

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PLAZMA HEPARİN DÜZEYİ İLE APTT ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN VE VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN HEPARİN İLE
TEDAVİSİNDE HEDEFLENMESİ GEREKEN APTT
ARALIĞININ BELİRLENMESİ**

142470

Dr. EBRU KOCA

142470

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yahya Büyükaşık

ANKARA

2003

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleŐmesine katkılarından dolayı İç Hastalıkları ve Nöroloji Bölümü araştırma görevlileri ve internlerine, laboaratuar çalışması sırasındaki katkılarından dolayı Sayın Őerafettin Kirazlı'ya teşekkür ederim.

Bu alıŐma Hacattepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiŐtir.



ÖZET

Koca E. Plazma Heparin Düzeyi ile APTT Arasındaki İlişkinin ve Venöz Tromboembolizmin Heparin İle Tedavisinde Hedeflenmesi Gereken APTT Aralığının Belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2003. Heparin akut venöz veya arteriyel tromboembolizmde kullanılan potent bir antikoagülandır. Ancak heparin verilen hastaların antikoagülan cevabında kişisel farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Literatürde venöz tromboembolizmin heparin ile tedavisinde hedeflenmesi gereken APTT aralığı, normal laboratuvar ortalamasının 1.5-2.5, 1.5-2, 1.8-3 katı gibi değişik düzeylerde kabul edilebilmektedir. APTT bazen plazma heparin düzeyi ve antitrombotik etki ile korelasyon göstermeyebilir. Değişik APTT reaktiflerinin heparine cevabı farklı olabilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında günümüzde her APTT reaktifi için protamin sülfat titrasyonu ile heparin düzeyi 0.2-0.4 U/ml arasında ya da anti-Xa düzeyi 0.3-0.7 U/ml olacak şekilde terapötik düzey kalibrasyonu yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde venöz tromboembolizmin heparin ile tedavisinde hedeflenmesi gereken APTT aralığının anti-Xa düzeyi kullanılarak yeniden belirlenmesi ve bu aralığın normal laboratuvar ortalaması kullanılarak saptanan terapötik aralıktan farklı olup olmadığının ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Ayrıca hastanede venöz tromboembolizm için heparin tedavisi uygulama yetkisi olan 22 hekime, kullanmayı tercih edecekleri terapötik aralıkla ilgili bir anket düzenlendi. Eylül 2002-Haziran 2003 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Nöroloji bölümlerinde venöz tromboembolizm (VTE) ya da serebrovasküler olay (SVO) tanılılarıyla heparinize edilen 51 hastanın 107 plazma örneğinde APTT ve anti-Xa düzeyi çalışıldı. APTT ve anti-Xa arasındaki ilişki Pearson iki değişkenli korelasyon analizi ve lineer regresyon analizi ile incelendi ve formülize edildi. APTT ve Anti-Xa arasında çok iyi düzeyde bir korelasyon belirlendi ($r= 0.73$, $p< 0.001$). Bu korelasyon yandaki formül ile ifade edilebiliyordu: $APTT= 37 + (68.8 \times \text{Anti-Xa})$. Bu formüle 0.3 ve 0.7 U/ml anti-Xa düzeyleri konarak saptanan terapötik APTT aralığı 58-85 saniye idi. Sağlıklı 46 kontrol vakasının ortalama APTT düzeyi 31.6 ± 3 saniye olarak bulundu. Bu değer 1.5-2.5 katları 47.4-79 saniyeye karşılık geliyordu. Anket sonucunda kullanılması tercih edilen terapötik APTT aralıklarının birbirlerinden ve çalışmada bulunan değerlerden farklılıklar arz ettiği belirlendi.

Anahtar kelimeler: Heparin, APTT, Anti-Xa, Venöz Tromboembolizm

ABSTRACT

Koca E. Determination of the Relationship Between Plasma Heparin Level and APTT and Ascertainment of the APTT Range to be Aimed During Treatment of Venous Thromboembolism by Heparin. Hacettepe University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2003. Heparin is a potent anticoagulant used in acute venous or arterial thromboembolism. Unfortunately, individual differences can be seen in anticoagulant response of patients that are treated with heparin. The APTT therapeutic range suggested for treatment of venous thromboembolism in the literature is changable such as 1.5-2.5, 1.5-2, 1.8-3 times of the normal laboratory mean. Sometimes APTT is not correlated with plasma heparin concentration or its antithrombotic effect. Different APTT reagents may have different responses to heparin. Considering all of these data, it is currently recommended to make therapeutic range calibration for each APTT reagent corresponding to heparin levels of 0.2–0.4 U/ml by prothamine sulphate titration or anti-Xa level of 0.3–0.7 U/ml. The aim of this study was to determine the therapeutic APTT range targetted in the treatment of venous thromboembolism at Hacettepe University Hospitals by using anti-Xa assay and whether there is a difference between these old and new ranges. Besides, a poll was applied among 22 doctors who were qualified to give heparin therapy about the therapeutic range they prefer to use. APTT and anti-Xa were studied in 107 plasma samples of 51 patients receiving heparin hospitalised in Internal Medicine and Neurology wards because of venous thromboembolism or serebrovascular accident between September 2002 and June 2003. The correlation between APTT and anti-Xa was analyzed by Pearson's two variant correlation analysis and linear regression analysis. There was a very good correlation ($r=0.73$, $p<0.001$). The formulation of the correlation was as follow: $APTT= 37 + (68.8 \times \text{Anti-Xa})$. The therapeutic APTT range calculated by using 0.3 and 0.7 U/ml anti-Xa levels was 58-85 seconds. Mean APTT level of 46 healthy persons was 31.6 ± 3 seconds. 1.5 and 2.5 times of this value were corresponding to 47.4 and 79 seconds. The poll has shown that the theurapeutic ranges used were different individually and from the values found in the study.

Key words: Heparin, APTT, Anti-Xa, Venous Thromboembolism

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Heparinin Tarihçesi	3
2.2. Heparinin Yapısı ve Özellikleri	3
2.3. Pıhtılaşma Kaskadı ile İlgili Kısa Açıklama	4
2.4. Heparinin Etki Mekanizması	4
2.5. Standart Heparinin Farmakokinetiği	8
2.6. Heparinin Kullanım Endikasyonları	9
2.6.1. Venöz tromboembolizmde kullanımı	9
2.6.2. Venöz tromboembolizmin profilaksisinde kullanımı	10
2.6.3. Koroner Arter Hastalığında Kullanımı	10
2.6.4. Atrial Fibrilasyonda Kullanımı	11
2.7. Heparinin Yan Etkileri	11
2.7.1. Hemorajik Yan Etkileri	11
2.7.2. Hemorajik Olmayan Yan Etkileri	13
2.7.2.1. Heparine Bağlı Trombositopeni	13
2.7.2.2. Heparine Bağlı Osteoporoz	16
2.7.2.3. Heparine Bağlı Cilt Reaksiyonları	17
2.7.2.4. Heparine Bağlı Hiperkalemi	17
2.7.2.5. Diğer reaksiyonlar	18

2.8. Heparin ile Tedavinin Takibi	18
2.8.1. APTT Testi	18
2.8.2. Tedavi Takibi	18
2.9. Standart Heparin ile Tedavide Kullanılan Protokoller	21
BİREYLER ve YÖNTEM	24
3.1. Örneklerin Toplanması	24
3.2. İstatiksel Yöntemler	25
BULGULAR	26
4.1. Tanımlayıcı Bilgiler	26
4.2. APTT ve Anti-Xa Değerleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi	26
4.3. Anket Sonuçları	28
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
EK-1	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
APTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
Arg	Arginin
ATIII	Antitrombin III
°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
DVT	Derin ven trombozu
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
F	Faktör
GAG	Glikozaminoglikan
GP	Glikoprotein
HBT	Heparine bağlı trombositopeni
HBTT	Heparine bağlı trombositopeni-tromboz
His	Histidin
HMWK	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
Ig	İmmünglobulin
INR	International normalized ratio
IU	İnternasyonal ünite
i.v.	İntravenöz
mg	Miligram
ml	Mililitre
PE	Pulmoner emboli
PF4	Platelet faktör 4
PK	Prekallikrein
s.c.	Ciltaltı
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SVO	Serebrovasküler olay

TF	Doku faktörü
TFPI	Doku faktörü yolu inhibitörü
U	Ünite
OASİS	Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome
vWF	vonWillebrand Faktör
%	Yüzde
>	Büyüktür
<	Küçüktür



ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.3.1.	İn vivo pıhtılaşma tepkimeleri.	5
2.3.2.	İn vitro pıhtılaşma yolları ve ATIII/heparin. kompleksinin inhibe ettiği pıhtılaşma faktörleri.	6
2.3.3.	Pıhtılaşma faktörlerinin heparin ile inaktivasyonu.	7
2.3.4.	Heparinin sakkarid sayısı ile trombin ve faktörXa'nın inhibisyonu arasındaki ilişki.	7
2.7.2.1.1.	Heparine bağlı trombositopeni tip II'nin patofizyolojisi.	14
2.8.1.1.	APTT ve PTZ pıhtılaşma testlerinin şematik gösterimi.	18
4.2.1.	Anti-Xa ile APTT arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.	26

TABLULAR

Tablo		Sayfa
2.6.4.1.	Heparinin venöz tromboembolizm ve koroner arter hastalığında kullanımı.	11
2.7.2.1.	Heparine bağlı trombositopeni tiplerinin ayrımı.	13
2.9.1.	Bir nomogram örneği.	22
4.1.1.	Çalışmaya alınan hastaların heparinize edilme endikasyonları ve altta yatan hastalıklarına göre dağılımları.	25
4.3.1.	Yirmi iki hekimin venöz tromboembolizmin heparin ile tedavisi sırasında tercih ettikleri APTT terapötik aralıklarının dağılımı.	27

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Heparin, akut venöz ve arteriyel tromboembolizmde fibrin formasyonunu dramatik olarak azaltan potent bir antikoagülandır. Heparin, D-glukozamin ve iduronik asit zincirlerinden oluşan bir glukozaminoglikandır. Klinikte kullanılan heparin, ortalaması 15,000 dalton olan 5,000-30,000 dalton büyüklüğündeki moleküllerin karışımından oluşur. Heparin moleküllerinin büyüklüğü antikoagülan aktivitesinin ve farmakokinetik özelliklerinin önemli belirleyicisidir (1).

Heparinin antikoagülan etkisi hem in vivo hem de in vitro koşullarda oluşur ve hemen ortaya çıkar. Bu etki esas olarak heparinin karaciğer kaynaklı bir doğal antikoagülan olan antitrombin III (ATIII) ile birleşerek bu globulinin etkisini artırmasına dayanır. ATIII, aktif merkezlerinde serin rezidüsü bulunan enzim yapısındaki bütün pıhtılaşma faktörlerinin (trombin, faktör XIa, Xa, IXa ve kallikrein gibi) aktif formlarını inhibe eder. Heparinin antikoagülan etkisine en fazla trombin ve faktör Xa inhibisyonu katkıda bulunur.

Potent bir antikoagülan olan heparinin verildiği hastaların antikoagülan cevabında kişisel farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden uygun ve dikkatli şekilde laboratuvar monitörizasyonu gerekmektedir (2).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) heparin-ATIII kompleksinin trombin, faktör Xa ve intrinsik yoldaki koagülasyon enzimlerini inaktive etme becerisini gösteren, en çok kullanılan monitörizasyon testidir. Basit, kolay ve göreceli olarak ucuzdur. Ancak tromboembolizm ya da akut koroner sendrom nedeniyle heparin verilen hastaların APTT cevabında önemli varyasyonlar olabilir. Akut venöz tromboembolizmin tedavisinde hastaların prognozu terapötik heparin düzeyinin sağlanabilmesi ile ilişkilidir. Pek çok ana kaynakta APTT için terapötik aralık, kontrol laboratuvar ortalamasının 1.5-2.5 katı olarak kabul edilir (4,5). Ancak APTT her zaman heparinin kan konsantrasyonu ve dolayısıyla antitrombotik etkisi ile korelasyon göstermez. Aynı üreticiden bile olsa değişik APTT reaktiflerinin heparine cevapları değişik olmaktadır. Dolayısı ile farklı reaktifler için aynı APTT terapötik aralığının kullanılması uygun olmamaktadır. Hastanelerin her APTT reaktifi için protamin sülfat titrasyonu ile heparin düzeyi 0.2-0.4 U/ml ya da anti-Xa düzeyi 0.3-

0.7 U/ml arasında olacak şekilde terapötik düzey kalibrasyonunu yapması uygun olabilir (6). Anti-Xa düzeyine bakmak protamin sülfat titrasyonuna göre daha ucuz ve kolaydır. Bu çalışmada :

1. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Dahiliye ve Nöroloji Bölümlerinde arteriyel veya venöz tromboembolizm nedeniyle heparin almakta olan hastalarda eşzamanlı olarak anti-Xa ve APTT değerlerine bakılarak APTT için terapötik aralığın yeniden belirlenmesi,
2. Yeni bulunan terapötik aralıkla kontrollerin APTT ortalamasından yola çıkılarak bulunan terapötik aralık arasında fark olup olmadığının belirlenmesi,
3. Hekimlerin terapötik heparin kullanımı konusundaki yaklaşımlarının belirlenmesi; klinik uygulamalarında kullandıkları terapötik aralıkla belirlenen terapötik aralık arasında fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanelerinde tromboembolizmin heparin ile tedavisinin daha optimal ve standart bir şekilde yapılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. Heparinin Tarihçesi

Heparin 1916 yılında karaciğerde koagülan bir madde ararken, tıp öğrencisi olan McLean tarafından keşfedilmiştir (7). 1939 yılında Brinkhous ve ark.(8) heparinin antikoagülan aktivitesinin, 'heparin kofaktör' olarak adlandırdıkları plazmadaki bir kofaktör yardımıyla ortaya çıktığını göstermişlerdir. Abilgaard bu maddeye 1968 yılında antitrombin III adını vermiştir (9).

