

AKUT İSKEMİK İNMEDE RASYONEL HEPARİN KULLANIMI*

M. A. TOPÇUOĞLU, O.İ. ÖZCEBE, O. SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Ankara

ÖZET

Akut iskemik inme tedavisinde antikoagülasyonun damar içinde gelişmiş olan pıhtının büyümesini engellemek ve rekürrensi azaltmak gibi önemli iki teorik yararı vardır. Kesin kanıtlara dayanmasa bile akut inme tedavisinde heparin kullanımının pratik ve ampirik yararları olduğuna inanıyoruz. Tüm tartışmalı verilere rağmen heparin en azından seçilmiş olgularda akut dönemde kullanılmalıdır. Bu makalede heparinin akut iskemik inme tedavisindeki kullanımını en son literatür bilgisi ışığında gözden geçirilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Heparin, akut iskemik inme.

USE OF HEPARIN IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A REVIEW

Anticoagulation after acute ischemic stroke has two theoretical benefits: Prevention of propagation of intravascular thrombus and reduction of the risk of recurrent embolism. Despite the absence of proven benefit, we believe that there is still practical and empiric role for anticoagulation in acute stroke. Although inconclusive findings, heparin therapy has been recommended for selected cases. In this paper, we reviewed the rationale of use of heparin in the management of acute ischemic stroke on the basis of recent literature.

Key Words: Heparin, acute ischemic stroke.

GİRİŞ

Heparin tüm dünyada akut iskemik inme tedavisi için en yaygın olarak kullanılan ilaçtır. Amerika'da nörologların %89'u inme tedavisinde heparin kullanmakta ancak heparin kullananların %59'u ilacın etkin olduğuna inanmamaktadır (1). Yine Amerika'da tüm inmelerin %22'si ilk 24 saatte antikoagüle edilmekte olup (2), hospitalizasyon esnasında heparin uygulama oranı %42'dir (3). Henüz kullanma rasyoneli tam olarak kanıtlanamamış olsa da potansiyel teorik yararları, uygulamanın pratik oluşu ve güvenilirliği, bu yaygın kullanımın nedenini oluşturmaktadır (4-10). Bu makale çok kullanılan ama o derece bilinmeyen heparinin (11) inme tedavisindeki tartışmalı konumuna biraz açıklık getirmek amacıyla, en son literatür bilgisi ışığında hazırlanmıştır. Makalede önce heparin farmakolojik olarak tanıtmakta ardından inme tedavisindeki yeri tartışılmaktadır.

Heparinin Farmakolojisi:

Yapısı:

Heparin molekül ağırlığı, antikoagülan aktivite ve farmakokinetik özellikleri açısından farklı parçalardan oluşmuş heterojen bir moleküldür. D-glukronik asit, L-iduronik asit ve D-glukozamin adlı mukopolisakaritlerin (glukozaminoglukan) glukozid (-O-) bağları ile birleşmesi ile oluşan lineer zincir şeklinde bir yapısı olup, içerdiği sülfat gruplarının fazlalığı nedeniyle anyoniktir (12,13). Ticari heparin preparatlarının molekül ağırlığı 3,000 ile 30,000 dalton arasında, ortalama 15,000 dalton olup, yaklaşık olarak 50 polisakarit içermektedir (14). Genellikle sodyum veya

aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin
AT - III	: Antitrombin - III
HMWH	: High molecular weight heparin
LMWH	: Low molecular weight heparin
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
vWR	: von Willebrand factor
DVT	: Derin ve trombozu
AMİ	: Akut myokard infarktüsü
PTE	: Pulmoner tromboembolizm

kalsiyum tuzları ile kombine edilmiş olup, sadece intravenöz uygulanımı antikoagülan etkinlik gösterebilmektedir. Bu preparatların yanı sıra insan vücudunda doğal olarak da heparin bulunmaktadır. Mast hücreleri ve bazofillerde yoğun olan bu doğal heparinin zincir uzunluğu ilaç olarak kullanılabilecek kadar uzun olup moleküler ağırlığı 100,000 dalton civarındadır (13). Heparin molekülünün yalnızca üçtebirlik kısmı antikoagülan etkinlik gösterebilmektedir. Gerek antikoagülan etkinlik, gerekse plazmadan temizlenme (klerens) esas olarak zincir uzunluğuna bağlıdır. Zincir ne kadar uzun ise plazmadan temizlenmesi de o kadar hızlıdır. Bu farklı klerens özellikleri, preparattaki düşük molekül ağırlıklı fraksiyonun zamanla plazmada akümüle olması ile sonuçlanır ki bunun klinik önemi vardır. Çünkü zamanla in vivo ve in vitro aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) farklılaşır ve etkinlik aPTT'den ziyade "anti-Faktör Xa heparin testi" ile daha çok korele olmaya başlar (12).

Etkisi:

Heparin, koagülasyonu birbirinden bağımsız üç mekanizma ile inhibe eder. Trombositler

üzerindeki etkisi de ayrıca anti-hemostatik özelliğine katkıda bulunur.

Heparinin esas etkisi anti-trombin-III (AT-III) üzerinden Faktör-II, IX, X, XI, XII ve kallikrein'i inhibe etmesidir. Heparin molekülü AT-III'ün lizin bağlayıcı bölgesine bağlanınca, AT-III'ün reaktif merkezindeki arginin, pıhtılaşma faktörlerinin aktif merkezlerinde yer alan serini daha kolay ve hızlı inhibe edebilecek üç boyutlu bir yapı kazanır (13). Heparin pentasakkarit yapıdaki kısmı ile AT-III'e bağlanmaktadır. Pentasakkarit yapı tüm heparin preparatlarının yaklaşık olarak üçtebirlik kısmını meydana getirir. "Heparin-AT-III dimerik kompleksi" faktör-X'u inhibe etmek için yeterlidir. Ancak trombinin inhibisyonu için, 13 sakkarit içeren bir kısmın daha komplekse bağlı olması gerekmektedir. Onsekiz ve daha fazla sakkarit içeren polisakkarit zincirleri ise AT-III ve pıhtılaşma faktörü ile "ternary" kompleks oluşturmakta ve yıkımı artırarak pıhtılaşma faktörünün etkisini sonlandırmaktadır. Klinik dozlarda un-fraksiyone-heparin ("High molecular weight heparin": HMWH)-AT-III kompleksi trombin (faktör-II) yanında faktör-X, XII, XI ve IX'u da inhibe ederken, fraksiyone heparin ("Low molecular weight heparin": LMWH)-AT-III kompleksi direkt bağlanması gerekmeksizin faktör-10'u inhibe eder. Heparinin preparatlarının pentasakkarit içeren kısmı yüksek afiniteli antikoagülan etkiye sahip iken, kalan kısmın antikoagülan etkinlikte pek payı yoktur. Ama supra-farmakolojik dozlarda hem düşük hem de yüksek afiniteli kısımlar heparin ko-faktör-2'yi de inhibe ederek antikoagülan etkiye katkıda bulunabilmekte ise de bunun klinik önemi yoktur. Ancak heparinin hem in vivo hem de in vitro kanıtlanmış olan antitrombotik etkisi bu düşük afiniteli kısım sayesinde olmaktadır. Bu kısım von Willebrand faktörüne (vWF) bağlanmakta ve kanama zamanının uzamasına neden olmaktadır. Heparinin endotel ve trombositler ile olan etkileşimi anti-trombotik etkisinden bağımsız olarak kanama yapıcı etkisinde rol oynamaktadır. Heparin endotel yüzeyinde anyonik yük oluşturarak mikrovasküler transit zamanını uzatmakta, endotel permeabilitesini artırmakta ve de vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir (15).

Heparinin in vitro ortamlarda prostasiklini de nötralize ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu heparinin baskın antikoagülan etkisi yanında trombusu artırıcı etkisinin de olduğunu düşündürmektedir. Heparinin nadir de olsa paradoksik trombus yaptığı ve bu etkinin daha çok trombosit aggregasyonunu artırması sonucu olduğu bulunmuştur. Heparin prostasiklini nötralize etmek suretiyle trombositlerden ADP salınımını artırmaktadır (13).

Heparin ayrıca damar duvarında negatif yük

birikimine de yol açarak üzerinde pıhtı oluşmasına engel olur. Heparin anti-trombin kompleksinin ise antiagregan etkisi olduğu bilinmektedir. Heparin ayrıca çok düşük dozlarda verildiğinde de antitrombotik etki yapmaktadır. Bu etkinin ise muhtemelen lipoprotein lipaz aktivasyonu sonucu olduğu sanılmaktadır.

Heparin Ünitesi:

1 cc sitratlanmış koyun plazmasına %1'lik kalsiyum klorür solüsyonu katıldığında bu maddenin 1 saat boyunca pıhtılaşmasına engel olan heparin miktarı 1 ünitedir. Bir mg heparin takriben 130 ünitedir. Ticari preparatlarda ise sodyum ve kalsiyum ile tuz şeklinde olduğundan 1 mg heparin yaklaşık 100-130 ünite içermektedir. Mühtazarlarda genel olarak 1 cc'de 5,000 ünite heparin bulunur.

Uygulama Yöntemleri:

Heparin intravenöz veya subkutan yolla kullanılır:

1-İntravenöz Devamlı Uygulama: Genel olarak kabul gören kullanım şekli olup hemen etki için 5,000 Ü bolus ve takiben 32,000 Ü/gün devamlı infüzyon şeklinde uygulanır. %5 Dekstroz veya tercihen serum fizyolojik ile hazırlanır ve 0.5 Ü/kg/dak hızıyla verilir. Doz ayarımın daha iyi yapılabilmesi için infüzyon pompası kullanımı önerilmektedir.

