

HEPARİNİZASYON

(Heparinisation)

Dr. Cevat ÖZPINAR, Dr. Sami CERAN , Dr. Mehmet YENİTERZİ, Dr. Tahir YÜKSEK,

Dr. Ufuk ÖZERGİN, Dr. Hasan SOLAK

S.Ü.T.F. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

HEPARİNİZASYON

Günümüz tıbbında kendisine yaygın kullanım alanı bulan heparin, bu makalede tüm ayrıntıları ile literatür ışığında irdelenmiştir.

Heparin mezbahalarda eti için kesilen sıgırların akciğerlerinden, domuz ve köpeklerin ise ince barsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilen karışım şeklinde doğal bir maddedir. Doğal heparinin büyük bir kısmı mast hücreleri ve bazofil lökositlerde histamin ile birleşmiş şekilde bulunur.

Heparin, asidik polisakkarid veya başka bir deyimle sülfatlanmış glikozaminoglikan niteliğinde bir maddedir. Ancak tek bir polisakkaridden ibaret olmayıp, zincir uzunluğu farklı polisakkaridlerin bir karışımıdır.

TEMEL ETKİ; Heparin'in antikoagülan etkisi hem in-vivo, hem de in-vitro koşullarda oluşur ve hemen ortaya çıkar. Bu etki esas olarak heparinin kanda inaktif durumda bulunan bir α_2 -globulin olan antitrombin-III (AT-III) maddeini aktif duruma getirmesine dayanır, bu maddeye heparin ko-faktörü adı da verilir. Aktive edilmiş AT-III, trombinin inhibe eder, ayrıca onun gibi birer proteolitik enzim olan aktive edilmiş faktör XII, XI, X, IX, VII ve kallikrein'i inhibe eder. Böylece heparin, fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlayan trombin etkinliğini hem dolaysız etkisiyle ve hem de oluşmasını azaltarak dolaylı etkisiyle engeller. Bu etki Şekil 1'de gösterilmiştir.

Heparin, fizikokimyasal özelliği ve damar endotelinde fazla oranda birikmesi nedeniyle, damar çeperinde güçlü bir elektronegatif yük bindirir. Bu

da heparinin damar endoteli üzerinde pıhtı oluşmasını engellemesine katkıda bulunur. Heparin, antitrombin ile birlikte trombositlerin agregasyonunu önleyebilir. Bu özelliği de onun antikoagülan etkisine ikincil bir katkı yapar.