2.2. Heparinin Yapısı ve Özellikleri

Heparin sığır akciğerlerinden ve domuz ince barsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma yoluyla elde edilir. Lineer zincir yapısında kompleks bir sülfatlanmış polisakkarit yani glikozaminoglikandır (3). Heparin hemen tüm hayvanlarda bulunur. Mast hücrelerinde heparin proteoglikan olarak sentezlenir (10). Serglisin denilen serin ve glisin rezidülerinden oluşmuş kor proteinin serin rezidülerine heparin zincirleri bağlanmıştır. Heparin proteoglikan sentezlendikten sonra 3 değişik lizozomal enzimle degrade olur. Degradasyon ürünleri mast hücre granüllerinde depolanır. Memeli türlerinde heparin mast hücrelerinde bulunur ve dolayısıyla karaciğer, dalak, akciğer, böbrek ve barsaklar dahil pek çok organa yayılmış durumdadır (10).

Bu depolanmanın fonksiyonel önemi belli değildir ve sistemik mastositozlu hastalar hariç plazmada farkedilebilir bir miktarda bulunmaz (3). Mast hücrelerinin salgıladığı heparin ilaç olarak kullanılan heparine göre daha büyüktür (60,000 - 100,000 dalton). Heparin ilaç haline getirilirken glikozaminoglikan zincirleri kırılarak molekül ağırlıkları 3,000 ile 35,000 dalton arasında değişen tekli polisakkarit zincirleri içeren heterojen bir karışım ortaya çıkar. Heparin molekülünde sülfat grupları yoğun olarak bulunur. Bu yüzden heparin güçlü bir anyonik maddedir ve vücutta oluşan en asidik madde olarak nitelendirilebilir. Bu nedenle katyon nitelikli ilaçlarla veya protein ve diğer doğal maddelerle kompleks yapabilir (3).

Heparin preparatlarının etkinliği elde edildiği kaynağa ve karışımında bulunan ögelerin molekül ağırlığına göre değişiklik gösterir. Örneğin sığır akciğeri kaynaklı heparini nötralize etmek için gereken protamin köpek barsağı kaynaklı heparini nötralize etmek için gereken protaminden daha çoktur (3).

2.3. Pıhtılaşma Kaskadı ile İlgili Kısa Açıklama

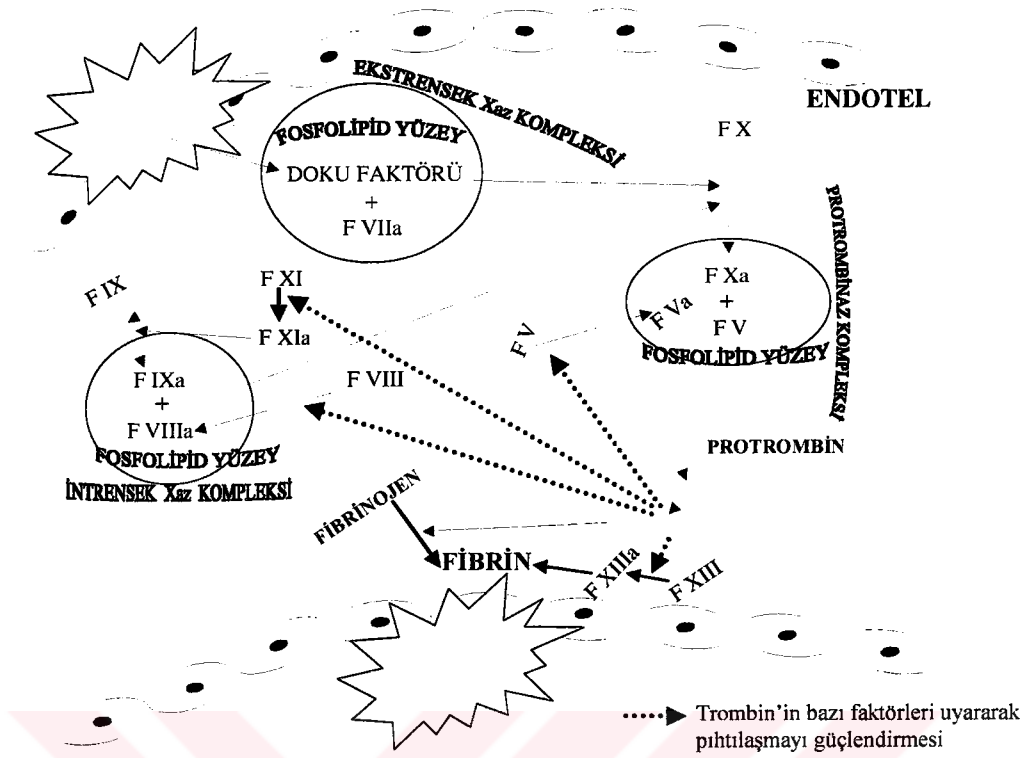
Koagülasyon proteinlerinin çoğu serin proteazlarıdır ve plazmada inaktif prekürsörler (= zimojen) olarak dolaşırlar. Diğerlerinden farklı olarak faktör V, VII ve VIII enzim değildir. Bunlar pıhtılaşma reaksiyonlarında kofaktör olarak görev yaparlar.

In vivo ortamda fizyolojik pıhtı oluşumu subendotelial dokularda yoğun miktarda bulunan doku faktörünün (TF) açığa çıkması ve plazmada düşük konsantrasyonda bulunan aktif faktör VII (Faktör VIIa) ile birleşmesi sonucunda başlar. Bütün pıhtılaşma reaksiyonları fosfolipid yüzey üzerinde (genellikle trombosit yüzeyi) gerçekleşir. Faktör VIIa ve TF'nün fosfolipid yüzey üzerinde oluşturdukları kofaktör-enzim kompleksine ekstrinsek Xaz denilir. Pıhtılaşmayı tetikleyen bu enzim kompleksi faktör X'u aktifleştirdiği gibi, faktör IX → IXa dönüşümünü de sağlar. Oluşan faktör Xa, inaktif formda iken hafif kofaktör etkisi olan faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur. Protrombinaz kofaktör-enzim kompleksi protrombini pıhtılaşma sisteminin en önemli regülatör proteini olan ve aynı zamanda fibrinojen → fibrin reaksiyonunu gerçekleştiren trombine çevirir. Trombin, fibrin oluşturması ve fibrin stabilizasyonunda görev yapan faktör XIII'ü uyarması yanısıra geriye dönüp faktör VIII, faktör V ve faktör XI aktivasyonunu da sağlar. Bu geriuyarım önemlidir; çünkü pıhtılaşmayı tetikleyen ekstrinsek Xaz kompleksi kısa sürede doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) adı verilen bir doğal antikoagülan tarafından inhibe edilir. Trombinin uyarmasıyla aktifleşen faktör VIII'in de devreye girmesiyle intrinsek Xaz kompleksi tamamlanır ve pıhtılaşma intrinsek yol üzerinden devam eder (Şekil 2.3.1.).

2.4 Heparinin Etki Mekanizması

Heparinin antikoagülan etkisi in vivo ve in vitro şartlarda oluşur. Bu etki heparin üzerindeki özel bir pentasakkaridin ATIII'e bağlanıp trombin ve faktör Xa'nın ATIII ile inhibisyonunu potansiyelize etmesine dayanır (11).

Hastaya verilen heparinin ancak 1/3'ü pentasakkarit bölgesi taşır ve ATIII'e bağlanabilir. Antikoagülan etkisinden de esasen bu bölüm sorumludur. Geri kalan

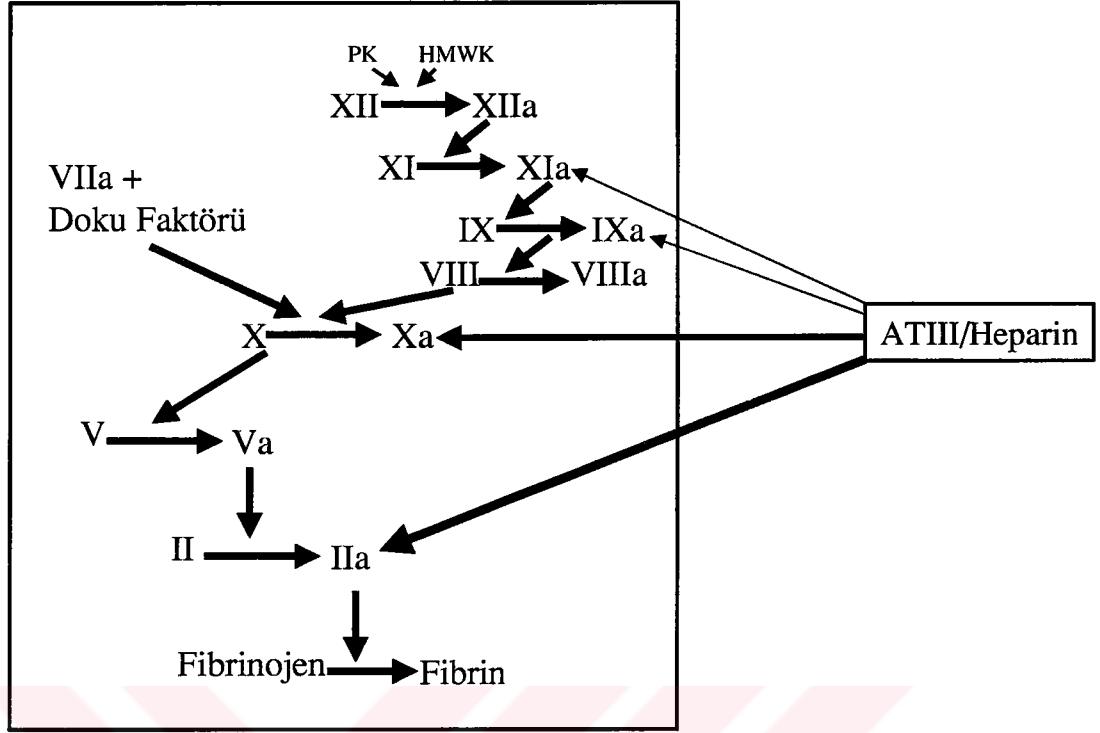


Şekil 2.3.1. *In vivo* pıhtılaşma tepkimeleri.

2/3'lük kısmının terapötik konsantrasyonda antikoagülan aktivitesi azdır ancak yüksek dozlarda heparin kofaktör II denilen ikinci bir plazma proteini ile ATIII'ün etkisini katalizler (1).

Heparin-ATIII kompleksi trombin (faktör IIa), faktör Xa, faktör IXa ve faktör XIa'yı inhibe eder. Faktör Xa ve trombin bu inhibisyona en hassas yanıt veren koagülasyon faktörleridir (12) (Şekil 2.3.2.).