2-Subkutan Uygulama: Profilaksi amacıyla düşük doz 15,000 Ü/gün (2-3 doza bölünerek) şeklinde uygulanır. Dihidroergotamin mezilat ile kombine edilebilir. Tedavi için bu yol kullanılırsa etkinin daha geç plato yapması dışında, biyoyararlanımı da daha düşük olduğundan dozun hafif yüksek tutulması gerekmektedir. Bu yolla 2X12,500 Ü/gün tedavi edici amaçlarla kullanılacak minimum dozdur.

3-İntravenöz Aralıklı Uygulama: DİK (Dissemine İnvasküler Koagülasyon) 'de tercih edilir. 50 Ü/kg dozunda, 6 saatte bir enjekte edilir. Her İnjektasyon öncesi aPTT testi yapılması gerekmektedir. Bu şekilde kullanımına "doz-ayarlamalı heparinizasyon" adı verilir. Bu yöntem inme tedavisinde tercih edilmez.

4- Çok Düşük Doz Profilaktik İntravenöz Uygulama: Bu uygulamada heparin 1 ü/kg/saat dozunda verilir. Bu uygulamada pıhtılaşma zamanı takibine gerek yoktur.

Heparin ile başlanan antikoagülasyona oral antikoagülan ile devam edilecekse en az 5 gün süre ile heparin vermek gerekir.

Farmakokinetik:

Heparin oral olarak verildiğinde etkisizdir. Bronşlardan emilebildiği gösterildiği halde bu yol kullanım zorluğu nedeniyle pratiğe girmemiştir (16). Subkutan yolla verilmesi ise hem profilaktik

hem de terapötik amaç için etkindir. Subkutan uygulamada pik heparin düzeyine 4-5 saatte ulaşılır ve etki süresi doza bağlı olmak üzere 12 saat veya daha uzundur (17).

Heparin kana karışınca bir çok plazma proteinine bağlanır. Bu heparinin düşük dozlardaki biyoyararlanım düşüklüğünün başlıca nedenidir. Yine fiks heparin dozlarına karşı değişken yanıt da bu proteine bağlanım oranı ile ilişkilidir. Ayrıca bu bağlanma bazı hastalarda heparin rezistansına neden olmaktadır (18). Heparinin bir kısmı ise vWF'e direkt olarak bağlanmakta ve vWF-bağımlı platelet agregasyonunu inhibe etmektedir (19). Heparin ayrıca endotel ve makrofajlara da bağlanır. Heparin klerensi başlıca iki mekanizma ile olur. Bunlardan biri hızlı ve doyurulabilir olup, endotel ve makrofajdaki reseptörlerine bağlanıp internalizasyon ve depolimerizasyon ile yıkımıdır. Diğer mekanizma ise yavaş ve doyurulamaz olup, esas olarak renaldir. Terapötik dozlarda önemli miktarda heparin hızlı, saturabl ve doza bağımlı olan mekanizma ile temizlenir. Bu kinetik özellik nedeniyle terapötik dozlarda heparinin antikoagülan etkisi lineer değildir. Ancak hem etki şiddeti hem de süresi doz arttıkça artmaktadır. Heparin 25 Ü/kg IV bolus verilirse biyolojik yarı ömrü 30 dakika iken 100 U/kg verildiğinde 60 dakika ve 400 Ü/kg dozunda ise 150 dakikadır. Heparin subkutan uygulandığında ise biyoyararlanımı düşmektedir. Bu özellikle düşük (2X5,000 Ü) ve orta (2X12,500/15,000 Ü) dozlarda belirgindir. Yüksek dozlarda (35,000 Ü/gün) yeterli antikoagülan etkinlik sağlanabilmektedir (20). Heparinin intravenöz ve subkutan kullanımları arasındaki biyoyararlanım farkı derin ven trombozu çalışmalarında ortaya konulmuştur. Günde iki kez subkutan 15,000 Ü ile devamlı IV infüzyon ile verilen 30,000 Ü heparini karşılaştıran bir çalışmada subkutan grupta 24. saatte terapötik heparin düzeyi ve yeterli aPTT yüksekliği elde edilen hasta oranı %37 iken IV grupta bu oran %71'dir (21). Bu durum GISSI-2 ve ISIS-3 çalışmaları ile de doğrulanmıştır.

Pulmoner tromboembolizmde heparin klerensi artar ve tedavi edici dozun daha yüksek tutulması gerekir (22-23). Heparin fütal dolaşıma geçmez bu nedenle gebelikte mutlak suretle antikoagülan tedavi kullanılması gerekirse teratojenik oldukları kesin olan oral antikoagülanlar değil heparin tercih edilmelidir.

Heparin Rezistansı:

Nadirdir. Nedenleri F-8 düzeyinin yüksek oluşu (konjenital), heparin klerensinin artması (akciğer embolisi) ve AT-III eksikliğidir. AT-III eksikliği konjenital ise heparin rezistansı yaratmaz, çünkü bunlarda normalin %40-60'ı kadar AT-III vardır. Oysa nefrotik sendrom, siroz

ve DIK'da AT-III normalinin %25'inin altına iner ve heparine karşı rezistans yaratır. Bu hastalarda günlük doz 50.000 Ü civarında olmalıdır.

Heparin Etkisinin Takibi Ve Doz-Cevap İlişkisi:

Heparinin antikoagülan etkisi "aPTT" (Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı) ile takip edilir (Tablo-1). Normal değeri 24-36 saniyedir. Bu test heparinin trombin, faktör-X ve IX üzerindeki inhibitör etkinliğini yansıtır. Heparin sabit dozlarda verince antikoagülan etki derecesi heparin-nötralizan proteinlerin plazmadaki düzeyine göre değişmektedir. Bu nedenle etkinliğin düzenli şekilde aPTT ile takibi gerekmektedir. Ancak ticari aPTT reaktanları arasında dikkate değer etkinlik farklılıkları vardır (24). Pek çok reaktan için etkin antikoagülyasyon, "aPTT-Oranı" 1,5-2,5 katı düzeyine çıkarıldığında sağlanabilmektedir (aPTT oranı = hasta aPTT / kontrol aPTT). Sensitivitenin fazla olduğu kitlerde bu oran daha yüksek, az olduğu kitlerde ise daha düşük değerlere ayarlanmalıdır. aPTT reaktanları heparin düzeyine karşı kalibrasyon yapılarak standardize edilirler. Protamin titrasyonu ile belirlenen terapötik heparin düzeyi 0.2-0.4 Ü/ml ve anti-Faktör-Xa kromojenik yöntemi ile ise 0.5-0.7 Ü/ml'dir.

Heparinin en önemli yan etkisi olan kanama da doz ile artmaktadır (25). Bu nedenle etki yan/etki profilinin belirlenmesi açısından aPTT ile takibin kuralları iyi bilinmelidir. Heparinin tam ve hızlı etkinlik sağlanması istenen durumlarda, 5,000 Ü IV bolus ve takiben günde 32,000 Ü devamlı IV infüzyon ile verilmesi tavsiye edilir (26). Trombolitik tedaviyi takiben uygulanması istenen doz ise, ilk gün 24,000 Ü'dir. aPTT ilk dozu takiben 6. saatte bakılmalıdır. Tablo-1'de heparin seviyesi 0.3 ± 0.1 Ü/ml iken 1.9-2.7 oranında terapötik etkinliği olan reaktanlar için doz ayarlama şeması verilmiştir. Buradaki kurallar tümü için olmasa da pek çok reaktan için geçerlidir. Subkutan uygulama ile terapötik düzey elde etmek için günlük total doz 35,000 Ü'nin altında olmamalıdır (20). Bu dozda, subkutan olarak heparin verince etki 1 saat gecikir ve pik düzeye ancak 3 saat civarında ulaşılır.

aPTT dışında "aktive edilmiş koagülyasyon zamanı" ile de heparinin etkisi takip edilebilir. Bu test oral antikoagülanlar tarafından daha az etkilenir ve F-VII düzeyinden hiç etkilenmez. Normal değeri 80-130 saniyedir. Kural olarak etkin antikoagülyasyon için bu sürenin 2-2.5 katında tutulması gerekmektedir. Koagülyasyon testi aktive edilmemiş kanla da yapılabilir. Bu pek çok klinikte kullanılan "Lee-White yöntemi" ile bakılan "pıhtılaşma zamanı"dır. Normal değerleri tüp çapı ve cinsi ile değişmektedir. Cam tüpler için normal değer 6-17 dakika, silikon tüpler için ise 19-60 dakikadır (27). Tedavi için düzeyin

Tablo-1 Heparin Dos Ayarlama Protokolü

aPTT (sn)*	Tekrar bolus (Ü)	İnfüzyonu durdur (dakika)	İnfüzyon hızını değiştir (ml**/saat ve U/gün)	Bir daha aPTT bakma zamanı
<50	5000	0	+3 (+2880)	6 saat sonra
50-59	0	0	+3 (+2880)	6 saat sonra
60-85***	0	0	0 (0)	Yarın sabah
86-95	0	0	-2 (-1920)	Yarın sabah
96-120	0	30	-2 (-1920)	6 saat sonra
>120	0	60	-4 (-3840)	6 saat sonra

*Dade actin FS reaktan ile aPTT'nin normali 27-35 sn,** 40 Ü/ml,** Bu terapötik düzey protamin titrasyonu ile 0.2-0.4 U/ml heparin düzeyine denk geliyor. Anti-faktör-Xa heparin düzeyine göre ise 0.35-0.7 olup terapötik düzeyin aPTT reaktantının heparine karşı olan duyarlılığı ile değiştiği unutulmamalıdır.

bazalin 2-2.5 katında tutulması gerekmektedir. Bu testin dezavantajı tekrarlanabilirliğinin düşük oluşudur. Bu dezavantaj testin aynı hastada sürekli tek bir kişi tarafından yapılıp, takip edilmesi ile de giderilememektedir.

