

Olgu Sunumu

Koroner Arter Baypas Greftleme Ameliyatında Daha Önce Heparin Kullanan Hastada Karşılaştığımız Heparin Direnci ve Yönetimi

Hasibe Özlem UĞUR *, Mustafa Esat ÇILCAN *, Ayfer AÇIKGÖZ *, Pınar TURGUT *, Bora AYKAÇ *

ÖZET

Bu makalede kardiyopulmoner baypas sırasında karşılaşılan heparin direncine sahip bir olguyu ve tedavisini sunuyoruz. Önceden femoral arter embolektomisi uygulanan ve bu nedenle intravenöz heparin infüzyon tedavisi alan bir hasta, koroner arter baypas greft cerrahisine (KABG) alındı. Hasta, aortik kanülasyonunun güvenle uygulanabilmesi için gerekli 400 sn üzeri aktive pıhtılaşma zamanına (ACT) ulaşabilmek için 800 IU/kg heparin ve 2 ünite taze donmuş plazmaya gereksinim duydu. Hastada önceki heparin tedavisine bağlı olarak heparin direnci gelişmiş olduğu düşünüldü. Heparin direnci gelişimi, dolaşımdaki antitrombin III'ün daha önceki heparinizasyon sonucu tüketilmiş olmasına bağlandı. Taze donmuş plazma ile tedavi etmek heparinin etkinliğini yerine getirdi. Bu olgu, ACT ölçümünün antikoagülasyonun değerlendirilmesinde ve olası bir heparin direnci olgusunun belirlenmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: heparin, aktive pıhtılaşma zamanı (ACT), taze donmuş plazma

SUMMARY

Heparin Resistance and Management During Cardiopulmonary Bypass Operation in a Patient Who Had Previously Received Heparin Therapy

In this paper, a case of heparin resistance and its management during cardiopulmonary bypass is reported. A patient with a history of femoral artery embolectomy was treated with intravenous heparin infusion prior to coronary artery bypass surgery. He required 800 IU/kg of heparin and 2 units of fresh frozen plasma to increase his activated clotting time (ACT) to a therapeutic level that is over 400 seconds for safe institution of aortic cannulation. He was diagnosed as a probable heparin resistant case because of the prior heparin treatment. The development of heparin resistance was thought to be due to the consumption of circulating antithrombin III as a result of prior heparinization. Treatment with fresh frozen plasma restored heparin effectiveness. This case has showed the pivotal role of ACT on the assessment of the efficiency of anticoagulation and the determination of possible case of heparin resistance.

Key words: heparin, activated clotting time (ACT), fresh frozen plasma

GİRİŞ

Kardiyak cerrahi ameliyatlarında kardiyopulmoner baypas (KPB) süresince hemostatik sistem aktive olur, heparin kullanımı ile bu aşamada pıhtılaşma önlenir, antikoagülasyon sağlanır. Ancak, heparinin antikoagulan etkisi kişiden kişiye belirgin farklılıklar

gösterir ve kardiyak cerrahi hastalarında % 22'ye kadar yüksek oranlarda heparin direnci ile karşılaşılır. Bu durum kanda antitrombin III düzeyinin ve/veya aktivitesinin azalması ile ilişkilidir ve preoperatif heparin kullanımı, sıklıkla bu durumdan sorumludur⁽¹⁾. Terapötik hedefe ulaşmak için standart dozdaki heparine yetersiz yanıt olarak tanımlanan heparin direnci, hastaların yaklaşık % 5-30'unda görülür. Heparin direncinin gelişimine yol açan faktörler şunlardır:

Alındığı tarih: 09.12.2011

Kabul tarihi: 09.01.2013

* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Hasibe Özlem Uğur, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Haseki Cad. Fatih 34304 İstanbul

e-mail: ozlem_ugur2003@yahoo.com

1. Normalin % 60'ından daha az antitrombin III aktivitesi (antitrombin III -bağımlı heparin direnci): Azalmış antitrombin III aktivitesi, kalıtsal ya da daha yaygın olarak, sonradan kazanılmış

(çoğunlukla ikincil preoperatif heparin tedavisi, kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, kardiyopulmoner baypas, düşük dereceli yaygın intravasküler koagülasyon veya ilaç kullanımına bağlı örneğin aprotinin, östrojen veya olasılıkla nitroglicerinin kullanımı) olabilir.