ATIII ortamda heparin olmadan pıhtılaşma enzimlerinin yavaş bir inhibitörüdür. Heparin ATIII'e lizin rezidüsünden bağlanarak ATIII'ün arjinin reaktif bölgesinde şekil değişikliğine yol açar. Böylece ATIII yavaş bir inhibitörken trombin ve faktör Xa'nın çok hızlı bir inhibitörü haline dönüşür. AT molekülü üzerindeki arjinin reaktif bölgesi ile trombin ve diğer koagülasyon enzimlerinin aktif serin merkezini inhibe eder. Bu nedenle ATIII, serin proteaz inhibitörleri (serpin) ailesinin bir üyesidir. Heparinin katkısıyla ATIII koagülasyon enzimlerinin aktif serin

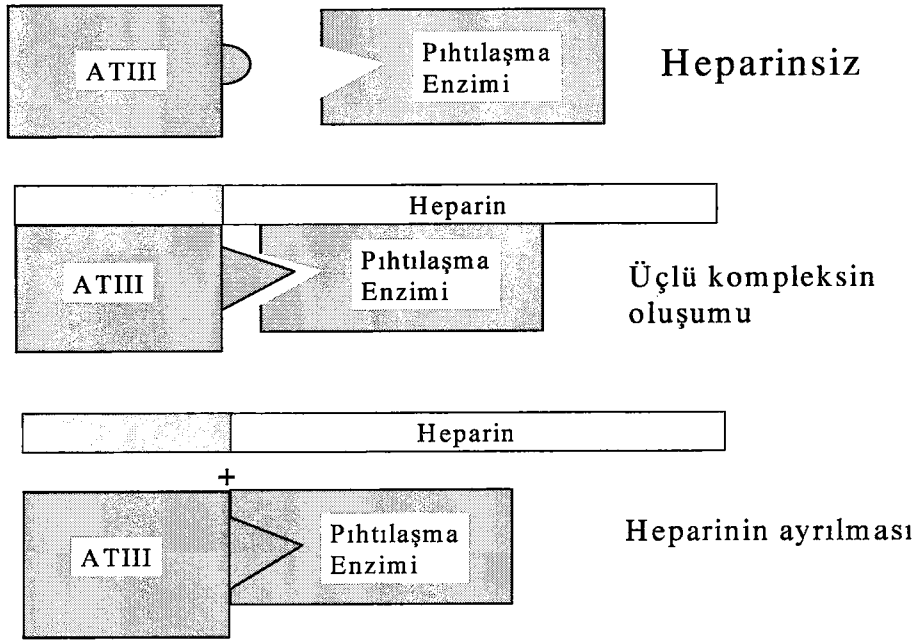


Şekil 2.3.2. İn vitro pıhtılaşma yolları ve ATIII/heparin kompleksinin inhibe ettiği pıhtılaşma faktörleri.

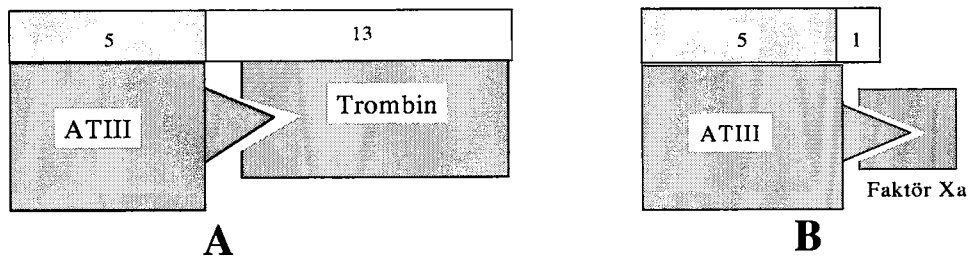
merkezlerine kovalent olarak bağlanır ve böylece heparin bu üçlü kompleksten ayrılarak tekrar kullanılabilir hale gelir (12) (Şekil 2.3.3.).

Onsekizden daha az sayıda sakkarid içeren heparin molekülleri aynı anda trombin ve ATIII'e bağlanamazlar, dolayısıyla trombin inhibisyonunu katalizleyemezler. Buna karşılık pentasakkarid bölgesini kapsayan 6 sakkaridli heparin molekülleri bile faktörXa'yı inhibe edebilir (Şekil 2.3.4).

Bu düşük ağırlıklı heparin moleküllerinin spesifik anti-Xa aktiviteleri vardır.



Şekil 2.3.3. Pıhtılaşma faktörlerinin heparin ile inaktivasyonu. Üstte: Heparin yokken ATIII yavaş etki eden bir inhibitördür. Ortada: Heparin pentasakkarit bölgesi ile ATIII'e bağlanır ve ATIII'te yapısal değişikliğe neden olarak çok hızlı bir inhibitöre dönüşmesine sebep olur. Alttı: ATIII hedef pıhtılaşma enzimlerine kovalent olarak bağlanır, heparin komplekstan ayrılır ve tekrar kullanılabilir. Hirsh ve ark. (13)'dan esinlenerek hazırlanmıştır.



Şekil 2.3.4. Heparinin sakkarid sayısı ile trombin ve faktörXa'nın inhibisyonu arasındaki ilişki. (A) Heparin molekülünün antitrombin etki için aynı anda hem ATIII, hem de trombine bağlanması gereklidir. Bunun için pentasakkarid bölgesinde en az 13 sakkarid daha taşınması lazımdır. (B) Oysa, Anti Xa etki için heparinin pentasakkarid bölgesi ile ATIII'e bağlanması yeterlidir. Faktör Xa'nın heparine bağlanmasına gerek yoktur. Hirsh ve ark. (13)'dan esinlenerek hazırlanmıştır.

2.5 Standart Heparinin Farmakokinetiği

Standart heparin için tercih edilen yollar sürekli intravenöz infüzyon ya da ciltaltı enjeksiyondur. Heparin sindirim kanalından absorbe edilmez. Eğer hızlı bir antikoagülan etki isteniyorsa intravenöz bolus yapılmalıdır. Ciltaltı yol seçildiği zaman ilk dozun yeterli olmasına dikkat edilmelidir (13). Cilt altı yolla düşük dozlarda daha az emilim olur .

Akut proksimal derin ven trombozlu hastalarda Hull ve ark. (13)'nın yaptığı çalışmada rekürren venöz tromboembolizmin önlenmesinde aynı dozlarla verilen intravenöz tedavinin ciltaltı tedaviye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ciltaltı heparin tedavisi uygulanan grupta rekürren venöz tromboembolizm oranı % 19.3, sürekli heparin verilen grupta % 5.2 olarak bulunmuştur.

Heparin dolaşımında bazı plazma proteinlerine bağlanır; bu da özellikle düşük konsantrasyonlarda antikoagülan etkisini azaltır. Bu durum tromboembolik olay geçiren kişiler arasında değişkenlik gösteren antikoagülan cevaba ve heparin rezistansının açıklanmasına katkıda bulunur (14, 15).

Heparin dolaşan kandan hızlı bir şekilde damar endotel hücrelerine ve retiküloendotelyal sistem hücrelerine geçer. Damar endotelindeki konsantrasyonu plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir (3).

Heparinin klerensi doz bağımlı doyurulabilir hücrel mekanizma ve doz bağımsız renal klerens ile olur. Doyurulabilir ilk faz, heparinin endotel hücreleri ve makrofajlara bağlanıp depolimerize olmasıyla gerçekleşir. Terapötik dozlarda heparin, esas olarak hızlı doyurulabilir doza bağımlı mekanizma ile temizlenir. Antikoagülan etkisi lineer değildir. Doz arttıkça yarı ömrü ve plazma düzeyi orantısız olarak yükselir. Örneğin 25 U/kg intravenöz bolus verildiğinde heparinin yarı ömrü 25 dakika, 100 U/kg verildiğinde 60 dakika ve 400 U/kg verildiğinde 150 dakika olarak bulunmuştur (12).

Heparin Ünitesi: Bir heparin ünitesi 0 °C'de 1 ml kedi kanının pıhtılaşmasını 24 saat önleyen heparin miktarıdır. Uluslararası heparin standardının 1 mg'ı 130 ünitedir. Müstahzarlarında 1 ml'de 5,000 U heparin bulunur. Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) ünitesi ise 1 ml sitratlanmış koyun plazmasını % 1'lik kalsiyum

klorür solüsyonu katılmasından sonra 1 saat boyunca pıhtılaşmaktan alıkoyan miktar olarak tanımlanır (3).

2.6. Heparinin Kullanım Endikasyonları

Heparin venöz tromboembolizmden korunmada, pulmoner emboli ve venöz trombozun tedavisinde, stabil olmayan anjınının erken tedavisinde, akut miyokard infarktüsünde, kardiyopulmoner *by-pass* yapılan kardiyak cerrahi hastalarında, vasküler cerrahi, koroner anjiyoplasti ve stent konulması sırasında ve dissemine intravasküler koagülasyonu olan seçilmiş hastalarda endikedir (12).

2.6.1 Venöz tromboembolizmde kullanımı

Derin ven trombozu (DVT) sık görülen ancak tanısı atlanabilen ve farkedilmediği veya uygun tedavi edilmediği zaman ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kişide DVT görülürken 600,000 kişide pulmoner embolinin geliştiği ve 60,000 kişinin de bu komplikasyondan öldüğü hesap edilmektedir (16).

Antikoagülan tedaviden önce yapılan çalışmalarda venöz trombozu olan hastalarda pulmoner emboliden ölüm riski % 20 olarak bulunmuştur. Kakkar ve ark. (17)'nin yaptığı bir çalışmada baldır venlerindeki sessiz trombüslerin % 20'sinin popliteal vene ilerlediği ve bu durumun tedavi uygulanmadığı zaman % 40-50 oranında pulmoner emboli riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Femoral ve iliak ven trombozlarından pulmoner emboli riski popliteal ven trombozlarından daha yüksektir. DVT'nin uygun dozlarda antikoagülanla tedavi edildiğinde farklı çalışmalarda kısa dönemde tekrarlama riski yaklaşık % 5, antikoagülan tedavi kesildikten sonraki yıl içinde ise % 5-10 olarak bulunmuştur (18-21).

DVT tedavisinde heparin i.v. infüzyon ya da cilt altı injeksiyon şeklinde uygulanabilir. Bu konuda yapılmış çalışmaları karşılaştırmak güçtür. Ancak standart ve düşük molekül ağırlıklı heparinle yapılmış 15,000 hastayı içeren 11 çalışma incelendiğinde ortalama rekürren venöz tromboembolizm görülme sıklığı % 5.4, majör kanama sıklığı ise % 1.9 olarak bulunmuştur (22).

Oral antikoagülan tedaviye geçilmeden evvel heparin ile 5 günlük tedavi 10 günlük tedavi kadar etkili görünmektedir (23). Ancak heparin kesilmeden evvel INR'nin en

az 2 ardışık gün terapötik aralıkta olması gerekir (16). Yaygın ileofemoral venöz trombozu ve pulmoner embolisi olan hastalarda 5 günlük heparin tedavisinin yeterli olmayabileceği ileri sürülmüştür (23, 24).

2.6.2 Venöz Tromboembolizmin Profilaksisinde Kullanımı

Pek çok çalışmadan elde edilen verilere göre cerrahiye gidecek hastalarda venöz tromboemboli gelişme riski mevcuttur. Yine bazı medikal hastalar da risk altındadır. DVT için en riskli grup, majör travma veya ortopedik cerrahi geçirecek hastalardır. Ardından genel cerrahi hastaları gelir. Bu hastalarda DVT insidansı % 30-50'ye varan düzeylerde olabilir. Risk, çeşitli predispozan faktörlerle artar. Bunlar yaş, morbidite, obezite, kanser, daha önce tromboemboli öyküsünün olması, varikoz venler, trombofili, yakın dönemde operasyon ve östrojen kullanımı olarak sayılabilir. Bu kişisel faktörlerden ayrı olarak anestezinin tipi, süresi, pre- ve postoperatif immobilizasyon, sepsis ve hidrasyon da riski etkiler (25).

Medikal hastalarla ilgili veriler daha az olmakla beraber akut miyokard infarktüsü, inmeli hastalar ve immobilize hastalarda DVT riski artmıştır. Profilaksi yapılmadığı zaman ölümcül pulmoner emboli, elektif cerrahi operasyonundan sonra % 0.1-0.8 arasında, elektif kalça cerrahisinden sonra % 4-7 arasında görülür (26).

Profilaksi düşük doz cilt altı heparinle, intermitan pnömonik bacak kompresyonu ile, oral antikoagülanlarla, varis çorabıyla, düşük molekül ağırlıklı heparinle yapılabilir. Profilaktik antikoagülasyon ile genel cerrahi hastalarında fatal pulmoner emboli % 0.7'den % 0.2'ye; ortopedik cerrahi hastalarında ise % 0.8'den % 0.3'e düşmektedir (25).

2.6.3 Koroner Arter Hastalığında Kullanımı

Heparin akut koroner sendromlarda tek başına artık kullanılmamaktadır. Ancak seçilmiş hastalarda aspirinle beraber (26), stabil olmayan anjinalı hastalarda (27,28) GPIIb/IIIa antagonistleri ile beraber veya perkutan translüminal koroneranjyografiye giden yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır. Heparin; aspirinle beraber, trombolitik tedavi ya da GPIIb/IIIa antagonistleri ile beraber kullanıldığında kanama riskini artırdığından bu durumlarda daha düşük dozlarda kullanılır (29).

2.6.4 Atrial Fibrilasyonda Kullanımı

Heparin bazen kronik atrial fibrilasyonu olan yüksek riskli hastalarda oral antikoagülasyona alternatif olarak perioperatif dönemde kullanılır. Ayrıca seçilmiş hastalarda embolik inmenin akut tedavisinde ve farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyondan önce kullanılabilir (30).

