

# Kalp Ameliyatlarından Sonra Antikoagülan ve Antiagregan Tedavi Alan Hastalara Yaklaşım

## APPROACH TO THE PATIENTS TAKING ANTICOAGULANT AND ANTIAGREGAN TREATMENT

Dr.Sinan ARSAN\*

\* Yrd.Doç.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi ABD, ANKARA

Açık kalp cerrahisinin başlaması ve günümüzde hemen tüm kalp hastalıklarına müdahale edecek düzeye gelmesinde, hiç şüphe yoktur ki HEPARİN'in John Hopkins Üniversitesinde Jay McLean tarafından keşfinin önemli bir rolü vardır (1). 1930'lu yıllarda sa-  
taştırılarak klinikte kullanılmaya başlayan heparinin aynı yıllarda Chargaff ve Olson tarafından protamin ile nötralize edilebileceği gösterilmiştir (1).

Daha sonraları oral antikoagülan ilaçların da kullanıma girmesi ile kalp hastalarının mortalité ve morbiditesi önemli ölçüde düşmüştür (2).

Pıhtılaşma mekanizmasını etkileyen ilaçlar (3):

- a) Antikoagülan ilaçlar: Heparin, Vitamin K antagonistleri
- b) Thrombolitik ajanlar: Streptokinaz, ürokinaz
- c) Platelet fonksiyonlarını bozan ilaçlar: Aspirin, dipirydamole ve diğerleri

### A.ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülan ilaçların etki mekanizmalarını daha iyi anlayabilmek için koagülasyon mekanizmasına bir göz atmakta fayda vardır (4).

Effektif hemostaz için vasküler, platelet ve plazma faktörlerinin, kombine aktiviteleri, aşırı pıhtılaşmayı önleyen sistemle dengelenmelidir. Bu sistemdeki defektler, eksiklikler veya fazlalıklar, hemorajik veya trombotik komplikasyonlara yol açar.

Fibrin pıhtı oluşumu bu işlemin son aşamasıdır ve çeşitli fazlardan geçer. Bunlar:

- Vasküler faz
- Platelet fazı
- Koagülasyon fazı
- Fibrin formasyonu
- Pıhtı retraksiyonu

Geliş Tarihi: 18.10.1994

Yazışma Adresi: Dr.Sinan ARSAN

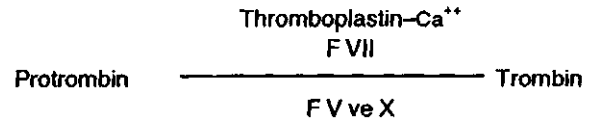
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi ABD,  
ANKARA

Vasküler fazda, travma bölgesindeki kan akımı, vazokonstriksiyon ve extravase olan kanın basısı ile azalır.

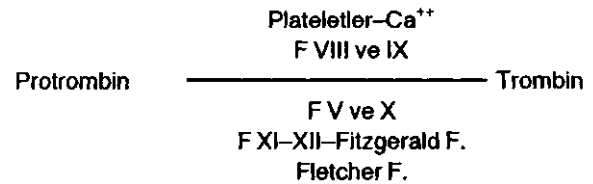
Bu bölgedeki plateletlerden açığa çıkan maddeler vazokonstriksiyonu artırır ve bir tıkaç oluşturur, aynı zamanda intrinsek sistem yolu ile pıhtılaşma mekanizmasını başlatır. Saniyeler içinde salınan diğer maddeler, özellikle tromboxane A<sub>2</sub>, ADP, Ca<sup>++</sup>, serotonin ve fosfatidler (platelet faktör 3) kuvvetli vazokonstriktördürler. Bu maddeler ayrıca platelet adhesyonu ve agregasyonunu sağlarlar.

Koagülasyon fazında ise çeşitli koagülasyon faktörleri yardımı ile protrombinden trombin oluşur. Protrombinden trombin oluşumu için 2 mekanizma tarif edilmiştir. Bunlar:

Extrensek Sistem:



Intrinsek Sistem:



Fibrin formasyonu fazında trombin, F VIII ve Ca<sup>++</sup> vasıtası ile fibrinojenden fibrin meydana gelir. F XIII oluşan bu fibrinin daha stabil olmasını sağlar. Böylece etkili bir pıhtı meydana gelmiştir.

