



Heparin Direnci (Olgu Sunumu)

Hüseyin İlksen Toprak*, A. Kadir But*, Hale Borazan*, M. Özcan Ersoy*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Malatya

Mekanizması tam olarak bilinmeyen heparin direnci, klinikte değişkenlik gösteren şiddetlerde karşımıza çıkmaktadır.

Bu sunuda, intraoperatif dönemde normal antitrombin III düzeyi ve trombosit sayısına rağmen kardiyopulmoner bypass öncesinde yüksek doz heparin (15 mg/kg) verilen heparin direncine sahip bir olguyu sunmayı amaçladık

Anahtar Kelimeler : Antikoagülan, Heparin, Antitrombin III, Cerrahi, Kardiyak

Heparin Resistance (Case Report)

Heparin resistance with an unknown mechanism is observed in a wide range of clinical severity.

In this report, we aimed to present a case with heparin resistance who had to receive high dose heparin (15 mg/kg) before CPB despite intraoperatively normal levels of antitrombin III and platelet count.

Keywords: Anticoagulant, Heparin, Antitrombin III, Surgery, Cardiac.

KABG operasyonlarında kardiyopulmoner bypass (KPB) için gerekli olan antikoagülasyonu sağlamak amacıyla en sık kullanılan ajan heparindir. Verilen heparinin etkinliğinin aktiflenmiş pıhtılaşma süresi (ACT) gibi kantitatif olarak gösterilebilmesi gereklidir. KPB için 400 sn'nin üzerindeki bir ACT düzeyi heparinin yeterli antikoagülan etki oluşturduğunu gösterir. ACT'yi 400 sn'nin üzerine çıkarmak için 3-4 mg/kg heparin dozu genellikle yeterlidir. Heparinin bu dozda verilmesine rağmen ACT'nin, bu değer altında olması "heparin direnci" olasılığını akla getirir.¹ Heparin direnci mekanizması tam olarak anlaşılmamış bir fenomen olarak karşımıza çıkmaktadır.

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

OLGU

On yıldır hipertansiyonu olan 70 kg ağırlığında ve 57 yaşında olan erkek olgunun, 9 yıl ve 16 gün önce olmak üzere iki kez geçirdiği MI dışında bir özelliği yoktu. İkinci MI sonrası 10 gün süresince aldığı heparin, operasyondan bir hafta önce kesildi. Dörtlü bypass planlanan olgunun, operasyondan bir gün önceki PT 16.6 sn, APTT 25.3 sn ve trombosit sayısı 167.000 /mm³ idi.

Farmakolojik premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınan olguya maske ile 4 L/dk oksijen uygulanırken damar yolu açılıp 3 mg midazolam İV uygulandı. Arteriyel yol açıldıktan sonra lidokain, fentanil, pentotal ve vekuronyum ile anestezi induksiyonu yapıldı. Olgu ETCO₂ 35-40 mmHg olacak şekilde %50 O₂/hava ile mekanik ventilatörle ventile edildi. İdamede %0.5-1.0 izofluran ve fentanil (toplam 20 µg/kg) verildi. Sağ v. jugularis internadan üç yollu santral kateter takıldı. Bazal ACT süresi 129 sn idi.

Bypass öncesi antikoagülasyon için santral yoldan 3 mg/kg (300 Ü/kg) heparin (Liquemine®, Roche, İstanbul) uygulandı. Üç dakika sonra bakılan ACT 243 sn olduğundan üç kez tekrarlanan 1 mg/kg heparin boluslarına rağmen (toplam 6 mg/kg) ACT <400 sn olunca olguya 2 Ü TDP ve 2 mg/kg heparin verildi. ACT 328 sn çıkınca 2 mg/kg daha heparin ilave edildi. Tekrarlanan ACT değeri yine 400 sn'nin altında çıkınca 1 Ü daha TDP verildi ve heparin dozu da başka bir heparin (Nevparin®, Mustafa Nevzat, İstanbul) kullanılarak 1 mg/kg verilerek antitrombin III (AT) düzeyi tayini için kan alındı. Son ACT'si 387 sn olan olguya son olarak 3 mg/kg heparin yapılarak, KPB prime solusyonuna 1 mg/kg ilave edildi ve KPB başlatıldı (Tablo-1).