Tablo 2.6.4.1. Heparinin venöz tromboembolizm ve koroner arter hastalığında kullanımı

Endikasyon	Önerilen Heparin Rejimi
<i>Venöz Tromboembolizm</i>	
DVT ve PE tedavisi	Bkz. sf. 9
DVT ve PE profilaksisi	8 ya da 12 saatte bir 5000 U s.c. ya da düşük doz ayarlanmış heparin
<i>Koroner Arter Hastalığı</i>	
Stabil olmayan anjina ya da trombolitik tedavi uygulanmayan akut miyokard infarktüsü	5000 U IV yükleme, takiben 32000 U/24 saat dozunda iv infüzyona başlanması, APTT terapötik aralıkta olacak şekilde doz ayarlaması
Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavinin ardından	5000 U IV yükleme, takiben 24000 U/24 saat dozunda iv infüzyona başlanması, APTT terapötik aralıkta olacak şekilde doz ayarlaması

2.7 Heparinin Yan Etkileri

2.7.1 Hemorajik Yan Etkileri

Antikoagülan tedavinin başlıca yan etkisi kanamadır. Kanama eğer intrakraniyalse, retroperitonealse, ölümle sonuçlanırsa veya hospitalizasyon ya da transfüzyon gerektirirse majör kanama olarak adlandırılır (31).

Heparin koagülasyonu önleyerek, trombosit fonksiyonlarını bozarak ve kapiller permeabilityyi artırarak kanama yapma potansiyeline sahiptir (32,33). Trombositopeni de yapabilir ancak bu durum genelde kanama sebebi değildir.

Venöz tromboembolizmin intravenöz standart heparinle tedavisi sırasında majör kanama % 0-7 arasında, fatal kanama da % 0-2 arasında bildirilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparinle yapılan çalışmalardaysa majör kanama % 0-3 ve fatal kanama da % 0-0.8 arasında görülmüştür (bu konuyla ilgili kaynaklar 31 numaralı referanstan alınabilir). Bu veriler ve meta-analizler, kanama riski yönünden düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparine üstün ya da en azından eşit oldukları yolundaki görüşleri desteklemektedir (34, 35).

International Stroke Trial'da (36) 19000'den fazla sayıda akut iskemik inme ile gelen hasta, aspirin ve heparin kombinasyonlarından oluşan 5 gruba ayrılarak tedavi edilmiş ve her grup için risk ve faydaları ortaya konmuştur. Heparinin doza bağlı olarak intra ve ekstrakraniyel kanama riskini artırdığı görülmüştür .

İskemik koroner olaylarda trombolitik tedavi olmaksızın verilen heparinin majör kanama riskini artırmadığı görülmüştür (31). Ancak OASIS-2 çalışmasında heparinle tedavi edilen ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda APTT değerleri yükseldikçe majör kanama riskinin de arttığı izlenmiştir (37).

Heparinin değişik dozlarının ve farklı heparin cevaplarının kanamaya etkisi üzerine planlanmış çalışma olmamasına rağmen genel olarak in vitro koagülasyon testlerinden biri uzadığı zaman kanama riskinin daha fazla olacağına dair bir kanı bulunmaktadır. Ayrıca antikoagülan alırken normal terapötik aralıktayken bile ciddi kanamalar olabilir (31). Kanama riskinin heparinin verilme yoluyla ilişkisi incelendiğinde, intermittan yolla verilen heparin tedavisinin sürekli intravenöz infüzyona göre majör kanama riskini artırdığı, sürekli intravenöz infüzyonla ciltaltı verilmesi arasında ise fark olmadığı görülmüştür (31). Ayrıca yeni geçirilmiş cerrahi ya da travma gibi hastanın komorbid risk faktörleri ile heparine bağlı kanama arasında belirgin ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (23, 38). Heparinle beraber aspirin kullanılmasının da kanama riskini artırdığı gösterilmiş. Yine heparinle beraber trombolitik tedavi verilmesi ve GPIIb/IIIa antagonistlerinin kullanımı kanama riskini artırmaktadır (39, 40). İleri yaşın da heparine bağlı kanama riskini artırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (4, 41, 42).

2.7.2. Hemorajik Olmayan Yan Etkileri

2.7.2.1 Heparine Bağlı Trombositopeni

Heparin, immün ve immün olmayan mekanizmalarla trombositopeniye yol açabilir (43). İmmün olmayan trombositopeni aynı zamanda heparinle ilişkili trombositopeni (= heparin-associated thrombocytopenia) veya heparine bağlı trombositopeni (HBT) tip I olarak da bilinir. HBT tip II (heparine bağlı trombositopeni-tromboz sendromu, HBTT) ise immün mekanizmalarla meydana gelen daha ağır bir komplikasyondur (44).

Tablo 2.7.2.1. Heparine bağlı trombositopeni tiplerinin ayırımı

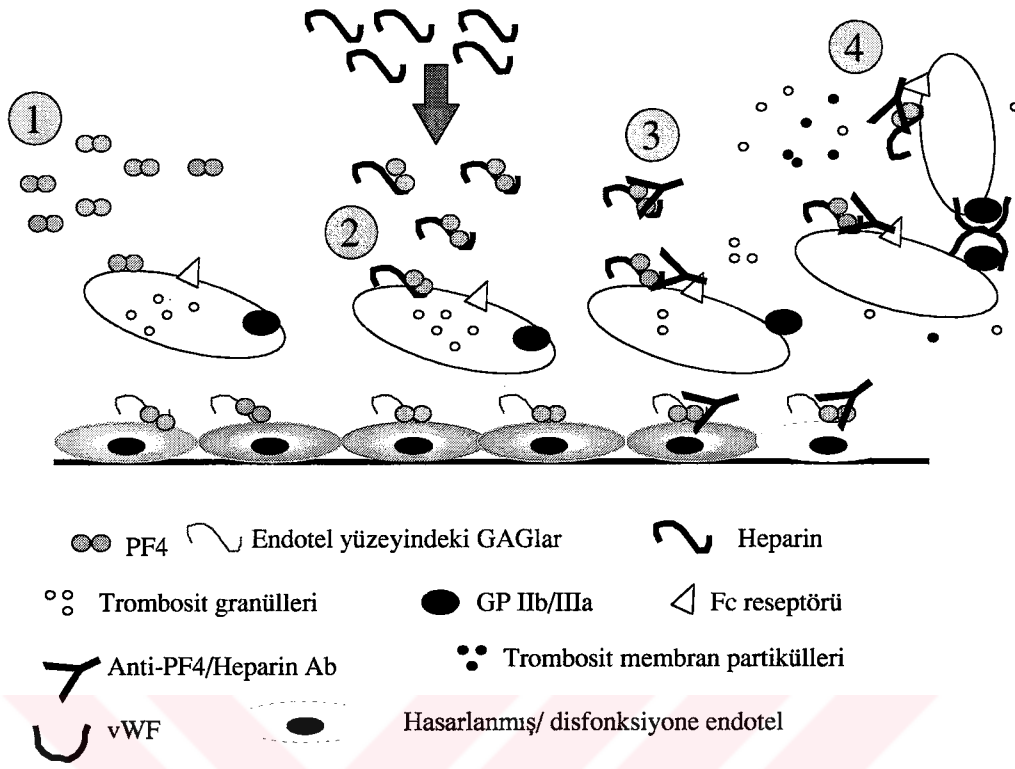
	HBT Tip I	HBT Tip II (HBTT)
Klinik prezentasyon	Semptom yok	Tromboz
Başlama zamanı	Heparin başlandıktan sonra 24-48 içinde	Heparin tedavisinin 5-10. günleri arası
Patobiyoloji	İmmün değil	PF-4 heparin kompleksine karşı antikor
Trombositopeni derecesi	Orta	Ağır
İyileşme	Spontan	Heparin uygulamasının kesilmesi ve alternatif antikoagülan ajanların kullanımı ile (metne bakınız)

HBTT, standart heparin tedavisi alan hastaların % 3 kadarında, düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilenlerin ise çok azında izlenmektedir (45, 46). HBTT bir immunolojik hastalıktır. Hastalıktan platelet faktör 4 (PF4)-heparin kompleksine karşı oluşan ve Ig G formunda olan bir antikor sorumludur (47, 48). PF4 bir trombosit α granül proteindir. Heparini ve endotel yüzeyindeki glikozaminoglikanları (heparan sülfat, dermatan sülfat) bağlayıp nötralize etme özelliği vardır. Tromboz riski taşıyan ya da trombozu olan hastalarda trombosit aktivasyonundan ötürü PF4 üretimi artmıştır. Heparin kullanımı için indikasyon

oluşturan bu klinik durumlarda plazmada, endotel yüzeyinde ve trombosit yüzeyinde heparin (ya da glikozaminoglikan)-PF4 kompleksleri oluşur. Trombosit yüzeyinde oluşan PF4-heparin kompleksine bağlanan Ig G Fc kısmıyla da trombositin Fc gamma reseptörüne (tip IIa)¹ bağlanır. Bu bağlanmanın trombosit uyarımına ve agregasyonuna yol açtığı kabul edilmektedir (Şekil 2.7.2.1.1.). Bu durumda trombositopeni ve gerek venöz, gerekse arteriyel pıhtılar oluşabilmektedir. Venöz trombozların uyarılmış trombositler tarafından salınan ve aktive olmuş membran parçacıkları oldukları düşünülen mikropartiküllerin pıhtılaşma sistemini uyarması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Glikozaminoglikan-PF4 kompleksine bağlanan antikorun endotel zedelenmesi yapması da trombozda rol oynayabilir. Standart heparin ile tedavi edilen hastaların çok yüksek bir oranında (koroner by-pass geçirenlerde % 30-60, ortopedik cerrahi geçirenlerde % 8) anti PF4-heparin antikor geliştiği saptanmıştır (49, 50). Ancak bunların çok azında HBTT sendromu ortaya çıkmaktadır (Aysberg modeli). Her antikor geliştiren kişide hastalık çıkmaması trombosit yüzey antijeni polimorfizmi ile ilişkili olabilir. Fc gamma reseptör IIa'nın 131. aminoasidinin arginin yerine histidin olmasının (Arg/His polimorfizmi) HBTT gelişmesini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (51).

Heparin-PF4 kompleksindeki moleküllerin oranı da HBTT gelişip gelişmemesinde belirleyici olabilir. HBTT tanısı için tromboz olmasına gerek yoktur. Tromboz HBTT hastalarının % 30-75 kadarında ortaya çıkmaktadır. Venöz/arteriyel tromboz oranı 4/1'dir. Uyumlu klinik öykü (≥ 5 gün heparin kullanımı -eskiden heparin kullanmış olanlarda nadiren daha de erken olabilir-) ve trombosit sayısının bazal değerden $> \% 40$ oranında düşmesi bu hastalığı akla getirmelidir. Tanıyı doğrulamak için optimal bir laboratuvar testi tanımlanamamıştır. Bu nedenle tanı sıklıkla yalnızca klinik bulgulara dayanılarak konulabilmektedir. Platelet agregasyon testi (sensitivitesi düşük), heparin-PF4 antikor için ELISA (bu antikor çok sık geliştiği için test pozitifliğinin klinik anlamı şüpheli) ve serotonin salınım testi (radyoaktif madde kullanmak gerekir ve sensitivite problemi olabilir) en sık kullanılan testlerdir (46).

¹ Ig G reseptörleri (Fc gamma reseptör) üç gruptur: I, II ve III. Bunların da a, b gibi alt gurupları vardır. Trombosit yüzeyinde tip IIa bulunur.



Şekil 2.7.2.1.1. Heparine bağlı trombositopeni tip II'nin patofizyolojisi. 1) Özellikle tromboembolizmi olan kişilerde plazmada, trombosit yüzeyinde ve endotel yüzeyinde glikozaminoglikanlara bağlı olarak yoğun miktarda PF4 bulunur. 2) Bu kişiler heparin ile tedavi edildiklerinde plazmada ve trombosit yüzeyinde heparin-PF4 kompleksleri oluşur. 3) Heparine bağlı trombositopeni tip II bu komplekslere karşı otoantikor gelişmesi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. 3 ve 4) Trombosit yüzeyindeki heparin/PF4 kompleksine bağlanan otoantikor Fc bölgesi ile trombosit Fc reseptörüne bağlanırsa trombosit aktivasyonu, sekresyon ve agregasyonu ortaya çıkar.

HBTT tedavisinde heparinin kesilmesi ve ancrod, danaparoid, trombin inhibitörleri gibi alternatif antikoagülan ilaçlar önerilmektedir. Bu ilaçların ülkemizde bulunmaması tedaviyi zorlaştırmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler antikorla çapraz reaksiyon riskinden dolayı kullanılamazlar. Varfarin kullanımı paradoksal tromboz ve ekstremitte gangreni riski taşır. Yeni antiagregan ilaçların (ADP reseptör antagonistleri, GP IIb/IIIa antagonistleri) kullanımı konusunda fazla deneyim yoktur; ancak muhtemelen bu ajanlar da yeterli değildir.

