

Hemostasis

Tromboz İlişkili Hastalıklar

Antitrombotik Tedavinin Temelleri

Dr. Mustafa ÇETİN

Kayseri 2006

Homeostasis



- Kan damarları, kanın şekilli elemanları ve çeşitli plazma proteinleri tarafından kompleks bir regülasyon mekanizması ile sürdürülür.
- Bu regülatör sistemdeki herhangi bir bozukluk kanama diatezlerine ve/veya trombozlara yol açar.

HOMEOSTASİS



■ Antikoagulanların Eksikliği

(Protein C, Protein S, vs)

■ Hiperhomosistenemi

■ Malignensi, Immobilizasyon,
Cerrahi, Gebelik Östrojen,
Heparin-nedenli trombositopeni,
Antifosfolipit antikorlar

■ Vaskülitler

■ Sayısal Trombosit Hast.

(ITP, Aplastik Anemi, vs)

■ Niteliksel Trombosit Hast.

(Glanzman, Bernard Soluer, vs)

■ Kalıtsal Protein Eksikliği

(Hemofililer, VWH)

■ Edinsel Protein Eksikliği (DIC, TTP, Mikroanjiopatiler)

Hemostasis

- Kan damarları, kanın şekilli elemanları ve çeşitli plazma proteinleri tarafından kompleks bir regülasyon mekanizması ile sürdürülür.
- Bu regülatör sistemdeki herhangi bir bozukluk kanama diatezlerine ve/veya trombozlara yol açar.

Hasarlı Yüzeyin Onarımı...

- **Erken dönemde primer (platelet) tıkaçı**
(4-7 dakika)
 - **Geç dönemde sekonder (fibrin) tıkaçı**
(İlk 6 saatte aktif, 24 saat boyunca)ile kapatılması
- Sonucu tamamlanır**

Erken (Primer) Hemostaz olayları?

Platelet&Endotel-Bağ doku

- **ADP, TXA2, PF4, salınması**
- **Adezyon :Plateletlerin**
subendotelyal doku ile
teması (GPIb & vWF)
- **Agregasyon: Plateletlerin**
kümelenmesi: (GPIIb/IIIa &
Fibrinojen & GPIIb/IIIa)

- **Erken Kanama**
- **Mukoza Kanamaları**
 - ◆ **Peteşi**
 - ◆ **Purpura**
 - ◆ **Ekimoz**
 - ◆ **Dişeti Kanaması**
 - ◆ **Menoraji**
- **Kanama Zamanında Uzama**

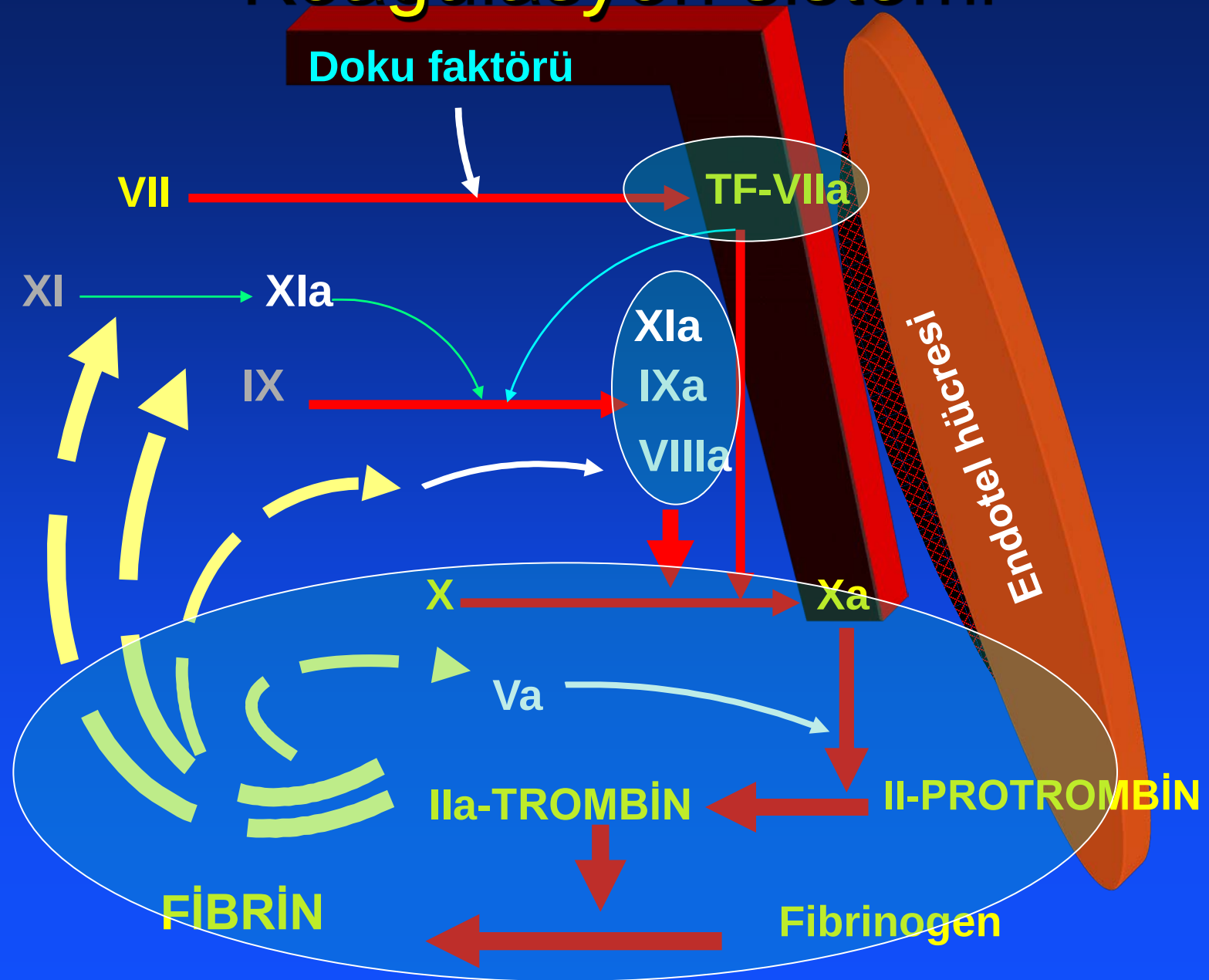
Geç (Sekonder) Hemostaz olayları ?

Pıhtılaşma proteinleri

- Plateletler Ekstrinsik ve İntrinsik sistemi aktive eder
- Pıhtılaşma proteinleri aktivasyonu
- Fibrin oluşumu
- Stabil polimerize Fibrin

- Geç Kanama
- Derin doku Kanamaları
 - ◆ Hematom
 - ◆ Hemartroz
 - ◆ Beyin kanaması
 - ◆ Menoraji
- PT, aPTT, TT Uzama

Koagulasyon sistemi



Dogal Antikoagulan Sistemler

☞ TFPI:

- VIIa-TF kompleksini inhibe eder.

