

## TROMBOZ VE ANTİKOAGULAN TEDAVİ

Dr. Özden VURAL(x)

### Ö Z E T :

*Son literatürün ışığı altında, hemostasis, pıhtı ve tromboz takımı yapıldı, pıhtı ve tromboz arasındaki ayrıcalıklar gözden geçirildi. Bundan ayrı olarak, antikoagulan tedavi yöntemi bu tedavinin komplikasyonları münakaşa edildi.*

### G İ R İ Ş

Bir damar kesisini izleyen pıhtılaşma olayı, vücuttan fazla kan kaybını önleyen bir koruyucu mekanizma olarak düşünülebilir. Kesiyi izleyen pıhtılaşma, erken hemostaz dönemini müteakip kesi yüzeyiyle temasa geçip aktive olan intrinsek pıhtılaşma mekanizması veya doku trombolastinin açığa çıkması ile gelişen ekstrinsek pıhtılaşma mekanizması ile gelişen ekstrinsek pıhtılaşma mekanizması veya bu iki mekanizmanın birlikte çalışması ile oluşur. Buna karşı kan damar içinde normal koşullarda pıhtılaşmaz. Bu durum, damar duvarının normal koşullarda negatif yüklü olması nedeni ile meydana gelmektedir. Trombositlerin ve daha az önemli olmakta beraber kanın diğer şekilli elemanlarının da negatif elektrik yüklü olmaları

kanın normal durumda pıhtılaşmasını önlemektedir. (1) Damar duvarı mekanik bir travmaya maruz kaldığında, elektrik yüklü pozitif yüke dönüşmekte trombositler ve diğer şekilli elemanlar damara yapışma olasılığını kazanmaktadır (1).

Mekanik travmadan ayrı olarak elektrik, farmakolojik uyarılar, hipoksi de damarda elektrostatik değişmeler meydana getirerek hemostaz olayının başlamasına neden olmaktadır (2,3).

Tromboz eğilimi ve tromboz ile seyreden hastalıkları bunlarda uygulanacak tedavi yöntemini anlatmadan önce tromboz ve trombozla pıhtı arasındaki ayrıcalıklara değinmek istiyoruz.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıklar doçenti.

Trombozun ana yapısı, ilk kez 19. asrın ünlü patalogları tarafından tanımlanmıştır (4). Onlar, trombozun canlı organizmada, dolaşan kanda meydana geldiğini bu nedenle statik kanda tüpte meydana gelen kan pıhtısından ayrıcalığı olduğunu önermişlerdir. Zahn Eberth (6)., Bizzozero (7) trombusun fibrin içinde dağılmış trombosit ve lokositlerden meydana geldiğini saptamışlardır. Eritrositlerin trombus gelişmesinde önemli olmadığını, bu nedenle oluşumun solgun renkte olduğunu ilk kez ortaya atmışlardır. Bundan farklı olarak kan pıhtısı fibrin içinde dağılmış eritrosit, lökositler ve trombositlerden meydana gelir.

Klinikte trombus, trombusa eğilimle seyreden myokard infarktüsü akut koroner yetmezliği, arteriel tromboz, arterioskleroz, tromboflebitis, flebotromboz, pulmoner emboli gibi hastalıklarda değişik tedavi yöntemlerinden faydalanılır. Bunların başlıcaları:

1. Trombosit agregasyon ve tedavisini azaltan ilaçlar,
2. Fibrin formasyonu önleyen ilaçlar.
3. Fibrini ortadan kaldırmağa yönelik ilaçlar.

Biz bu yazıda , fibrin formasyonunu önleyen ilaçları anlatacağız . Diğer iki grup tedavi yöntemi , yazımızın kapsamına girememektedir.

Klinikte fibrin formasyonunu önlemeye yönelik tedavi yöntemi anti-koagülan tedavi olarak isimlendirilmektedir. Bu grupta kullanılan ilaçlar (1 Heparin , 2 Coumarin ve phenindion) grubu ilaçlardır.

Heparin: İlk kez 1916 yılında Mac Lean tarafından sefalın tromboplastini elde etmek için yapılan bir çalışma tasadüfi olarak elde edilmiştir.

Howell ve Holt heparini hayvanlara verdiklerinde hayvanın pıhtılaşma zamanının uzadığını saptamışlardır. Araştırmacılar, heparinin 3 özelliği nedeni ile bu duruma neden olduğunu önermişlerdir (9).