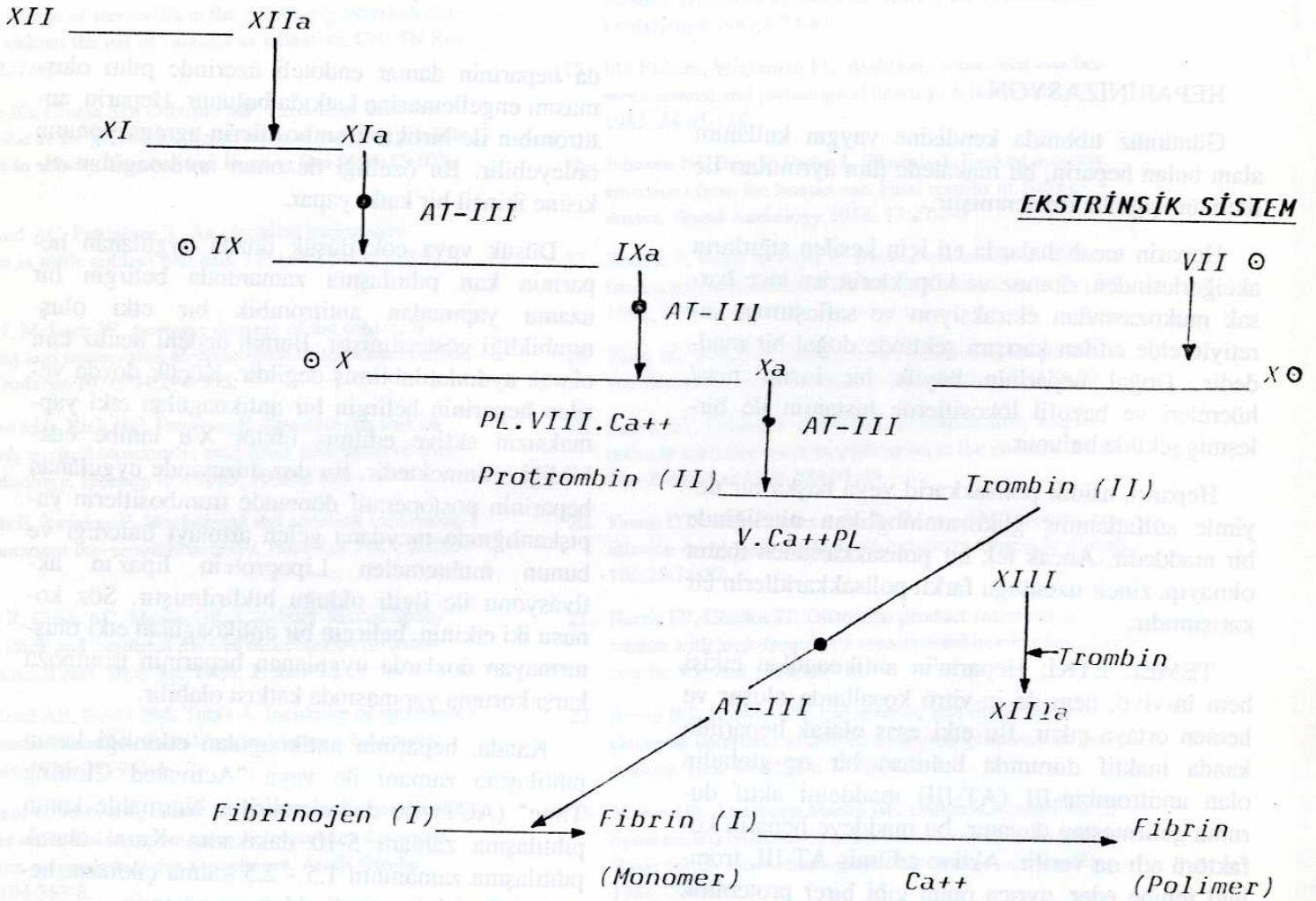
Düşük veya çok düşük dozda uygulanan heparinin kan pıhtılaşma zamanında belirgin bir uzama yapmadan antitrombinik bir etki oluşturabildiği gösterilmiştir. Bunun nedeni henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Küçük dozda verilen heparinin belirgin bir antikoagülan etki yapmaksızın aktive edilmiş faktör X'u inhibe edebildiği bilinmektedir. Bu doz düzeyinde uygulanan heparinin postoperatif dönemde trombositlerin yapışkanlığında meydana gelen artmayı önlediği ve bunun muhtemelen Lipoprotein lipaz'ın aktivasyonu ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Söz konusu iki etkinin, belirgin bir antikoagülan etki oluşturmayan dozlarda uygulanan heparinin tromboza karşı koruma yapmasında katkısı olabilir.

Kanda, heparinin antikoagülan etkinliği kanın pıhtılaşma zamanı ile veya "Activated Clotting Time" (ACT) ile değerlendirilir. Normalde kanın pıhtılaşma zamanı 5-10 dakikadır. Kural olarak pıhtılaşma zamanının 1.5 - 2.5 katına çıkması, heparin tedavisinin yeterli olduğunu gösterir.

1966'da Hattersley'in tanıttığından beri ACT, heparinle meydana gelmiş antikoagülasyonun tesbit edilmesinde popüler bir yöntem olmuştur (1). ACT; heparin antikoagülasyonu, protamin nötralizasyonu ve heparin rebound fenomenini tesbit için en uygun yoldur. Normal kişide ACT sınırları 90-110 saniyedir (2). Açık kalp ameliyatlarında ekstrakorporeal dolaşım esnasında en emin ACT sı-

PIHTILAŞMA OLAYININ AKTİVASYONU İLE İLGİLİ BASAMAKLAR

INTRİNSİK SİSTEM



● Heparin tarafından aktive edilen AT-III maddesi tarafından inhibe edilen basamaklar.

● Oral antikoagulanlar tarafından inhibe edilen basamaklar.

nırları ise 400-600 saniyedir. Günümüzde bir çok gelişmiş merkezde ACT, yalnız Kalp Cerrahisi kliniklerinde değil, Damar Cerrahisi klinikleri, kardiyoloji klinikleri ve hemodializ ünitelerinde de rutin olarak kullanılmaktadır.