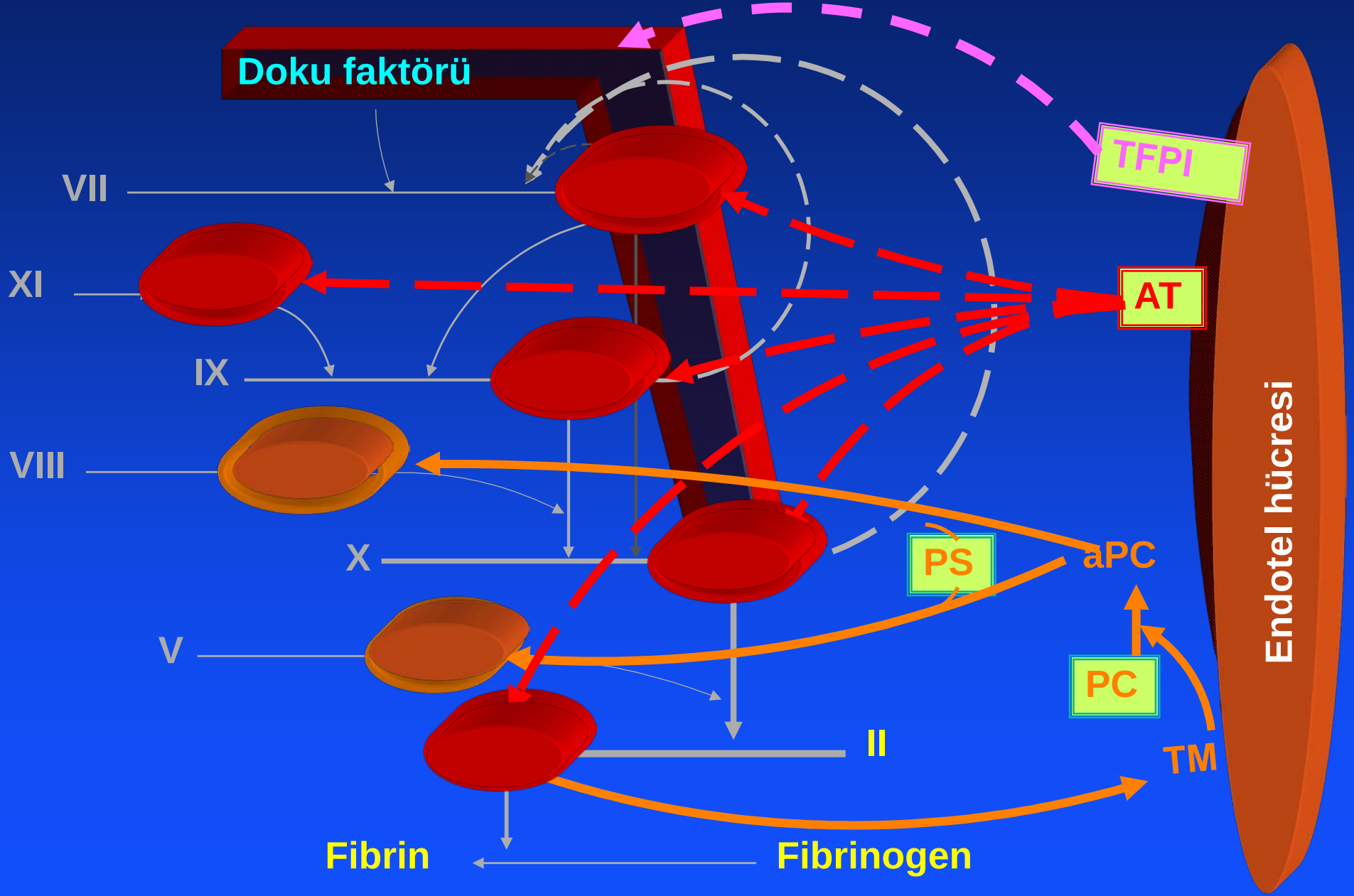
☞ AT III:

- Dogal proteaz inhibitörlerinin en önemlisi..
- Xa,IIa, IXa ve XIa inhibisyonu yapar

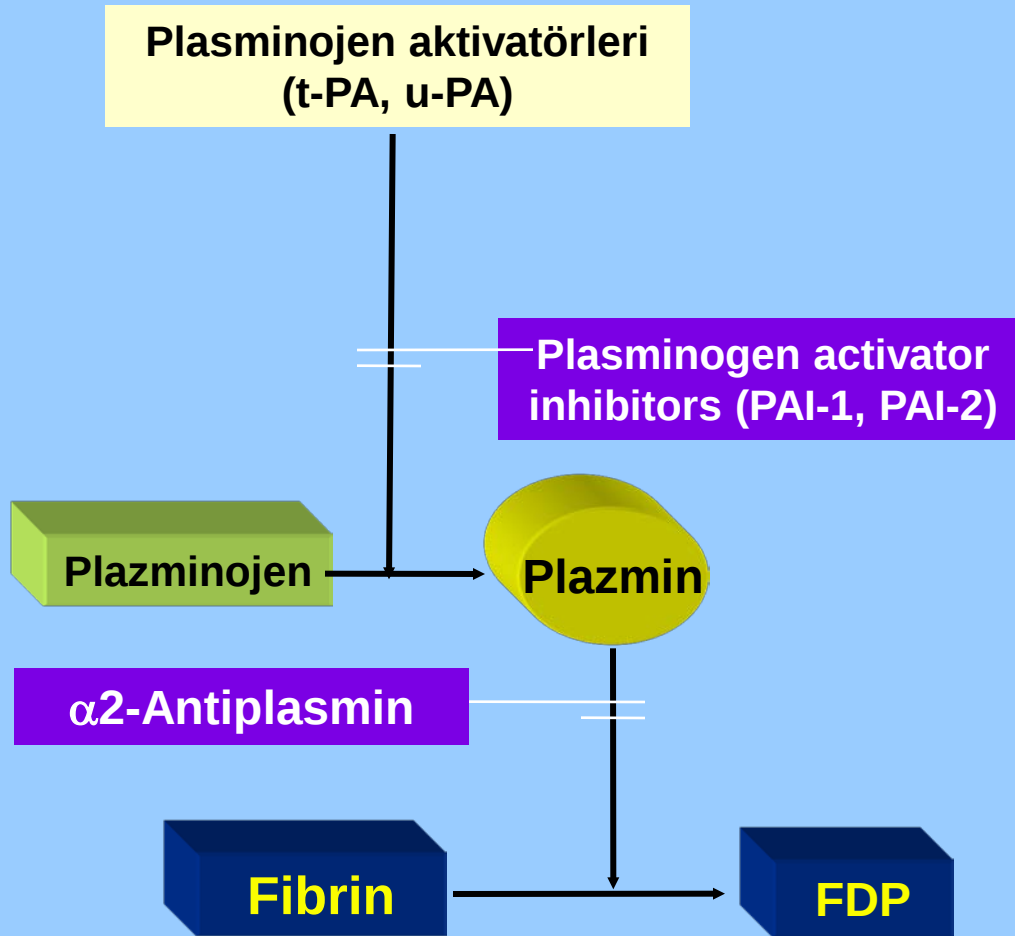
☞ Protein C (proenzim) ve Protein S (koenzim) sistemi:

- K Vitaminine bağlı antikoagulan sistemlerdir.
- PS aracılı PC aktivasyonu Aktive PC (APC) oluşturur.
- Va ve VIIIa inaktivasyonu yaparlar

