük değeri (5mmHg) ölçüldükten sonra ($p < 0.01$) 10. dakikada tekrar bypass sonu değerine (BPS: 8mmHg) yükseldi. (Şekil 5, Tablo.II)

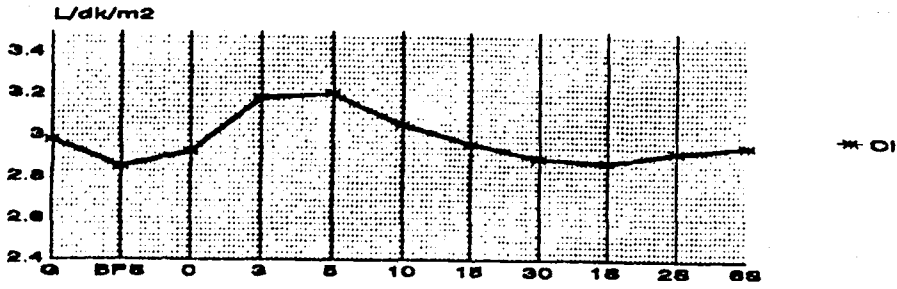


Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız

Şekil 5: Gurup I'de ortalama pulmoner kapiller wedge basıncı (PcWP) değerlerinin ortalamaları.

e) Kardiyak indeks (CI); Bypass sonunda (BPS) 2.8 L/dk/m² olan değer protamin verilmesi tamamlandıktan sonra (0) giderek yükseldi ve 5. dakikada maksimum değerine (3.2 l/dk/m²) ulaşıp ($p < 0.01$) 30.

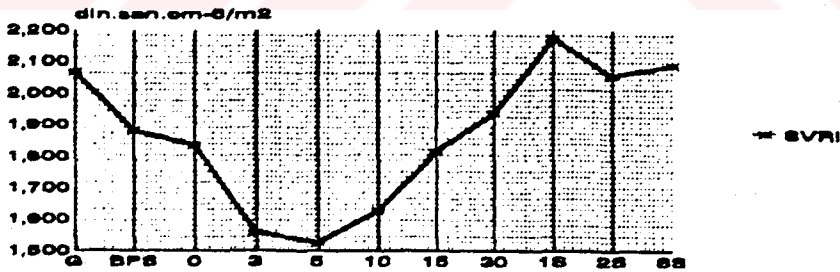
dakikada bypass sonrası değerine ulaştı. (Şekil 6, Tablo.II)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 6: Gurup I'de ortalama kardiyak indeks (CI) değerlerinin ortalamaları.

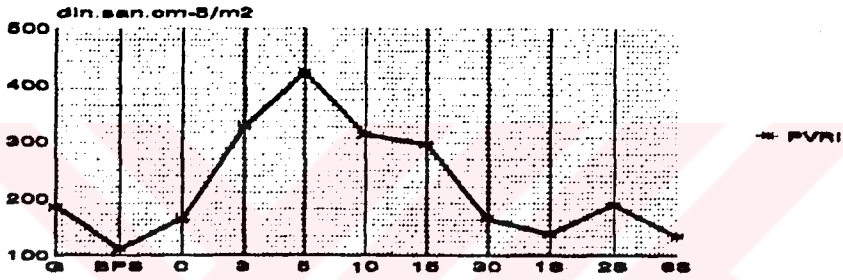
f) Sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI); Protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra (0) bypass sonu değerlerine göre (BPS=1880 $\text{din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2$) düşüş gösterdi. 5. dakikada en düşük değerine ulaştı (1525 $\text{din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2$). 15. dakikada bypass sonu değerine, 1. saatin sonunda ise girişteki değerine döndü. (Şekil 7, Tablo.II) BPS ve 5.dk değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.001$)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 7: Gurup I'de ortalama sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI) değerlerinin ortalamaları.

g) Pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI); Protamin verilmesi tamamlandıktan sonra bypass sonrası değerlerine göre (BPS=112 $\text{din}\cdot\text{san}\cdot\text{cm}^5/\text{m}^2$) yükseldi ve 5. dakikada 425 $\text{din}\cdot\text{san}\cdot\text{cm}^5/\text{m}^2$ 'ye eriştikten sonra 30. dakikada protaminin bitimindeki değere kadar düştü. (Şekil 8, Tablo.II) BPS ve 5.dk değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.001$).



Kısaltmalar için Şekil 1'e bakınız.

Şekil 8: Grup I'de ortalama pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) değerlerinin ortalamaları.

Grup I'e ait kompleman ve hemodinamik değerlerinin alt ve üst sınırları ve ortalama değerleri tablo II'de görülmektedir.

Tablo II: Gurup I'de kompleman ve hemodinamik değerlerinin alt ve üst sınırları ile ortalamaları.

n=20	C3 %	C4 %	TA mmHg	CVP mmHg	PAP mmHg	PcWP mmHg	CI L/dk/m ²	SVRI *	PVRI *
G	100	100	83 72-96	6 3-9	16 7-24	9 4-21	2.98 2.41-3.6	2067 1688-2444	187 102-243
BPS	73 70-74	76 68-77	76 66-88	9 6-11	12 6-19	8 3-17	2.85 2.37-3.52	1880 1544-2241	112 75-196
0	76 69-78	75 68-76	76 65-89	9 7-11	13 6-20	7 4-17	2.92 2.41-3.50	1835 1515-2245	164 92-226
3	72 66-75	71 65-74	69 64-81	7 4-10	19 11-27	6 4-16	3.18 2.52-3.69	1559 1220-1906	327 304-371
5	69 65-74	70 65-73	66 62-74	5 2-9	22 16-30	5 3-15	3.2 2.48-3.75	1525 1251-1878	425 386-455
10	73 68-76	71 66-73	68 64-73	6 3-10	20 14-27	8 4-19	3.05 2.44-3.63	1626 1300-1996	314 278-351
15	74 70-78	72 66-74	75 66-79	6 4-9	17 12-25	8 3-18	2.96 2.39-3.54	1814 1496-2304	297 276-324
30	77 70-81	74 68-76	77 69-83	7 5-11	15 9-24	9 5-20	2.89 2.42-3.49	1937 1552-2409	166 142-201
1S	78 72-81	75 70-77	84 72-88	6 3-9	13 5-20	8 3-17	2.87 2.36-3.36	2174 1699-2504	139 112-164
2S	79 73-83	78 73-79	82 72-88	7 3-10	14 7-20	7 3-16	2.92 2.38-3.55	2054 1660-2560	191 137-260
6S	82 78-86	83 79-88	85 77-93	8 5-11	13 7-22	8 4-20	2.95 2.39-3.61	2088 1696-2520	135 102-164