2. Normal veya normalin üstünde antitrombin III düzeyleri olan hastalar (antitrombin III -bağımsız heparin direnci): Tromboembolik hastalıklar, artmış heparin klirensi gibi durumlarda karşımıza çıkar.
3. Heparin bağlayıcı proteinlerin, faktör VIII, von Willebrand faktör, fibrinojen, trombosit faktör 4 veya histidinden - zengin glikoprotein'in yükselmesi: Aktif enfeksiyon (sepsis veya endokardit), ameliyat öncesi intra-aortik balon kontrüksiyon, trombositopeni veya trombositoz, ileri yaş ve plazma albümin konsantrasyonunun <3.5 g/dL olması durumlarında görülür. Heparin direnci, akut hastalarda, maligniteli ve gebelik veya doğum sonrası dönemde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ⁽¹⁵⁾.

Bu yazıda, KPİ öncesi heparin kullanan bir hastada saptadığımız heparin direnci ve yönetimini sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Koroner arter baypas greftleme cerrahisine (KABG) girecek olan 46 yaşında, 80 kg ağırlığında ve 160 cm boyundaki erkek hastanın ameliyat öncesi değerlendirilmesinde on bir yıldır tanı tip II diyabetes mellitusu, bir aydır tanı hipertansiyonu, hiperlipidemisi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve otuz yıldır günde iki paket sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastanın herhangi bir ilaca karşı allerjisi yoktu. Soygeçmişinde annesinde, babasında, kardeşlerinde ve dedesinde iskemik kalp hastalığı mevcuttu. Ameliyat öncesi yapılan laboratuvar testlerinde patoloji saptanmadı. Ekokardiyografisinde % 35 ejeksiyon fraksiyonu (EF), hafif mitral yetmezlik saptandı ve koroner anjiyografi planlandı. Hastaya, koroner arter anjiyografisi sırasında sağ femoral arter kateterizasyonu sonrası gelişen akut femoral arter trombozu nedeniyle KABG ameliyatından on gün önce, sağ femoral arterden embolektomi ameliyatı ve iki gün

süreyle heparin infüzyon tedavisi uygulandı. Heparin infüzyonu 1000 İÜ sa⁻¹ten başlandı ve infüzyon hızı 1600 İÜ sa⁻¹e çıkartıldı. Anjiyografi sonucuna göre dört damar koroner arter baypas önerildi.