Dogal Antikoagulan Sistem



Fibrinolitik Sistem



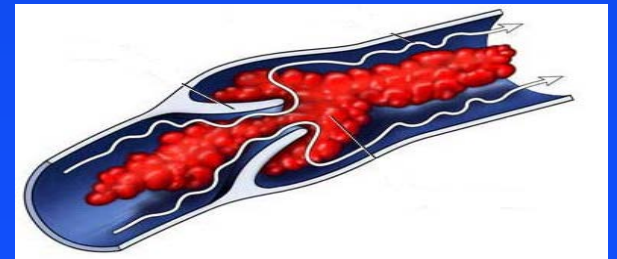
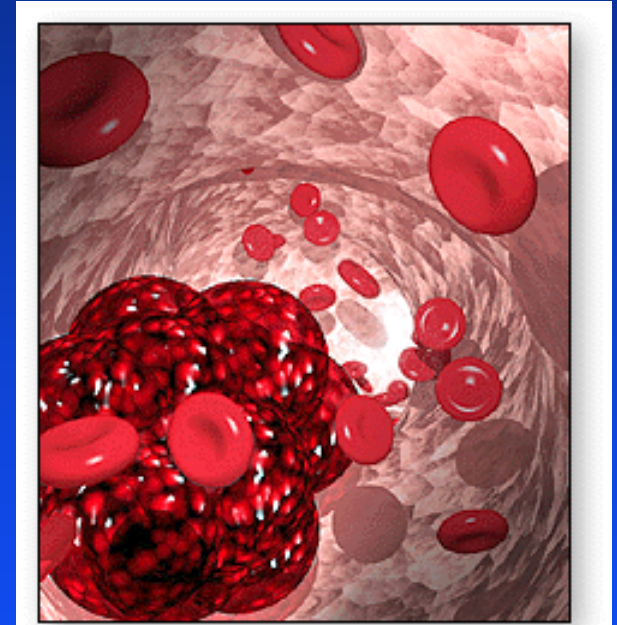
- Endotelial tPA plazminojeni fibrine karşı preteolitik etkili Plazmine çevirir.
- Plazmin ise PAI ve α 2 Antiplazmin tarafından inaktive edilir.
- PAI-1 ise tPA & uPA esas inhibitorüdür

Tromboz İlişkili Hastalıklar

Trombofili (hiperkoagulabilite durumu)

Kan damarlarında kan pıhtısı
gelişimi için artan bir
eğilimdir.

(pretrombotik durumlardır)



Trombofili (hiperkoagulabilite durumu)

Hiperkoagulabil durumlarda;
venöz ve arteryal tromboz
gelişime eğilimi kalıtsal veya
edinsel nedenlerden oluşur.



**Kalıtsal
Protrombotik
Mutasyonlar
Trombofililer**

**Faktör V Leiden
Protrombin 20210A
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Antitrombin eksikliği**

Tromboz

**Edinsel
Protrombotik
Stimulus**

**Antifosfolipit antikorlar
Malignensi
Immobilizasyon
Cerrahi
Gebelik
Östrojen kullanımı
Hiperhomosistenemi
Heparine bağlı trombositopeni**

Kalıtsal Trombofili

Aşağıdaki Durumlarda Düşünülmelidir.

- ❑ Venöz tromboembolizm'in aile hikayesi
- ❑ Tekrarlanan idiyopatik tromboz
- ❑ Masif tromboz.
- ❑ Erken yaşta başlangıç (45 yaştan küçükler)
- ❑ Fetal kayıplar
- ❑ Beklenmedik bir bölgede tromboz
(örneğin:serebral, portal,mezenterik)
- ❑ Warfarin'e bağlı deri nekrozu
- ❑ Neonatal purpura fulminans

Edinsel Trombofili Eğilimi

Aşağıdaki Durumlarda Artmıştır

- ❑ Yaş
- ❑ Malignite-kanser
- ❑ Hematolojik Hastalıklar
- ❑ Nefrotik sendrom
- ❑ Immobilizasyon
- ❑ Uzun mesafe uçuş
- ❑ Cerrahi işlem:Post-op
- ❑ Travma,
- ❑ Östrojen kullanımı
- ❑ Gebelik
- ❑ Hiperhomosistenemi
- ❑ FVIII, FIX, FXI yükseklikleri
- ❑ Antifosfolipid antikorlar
- ❑ HIT antikorları



Antitrombotik Tedavinin Temelleri

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

■ FİZİKSEL ÖNLEMLER

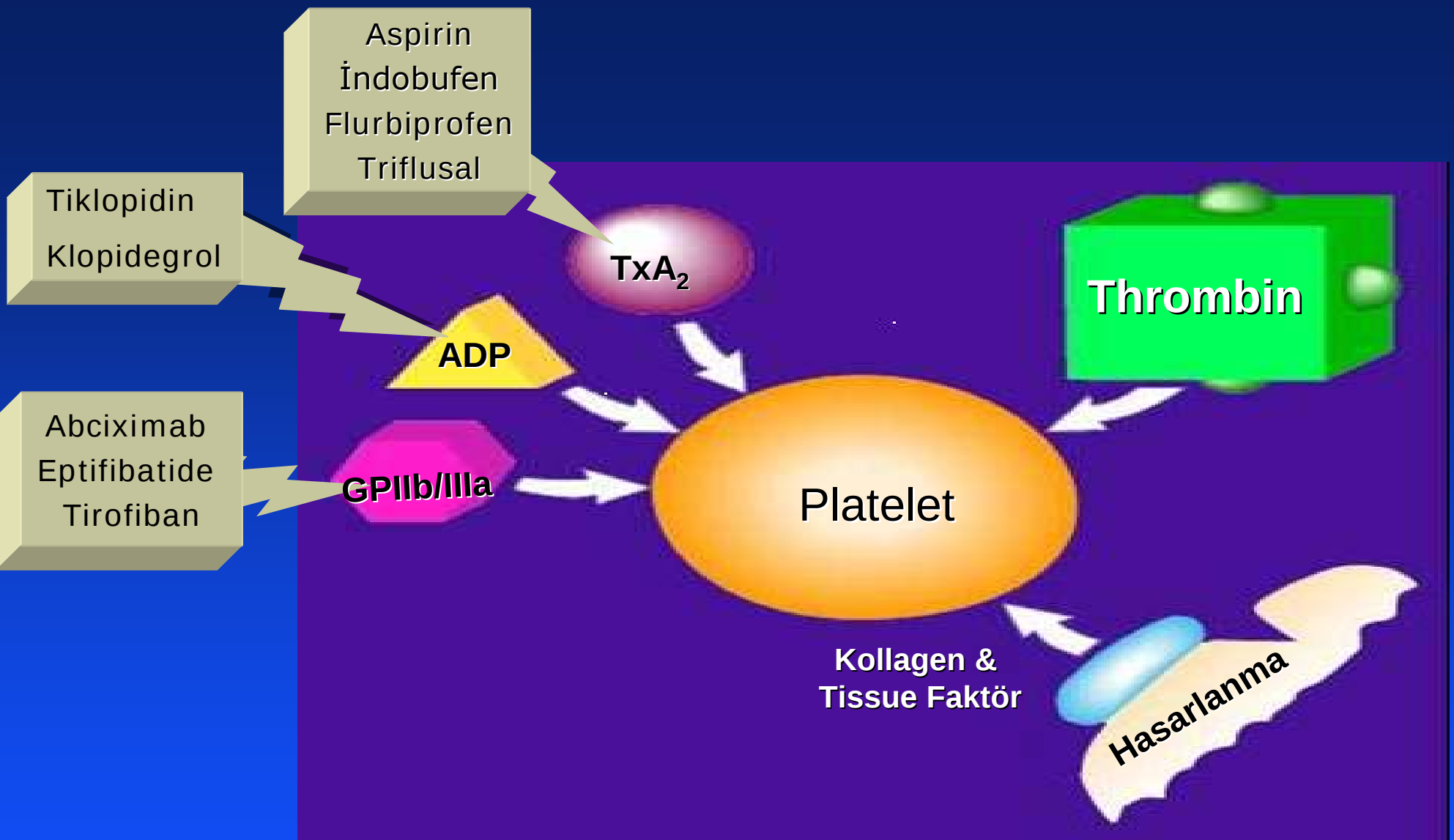
- ◆ Dışarıdan havalı bacak kompresyonu
- ◆ Değişik basınçlı kompresyon çorapları
- ◆ Floroskopik olarak vena kava'ya yerleştirilmiş filtreler

■ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- ◆ Antiplatelet Tedavi
- ◆ Antikoagulan Tedavi
- ◆ Trombolitik Tedavi

Antitrombotikler İlaçlar ve Trombolitikler

- Anti-Plateletler (hemostasis)
 - COX inhibitörleri: aspirin
 - Thienopyridinler(ADP üzerinden): ticlopidine, klopidoğrel
 - GP IIb/IIIa inhibitors: abciximab , eptifibatide ve tirofiban
- Anti-Koagulanlar Anti-Thrombin (thrombosis)
 - Antikoagulanlar: Heparin, LMWH, warfarin,
 - Direk Trombin İnhibitörleri: Hirudin
 - İndirek Trombin İnhibitörleri: danaparoid,
- Anti-Fibrin Fibrinolizis (fibrin)
 - Fibrinolitikler : Alteplaz, Anistreplaz, Reteplaz streptokinase, Urokinaz
 - Defibrine Ediciler: Ankrod



■ Antiplatelet İlaçların etki mekanizması

Antiplalet ilaçlar

Siklooksijenaz İnhibitörleri;

Aspirin

- Trombosit siklooksijenazını (COX) geri dönüşümsüz (çekirdek olmadığı için) olarak inhibe eder.
- Etkisi
 - ◆ bir saat sonra başlar
 - ◆ ve trombosit yaşamı boyunca (8-10 gün) sürer.
- Kanama zamanının (KZ) tipik olarak 1-3 dakika uzatırken
 - ◆ Ancak olguların sadece yarısında normalden uzun bir kanama zamanı saptanır
 - ◆ Kesildikten 48 saat sonra yeni sentezlenen trombositler KZ normale döndürür.



Antiplatelet İlaçlar

Siklooksijenaz İnhibitörleri;

Aspirin

- 100 mg/gün: TXA2 sentezini hemen tamamını inhibe eder.
- 75 mg/gün: kadar düşük dozlarda tedavi edici etkinlik
 - ◆ Hatta bir çalışmada 30mg/gün.
- 650-1500mg/gün: Yüksek doz aspirinin anti-platelet sonuçlara katkısı olmamasına rağmen oldukça zararlı olabilir.

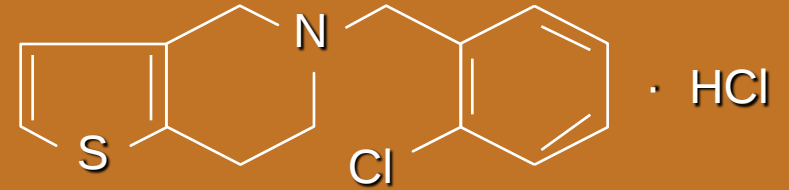


Antiplatelet İlaçlar

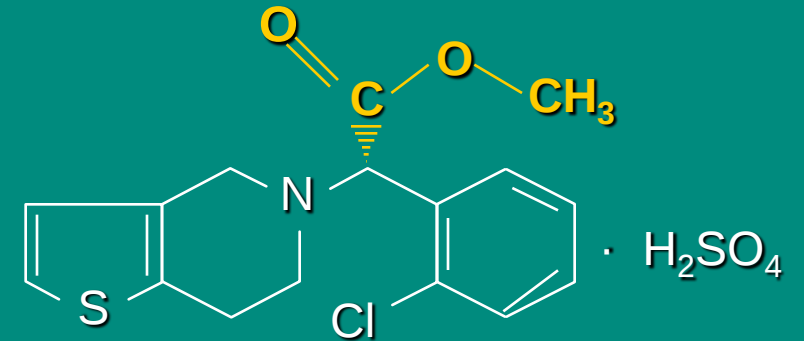
ADP Bağımlı Trombosit Agregasyon İnhibitörleri:

Tiklopidin, Klopidoğrel

- ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe ederler.
- Antitrombosit etkinin başlaması iki haftaya kadar gecikebilir.
- Hızlı antitrombosit etki gereken durumlarda tiklopidin kullanılmamalıdır.



Tiklopidine
(Ticlopidine)



Klopidoğrel
(Clopidogrel)

Antiplatelet İlaçlar

ADP Bağımlı Trombosit Agregasyon İnhibitörleri:

Tiklopidin, Klopidoğrel

Özellik	Tiklopidin(Ticlid)	Klopidoğrel(Plavix)
Antitrombotik etki başlaması	İki haftaya kadar gecikebilir	2 saat (400 mg tek doz); 1 gün (50-100mg günlük doz)
Fonks. Geri dönüş	7 gün	7 gün
Önerilen doz	Günde iki kez 250 mg	300 mg yükleme, 75 mg/gün
Klinik kullanım	Aspirinin yetersiz kaldığı Serebral iskemi veya Aspirin intoleransı	Periferik damar hastalığı, MI ve inmelerin önlenmesi, Koroner stent sonrası aspirin ile birlikte

Antiplatelet İlaçlar

GP IIb/IIIa İnhibitorleri

Abciximab , Eptifibatide Tirofiban etki mekanizması



Trombosit glikoprotein (GPIIb/IIIa) inhibitörleri fibrinojenin trombosit membranı üzerindeki reseptörlerine bağlanmasını bloke etmek suretiyle trombosit agregasyonunu engellerler