Tablo-1. KPB öncesinde verilen heparinin zamanı, miktarı, ACT süresi ve diğer işlemler.

Zaman	Heparin Miktarı (mg/kg)		ACT (sn)	Diğer
	Verilen	Toplam		
08:35	-	-	129	
09:45	3	3	243	
09:53	1	4	324	
10:02	1	5	294	
10:12	1	6	308	
10:21	-	-	-	2 Ü TDP
10:32	2	8	328	
10:41	2	10	302	
10:50	-	-	-	1 Ü TDP
11:00	1	11	387	
11:11	-	-	-	AT: %92
11:15	3+1 (Prime)	15	-	KPB başlatıldı

ACT: Aktiflenmiş pıhtılaşma süresi; TDP: Taze donmuş plazma; AT: Antitrombin III; KPB: Kardiyopulmoner bypass

KPB'nin 5. dk'sında bakılan ACT 758 sn idi. KPB süresince 15 dakikalık aralıklarla bakılan ACT değeri hiç 400 sn'nin altına düşmedi (Tablo-2). Toplam 118 dk'lık KPB sonrasında heparinin etkisi, 10 dk'da gidecek şekilde 190 mg protamin verilerek antagonize edildi. Protamin sonrası ACT süresi 134 sn olarak tespit edildi.

Olaysız devam eden operasyon sonunda olgu YB ünitesine entübe olarak çıkarıldı. YB'da 12. sa'te ekstübe edilen olgu postoperatif üçüncü gün servise alındı ve 8. gün taburcu edildi. YB'da kaldığı süre içinde toplam 620 cc drenajı olan olguya toplam 50 mg protamin verildi.

Tablo-2. KPB sırasındaki ACT süreleri ve verilen heparin miktarı

Zaman	Verilen Heparin Miktarı (mg)	ACT (sn)
5. dk	-	758
15. dk	-	701
30. dk	-	683
45. dk	-	633
60. dk	-	505
75. dk	-	738
90. dk	25	464
105. dk	25	431
115. dk	-	439

KPB: Kardiyopulmoner bypass, ACT: Aktiflenmiş pıhtılaşma süresi.

TARTIŞMA

Başarılı bir KPB için pıhtılaşmanın önlenmesi esastır. Bu amaçla olguların çoğunda ortalama 3-4 mg/kg'lık heparin yeterli olmaktadır.² Ancak küçük bir oran da olsa olguların bir kısmında bu standart doz heparin yeterli antikoagülasyon oluşturamaz. Sık görülmemele birlikte, heparin direnci olarak adlandırılan bu durum, KPB 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 yoğunluklu fakat sürekli uyarılmasının, AT eksikliği ve trombosit faktör-4 (TF-4) serbestleşmesi yoluyla heparin direncine yol açabileceği belirtilmektedir.^{2,3} 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.⁵ Dietrich ve ark⁷ ile Cloyd ve ark⁸ operasyon öncesi heparin kullanan olgularda heparine olan duyarlılığın azaldığını ve dolayısı ile de heparin tüketiminin arttığını ifade etmektedir. 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.^{3,4,6} Buna karşın Nicholson ve ark,⁹ AT düzeyi ile ACT arasında çok zayıf bir ilişki olabileceğini belirtmiştir. Heparin infüzyonu verdikleri ve vermedikleri iki grubun AT ve ACT süresini kıyasladıkları çalışmada ACT'nin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu zamanda AT değerleri farklı değilken, AT düzeyinin anlamlı farklı olduğu zamanda ACT değerleri benzer çıktığını bildirmektedir. Dietrich ve ark,⁷ operasyon öncesi heparin kullanan olgularla kullanmayan kontrol grubu arasında AT düzeyi açısından bir fark saptamalarına 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 (>600 Ü/kg) nedeniyle AT eksikliği olabileceğini düşünerek olguya TDP verdik. Ancak 2 Ü TDP vermemize karşın ACT düşük kaldı. TDP verilmesinin ardından baktığımız AT düzeyi normal olmasına rağmen (%92, normal değeri %80-120) ACT'nin 400 sn'nin altında kalması (ACT: 387), Nicholson ve ark'nın çalışmasını destekler nitelikteydi.

