

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

WARFARİN KULLANAN HASTALARDA TAZE DONMUŞ PLAZMA VE
PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ'NİN MALİYET, MORTALİTE VE
MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

HALİL İSA ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

WARFARİN KULLANAN HASTALARDA TAZE DONMUŞ PLAZMA VE
PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ'NİN MALİYET, MORTALİTE VE
MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

HALİL İSA ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞR. ÜYESİ ERTAN SÖNMEZ

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen hocalarıma; tez danışmanım; Dr.Öğr. Üyesi Ertan SÖNMEZ'e, Doç. Dr. Bedia GÜLEN'e, Dr.Öğr. Üyesi Bahadır TAŐLIDERE, Uzm. Dr.Hüseyin METİN'e Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıŐtıđımız; asistan arkadaşlarıma, acil servis hemŐirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize, tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen eŐim Kübra ÇELİK, annem Hamiye ÇELİK, babam İbrahim ÇELİK ve sevgili kardeŐlerime teŐekkür ederim.

Dr. Halil İsa ÇELİK

İÇİNDEKİLER

I. Tablo ve Şekil Dizini	1
II. Kısaltmalar	3
III. Özet	5
IV. İngilizce Özet (Summary).....	6
V. Giriş ve amaç.....	7
VI. Genel bilgiler	9
1. Koagulasyon	9
2. Hemostaza Genel Bakış: Trombosit Fonksiyonu, Kan Koagulasyonu ve Fibrinoliz	9
2.1. Fibrinojenin firine dönüşümü	11
3. Pıhtılaşma Faktörlerinin Yapısı	11
4. Nonenzimatik Protein Kofaktörleri	11
4.1.Faktör VIII ve faktör V prokofaktörleri	11
5. Protrombinin Aktivasyonu	12
5.1. Koagulasyonun başlaması	12
5.2. Fibrinolizis	14
5.3. İn vitro koagulasyon	15
5.4. Doğal antikoagulasyon mekanizmalar	16
6. K Vitamininin Rolü	16
6.1. Fizyolojik fonksiyonlar ve farmakolojik eylemler	17
6.2. K Vitamininin yetersiz alımı	19
6.3. K vitamininin yetersiz emilimi	19
6.4. K vitamini yetersiz kullanımı	20
7. Parantral Antikoagulanlar	21
7.1. Heparin, LMWHs, Fondaparinux	21

7.2. Diğer Parantral Antikoagulanlar	27
8. K Vitamini Antagonisti, Varfarin	28
8.1. Varfarinin hareket mekanizması	28
8.2. Varfarinin farmakokinetiği	29
8.3. Varfarinin klinik kullanımı	29
8.4. Varfarinin dozu	30
8.5. Varfarinin etkileşimleri	30
8.6. Varfarin'e karşı hipersensitive	31
8.7. Varfarinin yan etkileri	31
8.8. Varfarinin diğer yan etkileri	32
9. Doğrudan Oral Antikoagulanlar	33
9.1. Doğrudan oral trombin ihhibitörü	33
9.2. Direkt oral faktör Xa inhibitörleri	34
9.3. Direkt oral antikoagulanlar için geri döndürebilir ajanlar	37
10. Fibrinolitik İlaçlar	38
10.1. Doku plazminojen aktivatörü	38
11. Fibrinoliz İnhibitörleri	39
ε-Aminokarporik asit ve Traneksamik asit	39
12. Antiplatelet İlaçlar	40
12.1 Aspirin	41
12.2. Dipiridamol	41
12.3. P2Y ₁₂ reseptör antagonistleri	41
12.4. Trombin reseptör inhibitörü	45
12.5. Glikkoprotein IIb/IIIa inhibitörleri	46
13. Kanamalı Hastaya Yaklaşım	47
13.1. Minör kanamanın yönetimi	47
13.2. Majör kanamanın yönetimi.....	48

14. Transfüzyon Tedavisi	49
14.1. Eritrosit transfüzyonu	50
14.2. Trombosit transfüzyonu	51
14.3. Taze Donmuş Plazma transfüzyonu	51
14.4. Kriyopresiptat transfüzyonu	52
14.5. Protrombin Kompleks Konsantresi	52
14.6. Plazmadan elde edilen diğer ürünler	55
14.7. Kan transfüzyonu komplikasyonları	56
VII. Gereç ve Yöntem	57
VIII. Bulgular	59
IX. Tartışma	71
X. Sonuçlar.....	75
XI. Kaynaklar.....	76