1. Heparin vasıtası ile kanda bulunan proantitrombinin antitrombine dönüşümü aktive edilmektedir.

2. Protrombinin trombine dönüşümünü engellemektedir.

3. Heparinin etkisi tromboplastinle nötralize edilmektedir.

Mac Lean, Howell ve Holt'un orjinal çalışmalarından bu yana, heparini saf halde elde etmek, kimyasal yapısını saptamak, insan vücudunda meydana geliş yerini araştırmak, trombozlu, tromboza eğilimli hastalarda tedavi yöntemini saptamak için çalışmalar yapılmıştır.

Heparinin vücutta dağılımı hakkında ilk çalışmalar, Charlas ve Soott tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar, heparinin karaciğer, akciğer ve kaslarda yüksek miktarda bulunduğunu göstermişlerdir(10). Holmgren ve Wilander heparinin dokularda bulunan mast hücrelerinin metakromatik granüllerinde yapıldığını saptamışlardır (11).

Heparinin tarif edilmesi bir elli seneyi geçmiş olmasına rağmen kesin kimyasal formülünü açıklamak imkânı olmamıştır. Jorpes, heparinin heksuronik asit, hekzozamin, bir N. asetil grubu ve ester sulfatlarından meydana geldiğini ilk kez zan-

nedildiği gibi bir fosfatid değil kondroitin sülfirik asite benzer bir birleşik olduğunu saptamışlardır (12).

Bu konuda yapılan çalışmalar daha sonra heparinin etki mekanizmasını araştırmaya yönelmiştir. Başlangıçta, Howell ve Holt heparini kana ilave ettiklerinde kanın protrombin dönüşümünü engellediğini saptamıştır. Bu nedenle heparinin antiprotrombin olduğunu düşünmüşlerdir. Bu gözlem, bu günde değerini korumaktadır. Ayrıca, Mellanby heparinin trombin fibrojen reaksiyonunu inhibe ettiğini (13) Quick, inhibisyonun meydana gelmesi için plasmada bulunan bir heparin komponentinin gerekli olduğunu bildirmiştir (14). Daha sonra, heparin hücrelerde kofaktörü ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir (15). Snelman ve arkadaşlarına göre kofaktör bir lipoproteindir. Heparin kofaktörü ile birlikte bulunduğu zaman trombin fibrinojen reaksiyonunu önlediği gibi protrombinden trombin meydana gelişini de engellemektedir (15). Lyttleton'un daha sonra Abildgaard tarafından doğrulanan çalışmasına göre heparin kofaktörü antitrombin 111 dür.

Heparin kofaktörü ile birlikte aktif faktör 10'un kuvvetli bir inhibitördür! (18).

Bundan başka olarak, kanda bulunan heparini kanın şilomikronlardan temizlenmesinde önemli etkisi olan plazma lipazını da aktive eder (19). Heparinin bu etkisi in vivo olarak meydana gelmektedir.

Heparinin Tedavide kullanış amacı daha önce anlatıldığı gibi, heparin kuvvetli bir antitrombindir. Kanda yeterli konsantrasyonda bulunduğu

zaman, pıhtılaşma mekanizmasını inhibe eder, trombositler agrege olmaz. İntrensek tromboplastin meydana gelmez. Protrombin trombine dönüşmez. Fibrin teşkil edilmez, Heparin bu özellikleri nedeni ile tromboza, tromboz eğilimine karşı tedavi amacı ile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca paradoksal olarak bazı kanama vak'alarında da kullanılmaktadır (20). Heparin fibrinolitik aktivatörler üzerine inhibe edici bir etki yaptığından (21) hiperfibrinoliz vak'alarında yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Şiddetli hemoliz vak'alarında eritrositlerden eritrositirin açığa çıkmasının, trombin husulüne neder oluşu dolayısıyla, kullanıma endikasyonu vardır (22).