Pıhtı retraksiyonu ise tromboasteninin adı verilen kontraktil bir protein vasıtası ile pıhtının büzülmesi ve damar duvarına daha sıkı yapışmasıdır. Bu madde de plateletlerden salınır.

İşte uygulamada kullanılan ilaçlar bu mekanizmalardan biri veya birkaçını engelleyerek antikoagülan ve/veya antiagregan etki yaparlar.

Bu ilaçların kullanımının kontrendike olduğu ve/veya kullanımının kısıtlı olduğu haller şunlardır (4-7):

- Kanama diatezi olan hastalar
- Aktif peptik ülseri olan hastalar
- Hemoptizi, hematemez, melena veya hematüri olan hastalar
- Malign hipertansiyonu olan hastalar
- Dissekan aort anevrizması olan hastalar
- Siroz
- Cerrahiye gidecek hastalar
- Travma hastaları

**HEPARİN:** Karaciğer, akciğer ve barsakta mast hücrelerinde bulunur. Normalde kanda bulunmaz. Sulfatize bir mukopolisakkarittir. Moleküler ağırlığı 20.000'dir. Kuvvetli bir asit olup sodyum tuzu şeklinde bulunur. Pıhtılaşmayı in vivo ve in vitro engeller (3).

**Farmakolojisi:** Kanın pıhtılaşmasını şu yollarla önler:

- Antitrombin III aktivitesini artırarak F IX, X, XI aktivasyonlarını inhibe eder.
- Serine proteaz inhibitörlerini aktive eder.
- Yüksek konsantrasyonlarda platelet agregasyonunu inhibe eder.

Yarı ömrü 1-2 saattir. Etkisi 3-4 saat sürer.

Laboratuvar Kontrolü:

- Lee-White pıhtılaşma zamanı
- Activated Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)
- Activated Parsiyel Clotting Time (ACT)

Normal değerlerin 1.5-6 misline kadar uzatılabilir (Hastalığa veya yapılacak işleme göre).

**Uygulama ve Dozaj:**

a) Kısa etkili Heparin (Liquemine): 1mlt-50 mgr-5000 ünite. İstenilen etkiye göre 4-6 saatte bir 50-100 mg IV veya SC uygulanır. Total günlük doz infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Çocuklarda 1 mgr/kg dozu 6 saatte bir tekrarlanır. Etki pıhtılaşma zamanı, APTT, ACT ile takip edilir ve istenen düzeye ulaşılır.

b) Uzun etkili heparin (Fraxiparine): Günde 2 doz halinde SC, IV veya infüzyon şeklinde uygulanır. Dozaj istenen düzeye göre ayarlanır.

İlaç reaksiyonları: Hemoraji dışında çok nadirdir. Ateş, döküntü, rinit, asma bronşiale ve göğüs ağrısı gibi hipersensitiviteye neden olabilir. Çok nadiren trombositopeni olabilir. Uygulamaya başladıktan 3-4 ay sonra transient alopesi ve ö.aydan sonra da osteoporoz ve kemik kırıkları bildirilmiştir.

Antidotu PROTAMİN SÜLFAT'dır. Protamin heparine bağlanarak onu inaktive eder. Genellikle ACT normale dönünceye kadar 1 mgr heparine 1 mgr protamin hesabı ile verilir. Protamin 5 ml'lik ampuller halinde bulunur. 1 ml-10 mgr protamindir. Çok yavaş IV enjeksiyon yapılır.

Hipotansiyon, bradikardi ve dispneye neden olabilir.

