

Evaluation of the Preventive Effect of Protamine Sulfate Administration after Heart Surgery on Drainage of Blood Secretions

Hasanpour-Darghah M¹, Adiban V^{*1}, Amani F², Fatehi A¹

1. Department of Anesthesiology Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Community Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +984533534741, Fax: +984533538939, E-mail: vahidadiban@yahoo.com

Received: May 1, 2022

Accepted: Sep 27, 2022

ABSTRACT

Background & Objective: Bleeding is a common complication during heart surgery, and management of heparin and protamine consumption during operation affects hemeostasis. The dosage of protamine sulfate is variable based on the amount of heparin used and studies have reported different results. The aim of this study was to evaluate the effect of protamine sulfate administration after cardiac surgery on the drainage of the patient's blood secretions.

Methods: In this retrospective cross-sectional study, required data from 120 medical records patients, from 2011 to 2020 undergoing heart surgery, for example CABG, was extracted and examined. Patients were grouped (60 people in each group) and compared based on protamine sulfate intake and not receiving it, in the intensive care unit and body mass index, age, sex, ACT values and blood drainage rate.

Results: 76 (63.37%) patients were male and 44 (36.66%) patients were female. Most patients were in the age range of 50-70 years and most patients were overweight. Blood drainage in the protamine group was significantly lower than the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of ACT values. Blood drainage in the protamine group was significantly lower in normal BMI and overweight individuals than in the control group. The amount of blood drained in the protamine group in women and in people over 70 years was significantly lower than the control group.

Conclusion: despite previous studies, our study showed a reduction in the amount of postoperative bleeding following re-prescribing of protamine sulfate in the intensive care unit, which eliminated the effect of heparin and the coagulation disorder caused by heparin. The limitations of the present study included patients under 12 years of age, patients weighing more than 120 kg, and patients requiring hypothermia treatment less than 28 C°.

Keywords: Bleeding; Cardiac Surgery; Heparin; Protamine Sulfate

بررسی اثر پیشگیرانه تجویز پروتامین سولفات پس از عمل جراحی قلب بر میزان درناژ ترشحات خونی

محمد حسنیور درگاه^۱، وحید ادیبان^{۱*}، فیروز امانی^۲، احد فاتحی^۱

۱. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۳۴۷۴۱ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۳۸۹۳۹ پست الکترونیک: vahidadiban@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: خونریزی در طی جراحی قلب عارضه شایعی است و مدیریت مصرف هپارین و پروتامین در حین عمل بر روی هموستاز تأثیر می‌گذارد و دوز مصرفی پروتامین سولفات بر اساس میزان هپارین استفاده شده، متغیر می‌باشد و مطالعات نتایج متفاوتی را گزارش نموده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز پروتامین سولفات پس از اعمال جراحی قلب بر میزان درناژ ترشحات خونی بیمار انجام گردید.

روش کار: در این مطالعه مقطعی، گذشته نگر اطلاعات مورد نیاز از پرونده پزشکی ۱۲۰ بیمار که از سال ۱۳۹۰ تا آبان سال ۱۳۹۹ تحت اعمال جراحی قلب مثل CABG قرار گرفته بودند استخراج و مورد بررسی قرار گرفت. بیماران بر اساس دریافت پروتامین سولفات و عدم دریافت آن در بخش مراقبت ویژه، گروه‌بندی شده (۶۰ نفر در هر گروه) و شاخص توده بدنی، سن، جنسیت و مقادیر ACT و میزان درناژ خونی در دو گروه با هم مقایسه شد.

یافته‌ها: ۷۶ بیمار (۶۳/۳۷٪) مرد و ۴۴ بیمار (۳۶/۶۶٪) زن بودند. بیشتر بیماران در محدوده سنی ۷۰-۵۰ سال و اکثر بیماران دارای اضافه وزن بودند. میزان درناژ خون در گروه دریافت کننده پروتامین به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. بین دو گروه از نظر مقادیر ACT تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. میزان درناژ خون دریافتی در گروه دریافت کننده پروتامین در افراد دارای BMI نرمال و دارای اضافه وزن به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. میزان درناژ خون دریافتی در گروه دریافت کننده پروتامین در زنان و در افراد بالای ۷۰ سال به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بوده است.