* : din san cm²/m²

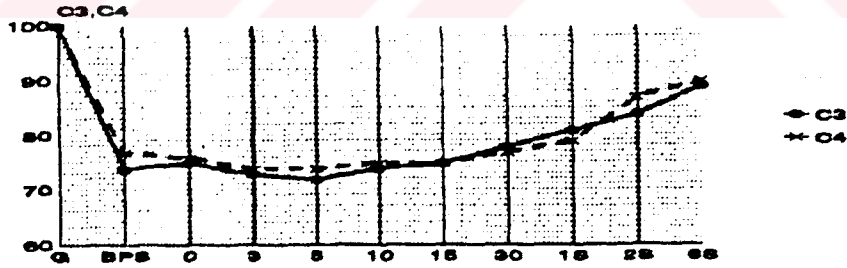
Gurup II:

Protaminin aorta yoluyla verildiği bu gurupta:

protamin infüzyonunu takiben hemodinamik parametrelerde ve komplemanda izlenen değişiklikler zaman ve karakter açısından Gurup I'deki bulgulara benzemekle beraber kantitatif olarak farklı görüldü.

A) Kompleman değişiklikleri:

C3 ve C4 ile takibedilen kompleman değişiklikleri protamin infüzyonu sonuna kadar Gurup I'dekine benzer seyretti. %74 ve 77 olan BPS değerlerinde protamin verildikten sonra 5. dakikada düşüş gözlemlendi (sırasıyla %72 ve 74). Ancak BPS ve bu en düşük değerler arasındaki farklar anlamsızdı ($p>0.05$) Daha sonra C3 ve C4 değerleri 24 saat içerisinde normal değerlerine yaklaştılar. (Şekil 9, Tablo.III)

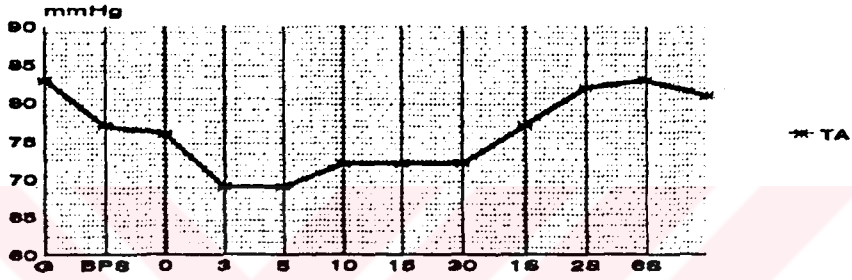


Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 9: Gurup II'de C3 ve C4 değerlerinin % olarak ortalamaları.

B) Hemodinamik Değişiklikler:

a) **Ortalama arteryel kan basıncı (TA)**; Bu grupta ortalama arteryel kan basıncı protamin verildikten sonra BPS değerine göre düşmüş (75mmHg) ve en düşük değeri 3 ve 5. dakikalarda saptanmıştır (69mmHg). Daha sonra bypass sonu değerine 30. dakikada döndü ve bundan sonra 1. saatte giriş değerine ulaştı. (Şekil 10, Tablo.III) BPS ve 3.dk değerleri arasındaki fark anlamsız idi ($p>0.05$).

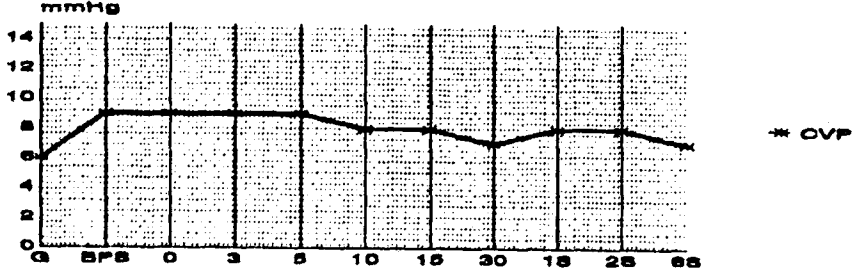


Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 10: Grup II'de ortalama arteryel kan basıncı (TA) değerlerinin ortalamaları.

b) **Santral venöz basıncı (CVP)**; Bypass sonunda (BPS) 9 mmHg olan santral venöz basıncı protamin verildikten sonra genelde stabil seyretti. (Şekil 11, Tablo.III)

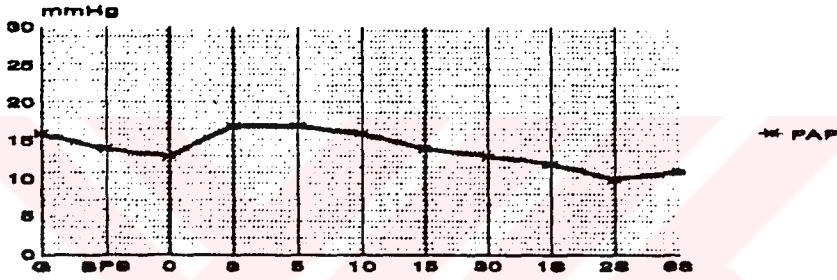
c) **Ortalama pulmoner arter basıncı (PAP)**; Protamin verildikten 3 dakika sonra bypass sonundaki değerlere göre en yüksek değerine ulaştı (BPS:14mmHg, 3 ve 5. dakikalarda 17mmHg). Aradaki fark



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 11: Grup II'de ortalama santral venöz basınç (CVP) değerlerinin ortalamaları.

anlamsızdı ($p > 0.05$) (Şekil 12, Tablo: III)

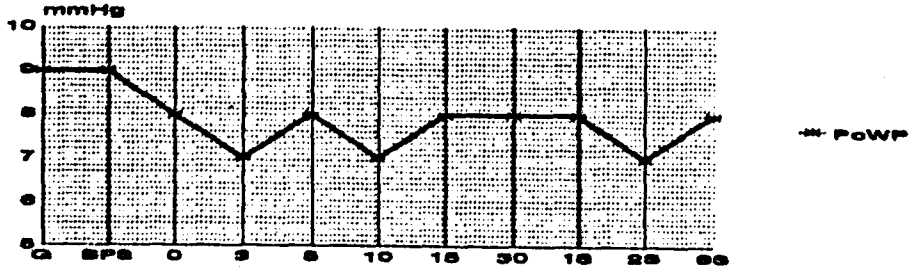


Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 12: Grup II'de ortalama pulmoner arter basıncı (PAP) değerlerinin ortalamaları.

d) Pulmoner kapiller wedge basıncı (PcWP); genelde stabil seyretti. (Şekil 13, Tablo. III)

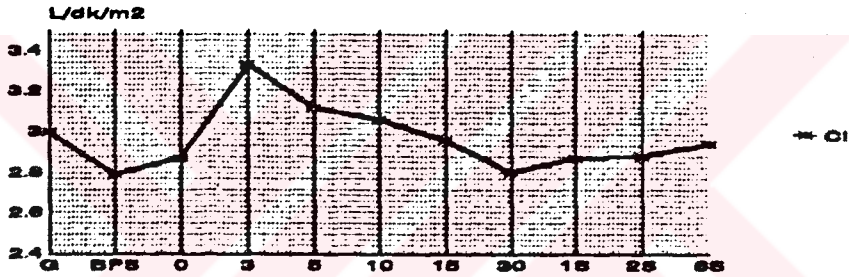
e) Kardiyak indeks (CI); Bypass sonrası (BPS) 2.79 L/dk/m² olan değer protamin infüzyonu sonrası 3. dakikada en yüksek değerine ulaştı (3.3 L/dk/m²) ($p < 0.01$), daha sonra yavaş bir



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 13: Gurup II'de ortalama pulmoner kapiller wedge basıncı (PcWP) değerlerinin ortalamaları.

