



ARAŞTIRMA / RESEARCH

ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü olgularında enoksoparin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde AntiFXa aktivitesi ve tromboelastogram yönteminin karşılaştırılması

Comparison of anti-factorXa assay and rotational thromboelastogram in evaluating the efficacy of enoxaparin treatment in patients with acute coronary syndrome without ST- segment elevation

Ramazan Gündüz¹, Bekir Serhat Yıldız², İbrahim Halil Ozdemir¹, Mehmet Burak Özen¹,
Nurullah Çetin², Oğuz Yavuzgil³

¹Manisa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Manisa, Turkey

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Turkey

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2021;46(4):1478-1484

Abstract

Purpose: The aim of this study was to compare anti-factor Xa assay and tromboelastogram in evaluation of efficacy of enoxaparin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation.

Materials and Methods: Twenty-five patients with acute coronary syndrome were involved. Two blood samples were taken on admission and 4 hours after the subcutaneous injection of third dose of 1mg/kg enoxaparin to the patients. AntiFXa, tromboelastogram, activated coagulation time were calculated.

Results: A non-significant increase in activated coagulation time was observed after the injection of enoxaparin. After injection enoxaparin thromboelastography parameters changed maximum amplitude(MA) increased (MA basal 65.4±11.9 after 63.4±7.8), R time increased (from 5±1.7 to 8.4±4.6.), K time increased (from 1.89±1.06 to 2.56±1.4), angle increased (from 66.34±5.6 to 57.9±11.4). AntiFXa increased. (from 0.122±0.06 to 0.501±0.359).

Conclusion: Tromboelastography method can be used in assessment of efficacy of enoxaparin in patients with acute coronary syndrome without ST-Segment elevation.

Keywords: Enoxaparin, tromboelastogram, acute coronary syndrome

Öz

Amaç: Tromboelastogram parametrelerindeki değişikliklerin standart olarak önerilen AntiFXa aktivitesi ile karşılaştırılarak bu testin enoksoparin tedavisinin monitörizasyonundaki rolünün incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 25 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara yatış anında iki tüp kan alınmış ve 1mg/kg enoksoparinin üçüncü dozu yapıldıktan 4 saat sonra iki tüp kan daha alınmıştır. Hastalara AntiFXa, tromboelastogram, aktive koagülasyon zamanı bakılmıştır.

Bulgular: Enoksoparin uygulaması sonrası aktive koagülasyon zamanı değerinde bir miktar artış izlenmekle birlikte bunun anlamlı olmadığı görüldü (p=0.094). Enoksoparin sonrası tromboelastogram parametrelerinden maksimum amplitüde(MA) azalmış (MA bazal 65.4±11.9 sonra 63.4±7.8), R zamanı artmış (5±1.7 den 8.4±4.6.), K zamanı artmış (1.89±1.06 dan 2.56±1.4), açı azalmıştır. (66.34±5.6 dan 57.9±11.4). AntiFXa artmıştır (0.122±0.06 dan 0.501±0.359).

Sonuç: Tromboelastogram parametreleri değerlendirildiğinde tipik artmış bir prokoagülan aktivite olmamakla birlikte kısmen artmış bir fibrinolitik aktivite saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Enoksoparin, tromboelastogram, akut koroner sendrom

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ramazan Gündüz, Manisa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Manisa, Turkey E-mail: ramazankard@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 02.08.2021 Kabul tarihi/Accepted: 03.10.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.10.2021

GİRİŞ

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) venöz tromboembolinin profilaksisinde, venöz trombozda, pulmoner embolinin tedavisinde, ortopedik cerrahide, akut ST yükselmeli miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi ile beraber ve ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsünde (STYOMİ) heparine benzer yada ondan daha iyi bir etkinlik göstermiştir¹. DMAH ve özellikle enoksoparin trombositi fonksiyonlarını daha az etkilemesi, daha uzun ömürlü olması, daha öngörülebilir biyoyararlanıma sahip olması ve klinik çalışmalarda daha fazla etkinliğe sahip olduğundan STYOMİ olgularında standart tedavi haline gelmiştir².