Ameliyat sabahı ameliyathaneye alınmadan yarım saat önce 2,5 mg midazolam (Dormicum®, Basel) intramuskuler uygulanarak premedikasyon sağlandı. İndüksiyonda midazolam (Dormicum®, Basel) (0,04 mg kg⁻¹), lidokain (Aritmal® Biosel) (1 mg kg⁻¹), fentanil (Fentanyl Citrate®, Janssen-Cilag) (1,25 mcg kg⁻¹), propofol (Propofol % 2 Fresenius®, Fresenius Kabi) (1 mg kg⁻¹), ketamin (Ketalar®, Pfizer) (1 mg kg⁻¹) ve rokuronyum (Esmeron®, MSD) 100 mg kullanıldı. ETCO₂ 35-40 mmHg olacak şekilde % 50 O₂/hava karışımı ile mekanik ventilasyon uygulandı. Entübasyonu takiben sağ internal juguler vene üç yollu santral kateter takıldı. Giriş santral ven basıncı 7 cmH₂O idi. İdamede 1.25 mg kg⁻¹s⁻¹ propofol, 0.10 mcg kg⁻¹s⁻¹ remifentanil infüzyonu kullanıldı. Preoperatif ACT 104 saniyeydi. Ameliyata başlandı, aort kanülasyonu öncesi 400 İÜ kg⁻¹ (32.000İÜ) heparin verildi. ACT kontrol edildi. Sonucu 324 saniye çıktı. Klinik olarak aort kanülasyonu için kabul edilen en düşük ACT değeri 400 saniyedir ⁽⁹⁾. Bunun üzerine 200 İÜ kg⁻¹ (16000 İÜ) heparin daha verildikten sonra ölçülen ACT değeri 371 saniye çıkınca bir kez daha 200 İÜ kg⁻¹ (16.000 İÜ) heparin ve 2 ünite TDP verildi. Yine bakılan ACT değeri 486 saniye olunca aort kanülasyonuna başlandı. Atriyal kanülasyonu takiben ekstrakorporeyal dolaşım başlatıldı ve ventilasyon sonlandırıldı. Ekstrakorporeyal dolaşım sırasında "Roller pump" ve membran oksijenatör kullanıldı. Pompa prime solüsyonu için 1000 mL Laktatlı Ringer (Eczacıbaşı) solüsyonu, 100 mL % 20 mannitol ve 500 mL kolloid kullanıldı. Pompa akımı 2.2-2.4 L m⁻² dk⁻¹ idi. Orta derecede hipotermi uygulanan hastalara miyokard koruması için potasyumlu kan kardiyoplejisi 20 dk.'da bir verildi. Ekstrakorporeyal dolaşım süresince anestezinin devamı için remifentanil infüzyonu 0.1 mcg kg⁻¹dk⁻¹ ve propofol infüzyonu 1.2 mg kg⁻¹sa⁻¹ uygulandı. Miyokardın yeniden kanlanması tamamlanmasını takiben, normotermi sağlanıp yeterli doluş basınçları elde edildikten sonra ekstrakorporeyal dolaşım sonlandırıldı.

TDP verildikten sonraki ACT değeri 806 sn daha sonra sırasıyla ölçülen ACT değerleri 528 sn, 404 sn (burada hastaya 5000 İÜ heparin İ.V. verildi), 264 sn

(pompadan çıkış ve hastaya heparin doz yanıt eğrisi-ne göre 22500 İÜ protamin İ.V. verildi), 121 sn (7500 İÜ protamin İ.V. verildi), 94 sn (ameliyat sonu değeri) oldu.

Ameliyat sırasında başka herhangi bir komplikasyon oluşmayan hasta, ameliyatın tamamlanmasından sonra anestezi uygulaması sonlandırılarak orotrakeal entübe halde kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine nakledildi. Hastanın ameliyat günü drenaj miktarı 240 mL, 1. gün drenaj miktarı 460 mL, 2. gün drenaj miktarı ise 260 mL tespit edildi. Ek doz protamin uygulanmadı.

Ameliyat sonrası 2. gün çekilen beyin BT’de sağ hemisferde hipodens alanlar saptanması ve kanama olmaması üzerine tedavisine 6 saate bir 2500 İÜ intravenöz heparin eklendi. Bu süre zarfında hasta orotrakeal entübe halde takip edildi. Yoğun bakımda ek sorunu olmayan hasta postoperatif 4. gün servise çıkarıldı. Ameliyat sonrası 10. gün taburcu edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Heparin ilk kez Mc Lean tarafından 1916 yılında bulunmuş doğal, negatif yüklü bir glikozaminoglikandır. Karaciğerde belirlendiğinden “hepar” sözcüğü ile ilişkilendirilerek Howell tarafından heparin adı verilmiştir. Saf olarak elde edilmesi ve kimyasal yapısının tanımlanması ise 1935-1937 yıllarında Best ve Jorpes tarafından gerçekleştirilmiştir. 1937-1938 yıllarında ilk kez Crafoord tarafından tedavide kullanılmıştır. Etkisinin antitrombin üzerinden olduğu Rozenberg ve Lam, Rozenberg ve Bauer ve Lindahl tarafından farklı çalışmalarda açıklanmıştır. Yetmişli yıllarda ise fraksiyone heparinin in-vitro aktivitesi tanımlanmış ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) için ilk patent 1978’de alınmıştır.