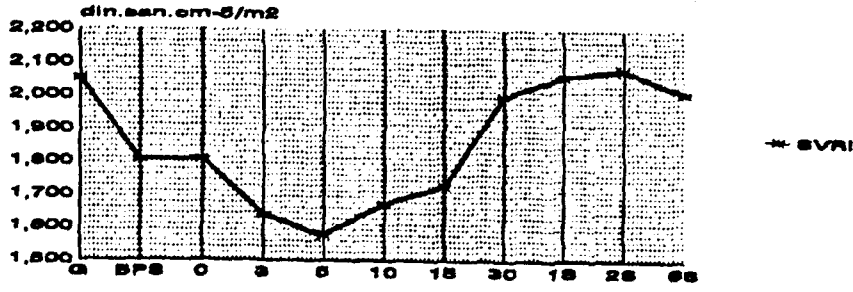
düşüşle 1. saatte protaminden önceki değerine döndü. (Şekil 14, Tablo.III)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 14: Gurup II'de ortalama kardiyak indeks (CI) değerlerinin ortalamaları.

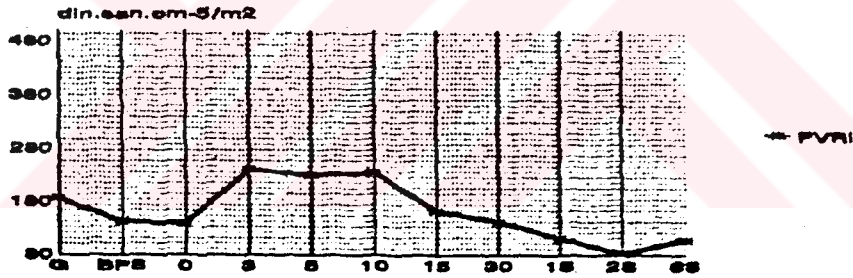
f) Sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI); Bypass sonunda (BPS) $1808 \text{ din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ olan değer protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra 5. dakikada en düşük seviyesine ulaştı ($1578 \text{ din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^{-5}/\text{m}^2$) ($p < 0.005$) ve 1. saatin sonunda girişteki değerine ulaştı. (Şekil 15, Tablo.III)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 15: Gurup II'de ortalama sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI) değerlerinin ortalamaları.

g) Pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI); Bypass sonunda (BPS) 143 din·san·cm⁵/m² olan değer protamin tamamlandıktan sonra yükseldi ve 3. dakikada en yüksek değerini bulduktan sonra (240 din·san·cm⁵/m²) (p<0.005) 3-10. dakikalarda sabit kaldı ve tekrar düştü. (Şekil 16, Tablo.III)



Kısaltmalar için şekil 1'e bakınız.

Şekil 16: Gurup II'de ortalama pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) değerlerinin ortalamaları.

Gurup II'ye ait kompleman ve hemodinamik değerlerinin alt ve üst sınırları ve ortalama değerleri tablo III'de görülmektedir.

Tablo III: Gurup II'de kompleman ve hemodinamik değerlerin alt ve üst değerleri ile ortalamaları.

n=20	C3 %	C4 %	TA mmHg	CVP mmHg	PAP mmHg	PcWP mmHg	CI L/dk/m ²	SVRI •	PVRI •
G	100	100	83 75-94	6 3-14	16 11-25	9 2-14	3.00 2.42-3.60	2053 1584-2654	186 121-214
BPS	74 70-79	77 72-83	75 70-85	9 2-16	14 9-22	9 3-13	2.79 2.24-3.04	1808 1452-2212	143 95-197
0	75 71-79	76 70-81	76 68-83	9 3-16	13 8-20	8 5-17	2.87 2.41-3.24	1811 1458-2239	139 92-157
3	73 68-77	74 66-78	69 60-81	9 2-11	17 12-26	7 4-10	3.33 2.84-3.75	1641 1325-1886	240 99-305
5	72 66-74	74 67-75	69 61-79	9 4-15	17 14-28	8 4-12	3.12 2.62-3.54	1578 1289-1890	230 117-295
10	74 69-80	75 69-77	72 67-84	8 5-16	16 13-28	7 4-15	3.06 2.60-3.66	1673 1360-1902	235 120-362
15	75 69-81	75 70-80	72 63-82	8 4-16	14 11-25	8 5-17	2.96 2.41-3.58	1729 1410-2008	162 135-327
30	78 72-84	77 71-83	77 70-84	7 4-15	13 8-24	8 5-16	2.80 2.33-3.44	2000 1554-2386	142 125-318
1S	81 74-90	79 73-86	82 73-92	8 6-15	12 7-25	8 4-16	2.87 2.47-3.44	2062 1686-2516	111 97-304
2S	84 74-92	87 75-93	83 74-96	8 5-17	10 6-23	7 5-14	2.88 2.35-3.61	2083 1709-2490	83 65-311
6S	89 76-95	90 77-96	81 79-90	7 5-17	11 5-24	7 4-14	2.94 2.45-3.52	2013 1580-2357	108 74-297

* : dm.san.cm³/m²

TARTIŞMA

Protamin kardiyopulmoner bypass'ın ilk uygulanmasından bu yana heparin nötralizasyonu için kullanılmaktadır [10]. Hayvanlar (köpekler) üzerinde yapılan araştırmalar protaminin, sistemik vazodilatasyon, pulmoner hipertansiyon, mikrovasküler permeabilite artışı, ve kesin olmamakla beraber direkt miyokardiyal depresyon yaptığını ortaya koymuştur. Protamin infüzyonu sonrası hayvanlarda ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin benzer şekilde insanlarda da görülebildiği bilinmektedir [1,4,11,40].