Rutin pratikte DMAH'in etkinliğinin takibi morbid obezite ve böbrek yetmezliği dışında önerilmemektedir. DMAH'in etkinliğinin takibinde birçok laboratuvar yöntemi önerilse de en çok kullanılan ve tavsiye edilen kromojenik AntiFXa (Antifaktör Xa) ölçümüdür. AntiFXa düzeyleri en son DMAH verildikten 4 saat sonra ölçülmelidir¹. Yapılan çalışmalarda terapötik dozda DMAH olan hastalarda bile AntiFXa düzeyi ile trombus yayılımı ve kanama arasında ilişki bulunmuştur. Yüksek AntiFXa düzeyi kanamanın ve düşük dozlar trombus yayılımının öngörücüsüdür^{3,4}. Terapötik dozda DMAH olan hastalarda bile AntiFXa düzeyleri arasında büyük farklılıklar gözlenmiştir⁵. AntiFXa düzeyinin saptanması faydalı olsa da rutin klinik pratiğimizde takibi zor ve pahalıdır.

Tromboelastogram (TEG) hasta başında uygulanabilen ve 30 dakika gibi kısa bir sürede hastanın koagülasyon durumu hakkında detaylı bilgi veren bir testtir.

Bu çalışmanın temel amacı STYOMİ tedavisinde kullanılan enoksoparinin TEG parametreleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve TEG parametrelerindeki değişikliklerin standart önerilen AntiFXa aktivitesi ile karşılaştırılarak bu testin enoksoparin tedavisinin monitörizasyonundaki rolünün belirlenmesidir

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Araştırmanın minimum örneklem büyüklüğü iki bağımsız grup ortalamaları arası fark yaklaşımı üzerinden Cohen'in yüksek etki büyüklüğü (d=0,8) ile

hesaplandı. Buna göre 0,80 güçte ve $\alpha=0,05$ hata olasılığında çalışmaya alınması gereken minimum birey sayısı 42 kişi (gruplarda 21 kişi olmak üzere) olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya kliniğimiz koroner yoğun bakım ünitesine akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan 70 hastadan 30 adet ST segment eleve miyokard infarktüsü olan yine dışlanma kriterlerinden birine sahip 15 STYOMİ hastası dışlandı. 25 STYOMİ hastası alındı. Enoksoparin STYOMİ hastalarında mortalitede ve tekrarlayan miyokard infarktüsünü engellemede heparinden daha etkili bulunduğu için çalışmada STYOMİ hastaları alındı⁶. Benzer risk faktörleri ve klinik özelliklere sahip ancak akut koroner sendrom olmayan 25 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma Helsinki II etik deklarasyonuna göre ve yerel etik komiteden (Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurul kararı alınarak gerçekleştirildi. (31/05/2021 tarihli ve E-85252386-050.04.04-78494 nolu karar) Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

18 yaşından küçük, ciddi karaciğer hastalığı (ALT ve AST bazal değerinin 3 katından büyük olan), ciddi böbrek hastalığı (plazma kreatin \geq 1,5), bilinen edimsel ve kalıtsal koagülasyon defekti, ciddi trombositopeni (trombosit $<$ 50000), antikoagülan ilaç kullanım öyküsü (son 2 hafta içinde) olan ve aspirin dışında antitrombotik ilaç kullanan, aşırı kilolu (100 kilo ve üzerinde olanlar) ya da 40 kilogramın altında olan hastalar dışlanmıştır.

Uygulama

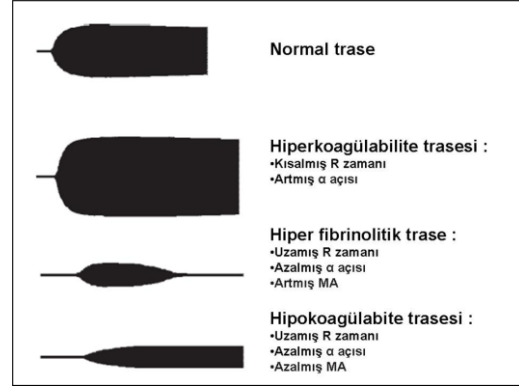
Hastalara enoksoparin 1mg/kg subkutan günde iki defa yatışta başlanmış ve en az 48 saat devam etmiştir. Tüm hastalara ilk yatışta 300 mg aspirin verilmiştir. Hastalar yoğun bakıma yatırıldıktan sonra yatış anında (enoksoparin almadan önce) iki tüp venöz kan antekübital venden %3,8 sodyum sitrat içeren vakumlu tüplere alındı. Aynı anda alınan kan örneğinden de aktive koagülasyon zamanı (AKZ) (ACT, Haemochron cihazı ile) bakıldı. Birinci tüpteki örnekler dört dakika içinde TEG (Thrombelastograph 5000 (ROTEM, Pentapharm) bakısı için laboratuvara nakledildi. Hastaların TEG parametrelerine bakıldı.