Bugün için standart (fraksiyone edilmemiş) ve fraksiyone heparin (DMAH- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) olmak üzere temel olarak iki farklı heparin grubundan söz etmek olasıdır. Standart heparin sığır akciğeri veya domuz bağırsak mukoza hücrelerinden elde edilmektedir. Kükürtlü bir glikozaminoglikan polimeridir. Molekül ağırlığı 4.000-30.000 (ort: 12.000) arasında değişmektedir. Etken kısmı ağırlığının üçte birini oluşturur. Preperatlarının her mililitresinde 5.000 ünite veya her miligramda 150 ünite olarak

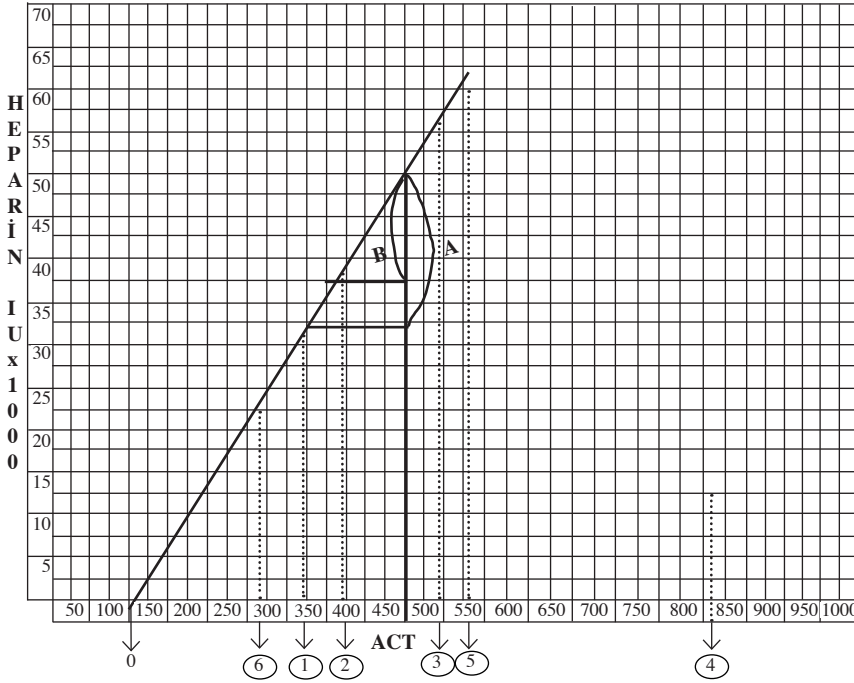
standardize edilmiştir. Bir ünite heparin 1 mL sitratlı koyun kanında 1 saatlik antikoagülan etki sağlayan heparin miktarıdır. Heparinin, venöz tromboz (VT) tedavisinde ve profilaksisinde, pulmoner embolizm (PE) tedavisinde, kararsız anjina pectoris ve akut miyokard enfarktüsü tedavisinde, koroner baypas, vasküler cerrahi girişim koroner anjiyoplasti, stent uygulamalarına eşlik olarak ve bazı seçilmiş yaygın damar içi pıhtılaşma olgularında kullanım endikasyonu vardır. Heparin antitrombine (AT) bağlanarak etkili olur. Heparin AT’in lizin bölgesine bağlanır ve AT’in arginin bölgesinde bir yapısal değişiklik gerçekleşir. AT-heparin bağlantısı ile AT’in normal işlevlerinden olan aktif koagülasyon faktörlerinin inhibisyonu işlevi hızlanır. Heparin-AT kompleksinde AT aktif koagülasyon enzimlerinin serin bölgesine bağlanarak etkili olur. Bu kapsamda trombin, FXa, FIXa, FXIa ve FXIIa’nın inhibisyonu gerçekleşir. Bunlar arasında heparine en fazla duyarlı olan trombin, diğeri ise FXa’dır. Heparin AT ve koagülasyon faktörü ile oluşturduğu bu kompleksten ayrılarak yine kullanılabilir halde kalırken AT-koagülasyon faktör kompleksi ise retikuloendotelial sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Uygulanan heparinin sadece üçte biri AT’e bağlanabilmektedir. Aktif koagülasyon faktörü inhibisyonunda heparin hem AT’e hem de koagülasyon faktörüne bağlanmaktadır ve bu bağlantıda heparinin oligosakkarid zincir uzunluğu önemlidir. Küçük heparin molekülleri (18 sakkaridden küçük veya mol ağırlığı 5400 d’den az) AT ve trombine aynı anda bağlanamazlar. Bu nedenle trombinin inhibisyonunda yetersiz kalabilirler. Buna karşılık FXa’nın inhibisyonunda böyle bir durum yoktur ve küçük heparin fragmanları da FXa inhibisyonunda etkilidir. Bu özellik düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparinden önemli bir farkını oluşturur. Trombin inhibe edildiğinde fibrin oluşumu engellenir. Ayrıca FV ve FVIII’in trombin aracılığı ile aktivasyonu da önlenir. Buna antikoagülan etki adı verilir. FXa inhibe edildiğinde de protrombinin trombine dönüşümü gerçekleşmez. Buna da antitrombotik etki denir. Heparin, heparin kofaktör -II ile bağlanarak da antitrombini inhibe edebilir ⁽¹⁴⁾.