2.7.2.2 Heparine Bağlı Osteoporoz

Heparine bağlı osteoporoz, heparinin nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. 1965 yılında yayınlanan bir raporla heparin-osteoporoz ilişkisine dikkat çekilmiştir (52). Tedavi süresinin 8 ay ve üzerinde olması ve $>15\ 000$ ünite/günlük heparin dozu en önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur (52). Özellikle gebelik sırasında venöz tromboembolizmin primer ve sekonder korunmasında uzun dönemli heparin kullanımı yaygındır. Ayrıca mekanik kalp kapağı olan gebe kadınlarda sistemik emboliyi önlemek için ve antifosfolipid sendromunda fetal kayıpları önlemek için de heparin uzun süreli kullanılır. Yine tekrarlayan tromboemboli durumlarında oral antikoagülanlarla beraber, bazı immobilize hastalarda ve hatta semptomatik koroner arter hastalığında uzun dönem kullanımı gündemdedir (12). Dahlman ve ark. (73) gebelik sırasında profilaksi amacıyla uzun dönem standart heparin kullanılan 184 kadında % 2.2 osteoporotik vertebral kırık bulmuştur. Yine Dahlman ve ark (53)'ün gebe kadınlarda yaptığı kontrollü çalışmada standart heparin alan kadınlarda kemik dansitesinde 0.050 g/cm^2 azalma olurken kontrol grubunda bu azalma 0.025 mg/cm^2 olarak bulunmuştur .

Hayvan deneylerinde standart heparinle zaman ve doza bağımlı olarak trabeküler kemik hacminde azalma olduğu, serum alkalin fosfatazında azalma olduğu ve idrar piridonilinde artma olduğu görülmüştür (54). Muir ve ark.(55)'nin yaptıkları hayvan deneyleri sonucunda standart heparinin kemik hacmini hem kemik oluşumunu azaltarak hem de kemik rezorpsiyonunu artırarak azalttığını, buna karşılık düşük molekül ağırlıklı heparinin daha az osteopeni yaptığını ve bunun da sadece kemik oluşumunu azaltmasına bağlı olduğunu saptamışlardır.

Uygun çalışmalar bir araya konduğunda uzun dönem heparin tedavisi alan hastalarda % 30'a çıkabilen sıklıkta kemik dansitometresinde azalma, % 2-3 ihtimalle semptomatik vertebral kırık rapor edilmiştir (56). İki klinik çalışmanın sonucu düşük molekül ağırlıklı heparinle osteoporoz riskinin daha az olduğunu düşündürmektedir (57, 58). Bazı yazarlarca 12 aydan uzun süreyle $< 20,000\text{ U/gün}$ veya 3 aydan daha uzun bir süreyle $>20,000\text{ U/gün}$ dozunda heparin kullanılması gerekiyorsa kemik dansitometrisinin ölçülmesi ve kalsiyum desteği verilmesi önerilmektedir (59).

2.7.2.3 Heparine Bağlı Cilt Reaksiyonları

Heparine bağlı cilt reaksiyonları geniş bir klinik spektrum sergiler. Cilt altı heparin alan hastaların hemen hepsinde 1-2 cm'ye varan ekimozlar injeksiyon bölgelerinde görülebilir. Nadir olarak steril cilt nekrozu görülebilir. Bu durumda heparin mutlaka kesilmelidir. Bu cilt reaksiyonları bazen HBTT sendromunun bir parçası da olabilir. Allerjik cilt reaksiyonları da görülebilir. Ürtiker ya da eritematöz papüller gelişebilir, tedavinin kesilmesi gerekmez, antihistaminik kullanımı, müstahzarın değiştirilmesi yeterli olabilir (59).

2.7.2.4 Heparine Bağlı Hiperkalemi

Heparine bağlı hiperkalemi, heparin alan hastaların % 7-8'inde görülebildiği halde en az dikkat çeken ve farkedilmeyen yan etkilerinden birisidir (60). Hem heparin hem de heparinoidler potent ve reverzibl aldosteron inhibitörleridir. Etkileri adrenal bezin zona glomeruloza tabakasına özeldir. Glukokortikoid ve 17-ketosteroidlerin üretimini baskılamazlar. Hiperkalemi riski özellikle hastanın böbrek yetmezliği varsa, diyabetikse, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alıyorsa, metabolik asidozu varsa, hiperkalemi yapabilecek ilaçlar alıyorsa daha fazladır (61). Yine heparine bağlı hiperkalemisi olan hastalarda % 6-50 oranında hiponatremi de bildirilmiştir (60). Hayvan modellerinde heparinin anjiyotensin II indüklü aldosteron senteziyle etkileşime girdiği gösterilmiştir. Hiperkalemi genellikle heparin uygulaması başladıktan 1-3 gün sonra ortaya çıkar. 3 ila 5. günlerde zirve yapar ve tedavi boyunca devam eder. Heparin kesildikten 1-3 gün sonra normale döner (60).

Heparin almakta olan bir hastada hiperkalemi geliştiği zaman aldosteron süpresyonunun yanında özellikle ani ve ciddi değişikliklerle beraber glukokortikoid yetmezliğini düşündüren bulgular da varsa heparine bağlı adrenal hemoraji de akla gelmelidir.

Heparin tedavisi sırasında hiperkalemi geliştiğinde heparin kesilemiyorsa diğer potasyum yükseltici ilaçlar kesilebilir, potasyum alımı azaltılabilir, potasyum atılımını artırmak için diüretik ya da fludrokortizon verilebilir (60, 61). Düşük molekül ağırlıklı heparin ile de mineralokortikoid süpresyonu ve hiperkalemi meydana gelebilir (62, 63).

2.7.2.5 Diğer reaksiyonlar

Standart heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparinle çok nadir olarak hafif alopesi izlenebilir. Yine sistemik allerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Ürtiker, konjunktivit, rinit, siyanoz, takipne, taşikardi, hipertansiyon, titreme, ateş ve anjiyonötik ödem görülebilir. Ayrıca heparine bağlı eozinofili olabileceği de bildirilmiştir (59).

2.8. Heparin ile Tedavinin Takibi

2.8.1. APTT Testi

APTT, heparin tedavisinin takibi için en yaygın olarak kullanılan testtir. Bu test, sitratla antikoagüle edilmiş plazma örneğinin sitratın antikoagülan etkisini tamponlamak üzere kalsiyum klorür ile muamele edilmesi, takiben de ortama pıhtılaşmayı uyarmak üzere fosfolipid (parsiyel tromboplastin) ve aktivatörler (kaolin, silika, vb.) eklenmesi prensibine dayanmaktadır. Bir çok plazma pıhtılaşma elemanının düzeyi bu pıhtı oluşma zamanının düzeyini az ya da çok etkilemektedir (Şekil 2.8.1).

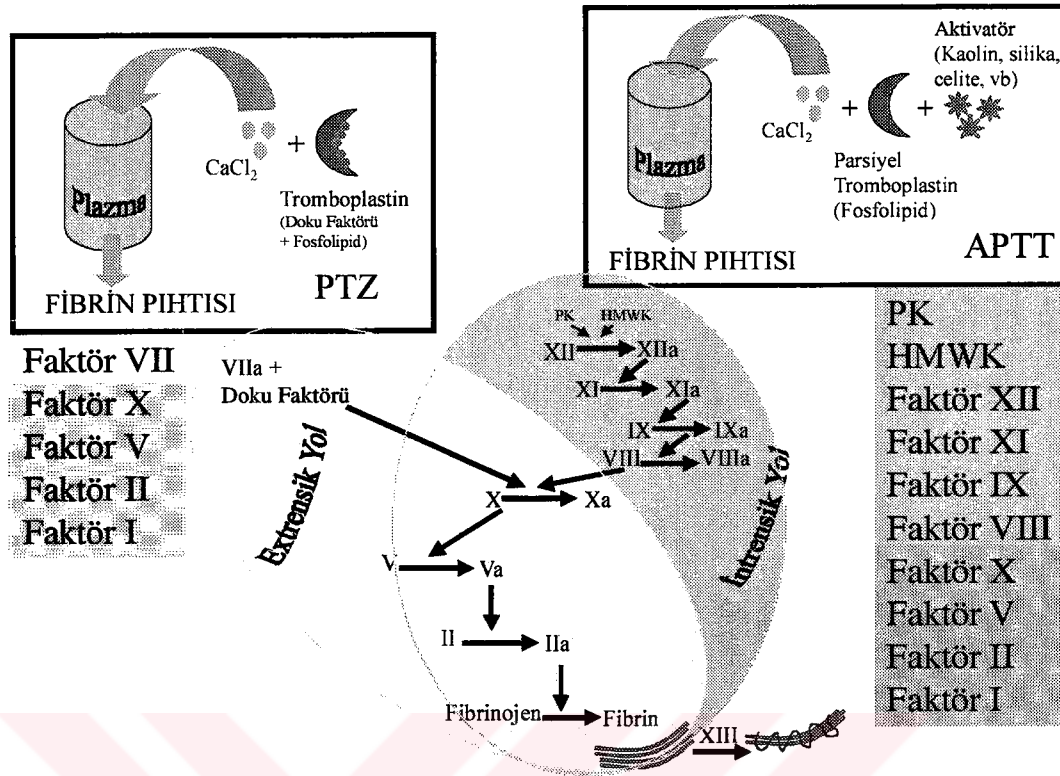
2.8.2. Tedavi Takibi

Heparine olan değişken cevap ve ilacın potansiyel komplikasyonları, bireylerin heparine cevabını monitörize etmek için çok sayıda laboratuvar metodunun geliştirilmesine sebep olmuştur. Bu kadar çok monitörizasyon yönteminin olması tek bir ideal yöntem bulunmadığının göstergesi olarak kabul edilebilir. (64)

Heparin tedavisinde hedef 2 objektif ile tanımlanabilir: 1) Rekürren tromboembolizm riskini ya da tromboembolizmin ilerlemesini önleyecek kadar yüksek kan heparin konsantrasyonuna ulaşmak. 2) Kanama riskini en aza indirecek kadar düşük heparin konsantrasyonu sağlamak. Hangi metod kullanılırsa kullanılsın bu iki hedef ile uyum sağlayan heparin konsantrasyon aralığı terapötik aralık olarak değerlendirilebilir (64).

İlginç olarak insanlarda bu terapötik aralığı belirlemek üzere prospektif randomize bir çalışma yapılmamıştır.

Heparin cevabı ile rekürren tromboembolizm arasındaki ilişki ilk olarak Basu ve ark. (65) tarafından 1972 yılında bildirilmiştir.



Şekil 2.8.1.1. APTT ve PTZ pıhtılaşma testlerinin şematik gösterimi. APTT intrinsek yol üzerinden pıhtı oluşma zamanını ölçmektedir. Heparin/ATIII kompleksinin inhibe ettiği pıhtılaşma enzimlerinin hepsi intrinsek yol üzerinde bulunmaktadır.

APTT'si kontrolün kontrol ortalamasının 1,5 katından daha az olan hastalarda rekürren tromboembolizm riskinin arttığı tespit edilmiştir. APTT'de bu düzeydeki uzamanın protamin titrasyonu ile en az 0,2 U/ml değerinde bir heparin konsantrasyonuna karşılık geldiği belirlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da benzer şekilde düşük heparin konsantrasyonu veya APTT değerinin kontrolün 1,5 katından daha düşük olması ile rekürren tromboz riski arasında bir ilişki saptanmıştır (66, 67).

Terapötik aralığın üst sınırını belirlemek ise daha güçtür. Kanama-heparin ilişkisi sıklıkla multifaktöriyeldir. 1985 yılında venöz tromboembolizm için heparin ile tedavi edilen 280 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada kanama ile heparin konsantrasyonu arasında bir ilişki saptanmıştır (68). Kanama komplikasyonu gelişen hastalarda faktör Xa inhibisyon testi ile bakılan heparin konsantrasyonlarının ortanca

değerleri 0,74-0,83 U/ml arasında bulunmuştur. Yine trombolitik tedavinin ardından heparin alan hastalarda heparin konsantrasyonunun $> 0,7$ U/ml olması halinde artmış kanama riski saptanmıştır (69).

Standart heparin tedavisinin monitörizasyonu için *College of American Pathologists* tarafından belirlenmiş genel öneriler şöyle sıralanabilir (64).

- 1- Sabit, düşük doz heparin monitörizasyon gerektirmez.
- 2- Ayarlanmış dozda ve heparin terapötik aralığı tanımlanmış bir metod ile monitörizasyon gerektirir.
- 3- Sürekli heparin infüzyonu ile tedavinin başlangıcında ve doz değişimleri sonrasında stabil bir terapötik cavaba ulaşmaya kadar 6 saatlik aralarla monitörizasyon yapılmalıdır.
- 4- Sürekli heparin infüzyonu ile terapötik aralığa ulaşıldıktan sonra monitörizasyon günlük olarak ve tercihen de günün aynı saatinde yapılmalıdır.
- 5- Monitörizasyon için kan örneği heparin infüzyonu için kullanılan ekstremiteden farklı bir ekstremiteden alınmalıdır.
- 6- Klinisyenler heparin monitörizasyonu için kullanılan laboratuvar metodundan ve önerilen terapötik aralıktan haberdar olmalıdır.

