

CERRAHİDE HEPARİN

Semra Dündar*

R.D.Eastham**

Özellikle kalça ameliyatları gibi ortopedik ameliyatlardan sonra tromboflebit, derin ven trombozları ve öldürücü olabilen pulmoner emboliler görülmesi olasılığı oldukça sıktır. Literatürde bununla ilgili pek çok çalışma mevcut olup, bu olayların teşhisinde I - 125 ile işaretli fibrinojen scanningi, flebografi, akciğer scanningi kullanılmıştır (2,6,7,11). Biz burda heparinle geciktirilmiş, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (heparin retardad APTT) kullanarak, cerrahiye verilen hastaların tromboza meyillerinin artıp artmadığını ve heparin ihtiyaçları olup olmadığını tesbit etmek istedik (5).

Heparin bir sülfatlı mukopolisakkarittir, bilhassa akciğer ve karaciğer olmak üzere birçok dokularda bulunur. 1930 larda Murray ve Crawford insan ve hayvanlarda heparinin antitrombotik etkisini göstermişlerdir. Brinkhaus ve arkadaşları da, heparinin antitrombotik etkisinin, heparin cofaktör ismi verilen bir plazma komponenti ile ilgili olduğunu ifade etmişlerdir. Diğer bazı otörler, plazmada normalde trombinin inhibe eden ve antitrombin III denen bir maddenin bulunduğunu, bazıları da heparin cofaktör ile antitrombin III ün aynı şey olduğunu leri sürmüşlerdir. (4,9).

Seegers ve arkadaşları bovin plazmasından hazırlanan bir antitrombin fraksiyonunun faktör Xa yı nötralize ettiğini bulmuşlardır. Yin ve arkadaşları heparin cofaktör, antitrombin III ve faktör Xa inhibitör özelliğinin aynı plazma faktörüne ait olduğunu göstermişlerdir (9).

Antitrombin III, bir alfa₂ - globulindir, plazmada normal olarak bulunur, faktör, IXa, Xa, XIa, Trombin ve plazmini inhibe eder. Heparinin majör rolü antitrombinin tesirini arttırmaktır. Heparinin en önemli tesiri muhtemelen Xa ya karşıdır ve ve bu tesir trombinin inhibisyonundan daha önemlidir (9).

Heparinin plateletler üzerine etkisi hakkında bazı araştırmalar vardır ve sonuçlar farklıdır. Platelet agregasyonunu bazan önler, bazan kolaylaştırır Sıklıkla

* Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Görevlisi

** Frenchay Hospital, Bristol, Consultant Pathologist

geçici trombositopeniye yol açar. Heparin, platelet faktör IV tarafından inaktive edilir. Nadiren periferik arteriyel yetmezliği arttırır, hatta paradoksik olarak periferik arteriyel embolilere sebep olur.

Heparinin, pıhtılaşma mekanizması üzerindeki tesirini ölçmek için 2 çeşit as-say sistemi vardır. 1 nci kategori tam kan pıhtılaşma zamanı ve APTT (aktive par-siyel tromboplastin time) dir. Bu testler heparine insensitiftir, fakat antikoagulanın tam kan ve plazma üzerinde bütün tesirlerini gösterir.

Heparin - trombin zamanı ve ona - stage ve two - stage (1 ve 2 safhalı Xa inak-tivativasyonu testleri) 2 nci kategoridedir. Bu testler çok sensitif olup, plazmada heparinin tesirini ölçerler. Bununla birlikte heparinin pıhtılaşma sistemindeki bü-tün tesirlerini yansıtmazlar (3,9,10).

HEPARİN TOLERANS TESTİ

Testin prensibi : Eğer pıhtılaşma sırasında bir miktar trombin meydana gel-mişse, ilave edilen heparin, koagulasyon sistemi üzerine normaldekinden daha faz-la etki eder. Bu testte, heparinin değişik dozlarına karşı, APTT ölçülür (4).

