

ANTİKOAGÜLANLAR ve ANTİKOAGÜLANLA TEDAVİ

Dr. Nadire Güresin

Vasküler yatakta mevcut bir trombüsün genişlemesi veya yeni trombüslerin teşekkülünü önlemek maksadı ile kullanılan, pıhtılaşma mekanizmasını engelleyen ilaçlara antikoagülan denilir.

Antikoagülan tedavinin başlıca endikasyonları şunlardır :

1. Akciğer embolisi,
2. Myokart enfarktüsü veya ağır angina pectoris (Status anginosus)
3. Venöz tromboz (Thrombophylebitis - Phlebothrombosis)
4. Serebral emboli ve trombüsler
5. Kardiyovasküler cerrahi (Açık kalb cerrahisinde heparinize etmek)
6. Atrial fibrilasyonla birlikte olan ve tekrarlayan embolilere sebep olmuş bulunan valvülopatiler,
7. Ekstremitelerin geniş travmatik lezyon ve donukları,
8. Şoklar (Tromboz teşekkülünü önlemek için),

Antikoagülanların kontraendikasyonları ise şunlardır :

1. Aktif kanama (Herhangi bir sebeple ve herhangi bir yerden)
2. Gastrointestinal sistemdeki ülseratif lezyonlar (Bilhassa peptik ulkuslar),
3. Kan diskraziası (hemorajik diatez),
4. Karaciğer yetmezliği,
5. Protrombin zamanı ölçülememesi (Oral antikoagülanlar için),

Antikoagülanlar iki büyük gruba ayrılırlar: Heparin ve Oral antikoagülanlar.

Heparin

Heparin, bağ dokusunun (doku Mast hücreleri) adı verilen ve vasküler sistem ile yakın ilişki halinde bulunan bir grup hücreler tarafından (doku bazofilleri) salgılanan, asit reaksiyonlu bir mukopolisakkarindir. 40 - 50 kadar uronik asit ve glukozamin (Heksoza-

min) moleküllerinin alternatif ve linear istikamette birleşmesi ile meydana gelmiştir, ayrıca bol miktarda S04 iyonlarına sahiptir. Ticaretteki heparinler hayvan akciğer ve karaciğerinden elde edilmiştir. Başlıca üç şekilde hazırlanmıştır:

1. Mililitresinde 5000 ünite (veya 50 mg., 1 cc. de) heparin bulunan İV zerke mahsus ve 5 ml.lik lastik kapaklı şişeler içinde bulunan sulu solüsyonlar.

2. Mililitresinde 25000 ünite (veya 250 mg., 1 cc. de) heparin bulunan, deri altı yağ dokusu içine zerke mahsus, 2 ml.lik lastik kapaklı şişeler içinde bulunan sulu konsantre solüsyonlar (Heparin Novo - Lente gibi),

3. Polividon ve prokain ihtiva eden, İM zerke mahsus, reabsorbsiyonu geciktirilmiş, depo preparasyonları (Heparin Retard CHOAY gibi),

Reabsorbsiyonları düzensiz olan bu preparatlar, bu gün, terk edilmek üzere dir.

Heparin klinikte umumiyetle iki maksatla kullanılır :

1. Antikoagülan,
2. Antilipemik (berraklaştırıcı faktör - clearing).

Antikoagülan tesir şu mekanizma ile vuku bulur:

1. Trombin'in etkisini inhibisyona uğratar (antitrombik etki). Bu suretle pıhtılaşma zamanını uzatır.
2. Tromboplastin teşekkülünü inhibisyona uğratar. Bunu,
 - a) Faktör V (proaccelerin)
 - b) Faktör IX (P.T.C.)
 - c) Faktör XI (P.T.A.)
- d) Faktör XII (Hageman)yi inhibisyona uğratar suretiyle gerçekleştirir.
3. Son zamanlarda antienflamatuar ve antihistaminik etkisi olduğu anlaşılmıştır. Lupus erythematodes v.s de de kullanılmaktadır.