Heparin, kardiyopulmoner bypass'da 3 mgr/kg dozunda uygulanır. ACT 400 sn'den düşükse, ek doz heparin yapılır. Pompa sonrası da Protamin ile nötralize edilir. Diğer yaygın kullanım alanları dışında, önemli bir kullanım yeri de, plasentadan geçmediği için, prostetik kapak replasmanı yapılmış ve hamile olan kadınlardır (ilk trimesterde oral antikoagülan ilaçların teratojenik etkisi vardır).

**K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ:** Bu ilaçlar 2 gruptur (3). Bunlar:

1. Coumarin deriveleri: Warfarin Sodium (Coumadine), Bishydroxycoumarin

2. Indandione deriveleri: Anisindione, Phenindione  
Farmakolojisi: Bu ilaçlar K Vitamininin kompetitif antagonistleridir. K Vitamininin sentezine katıldığı pıhtılaşma faktörlerinin sentezine engel olarak etki gösterirler. Bu pıhtılaşma faktörleri, F II, VII, IX ve X'dur.

Ayrıca bu ilaçlar glutamik asidin karboxylasyonunu bloke ederler. Gama-carboxyl glutamic asit yukarıdaki pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu için gereklidir. Sentez ve aktivasyon aşamasında etki göstermelerinden dolayı, uygulanmaya başlandığı anda dolaşımda bulunan pıhtılaşma faktörlerine etki etmez. Dolayısı ile antikoagülan etki de birkaç gün içinde başlar. Keza ilaç kesildikten sonra da etki birkaç gün devam eder.

Laboratuvar Kontrolü: Protrombin zamanı (PTZ) ve International ratio (INR) ile kontrol edilirler. PTZ'nin normali 12-13 saniyedir. Normalin 1.5-2.5 mislinde olması gerekir. INR için ise 2'nin üstünde olması yeterlidir.

**Preparatlar ve Uygulama**

**A. Coumarin deriveleri**

1. Warfarin Sodium: En sık kullanılanıdır. Preparat adı COUMADINE'dir. En yaygın olarak kullanılan oral antikoagülan ilaçtır ve 5,10,15 mgr'lık ambalajları vardır. Yarı ömrü 50 saat kadardır. PTZ ve INR kontrollerine göre, günde tek doz halinde verilir. İlaça cevap, kişisel farklılıklar gösterir. O nedenle kimi hastada 2.5 mgr/gün fazla gelirken, kimi hastada da 15 mgr/gün az gelmektedir.

2. Bishydroxycoumadine: Etki daha yavaş başlar ve daha uzun sürer.

**B. Indandione Türevleri:** Sık kullanılmazlar.

K Vit. antagonistlerinin etkilerini arttıran ve azaltan ilaçlar (3):

**A. Arttıran İlaçlar:**

- Phenylbutazon
- Cloralhidrat
- Salisilatlar
- Quinin
- Quinidin

Bu ilaçlar proteine bağlanarak coumarini serbest hale geçirir. Antiplatelet etkileri de vardır.

#### B.Azaltan ilaçlar:

- Barbituratlar
- Haloperidol
- Glutethimide
- Griseofujvin
- Antihistaminikler
- Reseprin
- Oral kontraseptifler

Bu ilaçlar karaciğer mikrosomal enzim indüksiyonu yaparak ilaçların yıkımlarını arttırlar.

Ayrıca, karaciğer fonksiyonları, K vitamininin emilim düzeyi, normal barsak florası değişiklikleri, gıda alımındaki değişiklikler, beslenme düzeni de bu ilaçların etkilerinde değişikliklere yol açabilir.

**Yan Etkiler ve Toksidite:** Hemorajik komplikasyonlar en önemlileridir. Bunun dışında döküntüler, bulantı, kusma ve diare yapabilirler. Toksik vaskülit, hemorajik infarktlar ve deri nekrozları daha nadirdir. Bu yan etkilere indandione derivelerinde daha sık rastlanır. Bu ilaçlara bağlı agranülositoz, trombositopeni, hepatit, nefropati ve ekfoliyatif dermatit de bildirilmiştir.