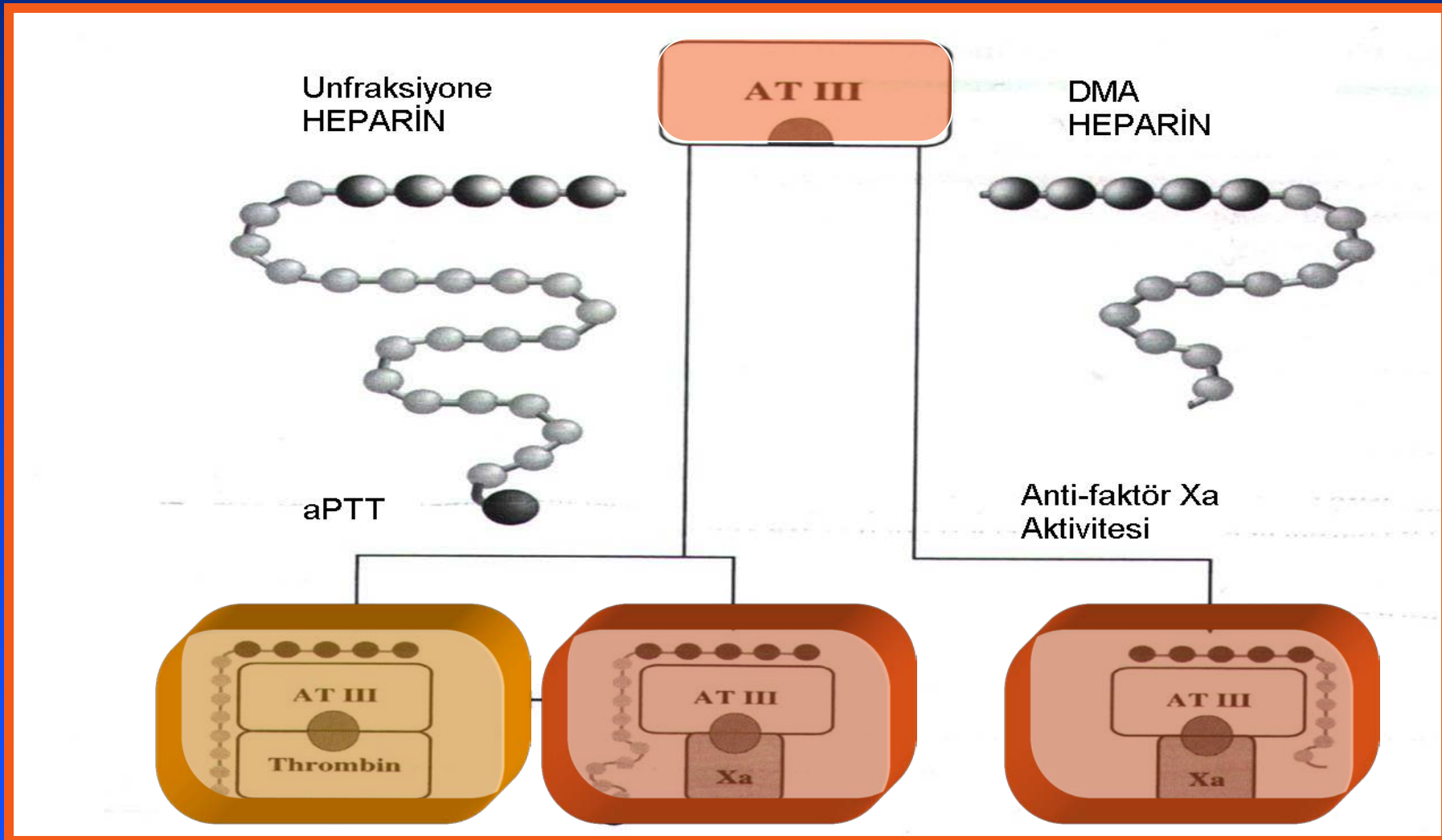
Antiplatelet İlaçlar

GP IIb/IIIa Inhibitorleri

Abciximab , Eptifibatide Tirofiban

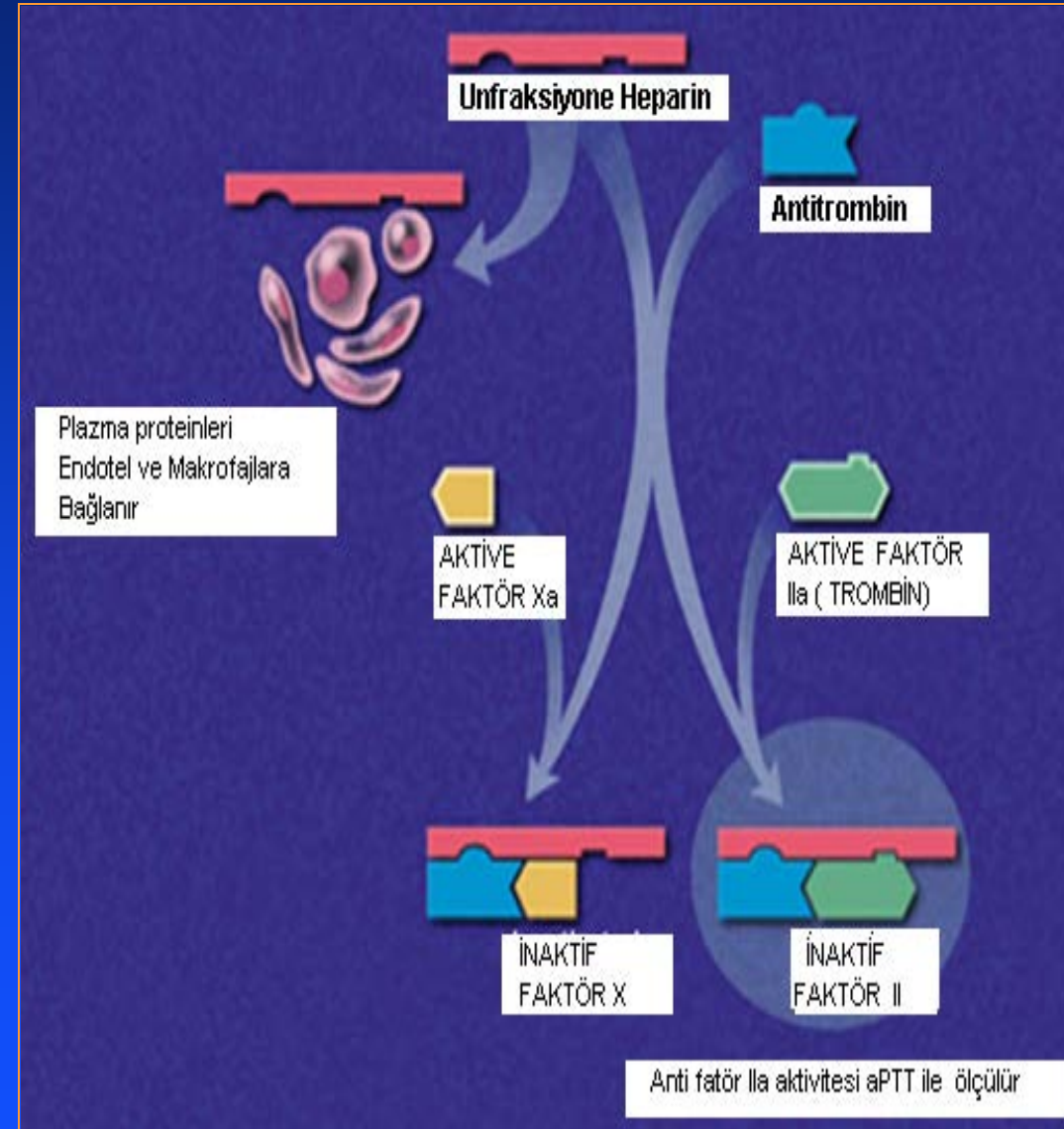
- Kanama zamanında uzama ve trombosit agregasyonundaki azalma etkisi hızlı ve ilacın kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür
- fibrinolitik tedavide görülene benzer kanamalara sebep olabilmektedir.
- Trombosit sayısı $100.000/\mu\text{L}$ altında kullanılması kontrendikedir.