Bu konudaki araştırmalar Jastrezbski ve ark.nın 1974'de protamin infüzyonu sonrasında pulmoner arter basıncında artış olduğunu saptamalarıyla başlamış [11], bunu takiben insanda protamine bağlı olarak ortaya çıkan etkiler çeşitli yazarlarca değişik değerlendirilmiştir. Örneğin Sethna ve ark. gibi hiçbir değişiklik saptamayan araştırmacılar yanında [11], fatal anafilaksi saptanan çalışmalar da bildirilmiştir [9,13].

Çalışmamızda protaminin mutad verilme yolu (intravenöz) ile uygulandığı Gurup I'de ortalama arter basıncı (TA), sistemik vasküler rezistans (SVR), ve kardiyak indeks (CI)'de protamin infüzyonundan sonraki 5. dakikada kardiyopulmoner bypass sonu (BPS) değerine göre maksimum değerine varan ve 30. dakikada normale dönen önemli değişiklikler olmuştur:

TA protamin infüzyonundan sonra BPS değerine göre anlamlı bir düşüş gösterip en düşük değerine 5. dakikada ulaştı ($p < 0.001$) (Şekil:2). Bu geçici düşüş 30. dakikada BPS değerine dönmesiyle sona erdi. Benzer şekilde SVRI'de BPS değerine göre anlamlı azalma göstererek 5. dakikada en düşük değerine ulaştı ($P < 0.001$) (Şekil:7). Ancak burada dikkati çeken aynı süre içerisinde CI'de de BPS değerine göre anlamlı bir yükselme oluşudur ($p < 0.01$) (Şekil: 6). Burada SVRI'deki düşüşün CI'deki artışla kompanse edilmeyecek kadar yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu bulgular Michaels'in "protamin sonrası oluşan vazodilatasyon o kadar derindir ki kardiyak debideki artışa rağmen sistemik basınç düşer" teorisini desteklemektedir[4]. Bu konuda yoğun araştırma yapan Shapira ve ark. protamin sonrası oluşan hipotansiyonun vazodilatasyon sonucu ortaya çıktığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada periferik vazodilatasyona cevap olarak ortaya çıkan CI artışının hipotansiyon oluşumunu engellediğini, ancak vazodilatasyonun daha fazla olduğu bir grupta hastada, muhtemel myokardiyal kontraktilitenin azalmasının da etkisiyle, CI'deki artmaya rağmen, hipotansiyon oluştuğunu ortaya koymuşlardır [12].

Protamini mutad intravenöz yol yerine aorta yolu ile uyguladığımız Gurup II'de de yukarıda belirtilen hemodinamik parametrelerde (TA,CI,SVRI) meydana gelen değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu grupta SVRI'nde BPS değerine göre en düşük değer 5. dakikada saptanmış ($p < 0.005$)

(Şekil:15), CI anlamlı olarak 3. dakikada en yüksek değerine ulaşmış (p<0.01) (Şekil:14) TA'de saptanan düşüş ise istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Şekil:10). Burada TA'de önemli bir değişiklik olmayışı CI'deki artışın yeteri kadar yüksek olmayan sistemik vazodilatasyonu kompanse edecek kadar yükselmesine bağlı olsa gerektir.

Gurup I ve Gurup II, sistemik hemodinamik parametrelerin hepsini (TA, CVP, ve CI) ifade edecek olan, SVRI^{*8} açısından karşılaştırıldığında; protamin verilmeden önceki (BPS) ve maksimum değişikliklerin görüldüğü 5. dakikadaki SVRI değerleri arasındaki farkların anlamlı olduğu tespit edilmiştir:

Çalışmamızda her iki grupta da SVRI'nde protamin verildikten sonraki 5. dakikada BPS değerine göre anlamlı düşüş saptanmış; Gurup I'de fark ortalama $355 \pm 76 \text{ din}\cdot\text{san}\cdot\text{cm}^5/\text{m}^2$ olurken (p<0.001) Gurup II'de bu fark, daha az, $230 \pm 82 \text{ din}\cdot\text{san}\cdot\text{cm}^5/\text{m}^2$ olmuştur (p<0.005). Protaminin heriki grupta da SVRI'de anlamlı düşüşe neden olduğu görülmektedir. Ancak SVRI'deki en yüksek düşüşler iki grup arasında karşılaştırıldığında bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0.001) (Tablo.IV).

Bu sonuçlar ile protamin aortadan verildiğinde, venöz yoldan verilene oranla daha az sistemik vazodilatasyon yaptığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

*8 $SVRI = \frac{TA - CVP}{CI} \times 80 \text{ din}\cdot\text{san}\cdot\text{cm}^5/\text{m}^2$
CI (CO/m²)

Tablo IV : Gurup I ve Gurup II'de protamin infüzyonu sonrasında SVRI değişimlerinin karşılaştırılması

SVRI (*)	BPS	Maksimum Düşüş (5.dk)	Fark	P
Gurup I (n=20)	1880	1525	355	p<0.001
Gurup II (n=20)	1808	1578	230	p<0.005
Farkların karşılaştırması			125	p<0.001

(*) $\text{din. san. cm}^3 / \text{m}^2$

Çalışmamızda pulmoner vasküler yatakta da hemodinamik değişiklikler saptanmıştır; Gurup I'de protaminin infüzyonundan sonraki 5. dakikada maksimum değerine varan anlamlı PAP ve PVRI artışı tespit edilmiştir (p<0.001) (Şekil:4 ve 7).

Bu bulgularımız da literatür bulguları ile uyuşmaktadır. Yapılan araştırmalarda protamin infüzyonu sonrasında pulmoner hipertansiyon oluştuğu saptanmıştır. Protaminin akciğerlerden geçerken oluşturduğu lökosekestrasyon Kirklin ve ark. tarafından saptanmıştır[32]. Ayrıca benzer çalışmalarda[8,10,30] trombositlerin agregasyonu ve akciğer vasküler sisteminde mikroemboli oluşturdukları ileri sürülmüştür. Lowenstein ve ark. protamin infüzyonundan sonra ağır bir pulmoner vazokonstriksiyon gözledikleri 5 hastada daha sonra bu nedenle pulmoner yatakta akım

azaldığını ve önce sol ventrikül dolun basıncının düştüğünü ve sonra da sistemik hipotansiyon oluştuğunu saptamışlardır. Ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon nedeniyle de sağ ventrikül yetmezliği oluşmuştur [13].

Alvarez ve ark. yaptıkları histolojik ve fizyolojik çalışmalar sonucunda protamin verilmesini takiben önce periferde vazodilatasyon oluştuğunu daha sonra pulmoner vasküler rezistans artışının eklenmesiyle (sağ ventrikül "work indeks"de artış), kardiyak debi hafif yükselse dahi, sağ ventrikülün önü boş olan sol ventriküle yetişemeyeceğini göstermiş ve sonuç olarak sağ ventriküler ödemin hemodinamik bozukluğun sebebi değil sonucu olarak ortaya çıkacağını belirtmişlerdir [41].