Heparin rebound fenomeni açık kalp ameliyatlarından 5-9 saat sonra ortaya çıkan, yeteriz protamin nötralizasyonu ile ilişkili olan ve ciddi kanamalara neden olabilecek bir tablodur (3,4).

HEPARİN ÜNİTESİ ;

Heparin'in çeşitli büyüklükte polisakkaridlerin karışımından ibaret olması ve bu karışımı oluşturan ögelerin antikoagülan etkinliğinin farklılık göstermesi nedeniyle, farmasötik müstahzarlar içindeki heparin etkinliği biyolojik ünite ile belirlenir. Bir heparin ünitesi, 0 C'da 1 ml. kedi kanının pıhtılaşmasını 24 saat önleyen heparin miktarıdır. Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) ünitesi 1 ml. sitratlanmış koyun plazmasını % 1'lik Kalsiyum Klorür solüsyonu katılmasından sonra bir saat boyunca pıhtılaşmaktan alıkoyan miktar olarak tanımlar. Uluslararası heparin standardının 1 mg'ı 130 ünitedir. Ticari müstahzarları yapmak için heparinin sodyum veya kalsiyum tuzu kullanılır ve bunun 1 mg'ı 100-130 ünite etkinlik gösterir. Müstahzarlarda 1 ml'de 5000 ünite heparin bulunur. USP ünitesi, Avrupa ülkelerinde kullanılan uluslararası üniteye göre % 10 daha güçlü etkinlik gösterir.

Türkiye'de kullanılan heparinin 1 ml'si 50 mg. heparin içerir ve 1 mg. heparin ise 100 ünite etkinlik gösterir.

FARMAKOKİNETİĞİ;

Heparin sindirim kanalından absorbe edilmez. Sadece parenteral yoldan kullanılır. Heparin, dolaşan kandan hızlı bir şekilde damar endotel hücrelerine ve retikuloendotelial sistem hücrelerine geçer. Damar endotelindeki konsantrasyonu plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir. Plazmadaki yarılanma ömrü, dozuna göre 40 dakika ile 3 saat arasında değişir (2). Heparin'in dolaşan kandan kaybolmasından sorumlu belirli bir enzimatik mekanizma gösterilememiştir. Böbreklerden de belirgin bir ölçüde itrah edilmez. Eliminasyonu yukarıda sayılan hücreler tarafından alınması suretiyle olur. Heparin aktivitesi ve yarılanma ömrü; renal fonksiyonu bozulmuş ve plazma kolesterol

düzeyi yüksek hastalarda uzamıştır.

ENDİKASYONLARI;

- 1- Derin ve trombozu tedavisinde,
- 2- Pulmoner emboli tedavisinde,
- 3- Kesin olarak teşhisi konmuş Yaygın Damar içi Pıhtılaşmasının (D.I.C.) tedavisinde,
- 4- Açık kalp ameliyatlarında ekstrakorporeal dolaşım sırasında veya renal hemodializde kullanılır. Bu işlemler sırasında ayrıca donör kanına, sitrat yerine heparin katılabilir.
- 5- Postoperatif veya risk gruplarında tromboz profilaksisi için kullanılabilir.
- 6- Akut myokard infarktüsü sırasında nekrozlu myokard bölgesinin iç yüzünde mural trombüs oluşması ve buna bağlı tromboembolik komplikasyonlar, ayrıca staza bağlı olarak bacak venlerinde tromboz gelişmesi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Myokard infarktüsünün hiperakut ve akut dönemlerinde hiperkoagülabl bir durum vardır ve bu evrelerinde pıhtılaşma mekanizmaları aktifleşmiştir. Bu ebeple akut myokard infarktüsünde trombolitik tedavi öncesi ve sonrasında tedaviye heparinle başlanır ve takiben oral antikoagülanlar değişik sürelerle uygulanabilir.
- 7- İnvaziv kardiyolojide balon valvuloplasti, PTCA ve atherektomi gibi işlemler sırasında ve sonrasında,

- 8- Damar cerrahisi, kardiopulmoner kateeterizasyon ve organ transplantasyonu ameliyatları sırasında da heparin kullanılmaktadır.

HEPARİN'İN KULLANIMI:

Intravenöz infüzyonla yapılan uygulama, intravenöz injeksiyonla yapılabildiği tercih edilir; birinci yöntemle daha az heparin kullanılır ve daha az yan etki görülür. Intravenöz infüzyonda başlangıçta infüzyon seti içine 5000 ünite heparin injekte edilerek yükleme yapılır. Sonra 24 saatte 20.000-30.000 ünite heparin % 5 lik Dextroz solüsyonu içinde, yaklaşık 0.5 ünite/kg/dak. hızında infüzyon uygulanır. Daha sonraki günlerde hız, test sonuçlarına göre ayarlanır. İmkan varsa özel pompa ile yapılmalıdır.