Preoperatif heparin kullanılan olgulardaki, AT düzeyi azalmasına karşın, faktör VIII aktivitesi artmaktadır. Bu durum ise pıhtılaşmaya eğilimi artırmaktadır.^{2,5} Ancak biz faktör VIII aktivitesini ölçmedik.

Heparin Direnci (Olgu Sunumu)

Heparine kullanımına bağlı iki tip trombositopeni tanımlanmaktadır.² 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 kullanımı sonucu oluşan heparin bağımlı trombosit agrege edici bir antikor nedeniyle gelişir (2,10). Bu olguların %50'sinde tromboembolizm görülür ve trombosit sayısı azalmıştır (<100.000/mm³).³ Bu olguların yaklaşık %38' inde heparin direnci görülmektedir.² Bu olay, muhtemelen artmış trombosit yıkımına bağlı TF-4 düzeyindeki artıştan kaynaklanmaktadır.³ Bizim olgumuzda, operasyondan önce bakılan trombosit değerinin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiş (167.000/mm³), bu durum intraoperatif dönemde (heparin sonrasında 148.000/mm³) ve postoperatif dönemde (136.000/mm³) de böyle kalmıştır. Ayrıca heparin tedavisinin 15 gün önce başlamasına karşın preoperatif dönemde bakılan trombosit sayısının normal olmasının bizi bu tanıdan uzaklaştırdığını düşünüyoruz. Benzer şekilde Dietrich ve ark⁷ da artmış heparin ihtiyacı ile heparine bağlı trombositopeni arasında bir ilişki saptayamamıştır.

Sonuç olarak, operasyondan önce heparin kullanan olgularda istenilen antikoagülasyon düzeyini elde etmek için standard heparin dozu yeterli olmayabilir. Bu nedenle, bu olgularda KPB'a geçişi geciktirmemek için antikoagülasyona daha erken ve daha yüksek

dozla başlanmalıdır. Ayrıca heparin direncinin mekanizması karmaşıktır ve muhtemelen birkaç olay aynı anda etkili olmaktadır. Bu durumu sadece preoperatif heparin infüzyonu kullanımı ile veya AT düzeyindeki bir azalma ile açıklamanın yetersiz olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Anderson JAM, Saenko EL. Heparin resistance. Br J Anaesth 2002; 88: 467-9.
2. Esposito RA, Cullford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85: 346-53.
3. Anderson EF. Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1986; 64: 504-7.
4. Tuna N. Kardiyopulmoner bypass. In: Dönmez A, ed. Kalp Cerrahisinde Anestezi. Ankara: Güneş kitabevi 2002: 289-90.
5. 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: 1211-6.
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.
7. 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: 505-14.
8. 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: 535-8.
9. Nicholson SC, Keeling DM, Sinclair ME, Evans RD. Heparin pretreatment does not alter heparin requirements during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 2001; 87: 844-7.
10. Torgay A. Preoperatif değerlendirme. In: Dönmez A, ed. Kalp Cerrahisinde Anestezi. Ankara: Güneş kitabevi 2002: 6.

Yazışma Adresi:

Dr. Hüseyin İlksen TOPRAK
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 44069 Malatya
Tel : 422 341 0665- 3106
E-posta : hilksen@inonu.edu.tr