Laboratuvar

TEG çalışma prensibinde ise 37C⁰ de kaolinle aktive edilen kan 0,1 Hertz frekansında 45 ile 4 derece arasında osilasyon yapan silindirik küvete yerleştirilir. Tüp içinde ucunda bükülebilir tel olan sabit bir iğne

vardır. Küvette osilasyon başladığında iğne ile küvet arasında 1mm açıklık vardır. Ucunda algılayıcı olan tel iğne içinde dönme hareketini gerçekleştirir. Küvete konan kan pıhtılaştıkça viskoelastik özelliklerini iğneye iletir ve TEG trasesi oluşur. trasedeki her parametre koagülasyonun farklı bir belirtecidir (Tablo-1). Normal bir trase ile karşılaştırılan anormal traseler koagülasyon anormallliğini ve buna yönelik yaklaşımı belirler. (Şekil-1). TEG değerlerinden R zamanı (normal değer 19-28), K zamanı (normal değer 8-13), maksimum amplitud (MA) (normal değer 48-60) ve α açısı (29-43) değerlendirildi. İkinci tüpteki örnekler 3000 derece de santrifüj edildi ve plazma ayrılarak eksi 70 C° de AntiFXa analizine kadar saklandı. AntiFXa konsantrasyonu Amerikan Patoloji Derneği'nin önerdiği şekilde kromotografik yöntemle otomatik analizörde değerlendirildi⁸. Hastalarda yatışlarının ertesi günü enoksoparininin üçüncü dozunu aldıktan sonra aynı yöntemle iki tüp

kan daha alındı. Hastalarda tromboelastogram AntiFXa ve AKZ düzeylerine tekrar bakıldı.



Şekil-1. Başlıca koagülabilitte durumları ve tromboelastogram traselerinin görünümü⁷.

Tablo-1. Başlıca tromboelastogram parametreleri ve anlamları

Parametre	Değerlendirme
R zamanı	Pıhtı formasyonun başlangıç zamanı İnhibitör aktivite ve plazma pıhtılaştırma faktörleri ile ilişkilidir.
K zamanı	Viskoelastitenin sabit bir seviyesini gösterir Çapraz bağlı fibrinin hızını değerlendirir
α açısı	Başlangıç trasesinin eğimi tarafından oluşturulur. Pıhtı formasyonun hızını temsil eder.
MA (maksimum amplitud)	Trombosit ve fibrin aktivitesini yansıtır ve Pıhtının dayanıklılığını gösterir
TEG eğrisinin altında kalan alan	MA ve α açısına bağlıdır. Pıhtı oluşum hızı ve dayanıklılığını birleştirir.

İstatistiksel analiz

Araştırmanın örneklem hesaplaması yapılırken G-Power Versiyon 3.1.9.2 kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizi IBM-SPSS versiyon 24.0.0 bilgisayar programı ile gerçekleştirildi. Tüm veriler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için Mann-Whitney-U testi, kategorik değişkenler için Ki kare testi kullanıldı. Hasta grubunun bazal koagülasyon parametrelerinin enoksoparin uygulaması sonrasındaki değerlerle karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak yapıldı. Enoksoparin sonrası değişim gösteren TEG parametrelerinin AntiFXa aktivitesi ile olan bağlantısı ise korelasyon analizi yöntemleri ile

incelendi. Testlerin tümü için p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

