

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. I. Warfarin– Vitamin K epoksid reduktaz kompleks 1 (VKOR k1) inhibisyonu
II. Heparin – Antitrombin III ün aktivasyonu
III. Kumarin – Faktör II, VII, IX ve X seviyelerinin azalması

Yukarıdaki antikoagülan ajan-etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

- A) I ve II
B) I, II ve III
C) II ve III
D) I ve III
E) Yalnız III

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 26. soru
Tusdata Fiziyojji Hist. ve Emb. Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 072

Heparin

- Tek başına antikoagülan etkinliği çok azdır ya da hiç yoktur.
- Antitrombin III ile birleştğinde, **antitrombin III'ün trombinin uzaklaştırma etkinliğini** bin kata kadar artırarak antikoagülan etki gösterir.
- Heparin-antitrombin III kompleksi**, trombinin (FII) yanı sıra aktif **IX, X, XI** ve **XII**'yi de ortamdan uzaklaştırır (**2,9,10,11,12**).

Kan pıhtısının erimesi - plazmin

- Plazma proteinleri **plazminojen** (profibrinolizin) adı verilen bir öglobülin içerir.
- Plazminojen **aktif olduğunda plazmine** (fibrinolizin) **dönüşür**.
- Plazmin, pankreas salgısının en önemli proteolitik sindirim enzimi olan tripsine yapı olarak benzer.
- Plazmin,fibrin iplikçiklerini** ve çevre kanda bulunan fibrinojen, protrombin, FV, FVIII ve FXII gibi maddeleri sindirir (**1,2,5,8,12**).
- Yaralanan dokular ve damar endoteli **doku plazminojen aktivatörü (t-PA)** adı verilen güçlü bir aktivatör salgılarlar.
- t-PA**, pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, **plazminojeni plazmine çevirir** ve pıhtıyı ortadan kaldırır.

Plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine çevirirler.

1- Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)

Temel Bilimler 26. soru
Tusdata Fiziyojji Hist. ve Emb. Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 072

K Vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri

Protrombin (II), Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X

- K vitamini **FII, FVII, FIX, FX** ve **Protein C** ve **Protein S** gibi önemli pıhtılaşma faktörlerinin yapımı için gereklidir.
- Vitamin K epoksid reduktaz kompleks 1** (VKOR k1) enzimi, vitamin K'yı aktif formuna döndürür.
- Warfarin** ve **kumarin**, **vitamin K epoksid reduktaz kompleks 1 inhibisyonu** ile vitamin K miktarını azaltır. Koagülasyon faktörleri karboksile edilemez ve biyolojik olarak inaktif kalırlar.
- Dolayısıyla **warfarin** ve **kumarin verildiğinde faktör II, VII, IX ve X seviyeleri azalır** (hepsi de karaciğerde üretilir).
- Kumarin alındığında kanda**
 - ✓ En hızlı tükenen pıhtılaşma faktörü **Faktör VII**'dir.
 - ✓ En hızlı tükenen protein ise **protein C**'dir.

Hemostaz testleri

Laboratuvar testi	Test edilen hemostaz alanı	Anomali nedenleri
Protrombin zamanı (PT)	Ekstrensek/ortak yol	Vitamin K eksikliği, Warfarin, KC hastalığı, DIC, Faktör V, VII, X eksikliği
Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)	İntrensek/ortak yol	Heparin, DIC, Lupus Antikoagülanı (kanama ile ilişkili değil), vWH, Faktör V, VIII, IX, X, XI, XII eksikliği, prekallikrein eksikliği, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği
Trombin Zamanı	Fibrinojen	Heparin, DIC, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi
Kanama zamanı	Trombosit işlevi	Aspirin, trombositopeni, vWH

İLGİLİ NOTLAR

Bizim notlarımızın **tek bir amacı** var... Konuların **püf noktalarını** size sunmak ve size **maksimum soruyu** yaptırmak...**Buyrun bir örnek daha...**

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülan ilaçlar	
A. parenteral	B. oral
1. Heparin 2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler • Enoksiparin • Dalteparin • Tinzaparin • Ardeparin • Nadroparin • Reviparin • Fondaparinux/Idraparinux 3. Direkt trombin inhibitörleri • Hirudin • Desirudin • Bivalirudin • Lepirudin • Argatroban • Melagatran • Antitrombin 4. Heparin benzeri ilaçlar	• Varfarin • Dikumarol • Asenokumarol • Fenindion • Rivaroksaban • Trombin inhibitörleri - Ksimelagatran - Dabigatran

Temel Bilimler 26. soru

Tusdata Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 076

HEPARİN (AĞIR FRAKSİYON)