I.TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kanamalı hastalara INR değerine göre yaklaşım	49
Tablo 2. Dünyada kullanılan PCC'ler	54
Tablo 3. INR değeri yüksekliğine bağlı kanamalı olgulara ait demografik veriler ...	60
Tablo 4. INR değeri yüksekliğine bağlı kanamalı olgulara ait tanımlayıcı bilgiler ..	60
Tablo 5. INR değeri normal olan major kanamalı hastaların değerlendirilmesi.....	62
Tablo 6. Kanaması olan tüm hastaların majör - minör kanama açısından değerlendirilmesi.....	63
Tablo 7. Teröpatik dozun üzerindeki kanama değerleri.....	64
Tablo 8. INR over doza bağlı kanamalı hastaların değişkenleri.....	64
Tablo 9. Geliş ve Sonuç INR Minimum, Maksimum, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	65
Tablo 10. TDP ve PCC kullanım sayısı, yüzdesi ve maliyeti	67
Tablo 11. Kanaması Olamayan Hastalarda TDP kullanımını (Gereksiz TDP Kullanımı)	68
Tablo 12. Major Kanamalı Hastalarda TDP ve PCC Kullanan Gruplarda Geliş INR, Sonuç INR ve Geliş-Sonuç INR Fark Değerlerinin Fark Test.....	69
Tablo 13. TDP ve PCC alan grupların geliş INR ve sonuç INR farkları arasında fark testi (T-test) sonuçları	70

Şekil 1. Trombosit Adezyon ve Agregasyonu	10
Şekil 2. Koagülasyonun Başlıca Reaksiyonları	10
Şekil 3. Koagülasyon Kaskadı	13
Şekil 4. Fibrinoliz.....	14
Şekil 5. K vitamini döngüsünün glutamat karboksilasyon ile bağlanması	17
Şekil 6. Antiplatelet ilaçların etki alanları	40
Şekil 7. TDP ve PCC nin Geliş INR ve Sonuç INR Karşılaştırma grafiği	66
Şekil 8. TDP ve PCC alan grupların INR değeri düşüş miktarı	70



II. KISALTMALAR

PCC	Protrombin Kompleks Konsantresi
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
TDP	Taze Donmuş Plazma
PT	Protrombin Zamanı
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
TF	Doku Faktörü
FII	Faktör II
FIIa	Aktive Faktör II
FV	Faktör V
FVa	Aktive Faktör V
FVII	Faktör VII
FVIIa	Aktive Faktör VII
FVIII	Faktör VIII
FVIIIa	Aktive Faktör VIII
FIX	Faktör IX
FIXa	Aktive Faktör IX
FX	Faktör X
FXa	Aktive Faktör X
FXI	Faktör XI
FXII	Faktör XII
FXIIa	Aktive Faktör XII
FXIII	Faktör XIII

t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
u-PA	Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PAI-2	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-2
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
Ca ⁺²	Kalsiyum
TFPI	Doku Faktörü Plazminojen İnhibitörü
GİS	Gastrointestinal Sistem
USP	United States Pharmacopeia
DIC	Damar İçi Koagülasyon
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
CYP2C9	Sitokrom P450 2C9
VKORC1	Vitamin K epoksit Redüktaz Kompleksi alt ünitesi 1
CYP3A4	Sitokrom P450 3A4
COX-1	Siklooksijenaz-1
TxA ₂	Tromboksan A ₂
PAR-1	Proteaz aktive reseptör-1
PAR-4	Proteaz aktive reseptör-4
ES	Eritrosit Süspansiyonu
ml	mililitre
mg	miligram
dl	desilitre
vWF	Von Willebrand Faktör
VKA	Vitamin K Antagonistleri

III. ÖZET

Amaç: Varfarin kullanan hastalar çoğu zaman acil servise kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Varfarin birçok hastalık tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Düşük değerlerde tromboz, yüksek değerlerde ise kanama riski artmaktadır. Varfarin doz aşımına bağlı kanamalı olgularda kullanılan taze donmuş plazma (TDP) veya Protrombin kompleks konsantresi (PCC)'nin maliyet, morbidite ve mortalite oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız 01.01.2015 – 31.12.2017 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi acil servisine başvuran Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) değeri varfarine bağlı yükselmiş 309 hastayla retrospektif olarak yapılmıştır. Hastalara uygulanan TDP veya PCC tedavileri incelenip, sonuçlanma şekilleri, maliyet etkinlik durumları, morbidite ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Acil servise başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan hastaların yaş ortalaması $68 \pm 14,48$ 'dir. Hastaların %71,5'inin acilden taburcu edildiği, %8,4'sının yoğun bakım ünitesine yattığı belirlenmiştir. Yatış süresine bakıldığında hastaların %20,4'ü 3 günden fazla yatarak tedavi görmüştür. Tüm hastaların acil servise başvurusunda %38,5'inin major kanama görülen, %33'ünün de kanama görülmeyen varfarin over doz olduğu saptanmıştır. Major kanamalı hastaların çoğunda (%76,5) INR değeri beklenildiği gibi terapötik değer üzerinde bulunmuştur ve etiyolojide en sık neden üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarıdır (%61,34). Tüm hastaların %89,3'üne TDP, %10,7'sine PCC verildiği tespit edilmiştir. PCC verilen hastalarda INR değeri düşüş ortalaması $6,64 \pm 5,62$, TDP verilenlerde ise bu değer $4,16 \pm 4,29$ bulunmuştur. Tüm hastalarda TDP kullanım miktarı 736 adet ve maliyeti 55.936 TL'dir. Toplamda PCC kullanımı 82 adet ve maliyeti 40.590 TL'dir.