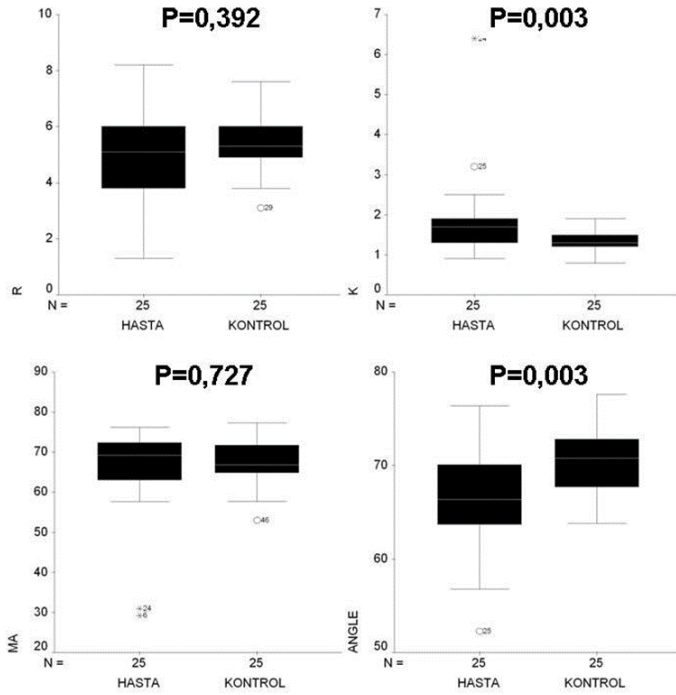
BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar benzer klinik özelliklere sahip olan kontrol grubu olgularıyla karşılaştırıldı. (Tablo-2). Kontrol grubu ile hasta grubunun bazal TEG parametreleri karşılaştırıldığında MA ($p=0.727$), R($p=0.392$) değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. K değeri hasta grubunda yüksek, α değeri ise hasta grubunda daha düşüktü. (Hasta grubunda K: 1.9 ± 1.0 , kontrol grubunda 1.3 ± 0.2 ; $p=0.03$, hasta grubunda α : 66.3 ± 5.5 , kontrol grubunda 70.6 ± 3.8 ; $p=0.03$) (Şekil-2).

Tablo-2. Çalışma hastaları ve kontrol grubu demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Hasta Özellikleri	STYOMİ ¹ (n:25)	Kontrol (n:25)	P
Yaş(yıl)	59,4±12	55,3±18	NS
Erkek	18 (%72)	21 (%84)	NS
Sigara kullanımı	7 (%28)	5 (%25)	NS
Hipertansiyon	15 (%60)	12 (%8)	NS
Diyabetes mellitus	9 (%36)	4 (%16)	NS
Aile öyküsü ²	2 (%8)	2(%8)	NS
Kullanılan ilaçlar			
Beta bloker	12 (%48)	10 (%40)	NS
Nitrat	2 (%8)	0 (%0)	NS
ACEİ ³	6 (%24)	10 (%40)	NS
ARB ⁴	1 (%4)	4 (%16)	NS
Kalsiyum kanal blokleri	2 (%8)	4 (%16)	NS
Statin	6 (%24)	4 (%16)	NS
Aspirin	25 (%100)	25 (%100)	NS
Diüretik	4 (%16)	0 (%0)	NS
Oral antidiyabetik	4 (%16)	4 (%16)	NS
İnsülin	2 (%8)	0 (%0)	NS
Kilo (kg)	81,0±13,0	80,0±13,0	NS
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,5±2,8	28,0±3,0	NS

¹ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü,²Aile de (anne, baba ve kardeş) <50 yaş koroner arter hastalığı,³Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü,⁴Anjiyotensin reseptör blokleri



Şekil-2. Hasta ve kontrol grubunun TEG parametrelerinin karşılaştırılması.

İkincil olarak enoksaparin uygulamasının TEG parametreleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Enoksaparin sonrası AntiFXa aktivitesi ile tüm TEG parametrelerinde değişiklikler olduğu izlendi. AntiFXa aktivitesi artarken (0.122 ± 0.006 , sonra 0.501 ± 0.35 $p < 0.000$), R ve K değerlerinde artış saptanırken MA ve açt değerlerinde azalma saptandı.