#### *Tedavide Heparinin Kullanılma Metodları:*

**Kontinü İntiravenöz İnfüzyon:** Devamlı intravenöz heparin kullanımı için 45000- 60000'ü heparin 500ml% 5 glukoz veya tuz solüsyonuna konur. İnfüzyon, dakikada 20-25 damla gidecek şekilde ayarlanır. Bir litre, 24 saat içinde tamamlanır. Bu metodu takip için her iki saatte bir pıhtılaşma zamanı tayin edilir. Kontrol değerinin 2-3 misline çıkacak şekilde ayarlanır. Heparinin etki süresi normalde 3-4 saattir Arteriosklerotik şahıslarda bu müddet antiheparinin faktörlerin ve diğer etkilerin nedeni ile yarım saatte inmektedir (23). Aynı faktörlerin etkisi ile heparin tedavisinde başlangıçta bir dirençte karşılaşmaktadır. İnfüzyon şeklinde verilen heparinle kanda devamlı bir anti-koagüan seviyesi meydana gelmekte, çok kez bu direnç yıkılmaktadır. Depolanma yeteneği olan heparinin bu özelliği nedeni ile daha sonra yapılan intermitten tedavi ile verilen ilacın

etkisi ortadan kalktığı zaman depolanın kana verilen heparin ile bir müddet için, yeterli antikoagülan seviye muhafaza edilmektedir.

**İntermittent İ.V. İnjesiyon:** Her dört saatte bir 10000 ünite (100) mg heparin damar içine verilir. Bu yolla etki 3-4 saat sürer.

**Adale içine enjesiyon:** Antikoagülan etkisine inanılmaması, enjesiyon yerinde hematomlar meydana gelmesi bu metodun kullanılmamasına neden olmaktadır.

**Heparinin Yan etkileri:** Heparinin kanamadan ayrı yan etkileri: Heparinle meydana gelen aşırı duyarlık reaksiyonları seyrek görülmesine karşın bazı kez çok şiddetli olabilir, ölümler bildirilmiştir. Allerjik reaksiyon hikayesi olan bir hastada, heparin tedavisine girişmeden, önce 1000 Ü heparinle yapılan test yapma hastayı heparin allerjisinden korumak yönünden faydalı olmaktadır. Heparin tedavisinden 3-4 ay sonra gelişen alopesi vak'aları bildirilmiştir.

**Heparin Nötralizasyonu:** Heparini acil olarak nötralize etmek gerektiğinde, damar içine protamin sulfat verilir. Genellikle, nötralize edilmek istenen her 100 Ü heparin için 1-1,5 gr. Protamin sulfat yeterlidir. Heparinnötralizasyonu genellikle heparinle meydana gelen kanamalarda kullanılırsa da özellikle çok kanlı ameliyatlardan önce de kullanılır.

**Heparinin Klinik Kullanımı:** 1.Oral antikoagülan tedavi ile birlikte; Coumarin etkisi, 48 saat sonra başlayacağı için, antikoagülan tedaviye heparin coumarin kombinasyonu şeklinde baş-

lanır. 48 saat sonra heparin tedavisine son verilir, oral antikoagülanlarla tedaviye devam edilir.

2. Akut perifer arter tıkanması vak'alarında,
3. Hemodiyaliz esnasında ve açık kalb ameliyatlarında,
4. İntravasküler koagülasyon gelişmiş vak'larda,

#### Oral Antikoagülan İlaçlar :

4- Hydroxycoumarin veya 1:3 indandiana türevleri dir. Coumarin ve fenindion grubu ilaçlar alındıktan sonra, 36-48 saat içinde, protrombinin ve protrombinin trombine dönüşümü için ekstresek pıhtılaşmada gerekli VII ve X intrensek pıhtılaşmada gerekli IX ve X faktörlerin sentezini inhibe ederler. Oral antikoagülanların bu etkileri bu ilaçların vücutta bulunan vitamin K ile yer değiştirmeleri sonucu meydana gelir. Bu olayın sonucu, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi vitamin K'nın etkili olduğu yerde durdurulur. Oral antikoagülan alındığı zaman VII. faktör ortamda en çabuk (6 saat), II. Faktör (protrombin en yavaş (60 saat) te kaybolur. Pıhtılaşma faktörlerinin dolaylı kaybolma hızı, faktörlerin yapılarından başka, birşeyin metabolizması ile ilgilidir. Örneğin; hipotiroidizmde bu süre uzarken hipertiroidizmde kısılır (3). 1969 da Hemker, oral antikoagülan kullananların ilgili bir pıhtılaşma fenomeni tanımlamışlardır. PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonis(e) ismi verilen bu fenomen oral antikoagülan kullanan şahısların kanında saptanan faktör X inhibitörüdür(24).