APTT, heparin-ATIII kompleksinin trombin, faktör Xa ve intrinsik yolak içindeki diğer koagülasyon enzimlerini inaktive etme becerisini gösteren ve yaygın olarak kullanılan bir pıhtılaşma testidir. Ancak APTT her zaman heparinin kan konsantrasyonu veya onun antitrombotik etkisi ile korelasyon göstermez (70). Bazı hallerde APTT'nin heparin tedavisinin monitörizasyonunda kullanılması mümkün değildir. Örneğin lupus antikoagülanı olan hastalarda bazal şartlarda APTT uzun olabilir, ancak hastalar paradoksal olarak tromboz riski altındadır. Bu laboratuvar artefaktı APTT testinin heparin monitörizasyonunda kullanılmasına engel oluşturur. Faktör XII eksikliği, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği olan hastaların da tipik olarak APTT değerleri uzamıştır ancak bu hastalarda ne artmış kanama riski vardır ne de venöz tromboembolik olaylardan korunabilirler (64).

Faktör VIII veya fibrinojende artış, düşük ATIII seviyesi, koagülasyon faktörlerinde hafif azalma APTT'nin heparine cevabını etkileyebilir. Faktör VIII ve fibrinojen tromboembolik hastalığı olanlarda sıklıkla yükselen akut faz reaktanlarıdır. Bu durum, belirli heparin konsantrasyonunda APTT'de beklenenden daha az yükselmeye sebep olur (71).

Karaciğer hastalığı olanlarda azalmış koagülasyon enzim düzeyleri nedeniyle bazal APTT değerleri normal bile olsa heparine APTT cevabı beklenenden yüksek olabilir.

Tüm APTT reaktifleri için aynı terapötik aralığın kullanılması uygun değildir, çünkü değişik APTT reaktiflerinin heparine cevabı farklı olabilmektedir. Hatta aynı üreticiden bile olsa bazen reaktifler arasında farklılıklar olabilmektedir (72-75).

Heparinin düzeyini ölçmek için kullanılan testler (protamin titrasyon ve anti-Xa düzeyine bakılması) ise koagülasyon faktörlerinin düzeyinden, yükselmiş faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri ya da azalmış prokoagülanlardan etkilenmezler (64). Bu testler, lupus antikoagülanı örneğinde olduğu gibi bazal APTT değeri paradoksal olarak artmış olan hastaların izlemi için de uygun testlerdir.

2.9. Standart Heparin ile Tedavide Kullanılan Protokoller

Tromboembolik hastalıklarda yıllarca hastaların kilosuna ve klinik durumuna bakılmaksızın standart bir bolus ve başlangıç infüzyon dozu kullanılarak tedavi uygulanmıştır. Ancak daha sonra kiloya göre ayarlanan protokollerin avantajları üzerinde durulmuştur (76-78). Bu protokollerin hedef terapötik cevaba daha çabuk ulaştığı ve rekürren tromboembolik komplikasyon riskinin daha az olduğu görülmüştür. İntravenöz heparin tedavisini standartlaştırmak için çok sayıda nomogram yayınlanmıştır.

Standart bir nomogramla kiloya dayalı nomogramın randomize kontrollü karşılaştırıldığı ilk çalışma Raschke ve ark. (77) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada heparin alan hastalar standart nomograma göre tedavi edilenler ve kiloya dayalı nomogram uygulanarak tedavi edilenler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Kiloya dayalı nomogram temel alınarak heparin verilen hastaların % 97'sinde 24 saat içinde terapötik aralığa ulaşılırken standart grubun % 77'sinde aynı süre içinde hedef değerlere ulaşılmıştır. Rekürren tromboembolizm standart grupta daha sık görülmüştür.

Nomogramları uygularken her laboratuvarın kendi reaktifleri için uygun terapötik aralığı belirlemiş olması önemlidir. Venöz tromboz ya da pulmoner embolisi olan hastalar için APTT terapötik aralığı 0,3-0,7 U/ml anti-Xa heparin düzeyine karşılık gelmelidir. Trombolitik ajan veya GPIIb/IIIa antagonisti alan hastalardaysa kanama riskinin azaltılması açısından daha düşük dozlar önerilmektedir. Bu hastalarda 0,14-0,34 U/ml ye karşılık gelen anti-Xa aralığının uygun olabileceği bildirilmiştir (79).

Terapötik APTT aralığına ulaşmak için 35,000 U/24 saat'ten fazla heparine ihtiyacı olan hastalarda 'heparin rezistansı' olduğu kabul edilir. Heparin rezistansı AT eksikliği, artmış heparin klerensi, PF4 gibi heparin bağlayan proteinler, faktör VIII ve fibrinojende artışla ilişkili bulunmuştur. Aprotinin ve nitrogliserinin heparin rezistansına yol açabilen ilaçlar oldukları ileri sürülmüştür (12). Akut hastalık ve gebelikte faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri yükselir (12). Gebe hastalarda, gebeliğin son dönemlerine doğru heparin ihtiyacının artması nadir izlenen bir durum değildir. Bu hastalarda 40,000-50,000 U/24 saat düzeyinde dozlara sıklıkla ihtiyaç duyulabilmektedir. Hayvan deneylerinde, faktör VIII infüzyonunun APTT değerlerini düşürürken antitrombotik etkiyi değiştirmedeği ve heparin konsantrasyonunun trombüs inhibisyonu için APTT'den daha güvenilir bir ölçüm olduğu gösterilmiştir (80). Yukarıda bahsedilen farmakolojik direnç dışında heparin tedavisine klinik direnç de tanımlanmıştır. Bu durum uygun APTT düzeyi elde edildiği halde venöz tromboembolizmin ilerlemesi ya da tekrar etmesi olarak tanımlanabilir. HBT tip II, antifosfolipid sendrom gibi yalancı APTT yüksekliği ile seyreden durumlar ve dissemine intravasküler koagülasyon klinik direncin izlendiği başlıca durumlardır

Levine ve ark.(81)'nın yaptığı randomize kontrollü çalışmada, heparin rezistansı olan hastalarda tedavinin APTT ile monitörizasyonu, anti-Xa aktivitesi ile takip yöntemiyle kıyaslanmış ve anti-Xa aktivitesi kullanılan hastalarda daha düşük dozda heparin verilmesine rağmen klinik sonuçlarda fark olmadığı görülmüştür. Nomogramları uygularken her laboratuvarın kendi reaktifleri için uygun terapötik aralığı belirlemiş olması önemlidir. Bunun yapılmaması tehlikeli sonuçlara yol açabilir.

Aşağıda sık kullanılan bir nomogram örnek olarak verilmiştir (12, 77).

Başlangıç heparin dozları:

- 80 IU/kg yükleme
- 18 IU/kg/saat infüzyon ile idame
- Yüklemeden 6 saat sonra APTT ile kontrol

Tablo 2.9.1. Bir nomogram örneği

APTT	Doz Ayarı
Referans aralığı ortalamasının < 1.2 katı	80 IU/kg yüklemeyi tekrar et, infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır
Referans aralığı ortalamasının 1.2-1.5 katı	40 IU/kg yükleme yap, infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır
Referans aralığı ortalamasının 1.5-2.3 katı	Değişiklik yapma (terapötik aralık)
Referans aralığı ortalamasının 2.3-3.0 katı	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
Referans aralığı ortalamasının > 3 katı	İnfüzyona 1 saat ara ver, daha sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

Monitorizasyonun devamı:

- Her doz değişikliğinden 6 saat sonra APTT tekrarı
- Ardışık 2 APTT değeri terapötik aralıkta olduktan sonra 24 saatte bir APTT takibi

III. BİREYLER VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmış (proje no: LUT 02/43), araştırma giderleri Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu (proje no: 02021004) tarafından karşılanmıştır.

Çalışmaya Eylül 2003 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları ve Nöroloji servislerinde arteriyel veya venöz tromboembolizm nedeniyle izlenmekte olan ve standart heparin tedavisi alan 51 hasta dahil edildi. Çalışmaya gebe, ağır karaciğer hastalığı bulunan, koagülasyon anomalisi bulunan ve bazal APTT ve INR değeri uzun olan hastalar alınmadı. Ayrıca 46 sağlıklı bireyden de kan örneği alınarak APTT için normal değerler tespit edildi.

Heparin almakta olan hastalardan intravenöz heparinizasyonun muhtelif dönemlerinde APTT ve anti-Xa için eşzamanlı olarak kan örnekleri toplandı.

Ayrıca araştırmanın bitiminde İç Hastalıkları ve Nöroloji servislerinde heparin tedavisi uygulama yetkisi olan 24 hekime, kullandıkları terapötik aralıkla ilgili bir anket düzenlendi (Ek-1).

3.1 Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil olan bireylerden eş zamanlı olarak APTT ve anti-Xa için kan örnekleri % 3.8'lik sodyum sitratlı tüplere (*Becton Dickinson, Meylan Cedex, Fransa*) alınarak oda ısısında en fazla 2 saat beklemek kaydıyla laboratuvara ulaştırıldı.

APTT için alınan örnekler laboratuvara ulaştırıldıktan hemen sonra 4,000 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve test STA CK-Prest 5 marka koagülometre kullanılarak (*Diagnostica Stago, Fransa*) çalışıldı.

Anti-Xa için alınan örnekler de laboratuvara ulaştırıldıktan hemen sonra 4,000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma ayrılarak 1 ml'lik hacimler halinde kapaklı plastik tüplerde – 30 °C'de çalışma sonlanan kadar saklandı.

Tüm örneklem sona erdikten sonra, soğuk koşullarda muhafaza edilmiş olan örnekler oda ısısında çözülmeye bırakıldı ve ardından anti-Xa düzeyi aynı koagülometre kullanılarak çalışıldı.

3.2.İstatiksel Yöntemler

Bütün istatiksel analizler *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 10.0 for Windows* kullanılarak yapıldı. APTT ve anti-Xa arasındaki ilişki Pearson iki değişkenli regresyon analizi ve lineer regresyon analizi ile incelendi ve formülize edildi. Terapötik APTT aralığını bulmak üzere elde edilen formüle 0.3 ve 0.7 IU/ml anti-Xa değerleri konularak karşılık gelen rakkamlar bulundu. Ayrıca kontrollerin ortalama APTT değerlerinin 1.5 ve 2.5 katı hesaplandı. Formülden elde edilen terapötik aralık ile kontrol ortalamasından yola çıkılarak elde edilen aralık kıyaslandı.



IV. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya 32-86 yaşları arasında toplam 51 hasta dahil edildi. Hastaların 45'i (% 88.2) serebrovasküler olay, 2'si (% 3.9) pulmoner tromboemboli, 3'ü (% 5.9) derin ven trombozu ve 1'i (% 1.9) de hem derin ven trombozu hem de pulmoner tromboembolisi olduğu için heparinize ediliyordu. Serebrovasküler olay nedeniyle heparinize edilen hastalar nöroloji servisi, diğer hastalar da dahiliye servislerinde izlenmekteydi. Bu hastaların 32'sinde (% 62.7) hipertansiyon, 7'sinde kanser (% 13.7), 13'ünde diyabet (% 25.5) ve 8'inde koroner arter hastalığı (% 15.7) mevcuttu.