Heparinler: Etki Mekanizması



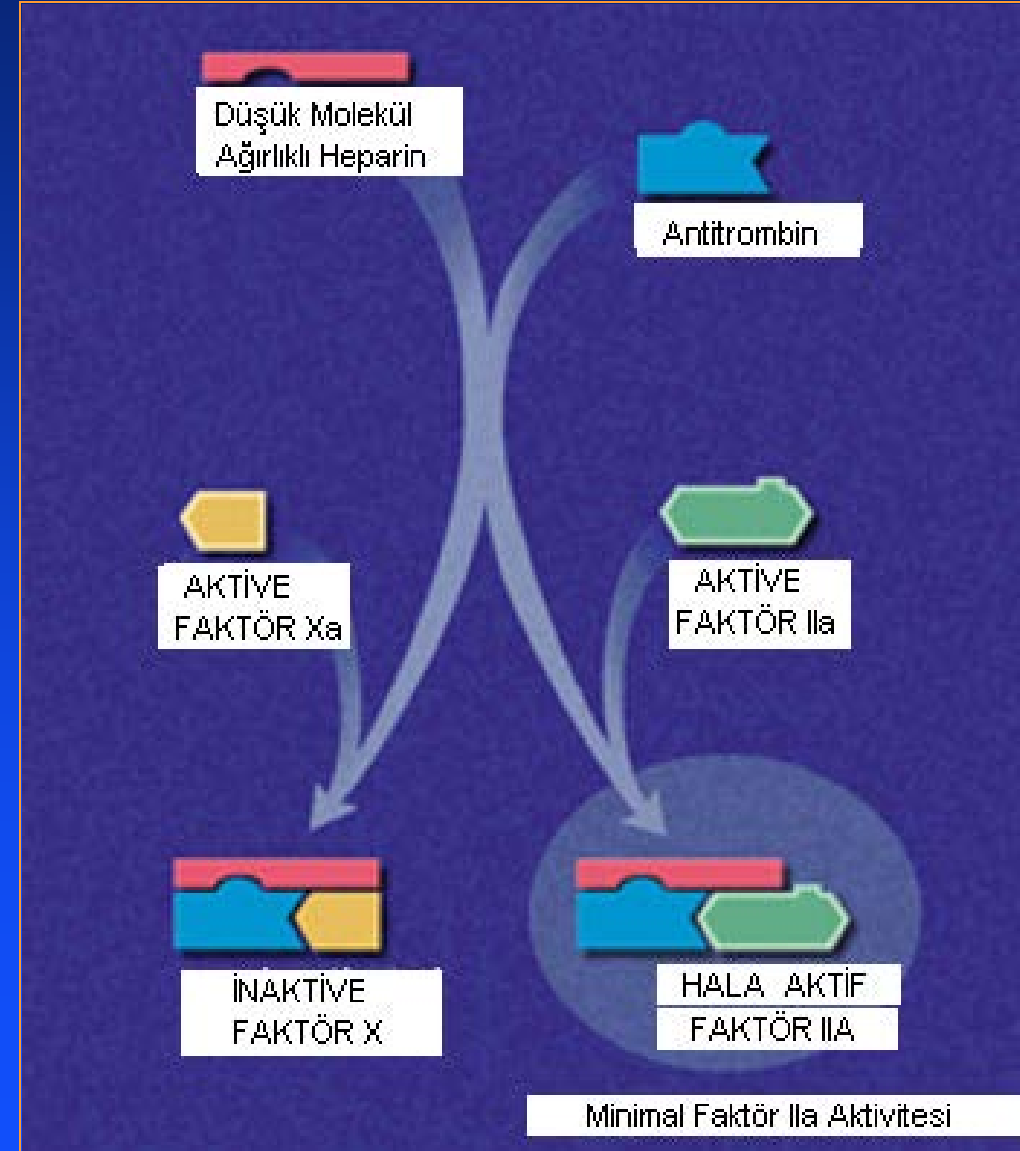
Unfraksiyone Heparin

- Heparin aktive faktör Xa yı inaktive etmek ve antitrombin ile etkileşmek suretiyle etki gösterir.
 - Uzun zincirli Unfraksiyone heparin DMA heparinden farklı olarak faktör IIa (TROMBIN) ile inaktivasyon kompleksi oluşturur
- aPTT= Anti-faktor IIa aktivitesini gösterir.



Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

- DMA heparin esas olarak Xa inhibisyonu yaparken; IIa üzerine etkisi minimaldir.
- Antikuagulan etkiyi izlemede
 - ◆ Anti faktör Xa aktivitesi kullanılır,
- Aktivite ölçümünde aPTT katkısı yoktur.



Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Enoksaparin, Deltaparin, Tinzaparin

- DMA heparinler UFH gibi antitrombin arcılığıyla faktör Xa'nın inaktivasyonunu hızlandırır.
- 13 sakkarit ekinin yokluğundan dolayı trombin inaktivasyonu yapamaz.

Antitrombotik İlaçlar

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Enoksaparin, Deltaparin, Tinzaparin

- Tedavi antifaktör Xa ölçümü ile izlenir
- Genel tedavi edici aktivite aralığı
 - ◆ Antifaktör Xa aktivitesi **0,5-1 ünite/mL'dir.**

Fraksiyone Olmayan Heparin ile DMA Heparinin Karşılaştırılması

Özellik	UF heparin	DMA Heparin
Molekül ağırlığı:	3000-30.000	100-10.000
Xa/IIa inaktivasyonu	Daha düşük	Daha yüksek (5-6 kat).
aPTT	Uzamış	Uzamamış
Büyük kanama	: %0-7 (%0-2 fetal),	:%0-3 (%0-0,8 fetal),
HIT	% 2,5-6	Daha az.
Osteoporoz	%30 azalmış dansite, %15 vertebral kırıklar, %2-3 gebelikte kırıklar.	Daha az %2-5 vertebral kırıklar.
Maliyet (USA)	15\$ /gün	>100\$ /gün

İntravenöz Heparinin Kiloya Göre Dozajı

BAŞLAMA DOZU

Yükleme	: <u>80</u> Ü/kg
İdame infz.	: <u>18</u> Ü/kg/st
aPTT ölçülmesi	: Heparine başlamadan önce ve 6 saat sonra
Doz ayarlaması	: 6 saatlik aPTT ölçümüne dayanır

aPTT (N: 25-35 saniye)	Değiştirme (IU/kg/h)	Ek Yükleme (Ü/kg)	Sonraki aPTT
<35	+4	80 Ü/kg bolus	6 saat sonra
35-45	+2	40 Ü/kg bolus	6 saat sonra
46-70	0	gerekmez	6 saat sonra
71-90	-2	hayır	6 saat sonra
>120	-3	1 st. İnf. durdur	6 saat sonra

¹Hyers TM: venöz tromboembolizm. Am J Resdpir Crit Care Med 1999; 159: 1-14. den değiştirilerek.

²İlk 24 saat boyunca 6 saate bir aPTT tekrarlanacak, sonra tedavi aralığı sabitleşince her sabah aPTT ölçümü yapılacaktır.

Heparin : Endikasyonlar

- Venöz tromboembolinin engellenmesi
- Orta risk hastalarda
 - ◆ Yaş>40,
 - ◆ Ağır tıbbi hastalık ve /veya genel cerrahi uygulaması :
- Yüksek riskli hastalarda
 - ◆ Ortopedik cerrahi,
 - ◆ DVT veya tromboembolizm riskini artıran durumlar
- Un-Stabil angina veya non-Q MI tedavisinde;
- ST segment akut MI ve/veya sol dal bloğu durumlarında;
- Cerrahi veya perkütan revaskülarizasyon yapılacak hastalarda

Heparine Bağlı Trombositopeni

■ Tip I

◆ Non-immunolojik

- Direk heparin stimulasyonu ile ilgili
- Primer olarak yüksek dozda görülür.

