

# Development of Heparin Resistance During Coronary Artery Bypass Grafting Operation

## Koroner Arter Bypass Greftleme Ameliyatı Sırasında Gelişen Heparin Direnci

Tülay Örki, Halide Oğuş, Rezzan Yaltırık, Atakan Erkinç, Füsün Güzelmeriç, Deniz Avan, Canan Güler, Tuncer Koçak  
Kartal Koşuyolu Y.I. E.A.Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

İletişim adresi: Dr. Tülay Örki, Kartal Koşuyolu Y.I. E.A.Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye, tlaykayacan@yahoo.com.tr

### ÖZET

Bu yazıda, kardiyopulmoner bypass sırasında karşılaşılan heparin direncine sahip bir olguyu ve tedavisini sunuyoruz.

Koroner arter bypass greft cerrahisi planlanan hastaya güvenli aortik kanülasyon ve kardiyopulmoner bypass için gerekli olan aktive pıhtılaşma zamanına ulaşabilmek için 725.000 IU heparin ve 2 unite taze donmuş plazma verildi. Hastada önceki heparin tedavisine bağlı olarak heparin direnci gelişmiş olduğu düşünüldü. Taze donmuş plazma ile tedavi etmek heparinin etkinliğini yerine getirdi.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyopulmoner bypass, heparin direnci, aktive pıhtılaşma zamanı, taze donmuş plazma

### GİRİŞ

Koroner arter bypas greftleme (KABG) operasyonlarında kardiyopulmoner bypass (KPB) için gerekli olan antikoagülasyonu sağlamak amacıyla en sık kullanılan ajan heparindir. Aortik kanülasyonun güvenle uygulanabilmesi için 400 sn üzeri aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) gereklidir. Bunun içinde 300-400 IUkg-1 heparin dozu genellikle yeterlidir. Heparinin bu dozda verilmesine rağmen ACT'nin, bu değer altında olması "heparin direnci" olasılığını akla getirir. (1)

Bu yazıda, KPB öncesi ve sırasında heparin direncine bağlı yüksek doz heparin gerektiren olguyu sunmayı amaçladık.

### OLGU SUNUMU

KABG planlanan 52 yaşında, 75 kg ağırlığında ve 165 cm boyundaki erkek hastanın ameliyat öncesi değerlendirilmesinde; beş yıldır tanılı hipertansiyonu, diabetes melitusu ve 21 gün önce geçirdiği anteriyör myokard infarktüs (MI) öyküsü mevcuttu. Hastanın herhangi bir ilaca karşı alerjisi yoktu. Soy geçmişinde babasında iskemik kalp hastalığı mevcuttu. Ameliyat öncesi yapılan laboratuvar testlerinde patoloji saptanmadı. Ekokardiyografisinde %60 ejeksiyon fraksiyonu (EF) saptandı. Yapılan anjiyografi sonucuna göre üç damar koroner arter bypass önerildi. MI sonrası 13 gün süresince kardiyoloji servisinde aldığı heparin (clexan 6000 IU/06 mL 2x1)

### SUMMARY

In this paper we aimed to present a case and its treatment with the resistance of heparin before during cardiopulmonary bypass.

725.000 IU of heparin and 2 units of fresh frozen plasma were administered to patient undergoing coronary artery bypass graft surgery to reach required activated clotting time for secure aortic cannulation and cardiopulmonary bypass. Heparin resistance was considered to be improved depending on the previous heparin treatment.

The effectiveness of heparin fulfilled with the treatment of fresh frozen plasma.

**Keywords :** cardiopulmonary bypass, heparin resistance, activated clotting time, fresh frozen plasma

operasyondan bir hafta önce kesildi. Operasyondan bir gün önceki PT 14.2 sn, APTT 22.3 sn ve trombosit sayısı 154.000 /mm<sup>3</sup> idi.

Farmakolojik premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınan olguya periferik damar yolu açılıp 2 mg midazolam iv. uygulandı. 12 derivasyonlu EKG, invaziv arteriyel basınç ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edildi. İndüksiyonda 3 mgkg-1 propofol, 3 µg kg-1 fentanil, 0,6 mgkg-1 rokuronyum kullanıldı. Entübasyon sonrası ETCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg olacak şekilde %70 O<sub>2</sub>/hava karışımı ile mekanik ventilasyona bağlandı. Anestezi idamesi desfluran, fentanil ve rokuronyum ile sağlandı. Sağ v. Jugularis internadan santral venöz kateter takıldı. Olgunun bazal ACT süresi 127 sn olarak ölçüldü. Bypass öncesi pompa prime solüsyonuna (1000 mL Laktatlı Ringer, %20 mannitol ve 500 mL kolloid) 150 IU kg-1 heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat, İstanbul) uygulandı. Hastaya da bypass öncesi antikoagülasyon için 300 IUkg-1 heparin uygulandı. Beş dakika sonra bakılan ACT 325 saniye çıktı. Klinik olarak aort kanülasyonu için kabul edilen en düşük ACT değeri 400 saniyedir.(2) Bunun üzerine 100 IU heparin daha verildikten sonra ölçülen ACT değeri 376 çıkınca 50.000 IU heparin ve 1 unite TDP verildi. 10 dk. Sonraki ACT 422 çıkınca aort kanülasyonu başlatıldı (Tablo 1).