نتیجه‌گیری: تزریق پروتامین علی‌رغم نتایج متفاوتی که در مقالات مختلف ارائه شده است، در مطالعه حاضر اثرات کاهشی را در میزان خونریزی بعد از عمل در بخش مراقبت‌های ویژه نشان داد که ناشی از، از بین بردن اثر هپارین و اختلال انعقادی ناشی از هپارین توسط پروتامین سولفات است که علاوه بر اتاق عمل در بخش مراقبت‌های ویژه نیز تجویز شده است.

واژه‌های کلیدی: خونریزی، جراحی قلب، هپارین، پروتامین سولفات

دریافت: ۱۴۰۱/۲/۱۱ پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۵

مقدمه

در طی اعمال جراحی عروق به دنبال کلامپ کردن و استاز خون در برخورد با سطوح غیر اندوتلیالی، ترومبوز ایجاد می‌گردد که برای جلوگیری از ترومبوز عروقی، از هپارین استفاده می‌شود. هپارین معمولاً به صورت دوز ۳۰۰ واحد برای هر کیلوگرم تجویز می‌شود و پس از مدت حداقل ۲۰ دقیقه و یا حداکثر ۸۰ دقیقه، توسط پروتامین سولفات خنثی می‌گردد [۱]. دوز بالای هپارین در جراحی بای‌پس قلبی برای پیشگیری از ایجاد لخته خون به هنگام مواجهه با برخورد با سطوح برون‌پیکری مورد استفاده قرار می‌گیرد و در انتهای جراحی و همچنین بخش مراقبت‌های ویژه برای معکوس ساختن اثرات هپارین و کاهش میزان خونریزی از پروتامین سولفات استفاده می‌گردد [۲]. بنابراین در طی اعمال جراحی قلب و عروق، اطمینان از احراز خاصیت ضد انعقادی مناسب در حین عمل و قبل از شروع فرایند عمل جراحی عروق، مهم است [۳، ۴].

پروتامین دارویی با عوارض جانبی مهم و اکثراً وابسته به دوز می‌باشد. تجویز ناکافی و ناصحیح پروتامین برای خنثی کردن هپارین مصرفی در ضمن بای‌پس قلبی- ریوی می‌تواند موجب اختلالات انعقادی بعد از عمل شود [۵، ۶]. در مواردی دیده شده است که تزریق هپارین منجر به خونریزی بعد از عمل می‌گردد، بطوری که در مواردی نیاز به تزریق خون وجود داشته است [۷].

پروتامین سولفات بیش از سه دهه است که جهت خنثی نمودن اثرات هپارین در بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد و تاکنون هیچ جایگزین مفیدی برای آن در استفاده بالینی خصوصاً در جراحی بای‌پس قلبی ریوی پیدا نشده است [۳]. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز پروتامین سولفات پس از اعمال جراحی قلب بر میزان درناژ ترشحات خونی

بیماران در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی اردبیل انجام گرفت.

روش کار

در این مطالعه مقطعی، گذشته‌نگر اطلاعات مورد نیاز از پرونده پزشکی برخی از بیماران که از سال ۱۳۹۰ تا آبان سال ۱۳۹۹ در مرکز آموزشی- درمانی حضرت امام خمینی (ره) اردبیل تحت اعمال جراحی قلب مثل CABG^۱ قرار گرفته بودند بصورت تصادفی ساده استخراج و مورد بررسی قرار گرفت. طبق روتین درمانی همه بیماران در انتهای عمل در اتاق عمل پروتامین سولفات ۱ میلی گرم به ازای ۱۰۰ واحد هپارین دریافت کرده بودند که پس از ورود به مراقبت ویژه برای برخی از آن‌ها علاوه بر پروتامین سولفات انتهای عمل، در بخش مراقبت‌های ویژه نیز ۵۰ میلی گرم پروتامین سولفات در طی ۶ ساعت انفوزیون شده بود و برخی دیگر از بیماران پروتامین سولفات در بخش مراقبت‌های ویژه دریافت نکرده بودند بر این اساس بیماران در دو گروه دریافت‌کنندگان پروتامین سولفات (مورد) و عدم دریافت‌کنندگان آن (کنترل) قرار گرفتند و از لحاظ میزان درناژ خون پس از عمل تحت مقایسه شدند. مقدار هپارین تزریق شده در تمام نمونه‌ها در اتاق عمل براساس وزن بدن (۳۰۰ واحد بر کیلوگرم تا دستیابی به ACT^۲ بیشتر از ۴۰۰ ثانیه) بود. میزان درناژ بیماران نیز در ۲۴ ساعت اول پس از جراحی بصورت دقیق و بر اساس میلی‌لیتر ارزیابی و ثبت شده بود. اطلاعات دموگرافیکی بیماران شامل شماره پرونده، سن، جنس، وزن، قد، میزان درناژ طی ۲۴ ساعت اول پس از عمل، میزان هپارین دریافتی، ACT بعد از هپارین، میزان پروتامین و ACT بعد از پروتامین، سابقه بیماری‌های کلیوی، کبدی، اختلالات انعقادی و خونریزی دهنده، آزمایشات انعقادی و