Heparin Kullanımının Kısıtlılıkları:

Farmakokinetik: Plazma proteinlerine ve endotele bağlanması klerensi etkiler ve bu durum bazen heparin rezistansına neden olur. Ayrıca sabit doza değişken yanıtta da sorumludur.

Biyofizik: Heparin-AT-III kompleksi protrombinaz içindeki aktif faktör-X'u, fibrin veya endotele bağlı olan trombinin inhibe etmez.

Bu kısıtlılıkların bir kısmı fraksiyone heparinler veya heparinoidlerde yoktur. Bunlar özellikle trombositleri etkilemedikleri için mikrovasküler kanamalara daha az neden olmakta ve daha yüksek dozlarda daha güvenle kullanılabilirler. Heparinin antikoagülan etkisi platelet, fibrin, damar yüzeyi ve plazma proteinleri tarafından modifiye edilir. Trombositler iki yolla heparinin etkisini kısıtlar; 1-Trombosit yüzeyinde oluşan faktör-Xa'nın heparin tarafından inhibe edilememesi. 2-Trombositlerin heparini nötralize eden platelet faktör-IV salması. Yine fibrin de trombine bağlanarak heparin-AT-III kompleksinin etkisinden kurtulur. Bu nedenle fibrine bağlı koagülasyon enzimlerinin inhibisyonu için daha yüksek dozda heparin gerekmektedir. Trombinin sub-endotelial matriks proteinlerine de bağlanması trombinin heparinin etkisinden korur.

Heparinin Koagülasyon Sistemi Dışındaki Etkileri:

Heparinin çok sayıda biyolojik etkisi vardır. Antikoagülan etki bunlardan sadece biridir. Dokuda kompleman, çeşitli toksinler ve hormonları bloke eder. Antijen-antikor reaksiyonunda rol oynayan bazı faktörleri de bloke ettiği ve bu nedenle çok düşük oranda allerjik reaksiyona neden olduğu bilinmektedir. Heparin T ve B lenfositler ile osteoblastları inhibe etmektedir (15).

Heparin çok düşük dozlarda bile damar

endotelinden ve karaciğer ile yağ dokusundan lipoprotein lipaz enziminin salınmasına neden olmaktadır, şilomikronları azaltır. Heparinin anti-inflamatuvar etkinliği olduğu ileri sürülmüş olmakla beraber bu hipotez kanıtlanamamıştır.

Heparinin Yan Etkileri:

Heparinin en önemli yan etkisi kanamadır. Diğer komplikasyonları trombusla birlikte ya da tek başına trombositopeni (28), osteoporoz (29-30), deri nekrozu (31), alopesi (32), hipersensitivite reaksiyonu (33) ve hipoalderonizmdir (34).

Kanama: Spontan olarak görülmesi önem taşımaktadır. Heparin tedavisi sırasında hemorajik komplikasyon meydana gelmesi başlıca 4 faktöre bağlıdır: Bunlar heparin dozu, hastanın antikoagülasyona cevabı, heparinin verilmiş metodu ve hasta ile ilgili diğer faktörlerdir. Hematüri takibi bu yan etkinin monitörizasyonu açısından önem taşır çünkü sıklıkla en önce meydana gelmektedir. Her tür kanama olabilir. Subkutan kullanımda oluşan cilt altı hematomu greftlemeye gereksinim yaratacak kadar önemli cilt nekrozu oluşturabilir. Kanama komplikasyonu doz ile ilişkilidir (25). Devamlı infüzyon şeklinde kullanımda, aralıklı IV bolus tarzı kullanıma göre daha az kanama olur. Oysa aynı dozlarda subkutan ve devamlı intravenöz kullanım arasında fark yoktur (12). Alkoliklerde ve aspirin kullanan hastalarda kanama biraz fazladır (35). Heparine bağlı kanama halinde; heparin kesilir ve protamin sülfat verilir. Heparin ile kompleks oluşturan protamin onu inaktive eder. Her 100 ünite için 1 mg protamin verilir. Eğer heparin devamlı intravenöz infüzyon ile veriliyorsa son 4 saat içinde kullanılmış olan doza göre verilecek protamin miktarı hesaplanır. Eğer heparin kesildikten sonra yarım saat geçmişse verilmesi gereken protamin dozu yarıya iner. Protamin bir dozda 50 mg'ı geçmeyecek şekilde 1-3 dakikada puşe edilerek ya da SF ile sulandırılarak 1 saatte verilebilir. Eğer gerekli ise 10 dakika sonra tekrarlanabilir ya da doz tamamlanabilir. Protaminin etkisi 2 saat sürdüğü için bu süre sonunda ilk dozun yarısı miktarında

tekrarlanması önerilir. Protaminin en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Bu yan etkinin olduğu hastalarda ya da allerjik yan etki gelişenlerde (özellikle NPH insülin alanlarda ve vazektomili erkeklerde) toluidin mavisi veya hegzadimetrim de kullanılabilir. Protaminin heparin olmayan in vivo ortamlarda antikoagülan etki yaptığı unutulmamalı ve verilecek doz son derece dikkatli hesaplanmalıdır.

Trombositopeni: Heparine bağlı trombositopeni iki tiptir. Birincisi 2-5. günlerde olan geçici ve hafif trombositopenidir (trombosit sayısındaki ortalama azalma %20 kadardır). Diğeri ise 5-22. günlerde, ortalama 9. günde ortaya çıkan ve %1-5 oranında görülen geç trombositopenidir (36-38). Daha önceden heparin kullanılmışsa geç trombositopeni daha erken görülebilir (28). Bu hastalarda saatler içinde başlayan hiperakut trombositopeni olabilir (12). Calciparinde trombositopeni gelişme oranı biraz daha düşüktür. (%5-15.6 vs %2-5.8) (28,39,40). Trombositopeninin doz ve uygulama yolu ile ilgisi yoktur (41). Şaşırtıcı olarak trombosit sayısı 20.000'lerin altına indiği halde kanama nadir olarak izlenir. Ancak geç trombositopeni olan hastaların %20-40'ında paradoksik tromboz oluşur (39,42). Bu "Beyaz pıhtı sendromu" adı verilen bir durumdur ve trombositopeninin ağırlığı ile artmaktadır (39) Heparinin yaptığı geç trombositopeni, trombositler üzerindeki antikor ile heparinin etkileşmesine, tromboz ise damar endotel hücreleri üzerinde bu hücrelerin sentez ettikleri heparin sülfat ile anti-heparin antikorlarının etkileşmesine ve böylece heparin-AT-III etkileşmesine bağlı olan normal antikoagülan mekanizmayı bozmasına bağlıdır. Trombositopeni olgularında IgG türü anti-heparin antikorların varlığı gösterilmiştir. Trombositopeni heparin kesildikten sonra 4 gün içinde yavaşça düzeler. Steroid tedavisi tartışmalıdır (36). Bazı hastalarda ise immünoglobülin (43), aspirin, dekstran ve plazmaferez kombinasyonu (44) veya ancrod (42) da kullanılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin standart heparin ile immunolojik çapraz reaksiyon gösterebilir (45), ancak Orgaran-10172 (TOAST çalışmasında kullanılan heparinoid) göstermez. Bu madde bu tür trombositopeni vakalarında başarılı olarak kullanılmıştır (46). Bu madde temin edilemezse 4. günden sonra trombosit sayısını yakından takip etmek şartıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanabilir.

Osteoporoz: Heparin 20.000 Ü/gün üzerindeki dozlarda ve 5 aydan uzun süre kullanıldığında oluşur. DMAH'lerde bu yan etkinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yan etkinin nedeni D vitamininin aktif 1,25 (OH)₂ Vit-D'ye dönüşümünün heparin tarafından inhibe edilmesidir (15).

Heparinin Genel Kontrendikasyonları:

Kanama olan durumlarda kontrendikedir. Malinite, AVM'lar, aktif peptik ülserler kesin kontrendikasyonlar iken yeni geçirilmiş ameliyat, travma, derin biyopsiler ve gebelik göreceli kontrendikasyondur. Gebelikte kesin olarak kullanılması gerekirse 37. haftada kesilmesinde yarar vardır (47). Ayrıca osteoporoz riski de kullanım süresi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler:

Bu maddeler de heparin gibi heterojen zincir uzunluklarına sahip olup, molekül ağırlıkları 1,000 ile 10,000 arasında değişen, ortalama 5,000 dalton olan maddelerdir. Fraksiyone heparinler de AT-III'e pentasakkarit sekansından bağlanırlar ve bu bağlanma faktör-Xa'yı inhibe etmeye yeter; ancak trombinin etkilemez. Heparinin aksine trombosit yüzeyine yapışmış olan faktör-Xa'ları da inhibe edebilme avantajları vardır (48-50).