◆ Platelet nadiren $< 100,000$

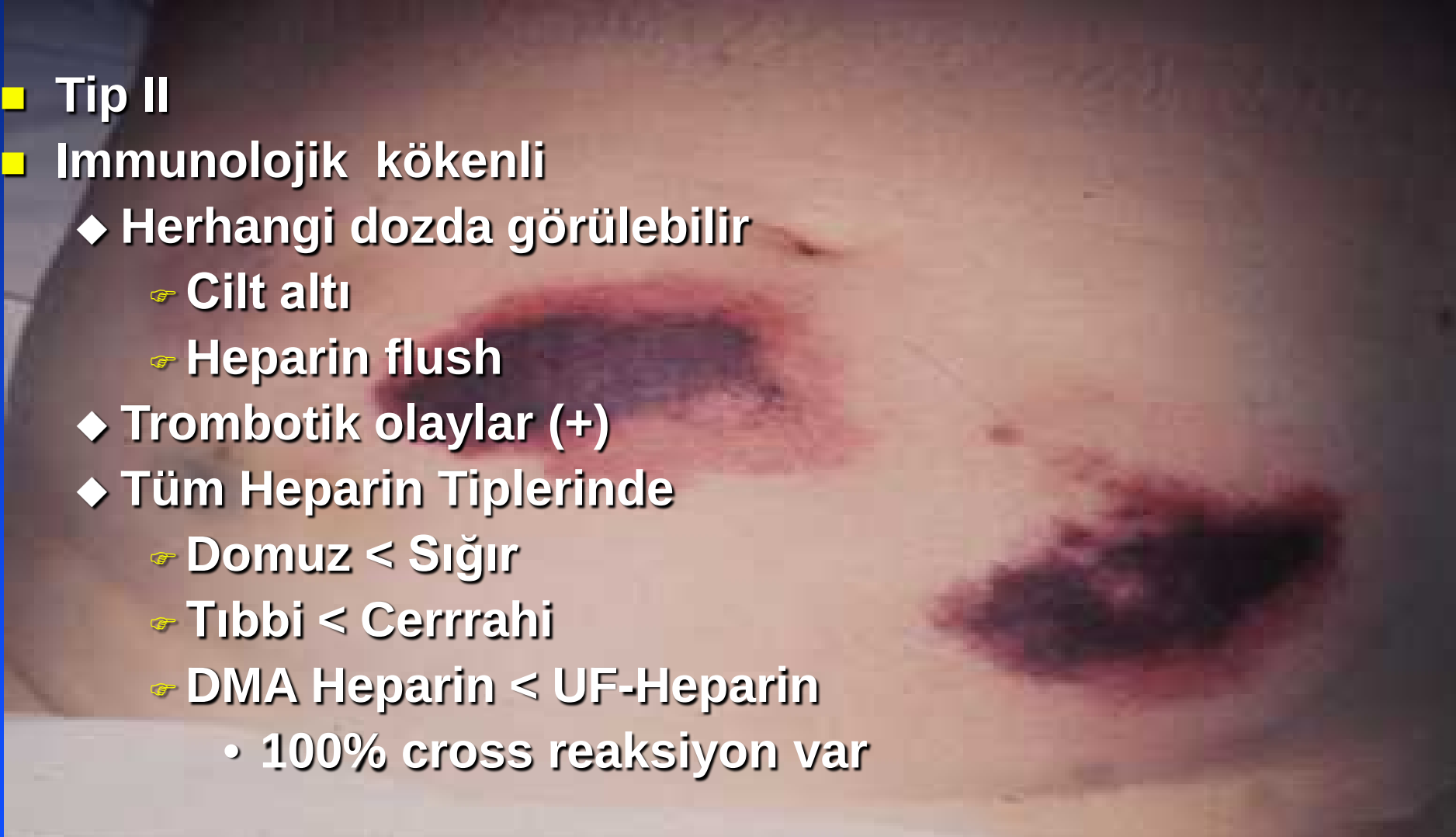
◆ “Hafif” platelet aktivasyonu

◆ Tedavi:

☞ Basit: Heparini kes!

Heparine Bağlı Trombositopeni

- Tip II
- Immunolojik kökenli
 - ◆ Herhangi dozda görülebilir
 - ☞ Cilt altı
 - ☞ Heparin flush
 - ◆ Trombotik olaylar (+)
 - ◆ Tüm Heparin Tiplerinde
 - ☞ Domuz < Sığır
 - ☞ Tıbbi < Cerrahi
 - ☞ DMA Heparin < UF-Heparin
 - 100% cross reaksiyon var



Heparine Bağlı Trombositopeni

Başlangıç değerinde %50 azalma veya

Trombosit sayısı 100000 /uL altında ise;

- Hemen Heparini kes ?
- Trombosit transfüzyonları yapma !
 - ☞ tromboz riskini artırmaktadır
- Trombosit sayısı normale dönünceye kadar alternatif antikoagülanlar ? Ver..

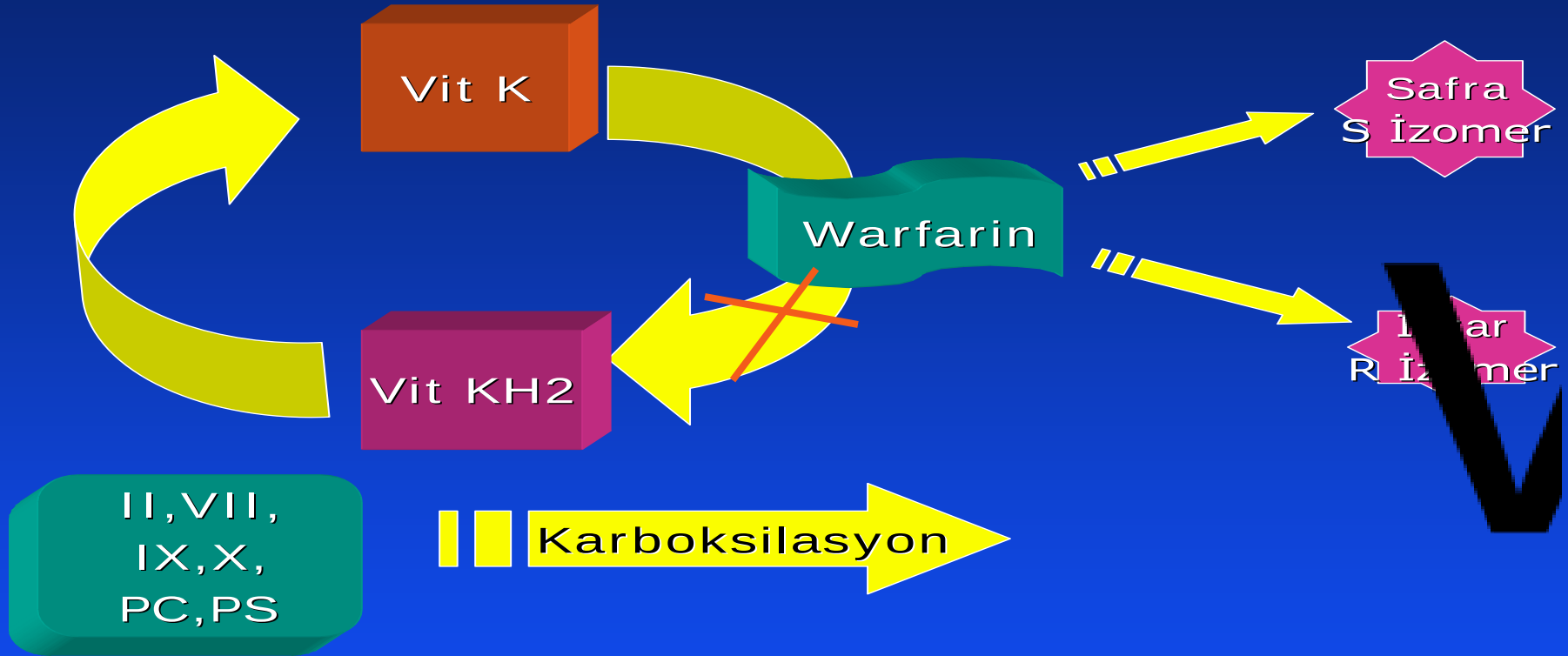
Warfarin

- Vit-KH2; pıhtılaşma faktörleri ve doğal antikoagülanların

- ◆ II,
- ◆ VII,
- ◆ IX,
- ◆ X ve
- ◆ protein C ve S

γ -karboksilasyonu için gereklidir





Warfarin

- Hızlı bir antikoagülasyon ihtiyacı olduğunda,
 - ◆ INR terapötik aralıkta olana kadar heparin en az 4 gün verilmelidir.
 - ◆ Terapötik düzeye 4-5. günde ulaşılması için gerekli ortalama doz 5 mg/gün'dür.