^۱ Coronary Artery Bypass Grafting

^۲ Activated Clotting Time

پلاکت، داروهای ضد انعقادی و ضد پلاکت به پرسشنامه طراحی شده وارد شد. معیارهای ورود شامل عمل جراحی قلب و عروق تحت بیهوشی عمومی و بای پس قلبی- ریوی، نداشتن بیماری موثر کلیوی و کبدی، نداشتن بیماری‌ها و اختلالات خونریزی دهنده یا انعقادی، آزمایشات انعقادی از قبیل PT-PTT-INR و پلاکت نرمال قبل از عمل، عدم مصرف داروهای ضد انعقادی در چند روز منتهی به عمل (به جز آسپرین)، عدم مصرف فرآورده‌های انعقادی از قبیل پلاکت، FFP در ۲۴ ساعت پس از عمل، عدم خونریزی پس از عمل مرتبط با مشکلات نحوه جراحی جراح (که با مداخلات پس از عمل جراح مربوط مشخص شود) و معیارهای خروج نیز شامل بیمارانی بود که پرونده اطلاعاتی آنها کامل تکمیل نشده بود.

برای انجام این تحقیق ابتدا مجوز کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با شناسه اخلاق IR.ARUMS.REC.1399.479 کسب و پس از آن با حفظ محرمانگی اطلاعات بیماران اقدام به مطالعه گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه از آزمون تی مستقل و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده گردید. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS-25 استفاده و معنی دار بودن نتایج با $p < 0.05$ مورد پذیرش قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه پس از بررسی بیش از ۲۰۰ پرونده که بصورت تصادفی ساده انتخاب شده بودند، تعداد ۱۲۰ پرونده واجد معیارهای ورود به مطالعه تشخیص داده شدند. بیماران یکی از گروه‌ها که پروتامین دریافت کرده بودند به عنوان گروه مورد (۶۰ بیمار) و

بیماران گروه دیگر که پروتامین دریافت نکرده بودند به عنوان گروه کنترل (۶۰ بیمار) در نظر گرفته شد. نتایج بررسی جنسی در بیماران گروه مورد نشان داد که در گروه مورد ۳۷ بیمار (۶۱/۷٪) مرد و ۲۳ بیمار (۳۸/۳٪) زن بودند. در گروه کنترل ۳۹ بیمار (۶۵٪) مرد و ۲۱ بیمار (۳۵٪) زن بودند (جدول ۱). اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ پراکنندگی جنسی وجود نداشت ($p = 0.71$).

تقسیم‌بندی بیماران از لحاظ سنی نشان داد که بیشتر بیماران در هر دو گروه در محدوده سنی ۵۰-۷۰ سال قرار داشتند (جدول ۱). اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ گروه‌بندی سنی وجود نداشت ($p = 0.1$). بیشتر بیماران در هر دو گروه دارای اضافه‌وزن بودند (جدول ۱). نتایج بررسی شاخص توده بدنی در بیماران نشان داد اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها از لحاظ شاخص توده بدنی بر اساس آزمون کای دو وجود نداشت ($p = 0.97$).

میانگین درناژ خون در گروه مورد $284/8 \pm 562/7$ و گروه کنترل $345/2 \pm 729$ میلی‌لیتر بود. بر اساس نتایج بدست‌آمده در جدول ۲، میزان درناژ خون در گروه دریافت‌کننده پروتامین به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($p = 0.005$).

بین دو گروه از نظر مقادیر ACT تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۲). میزان درناژ خون دریافتی در گروه دریافت‌کننده پروتامین در افراد دارای BMI نرمال ($p = 0.02$) و دارای اضافه وزن ($p = 0.004$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. میزان درناژ خون دریافتی در گروه دریافت‌کننده پروتامین در زنان ($p = 0.012$) و در افراد بالای ۷۰ سال ($p = 0.006$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (جدول ۳).