Enoksaparin sonrası TEG parametrelerinden MA da azalma ve R de anlamlı bir artış saptandı. (MA bazal 65.4 ± 11.9 sonra 63.4 ± 7.8 $p: 0.017$ ve R bazal 5 ± 1.7 sonra 8.4 ± 4.6 $p < 0,000$) Trombodinamik oran (TR)

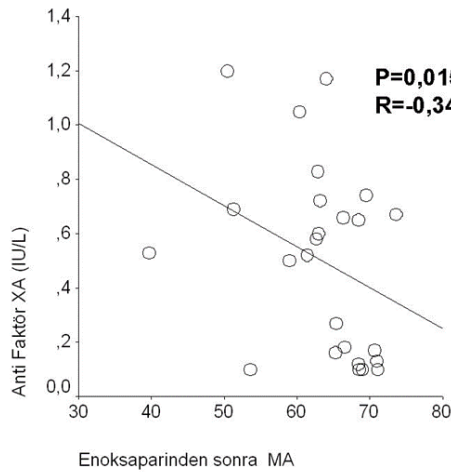
ise belirgin olarak artmış gözükse de istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemekteydi (0,427). (Tablo-3).

Son olarak hastaların enoksaparin uygulaması sonrası elde edilen AntiFXa aktivitesi ile TEG parametrelerinin hangilerinin bağlantılı olduğu araştırıldı. Diğer TEG parametreleri ile AntiFXa arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamasına karşılık MA değeri ile negatif bir ilişki, R değeri ile pozitif ancak daha zayıf bir ilişki olduğu gözlemlendi (Şekil-3-4).

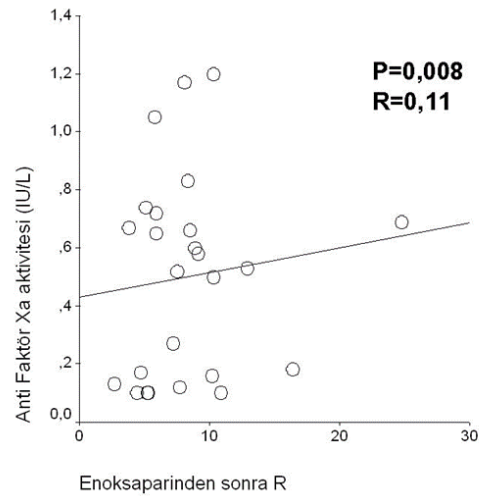
Tablo-3. Enoksaparin uygulaması öncesindeki ve sonrasındaki ölçülen tüm koagülasyon parametreleri

Parametre	Bazal değer	Enoksaparin sonrası değer	P değeri
AKZ (sn) ¹	131.1±15	136.9±11.1	0.094
AntiFXa aktivitesi (IU/L)	0.122±0.06	0.501±0.35	<0.000
R	5±1.7	8.4±4.6	<0.000
K	1.89±1.06	2.56±1.4	0.002
MA ²	65.4±11.9	63.4±7.8	0.017
Açt	66.34±5.6	57.99±11,4	0.001
TR ³	7.58±30.5	16.06±45.5	0.427

¹Aktive koagülasyon zamanı, ²Maksimum amplitüde, ³Trombodinamik oran



Şekil 3. Enoksaparin uygulaması sonrası elde edilen AntiFXa aktivitesi ile TEG'daki MA değeri arasındaki bağlantı



Şekil 4. Enoksaparin uygulaması sonrası elde edilen AntiFXa aktivitesi ile TEG'daki R değeri arasındaki bağlantı

TARTIŞMA

Günümüzde akut koroner sendrom olgularının tümünde uygulanan standart tedavi, daha yoğun ve

etkili antitrombositer ve antikoagülan tedavidir. Antikoagülan ve antitrombositer tedavideki gelişmeler son yıllarda önemli bir ivme kazanmakla birlikte özellikle akut koroner sendrom olgularında

bu tedavilerin iskemik olayları azaltırken bir yandan da kanama ile ilgili komplikasyonları da anlamlı oranda arttırdığını göstermektedir^{6,9}. Hasta ve kontrol grubun bazal TEG parametreleri karşılaştırıldığında akut koroner sendrom hasta grubunda kontrol grubuna göre kısalmış R zamanı ve artmış açığı ile uyumlu bir hiperkoagübilite gözlenmedi. Fakat hasta grubunda azalmış açığı değeri tam olarak bir hiperfibrinolitik trase göstermese de artmış bir fibrinolitik aktivite göstermektedir. Bu akut koroner sendrom ve hemostazın dinamik dengesini yansıtan bu hastalarda artmış koagülasyona yanıtın göstergesi olabilir. Hastalara 1mg/kg dozda enoksoparin günde 2 defa yapıldıktan sonra AKZ değerlerinde bir miktar artış olmakla beraber bunun anlamlı olmadığı görüldü. AKZ; FIXa, FXa ve trombine olan inhibitör etkilere hassastır. AntiXa aktivitesi daha spesifik olan enoksoparinin AKZ gibi bir teste yaptığı hafif uzama ilacın gerçek antikoagülan etkisini değerlendirmekten uzaktır¹⁰.