Oral antikoagulasyon

Kumadizasyon moniterizasyonu

- Terapötik aralığı kullanılan endikasyona bağlıdır
- Geleneksel dozda
 - ◆ aPTT normal veya hafif uzamış,
 - ◆ PT ise
 - ☞ kontrolün 1.3 katı (düşük-yoğunluk)
 - ☞ kontrolün 2.5 katı (yüksek-yoğunluk) olacak şekilde idame ettirilir.
 - ◆ INR terapötik aralığı
 - ☞ 2-3 (düşük yoğunluk) ile
 - ☞ 2.5-3.5 (yüksek yoğunluk) arasında değişmektedir.



Oral Antikoagulanlar

Warfarine bağlı cilt nekrozu

- Warfarin tedavisine başlandıktan yaklaşık 2-7 gün sonra gözlenen ciddi bir komplikasyondur.
- Çoęu pıhtılaşma faktörlerinin (özz.F:IIa plazma yarı ömrü 72 saat) azalmasından önce

◆ protein C

◆ protein S

plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saat

gibi doğal antikoagölan düzeyi hızla düştüğünden dolayı göreceli olarak hiperkoagölabl bir durum oluşabilir.



Warfarine bağlı cilt nekrozu

- Özellikle hereditör veya kazanılmış protein C veya S eksikliği olan hastalarda
 - ◆ alt ekstremit ,
 - ◆ kalçalar ve
 - ◆ meme bölgesinin

deri altı yağ tabakasının kapillerlerinin ve ven llerinin yaygın trombozu ile karakterizedir.



Warfarine bağı cilt nekrozu

- Protein C veya S eksikliği bilinen hastalarda

Warfarine bağı cilt nekrozunu önlemek için

K vitaminine bağı pıhtılaşma faktörlerinin yeterli inhibisyonuna yol açabilecek kadar heparin (en azından 5 gün) warfarinle beraber verilmelidir.

Antikoagulanlar

Direkt Trombin İnhibitörleri

Hirudin, Lepirudin, Bivalirudin, Argatroban

- Antikoagulan etkileri antitrombine bağlı olmayan direkt trombin inhibitörleridir.
- Heparinin aksine, bu ajanlar serbest ve pıhtıya bağlı trombine bağlanır,
- Hirudin ve argatroban heparine bağlı trombositopeni de kullanımı için onay almıştır

Antikoagulanlar

İndirekt trombin inhibitörleri (Heparinoidler)

Danaparoid

- Danaparoid anti-faktör Xa aktivitesine sahiptir
- Antikoagülan etkisi DMA heparine benzerdir
- Danaparoid 3 günden daha fazla bir süre kullanıldığında fonksiyonel anti-faktör Xa ölçümleri antikoagülan etkiyi takip etmek için kullanılabilir.
- Danaparoid heparine bağlı trombositopenili hastaların antikoagülasyonu için DMA heparinden daha etkili ve güvenli görülmektedir

Antikoagulanlar

Defibrine edici ajanlar

Ankrod

- Fibrinojeni parçalayan ve hipofibrinojenemiye neden olan bir antikoagülandır.
- Trombositopeni yol açmadığından dolayı HIT li hastalarda mükemmel bir alternatif antikoagülandır.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar diğer antitrombotik ilaçlardan farklı olarak

- ☞ trombozun başlamasını

- ☞ ve ilerlemesini engellemeden çok

oluşmuş pıhtıyı çözen ilaçlardır

TROMBOLİTİK TEDAVİ

- Bu ilaçlarla plazminojen aktivasyonunun sonucu...
 - ◆ Majör fibrinolitik enzim olan *plazmin* uyarılırken;
 - ◆ Plazmin inhibitörü olan *$\alpha 2$ antiplazmin* tüketimi ise artmıştır.
- Serbest plazmin artışının net sonucu.....

Fibrin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin parçalanmasıdır. *****

TROMBOLİTİK TEDAVİ

- Trombolitik ilaçlar semptomun başlangıcından hemen sonra;
 - Trombolizise dirençli çapraz trombin bağları oluşmadan önce
 - ◆ Akut arteriyel trombozların ilk 3-4 saatinde;
 - ◆ Pulmoner tromboembolinin ilk 48 saatte;
 - ◆ Derin ven trombozların ilk 7 gününde
- verilmesi ile en iyi cevap elde edilir.

Seçilmiř fibrinolitik ilaçların karşılaştırılması

İlaç	Endikasyonlar (FDA onaylı)	Doz ²	Maliyet \$
Alteplaz	MI. Akut KVO, PTE	MI: 100mg infz. /90-180dk Total dozun bir kısmı bolus	2750
Anistreplaz	MI	30 ünite /2-5 dakika	1950
Reteplaz	MI	Her biri 10 IU/ 30 dk 2 bolus enjeksiyon,	2750
Streptokinaz	MI (İV veya İK), DVT,PTE, PAT	1,5 milyon /IU /30-60 dk İ.V	600
Ürokinaz	MI (İK), PTE, KthT	2 milyon IU, bolus 5000 IU KthT için.	5500

Trombolitik tedavi kontrendikedir....!

- Ağır kanamaları
 - ◆ Aktif iç organ,
- Aort diseksiyonu,
- Kafa içi hastalıklar,
- Yakın zamanda
 - ◆ geçirilen cerrahi
 - ◆ invaziv işlemler
 - ◆ retinal lazer cerrahi,
- Kontrolsüz ağır HT
 - ☞ ($>180/110\text{mmHg}$),
- Gebelik,
- Kafa travması,
- Kardiyojenik şok
- OAK kullanılması
 - ◆ $\text{INR} > 1,5$ olacak şekilde

Trombolitik Tedavinin Komplikasyonları

- Trombolitik tedavinin en yaygın komplikasyonu kanamadır. (%3-40)
 - ◆ Hastaların dikkatli seçilmesi ve yakın takibiyle kanama komplikasyonları minimuma indirilebilir.
 - ◆ Diğer antitrombotik ilaçlarla (özellikle heparin) birlikte kullanımı kanama riskini artırır..
- Beyin içi kanama riski kadınlarda daha sık görülmektedir.

Trombolitik Tedavinin Monitorizasyonu

- **Trombin zamanı (TT)** fibrinolitik sistemin durumunu izlemede en güvenilir testtir.
- Normalden **5-7 kat uzamış TT**, kanama komplikasyonlarının sıklığını belirgin bir şekilde artırmaktadır.

Trombolitik Tedavinin Monitorizasyonu

- Trombolitik tedaviden sonra majör kanama görülürse tedavi hızla sonlandırılmalıdır.
 - ◆ Hipofibrinojenemi
 - ☞ kriyopresipitat ile düzeltilebilirken
 - ◆ Plazmin aktivitesi
 - ☞ Aminokaproik asit verilmesiyle inhibe edilebilir.
- Hasta heparin de alıyor ise protamin sülfat ile etkinliği ortadan kaldırılabilir.