**Tablo 1 .** KPB öncesinde verilen heparin miktarı, ACT ve diğer işlemler.

Zaman	Heparin (İÜ)	ACT (sn)	Diğer
9:30		127	
10:15	225.000	325	
10:20	100.000	376	
10:30	50.000	422	1 Ü TDP

ACT: Aktiflenmiş pıhtılaşma süresi; TDP: Taze donmuş plazma;

Atrial kanülasyonu takiben estrakorporeyal dolaşım başlatıldı ve ventilasyon sonlandırıldı. Pompaya girişten 5 dakika sonra alınan ACT değeri 440 sn çıkınca pompaya 100 İÜ heparin verildi. On dakika sonra bakılan ACT değeri 445 sn çıkınca pompaya 100 İÜ heparin ve 1 ünite taze donmuş plazma verildi. 10 dakika sonra bakılan ACT değeri 457 sn çıkınca tekrar 100 İÜ heparin ve 1 ünite taze donmuş plazma verildi. On dakika sonra bakılan ACT değeri 605 çıkınca pompada ameliyata devam edildi. KPB süresince 15 dakikalık aralıklarla bakılan ACT değeri hiç 400 sn'nin altına düşmedi (Tablo 2).

**Tablo 2.** KPB sırasındaki ACT, verilen heparin ve TDP miktarı

Zaman	KPB'a giriş	ACT (sn)	Heparin (IU)ve TDP (Ü)
11:00			
11:05		440	100.000
11:15		445	100.000 + 1 Ü TDP
11:30		457	100.000 + 1 Ü TDP
11:45		605	
12:00		580	
12:15		510	
12:30		450	
12:45:		423	50.000
13:00			
13:10	KPB'tan çıkış	442	

KPB: Kardiyopulmoner bypass,ACT: Aktiflenmiş pıhtılaşma süresi; TDP: Taze donmuş plazma

Toplam 125 dk'lık KPB sonrasında heparin 3 mgkg-1 protamin verilerek antagonize edildi. Protamin sonrası ACT süresi 141 sn olarak tespit edildi. Operasyon sonunda olgu yoğun bakım ünitesine (YBÜ) entübe olarak çıkarıldı. YBÜ'de postoperatif 8. saatte ekstübe edildi. Postoperatif ikinci gün drenleri çekildik-

ten sonra servise alındı ve 4. gün taburcu edildi. YBÜ'de kaldığı süre içinde toplam 350 cc drenajı olan olguya ek doz protamin verilmedi.

#### TARTIŞMA

Başarılı bir kardiyopulmoner bypass (KPB) için gerekli olan antikoagülasyonu sağlamak amacıyla en sık kullanılan ajan heparindir. Aortik kanülasyonun güvenle uygulanabilmesi için 400 sn üzeri aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) gereklidir. Bunun içinde 300-400 IUkg-1 heparin dozu genellikle yeterlidir.(1) Ancak nadir olarak olguların bir kısmında bu standart doz heparin yeterli antikoagülasyon oluşturamaz. Heparin direnci olarak adlandırılan bu durumun etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak pıhtılaşma kaskadının intravenöz yoldan verilen düşük doz heparin infüzyonu ile düşük yoğunluklu fakat sürekli uyarılmasının, AT eksikliği ve trombosit faktör-4 (TF-4) serbestleşmesi yoluyla heparin direncine yol açabileceği belirtilmektedir. Bu sebeple heparin direnci bakımından en riskli grubu preoperatif dönemde İV heparin kullanan olgular oluşturur.(3-6)

Yapılan bir çalışmada preoperatif heparin kullanımının azalmış heparin duyarlılığı, artmış toplam heparin ihtiyacı ve daha fazla heparin tüketimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.(7)