Anfraksiyone heparinin aksine fraksiyone heparinlerin sadece %25-50 kadarı 18'den fazla sakkarit içerir. Dolayısıyla klasik heparinde anti-Faktör-IIa/anti-faktör-Xa oranı "1" iken bunlarda "1:2:1:4" arasında değişir. Örneğin Fraxiparine için bu oran 3,2/1'dir (13).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler heparin-bağlayan proteinlere daha az afinite gösterirler ve düşük dozlarda daha yüksek biyoyararlanım gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı antikoagülan etkinlik derecesini daha doğru öngörmek mümkündür (51). vWF'ne düşük afinite göstermeleri ve vasküler permeabilite üzerindeki etkilerinin daha az oluşundan dolayı kanamaya daha az meyil oluşturmurlar. Ancak DMAH'ler de endotele bağlanırlar; bu nedenle yarı ömürleri oldukça uzundur (52). DMAH'lerin esas olarak renal yolla uzaklaştırılmaları ve makrofajlar tarafından internalize edilmemeleri de yarı ömürlerinin standart heparinden daha uzun olmasının diğer nedenleridir. Günde tek dozda ve laboratuvar monitörizasyonu olmadan da uygulanabilmeleri büyük bir avantajdır. Ancak doz fazlalığı durumunda protamin sülfatın antidot olarak yeterli etkinlik göstermemesi bu ilacı kullanırken dikkatli olmayı gerektirir (53).

Heparine göre gravimetrik etkinlikleri düşüktür. Bugün kullanılan DMAH'lerin başlıcaları nadroparin (Fraksiparin,, Seleparin,,) enoxaparin (Clexane,, Levonex,,) parnapin, logiparin, tinzaparin, fluxum, adreparin, reviparin (Clivarin,) ve bioparin'dir (48,54-59). Oral kullanılabilecek olan preparatlar üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir (48).

Özellikle heparine bağlı trombositopeni bu ilaçlar kullanılırken çok düşük oranda görülmektedir (54,60). Gerek heparine bağlı

trombositopeni gelişen vakalarda gerekse warfarine bağlı deri nekrozu olan vakalarda bu ilaçların başarı ile kullanılabilirlikleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (50,61).

Bu ilaçların osteoporoz yapıp yapmadıkları bilinmemektedir (13). DMAH'lerin günümüzde pek çok kullanım alanı vardır. 175 Ü/kg'a kadar olan dozlarda laboratuvar takibine gereksinim olmaması (48) nedeniyle derin ven trombozu (DVT) olgularında ayaktan kullanılabilirlikleri avantajdır. Yine DVT olgularında standart heparine göre hem rekürrensi hem de akciğer embolisini önlemede daha etkindirler, daha az kanama yaparlar ve kanser hastalarında bile güvenle kullanılabilirler (62).

İnme hastalarında derin ven trombozu profilaksisi açısından kullanımı iyi sonuç vermiştir (63-65). Fraksiyone heparinler inmede derin ven trombozu gelişimini %40-86 oranında azaltmaktadır (66-67). Bir çalışmada akut iskemik inme tedavisinde nadroparinin 2x0.4 cc dozunda subkutan 10 gün süreyle uygulanmasının yararlı olduğu ve bu tedavi ile 1000 hastanın 200'ünün kötü prognoz ya da ölümden kurtarılabilirliği bildirilmiştir (68-69). Ancak DMAH'lerin major inme ve kardiyembolizmde standart heparine göre üstünlüklerini gösteren bir çalışma yoktur. Minör inmelerde ise bu ilaçlar kullanılabilirler.

Akut İnme Tedavisinde Heparinin Kullanımı:

Heparinin derin ven trombozu ve pulmoner embolizm tedavi ve profilaksisinde etkin olduğu kesinleşmiştir. Benzer şekilde akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası mural trombus gelişimini ve tromboliz sonrası koroner reoklüzyonunu azalttığı da bilinmektedir. Ayrıca anstabil anjina pectoris ve AMI tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Tıbbın bu alanları içinde heparinin endikasyonları net olarak tanımlanmışken, akut inme tedavisinde kullanım endikasyonları ve olası yararları hala tartışmalı bir konudur (8,9,70-76).

İnmede heparin etkinliğini araştıran mevcut çalışmalar pek çok metodolojik hata içermelerinden ötürü eleştirilmiş ve sonuçları genel olarak kabul görmemiştir. En sık yapılan yanlış; tedaviye genellikle 48 saat içinde başlanmasıdır; bu süre geçilince iskemik dokuda reperfüzyon hasarı beklenen bir bulgu olmaktadır (77).

Son on yıl içinde akut iskemik inmede erken dönemde antikoagülasyon kullanımına ilişkin randomize-kontrollü olarak yapılmış 15 tamamlanmış çalışma vardır (78). Bunların meta-analizinde heparin kullanımı ile derin ven trombozunun %81 (p<0.05), akciğer tromboembolisinin (PTE) %58 (p>0.05), herhangi bir nedenden ölümün %18 (p>0.05) oranında azaldığı saptanmıştır. Bu olumlu etkilere karşın

heparinin tedavi-sonrası bilgisayarlı beyin tomografisi ile konfirme edilmiş hemorajik transformasyonu %12 gibi düşük bir oranda artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu genel değerlendirmede çalışmaların çoğunda kurtulanların disabilite derecesi ayrıca belirlenmediği için bu açıdan genel analiz yapılamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları inmede erken dönemde heparin verilmesinin derin ven trombozu ve buna bağlı PTE riskini azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak bu şekilde tedavi edilen 1000 hastanın 20-40'ında erken ölüm engellenebilmektedir.

Heparin Kullanılması Önerilen Akut İnmeli Hastalar:

Nöroloji pratiğinde antikoagülasyon sıklıkla başlangıçtaki nörolojik defisiti progresyon ya da fluktuasyon gösteren hastalarda kullanılmaktadır (79). Bu gün için ampirik heparin kullanımının önerildiği inme tipleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Akut İnme Tedavisinde Heparin kullanım endikasyonları (4,5,76-77,79,80-83)

İlk 6 saatte görülen progresif inmeler (Anstabil İnme)
Kardiyembolik nedenli tüm akut TIA'lar
Anti-platelet ilaç korumasına rağmen oluşan akut TIA'lar
İpsilateral karotid arterde %90 ve üzerinde darlık olan hastalarda ipsilateral inme veya TIA**
Karotid veya vertebral arter diseksiyonu bulunanlar
Anjio veya diğer yöntemler ile gösterilmiş intra-lümenal trombus olması
Kardiyembolik nedenli bazı inmeler
Yatağa bağımlı hale gelmiş tüm inmeli hastalarda

*: Bkz Tablo-3 **:Bu durumda erken endarterektomi önerilir, endarterektomi yapıldıktan sonra hasta antikoagüle edilmelidir.

İskemik İnmede Heparin Kullanımının Teorik Yararları

1- Heparin kullanımının ana hedefi nörolojik kötüleşmeyi önlemektir. Ancak giderek bozulan hastalarda bu durum hastaların sadece çok az bir kısmında trombusun giderek büyümesine bağlıdır. Bu kötüleşmeye başka çok sayıda intra ve ekstra kranial etmen yol açabilir. Bu açıdan heparinden beklenen teorik yarar en fazla bilinçli, biraz da iyimser bir tahmindir (82).

2- İnme sonrası hiperkoagülabl (protrombotik) bir durum gelişmektedir (84). İnmeyi takiben fibrinojen (85), fibrinopeptid-A (86), F1+2 (84), D-Dimer (87,88), trombosit aggregabilitesi (89,90), Plazmin-antiplazmin (PAP) kompleksi (91), trombin-anti-trombin (TAT) kompleksi (84)

artarken AT-III (92), protein C (93,94), serbest protein S (95) azalır. Heparin kullanımı F1+2, fibrinopeptid A, TAT düzeylerini azaltmaktadır (87,96). Bu teorik olarak heparin kullanımını haklı çıkarabilir ama bu gözlemler heparinin nasıl etkili olabileceğini açıklasa bile, ne yaparak etkili olduğu konusunda fikir vermemektedir.

3- Özellikle felçli tarafta olan hareketsizlik inme hastalarında derin ven trombozu insidansını artırmaktadır. Pulmoner embolizm ise bu hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Heparinin bu yönden yararı olacağı kuşkusuzdur.

4- Gerek tromboliz gerekse spontan rekanalizasyon yolu ile inmeli hastalarda reperfüzyon sağlanabilir. Tromboliz esnasında trombositler, plazmin ve trombin ile aktive olmakta ve lizise uğratılmış olan pıhtının her tarafında trombosit agregatları oluşturmaktadırlar. Bu durum hem trombolizisi geciktirici bir faktör olarak rol oynamakta hem de rekanalizasyon sonrası reoklüzyon ya da distal embolizme neden olmaktadır. Rekanalizasyonu takiben yüksek akım hızı sağlanmış ise Glikoprotein IIb/IV aracılığıyla trombositler damar çeperindeki vWF'ne bağlanmakta ve fibrinojenden bağımsız olarak aggregate olmaktadır. Eğer sağlanan akım hızı düşük ise trombositler bu sefer glikoprotein Ib/IIa ve IV aracılığıyla aggregate olmakta ve bir yandan da yüzeye yapışık durumdaki fibrinojene bağlanmaktadır. Bu fibrinojene bağımlı agregasyondur. Heparin bu iki mekanizma üzerinde de etkilidir. Bu olayları azaltan daha yeni ve etkin ilaçlar geliştirilmiş ve denenmekte olup, bunlar rutin kullanıma girene kadar heparinin bu amaçla kullanımı gerçekçidir. Bu gün inmeli hastalarda reperfüzyon olup olmadığını gösterebilen teknikler halen ülkemizde rutin olarak uygulanmamaktadır. Bu nedenle rekanalizasyon olduğu tahmin edilen hastalarda (örneğin giderek düzelen hastalar gibi) reoklüzyon ve distal trombosit embolizmini azaltmak için heparin kullanılması önerilebilir (97).