Protaminin aorta yoluyla verildiği Gurup II'de ise PAP ve PVRI'deki artışlar protamin infüzyonundan sonra 3. dakikada BPS değerine göre maksimum değerine varmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$) (Şekil:8 ve 16).

Gurup I ve Gurup II pulmoner hemodinamik parametrelerin hepsini (PAP, PcWP ve CI) ifade eden PVRI⁹⁹ açısından karşılaştırıldığında; protamin verilmeden önceki (BPS) değerleri ile maksimum değişiklik tespit edilen PVRI değerleri açısından sistemik dolaşımdakine benzer farklar tespit edilmiştir: PVRI, Gurup I'de BPS değerine göre en yüksek değerine 5. dakikada

⁹⁹ PVRI = $\frac{PAP - PcWP \times 80 \text{ din. san. cm}^2/\text{m}^2}{CI (\text{CO}/\text{m}^2)}$

ortalama 313 ± 47 din·san·cm⁵/m² artışla varırken (p<0.001) Gurup II'de bu fark 3.dakikada ortaya çıkmış ve ortalama 97 ± 52 din·san·cm⁵/m² olmuştur (p<0.005). Protaminin heriki gurupta da PVRI'nde anlamlı bir yükselişe sebep olduğu, ancak iki gurup en büyük yükseliş açısından karşılaştırıldığında bunlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. (p<0.01) (Tablo.V).

Bu sonuçlara dayanarak protamin infüzyonunu takiben ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonun Gurup II'de daha az olduğu ve daha kısa sürdüğü söylenebilir.

Tablo V : Gurup I ve Gurup II'de protamin infüzyonu sonrasında PVRI değişimlerinin karşılaştırılması

PVRI (*)	BPS	Maksimum Artış(5.dk)	Fark	p
Gurup I (n=20)	112	425	313	p<0.001
Gurup II (n=20)	143	240	97	p<0.005
Farkların karşılaştırması			216	p<0.01

(*) din·san·cm⁵ /m²

İki gurup arasında hemodinamik yönden ortaya çıkan bu anlamlı farklılıkta (tek fark protaminin verildiği yer olduğuna göre)

protaminin akciğerlerden geçmesi önem kazanmaktadır. Protaminin hemodinamik etkilerinin, onun akciğerden geçerken gelişen olaylar sonucu ortaya çıktığını düşünen Aris ve ark. protamini pulmoner sirkülasyonu devre dışı bırakarak aortadan vermişler ve hemodinamik hiçbir bozukluk olmadığını saptamışlardır[42]. Frater ve ark. da aortik yolla histamin oluşumunun venöz yoldan daha az olduğunu [12,16] ayrıca venöz yolla verilen protaminin akciğerlerde, "mast hücreleri"nden histamin salınımına sebep olduğunu ve sol atriyumda beklenenden daha fazla miktarda histamin olduğunu saptamışlardır [16].

Daha sonra bu konuda yapılan birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir[10,12,43,44]. Aorta yolu ile uygulanan infüzyonda protamin kardiyak debi ile sağlanan bol miktarda kan ile karışacaktır. Bu durumda protamin pulmoner ve koroner sirkülasyona kan ile tam karıştıktan sonra ve hatta belki de nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra ulaşacaktır. Protaminin kendisi veya heparin-protamin kompleksi, periferde filtre olacağı için, eğer ulaşırsa akciğer mikrovasküler sahasına minimal düzeyde erişeceğinden protamin yoluyla akciğerde salgılanan vazoaktif maddelere bağlı oluşan olaylar da en alt düzeyde görülecektir [42,43]. Ayrıca bunu destekler mahiyette olmak üzere venöz yolla verilen protaminin verilmiş hızının da hemodinamik değişiklikleri etkilediği saptanmıştır. Protaminin hızlı ve yavaş infüzyonu çeşitli araştırmalara konu olmuş ve yavaş (10 dakikadan daha uzun

sürede) verildiğinde, doza bağımlı olmaksızın hemodinamiyi etkilemediği bulunmuştur[45]. Ancak daha hızlı infüzyonlarda, hız ile doğru orantılı olarak, hemodinamik değişiklikler ortaya çıkmıştır[4,8,10,43].

Protaminin kalp kası üzerine direkt etkisi konusundaki bulgular birbirine uymamaktadır. Iwatsuki ve ark. 30°C'da sağ ventrikül trabeküllerinin yıkama suyuna protamin eklendiğinde invitro olarak kontraktilitede azalma bulurken[40], Greene ve ark. intrakoroner protamin infüzyonu sonucunda normal veya iskemik ventrikül fonksiyonlarında bir değişiklik bulamamış ve protaminin kalp kasılması üzerine direkt etkisi olmadığı hipotezini ortaya atmışlardır.[46] Ancak daha yeni bir invitro çalışmada atriyal trabeküllerde doza bağlı olarak (12.5 mg/kg) protaminin kontraktiliteyi azalttığı saptanmıştır[47].

Stefaniszyn ve ark. yaptıkları deneylerle hemodinamik değişiklikleri protaminin tek başına oluşturmadığını ve heparinin de sistemde bulunması gerektiğini saptamışlardır [7]. **Bugün heparin protamin kompleksinin kompleman sistemini aktive ettiği üzerinde durulmaktadır:** Her ne kadar, genel bilgilerde değinildiği gibi, kardiyopulmoner bypass sırasında kanın yabancı yüzeylerle temas etmesi sonucu 10. dakikadan itibaren **alternatif yoldan** kompleman aktivasyonu başlamakta ise de [4,22,28,32,33,34,48,49], kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan bazı ilaçların da kompleman aktivasyonunda etkili olabileceği düşünülmüştür. [19,23]

Araştırmalar heparinin komplemanı dūřuk oranda ve doza bağımlı olarak aktive ettiğini gōstermiřtir [32]. Protamin ise komplemanı tek başına aktive edemez. Ancak ortamda C reaktif protein bulunduğunda veya heparin ile birleşip bir kompleks oluşturduğunda protamin kompleman sistemini klasik yoldan aktive etmektedir [18]. C reaktif protein inflamatuvar reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında sistemik inflamatuvar reaksiyon oluştuğuna gōre protaminin bypass sonunda kompleman sistemini aktivasyonu sadece heparinle değil bu yolla da olabilir [18,50].

Kompleman sistemi kardiyopulmoner bypass sırasında önce alternatif yoldan, protamin verildikten sonra ise klasik yoldan aktive olmaktadır[36,37,48]. Serumda bulunan kompleman proteinleri arasında C3 ve C4 klasik ve alternatif heriki yolun da aktivasyonunun prekürsörüdür. (C3 heriki yolda da kullanılırken C4 sadece klasik yolda kullanılır). Bu iki proteinin zaman içerisindeki kantitatif değişiklikleri kompleman aktivasyon zamanları ile beraber sistemin hangi yoldan aktive olduğunu da gōsterecektir [4,51].