Başarılı bir KPB için pıhtılaşmanın önlenmesi esastır. KABG sırasında, ekstrakorporeyal dolaşımın sürdürülmesi ve tromboembolik komplikasyonların gelişimini önlemek amacıyla klasik heparin en sık kullanılan antikoagülandır ^(1,2,4,8,11,12,14,15). Bu amaçla

HEPARİN - ACT TAKİP ÇİZELGESİ

Sheet1

Tarih: 01.01.2011



Hast. Adı Soyadı: A. K.

Prot. No: 1111

V. Ağırlığı: 80 kg

Heparin dozu: 400 IU/kg
IU/kg

Verilen Hep. IU

No	Saat	IU	ACT (sn)
0	10: ⁰⁰	-	104
1	11: ⁰⁰	32000	-
2	11: ⁰⁵	-	324
3	11: ¹⁵	16000	-
4	11: ²⁰	-	371
5	11: ²⁵	16000	-
6	11: ³⁰	-	486
7	12: ³⁰	-	806
8	13: ³⁰	-	528
9	14: ³⁰	-	264
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

→ A'ya göre

→ B'ye göre

→ pompa çıkış öncesi

Tablo 1. Hastaya ait Heparin Doz Yanıt Eğrisi. ACT; taze donmuş plazma verildikten sonra kanüle edilebilecek seviyeye yükselmiştir. (Tablo Lange Klinik Anesteziyoloji Türkçe 4. baskıdan uyarlanmıştır).

olguların çoğunda ortalama 3-4 mg kg⁻¹lık heparin yeterli olmaktadır⁽³⁾. Ancak, küçük bir oranda da olsa olguların bir kısmında bu standart doz heparin yeterli antikoagülasyon oluşturamaz. Sık görülmemekle birlikte, heparin direnci olarak adlandırılan bu durum, KPÖ öncesi sürecin uzamasına neden olduğu için intraoperatif bir risk oluşturur. Heparin direncinin etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, pıhtılaşma kaskadının intravenöz yoldan verilen düşük doz heparin infüzyonu ile düşük yoğunlukla fakat sürekli uyarılmasının, AT III eksikliği ve trombosit faktör-4 serbestleşmesi yoluyla heparin direncine yol açabileceğinin belirtildiği düşünülürse; heparin direnci bakımından en riskli grubun preoperatif dönemde İ.V. heparin kullanan hastalar olduğu söylenebilir^(3,4,6). Heparin direncinin altında yatan nedenler arasında heparin bağlayıcı protein düzeyinde artma veya endotel ve monositlere yüksek oranda bağlanması, klirens artışı, prokoagülan (örn. FVIII) artışı ve AT düzeyinde azalma sayılmaktadır. FVIII düzeyi normalin üzerinde olan olgularda bazen aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) değeri beklenenin altında olmasına rağmen, heparinin anti-Xa etkisi (antitrombotik etki) değişmeden kalabilir. Bu olgularda eğer anti-Xa aktivitesi izlenirse yeterli antitrombotik