Kardiyoembolik İnmelerde Heparin Kullanımı:

Kardiyoembolik inmelerde antikoagülasyon ile erken reemboлизм azaltılabilmektedir. İlk 14 günde rekürrens oranı %2-%21,3 arasındadır. İlk 2 hafta içinde ortalama risk her gün için %1'dir (79,98-102). Düşük plazma AT-III düzeyi, dehidratasyon, diüretik kullanımı, romatizmal kapak hastalığı veya prostetik kalp kapağı oluşu ve intra-kardiyak trombus oluşu durumlarında rekürrens daha da yüksektir. Sadece atriyal fibrillasyon olması durumunda ise erken reemboлизм oranı düşüktür (79,103-104).

Kardiyoembolik nedenli inmelerde erken heparinizasyon ile intrakardiyak trombus oluşumu da azalmaktadır (105); ilk 48 saatte

antikoagüle edilen kardiyoembolik inmeli hastalarda günlük EKO izlemi ile intrakardiyak trombus oluşumu ya da trombusun büyümesi, daha sonraki dönemde heparinize edilenlere göre daha azdır.

Ancak kardiyoembolik inmelerde hemorajik transformasyon oranı da biraz daha fazladır ve antikoagülasyon ile hastaya zarar verme olasılığı az değildir (106). Kardiyoembolik inmelerde seri BT izlemi yapılan çalışmalara göre hemorajik dönüşüm oranı ortalama %25'dir (106,107). Bu oranın büyük enfarktlerde daha fazla olduğu görülmektedir (106-108). Kardiyoembolik inmelerde spontan hemorajik transformasyon 2.-4. günlerde en fazla olmaktadır (106-107,109-110). Bu nedenle bazı çalışmalarda tahminen kardiyak nedene bağlı infarktlerde 48 saat beklenmesi ve çekilen BT'de spontan hemorajik transformasyon görülmez ise heparinizasyon uygulanması tavsiye edilirse de bu tartışmalıdır (79). Hemorajik transformasyon oranı heparinizasyon ile pek artmaz. Bu tip hastalarda antikoagülasyon uygulanırken bolus doz verilmemesi ve yakın tansiyonun takibi önerilir (111). Kardiyoembolik büyük arter tıkanıklıklarında %90'ı orta serebral ve %10'u da posterior serebral alanunda olmak üzere "intra-infarkt hematom" gelişme olasılığı vardır. Bu hematomlar enfarkt proksimalinde yani derinde yerleşmeye meyilli ve densedirler; antikoagülasyon uygulanması ile yakın olarak ilgilidirler. Prognozları da hemorajik transformasyonun diğer tiplerine göre daha kötüdür. Hastaların %32'sinde klinik kötüleşme ve %19'unda ölüm beklenir. Bu hematomların %67'si ilk 18 saat içinde olup genellikle vasküler yırtılmayı takiben oluşurlar. Bu durum BT ile doğrulanınca heparinizasyona hemen son verilmesi yararlıdır. Diğer hemorajik transformasyonlar için önerilen ılımlı yaklaşım uygulanmamalıdır. İntra-infarkt hematom gelişmesi infarkt büyüklüğü ile direkt korelasyon göstermektedir (111).

Kardiyak Patolojilerde Heparinizasyon Endikasyonları:

Kalp hastalıklarının sekonder profilaksisi için önerilen tedavi şeması Tablo-3'de özetlenmiştir.

İnme geçirmiş atrial fibrillasyon (AF) olgularında yıllık rekürrens %10-20 olup sekonder profilakside mutlaka antikoagülasyon kullanılmalıdır (112,113). Mitral darıklı hastalarda inme sonrası heparinizasyon şarttır. Özellikle 40 yaşın üzerinde olanlarda, sol atrium çapı >5.5 cm ve AF varsa mutlak suretle antikoagülasyon uygulanması gerekir. Uygun düzeyde antikoagüle iken inme gelişen mitral darlık olgularının ise ameliyat edilmesi gerekmektedir (114,115). Akut miyokard infarktüsünü takiben en sık ilk ay

içinde olmak üzere %2-4 oranında inme olur (116-118). Bu özellikle yaygın ön duvar infarktlarını takiben fazladır (116) ve bu hastalarda 3-6 ay süre ile antikoagülasyon önerilir. Altıncı aydan sonra sol ventrikül anevrizmaları kronik olarak kabul edilir ve tromboze olsalar bile düşük embolijenik risk taşırlar (119,120). Apikal anevrizma içindeki trombus genellikle organize ve nonmobil olduğundan antikoagülasyon önerilmemektedir (117). Koroner arterler normal iken sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ileri derecede bozulma idiyopatik dilate kardiyomyopatilerde olur. Bu hastalarda özellikle AF var ise antikoagülasyon uygulanmalıdır (118,119). İskemik dilate kardiyomyopatilerde ise antikoagülasyon sadece ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%35 ve klinik olarak klas-3 ve 4 ise önerilmelidir, EF iyi ve normal günlük aktivitesini sürdürebilen hastalarda kullanılmamalıdır (120,121). Mekanik mitral ve aortik yapay kalp kapakları kesin antikoagülasyon endikasyonudur. Aynı şekilde inme gelişen biyoprotetik kapaklarda da antikoagülasyon şarttır (122,123). Uygun düzeyde antikoagüle iken inme gelişen protetik kapaklı hastalarda kapak fonksiyonları iyi ise aspirin ilave edilmelidir (124). Patent foramen ovale olgularında derin ven trombusu açısından detaylı tetkik yapılmalı ve bulunursa antikoagülasyon tavsiye edilmelidir (125), doğal kapakta ya da normal ritmi olan biyoprotetik kapak endokarditlerinde heparin verilmemeli, ancak mekanik kapakta endokardit gelişmişse antikoagülasyona devam edilmelidir (115,126-127). Nonbakteriyel trombotik endokarditlerde altta yatan neden düzeltilene kadar heparinizasyon endikasyonu vardır (115).

Anstabil (Progressif) İnmelerde Heparin Kullanımı:

İskemik inmelerde ilk 4 gün içinde giderek kötüleşme veya fluktuasyon oranı %15-%41 ortalama %20'dir (141-143). Bu oran vertebrobaziler sistem infarktlarında (ortalama %30) daha yüksektir (142,144). Kötüleşme ya da fluktuasyon saptanan hastaların en az üçte biri mutlaka detoriye olmaktadır. Kötüleşme ya da fluktuasyonun başlangıçta nörolojik defisiti fazla olan hastalarda daha sık olduğu da gösterilmiştir (143,145). Bu hastaların en azından bir kısmında progresyondan pıhtının büyümesinin sorumlu olabileceği düşünüldüğünden antikoagülan tedavi detoriyasyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu tartışmalı bir durumdur (113) ve yapılan çalışmalarda yeterli heparinizasyona rağmen bu tip inmelerin %27-50'sinde ilerlemenin durdurulamadığı görülmüştür (146,147). Ancak tüm bu verilere rağmen ilk 48 saatte başka bir açıklayıcı neden yok iken progresyon gösteren

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2-2:121-133

Tablo-3: Kalp Patolojilerinde Antikoagülasyon Endikasyonları

ANTIKOAGÜLASYON	Referans
UYGULANMALI	Atrial fibrillasyon (Valvüler %20, nonvalvüler %70 ve yanlız%10) (112,113,128) Mitral darlık (114,115) İdiyopatik dilate kardiyomyopati (118,119) Her tür kapak replasmanı (122,123) Sol atriyal trombus (114) Non bakteriyel trombotik endokardit (115,129)
ÖZEL DURUMLARDA UYGULANMALI*	Bakteriyel endokardit (126,127,130-132) Patent foramen ovale (14,125) Akut miyokard infarktüsü (116) İskemik dilate kardiyomyopati (120,121) (*PROMISE)
KANITLANMAMIŞ	Aortada aterosklerotik debris (114) Atrial septal anevrizma (114) Sol ventrikül trombus (133,134) Spontan eko kontrast (135) İdiyopatik hipertrofik subaortik stenoz (136) Mitral kapak "strand"ları (137)
UYGULANMAMALI	Kronik sol ventrikül anevrizması (117,119) Mitral valv prolapsusu (99) Mitral annüler kalsifikasyon (114) Aort darlığı (114) Kardiyak tümörler (138) İzole sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (139) Sol ventrikül hipertrofisi (140)

*: Metne bakınız.

inmelerde heparin kullanımını için bir kontraendikasyon yok ise antikoagülan tedavi kullanılması tavsiye edilebilir (79).