Sonuç: Varfarin over doz hastalarının çoğu acil servisten taburcu edilmektedir. Major kanamaların etiyolojisinde çoğunlukla GİS kanaması mevcuttur. INR değeri düşüşü PCC kullanılanlarda TDP kullananlara göre daha fazladır, dolayısıyla PCC etkinliği TDP'ye göre daha üstündür. Maliyet açısından karşılaştırıldığında, TDP kullanılanların sayısının PCC kullanılan hastalara göre yaklaşık 9 kat fazla olmasına rağmen toplamda harcanan miktarın daha az olduğu görülmektedir. Her iki grupta mortalite oranları benzerdir.

ANAHTAR KELİMELEER: Varfarin, INR, TDP, PCC

IV.SUMMARY

Object: Patients using warfarin often present to the emergency department with complaints of bleeding. Warfarin is used in many diseases treatment and prophylaxis. The therapeutic range of warfarin is followed by an INR (International Normalized Ratio) measurement. The risk of thrombosis at lower values and bleeding at high values increases. The aim of this study was to evaluate the cost, morbidity and mortality rates of fresh frozen plasma (FFP) or prothrombin complex concentrate (PCC) used in warfarin overdose cases.

Methods: Our study was performed retrospectively with 309 patients with elevated International Normalized Ratio (INR), admitted to the emergency department of Bezmialem Vakif University between 01.01.2015 and 31.12.2017. FFP or PCC treatments applied to these patients were investigated in detail and the results, cost effectiveness, morbidity and mortality rates were compared.

Results: The mean age of the patients admitted to the emergency department and met the study criteria was 68 ± 14.48 . 71,5% of the patients were discharged from the emergency service and 8,4% were admitted to the intensive care unit. In evaluating the duration of hospitalization, 20,4% of the patients received more than 3 days of inpatient treatment. Warfarin overdose patients observed in emergency service with bleeding rates of %38,5 and without bleeding rates of %33. In most patients with major hemorrhage(76,5%), the INR value was above the therapeutic value as expected, and in etiology the most common cause was upper gastrointestinal (GIS) bleeding (%61.34). In the study, 89,3% of all patients treated with FFP and 10,7% of all patients treated with PCC. The mean decrease in INR value in patients receiving PCC was $6,64\pm 5,62$, and $4,16\pm 4,29$ receiving FFP. The amount of FFP use was 736 in all patients and costs 55.936 TL. Total PCC usage is 82 units and costs 40.590 TL.

Conclusion: Most warfarin overdose patients are discharged from the emergency department. There is usually gastrointestinal bleeding in the etiology of major bleedings. The decrease in the INR value is higher in PCC than in FFP users, so PCC efficiency is superior to FFP. In terms of cost, although the number of FFP users is approximately 9 times higher than those using PCC, the total amount of cost is less. Mortality rates were similar in both groups.

KEY : Warfarin, INR, FFP, PCC

V. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda acil servise varfarin ilişkili komplikasyonlarla başvuran hasta sayısında artış dikkati çekmektedir. Bunun en önemli nedeni atriyal fibrilasyon hastalarında inmeyi önleyişi ve kapak operasyonlarının artması ile kullanım sıklığında artıştır. Varfarin; terapötik aralığın üzerine çıktığında kanama komplikasyonlarıyla ilişkili olması ve ilaçlarla etkileşiminin sık olması sebebiyle acil hekimleri açısından önemlidir (1). PCC varfarine bağlı kanama komplikasyonlarının tedavisinde etkin ve güvenli bir seçenek olduğunu gösterilmektedir. Buna ek olarak, tromboembolik komplikasyonları ve mortalitesini artırmaksızın INR normalizasyonunda PCC tedavisi, TDP verilmesi veya hiç tedavi verilmemesinden daha etkili olmuştur (2). PCC, TDP den daha hızlı ve daha az kanama ile antikoagülasyonu tersine çevirir (3).