## Oral Antikoagülan Tedavisi:

1.3 indandione türevi grubu ilaçlara karşı bazı kez ölümlü sonuçlanan hasasiyet reaksiyonlarının görülmesi nedeni ile bu ilaçların kullanım sahası azalmıştır. Buna karşı coumarin grubu ilaçlarla bu tip reaksiyon hemen hiç görülmemiştir. Sensitivite reaksiyonları özellikle pnenindione grubu ilaçlarla meydana gelir. İlaça başladıktan bir kaç günle 6 hafta arasında en fazla 3-4 hafta içinde görülür. Bu reaksiyonlar, cild döküntüleri diyare, ülseratif kolit, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, hepatitis ve nefropati tipinde olabilir. Emniyetli ve etkili bir antikoagülan tedavinin bu konuya eğilmiş bu konuda bilgisi, tecrübesi olan bir hekim tarafından yapılması gereklidir. Böyle bir hekimin coumarin grubu ilaçların phenindione grubu ilaçların üstün tutması doğaldır. Warfarin sodium'un etki süresi phenindione grubu ilaçlara benzemekle beraber, miktarı phenindione grup ilaçların hemen, hemen onda biridir.

Oral antikoagülan tedavi esnasında kanamalar sıklıkla meydana gelmektedir. İlacın etkin dozunun kanama meydana getirme dozuna çok yakın olması bu duruma neden olmaktadır. Kanamalar; mikroskopik hematüri, epistaksis, rektal kanama, konjontivaaltı kanaması, ekimoz, peteşi şeklinde olduğu gibi makroskopik hematüri, hemoptizi, hematemez, melana, veya merkez sinir sistem kanaması şeklinde olabilir. Kanama meydana getirici etkisi yönünden coumarin grubu ilaçlarla phenindione grubu ilaçlar arasında bir fark bulunmamıştır.

**Kanama Riskini Artıran Faktörler:** Yaş, bu konuda önemli görül-

mektedir. Kanamalara 70-80 yaş arasındaki grupta 30-40 yaş arasındaki gruptan iki kez daha sıklıkla rastlanmaktadır. Hastanın genel durumunun da kanama insidansı üzerinde etkisi var görülmektedir. Genel Durumu bozuk hastalarda kanama olasılığı fazladır. Oral antikoagülan ilaçlarla birlikte bazı ilaçların kullanımı da kanama olasılığını artırmaktadır. Salisilatlar-cincophen (25) phenothiazin, pnenilbutazone, phenyramidol, thyroxine, clofibrat (26), norethandione, methandrosterolone ve benziodarone (27) bu ilaçların başlıcalarıdır.

**Gebelik, Lakta syon ve Menstruasyon:** Gebelik esnasında oral antikoagülanların kullanımı fetüste öldürücü kanamalara neden olabilmektedir. Gebelik seyrinde antikoagülan tedavi zorunluluğu varsa heparin kullanılmalıdır. Oral antikoagülan tedavi gebeliği takip eden dönemde zorunlu olarak verilecekse annenin süt vermesine engel olur. Çünkü bu ilaçlar sütle de atılırlar. Menstruasyon esnasında bu ilaçları kullanmanın bir sakıncası yoktur.

**Oral Antikoagülan İlaçların Etkisini Azaltan Durumlar :** Bir çok hipnotikler ve sedatifler oral antikoagülan ilaçlarla elde edilmek istenen etkiyi engellemektedir. Diüretikler, cholestyramine, östrojenler, oral kontraseptifler de aynı sonucu meydana getirirler (27).

**Antikoagülan Tedavisinin Kontrendikasyonları:** Hasta tedaviyi dikkatle izleyecek kültür düzeyinde değilse, kronik alkolikse, gebe ise, salisilat tedavisini kesin olarak gerektiren bir hastalığı varsa, antikoagülan tedavi yapılmaz, kesin olarak kontraindikedir.

Ayrıca, peptik ülseri, hiatus hernisi, karaciğer hastalığı, malabsorbsiyonu olanlar, hipertansiyonu, retinopatisi subakut bakteriel en dokardit olanlar kan üre seviyesi 60 mg/100 ml yi geçen

vak'alarda daha önce merkez sinir sistemi kanaması geçirenlerde, akut hemorajik diatez tanısı veya hikayesi olanlarda antikoagülan tedavi yapılmamalıdır.

## S U M M A R Y :

### Thrombosis and Anticoagulant Therapy.

The subject of hemostasis, coagulum and thrombosis have been reviewed and the differences between coagulum and thrombosis were explained under the currently related literature. The

principles of treatment of the conditions complicated with thrombosis have been presented briefly and main contraindications of anticoagulant therapy were discussed.