Çalışmamızda buradan hareketle, protamin verilmesini takiben ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerle serum kompleman düzeyinde meydana gelen değişiklikler arasında bir ilişki kurulup kurulamayacağını inceledik ve C3 ve C4'n ameliyat başında alınan değerlerini baz alarak zaman içerisinde ortaya çıkan

değişiklikleri bu değere göre "% değişimler" olarak inceledik.

C3 ve C4'de heriki grupta da BPS değerinde, giriş değerine (G) göre, bypass süresince kompleman aktivasyonunu gösteren ortalama % 30'luk bir azalma saptandı. Bu düşüş kompleman sisteminin kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu alternatif yoldan aktivasyonuna bağlı olmalıdır.

Gurup I'de C3 ve C4 değerlerinde protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra ikinci bir düşüş tespit edildi. Bu düşüş; BPS değerine göre en düşük değer 5. dakikada olmak üzere ortalama % 6 oranında ve anlamlı idi ($P < 0.05$) (Şekil: 1). Heparin-protamin kompleksinin kompleman sistemini aktivasyonu olarak yorumladığımız bu olay 30. dakikada kompleman değerlerinin BPS değerlerine dönmesi ile sona erdi.

Gurup II'de ise BPS değerine göre en düşük değer protamin verildikten sonra 3. dakikada saptandı ve % 3 oranında idi. Bu fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($P > 0.05$) (Şekil: 9).

İki gurup protamin infüzyonu öncesi ve sonrası değerlerdeki "en büyük fark" açısından karşılaştırıldığında ise sonuç istatistiki olarak anlamlı idi ($P < 0.05$). Bu sonuçlara dayanarak protamin aortadan verildiğinde daha az kompleman aktivasyonuna sebep olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda heriki grupta tespit edilen kompleman aktivasyonları ile hemodinamik değişiklikler aynı zaman aralıklarında ortaya çıkmıştır. Ayrıca hemodinamik bozuklukların

daha az saptandığı Gurup II'de protamin infüzyonu sonrası kompleman aktivasyonu da daha az ve istatistiksel olarak anlamsız olmuştur. (Şekil 17,18)

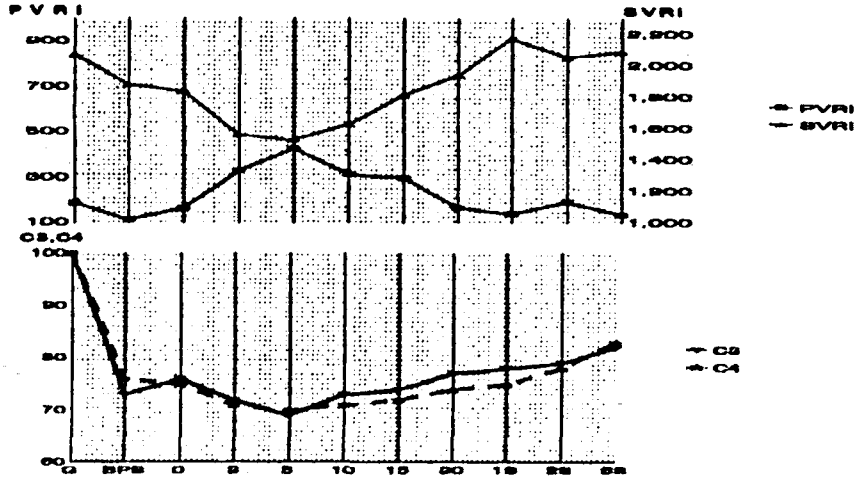
Heparinize deneklerde yapılan araştırmalar protamin infüzyonu ile ortaya çıkan hemodinamik değişiklik zamanlarının kompleman aktivasyonu ile aynı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bilgilere dayanılarak protamin verilince oluşan hemodinamik bozuklukların immün mediyatörünün kompleman olduğu söylenebilir [4,37].

"Bu eş zamanlı değişiklikler sadece bir rastlantıdır yoksa protaminin bu etkileri kompleman aktivasyonu ile mi ortaya çıkmaktadır" sorusuna cevap aramak için yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirine uymamaktadır. Birçok çalışmada protaminin etkisinin kompleman aracılığıyla ortaya çıktığı savunulurken [4,10,17,32,36,37,52,53,54] Wakefield ve ark. protamin sonrası ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin komplemana bağlı olmadığını savunmaktadırlar [18,55]. Bu son bahsedilen çalışmalarla protamin infüzyonu sonrası köpeklerde ortaya çıkan reaksiyonun iki aşamalı olduğu iddia edilmiştir¹⁰. Bu aşamalardan ilkinin protaminin direkt toksik etkisine diğerinin ise kompleman sistemi aracılığıyla olduğunu ileri süren araştırmacı kompleman sistemi ortadan kaldırılan deneklerde ikinci aşamanın gerçekleşmediğini saptamıştır [18].

¹⁰

Hernekadar köpek modelinin protamine karşı duyarlılığı dolayısıyla sonuçların insanlara uyarlanabilirliği tartışılrsa da [6,15,47,58] bu sonuçlar amplifiye ve/veya modifiye olarak insanda ortaya çıkan olaylara ışık tutabilir [56].

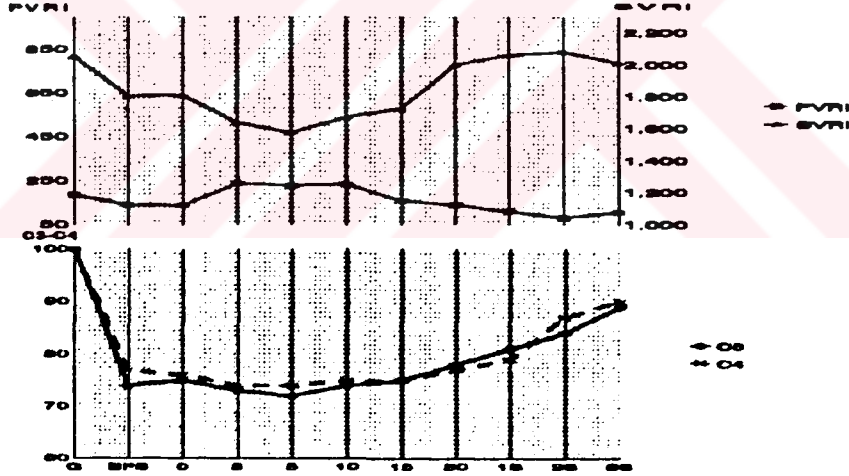
GURUP I



Kısaltmalar için şekil I'c bakınız.