Akut Transient İskemik Ataklarda Heparin Kullanımı:

TIA geçiren hastaların %3-9'u ortalama %5'i ilk hafta içinde inme geçirir (144,148). Özellikle kreşendo tarzı gelen (kısa süre aralıklarla şiddet ya da sürede artım olan) veya vertebrobaziler sistem ile ilgili TIA'larda bu oran daha da yüksektir. Bu TIA gruplarında erken dönemde heparin verilmesi önerilmektedir. İpsilateral karotid stenozuna bağlı genellikle hemodinamik natürlü stereotipik TIA'lar ise (kısa süre aralıklarla gelen ancak şiddet ve süresi değişmeyen) son zamanlarda kapsüler "Warning" sendromu olarak adlandırılmakta olup bunlar heparinizasyona dirençlidir (148-152). Ayrıca TIA'dan sonra bir hafta geçmisse acil antikoagülasyon tavsiye edilmez ve inceleme sonucuna göre sekonder profilaksi için ilaç seçimi yapılır (79).

Hemorajik İnfarktlarda Heparin Kullanımı:

Antikoagüle iken hemorajik infarktın BT'nde

görülmesi erken rekürrense rağmen BT'nde hemorajik görünüm kaybolana kadar tedaviye ara verilmesi gerektiğini düşündürür. Kardiyoembolik ve hemorajik enfarktı olan 11 hastanın bildirildiği bir seride, antikoagülasyona devam ya da kısa süre kesip sonra devam edilmesi ile klinik gidişat değerlendirilmiş ve bütün hastaların stabil veya daha iyi olduğu görülmüştür. Buradan şu sonuç çıkarılabilir; eğer rekürrens riski yüksek ise hemorajik infarkta rağmen heparin tedavisine devam etmek güvenilir olabilir (153). Daha önce de belirttiğimiz gibi bu tip bir yaklaşım sadece intrainfarkt hematoma dışındaki hemorajik transformasyonlar için rasyoneldir.

Antikoagülasyona Bağlı Hemorajik Transformasyon Nelere Bağlıdır?

Akut inme tedavisinde heparin kullanımınıyla ilişkili en önemli çekince nedeni hemorajik transformasyondur. Antikoagülasyona bağlı hemorajik transformasyon oranının infarkt boyutunun büyük oluşu, kardiyoembolik nedene bağlı oluşu, tedaviye başlanma zamanı, başlangıçta bolus doz verilmesi, tedavi süresi, doz fazlalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon, birlikte aspirin kullanımı, ileri yaş ve klinik tablonun ağırlığı ile arttığı bildirilmiştir (108,111,143-145,154-156). Ancak sayılan bu faktörlerin hepsi genel kabul görmemiş olup tartışmalıdır. Embolik inmesi olan 171 hastada ilk 72 saat içinde antikoagülan tedavi verilerek yapılan bir çalışmada büyük infarktı olan, 2 cm'den küçük şifti olan ve klinik defisiti ağır olan hastalarda hemorajik konversiyon %26 oranında izlenirken, bu sayılan şartların olmadığı hastalarda %22 oranında izlenmiştir. Hemorajiye bağlı kötüleşme bilinci açık, ağır defisitli ve büyük infarktlı hastalarda %4 oranında izlenirken diğerlerinde %11 oranında izlenmektedir. Yani hemoraji ile klinik defisitinin şiddeti ve enfarkt boyutu arasında korelasyon bulunmamıştır (157). Ancak antikoagülasyon ile intra-infarkt hemoraji oranı artmasa bile kanama olursa hacmi daha büyük olmaktadır. Bir çalışmada antikoagüle edilen 28 hastada hemoraji hacmi 72 cc, edilmeyen 178 hastada ise 35 cc olarak bildirilmiştir (158). Yani büyük enfarktlerde kanama oranını heparinizasyon artırmamakta ancak klinik olarak önemli yani büyük ve detoriye edici kanama oranını (genel olarak intra-infarkt hematoma) artırabilmektedir (107,108,111). Hemoraji hemen her çalışmada aPTT'nin yüksek oluşu ile doğrudan ilintili bulunmuştur. İleri yaş ve hipertansiyon ise ekstra-serebral kanamaları artırmaktadır (41,143,145,159-160).

Sonuç olarak uygun düzeyde antikoagülasyon uygulandığında hemorajik transformasyon ve buna bağlı kötüleşmeyi etkileyen infarkt

parametreleri tartışmalıdır (161). Bu durumda her hastayı ayrı ayrı düşünmek ve büyük, kitle etkisi olan, kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalarda konservatif yaklaşımda bulunmak daha akılcı olmaktadır.

Heparin Kullanılmaması Önerilen İnmeli Hastalar:

Geniş hemisferik infarktlar ya da major serebral arter kök tıkanıklıkları (79), intra-infarkt hematoma, 6 saatten kısa sürede elde olunan BT'lerde bariz hipodansite görülen (77), 2 cm'den fazla şift olanlar ile kontrol edilemeyen malign hipertansif hastalarda akut dönemde antikoagülan tedavinin tavsiye edilmemesi yararlıdır.

Son Söz:

Heparin akut iskemik inme tedavisinde rutin ve non-selektif olarak kullanılmaz (5,162). Detaylı bir felç sınıflaması yapılmalı ve her bir subgrup için antikoagülanların yararlılığı ayrı ayrı ele alınmalıdır. Embolik inmelerde amacımız re-embolizmi azaltmak iken, yerleşmiş inmelerde trombozun büyümemesi, TIA'lı hastalarda ise inme gelişmemesidir (163). Her bir hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Lezyonun görüldüğü andaki büyüklüğü ve lokalizasyon ilişkisi hesaba katılmalıdır. Akut iskemik felçte antikoagülasyon üzerine çelişkili görüşler bulunmaktadır. Tüm olumsuz bildirelere rağmen (133,143,146) klinisyenler arasında olumlu heparin etkisi olan çalışmaları destekleme yönünde belirgin eğilim vardır (164). Bu nedenle heparini kullanacak nöroloğun en azından hastasına zarar vermemesi için bu ilacı çok iyi bilmesi ve etkisini takip edebilecek olanaklara (aPTT) sahip olması gereklidir. Heparinin akut inmedeki etkinliğini ele alan çalışmalardan en büyüğü olan Uluslararası inme çalışması (IST=International Stroke Trial) çalışması yakın bir gelecekte bitecektir (165). Bu çalışmanın bitişi ile heparin ile ilgili tüm fikirlerin değişmesi olasılığı vardır. Eski tüm teoriler gibi "heparinin akut inme tedavisinde yararlı olduğu" görüşü yanlışsa bile hiçbir zaman bunun tersi de kanıtlanamamıştır. Olasılıkla yan etkisi daha az ve daha etkin olan yeni ilaçlar bulundukça, heparin kullanımını doğal olarak sona erecektir. Bu kadar sık olarak heparin kullanımının esas nedenini belki de bu seçenek azlığı oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1-Marsh EE, Adams HP, Biller J, Wasek P et al. Use of antithrombotic drugs in treatment of acute stroke: A survey of neurologists in practice in the U. S. *Neurology*-1988;39:1631-1634
- 2-Foulkes MA, Wolf PA, Price TR et al. The stroke data bank: Designs, methods, and baseline characteristics.