جدول ۱. مقایسه اطلاعات دموگرافیکی بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

معنی داری	گروه		متغیر	
	عدم دریافت پروتامین	دریافت پروتامین		
۰/۷۱	۳۹ (۶۵)	۳۷ (۶۱/۷)	مرد	جنس
	۲۱ (۳۵)	۲۳ (۳۸/۳)	زن	
۰/۱	۴ (۶/۷)	۹ (۱۵)	کمتر از ۵۰	گروه سنی (سال)
	۴۴ (۷۳/۳)	۳۳ (۵۵)	۵۰-۷۰	
	۱۲ (۲۰)	۱۸ (۳۰)	بالای ۷۰	
۰/۹۷	۱۲ (۲۰)	۱۲ (۲۰)	نرمال	شاخص توده بدنی (kg/m ²)
	۳۱ (۴۹/۲)	۳۲ (۵۳/۳)	اضافه وزن	
	۱۷ (۲۸/۳)	۱۶ (۲۶/۷)	چاقی	

جدول ۲. مقایسه میزان درناژ خون ۲۴ ساعت بعد عمل جراحی و ACT در بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

معنی داری	گروه		متغیر
	عدم دریافت پروتامین	دریافت پروتامین	
۰/۰۰۵	۵۶۲/۷ ± ۲۸۴/۸	۵۶۲/۷ ± ۲۸۴/۸	درناژ خون ۲۴ ساعت بعد عمل جراحی (میلی متر)
۰/۳۸	۵۷۹/۳ ± ۴۹۸	۵۱۹/۸ ± ۱۴۱	بعد دریافت هپارین ACT (ثانیه)
۰/۳۷	۱۵۱/۳ ± ۹۰/۳	۱۶۵/۲ ± ۷۷/۱	در خاتمه عمل ACT (ثانیه)

جدول ۳. مقایسه میزان درناژ خون ۲۴ ساعت بعد عمل جراحی بر اساس شاخص توده بدنی، جنس و گروه‌های سنی بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

معنی داری	میزان درناژ خون ۲۴ ساعت بعد عمل جراحی (میلی متر)		متغیر	
	عدم دریافت پروتامین	دریافت پروتامین		
۰/۰۲	۶۷۱ ± ۲۸۶	۴۲۳/۳ ± ۱۶۶	نرمال	شاخص توده بدنی (kg/m ²)
۰/۰۰۴	۸۱۰ ± ۳۸۶	۵۷۳/۱ ± ۲۷۷	اضافه وزن	
۰/۳۲	۳۰۱ ± ۶۲۴	۳۴۲ ± ۴۴۶	چاقی	
۰/۰۱۲	۷۶۸ ± ۳۶۶	۶۲۳ ± ۳۲۴	مرد	جنس
۰/۰۷	۶۵۸ ± ۲۹۸	۴۶۶ ± ۱۷۴	زن	
۰/۴۷	۷۳۰ ± ۴۵۰	۵۹۱ ± ۳۱۸	کمتر از ۵۰ سال	گروه سنی (سال)
۰/۲	۷۰۰ ± ۳۲۵	۶۰۴ ± ۲۷۹	۵۰-۷۰	
۰/۰۰۶	۸۳۳ ± ۳۹۳	۴۷۳ ± ۲۷۵	بالای ۷۰ سال	

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز پروفیلاکتیک پروتامین سولفات پس از اعمال جراحی قلب بر میزان درناژ ترشحات خونی بیماران در مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی اردبیل انجام گرفت.

بیماران بر اساس دریافت پروتامین سولفات و عدم دریافت آن در مراقبت ویژه، گروه‌بندی شده (۶۰ نفر در هر گروه) بر اساس شاخص توده بدنی، سن، جنسیت و مقادیر ACT و میزان درناژ خونی در دو

گروه با هم مقایسه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان درناژ خون در گروه دریافت‌کننده پروتامین به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه تئو^۱ و همکاران با هدف بررسی این نکته که آیا استفاده از پروتامین اضافی می‌تواند تاثیر هپارین را به دنبال جراحی بای‌پس قلبی ریوی از بین ببرد، ۳۰۰ بیمار که تحت