Şekil 17: Gurup I'de kompleman ve vasküler rezistans indeks değerlerinin karşılaştırılması.

GURUP II



Kısaltmalar için şekil I'c bakınız.

Şekil 18: Gurup II'de kompleman ve vasküler rezistans indeks değerlerinin karşılaştırılması.

Bunun yanında protamin infüzyonu sonrası oluşan akciğer değişiklikleri ile kompleman sisteminin aktivasyonu hem invitro hemde invivo olarak kanıtlanmıştır [4,17,29,37,50,52,56,57].

Sonuç olarak protamin infüzyonu sonucunda oluşan hemodinamik bozukluklar protaminin aorta yoluyla verilmesi ile venöz yolla verilmesinden daha az olmaktadır. Protamin heparin kompleksinin hemodinami üzerindeki bu etkisinin en azından bir kısmı kompleman sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

- 1) Protamin aortadan verildiğinde, venöz yoldan verilene oranla daha az sistemik vazodilatasyona sebep olmaktadır.
- 2) Venöz yolla protamin infüzyonunu takiben ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonun protamin aortadan verildiğinde daha az ve daha kısa süreli olduğu görülmektedir.
- 3) Protamin aortadan verildiğinde venöz yoldan verilmesine oranla daha az kompleman aktivasyonuna sebep olduğu söylenebilir.
- 4) Kompleman aktivasyonu ve hemodinamik değişiklikler aynı zaman aralıklarında ortaya çıkmıştır.
- 5) Bu sonuçlara dayanılarak protamin-heparin kompleksinin hemodinami üzerindeki etkilerinin, en azından bir kısmının, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı söylenebilir.

ÖZET

Açık kalp cerrahisinde heparinin nötralizasyonu için uygulanan protamin infüzyonunun venöz ve aorta yolu ile uygulanmasının hemodinami üzerine olan etki farklarını ve bu etkilerin kompleman sistemi ile ilgisini araştıran çalışmada;

a) protaminin venöz yoldan uygulandığı **GURUP I**,

b) protaminin aorta yolu ile uygulandığı **GURUP II**

olmak üzere iki gurup ele alındı. Yirmişer hastadan oluşan guruplar arasında demografik bulgular açısından fark yoktu.

Heriki gurupta; kompleman aktivasyonu monitörü olarak, girişte, bypass sonunda, protamin dozu bitiminde ve bunu takip eden 3,5,10,15,30. dakika ve 1,2,6. saatlerde alınan kanda, C3 ve C4 kantitatif ölçümü yapıldı. Hemodinamik parametre olarak sistemik ve pulmoner dolaşıma ait bütün parametreler (TA, CVP, PAP, PcWP, CI) hakkında bilgi veren sistemik ve pulmoner vasküler rezistans (SVRI, PVRI) ölçümleri yukarıda belirtilen zaman aralıklarında yapıldı.

Sistemik vasküler rezistans açısından Gurup I'de protamin infüzyonu öncesi ve sonrası en büyük fark (5.dk) 355 ± 76 $\text{din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2$ ($p < 0.001$) iken Gurup II'de bu fark 230 ± 82 $\text{din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2$ idi ($p < 0.005$). Heriki gurupta da hemodinamik olarak anlamlı değişiklikler görülürken, iki gurup birbiri ile karşılaştırıldığında aradaki farkın da anlamlı olduğu görüldü

($p < 0.001$). Bu bulgular protaminin aortadan verildiği Gurup II'de sistemik hemodinamik değişikliklerin anlamlı olarak daha az ortaya çıktığını göstermektedir.

Pulmoner vasküler rezistans açısından Gurup I'de protamin infüzyonu öncesi ve sonrası en büyük fark (5.dk) 313 ± 47 $\text{din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2$ ($p < 0.001$) iken Gurup II'de bu fark 97 ± 52 $\text{din} \cdot \text{san} \cdot \text{cm}^5/\text{m}^2$ idi ($p < 0.005$). Heriki gurupta da hemodinamik olarak anlamlı değişiklikler görülürken, iki gurup birbiri ile karşılaştırıldığında aradaki farkın yine anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$). Bu bulgular protaminin aortadan verildiği Gurup II'de pulmoner hemodinamik değişikliklerin anlamlı olarak daha az ortaya çıktığını göstermektedir.

Kompleman açısından ise Gurup I'de protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra BPS değerine göre en düşük değer 5. dakikada olmak üzere % 6 oranında anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$). Gurup II'de ise BPS değerine göre en düşük değer protamin verildikten sonra 3. dakikada saptanmış ve % 3 oranında olan bu fark istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

İki gurup protamin infüzyonu öncesi ve sonrası C3 ve C4 değerlerdeki "en büyük fark" açısından karşılaştırıldığında ise sonuç istatistiki olarak anlamlı idi ($P < 0.01$). Bu sonuçlara dayanarak protamin aortadan verildiğinde daha az kompleman aktivasyonuna sebep olduğu söylenebilir.

Aynı zaman aralıklarında ortaya çıkan bu değişikliklere dayanılarak protamin-heparin kompleksinin hemodinami üzerindeki etkisinin en azından bir kısmının kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı söylenebilir.



KAYNAKLAR

- 1) Monitoring heparin anticoagulation and its neutralization. Jobses, D.R. Ann Thorac Surg 31:161-166 1981
- 2) Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. Editorial Thorax 38:321-5 1983
- 3) Hemodynamic changes during protamine administration. Michaels, I.A.L. Anesth Analg 62:831-5 1983
- 4) Complement (C3,C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration. Chiu, R.C. Ann Thorac Surg 37:229-82 1984
- 5) The postperfusion syndrome in Cardiopulmonary Bypass Current Concepts and Controversies ed. Tinker, J. Philadelphia WB Saunders comp. pp:131-46 1989
- 6) Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. Kirklin, J.K. Ann Thorac Surg 51:529 1991
- 7) Toward a better understanding of the hemodynamic effects of protamine and heparin interaction. Stefaniszyn, H.J. J Thorac Cardiovasc Surg 87:678-86 1984
- 8) Protamine: A review of its toxicity. Harrow, J.C. Anesth Analg 64:348-61 1985
- 9) Protamine induced fatal anaphylaxis. Sharath, M.D. J Thorac Cardiovasc Surg 90:86-90 1985
- 10) Management of coagulation and bleeding disorders. Harrow, J. in Cardiac Anesthesia Edited by Kaplan, J.A. third ed, .WB Saunders Comp. Philadelphia 951-94 1993
- 11) Effects of protamine sulfate on myocardial oxygen supply and demand in patients following cardiopulmonary bypass. Sethna, D.H. Anesth Analg 61:247-31 1982
- 12) Cardiovascular effects of protamine sulfate in man. Shapira, N. J Thorac Cardiovasc Surg 84:505-14 1982