Antilipemik tesir şu mekanizma ile meydana gelir:

Heparin, lipoprotein lipaze denilen ve normal olarak dokularda (muhtemelen kapiller duvarlarında) bulunan bir enzimle birleşerek onu aktive ve mobilize eder. Bu enzim de, hazım yolundan gelerek dolaşıma karışmış olan, iri moleküllü, düşük dansiteli, bol trigliseritli şilomikronların, ve karaciğerden kana verilen iri lipoprotein moleküllerinin trigliseritlerini yağ asitlerini ve gliserine çevirmek suretiyle parçalar ve böylece büyük yağ moleküllerini küçülterek, serumu berraklaştırır (antiaterosklerotik etki).

Heparin'in klinikte kullanılışı :

Heparin sadece parenteral olarak verilirse etkilidir. Ani tesir eder, toksik değildir. Bazan allerji yapabilir. Damar zerkleri 5 dakika sonra tesirini gösterir.

I. Antikoagülan olarak,

A — İV enfüzyon, en etkili uygulama tarzıdır, fakat zor olduğundan, ancak kliniklerde ve nadir hallerde kullanılır. 400 mg. (8 cc.) normal 1 heparin, bir litre glikoz serumu içinde, 24 saat süresince, damla damla, damara verilir.

B — Diskontinü İV enjeksiyon: Heparin'in faydalı olabilmesi için, pıhtılaşma zamanının normalin iki katının altına inmemesi lâzımdır. Bir defalık enjeksiyonun etkisi 4-6 saat sürer. Bu süre doza bağlıdır. Bu sebeple, enjeksiyonlarda 4-6 saatte bir yapılır. 100 mg.lık bir enjeksiyon, 5-10 dakikada, koagülasyon zamanını 100 dakikaya kadar uzatabilir. Damarlar sağlam olmak şartıyla bunun bir zararı yoktur. İdeal uygulama şeklinde, her İv enjeksiyondan önce, pıhtılaşma zamanı tayin edilir. Bu değer, inisial değer (9 mm. çaplı tüp içinde yapılan Lee-White metodu ile tayin edilen pıhtılaşma zamanı olan 5-10 dakikadır) ikibuçuk katından çok ise, doz bir öncekinden 1/3 az, iki katından az ise 1/3 fazla olarak hesaplanır. Umumiyetle ilk gün bir iki defa pıhtılaşma zamanı tayini kâfidir. Dozaj buna göre ayarlanmalıdır. Mutad dozlar, 6 saatte bir 100 mg. veya 4 saatte bir 75 mg.dır.

C — Karın derisi altı yağ dokusu içine konsantre solüsyon zerki: Bu usül, pikürlerin daha aralıklı yapılmasını mümkün kılması ve damar bulma külfetini ortadan kaldırmış olması sebebiyle tercih ediliyor. Teknik şöyledir :

Çok ince bir iğne ile karın derisine dikey olarak girilir, enjeksiyondan sonra, alkollü pamukla deriye dokunmakla yetinilir, uğuşturulmaz. 100 mg.lık (0,4 ml) bir zerkin 8-12 saat kadar antikoagülan etki gösterdiği anlaşılmıştır. Mutad dozaj 8 saatte bir 100 mg. veya 12 saatte bir 100-150 mg.dır. Verilecek dozun tayininde, hastanın ağırlığı göz önünde tutulmalıdır. Gündüzün İV. olarak mutad heparin, gece yatarken, deri altına konsantre heparin zerki suretiyle, kombine bir usulde, uygulanabilir.