AntiFXa değeri enoksoparin uygulandıktan sonra anlamlı artmıştır. (Bazal $0,122 \pm 0,06$, enoksoparin sonrası $0,501 \pm 0,35$ $p < 0,000$). Bu hasta grubuna yapılan antikoagülan tedavinin etkili olduğunun kanıtıdır. Extract TIMI-25 çalışmasında da, enoksoparinin iskemik komplikasyonlar açısından önemli yararları gösterilmiştir¹¹. TEG parametrelerinde ise enoksoparin sonrası R ve K değerlerinde artış saptanırken MA ve açığı değerlerinde azalma saptandı. MA trombosit ve fibrin aktivitesini gösteren bir parametre olup oluşan pıhtının dayanıklılığını göstermektedir. Enoksoparin trombositlerden ziyade fibrini etkileyerek pıhtının dayanıklılığını azaltmada oluşan trombusün daha kolay çözünebilir olmasına neden olmaktadır. R zamanı pıhtı formasyonu başlangıç zamanını göstermektedir. İnhibitör aktivite ve plazma pıhtılaşma faktörlerine bağlı bir parametredir. Enoksoparin FIIa ve özellikle FXa inhibe ederek hastadaki pıhtı oluşumunu geciktirmekte ya da engellemektedir. MA ve R parametreleri birlikte değerlendirildiğinde enoksoparin sonrası pıhtı oluşumuna kadar geçen zaman uzamış ve oluşan pıhtının dayanıklılığı azalmıştır. Enoksoparin hastadaki koagülasyonu azaltıp bazale göre hipokoagülobilite oluşturmuştur^{12,13}. Extract TIMI-25 çalışmasında, enoksoparinin iskemik komplikasyonlar açısından önemli yararları gösterilmesine karşın kanama yönünden tamamen sorunsuz olmadığı gösterilmiştir¹¹. Belki daha önemli nokta eskiden üzerinde fazla durulmayan kanama komplikasyonlarının en az iskemik komplikasyonlar

kadar prognozu etkileyebileceği, mortalite ve morbiditeye neden olduğunun farkedilmesidir^{9,14,15}. STYOMİ da kanama riski %2-8 arasındadır. STYOMİ olgularını kapsayan ve üç binin üzerinde hasta içeren kayıtların incelendiği yayınlarda, ortaya çıkan major kanamanın tekrar miyokard infarktüsü riskini 5, ölüm riskini 3 ve serebrovasküler olay riskini 3 kat arttırdığı bulunmuştur¹⁴⁻¹⁶. Kanamanın yol açtığı olumsuz sonuçların başlıca nedenleri böbrek yetersizliği, kan transfüzyonlarının potansiyel zararlı etkileri, proinflatuar aktivite ve antitrombotik ve antiagregan ilaçların kesilmesinin arttırdığı tromboz riskidir. Bu komplikasyonu önlemek için öneriler güvenli ilaçları kullanmak, dikkatli doz ayarlaması, ilaçların gerekli endikasyon ve sürede kullanılmasıdır⁹.