MATERYEL ve METOD

Heparin tolerans testi (HTT) 1 Mayıs - 1 Ekim 1976 arasında İngiltere'de Bristol Frenchay Hospital'da 46 genel cerrahi hastasına tatbik edildi. Maksadımız, HTT yi preoperatif, postoperatif 3. gün ve postoperatif 7. gün yaparak, sonuçları birbiri ile karşılaştırmak idi. 46 hastanın hepsinde preoperatif çalışma yapıldı 12 sinde hem preoperatif hemde postoperatif 3. gün; 22 sinde preoperatif, postope-ratif, 3. gün ve postoperatif 7. gün HTT yapıldı. Preoperatif, postoperatif 3. gün ve postoperatif 7. gün sonuçlarını karşılaştırmak üzere 22 hasta kullanıldı.

Heparin - bentonite (yüzey aktivatör) solusyonları her bir tüp içinde 0,0 Ü/ml, 0,025/ml, 0,050 Ü/ml, 0,75 Ü/ml; 0,125 Ü/ml; 0,150 Ü/ml; 0,175 Ü/ml; 0,2 Ü/ml; 0,225 Ü/ml; 0,250 Ü/ml; 0,3 Ü/ml heparin ihtiva etmek. üzere ha-zırlandı. Bu solusyon üzerine 0,1 ml soyabean (Platelet süstitüdü) ve sonra 0,2 ml hastanın plateletten fakir plazması ilave edildi. (plateletten fakir plazma ha-zırlanırken, EDTA üzerine alınmış olan tam kan 4000 g de 10 dakika santrifüj edil-di ve üstte kalan kısım pipetle çekildi. Bu iş için plastik materyel kullanıldı). Tüp-ler 37 derecelik su banyosunda 3 - 6 dakika bırakıldı, sonra 0,2 ml $CaCl_2$ ilave edildi ve pıhtılaştığı an EEL tipi protombinmeterde saniye olarak tesbit edildi. Burda her test için, 12 tane heparin dilüsyonu hazırlanmış oldu. Pıhtılaşma za-manlarının logaritması alınarak y ekseninde, heparin konsentrasyonları da

X ekseninde işaretlendi ve birbirine uyan noktalar işaretlenerek grafik çizildi. Bu bir linear korelasyondur. Grafiğin başlangıç kısmı düz bir çizgi vermektedir. Biz heparinin burda nötralize edildiğini ve bunun platelet faktör IV e bağlı olduğunu düşündük (8).

Bu çizgi üzerindeki en son heparin konsentrasyonunu biz "heparinin nötralize olduğu yer" diye kabul ettik.

Normal APTT 30-45 saniyedir. Trombozu önlemek veya tedavi etmek için APTT yi normalin 2-2,5 misli tutmak isteriz. Biz bu grafikten (aşağıda görüldüğü gibi) APTT'yi 100 saniyede tutmak için, gerekli "heparin ihtiyacını" hesapladık.

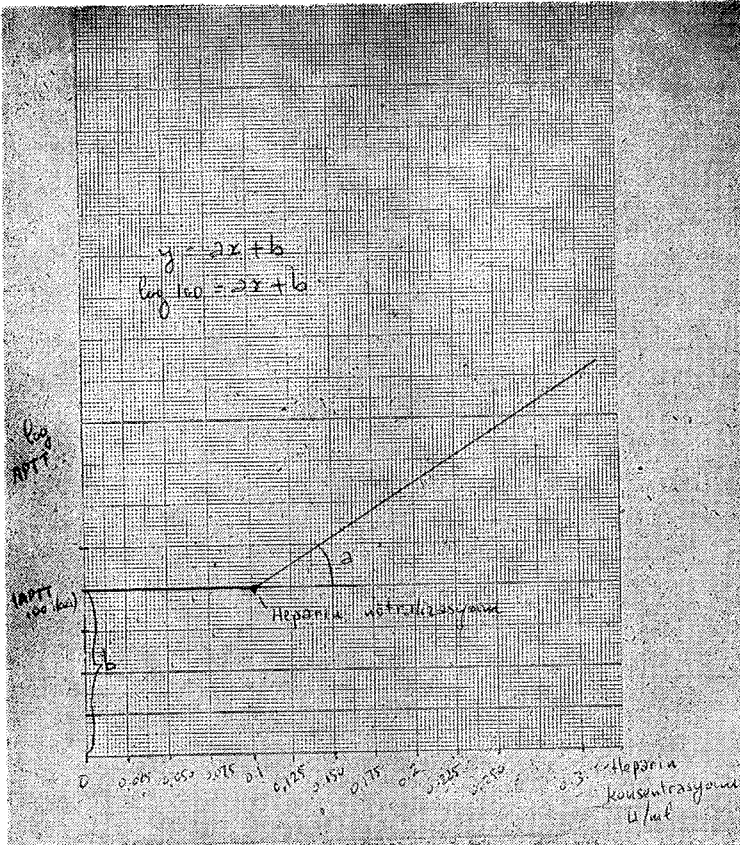
Böyle bir linear korelasyonda şu ilişki vardı :