etkinin varlığı gösterilebilir. Heparin direnci izlenen olgularda AT düzeyi tayini pek yararlı olmaz, çünkü heparin tedavisinin kendisi de AT düzeylerini azalttığından düşük AT düzeyinin olayın sebebi veya heparin tedavisinin sonucu olarak ortaya çıktığını ayırtmak olası değildir. Buna karşılık APTZ değerleri istenen düzeyde olan bazı olgularda trombozun yinelediği veya ilerlediği gözlenir. Bu durumda ise klinik heparin direncinden söz edilir. Nedenleri arasında heparin-AT kompleksinin protrombinaz kompleksi içindeki (trombositte bağlı) FXa ve fibrine bağlı trombinin inhibe edemiyor olması yanında bir diğer olasılıkla heparine bağlı trombositopeni gelişmesidir⁽¹⁴⁾.

Ameliyat öncesinde heparin tedavisi alan hastalarda heparin duyarlılığı azalır, heparin gereksinimi ve tüketimi artar⁽²⁾. Bu olguların yaklaşık % 38'inde heparin direnci görülmektedir⁽³⁾. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, uzun süreli İ.V. heparin infüzyonu tedavisi altındaki hastalarda buna bağlı AT III eksikliği olabileceği bildirilmiştir. AT III eksikliği kanıtlanmış ya da yüksek doz heparine rağmen, ACT değeri <400 saniye olan olgularda TDP verilebileceği bildirilmiştir^(4,5,9).

Sonuç olarak, KPB ameliyatından önce heparin kullanan olgularda istenilen antikoagülasyonu ve bunun göstergesi olan yeterli ACT düzeyini sağlamak için standart heparin dozu yeterli olmayabilir. Antikoagülasyon daha yüksek dozla başlanmalı ve gerektiğinde taze donmuş plazma verilerek antitrombin III düzeyi artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V.** Guide to anticoagulant therapy: Heparin: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:2994-3018. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.103.24.2994> PMID:11413093
2. **Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, et al.** Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64S PMID:11157643
3. **Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC.** Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:346-353. PMID:6827843
4. **Anderson EF.** Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1986;64:504-507. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-198604000-00016> PMID:3963458
5. **Tuna N.** Kardiyopulmoner bypass. In: Dönmez A, ed. Kalp Cerrahisinde Anestezi. Ankara: Güneş kitabevi 2002:289-290.
6. **Dietrich W, Braun S, Spannagl M, Richter JA.** Low preoperative antithrombin activity causes reduced response to heparin in adult but not in infant cardiac-surgical patients. *Anesth Analg* 2001;92:66-71. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-200101000-00013> PMID:11133602
7. **Toprak Hİ, But AK, Borazan H, Ersoy MÖ.** Heparin direnci: Olgu sunumu. *İnönü Üniv Tıp Fak Dergisi* 2003;10(2):91-93.
8. **Baykal Y, Sağlam K, Işık AT, Erikçi S, Koçar İH.** Antikoagülan ve Trombolitik Tedaviler, GATA Basımevi, 2002 Temmuz Ayın Kitabı, 2002; sayfa 3.
9. **Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ.** Kardiyovasküler Cerrahide Anestezi, Lange Klinik Anesteziyoloji, Türkçe 4. Baskı, Alanoğlu Z, Cuhruk H, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara. Heparin Doz Cevap Eğrisi, 2008; sayfa 513.
10. **Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL.** Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1211. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)91359-5](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(94)91359-5)
11. **Linden MD, Erber WN, Schneider M.** Heparin management during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2001;42(3):431-433.
12. **Smythe MA, Mattson JC, Koerber JM, Hull RD.** The heparin anti-Xa therapeutic range: Are we there yet? *Chest* 2002;121(1):303-304. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.1.303> PMID:11796474
13. **Torgay A.** Preoperatif değerlendirme. In: Dönmez A, Ed. Kalp Cerrahisinde Anestezi. Ankara: Güneş Kitabevi 2002: 6.
14. **Soysal T.** Antikoagülan Tedavi İlkeleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 Kasım 2003; s. 159-174.
15. **VASPARİN 25,000 IU/ 5 mL Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Flakon.** Kısa Ürün Bilgileri. www.iegm.gov.tr/.../vasparin%2025.000%20iu%20kub_ee56f9f.pdf.