

KARDİYAK CERRAHİDE PROTAMİN KULLANIMI VE ADVERS ETKİLER

Mehmet TERCAN¹

GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) gerektiren kardiyak cerrahilerde anestezi yönetiminin kilit bileşenlerinden biri de kan pıhtılaşmasının yönetimidir. Çünkü KPB sırasında uygulanan tam sistemik antikoagülasyonun KPB'den ayrılırken tersine çevrilmesi gerekir. Pıhtılaşmayı etkileyen önemli faktörler arasında ekstrakorporeal devrenin priming solüsyonla doldurulmasına bağlı hemodilüsyon, fibrinoliz, trombosit disfonksiyonu, pıhtılaşma faktörü tüketimi ve KPB sırasında oluşan sistemik hipotermi yanısıra kalp ve büyük damarları içeren cerrahi sırasında oluşan kan kaybı yer alır (1,2). Bu bölümde, kardiyak cerrahide antikoagülasyonun tersine çevrilmesi için kullanılan protaminin advers etkileri olgu sunumuyla beraber ele alınacaktır.

OLGU SUNUMU

Göğüs ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran 63 yaşında erkek hastaya akut inferior myokard infarktüsü tanısı konuluyor. Özgeçmişinde uzun süreli sigara kullanımı ve aralıklı alevlenen psöriazis mevcut olan hastanın ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40 olarak tespit ediliyor. Sonrasında hasta primer perkutan girişime alınıp sağ koroner arter stent ile açılarak normal akım sağlanıyor. Sol ön inen arter ve cir-

cumflex arter lezyonları da olan hastaya koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi öneriliyor. Operasyon hastane içi planlansa da hasta bu süreçte operasyonu kabul etmediğinden medikal tedavisi düzenlenerek taburcu ediliyor.

Yaklaşık iki ay sonra hastanemize tekrar başvuran hasta operasyon hazırlığı için kalp ve damar cerrahisi servisine yatırıldı. Preoperatif rutin kan tetkiklerinde özellik tesbit edilmedi. Yapılan karotis doppler ultrasonografide internal carotid arter proksimalinde %30 darlık, tespit edildi. Hasta anesteziyoloji konsültasyonu sonrasında ASA 3 ile operasyona alındı. Operasyon öncesi hastanın elektrokardiyografik monitorizasyonu ve sedatize edildikten sonra sol radial arter kanülasyonu ile invazif tansiyon arteriyel (TA) monitorizasyonu sağlandı. Genel anestezi ve entübasyon sonrasında sağ juguler ven kataterizasyonu yapıldı. Hasta cerrahi olarak örtüldükten sonra median sternotomi sonrası mediastene ulaşıldı sol internal torasik arter ve safen ven greftler hazırlandı. Başlangıç aktive koagülasyon zamanı (ACT) 130 olan 71 kg ağırlığındaki hastaya 25 000 İÜ heparin enjeksiyonu sonrası ACT 500 IU üstünde olması üzerine aorta two stage venöz kanülasyon ile KPB'a girilerek aortosafen-diagonal, aortosafen-sağ koroner arter, sol internal torasik arter-sol ön inen arter olarak üç damar anastomozu yapıldı. Kros-klemp alındıktan sonra kalp spontan olarak çalıştı ve

¹ Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TERCAN, SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. mehmet.tercan@sbu.edu.tr

İlaç prospektüs bilgisinde protamin kullanımı sonrası ciddi sistemik hipertansiyon olabileceği belirtilmiş olsa da literatür taramalarımızda bununla ilgili makaleye rastlamadık. Klinik uygulamalarda protamin uygulamasına bağlı pulmoner arterial sistemde hipertansiyon bilinen bir durum olmakla birlikte sistemik arterial hipertansiyon sık rastlanan bir durum değildir. Kardiyak cerrahide heparinin oluşturduğu antikoagülasyonu tersine çevirirken protamin kullanımında bu advers etkinin de akılda olmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011; 113:1319.
2. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:S1821.
3. Wahba A, Milojevic M, Boer C, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 57:210.
4. Welsby IJ, Newman MF, Phillips-Bute B, et al. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2005; 102:308.
5. Wakefield TW, Hantler CB, Wroblewski SK, et al. Effects of differing rates of protamine reversal of heparin anticoagulation. *Surgery* 1996; 119:123.
6. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, et al. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology* 1999; 91:1122.
7. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines-Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* 2018; 126:413.
8. Abuelkasem E, Mazzeffi MA, Henderson RA, et al. Clinical Impact of Protamine Titration-Based Heparin Neutralization in Patients Undergoing Coronary Bypass Grafting Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33:2153.
9. Guo Y, Tang J, Du L, et al. Protamine dosage based on two titrations reduces blood loss after valve replacement surgery: a prospective, double-blinded, randomized study. *Can J Cardiol* 2012; 28:547.
10. Vonk AB, Veerhoek D, van den Brom CE, et al. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:235.
11. Koster A, Börgermann J, Gummert J, et al. 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; 20:290.
12. Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: a meta-analysis. *Neth J Med* 2013; 71:123.
13. Levy JH, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg* 2008;106:392-403.
14. Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactic reactions due to protamine sulphate. A systematic literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103:192-196.
15. Whitman G, Martel D, Weiss M, et al. Reversal of protamine-induced catastrophic pulmonary vasoconstriction by prostaglandin E1. *Ann Thorac Surg* 1990;50(2):303-5.
16. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, et al. Risk factor for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. *Am J Coll Cardiol* 1998;32(7):1916-22.
17. Ghannam M, Chugh A, Dillon P, et al. Protamine to expedite vascular hemostasis after catheter ablation of atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2018;23:1642-1647.
18. Pevni D, Gurevich J, Frolkis I, et al. Protamine induces vasorelaxation of human internal thoracic artery by endothelial NO-synthase pathway. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):2050-3.
19. Shapira N, Schaff HV, Piehler JM, et al. Cardiovascular effects of protamine sulfate in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84(4):505-14.
20. Friedman M, Johnson RG, Wang SY, et al. Pulmonary microvascular responses to protamine and histamine. Effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(6):1092-9.
21. Murase K, Naruse K, Kimura A, et al. Protamine augments stretch induced calcium increase in vascular endothelium. *Br J Pharmacol* 2001;134(7):1403-10
22. Orescanin-Dusic Z, Milovanovic S, Radojicic R, et al. Effects of protamine sulphate on spontaneous and calcium-induced contractile activity in the rat uterus are potassium channels-mediated. *Gen Physiol Biophys* 2009;28(Spec No):143-8
23. Gurses KM, Kocyigit D, Yalcin MU, et al. Safety and efficacy outcomes of protamine administration for heparin reversal following cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;43(2):161-7
24. Bakchoul T, Zöllner H, Amiral J, et al. Anti-protamine-heparin antibodies: Incidence, clinical relevance, and pathogenesis. *Blood* 2013;121(15):2821-7
25. Panzer S, Schiferer A, Steinlechner B, et al. Serological features of antibodies to protamine inducing thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):249-55
26. Ocal A, Kiris I, Erdinc M, et al. Efficiency of prostacyclin in the treatment of protamine-mediated right ventricular failure and acute pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med* 2005;207(1):51-8
27. Messina A, Davies DJ, Ryan GB. Protamine sulphate-induced proteinuria: the roles of glomerular injury and depletion of polyanion. *J Pathol* 1989;158(2):147-56
28. Sheno, RA, Kalathottukaren, MT, Travers, RJ, et al. Affinity-based design of a synthetic universal reversal agent for heparin anticoagulants. *Sci Transl Med* 2014;6(260):260ra150