II. Antilipemik olarak,

Heparinin antilipemik etkisinin, antikoagülan etkisinden farklı olarak, daha uzun 24 - 36 saat sürdüğü ve daha küçük dozlarlada ken-

disini gösterdiği anlaşılmıştır. (Bir tüp içinde gösterilmiştir). Bu maksatla yapılan uygulamalar değişiktir. Şöyleki : Bazıları her gün, bazıları gün aşırı, bazıları da haftada iki defa 50 - 100 mg. heparini İv. veya deri altı konsantre solüsyonu olarak kullanıyorlar. Bazı müellifler gün aşırı 100 mg. konsantre heparin kullanmayı tercih ediyorlar. Bu tarz tedavinin, arteriosklerotiklerde, aralıksız olarak, bütün ömür boyunca sürdürülmesi mümkün ve hatta gereklidir. Bu tedavi sayesinde iri moleküllü aterojenik lipoproteinlerin partikülleri kandan kaybolmaktadır. Bu partiküllerin ise, eritrositlerin agregasyonuna yol açmak suretiyle myokard oksijenlenmesini bozduğu (bazan postprandial angina pectoris nöbetlerine ve EKG değişikliklerine sebep olduğu, trombositlerin yapışkanlıklarının çoğaltılarak tromboz istidadını artırdığı) hiperkoagülabiliteye sebep olduğu gösterilmiştir. Heparin tedavisi altı hafta devam edebilir.

Heparin kanamasının durdurulması için, % 1 Protamin sulfat solüsyonu serum fizyolojik içinde İV olarak verilir. Kaç mg. heparin zerk edilmişse, o kadar mg. protamin verilmelidir (yani her 10 mg. heparin için, 1 ml. protamin solüsyonu).

Uzun tesirli heparin zerkedilmişse, protamin zerkinin tekrarlanması gereklidir.

Toluidin mavisi 4 - 6 mg. kg. serum fizyolojik içinde sulandırılarak, yavaşça İV. zerkedilir. Tesiri protaminden daha yavaştır. Fakat bir çok saatler sürer.

Oral Antikoagülanlar

Coumarin ve benzeri ilaçlar :

1. Coumadin tipi, 2. İndandione tipi.

Fakat tesir mekanizmaları ve kullanılış alanları birbirinin aynıdır. Çeşitli oral antikoagülanların birbirinden başlıca farkları, alınışları ile tesirlerinin başlaması için geçen süre ve bırakılınca devam eden etki süresidir.

Oral antikoagülanların heparine üstünlükleri ağızdan verilebilmeleri ve biraz daha ucuz olmalarıdır.

Başlıca mahzurları ise, aynı doza verilen cevapların değişiklikler göstermesi ve birikme hassaları sebebiyle dozaın tesbitinde güçlüklerle karşılaşılması ve protrombin zamanının tayinin mümkün olmadığı yerlerde kullanılamamasıdır.

Oral antikoagülanların terapötik etkisi, protrombin aktivitesinin normalin % 20 - 30 unda tutulması ile elde edilir. Aktivitenin % 15 in altına düşmesi kanama tehlikesini, % 30 un üzerinde olması etkisizlik sakıncasını doğurur. % 20 - 30 arasındaki protrombin aktivitesi, normalin 2 - 2.5 katı kadar uzamış protrombin zamanına uyar. Normal Quick zamanı, eldeki tromboplastin reaktifine göre değişmek üzere, 11 - 15 saniyedir. 17 - 18 saniyeden daha uzun olması halinde reaktif elverişsizdir.

Tesir mekanizması : Oral antikoagülanlar, Faktör II (Protombin), Faktör VII (Proconvertin), Faktör IX (P.T.C.), Faktör X (Stuart) ün sentezini inhibisyona uğratar. Bunu, K vitamini ile kompetitif bir davranış gösterip, onun yerine, bu proteinlerin sentezini mümkün kılan bir fermentin bünyesine girmek suretiyle yaparlar.

Oral antikoagülan dozajının ayarlanması için en çok kullanılan metot bir safhalı Quick metodudur. Fakat bu test protrombin için spesifik değildir. Elde edilen Quick zamanı uzaması F.V veya F. VII eksikliğine de bağlı olabilir. Bunu ayırmak için başka testler vardır. Bu sebeple, bu gün bir çok kliniklerde Quick zamanı ile birlikte en az bir test daha yapılmaktadır. Bu suretle hemorajik komplikasyonlar daha azalmaktadır.