$$y = ax + b$$

$$y = \text{logaritma APTT}$$

$$x = \text{heparin konsentrasyonu}$$

$$a = \text{slope}$$



Grafik 1

b = grafiğin y eksenini üzerindeki intercepti

Bu formülden, APTT yi 100 saniyede tutmak için hangi x değeri (heparin konsantrasyonu) nin gerekli olduğu hesaplandı. Bu değere, heparin nötralizasyonunu ekleyince, "heparin ihtiyacı"nı verdi.

Heparin nötralizasyonu, heparin ihtiyacı, başlangıç APTT (heparin konsantrasyonu 0,0 Ü/ml iken) ve "a" (ki tromboz meylini gösterir) değerleri «t» testi ile preoperatif, postoperatif 3 ncü ve 7 nci günlerde birbirleri ile karşılaştırıldı.

S O N U Ç L A R

Heparin nötralizasyonu : Hastadan hastaya değişiklik gösteriyordu. Operasyondan sonra artıp, 7 nci güne doğru normale yaklaşıyordu. Fakat preoperatif, postoperatif 3 ncü ve 7 nci günler arasındaki farklar significant değildir.

Heparin ihtiyacı da hastadan hastaya değişiyordu. Operasyondan sonra artıyordu. Fakat preoperatif, postoperatif 3 ncü ve 7 nci günler arasındaki farklar significant değildi.

Başlangıç APTT hastadan hastaya değişiyordu. Operasyondan sonra azalıyor ve 7 nci günde normale doğru dönüyordu. Preoperatif ve Postoperatif 3 ncü günler arasındaki fark significant değildi, fakat postoperatif 3 ncü ve 7 nci günler arasındaki fark muhtemelen significant (probably significant)" idi ($0,01 < (p) < 0,05$). Preoperatif ve postoperatif 7 nci günler arasındaki fark significant değildi.

"a" değerleri, operasyondan sonra genellikle azalıyor. Hastadan hastaya değişiklik gösteriyordu. Fakat preoperatif, postoperatif 3 ncü ve 7 nci günler arasındaki farklar significant değildi.

D Ü Ş Ü N C E L E R

Bu çalışmada, elektif cerrahiye giden hastaların plazmaları kullanıldı. Sonuçlara göre : Elektif operasyonlardan sonra tromboza meyilde bir artma vardı, fakat bu meyil çok fazla değildir. ($P > 0,05$).

Operasyondan sonra heparin nötralizasyonu ve heparin ihtiyacı artmaktadır, eğer biz bu hastalara heparin verirsek, postoperatif devrede preoperatif devredeki göre daha fazla miktarlar vermemiz gerekmektedir. Literatürde, operasyonlardan sonra tromboz meylinin arttığına dair pek çok rapor vardır (1,2,11,12,13). Bazı otörler, bütün cerrahiyeden giden hastalara operasyondan bir gün önce başlayarak, operasyondan sonraki 7—10 güne uzanan, az dozda S.C. heparin tedavisi tavsiye etmektedir (13), bazıları preventif heparin tedavisini ortopedik, jinekolojik ve yüksek riskli elektif cerrahi hastalara tavsiye ederler, bütün elektif cerrahi hastalara vermezler (2,10).

Operasyondan sonra neden tromboza meyilin olduğunu tam bilmiyoruz İnısal APTT nin artması da, operasyondan sonra koagulasyonun arttığını gösterir. Bazı otörler, postoperatif dönemde platelat aggregasyonunun arttığını, bazıları F VII ve V in arttığını göstermişlerdir. Fakat sebebi kat'i olarak belli değildir. Heparin nötralizasyonunun artması, PIF 4 ün artmasının bir delilidir (2,6,11).