^۱ Teoh

عمل جراحی قلب الکئو قرار گرفته بودند را مورد مطالعه قرار دادند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه با تزریق مداوم پروتامین سولفات (۲۵ میلی گرم در ساعت به مدت ۶ ساعت) بعد از عمل و گروه دیگر به عنوان گروه کنترل، انفوزیون نرمال سالین دریافت کردند. میزان خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون ثبت گردید. طبق این مطالعه تزریق پروتامین بعد از عمل توانست تقریباً اثر هپارین را به طور کامل از بین ببرد. تزریق پروتامین منجر به کاهش خونریزی بعد از عمل شد اما میزان آن برای کاهش نیاز به ترانسفوزیون خون کافی نبود [۸].

در مطالعه کاستر^۱ و همکاران تاثیر پروتامین بر انعقاد خون، خونریزی و ترانسفوزیون، پس از بای پس قلبی ریوی انجام گرفت. در این مطالعه، در گروه اول، دوز پروتامین براساس دوز اولیه هپارین تزریق شد و گروه دوم، دوز پروتامین بر اساس غلظت هپارین که بعد از CPB^۶ اندازه گیری شد، دریافت کردند. ۴ بیمار در گروه اول شواهد خونریزی میکروواسکولار و نیاز قابل توجه به فرآورده های خونی بودند [۹].

مطالعه وانک^۲ و همکاران نشان داد که مدیریت هپارین و پروتامین به صورت اختصاصی و فرد به فرد باعث کاهش نسبت پروتامین به هپارین، بهبود پارامترهای خونریزی و ترومبوز شده و نیاز به ترانسفوزیون را کاهش می دهد و از این روش می توان برای بهینه سازی هموستاتیک در حین جراحی قلب استفاده کرد [۱۰]. در مطالعه جابز^۳ و همکاران، بیماران بزرگسال که تحت عمل جراحی اولیه قلب قرار داشتند به صورت آینده نگر به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه کنترل با روش های معمول هپارین و پروتامین دریافت کردند. گروه آزمایش هپارین و پروتامین را با توجه به آزمایشات و پاسخ بیمار دریافت کردند. در این مطالعه بیماران گروه آزمایش

نسبت به گروه شاهد کمی بیشتر هپارین و دوز قابل توجهی پروتامین کمتر دریافت کردند [۱۱].

در مطالعه دورمن^۴ و همکاران، طی جراحی عروقی محیطی بیماران به دو گروه تقسیم شدند که برای خنثی کردن اثر هپارین به یک گروه پروتامین و به گروه دیگر نرمال سالین داده شد که در مقایسه این دو گروه مشاهده گردید که خطر خونریزی در دو گروه تفاوتی نداشته است [۱۲]، که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد که شاید علت آن تفاوت در نوع جراحی انجام شده باشد که در دو مطالعه متفاوت هست.

یکی از دلایل اختلال انعقادی محصول ترومبین و فیبرینولیز می باشد. ترومبین به وسیله سرکوب مسیره های انعقادی داخلی و خارجی و بوسیله فعال سازی پلاکت ها تولید می شود و فقط تا حدودی بوسیله هپارین در طی CPB^۵ سرکوب می گردد. تولید مداوم ترومبین در طی CPB باعث مصرف LowGrade فاکتورهای چندگانه در آبشار انعقادی می شود. اگر CPB طولانی شود این فاکتورها ممکن است تخلیه شوند. فیبرینولیز به عنوان واکنش ذاتی به لخته شدن توسط t-PA که توسط سلول های اندوتلیال آسیب دیده آزاد می شود، فعال می گردد. با فیبرینولیز بالا، تخلیه فیبرینوژن می تواند منجر به کوآگولوپاتی مصرفی شود. به علاوه فیبرینولیز تأثیرات زیانبار مهمی به جای می گذارد زیرا محصولات تخریب فیبرین و پلاسمین باعث جلوگیری از عملکرد پلاکت می شوند.