Dietrich ve ark'ları (8) ile Cloyd ve ark'ları (9) yaptıkları çalışmanın sonucunda; operasyon öncesi heparin kullanan olgularda heparine olan duyarlılığın azaldığını ve dolayısı ile de heparin tüketiminin arttığını söylemişlerdir. Preoperatif heparin kullanan olguların %50'sinde KPB öncesinde verilen heparin bolusunun ardından ACT, 400 sn'nin altında kalmaktadır. Mekanizma tam bilinmemekle birlikte uzun süreli İV heparin infüzyonuna bağlı AT eksikliğinin neden olabileceği belirtilmektedir. AT eksikliği kanıtlanmış ve yüksek doza rağmen ACT<400 olan vakalarda AT deposu olan TDP verilebileceği belirtilmektedir. TDP kullanımının yaygın olduğunu gösteren bilimsel çalışmaların sayısı oldukça fazladır (4,5,7,10,11)

Dietrich ve ark'ları(8) ; operasyon öncesi heparin kullanan olgularla kullanmayan kontrol grubu arasında AT düzeyi açısından bir fark saptamamalarına rağmen heparin tüketiminin ve kullanılan toplam heparin dozunun kontrol grubunda daha düşük olduğunu bulmuştur.

Biz de olgumuzda preoperatif dönemde heparin kullanımı ve antikoagülasyon için verilen heparin dozunun yüksek olması nedeniyle AT eksikliği olabileceğini düşünerek olguya kardiyopulmoner bypass sırasında pompaya 2 ünite TDP verdik. TDP verilmesinin ardından baktığımız ACT'nin 400 sn'nin üstünde kalması bu çalışmaları desteklemektedir.

Preoperatif heparin kullanılan olgulardaki, AT düzeyi azalmasına karşın, faktör VIII aktivitesi artmaktadır. Bu durum ise pıhtılaşmaya eğilimi artırmaktadır. (3,6) Ancak biz faktör VIII aktivitesini ölçmedik.

Heparine kullanımına bağlı iki tip trombositopeni tanımlanmaktadır. Heparin verilmesinin hemen sonrasında görülen ve daha yaygın olan tip klinik açıdan önemli bir tabloya yol açmazken, heparin tedavisinden 7-10 gün sonra görülen diğer tip, heparin kullanımını sonucu oluşan heparin bağımlı trombosit

agregre edici bir antikor nedeniyle gelişir. Bu olguların %50'sinde tromboembolizm görülür ve trombosit sayısı azalmıştır (<100.000/mm<sup>3</sup>). (3) Bu olguların yaklaşık %38'inde heparin direnci görülmektedir. Bu olay, muhtemelen artmış trombosit yıkımına bağlı TF-4 düzeyindeki artıştan kaynaklanmaktadır. (4) Bizim olgumuzda, operasyondan önce bakılan trombosit değerinin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiş (154.000/mm<sup>3</sup>), bu durum intraoperatif dönemde (heparin sonrasında 146.000/mm<sup>3</sup>) ve postoperatif dönemde (136.000/mm<sup>3</sup>) de böyle kalmıştır. Ayrıca heparin tedavisinin 20 gün önce başlamasına karşın preoperatif dönemde bakılan trombosit sayısının normal olmasının bizi bu tanıdan uzaklaştırdığını düşünüyoruz. Benzer şekilde Dietrich ve ark'larıda (8) artmış heparin ihtiyacı ile heparine bağlı trombositopeni arasında bir ilişki saptayamamıştır. Sonuç olarak, heparin direncinin mekanizması karmaşıktır ve muhtemelen birkaç olay aynı anda etkili olmaktadır. Bu nedenle operasyondan önce heparin kullanan olgularda istenilen antikoagülasyon düzeyini elde etmek ve KPB'a geçişi geciktirmemek için antikoagülasyona daha erken ve daha yüksek dozla başlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Anderson JAM, Saenko EL. Heparin resistance. Br J Anaesth 2002; 88 ( 4) 67-69.
2. Nicholson SC, Keeling DM, Sinclair ME, Evans RD. Heparin pretreatment does not alter heparin requirements during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 2001; 87(6) 844-847.
3. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85: 346-353.
4. Anderson EF. Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1986; 64(4) 504-507.
5. Tuna N. Kardiyopulmoner bypass. In: Dönmez A, ed. Kalp Cerrahisinde Anestezi. Ankara: Güneş kitabevi 2002: 289-290.
6. 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(5) 1211-1216.
7. 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.
8. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, Vogt W, Barankay A, Richter JA. The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102(4) 505-514.
9. Cloyd GM, D'Ambra MN, Akins CW. Diminished anticoagulant response to heparin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94 (4) 535-538.

11. Cilcan M E, AçıkgözA, Haberal İ. ve arkadaşları, Kardiyopulmoner Baypas Ameliyatlarında Heparinizasyon Güvenliği Açısından Taze Donmuş Plazmanın Etkinliği Var mıdır? GKDA Derg 2014;20 (2):85-90.
12. Toprak Hİ, But AK, Borazan H ve ark., Heparin Direnci (Olgu sunumu), İnönü Üniv.Tıp Fak.Dergisi 2003;10(2):91-93.