BAŞLANGIÇ A P T T

	Preoperatif	Postoperatif 3 ncü Gün	Postoperatif 7 nci Gün
S.F.	41	35	38
A.B.	36	33	40
S.W.	36	29	33
E.M.S.	39	37	38
C.H.K.	31	20	40
H.J.D.	34	34	34
L.S.	34	38	40
C.S.	32	30	24
C.N.	39	32	42
C.P.	34	32	30
S.S.	41	39	36
A.T.	39	34	33
K.K.	42	42	46
M.P.	34	37	33
J.W.	49	42	44
A.G.B.	33	34	29
H.H.	35	39	33
S.H.	40	41	46
B.S.	41	28	35
J.B.	32	36	32
M.T.S.	35	43	32
A.G.N.	37	33	33

SLOPE A"

	Preoperatif	Postoperatif 3 ncü Gün	Postoperatif 7 nci Gün
J.F.	1,6628	1,1034	1,3744
A.B.	1,2546	0,7135	1,2377
S.W.	0,4552	0,4516	0,5027
E.M.S.	0,7065	1,2212	0,4222
C.H.K.	1,0184	0,4907	1,5584
H.J.D.	1,3715	0,9678	2,4138
L.S.	0,6690	1,7586	0,4286
C.S.	1,0998	0,6326	0,6505
C.N.	1,0109	1,5570	1,6997
C.P.	1,5106	2,8889	0,8521
S.S.	0,8621	1,0828	1,2465
A.T.	1,6907	1,2361	0,7209
K.K.	1,6673	1,0186	1,4163
M.P.	1,4198	1,9817	1,2719
J.W.	1,8074	1,8797	1,3391
A.E.B.	1,4558	1,4814	0,5767
H.H.	1,3526	0,8740	1,0062
S.H.	1,4395	1,4009	1,1609
B.S.	1,2930	0,9744	0,9448
J.B.	1,3465	1,3050	0,7203
M.L.S.	0,3825	0,3237	0,8349
A.G.N.	1,0642	1,1977	0,9453

HEPARİN NÖTRALİZASYONU

	Preoperatif	Postoperatif 3 ncü Gün	Postoperatif 7 nci Gün
J.F.	0,025	0,150	0,075
A.B.	0,025	0,125	0,150
S.W.	0,150	0,125	0,125
E.M.S.	0,125	0,125	0
C.H.K.	0,125	0,075	0,025
H.S.D.	0,050	0,100	0,250
L.S.	0,150	0,225	0,125
C.S.	0,025	0,025	0,
C.N.	0,175	0,0	0,050
C.P.	0,025	0,175	0,
S.S.	0,225	0,150	0,075
A.T.	0,075	0,025	0,075
K.K.	0,050	0,075	0,075
M.P.	0,025	0,125	0,125
J.W.	0,050	0,050	0,075
A.E.B.	0,075	0,075	0,075
H.H.	0	0,025	0
S.H.	0,075	0,125	0,100
D.S.	0,075	0,075	0,150
M.L.S.	0,125	0,125	0,075
A.G.N.	0,100	0,075	0,100
J.B.	0,075	0,025	0,100

HEPARİN İHTİYACI

	Preoperatif	Postoperatif 3 ncü Gün	Postoperatif 7 nci Gün
S.F.	0,361	0,717	0,466
A.B.	0,411	0,919	0,402
S.W.	1,234	1,406	1,189
E.M.S.	0,828	0,620	1,010
C.H.K.	0,746	1,365	0,318
H.J.D.	0,476	0,703	0,231
L.S.	0,966	0,229	1,197
C.S.	0,502	0,886	0,862
C.N.	0,736	0,312	0,325
C.P.	0,348	0,492	0,566
S.S.	0,276	0,679	0,529
A.T.	0,396	0,417	0,520
K.K.	0,339	0,533	0,395
M.P.	0,361	0,465	0,595
J.W.	0,250	0,280	0,425
A.E.B.	0,487	0,443	0,074
H.H.	0,328	0,507	0,470
S.H.	0,414	0,520	0,498
B.S.	0,426	0,696	0,767
J.B.	0,498	0,378	0,868
M.L.S.	1,368	0,806	0,721
A.G.N.	0,606	0,554	0,718