## B. TROMBOLİTİK AJANLAR

Streptokinaz ve ürokinaz günümüzde özellikle akut myokard infarktüsü (AMI), derin ven trombozu ve pulmoner embolilerde kullanılmaktadır. AMI'nde IV veya intrakoronar olarak uygulanabilir. IV yani sistemik uygulandığında yaygın kanama diatezi meydana gelir. Etki uzun sürer. Allerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar ürokinaz ile daha az görülür ve ürokinaz verilen hastaya cerrahi girişim de uygulanabilir. Bu ilaçlar ancak hastane şartlarında kullanılabilir.

## C. PLATELET FONKSİYONLARINI BOZAN İLAÇLAR (Antiagregan İlaçlar)

En sık kullanılanları aspirin ve dipyridamol'dür (3).

Aspirin trombositlerde cyclo-oxygenaz inhibisyonu yaparak PG G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> ve tromboxan A<sub>2</sub> gibi endojen agregan maddelerin sentezini bloke ederek trombosit agregasyonunu önler. Bu etki için 300 mg/gün yeterlidir. Aspirin cyclo-oksijenazı irreversibl olarak asetilasyon yaptığı için etkisi tek doz aspirinden sonra bile 1 haftaya kadar uzayabilir. Etkinin tamamen geçmesi için dolaşıma yeni plateletlerin gelmesi gerekir. Aspirinin 80, 100, 300 ve 500 mg'lık tabletleri vardır. Antiagregan etki için 300-1500 mgr/gün, tek doz yeterlidir.

Dipyridamol ise platelet fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cydic-AMP düzeyini artırarak etki gösterirler. Ayrıca platelet adhezyonunu da önler. Persantin, Drisentin, Rombosit, Tromboliz gibi çeşitli preparatlar

vardır, 75 mg'lık drajeler halindedir. Günde 3 veya 4 kez 75 mg alınması yeterli olur.

Aspirin ve dipyridamol birbirlerinin etkilerini arttırlar.

## UYGULAMADA KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Dünyada ve ülkemizde kalp cerrahisinin gelişmesi ve çeşitli prostetik materyallerin kullanılması ile antikoagülan ve antiagregan ilaçlar yoğun olarak günlük pratik uygulamalar arasına girmiştir (8,9). Yurdumuzun en üca köşelerinde görev yapmakta olan hekimler bile bu tip ilaçlar ve bunların yarattığı sorunlarla yüz yüze gelmektedir. Bu noktada, her pratisyen hekim ve diş hekimi, bu ilaçların ne için kullanıldığı, yan etkileri, ilacın kesilmesi halinde neler olacağı veya aşırı doz durumlarında neler yapılabileceği konusunda fikir sahibi olmalıdır.

Öncelikle, antikoagülan ilaçların kesilmesi, hem rebound etki ve hem de tromboz oluşumu için predispozan faktörlerin (prostetik kapak, prostetik damar vs.) varlığı nedeni ile telafisi çok zor olan durumlar yaratabilir. Akut durumlarda, ki genellikle tablo akut tromboz okluzyondur, hastanın genel durumu süratle bozulur (10,11). Bu hastaların ameliyatları da semi-elektif veya daha sıklıkla acil şartlarda yapılır. Bu durumlarda da mortalite ve morbidite hayli yüksektir (12-14). **Kural 1:** Bu tip ilaçlar asla rastgele kesilmezler.

Bir diğer önemli sorun, bu ilaçları kullanan hastalara cerrahi müdahale gerektiği zaman veya cerrahi müdahale sonrası, durdurulamayan kanama ile karşılaşılıp, hastanın antikoagülan ilaç kullandığı sonradan öğrenilen durumlarda ne yapılacağı sorunudur. Maalesef çok nadiren de olsa, bazı hastalar değil ne ilaçları kullandığının ve bunların yan etkilerinin, bazen ne ameliyatı olduğunun bile bilincinde değildiler. Bu da, hekimlerin her zaman kötü bir sürprizle karşılaşabileceği ve buna hazır olmaları gerektiğini gösterir.