Intravenöz aralıklı injeksiyon ile yapılan uygulamada erişkinlere başlangıçta 5000 ünite injekte edilir, sonra 4 saatte bir 5000-10000 ünite injekte edilir. Her injeksiyondan en erken bir saat önce kan örneği alınarak test yapılmalı ve aşırı doz önlenmelidir. Bu uygulamaya, doz ayarlamalı heparin uygulaması adı verilir. Heparinin bolus dozu şa-hıslar arasında farklılık gösterir.

Düşük doz uygulama, venöz tromboembolizm riskinin arttığı durumlarda profilaktik olarak sık başvurulan bir yöntemdir. 8 veya 12 saatte bir 5000 ünite dozunda heparini cilt altına ve İ.V. injekte etmek suretiyle yapılır. Bu yöntemde, kan pıhtılaşma zamanında çok az bir artma yapmakla beraber, tromboz oluşmasını veya gelişmesini yeterli derecede önlediği ve heparine bağlı trombositopeninin bu dozda nadiren meydana geldiği belirlenmiştir. Bu uygulama sırasında pıhtılaşma zamanı testlerinin sık olarak yapılmasına gerek yoktur.

Uygulama postoperatif tromboz profilaksisi için yapılıyorsa, 5000 ünitelik ilk doz ameliyattan 2 saat önce injekte edilir, hasta ayağa kalkana veya duruma göre hastaneden çıkana kadar 8-12 saatte bir devam edilir. 16.000 hastayı içine alan 70'den fazla klinik denemenin toplu olarak yapılan değerlendirilmesinde, ameliyattan bir kaç saat önce başlatılan ve 1 hafta kadar sürdürülen düşük doz heparin uygulamasının, aşırı kanama insidansını % 2 artırmaya karşılık, pulmoner emboli insidansını % 50, derin ven trombozu insidansını ise % 65 oranında düşürdüğü belirlenmiştir (11).

Son zamanlarda denenmeye başlayan çok düşük doz heparin uygulamasının da postoperatif venöz tromboembolizme karşı önleyici değerinin bulunduğu belirlenmiştir. Bu yöntemde göre İ.V. infüzyonla ameliyattan sonra 3-4 gün devamlı olarak 1 ünite/kg/saat hızında heparin uygulanır ve kan pıhtılaşma zamanını izlemeye gerek yoktur. Bu hesaba göre, 70 kg. ağırlığındaki bir insana günde verilmesi gereken toplam doz 1680 ünitedir.

YAN ETKİLERİ ; Heparin'in en önemli yan etkisi aşırı dozda verildiğinde vücudun çeşitli yerlerinde kanama meydana getirmesidir. Mutad dozlarda kullanıldığında purpura, ekimoz, melana ve hematurî meydana getirebilir. Hematurî, erken or-

taya çıkan bir belirtidir. Heparin verilen hastada, pıhtılaşma zamanı kontrol altında tutulurken, bir yandan da idrarın hematurî yönünden kontrol edilmesi gerekmektedir. Cilt altına injeksiyon yerinde bazen cilt grefti gerektirecek kadar ciddi nekroz yapabilir. Yüksek dozda (20.000 ünite/gün) uzun süre heparin uygulanması osteoporoza neden olur; bu durum d vitaminin aktif 1,25-dihidroksi türevine dönüşmesinin heparin tarafından azaltılmasına bağlıdır.

Heparin'e karşı rezistans riskini artıran faktörler (10) ;

- 1- İnfektif endokardit,
- 2- İntraaortik balon uygulaması,
- 3- Hipereosinofilik sendrom,
- 4- Oral kontraseptif kullanımı,
- 5- Şok,
- 6- Eski heparin uygulanması,
- 7- Konjenital antitrombin III (AT-III) eksikliği,
- 8- Gebelik,
- 9- Yüksek faktör VIII seviyeleridir.