Oral antikoagülanlara bağlı kanamaların durdurulması :

Heparin ile olan kanamaların durdurulmasından daha zordur. Hemen ilaç kesilir, taze kan transfüzyonu yapılır. 50 - 200 mg. Phytionadione (tabii K vitamini, Konakion - Roche ampul, 10 mg.) yavaşça İV olarak, dakikada 10 mg. dan fazla olmayarak, doğrudan doğruya veya infüzyon halinde verilir. Gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır.

Bu sentetik K vitaminlerinden, meselâ Monadione (Synkavit - Roche) dan daha süratli tesir eder. Monadione daha hafif kanamalar için kullanılmalıdır.

Protrombin zamanı düşük fakat kanama yoksa, per os 5 - 30 mg. phytonadione verilmelidir.

Son günlerde myokard enfarktüsünde antikoagülan tedavi hakkın da fikirler ayrılmıştır. Şimdi enfarktüslü hastalar good risk (iyi gidişli), bad risk (kötü gidişli) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bad riskli vak'alar şoklu, ileri derecede yetmezliği olan, hipotansiyonlu, ektopik vuruları ve aritmisi olan hastalardır. Bunlarda mortalite % 60 civarındadır. İlk 48 saatte mortalite şoktan, sonra ise tromboembolik fenomenlerden olmaktadır. Bu bakımdan bunlarda antikoagülan tedavi yapılmalıdır. İyi gidişli vak'alarda ise mortalite düşüktür (% 3.5). Bunlara antikoagülan tedavisi yapılmaması daha uygundur.

Oral Antikoagulan preparatlar

Sınıf	Generic adı	Patent adı	Mutad inisial dozu mg.	Mutad idame dozu mg.	Azami tesirin başlangıç dozu
Coumadin	Bishydroxy coumarin	Dicumarol Tabl. A.P. 50 mg.	300 - 600	25 - 100	1.5-3
	Ethylbis-coumacetate	Tromexan Tabl. 300 mg.	1500 - 2400	600 - 900	1.2
	Cyclocoumarol	Cumopyrin	100 - 200	15 - 40	1.2
	Acenocoumarol	Sintrom	10 - 20	3 - 5	1-2
	Phenprocoumon	Marcoumar Tabl. 3 mg.	20 - 40	3 - 5	1-2
	Warfarin	Coumadin Tabl. 5 ve 10 mg.	40 - 60	5 - 10	1-2
Indandione	Phenindion	Dindevan Pindion Tabl. 50 mg.	200 - 400	50 - 100	1-2
	Diphenadione	Dipaxin	20 - 50	3 - 5	1-2
	Anisindion	Miradon	500 - 700	50 - 150	1-2

Özet

Antikoagölan ilaçların yapıları, tesir tarzları kısaca anlatıldıktan sonra, endikasyon ve kontraendikonları sıralandı. Ayrıca klinik tatbikatta dikkat edilmesi gereken hususlar belirtildi. Tedavide kullanılmakta olan oral ve parenteral ilaçların ticari preparatlarının özelliklerini bildiren bir liste eklendi.

Summary

Anticoagulant drugs and anticoagulant therapy were reviewed by the author.

LİTERATÜR

- 1 — Conn, Clohecy, Conn.: Current Diagnosis, 201, Saunders, 1966.
- 2 — Current Therapy : 134, 139, 175, 187, 571, 739, 740, Saunders, 1967.
- 3 — Friedberg., Diseases of The Heart: 691, 906, Saunders, 1966.
- 4 — Harrison., Principles of Internal Medicine.: 74, 1313, 1660, 1720, 1747, 1754, McGraw-Hill, 1970.
- 5 — Krupp, M.A., Chattan, M.J.: Current Diagnosis and Treatment, 181, Lange, 1972.