Oral antikoagülan ilaç alan hastalara yaklaşımda temel prensipler şunlardır (15-18):

Acil müdahale gereken hastalara, INR ve PTZ bakılır. PTZ 18 saniyenin altında veya INR 2'nin altında ise riskli olarak cerrahi işlem yapılabilir. Bu değerlerin üstünde ise ve acil olarak ameliyatı gerekiyorsa, taze kan veya taze plazma infuzyonları ile ameliyata alınabilir. **Kural 2:** K Vitamini (Konakion) ise en son düşünülecek, kâr/zarar hesabı iyi yapılarak uygulanabilecek bir ilaçtır. K vitamini enjeksiyonları ani bir tromboembolik olaya zemin hazırlayabilir. Bu şekilde bir zorunluluk olduğunda, hastaya mutlaka IV veya infüzyon tarzında düşük doz heparin verilmelidir. Ameliyat esnasında 1-2 doz heparin dozu verilmeyerek ve yüksek riskli olarak cerrahi müdahale yapılabilir. Hastanın durumu stabil olunca, tekrar oral antikoagülan tedavi başlanır ve INR 2'nin, PTZ 20 saniyenin üstüne çıkınca heparin kesilir.

Elektif ve semi-elektif müdahalelerde, oral antikoagülanlar kesilir, INR ve PTZ değerlerinin, yukarıda yazılı değerlerin altına düşmesi beklenir. Bu aşamada has-

taya heparin başlanır ve cerrahi müdahale sırasında 1-2 doz atlanır. Hastanın durumu stabil olunca aynı şekilde hareket edilir. **Kural 3:** Bu hastalara cerrahi müdahaleler, INR, PTZ ve ACT gibi tetkiklerin yapıldığı, taze kan ve taze plazma temininde güçlük olmayan merkezlerde daha emniyetli olarak yapılır. Tüm tedbirlere rağmen, hastada akut trombotik bir olay meydana gelebilir (özellikle kalp kapak protezli hastalarda). Bu durumlarda hastanın genel durumu, değil gündün güne, saatler içinde bozulabilir (10). **Kural 4:** Cerrahi müdahale yapılacak merkezde, aktif kalp cerrahisi merkezi ve kalp cerrahlarının olması daha uygundur.

Antikoagülan ilaç kullanması zorunlu olan hamile hastalara yaklaşımda uygulanacak yol şu şekildedir (7). Oral antikoagülanların özellikle ilk trimestrdeki teratojenik etkileri, gene oral antikoagülanların uzun etkili olması ve bunun da doğumdaki kanama riskini artırması gözönüne alındığında, bahsi geçen devrelerde, manüplasyonu çok daha kolay olan heparin uygulamasını zorunlu hale getirir (7,1 d). Genellikle ilk trimestrde uzun etkili, doğuma yakın da kısa etkili standart heparin preparatlarını tercih etmekteyiz. Hamilelik döneminde derin ven trombozu da oldukça sık rastlanan bir durumdur. Diğer önlemlerin yanısıra, antikoagülan gerekiyorsa heparin tercih edilmelidir.

Diğer bir önemli sorunda, bu ilaçların overdozu veya yanlışlıkla/bilerek fazla miktarda alınmasıdır (5). Bu durumlarda en iyisi, ilacı kesmek, eğer intihar kastı ile çok miktarda ve tek seferde alındı ise mideyi yıkamak, taze kan veya taze plazma infuzyonu yapmak ve gerekiyorsa K vitamini yapmaktır. Bu tip uygulamalar, PTZ-INR kontrolleri altında yapılmalı ve yukarıda bahsedilen değerlerin altına düşüğünde heparin infuzyonu yapılmalıdır.