HEPARİN AŞIRI DOZUNUN ANTİDÖTLA TEDAVİSİ; Heparin aşırı dozunun antidotla tedavisinde protamin sülfat kullanılır. Protamin sülfat solüsyonu uygun miktarda fizyolojik serumla karıştırılarak İ.V. infüzyon şeklinde yavaş (bir saatte) injekte edilir. Hastaya verilmiş olan heparinin her bir 80-100 USP ünitesi için 0,79-1,5 mg. protamin sülfat kullanılır (5,6,7). Protamin, argininden zengin olduğu için bazik etki gösteren, ufak moleküllü, balina spermasından elde edilen bir proteindir, molekülü güçlü pozitif yük içerir. Heparin ile kompleks teşekkül ederek onu inaktif hale getirir (kimyasal antagonizma). Etkisi hemen başlar ve 2 saat sürer, bu süre heparinin etki süresinden kısa olduğu için ikinci bir injeksiyon gerekebilir.

Protamin'in hafif ürtikerden, anafilaktik şok ve ölüme kadar değişen yan etkileri vardır. Protamin sülfat, heparinin antikoagülan etkilerini değiştirmek üzere hızla verildiğinde bir çok ters hemodinamik değişikliklere yol açar. Bunlar hipotansiyon, bradikardi ve pulmoner arter hipertansiyonudur. Pulmoner arter hipertansiyonu ve bradikardi kısa süreli, hipotansiyon etki uzun sürelidir (8).

Protaminin hipotansif etkisinin in-vivo hipokalsemiye neden olduğu iddia edilmişse de, in-vitro oluşan bu etki in-vivo gözlenmemiştir (9).

2 yıldan fazla çinko insülin ile tedavi edilen diabetikler, normal popülasyona göre yüksek protamin reaksiyonu riski taşımaktadırlar.

Protamin injeksiyonunun, ideal maksimum hızı 5 mg / dak. olmalıdır. Acil circulator kollaps olabilmesi ihtimaline karşı epinefrin ve isoproteronol kullanıma hazır olmalıdır.

KONTRENDİKASYONLARI (11,12);

Mutlak kontrendikasyonlar :

- 1- İntraknial kanama,
- 2- Malign tümörler,
- 3- Arteriovenöz malformasyonlar,

4- Aktif gastrointestinal sistem kanamaları.

Nisbi Kontrendikasyonlar:

- 1- Travma veya derin biopsi (son iki hafta için de),
- 2- Gebelik ve Postpartum dönem,
- 3- Önceden var olan kanama eğilimi,
- 4- Kontrol altına alınamamış hipertaniyon,
- 5- Aktif veya geçirilmiş peptik ülserdir.

Gebelikte heparin oral antikoagülanlara göre daha az sakıncalı olmakla beraber yine de kontrendikedir. Gebede kanama yapabilir, erken ya da ölü doğuma neden olabilir. Gebelikte, heparini mutlaka kullanmak gerekiyorsa, gebeliğin 37. haftasından önce kesilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gravlee G, Case D, Angert K, Rogers A, Millet G. Variability of the activated coagulation time. *Anesth Analg* 1988;67:469-72.
2. Lefemine A, Levis M. Activated clotting time for control of anticoagulation during surgery. *The American Surgeon* 1985;51:275-9.
3. Gollub S. Heparin rebound in open heart surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:337-46.
4. Ellison N, Beatty CP, Blake D, Wurzel H, Mac Vaush H. Heparin rebound: Studies in patients and volunteers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:723-9.
5. Jagues LB. Protamine: Antagonist to heparin. *Can Med Assoc J* 1973;108:1291-7.
6. Berger RL, Ramaswamy K, Ryan TJ. Reduced protamine dosage for heparin neutralization in open heart operations. *Circulation* 1968; 37 (Suppl 2): 154-7.
7. Castaneda AR. Must heparin be neutralized following open heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966;52:716-24.
8. Wakefield T, Linodbab B. Attenuation of hemodynamic and hemotologic effects of heparine-protamine sulfate interaction after aortic reconstruction in a canine model. *Surgery* 1986;100:45-50.
9. Hiroshi G, Tamio K. Heparin, protamine and ionized calcium in vitro and in vivo. *Anesth Analg* 1985;64:1081-4.
10. Anderson EF. Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1986;64:504-7.
11. Kayaalp O. Antitrombotik ilaçlar. *Tıbbi farmakoloji*. Ankara: Ulucan Matbaası, 1988:1323-65.
12. Solak H, Özgen G, Duygulu İ. Antikoagülan tedavi (heparin). *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1979;8:99.