Ö Z E T

Yirmiiki cerrahi olguda heparinle geciktirilmiş aktive parsiyel tromboplastin zamanı (Heparin-retarded APTT) incelenmiştir. Ameliyat öncesi, 3. ve 7. post-operatif günlerde heparin nötralizasyonu, heparin gereksinimi, İnisiyal APTT ve slope "a" değerleri saptanmış ve «t» testi ile sonuçlar kıyaslanmıştır. İnisiyal APTT, heparin gereksinimi, heparin nötralizasyonunun post-operatif dönemde arttığı fakat farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Tromboz eğilimini gösteren "a" değerleri ameliyat sonu dönemde azalmış yani trombotik eğilim artmıştır; ancak pre ve post-operatif dönemlerdeki fark anlamlı değildir.

S U M M A R Y**Heparin in Surgery**

Heparin-retardad APTT was worked in 22 surgical patients, in Bristol Frenc-hay Hospital, between I st of May and I st of October 1976. Heparin neutralization, heparin requirement, initial APTT and slope "a" values were calculated and compared according to paired "t" test; before surgery, 3 rd day of surgery and 7 th day of surgery. İnitial APTT, heparin requirement, heparin neutralization were found to be increased after surgery, but the differences were not significant. Values of "a", which show thrombotic tendency have been decreasing after surgery; i, e, thrombotic tendency is being increased; but differences between preoperative and postoperative stages were not significant.

K A Y N A K L A R

- 1 - Bonnar, S; Denson, K.W.E; Biggs, R : Subcutaneous Heparin and Prevention of Thrombosis, Lannet 9, 539, 1972.
- 2 - Mc Carthy, T.G; Mc Queen, S; Johnstone, F.D; Weston, J; Campbell, S : Comparison of low-dose Subcutaneous Heparin and Intravenous Dextran 70 in the Prophylaxis, N. of Deep Venous Thrombosis After gynaecological Surgery. J. Obs. gyn. Brit. Common. 81, 486-491, 1974.
- 3 - Cooke, E.D; Lloyd, M.S; Browcock, S.A; Pilcher, M.F; Monitoring During Low-Dose Heparin Prophylaxis, N. Eng. J. Med. 294, 1976.
- 4 - Eastham, R.D : Clinical Haematology, Forth Edition, 1974.

- 5 - Hirsh, J; Callus, A.S. : The Activated Partial Thromboplastin Time New. Eng. J. Med. 28, 1410, 1973.
- 6 - Kakkar, V.V; How. C; Clarke, M.B. : Naturel History of Postoperative Dep Vein Thrombosis, Lancet, 2, 230-233, 1969.
- 7 - Kline, A; Hughes, L.E; Campbell, H; Williams, A; Zlosnick, J; Leach, K.G : Dextran 70 in Prophylaxis of Thromboembolic Disease after surgery : Aclinically oriented Randomized Double-Blind Trial. Br. J. 19 April 1975. 109-122.
- 8 - O'brien, J.R; Etherington, M; Jamieson, S; Lawford, P; Sussex, J; Lincoln, J. V : Heparin Neutralizing Activity Test In The Diagnosis of Acute Myocardical Infarction, J. Clin. Path. 28, 975, 1975.
- 9 - Pitney, W.R. : Heparin Therapy and Its Laboratory Control, Br. J. Haem. 18, 499, 1970.
- 10 - Prenticè, C.R.M. : Long-term anticomagulant Therapy, Prescribers journal, 16, 51, 1976.
- 11 - Venous Thrombosis Clinical Study Group of Grebat Britain and Ireland Small Doses of Subcutaneous Sodium Heparin In the Prevention of Deep Vein Thrombosis After Elective Hip Operations Br. J. Surg. 62, 348, 1975.
- 12 - Ulutin, O.N. : The Role of Platelets in Thrombosis, ed Platelets, 1974.
- 13 - Wessler, S : Mini-dose Heparin. Thrombos. Diathes haemorrh. (Stutg). 34, 718, 1975.