AntiFXa ve TEG parametreleri birarada değerlendirildiğinde AntiFXa ile MA arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmış, AntiFxa ile R değerleri arasında bir öncekine göre daha az olmak üzere pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bağlamda bakıldığında enoksoparin uygulanan hastalarda AntiFxa bakılma olanağı yoksa TEG parametreleri ile koagülasyon konusunda yorum yapılabileceği düşünülebilir. Klinik pratikte enoksoparin etkilerinin takip edilmesine gerek olmadığı ve sadece özel durumlarda (obezite, böbrek yetmezliği) takip gerektiği ifade edilmektedir. STYOMİ da kanamanın önemi ve enoksoparinin kanama riskinde artışla ilişkisi, belkide bu hastalarda monitörizasyon gerekli değildir önerisini gözden geçirmek gerekliliğini düşündürmektedir. Enoksoparin tedavisinin etkinliğinin AntiFXa ölçümü dışında basit ve kolay uygulanabilir testlerle monitörize edilmesi klinik önem taşıyabilir. Bu çalışmada sonuç olarak TEG parametreleri (MA ve R) ile AntiFxa düzeyleri arasındaki anlamlı korelasyon standardize edilebilirse TEG gibi basit bir test ile enoksoparin monitörizasyonu aşırı doza bağlı kanama ve yetersiz doza bağlı tromboz komplikasyonlarını önleyerek bu tedavinin daha optimal hale gelmesini sağlayabilir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olarak tasarlanmış olmasıdır. Çalışmada hastanede kanama ve tromboza bağlı olumsuz klinik olayların görülmemesi, hastaların taburculuk sonrası takipleri yapılmadığından TEG ile kanama ve diğer tromboza bağlı komplikasyonlar arasındaki ilişki ortaya konmamıştır.

Sonuç olarak enoksoparin sonrası TEG parametreleri MA ve R zamanı parametrelerinin AntiFXa düzeyleri ile anlamlı ilişki göstermesi STYOMİ olgularında,

enoksoparin tedavisi monitörizasyonun AntiFXa gibi ölçümü zor bir yöntem yerine TEG gibi basit ve ucuz bir yöntem ile yapılabileceğini düşündürmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: RG, İHÖ, SY, MBÖ; Veri toplama: OY, MBÖ; Veri analizi ve yorumlama: MBÖ, OY, İHÖ, RG; Yazı taslağı: RG, İHÖ; İçeriğin eleştirilip incelenmesi: OY, RG; Son onay ve sorumluluk: RG, BSY, İHÖ, MBÖ, NC, OY; Teknik ve malzeme desteği: NA, SY; Süpervizyon: MBÖ, OY, İHÖ, RG; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 31.05.2021 tarih ve 180 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : RG, İHÖ, SY, MBÖ; Data acquisition: MBÖ, OY, İHÖ, RG; Data analysis and interpretation: RG, İHÖ; Drafting manuscript: OY, RG; Critical revision of manuscript: OY, RG; Final approval and accountability: RG, BSY, İHÖ, MBÖ, NC, OY; Technical or material support: NA, SY; Supervision: MBÖ, OY, İHÖ, RG; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Clinical Research of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine with the decision No. 180 dated 31.05.2021.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Laposata M, Green K, Elisabeth MJAPLM. College of American Pathologist Conference XXXI on laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. Arch Pathol Lab Med. 1998;122:799-807.
- Handeland G, Abildgaard U, Holm H, Arnesen KJEjoep. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39:107-12.
- Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guernic C, Vitoux J, Kher A, Aiach M, Fiessinger J, Thrombosis F-SGJ, haemostasis. Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin Fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1994;72:698-702.
- Boneu BJT, haemostasis. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? Thromb Haemost. 1994;72:330-4.
- Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Than J, Chan A, Cochrane A et al. Monitoring unfractionated heparin (UFH) therapy: which anti factor Xa assay is appropriate? Thromb Res. 2007;120:347-51.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2999-3054.
- Luddington RJC, Haematology L. Thrombelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haematol. 2005;27:81-90.
- Hirsh J, Raschke RJC. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:188-203.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119-77.
- Linkins L-A, Julian JA, Raschke J, Hirsh J, Weitz JIJTr. In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation. Thromb Res. 2002;107:241-44.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox K et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). Am Heart J. 2005;149:217.
- Artang R, Jensen E, Pedersen F, Frandsen NJJTr. Thrombelastography in healthy volunteers, patients with stable angina and acute chest pain. Thromb Res. 2000;97:499-503.
- Artang R, Frandsen NJ, Nielsen JDJTJ. Application of basic and composite thrombelastography parameters in monitoring of the antithrombotic effect of the low molecular weight heparin dalteparin: an in vivo study. Thromb J. 2009;7:14.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2005;96:1200-6.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox K, Yusuf SJ. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2006;114:774-82.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J. 2003;24:1815-23.