Tablo 4.1.1 Çalışmaya alınan hastaların heparinize edilme endikasyonları ve altta yatan hastalıklarına göre dağılımları

Tanı	Sayı	DM	HT	KAH	Kanser
Derin ven trombozu	3				1
Pulmoner tromboemboli	2	1			2
Derin ven trombozu ve 1 pulmoner tromboemboli	1			1	1
Serebrovasküler olay	45	12	32	7	3
Toplam	51	13	32	8	7

4.2 APTT ve Anti-Xa Değerleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi

Eylül 2002-Haziran 2003 arasında 51 hastadan toplanan 107 plazma örneğinden çalışılan anti-Xa düzeyleri ile eşzamanlı alınan plazma örneklerinden çalışılan APTT değerleri arasında iyi düzeyde bir korelasyon belirlendi ($r=0.60$, $p<0.001$). Bu korelasyondan lineer regresyon kullanılarak aşağıdaki formül ortaya çıkarıldı:

$$APTT = 37 + (51.4 \times \text{Anti-Xa})$$

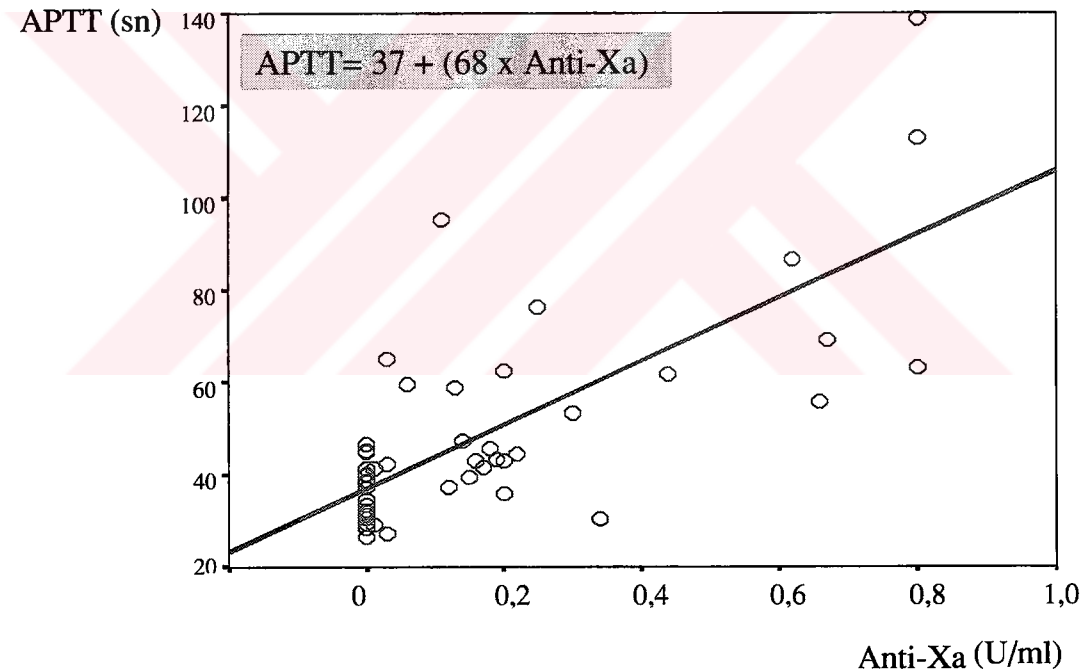
Bu formüle 0.3 ve 0.7 U/ml anti-Xa düzeyleri konduğunda saptanan terapötik APTT aralığı **52.4 -73** saniye olarak tespit edildi.

Son 6 ay içerisinde toplanan 50 plazma örneğinden elde edilen anti-Xa değerleri ile karşılık gelen APTT değerleri arasındaki korelasyon incelendiğindeyse daha iyi bir korelasyon belirlendi ($r = 0.73$, $p < 0.001$). Bu durum < 6 ay saklanan plazmalarda anti-Xa aktivitesinin ya da pıhtılaşma faktör aktivitesinin bozulmasına bağlandı. Son 6 ay içinde alınmış olan ve örnekleri çalışılan anti-Xa ve APTT arasındaki korelasyon aşağıdaki formülle ifade edilebiliyordu:

$$\text{APTT} = 37 + (68.8 \times \text{Anti-Xa})$$

Bu son formülle 0.3 ve 0.7 U/ml anti-Xa düzeyleri konarak saptanan terapötik APTT aralığı **58-85** saniye olarak belirlendi.

Örnek saklama süresinin daha fazla azaltılması korelasyonda belirgin bir iyileşme sağlamıyordu.



Şekil 4.2.1 Anti-Xa ile APTT arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

Sağlıklı 46 bireyden toplanan kan örnekleri ile çalışılan APTT değerlerinin ortalaması ise 31.6 ± 3 saniye olarak bulundu (26.9-44.5 saniye). Bu değerlerin 1.5-2.5 katları **47.4-79** saniyeye karşılık geliyordu.

4.3. Anket Sonuçları

Anket aynı gün içerisinde 22 hekime uygulandı (Ek-1). Anket sonuçları değerlendirildiğinde kullanılan APTT terapötik aralıklarının birbirlerinden ve çalışmada bulunan değerlerden farklılık arz ettiği belirlendi.

Tablo 4.3.1. *Değişik branşlardan 22 hekimin venöz tromboembolizmin heparin ile tedavisi sırasında tercih ettikleri APTT terapötik aralıklarının dağılımı.*

Terapötik Aralık	Laboratuvar Ortalamasının Katı				Hasta Bazal APTT Değerinin Katı			
	1.5-2	1.5-2.5	2-2.5	2-3	1.5-2	1.5-2.5	2-2.5	2-3
Tercih Sayısı	5	2	3	1	6	1	2	2

V. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasının sonuçları şöyle özetlenebilir:

- 1- Tromboembolizm nedeniyle standart heparin almakta olan hastaların eşzamanlı alınan plazma örneklerinden çalışılan APTT değerleri ile anti-Xa arasında; $APTT = 37 + (68.8 \times \text{Anti-Xa})$ şeklinde formülize edilebilen çok iyi düzeyde bir korelasyon saptanmıştır.
- 2- Bu formüle 0.3 ve 0.7 U/ml anti-Xa düzeyleri konduğunda APTT için terapötik aralık 58–85 saniye olarak bulunmuştur. Bu aralığın kontrol APTT ortalamasının 1.5-2.5 katları göz önüne alınarak hesaplanan terapötik aralıktan (47.4–79) farklı olduğu görülmüştür.
- 3- Ayrıca yapılan anket sonucunda hekimlerin heparin tedavisinin monitörizasyonu için kullandıkları terapötik aralığın hem birbirlerinden hem de çalışmada bulunan değerden farklılık arz ettiği belirlenmiştir.

Heparin akut venöz ve arteriyel tromboembolizmde pıhtı oluşumunu azaltmak üzere kullanılan potent bir antikoagülandır. İç Hastalıkları dışında Göğüs Hastalıkları, Nöroloji, Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi, Kardiyoloji ve daha bir çok tıp disiplini venöz ya da arteriyel tromboembolizm ile ilgilenmektedir. Bunun doğal bir sonucu olarak heparin özellikle üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkezlerde olmak üzere oldukça sık olarak kullanılan bir ilaçtır. Çok uzun süreli klinik tecrübeye rağmen heparinin antikoagülan etkisini ölçmeye yarayan ideal bir monitörizasyon testi bulunamamıştır. Sık kullanılan APTT testinin çeşitli handikapları vardır. Hastalar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle heparin dozu ve kan heparin düzeyi arasındaki ilişkinin önceden tahmin edilmesi de oldukça güçtür.

Heparinin klinik olarak etkili olabilmesi için belirli bir minimum değer üzerinde antikoagülan aktivitesinin sağlanması gerekmektedir (13). Venöz tromboembolizmin başlangıç tedavisini oluşturan intravenöz heparinizasyon uygun şekilde yapılmadığında rekürren tromboembolizm riski artmaktadır. Bu görüş bir çok çalışmada doğrulanmıştır (13, 77, 82, 83). Plazma heparin konsantrasyonunun artması ile kanama riski arasındaki ilişki de iyi bilinmektedir (4, 84). Bu nedenlerden dolayı heparin monitörizasyonu dikkatli ve doğru bir yöntemle yapılmalıdır.

APTT ucuz ve basit olmasına rağmen heparin tedavisinin izlemi için kullanılması bir çok dezavantajlar taşımaktadır. Bunlardan bazıları APTT ölçümünde kullanılan reaktiflerden, bazıları APTT'nin bir çok faktörden etkilenen global bir test olmasından kaynaklanmaktadır. Bazen aynı üreticiden bile olsa farklı APTT reaktiflerinin heparine cevabı farklı olmaktadır (74, 85, 86). Pek çok APTT reaktifi için terapötik etki 1.5 ile 2.5 arasında bir APTT oranı (ölçülen APTT değerinin laboratuvar kontrol APTT ortalamasına bölünmesi ile hesaplanır) ile elde edilir. Ancak çok duyarlı olmayan reaktiflerle terapötik aralık daha düşük iken, çok duyarlı APTT reaktifleri ile, terapötik aralık 1.5–2.5 oranından daha yüksektir (13).

Ayrıca gebelik, akut faz cevabı ve genetik polimorfizm gibi kanda heparin bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonunu etkileyen durumlar, ATIII eksikliği, karaciğer veya böbrek hastalığı gibi pıhtılaşma proteinlerinin düzeylerini ve heparin klerensini etkileyen bozukluklar APTT değerlerini etkileyebilmektedir (64).

Basu ve ark. (4) APTT kontrolün 1.5 katı düzeyinde olduğunda venöz tromboembolizmin progresyon ya da tekrar riskinin arttığını gösterdikten sonra terapötik aralığın kontrol ortalamasının 1.5-2.5 katı arasında olması önerilmiş ve bu öneri yaygın olarak kabul görmüştür. Ancak APTT reaktiflerinin heparine cevaplarında farklılıklar olduğunun belirlenmesinden sonra kontrol APTT değerlerinden yola çıkılarak önerilen terapötik aralıkların çok uygun olmayacağı düşünülmeye başlanmıştır. Bunun yerine her laboratuvarın protamin titrasyonu ile 0.2-0.4 U/ml ya da anti-Xa aktivite ölçümü ile 0.3-0.7 U/ml plazma heparin düzeyine karşılık gelen APTT düzeyini tedavi aralığı olarak kabul etmesi önerilmektedir (64). Heparin konsantrasyonu ve APTT arasındaki ilişki heparinin plazmaya in vitro veya ex vivo şartlarda eklenmesinden etkilendiği için bu standardizasyonun heparin alan hastalardan alınan örneklerle yapılması gerekmektedir (87). Bu konuda en sık sitasyon alan çalışmalardan biri Brill-Edwards ve ark. (75)'nin yaptığı çalışmadır. Kontrolün 1.5-2.5 katı olarak belirlenen APTT terapötik aralığı ile protamin titrasyon testi ile 0.2-0.4 U/ml'ye karşılık gelen terapötik aralık karşılaştırılmıştır. Bunun için standart heparin almakta olan hastalardan alınan örneklerde hem APTT hem de protamin titrasyon testi çalışılmış ve sonuçlar lineer regresyon analizi ile incelendiğinde farklı APTT reaktiflerinin heparine yanıtlarının farklı olduğu dolayısıyla terapötik aralıklarının da değişiklik gösterdiği izlenmiştir.

Kitchen ve Preston (85) heparin tedavisi için terapötik aralığı belirlemek üzere 6 değişik ticari reaktif ile ölçülen APTT değerleri ile protamin titrasyon ve anti-Xa yöntemleri ile belirlenen heparin konsantrasyonları arasındaki korelasyonları incelemiştir. Bunun için standart heparin tedavisi almakta olan hastalardan 30 örnek toplanmıştır. Ayrıca her APTT reaktifi için kontrol APTT ortalaması da hesaplanmıştır. Bulunan kontrol ortalamasının her reaktif için farklı olduğu görülmüştür. Protamin titrasyon testi ile anti-Xa arasında iyi derecede korelasyon bulunurken, APTT ve protamin titrasyon testi arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Protamin titrasyonu ile 0.2 ila 0.4 U/ml heparin düzeyine karşılık gelen APTT aralıkları hesaplandığında her reaktif için birbirinden farklı değerler saptanmıştır: Örneğin bir reaktif için belirlenen terapötik aralık o reaktifle çalışılan kontrol örneklerinin ortalamasının 1.5 ila 2.5 katına denk geliyorken farklı bir reaktif için terapötik aralık kontrol ortalamasının 2 ila 3 katına denk bulunmuştur. Dolayısıyla hasta bir tekniğe göre terapötik sınırlardayken diğer bir tekniğe göre bu sınırın dışında bulunabilmiştir. Bu tez çalışmasında belirlediğimiz 58 ve 85 saniyelik terapötik aralık sınır değerleri laboratuvar ortalamamızın 1.8 ve 2.7 katlarına denk gelmektedir.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada (88) 25 ayrı merkezde standart heparin tedavisi almakta olan hastalardan toplanan plazma örnekleriyle APTT çalışılmış ve ardından dondurulan örnekler tek bir merkezde toplanarak anti-Xa aktivitesine bakılmıştır. Aynı reaktifler kullanılmış olsa bile laboratuvarların kullandıkları APTT aralıkları arasında farklar olduğu ve anti-Xa kullanılarak hesaplanan terapötik aralıkların geçerli tedavi aralıklarından farklı olduğu görülmüştür. Bu bulgular APTT'nin yaygın olarak kullanılan bir monitörizasyon testi olmasına rağmen standardizasyonu ve optimal kullanımı konularında büyük sorunlar olduğunu göstermektedir. APTT reaktiflerinin heparine cevaplarındaki farklılık klinik uygulamalarda fark yaratmaktadır.

Bazı hastaların APTT değerlerini uzatabilmek için çok fazla miktarda heparin vermek gerekebilmektedir. Bu kişilerde hangi yöntemle bulunursa bulunsun APTT terapötik aralığının ideal plazma heparin düzeyini yansıtmadığı bilinmelidir. Heparin dozu arttıkça heparine bağlı kanama riski arttığından heparin rezistansı olan bu hastaların APTT yerine heparin düzeyi bakılarak takip edilmesi daha doğru olabilir.