- Stroke-1988;19:547-554
- 3-Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. Stroke-1991;22:547-561
- 4-Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. "Brain Attack": The Rationale For Treating Stroke As a Medical Emergency. Neurosurgery-1994;34:144-158
- 5-Caplan LR. To heparinise or not: An unsettled issue. Stroke-1989;20:968
- 6-Estol CJ, Pessin MS. Anticoagulation: Is there still a role in atherothrombotic stroke? Stroke-1990; 21:820-824
- 7-Miller VT, Hart RG. Heparin anticoagulation in acute brain ischemia. Stroke-1988;19:403-406
- 8-Phillips SJ. Heparin anticoagulation in focal cerebral ischemia: An alternative view. Stroke-1989; 20: 295-298
- 9-Scheinberg P. Heparin anticoagulation. Stroke-1989;20:173-174
- 10-Scheinberg P. Controversies in the management of cerebrovascular disease. Neurology-1988;38:1609-1616
- 11-Alberts MJ, Dawson DV, Massey EW. A follow up survey of clinical practices for the use of heparin, warfarin, and aspirin. Neurology-1994;44:618-621
- 12-Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part-1: Heparin. Circulation-1994;89:1449-1468
- 13-Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji-2. Cilt 7. Baskı-1995;1385-1413
- 14-Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ et al. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. Stroke-1994;25:782-786
- 15-Freedman MD. Pharmacodynamics, clinical indications, and adverse effects of heparin. J Clin Pharmacol-1992;32:584-596
- 16-Kavanagh LW, Jacques LB. A New route of heparin administration-The Lung. Drug Res-1979;26:398
- 17-Hirsh J, O'Sullivan EF, Gallus AS et al. Evaluation of subcutaneous calcium heparin therapy in the treatment of thromboembolic disease. Med J Aust-1970;1:15-23
- 18-Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. Thromb Haemost-1992;67:639-643
- 19-Sobel M, McNeill PM, Carlson PL et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. J Clin Invest-1991;87:1787-1793
- 20-Pini M, Pattachini JC, Quintavalla R et al. Subcutaneous vs intra-venous heparin in the treatment of deep venous thrombosis: A randomised clinical trial. Thromb Haemost-1990;64:222-226
- 21-Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. NEJM-1986; 315: 1109-1114
- 22-Hirsh J, Van Aken WC, Gallus AS et al. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation-1976;53:691-698
- 23-Simon TL, Hyers TM, Gaston JP et al. Heparin Pharmacokinetics: Increased requirements in pulmonary embolism. Br J Haematol-1978;39:111
- 24-Brill-Edwards P, Grinsberg JS, Johnson M et al. Establishing a therapeutic range for the heparin therapy. Ann Intern Med-1993;119:104-109
- 25-Morabia A. Heparin doses and major bleedings. Lancet-1986;1:1278-1279
- 26-Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J et al. Standart heparin nomogram for the management of heparin therapy. Arc In Med-1991;151:333-337
- 27-Wallach J. Interpretation of diagnostic tests: A synopsis of laboratory medicine-Fifth edition-A little Brown Handbook-1992; 10
- 28-King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. Ann Intern Med-1984;100: 535-540
- 29-Ginsberg J, Hirsh J. Use of anticoagulant during pregnancy. Chest-1989;95 (Suppl-2):165-170
- 30-Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. Heparin effect on bone density. Thromb Haemost-1990;64:286-289
- 31-White PW, Sadd JR, Nensel RE. Thrombotic complications of heparin therapy: Including six cases of heparin-induced skin necrosis. Ann Surg-1979;190:595-608
- 32-Jacques LB. Heparins: Anionic polyelectrolyte drugs. Pharmacol Rew-1979;31: 99-166
- 33-Curry N, Bardana EJ, Pirofsky B. Heparin sensitivity: Report of a case. Arch Intern Med-1973; 132:744-745
- 34-O'Kelly R, Magee F, McKenna TJ. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. J Clin Endocrinol Metab-1983;56:108-112
- 35-Huang ZS, Teng CM, Lee TK et al. Combined use of aspirin and heparin inhibits in vivo acute carotid thrombosis. Stroke-1993;24:829-836
- 36-Ansell J, Deykin D. Heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism. Am J Hematol-1980;17:513-523
- 37-Ansell J, Price JM, Shali S, Beckner RR. Heparin-induced thrombocytopenia. Chest-1985;88: 878-882
- 38-Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. Haemostasis-1986;16:173-186
- 39-Becker PS, Miller VT. Heparin-induced thrombocytopenia. Stroke-1989;20:1449-1459
- 40-Rao AE, White GC, Sherman L et al. Low incidence of thrombocytopenia with porcine mucosal heparin. A prospective multicenter study. Arch Intern Med-1989;149:1285-1288
- 41-Kamires-Lassepas M, Quinones MR. Heparin therapy for stroke: Hemorrhagic complications and risk factors for intracerebral haemorrhage. Neurology-1984;34:114-117
- 42-Kyritsis AP, Williams EC, Schutta HS. Cerebral venous thrombosis due to heparin-induced thrombocytopenia. Stroke-1990;21:1503-1505
- 43-Frame JN, Mulvey KP, Phares NC, Anderson MJ. Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. Ann Intern Med-1989;111:946-947
- 44-Nand S, Robinson JA. Plasmapheresis in the management of heparin associated thrombocytopenia with thrombosis. Am J Hematol-1988;28:204-206
- 45-Leroy J, Leclerc MH, Delajousse B et al. Treatment of heparin associated thrombocytopenia and thrombosis with low molecular heparin. Semin Thromb Hemost-1985;11:326-329
- 46-Chong BH, Ismail F, Gallus A et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Studies with a new low molecular weight heparinoid. Org-10172. Blood-1989;73:1592-1596
- 47-Harper C. Treatment of stroke in older patients. Drugs-Aging-1995;6:29-44
- 48-Fareed J, Hoppensteadt DA, Walenga JM. Currents perspectives on low molecular weight heparins. Sem Thromb Hemost-1993 (Suppl-1);19:1-11
- 49-Hoppensteadt DA, Jeske W, Alsan A et al. Biochemical and pharmacologic profile of defined molecular weight fractions of heparin. Semin Thromb Hemost-1993;19(suppl-1):12-19
- 50-Vermylen JG. Effect of heparin and low molecular weight heparins on platelets. Sem Thromb hemost-1993;19 (suppl-1):20-21
- 51-Handeland GF, Abilgaard U, Holm HA et al. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: A comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. Eur J clin Pharmacol-1990;39:107-112
- 52-Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. Blood-1992;79:1-17
- 53-Diness V, Ostergaard PB. Neutralisation of a low molecular weight heparin and conventional heparin by protamine sulfate in rats. Thromb Haemost-1986;56:318-322
- 54-Barradel LB, Buckley MM. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical applications in prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs-1992;44:858-889
- 55-Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs-1992;44:465-497
- 56-Bergqvist D, Lowe GD, Berstad A et al. Prevention of venous thromboembolism after surgery: A review of enoxaparin. Br J Surg-1992;79:495-498.
- 57-Frampton JE, Faulds D. Parnapin: A review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular

- disorders. *Drugs*-1994;47:652-676
- 58-Friedel HA, Balfour JA. Tinzaparine: A review of its pharmacology and clinical potential in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs*-1994;48:638-660
- 59-Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. Adreparine ve graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*-1996;156:851-856
- 60-Green D, Hirsh J, Heit J et al. Low molecular weight heparin: A critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rew*-1994;46:89-109
- 61-Drakos P, Uziely B, Nagler A et al. Successful administration of low molecular weight heparin in a patient with heparin induced thrombocytopenia and coumadin induced skin nekrosis. *Haemostasis*-1993;23:259-262
- 62-Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med*-1996;100:269-277
- 63-Turpie AG, Levine MN, Hirsh J et al. Double-blind randomised trial of Org-10172 low-molecular weight heparinoid in prevention of deep vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*-1987;1: 523-526
- 64-Prins MH, den Ottolander GJ, Gelsema R et al. Deep vein thrombosis prophylaxis with a low molecular heparin in stroke patients. *Thromb haemost*-1987;58(suppl):117
- 65-Fields WS. heparins and stroke: is there a place for low molecular weight heparins ? *Semin Thromb Hemost*-1991;17:371-374
- 66-Bergqvist D. Review of clinical trials of low molecular weight heparins. *Eur J Surg*-1992;158: 67-78
- 67-Nielsen JD, Landorff A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis-A meta-analysis (Abstract) *Ugeskr Leager*-1994;156:5844-5849
- 68-Kay R, Wong KS, Woo J. Pilot study of low molecular weight heparin in the treatment of acute ischaemic stroke. *Stroke*-1994;25:684-685
- 69-Kay R, Wong KS, Ling BS et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischaemic stroke. *NEJM*-1995;333:1588-1593
- 70-Adams HP. Trials of trials in acute ischemic stroke. *Stroke*-1993;24:1410-1415
- 71-Dyken ML. Controversies in stroke: past and present. *Stroke*-1993;24:1251-1258
- 72-Grosset DG. What have drugs to offer the patient with acute stroke? *Br J Pharmacol*-1992; 33:467-472
- 73-Hallenbeck JM, Frerichs KU. Stroke Therapy. *Arch Neurol*-1993;50:768-770
- 74-Hirsh J. Fundamentals of anti-coagulant action and administration. In *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and management* edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Second Edition); Churchill Livingstone Inc-1992; Chapter-36;905-913
- 75-Jonas S. Anticoagulation therapy in cerebrovascular disease: Review and meta-analysis. *Stroke*-1988;19:1043-1048
- 76-Lindley R I, Warlow CP. Clinical trials in cerebrovascular disease. *Curr Opin in Neurol and Neurosurg*-1992;5:58-62
- 77-Sherrman DG, Dyken ML, Fisher M, Gent M, Harrison MJ, Hart RG. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *Chest*-1992;102 (suppl-4):529-537
- 78-Sandercock PAG, Van Den Belt AGM, Lindley RI, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: An overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993;56:17-25
- 79-Rothrock JF, Hart RG. Antithrombotic therapy in cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*-1991;115: 885-895
- 80-Barnett HJM. Antithrombotic therapy in cerebral arterial disease. In *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and management* edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Second Edition); Churchill Livingstone Inc-1992; Chapter-38; 929-941
- 81-Biller J, Adams HP Jr, Boarini D, Godersky JC, Smoker WRK, Kongable G. Intraluminal clot of the carotid artery. *Surg Neurol*-1986;25:574-579
- 82-Korczy AD. Heparin in the treatment of acute stroke. *Neurologic Clinicas of North America*-1992;10:1:209-217
- 83-Streifler JY, Furlan AJ, Barnett HJM. Cardiogenic brain embolism: Incidence, varieties, treatment. In *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and management* edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Second Edition); Churchill Livingstone Inc-1992; Chapter-41; 967-994
- 84-Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology*-1995; 8:38-44
- 85-Lane DA, Wolf S, Ireland M et al. Activation of coagulation and fibrinolytic systems following stroke. *Br J Haematol*-1983;52:655-659
- 86-Landi G, Barbarotto R, Morabito A et al. prognostic significance of fibrinopeptide A in survivors of cerebral infarction. *Stroke*-1990;21:424-427
- 87-Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Homae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*-1991;22:12-16
- 88-Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke*-1992;23:194-198
- 89-Van Kooten F, Ciabattini G, Patrono C et al. Evidence for episodic platelet activation in acute ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:278-281
- 90-Murata S, Rosenblum WI, Shimizu T, Nelson GH. Delayed platelet adhesion / aggregation at sites of endothelial injury in mouse cerebral arterioles after transient elevations of blood pressure and shear. *Stroke*-1995;26:650-654
- 91-Toghi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke*-1990;21:1663-1667
- 92-Kilpatrick TJ, Metković Z, Davis SM et al. Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke*-1993;24:1945-1950
- 93-Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coag Fibrinolysis*-1993;4:707-712
- 94-Graeves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993; 56: 433-439
- 95-Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke*-1993;24:1496-1500
- 96-Sobel M, Sternberg C, Marques D, Grimsdale AS. A comparative study of heparin responses in arterial and venous thromboembolism using molecular markers for thrombosis. *Circulation*-1993;88(Part-2):426-431
- 97-Hirsh J. Thrombolytic therapy: Unresolved issues and future directions. In *Thrombolysis yearbook-1995*. ed by Agnelli G. *Excerpta Medica*, pp:195-235
- 98-Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: A randomised trial. *Stroke*-1983;14:668-676
- 99-Cerebral Embolism Task Force. cardiogenic brain embolism. The second report. *Arch Neurol*-1989;46:727-743
- 100-Norrving B, Nilsson B. cerebral embolism of cardiac origin: the limited possibilities of secondary prevention (abstract). *Acta Neurol Scand*-1986;73:520
- 101-Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, et al. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke*-1993;24:1681-1685
- 102-Yatsu FM, Hart RG, Mohr JP et al. Anticoagulation of embolic strokes of cardiac origin. *Neurology*-1988;38:314-319
- 103-Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: Brain hemorrhage and management options. *Stroke*-1984;15:779-789
- 104-Sage JI. Prospective study of stroke associated with non-valvular atrial fibrillation: low frequency of early recurrence. *Ann Neurol*-1986;20:155
- 105-Yasaka M, Yamaguchi T. Immediate anticoagulation for intra-cardiac thrombus in acute cardioembolic stroke. *Angiology*-1992; 43:886-892
- 106-Hart RG, Easton JD. Hemorrhagic infarcts. *Stroke*-1986;17:586-589
- 107-Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K et al. Hemorrhagic