## K A Y N A K L R

1. Mac Farlane : R.G.: Haemostasis, Human Blood Coagulation, Haemostasis and thrombosis ed. by Biggs R. Blackwell Scientific publications. Oxford 1972 P. 21
2. Hugues, J. Accolement des plaquettes aux structures conjonctives perivaseulaire, Thromb Diath. Haemorrh. 8: 241 1962.
3. Baumgardner, H.P., Handernschild, C. Adhesion of platelets to subendothelium. Annals of the New York Academy of Sciences 201-22, 1972.
4. Schimmelbusch: J.R. Hampton, J.R. Miechdl J.R. A.: Human Blood Coagulation ed. Blackwell Scientific Publications Oxford 1972 P. 477
5. Zahn, F.W.: Untersuchungen über Thrombose, Bildung der Thromben. Virchow's Archiv für pathologische und physiologie und für klinische medizin 62, 81.
6. Eberth, J.C. Experimentelle untersuchungen über thrombose. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie Und physiologie und für klinisch mediz'in 103, 39. 1866.
7. Bizzozero, I. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und für klinisch. Medizin 90, 261. 1882
8. Mac lean, J., The thromblastic action of cephalin. America Journal of physiology 41, 250. 1916.
9. Howell, W.H. and Holt, E. Two new factors in blood coagulation heparin and proantithrombin, Am. J. physiol. 47, 328, 1918.
10. Mellanby, J. Heparin and blood coagulation proceeding of the Royal Society of London B. 116, 1, Charles, A.F. and Soott, D.A.: Studies on heparin. 1. the preparation of heparin: Heparini in various tissue. (1835)

11. Holmgren, H. and Wilander, O.: Beitrag zur Kenntnis der chemie und funktion der Ehrlich-schen Mastzellen, *Ztschr. mikrosk. Anat. Forsch.*, 42, 242, 1937.
12. Jorpes, E.: The chemistry of heparin. *Biochem. J.*, 29, 1816, 1935
13. Mellanby J. the coagulation of blood. *Journal of physiology.* 38. 28, 44. 441, 1935,
14. Quick A.J.: The normal antithrombin of the blood and its relation to heparin *American Journal of physiology* 123, 712, 1938.
15. Snellman O. Sylvan, B.: Analysis of the heparin-lipoprotein complex including the identification of a heparin complement obtained from extracts of tissue mast cells *Biochimica et biophysica acta* 7,98,195.
16. Lyttleton, J.W.: The antithrombin activity of human plasma. *Biochemic Journal* 58, 8, 1954.
17. Abilgaard, U.: Binding of thrombin to antithrombin III. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 24.23, 1969.
18. Biggs, R., Akman, N., Haddon, M.E.: IAH and antifactor *British Journal of Hematology*, 19: 283., 19.
19. Robinson, D.S. Franch, J.E.: The role of albumin in the interaction of chyle and plasma in the rat. *Quarterly Journal of Experimental physiology.* 38: 233, 1953.
20. Johansson, S.A.: Studies on blood coagulation factors in a case of liver cirrhosis. Remission of the hemorrhagic tendency on treatment with heparin *Acta. med. Scand.* 175: 177, 18964.
21. Nilsson, I.M.: Bielawiec, M. and Björkman, S.E.: The effect of heparin on fibrinolytic and plasmin *Scand. J. Hematol.*, 1, 75, 1964.
22. Hartman, M.M.: Reversal of serologic reactivity by heparin. Therapeutic Implications. *Ann. Allergy* 22: 313, 1964.
23. Loeliger, E.A., Hemseu, A-A double-blind trial of long term anticoagulant treatment after myocardial infarction *Acta medica Scandinavica* 182: 549, 1967.
24. Hemker, H.C. : The thrombotest and its diagnostic significance in human blood coagulation (eds Hemker, H.C.)p: 365, 1969.
25. Fornum, S.: Cincophen and acetylsalicylic acid in anticoagulant treatment *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 6, 91, 1954.
26. Aßgeler, P.M., O'Reilly, R.A.: Potentiation of anticoagulant effect of Warfarin by phenylbutazone: *New England Journal of Medicine* 276, 496, 1967.
27. O'Reilly, R.A.: Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man, *Pharmacological reviews* 22, 35, 1970