در خلال CPB خون با عبور از داخل لوله ها، اکسیژناتور و سایر قسمت های پمپ با موادی تماس پیدا می کند که نسبت به آنها بیگانه است از طرفی خون موجود در منطقه عمل جراحی مرتباً توسط ساکشن کشیده می شود در نتیجه موادی از قبیل ترومبوپلاستین نسجی، لخته، سرم، تکه های چربی،

¹ Koster² Vonk³ Jobs⁴ Dorman⁵ Cardiopulmonary Bypass

عضله و سایر اجسام خارجی نیز با خون کشیده می‌شود [۱۳]. گذشته از این‌ها سیستم CPB خودمداری است مرکب از سطوح گوناگون اعم از صاف یا ناصاف مسیرهای پیچ و خم‌دار لوله‌ها و رابط‌های آنها، ناهم‌واری ناشی از این رابط‌ها و نواحی بخصوص از پمپ که ضرورتاً خون در آنها متوقف می‌شود و یا به سرعت به جلو رانده می‌شود که همه اینها عواملی قوی در تحریک پلاکت‌ها، روند انعقاد و فعال نمودن سیستم فیبرینولیز می‌باشد و لذا ضرورتاً باید به وسیله‌ای از اثرات این عوامل روی فاکتورهای انعقادی خون جلوگیری نمود [۱۴، ۱۵].

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان درناژ خون در گروه دریافت‌کننده پروتامین به طور معنی‌داری

کمتر از گروه کنترل بود. طبق این مطالعه تزریق پروتامین بعد از عمل توانست تقریباً اثر هپارین را به طور کامل از بین ببرد. تزریق پروتامین منجر به کاهش خونریزی بعد از عمل شد.

محدودیت‌های مطالعه

بیماران با سن کمتر از ۱۲ سال، بیماران با وزن بالای ۱۲۰ کیلوگرم و بیمارانی که نیازمند هیپوترمی درمانی کمتر از ۲۸ درجه سانتیگراد را شامل می‌شدند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از بیماران و خانواده‌های همراه آن‌ها جهت شرکت در مطالعه و همچنین پرسنل بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل بابت همکاری و هماهنگی نهایت تقدیر و تشکر را به عمل آورند.

References

- 1- Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):914-927.
- 2- Delavenne X, Ollier E, Chollet S, Sandri F, Lanoiselée J, Hodin S, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for unfractionated heparin dosing during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2017 May;118(5):705-712.
- 3- Lee GM, Welsby IJ, Phillips-Bute B, Ortel TL, Arepally GM. High incidence of antibodies to protamine and protamine/heparin complexes in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Blood*. 2013 Apr;121(15):2828-2835.
- 4- Kinnunen EM, De Feo M, Reichart D, Tauriainen T, Gatti G, Onorati F, et al. Incidence and prognostic impact of bleeding and transfusion after coronary surgery in low-risk patients. *Transfusion*. 2017 Jan;57(1):178-186.
- 5- Sheno RA, Kalathottukaren MT, Travers RJ, Lai BF, Creagh AL, Lange D, et al. Affinity-based design of a synthetic universal reversal agent for heparin anticoagulants. *Sci Transl Med*. 2014 Oct;6(260): 260ra150.
- 6- Stone GW, Clayton TC, Mehran R, Dangas G, Parise H, Fahy M, et al. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) trial. *Am heart J*. 2012 Mar;163(3):522-9.
- 7- Biancari F, Brascia D, Onorati F, Reichart D, Perrotti A, Ruggieri VG, et al. Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. *Thrombi Heamost*. 2017 Feb;117(3):445-456.
- 8- Teoh KH, Young E, Blackall MH, Roberts RS, Hirsh J. Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Aug;128(2):211-9.

- 9- Koster A, Börgermann J, Gummert J, Rudloff M, Zittermann A, Schirmer U. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: results of a randomized double-blind controlled pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 Apr;20(3):290-5.
- 10- Vonk AB, Veerhoek D, van den Brom CE, van Barneveld LJ, Boer C. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Apr;28(2):235-41.
- 11- Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Jul;110(1):36-45.
- 12- Dorman BH, Elliott BM, Spinale FG, Bailey MK, Walton JS, Robison JG, et al. Protamine use during peripheral vascular surgery: a prospective randomized trial. *J Vasc Surg*. 1995 Sep;22(3):248-55.
- 13- Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Anaesthesist*. 2012 Oct;61(10):846-56. [Full text in German]
- 14- Ralley FE, De Varennes B. Use of heparinase I in a patient with protamine allergy undergoing redo myocardial revascularization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000 Dec;14(6):710-1.
- 15- Miles LF, Burt C, Arrowsmith J, McKie MA, Villar SS, Govender P, et al. Optimal protamine dosing after cardiopulmonary bypass: The PRODOSE adaptive randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2021 Jun;18(6): e1003658.