- 13) Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamin reversal of heparin. Lowenstein, E. *Anesthesiology* 59:470-3 1983
- 14) Cardiovascular effects of protamine sulfate are dependent on the presence and type of circulating heparin. Fiser, W.P. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:63-70 1985
- 15) Comparison of the cardiovascular effects of intravenous and intraaortic protamine in the conscious and anesthetized dog. Taylor, R.L. *Ann Thorac Surg* 42:22-6 1986
- 16) Protamine induced circulatory changes. Frater, R.W.M. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:687-92 1984
- 17) The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Moore, F.D. *Ann Surg* 208:95-103 1988
- 18) Complement depletion and persistent hemodynamic-hematologic responses in protamine-heparin reactions. Wakefield, T.W. *J Surg Res* 45:320-6 1988
- 19) Activated clotting time for control of anticoagulation during surgery. Lefemine, A.A. *Am Surg* 51:274-8 1985
- 20) Activated coagulation and activated partial tromboplastin times in assessment and reversal of heparin induced anticoagulation for cardiopulmonary bypass. Dauchot, P.J. *Anesth Analg* 62:710-9 1983
- 21) Anticoagulant monitoring and neutralization during open heart surgery-arapid method for measuring heparin and calculating safe reduced protamine doses. Umlas, J. *Anesth Analg* 62:1095-9 1983
- 22) Anesthesia for cardiovascular surgery. in *Cardiac Surgery* edit. by Kirklin, J.W. pp: 109-137 New York John Wiley & Sons. 1986
- 23) Complement activation during cardiopulmonary bypass Chenoweth, D.E. in *Pathophysiology and Techniques of Cardiopulmonary Bypass* edit. by Utley, J.R London Williams & Wilkins pp:49-60 1983
- 24) Studies of hepatic synthesis invivo of plazma proteins including orosomuroid transferrin alpha 1-antitripsin, C8 and factor 8. Alper, C.A. *Clin*

Immunol Immunopathol 16:84-89 1980

- 25) Complement biosynthesis. Colten, H.R. Clin Imm 6:287-300 1985
- 26) Complement in Immunology Roitt, I.M. Gower Medical publishing London 7.1-14 1985
- 27) Complement. Frank, M.M. Fries, L.F. Fundamental Immunology Second edition, edited by Paul, E.W. Raven Press ltd., New York 679-701 1989
- 28) Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. Chenoweth, D.E. N Engl J Med 304:497-503 1981
- 29) Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. Blauhut, B. J Thorac Cardiovasc Surg 101:958-67 1991
- 30) Effect of RBCs on the activation of human complement by heparin-protamine complexes. Shastri, K.A. Blood 71:36-40 1988
- 31) Reduced complement activation with heparin coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. Videm, V. J Thorac Cardiovasc Surg 103:806-13 1992
- 32) Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. Kirklin, J.K. Ann Thorac Surg 41:193-9 1986
- 33) Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. Kirklin J.K. J Thorac Cardiovasc Surg 86:845-57 1983
- 34) Reduction of complement activation during bypass by prime manipulation. Bonser, R.S. Ann Thorac Surg 49:279-83 1990
- 35) Complement activation in cardiopulmonary bypass, with special reference to anaphylotoxin production in membrane and bubble oxygenators. Tamiya, T. Ann Thorac Surg 46:47-57 1988
- 36) Pathways to complement activation during cardiopulmonary bypass. Colett, B. Br Med J 289:1251-4 1984

- 37) Evidence for complement activation by protamine heparine interaction after cardiopulmonary bypass. Cavarocchi, N.C. Surgery 98:525-9 1985
- 38) Cardiac catheterization. Grossman, W. in Heart Disease edit. by Braunwald, E. pp: 242-67 Philadelphia WB Saunders Comp.
- 39) Kalp kapak cerrahisinde yüksek doz fentanil ve nörolept anestezinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. Arıboğan, A. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 20:377-82 1992
- 40) Cardiovascular effects of protamine sulfate. Greene, C.E. Invest Radiol 16:324 1981
- 41) Hemodynamic and morphologic alterations after experimental administration of protamine sulfate. Alvarez, J. Am J Surg 155: 735-40 1988
- 42) Hemodynamic effects of intraaortic administration of protamine. Pauca, A.L. Ann Thorac Surg 35:637-42 1983
- 43) Cardiorespiratory effects of protamine sulphate in man: Intraaortic vs intra-right atrial rapid administration after cardiopulmonary bypass. Procaccini, B. J Thorac Cardiovasc Surg 28:112-9 1987
- 44) Rapid intra-aortic administration of protamine in man. Akalın, H. Ankara Tıp Bülteni 251-8 1986
- 45) A weak negative inotropic effect of protamine sulfate upon the isolated canine heart model. Iwatsuki, N. Anesthesiology 59:100 1980
- 46) Protamin sülfat dozuna bağlı gelişen kardiyovasküler değişiklikler. Çelebioğlu, B. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 20:209-13 1992
- 47) The myocardial contractile responses to protamine sulfate and heparin. Hendry, P.J. Ann Thorac Surg 44:263-8 1987
- 48) The role of the complement system during cardiopulmonary bypass. Bonser, R.S. Vergani, D. in Techniques in Extra Corporeal Circulation Edited by Kay, P.H. third ed., Butterworth Heinemann ltd., New York 156-77 1992
- 49) Complement activation with bubble and membrane oxygenators in aortocoronary bypass grafting. Videm, V. Ann Thorac Surg 50:387-91 1990

- 50) The effects of methylprednisolone on complement mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. Tennenberg, S.D. Surgery 100:134-41 1986
- 51) Complement activation during cardiopulmonary bypass: comparison of bubble and membrane oxygenators. Cavarocchi, N.C. J Thorac Cardiovasc Surg 91:252-8 1986
- 52) Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. Tennenberg, S.D. Ann Thorac Surg 50:597-601 1990
- 53) Complement activation during cardiopulmonary bypass by heparin protamine interaction. Best, N. Br J Anaesth 56:339-43 1984
- 54) Formation of C5a during cardiopulmonary bypass: Inhibition by precoating with heparin. Mollnes, T.E. Ann Thorac Surg 52:92-7 1991
- 55) Absence of complement-mediated events after protamine reversal of heparin anticoagulation. Wakefield, T.W. J Surg Res 51:72-6 1991
- 56) Complement activation during cardiopulmonary bypass. Kutsal, A. J Cardiovasc Surg 30:359-63 1989
- 57) Complement activation during cardiopulmonary bypass: quantitative study of effects of methylprednisolone and pulsatile flow. Boscoe, M.J. Br Med J 287:1747-50 1983
- 58) Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. Hakim, R.M. N Eng J Med 311:878-82 1984