Gerçekten hayatı tehdit edebilecek ve karar verilmesi zor olan en önemli durumlardan biri de, oral antikoagülan ilaç kullanan hastalardaki, başta peptik ülser kanaması olmak üzere, çeşitli iç organlardaki kanamalarıdır (5,6). Özellikle kalp kapak replasmanı olmuş hastalarda, antikoagülan ilaç dozu ne kadar azaltılsa dahi, ilacın tamamen kesilmesi söz konusu değildir. **Kural 5:** Bu tip hastalarda herhangi bir kanama olursa, hem diagnostik yöntemler süratle uygulanmalı ve hem de konservatif tedavinin, hasta için çok önemli zaman ve kan kaybına neden olabileceği gözönünde tutulmalıdır. Gözlemlerimiz erken radikal girişimlerin mortaliteyi azalttığı yönündedir.

Antiagregan ilaçları kullanan hastalara her türlü cerrahi müdahale rahatlıkla yapılabilir.

Son olarak, özellikle kalp kapak protezi kullanan hastalarda dikkatlerin genellikle antikoagülan ilaçlara çevrilmesi nedeni ile profilaktik antibiyotik tedavisi ihmal edilebilmektedir. Bu tip hastalara diş çekimi de dahil her cerrahi müdahalede profilaksi yapılmalıdır (16,18). enfeksiyon da en az tromboz kadar tehlikeli sonuçlar doğurabilir.

## KAYNAKLAR

1. Tuzcu M. Kalp Cerrahisinin Gelişimi. İn: Bozer AY, ed. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Ayyıldız Matbaası AŞ, 1985:13.
2. Akçevin A, Bozer AY. Yapay Kalp Kapakları. İn: Bozer AY, ed. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Ayyıldız Matbaası AŞ, 1985:991-1038.
3. Doğan R, Nazlıel K. Kalp Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar. İn: Bozer AY, ed. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Ayyıldız Matbaası AŞ, 1985:1173-233.
4. Perry MO. Anticoagulation. A surgical perspective. Am J Surg 1988; 155:268-76.
5. Levine MN, Raskob G, Hirsch J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. Chest 1989; 95(suppl):26S-36S.
6. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant related bleeding. Clinical epidemiology, prediction and prevention. Am J Med 1993;95:315-28.
7. Norman CS, Provan JL. Control and complications of intermittent heparin therapy. Surg Gynec Obstet 1977; 145:338-42.
8. Bynum U, Wilson JE III. Low dose heparin therapy in the long-term management of venous thromboembolism. Am J Med 1979;67:553-6.
9. Sixty-Plus Reinfarction Study Research Group. Risk of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Lancet 1982; 1:64-8.
10. Yurdakul Y, Arsan S, Atasoy Ş, Tokgözoğlu L, Akgün S. Mekanik protez kalp kapaklı hastada hızlı gelişen trombotik oklüzyon. Ank Numune Hast Tıp Derg 1993; 33:42-5.
11. Bozer AY, Karamehmetoğlu A. Thrombosis encountered with Bjork-Shiley prosthesis. J Cardiovasc Surg 1972; 13:141-3.
12. Antunes JM. Reoperation on cardiac valves. J Heart Valve Dis 1992; 1:15-28.
13. Dobell ARC, Jair AK. Catastrophic hemorrhage during redo sternotomy. Ann Thorac Surg 1984; 37:273-8.
14. Böke E, Arsan S, Atasoy Ş, Uğurlu B, Ersoy Ü, Paşaoğlu İ, Demircin M, Bozer AY. Kalp kapak protezi kullanılmış hastalarda reoperasyonlar. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 1993; 6:282-6.
15. Martinowitz U, Mazar AL, Talcher S, Varon D, Sanford NG, Ramot Rakocz M. Dental extraction for patient on oral anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 70:247.
16. Fitzpatrick MA, McCone F. An audit of anticoagulation and endocarditis prophylaxis after heart valve surgery. N Z Med J 1991; 104:85-8.
17. Gallus AS. Long-term warfarin treatment in artery disease. Blood Rev 1988; 2:95-101.
18. Pavsek U, Bigl P. Stomatological treatment of patients with artificial heart valves. Coagulation control and antibiotic cover. Int Dent J 1993; 43:59-61.
19. Purple AGG, Block R, Duke R. Heparin in the treatment of thromboembolic stroke. Ann N Y Acad Sci 1989; 556:406-15.