- transformation in cerebral embolism. *Stroke*-1989;20:598-603
- 108-Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, immediate anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med*-1987;147:636-640
- 109-Laureno R, Shields RW Jr, Narayan T. The diagnosis and management of cerebral embolism and hemorrhagic infarction with sequential computerised cranial tomography. *Brain*-1987;110:93-105
- 110-Lodder J, Krijne-Kubat B, van der Lugt PJ. Timing of autopsy confirmed hemorrhagic infarction with reference to cardioembolic stroke. *Stroke*-1988;19:1582-1484
- 111-Moulin T, Crépin-Leblond T, Chopard JL, Bogousslavsky J. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol*-1993;34:64-77
- 112-Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*-1992;4:426s-433s
- 113-Sage JJ, Van Utiert RL. Risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation and non-valvular disease. *Stroke*-1983;14:537-540
- 114-Brickner ME. Cardioembolic stroke. *Am J Med*-1996;100:465-474
- 115-Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart diseases. *Chest*-1992;4:434s-444s
- 116-Bodenheimer MM, Sauer D, Shareef B et al. relation between myocardial infarct location and stroke. *JACC*-1994;24:61-66
- 117-Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*-1992;4:456s-481s
- 118-Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *NEJM*-1992;34:327:1-6
- 118-Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*-1981;47:525-531
- 119-Gottidiener JS, Gay JA, Van Voorhees LL et al. Frequency and embolic potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*-1983;52:1281-1285
- 119a-Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FJ et al. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: Incidence and role of anticoagulation. *JACC*-1985;6:534-538
- 120-Meltzer RS, Visser CA, Fuster V. Intracardiac thrombi and systemic embolisation. *Ann Intern Med*-1986;104:689-698
- 120-Falk RH, Pollak A, Tandon PK, Packer M. The effect of warfarin on prevalence of stroke in patients with severe heart failure. *JACC*-1993 (Abstract):21:a218
- 121-Katz SD, Marantz PR, Biasucci L et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: A prospective study. *Am Heart J*-1993;126:141-146
- 122-Israel DH, Sharma SK, Fuster V. Antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement. *Am Heart J*-1994;127:400-411
- 123-Stein PD, Alpert JS, Copeland J et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*-1992;4:445s-455s
- 124-Turpie AG, Gent M, Laupacis A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients with treated warfarin after heart-valve replacement. *NEJM*-1993;329:524-529
- 125-Stollberger C, Slany J, Schuster I et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med*-1993;119:461-465
- 126-Carpenter JL, McAllister CK. Anticoagulation in prosthetic valve endocarditis. *South Med J*-1983;76:1372-1375 (Abstract)
- 127-Parchalis C, Pugsley W, John R et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic therapy and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*-1990;30:87-89
- 128-Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. *Arch Intern Med*-1994;154:1443-1448
- 129-Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from nonbacterial thrombotic endocarditis: Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*-1987;83:746-756
- 130-Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke*-1990;21:993-999
- 131-Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke*-1990;21:695-700
- 132-Keyser DL, Biller J, Coffman TT, Adams HP Jr. Neurologic complications of late prosthetic valve endocarditis. *Stroke*-1990;21:472-475
- 133-Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation*-1987;75:1003-1011
- 134-Stratton JR, Nmanich JW, Johannessen KA, Resnick AD. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation*-1988;78:1388-1393
- 135-Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk *in vivo*. *JACC*-1994;23:961-969
- 136-Russel JW, Biller J, Hadjuczek ZD et al. Ischemic cerebrovascular complications and risk factors in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Stroke*-1991;22:1143-1147
- 137-Cohen A, Crassard I, Tzourio P, Amarenco P. Mitral valve strands and the risk of brain infarcts: A case control study (Abstract). *Stroke*-1995;27:179
- 138-Reichman H, Romberg-Hahnloser R, Hoffman E et al. Neurologic long-term follow up in left atrial myxoma: Are late complications frequent or rare? *J Neurol*-1992;239:170-174
- 139-Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med*-1996;156:146-157
- 140-Chambers J. Left ventricular hypertrophy. *BMJ*-1995;311:273-274
- 141-Britton M, Roden A. Progression of stroke after arrival at hospital. *Stroke*-1985;16:629-633
- 142-Davalos A, Cendra E, Teruel et al. Deteriorating ischemic stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology*-1990;40:1865-1869
- 143-Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Intern Med*-1986;105:825-828
- 144-Biller J, Bruno A, Adams HP Jr et al. A randomised trial of aspirin and heparin in hospitalized patients with recent transient ischemic attacks. *Stroke*-1989;20:441-447
- 145-Ramires-Lassepas M, Quinones MR, Nino HH. Treatment of acute ischemic stroke. Open trial with continuous intravenous heparinization. *Arch Neurol*-1986;43:386-390
- 146-Haley EC Jr, Kassel NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischaemic infarction. *Stroke*-1988;19:10-14
- 147-Slivka A, Levy D. Natural history of progressive ischemic stroke in a population treated with heparin. *Stroke*-1990;21:1657-1662
- 148-Putnam SF, Adams HP Jr. Usefulness of heparin in initial management of patients with recent transient ischaemic attacks. *Arch Neurol*-1985;42:960-962
- 149-Dobkin BH. Heparin for lacunar stroke in progression. *Stroke*-1983;14:421-423
- 150-Donnan GA, Bladin PF. Capsular warning syndrome. Repetitive hemiplegia preceding capsular stroke. *Stroke*-1987;18:296 (Abstract)
- 151-Lodder J, Grosseink EL. Progressive stroke caused by CT-Verified small deep infarcts: Relation with the size of the infarct and clinical outcome. *Acta Neurol Scand*-1985;71:328-330
- 152-Rothrock JF, Lyden PD, Yee J, et al. Unstable carotid artery syndrome: Clinical management, risks and outcome. *Vasc Surg*-1987;21:248-256
- 153-Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, Caplan LR. Safety of anti-coagulation after hemorrhagic infarction. *Neurology*-1993;43:1298-1303
- 154-Fagan SC, Kertland HR, Tietjen GE. Safety of combination aspirin and anti-coagulation in acute ischaemic stroke. *Ann Pharmacother*-1994;28:441-443
- 155-Hart RG, Putnam C. Hemorrhagic transformation of

cardioembolic stroke. Stroke-1989;20: 117

156-Shields RW Jr, Lauren R, Lachman T, Victor M. Anticoagulant-related hemorrhage in acute cerebral embolism. Stroke-1984;15:426-437

157-Chamorro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: A safety study. Neurology-1995;45:861-865

158-Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. Stroke-1991;22:571-576

159-Campbell NRC, Hull RD, Brandt R et al. Aging and heparin related bleeding. Arch Intern Med-1996;156:857-860

160-Fihn SD, Callahan CM, Martin DC et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Ann Intern Med-1996;124:970-979

161-Camerlingo M, Casto L, Censor B et al. Immediate anti-coagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within 5 hours of onset. Arch Neurol-1994;51:462-467

162-Counsell C, Sandercock P. Use of anticoagulants in patients with acute ischemic stroke (letter). Stroke-1995;26:522-523

163-Maher J, Hachinski VC. Anticoagulation for embolic stroke. JAMA-1993;269:1309

164-Rosendaal FR. Anticoagulation: How long can one go? Lancet-1994;343:868-869

165-International Stroke Trial Pilot study collaborative group. Study design of the international stroke trial, baseline data, and outcome in 984 randomised patients in the pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1996;60:371-376