- Etkisini, trombin (faktör IIa) ve faktör Xa'yı inhibe eden antitrombin III'ün etkinliğini yaklaşık 1000 kat artırarak oluşturur. Sonuçta fibrinojenin fibrine dönüşmesi engellenmiş olur.
- Heparin ve türevlerinin **intrensek antikoagülan aktiviteleri yoktur.**
- Kanda heparinin etkinliği "aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı" (aPTT) ile değerlendirilir.
- **Intravenöz** olarak kullanılır.
- Sadece kanda dağıldığı için **dağılım hacmi son derece küçüktür.**
- **0° kinetik** ile metabolize olur. **Yarılanma ömrü** doz ile **korele olarak uzar.**
- **Antikoagülan etkisi hızlı başlar, alımı kesildiğinde 3-4 saatte biter.**

Heparinin Yan Etkileri

- **Kanama:** İlk belirti **hematüri olabilir.**
- **Heparinin İndüklediği Trombositopeni:** Heparin ve trombosit faktör 4'e karşı gelişen antikorlar sonucu gelişen trombositopeni ve damar duvarında immun hasar sonucu oluşan tromboz, MI ve DIC (dissemine intravasküler koagülasyon) tablosudur. **Tedavide fondaparinux ve direkt trombin inhibitörleri (lepirudin, argatroban)** kullanılır.
- **Osteoporoz** ve spontan kemik kırıkları
- Hipoaldosteronizm ve sonucunda oluşan **hiperkalemi**
- Postprandial lipemiyi lipoprotein lipazı aktive ederek baskılar ve plazma berraklaşır.

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER (LMWH)

• Enoksiparin	• Fraksiparin
• Dalteparin	• Tinzaparin
• Ardeparin	• Nadroparin
• Reviparin	• Fondaparinux

- LMWH ve fondaparinux, **heparin gibi antitrombin III aktivitesini arttırıp** koagülasyon faktörlerini inhibe ederek etki gösterirler.
- Heparin faktör IIa ve Xa'yı eşit oranda inhibe ederken, **düşük molekül ağırlıklı heparinler faktör Xa'yı IIa'ya göre 2-3 kat fazla inhibe ederler.**
- **Fondaparinux** ise sadece **faktör Xa inhibisyonu** oluşturur.
- **Etkinlikleri anti-Xa aktivite testi ile değerlendirilir.**
- **1° kinetiğe göre yıkılır ve yarılanma ömürleri doz bağımsızdır.**
- **Yarı ömürleri: Daha uzundur,** günde daha az dozlama ihtiyaç gösterirler.
- Kullanımları: daha kolaydır (**Subkütan** uygulanırlar).
- Doz ayarlamasına ve **rutin etkinlik testlerine ihtiyaç göstermezler.**
- Trombositopeni, tromboz ve kanama gibi yan etkileri heparine göre **daha az** oluştururlar.
- Heparin intoksikasyonunda **antidot olarak İV protamin sülfat** kullanılır (kimyasal antagonizma).

Parenteral antikoagülanlar			
	Heparin	LMWH	Fondaparinux
Plazma t _{1/2}	1 saat	4 saat	17 saat
Eliminasyon	Retiküloendotelial sistem	Böbrek	Böbrek
Antidot	Protamin sülfat	Protamin sülfat	Yok
Trombositopeni	<%5	<%1	<%1
Biyoyararlanım	30	90	100
Gebelikte kullanım	Güvenli	Güvenli	Güvenli
Etkinlik testi	a PTT	Anti Xa aktivite testi	Anti Xa aktivite testi
Faktör Xa / faktör IIa inhibisyon oranı	1	2-3/ 1	Sadece faktör Xa inhibisyonu oluşturur

DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ



- Hirudin
- Desirudin
- Bivaluridin
- Dabigatran /Ksimelagatran (oral)

- Etkileri heparin gibi **antitrombin III'e bağımlı değildir. Trombini direkt inhibe ederler.** Heparinin indüklediği trombositopeni (**HİT**) sendromunda kullanılabilirler.

Temel Bilimler 26. soru

Tusdata Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 077

K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ (VARFARIN / DIKUMAROL)

- Terapotik aralıkları dardır.
- K vitamininin yeniden aktifleşmesini sağlayan karaciğerdeki **epoksid redüktaz (VKOR / vitamin K epoksiredüktaz) enzimini inhibe ederler.**
- Bu enzim inhibe olunca; **K vitamininin rejenerasyonu yani redüksiyonu engellenmiş olur.** (İnaktif epoksid halinden, aktif (indirgenmiş, redükte) şekline dönemez). Sonuçta **Faktör II-VII-IX-X ve protein C ve S'ye bağlı glutamat rezidülerinin γ-karboksillenmesi, dolayısıyla aktifleşmesi engellenmiş olmaktadır.**
- **Protein C ve S** karaciğerde sentezlenen antikoagülan faktörlerdir.
- Protein C'nin plazma ömrü, K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin bir kısmından kısa olduğu için **OAK kullanımı sırasında erken dönemde trombozlar oluşabilir.**