Pahalı ve nispeten zor testler oldukları için heparin düzey tayinlerinin yalnızca buna benzer istisnai durumlarda kullanılması günümüz şartlarında bir zorunluluktur. Levine ve ark (82) heparin rezistansı olan akut venöz tromboembolizmlili hastaların APTT ve anti-Xa ile monitörizasyonunu randomize bir çalışma ile karşılaştırmışlardır. APTT ile takip edilen hastalar anti-Xa ile takip edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla miktarda heparine ihtiyaç duymuşlardır. Anti-Xa grubundaki hastaların günlük APTT ortalamaları subterapötik bulunurken APTT grubundakilerin ortalaması terapötik sınırlarda saptanmıştır. Buna rağmen her iki grup arasında reküren tromboembolizm riskinde fark olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla heparin rezistansı olan hastalarda monitörizasyonun anti-Xa ile yapılması daha uygun olabilir.

Bu tez çalışmasında literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi anti-Xa kullanılarak hesaplanan terapötik aralık kontrol APTT değerleri baz alınarak hesaplanan terapötik aralıktan farklı bulunmuştur. Anti-Xa kullanılarak hesaplanan terapötik aralık daha güvenilir olduğundan hastanemizde bu yöntemle hesaplanan aralığın kullanılması daha uygun olacaktır.

Değişik indikasyonlarda hedeflenen plazma heparin düzeyi farklı olabilir. Bu çalışmada VTE için kullanılması gereken APTT değerleri ortaya konmuştur. Değişik indikasyonlarda hedeflenmesi gereken APTT değerleri APTT - Anti-Xa ilişkisini gösteren formüle istenen anti-Xa değerleri konarak saptanabilir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar ve bu sonuçlara dayanan önerilerimiz özetle şöyle sıralanabilir:

- 1) Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları ve Nöroloji Bölümlerinde arteriyel veya venöz tromboembolizm nedeniyle heparin almakta olan hastalarda eşzamanlı olarak anti-Xa ve APTT değerlerine bakılarak APTT için terapötik aralık yeniden belirlenmiştir. Bu değerlerin kullanılmakta olan terapötik aralıktan farklı olduğu tespit edilmiştir.
- 2) Anket sonucunda kullanılması tercih edilen terapötik APTT aralıklarının birbirlerinden ve çalışmada bulunan değerlerden farklılıklar arz ettiği belirlendi. Bu çalışma sonuçlarının bildirilmesi hastanemizde venöz tromboembolizm için heparin tedavisinin optimal ve standart hale gelmesine hizmet edebilecektir. Saptadığımız yeni tedavi aralığı APTT sonuçları ile birlikte bildirilebilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Raskob GE, Hull RD, Pineo GF. Heparin, hirudin, and related agents. Ernest Beutler, Marshall A, Lichtman ve ark. (Ed). Williams Hematology 6. baskı. International edition. McGraw-Hill Professional 2001;1793-1801.
2. Hirsh J, van Aken WG, Gallus AS, Dollery CT, Cade JF, Yung WL. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation. 1975; 53:691-695.
3. S. Oğuz Kayaalp. Antitrombotik ilaçlar:Antikoagülan ilaçlar, antitrombotik ilaçlar ve trombolitik ilaçlar . Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 10.baskı. Ankara. Hacettepe Taş 2002;583-614.
4. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. N Engl J Med 1972;287:324-327.
5. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, I:heparin. Circulation 1994; 89:1449-1468.
6. Baker BA, Adelman MD, Smith PA, Osborn JC. Inability of the active partial thromboplastin time to predict heparin levels. Arch Intern Med 1997;157:2475-9.
7. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. Lee GR, Foerster J, Lukens J ve ark. (Ed). Wintrobe's Clinical Hematology 10.baskı. Middle East Edition. Mass Publishing Co. 1999;1781-1818.
8. Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. Am J Physiol 1939;125:683-687.
9. Abildgaard U. Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. Scand J Clin Lab Invest 1968;21:89-91
10. Rosenberg RD, Edelberg JM, Zhang L. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ ve ark. (Ed). Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;711-731
11. Pineo GF, Hull RD. Unfractionated and low-molecular-weight heparin. Comparisons and current recommendations. Med Clin North Am 1998;82:587-599.

12. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
13. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109–1114.
14. Hirsh J, van Aken WG, Gallus AS, et al. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1976;53:691–695.
15. Young E, Prins MH, Levine MN, et al. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992;67:639–643.
16. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996;93(12):2212-45.
17. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:230-232.
18. Hull R, Hirsh J, Jay RM, Carter C, England C, Gent M, Turpie AGG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G, Ockelford P. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-1681.
19. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, McLoughlin D, Armstrong P. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-858.
20. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo AM, Casara D, Ruol A, ten Cate JW. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339:441-445.
21. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, Turpie AGG, McLoughlin D. Adjusted subcutaneous heparin vs warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.

22. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the treatment of acute deep venous thrombosis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800–809.
23. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for five days as compared with ten days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260–1264.
24. Gallus AS, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2:1293–1296.
25. Bick RL, Haas SK. International consensus recommendations. Summary statement and additional suggested guidelines. European Consensus Conference, November 1991. American College of Chest Physicians consensus statement of 1995. International Consensus Statement, 1997. *Med Clin North Am* 1998; 82(3):613-633.
26. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811–815.
27. PRISM PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488–1497.
28. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429–1435.
39. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
30. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(7):1094-1096.
31. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119 (1 Suppl):108S-121S.

32. Fernandez F, Nguyen P, Van Ryn J, et al. Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect. *Thromb Res* 1986;43:491–495.
33. Blajchman MA, Young E, Ofosu FA. Effects of unfractionated heparin, dermatan sulfate and low molecular weight heparin on vessel wall permeability in rabbits. *Ann NY Acad Sci* 1989;556:245–254.
34. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A metaanalysis comparing low molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;60:181–188.
35. Gould MK, Dembitzer A, Doyle R, et al. Low molecularweight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800–809.
36. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–1581.
37. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Ginsberg JS, Hirsh J. Relationship of activated partial thromboplastin time to coronary events and bleeding in patients with acute coronary syndromes who receive heparin. *Circulation* 2003;107(23):2884–2888.
38. Yett HS, Skillman JJ, Salzman EW. The hazards of heparin plus aspirin [letter]. *N Engl J Med* 1978;298:1092.
39. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
40. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956–961.
41. Jick H, Slone D, Borda IT, et al. Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. *N Engl J Med* 1968;279:284–286.
42. Campbell NR, Hull RD, Brant R, et al. Aging and heparin related bleeding. *Arch Intern Med* 1996;156:857–860.

43. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concepts. *Br J Anaesth* 2003;90(5):676-685.
44. Dager WE, White RH. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2002;36(3):489-503.
45. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998;35 (4 Suppl 5):9-16.
46. Büyükaşık Y ve ark. Low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome: A report of two cases. *Turk J Haematol* 1999;16:79-84.
47. Chong BH ve ark. Heparin-induced thrombocytopenia. Association of thrombotic complications with heparin-dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis and platelet aggregation. *Lancet* 1982;2:1246-1249.
48. Amiral J ve ark. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-96.
49. Bauer TL ve ark. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997;95:1242-1246.
50. Brieger DB ve ark. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 1449-1459.
51. Burgess JK ve ark. Single amino acid mutation of Fc gamma receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;91:761-766
52. Griffith GC, Nichols Jr G, Asher JD, Flanagan B. Heparin osteoporosis. *J Am Med Assoc* 1965;194:91-94.
53. Dahlman TC, Sjöberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1315-1320.
54. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996;88:1314-1320.

55. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, et al: A histomorphometric comparison of the effects of standard heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood* 1997;89:3236-3242.
56. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119(1 Suppl):122S-131S.
57. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002;87(2):182-186.
58. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71(1):7-11.
59. Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am* 1998;82(3):635-658.
60. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995;98(6):575-586.
61. Sherman DS, Kass CL, Fish DN. Fludrocortisone for the treatment of heparin-induced hyperkalemia. *Ann Pharmacother* 2000;34(5):606-610.
62. Siebels M, Andrassy K, Vecsei P, Seelig HP, Back T, Nawroth P et al. Dose dependent suppression of mineralocorticoid metabolism by different heparin fractions. *Thromb Res* 1992;66:467-473.
63. Gheno G, Cinetto L, Savarino C, Vellar S, Carraro M, Randon M. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in inpatients receiving low-molecular-weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003. 2003;59:373-377.
64. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, Cunningham MT, Giles A, Koepke JA et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(9):782-798.
65. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287(7):324-327.

66. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, Rosenberg R. Management of heparin therapy. *N Engl J Med* 1972;287:1046-1050.
67. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Int Med* 1992;152:1586-1595.
68. Holm HA, Abilgaard U, Kalvenes S. Heparin assays and bleeding complications in treatment of deep venous thrombosis with particular reference to retroperitoneal bleeding. *Thromb Haemost* 1985;53:278-281.
69. Granger CB, Hirsh J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870-878.
70. Baker BA, Adelman MD, Smith PA, Osborn JC. Inability of the activated partial thromboplastin time to predict heparin levels. Time to reassess guidelines for heparin assays. *Arch Intern Med* 1997;157:2475-2479.
71. Glynn MF. Heparin monitoring and thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1979;71:397-400.
72. Stevenson KJ, Easton AC, Curry A, Thomson JM, Poller L. The reliability of activated partial thromboplastin time methods and the relationship to lipid composition and ultrastructure. *Thromb Haemost* 1986;55(2):250-258.
73. D'Angelo A, Seveso MP, D'Angelo SV, Gilardoni F, Dettori AG, Bonini P. Effect of clot-detection methods and reagents on activated partial thromboplastin time (APTT). Implications in heparin monitoring by APTT. *Am J Clin Pathol* 1990;94(3):297-306.
74. Shojania AM, Tetreault J, Turnbull G. The variations between heparin sensitivity of different lots of activated partial thromboplastin time reagent produced by the same manufacturer. *Am J Clin Pathol* 1988;89:19-23.
75. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-109.
76. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Sguenza M. A standard nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333-337.

77. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-881
78. Gunarsson PS, Sawyer WT, Montague D, Williams ML, Dupuis RE, Caiola SM. Appropriate use of heparin: empiric vs nomogram-based dosing. *Arch Intern Med* 1995;155:526-532.
79. Hochman JS, Wali AU, Gavrila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313-318.
80. Chiu HM, Hirsh J, Yung WL, et al. Relationship between the anticoagulant and antithrombotic effects of heparin in experimental venous thrombosis. *Blood* 1977; 49:171-184).
81. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154:49-56
82. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 1997; 157(20):2317-2321.
83. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327(21):1485-1489.
84. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Lemaire J, Pineo GF, Baylis B et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-1595.
85. Kitchen S, Preston FE. The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thromb Haemost* 1996;75:734-739.
86. Brandt JT, Triplett DA. Laboratory monitoring of heparin: Effect of reagents and instruments on activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Path.* 1981;76:530-7.

87. Bain B, Forster T, Sleigh B. Heparin and the activated partial thromboplastin time- A difference between in vitro and in vivo effects and implications for the therapeutic range. *Am J Clin Path.*1980;74:668-73
88. van den Besselaar AM, Sturk A, Reijniere GL. Monitoring of unfractionated heparin with the activated partial thromboplastin time: determination of therapeutic ranges. *Thromb Res* 2002;107:235-240.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE KLİNİK UYGULAMALARDA KULLANILAN APTT TERAPÖTİK ARALIĞININ BELİRLENMESİ ^{EK 1}

Hastanemizde terapötik APTT değerini belirlemek üzere bir çalışma yapmış bulunmaktayız. Bu anket, bulduğumuz sonucun süregelen klinik uygulamadan farkı olup olmadığını belirlemek üzere düzenlenmiştir. Uygun gördüğünüz takdirde anketi doldurmanızı rica ederiz.

1-) Derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner tromboemboli (PTE) tedavisinde kullandığınız APTT terapötik aralığı hangisidir?

A-) Normal laboratuvar ortalamasının-..... katıdır. ile saniye arasındadır.

B-) Hasta bazal değerinin - katıdır.

C-) Diğer (Lütfen açıklayınız).....

D-) Bilmiyorum.

E-) DVT / PTE hastası tedavi etmiyorum.

2-) Serebrovasküler olay (SVO) tedavisinde kullandığınız APTT terapötik aralığı hangisidir?

A-) Normal laboratuvar ortalamasının-..... katıdır. ile saniye arasındadır.

B-) Hasta bazal değerinin - katıdır.

C-) Diğer (Lütfen açıklayınız).....

D-) Bilmiyorum.

E-) SVO hastası tedavi etmiyorum.