Günümüzde en çok kullanılan oral antikoagülan olan varfarinin doz aşımı durumunda ciddi komplikasyonlar çıkmaktadır. Olası bir doz aşımı durumunda kanama en önemli morbidite sebebidir. Kanamalarda öncelikle varfarin kullanımının kesilmesi, hastanın risk durumu ve kanamanın varlığına göre K vitamini, TDP transfüzyonu ve PCC' lerin verilmesi gerekmektedir. Bu tedavi yöntemleri her hastaya göre değişmekte, sonuçları da farklılıklar göstermektedir. Bu konuda yapılan tedavilerin uygunsuz kullanımı olup olmadığını değerlendirmek açısından önemlidir.

Venöz tromboembolinin tekrarlamasını engelleme veya atrial fibrilasyonu olan hastalarda iskemik inme profilaksisi gibi uzun dönem antikoagülasyonda hala en sık kullanılan seçenek olarak elimizde varfarin bulunmaktadır (2). Varfarin; venöz tromboembolizm, atrial fibrilasyon, mitral kapak darlığı yada yetmezliği, mekanik prostetik kapaklar, bioprostetik kalp kapakları, periferal damar hastalıkları, antifosfolipid sendrom, pulmoner emboli ve derin ven trombozlu hastalarda oral antikoagülasyon amacıyla kullanılır.

Antikoagulan tedavi sırasında doz ayarlaması gerekir. Yüksek doz sıklıkla kanamaya düşük doz sıklıkla tromboza yol açabileceğinden, tedavide doz ayarlaması Protrombin Zamanı (PT) üzerinden yapılır. Merkezler arası evrensel bir uyumu sağlamak için INR değeri tanımlanarak, tromboz riski olan hastalarda kanamaya yol açmadan yeterli antikoagulan etki için 2,0-3,0 arası INR değeri yeterli kabul

edilmektedir. Prostetik kapak ya da antifosfolipid sendromu nedeniyle kullanılan antikoagulasyonda INR değeri 2,5-3,5 arasında olabilir. INR değeri 5,0' ın üzerindeki değerlerde kanama riski katlanarak artar. İleri yaş, diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, geçirilmiş gastrointestinal ya da serebral kanama ve anti-platelet ilaçların kullanımı daha yüksek kanama riski ile ilişkilendirilir. INR değeri 10'dan fazla hastalarda kanama riski belirgin olarak artar. INR değeri 5-8 arası olanlarda klinik riskler göz önüne alınır. INR değeri yükselen hastalar, kanaması olan ve olmayan ve kanaması olanlar da ciddi (major) ya da ciddi olmayan (minör) kanamalar olarak sınıflanabilir (4, 5).

Major kanama, 6-8 saat içerisinde tam düzeltilmesi gereken uzuv ya da hayati tehdit eden kanama olarak tanımlanır. Tedavide varfarinin kesilmesi, vitamin K verilmesi ve varfarin etkisinin geri döndürülmesi esasına dayanır. Varfarin etkisinin geri döndürülmesi TDP veya PCC kullanılarak sağlanır.

Varfarin tedavisinin ideal dozlarda yapılabilmesi PT üzerinden INR takibiyle yapılır. Varfarin ile tedavi edilen hastalarda yan etki olarak görülen kanamalar önemli morbidite ve bazen mortaliteye sahiptirler. Çalışmamızda yüksek INR düzeylerine bağlı varfarin komplikasyonları ve bunların tedavi yöntemlerini ele aldık. Hastalar üçüncü basamak hastane olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi erişkin acil servisine 01.01.2015 ile 31.12.2017 tarihleri arasında başvuran, varfarin kullanımına bağlı INR değeri yüksekliği olanlardan oluşmuştur. Hastaların demografik verileri geriye dönük incelendi. Bu hastalara uygun tedavi yöntemlerinin seçilip seçilmediğini, tedavi yöntemlerinin maliyet etkin bir şekilde tedavi edilip edilmediğini, mortalite ve morbiditelerini göstermeyi amaçladık.

VI. GENEL BİLGİLER

1. Koagülasyon

Kan damar içinde pıhtılaşmadan kalmalı ve vasküler yaralanma bölgelerinde hızlı bir şekilde pıhtılaşmalıdır. Normal koşullarda, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki hassas bir denge vardır ve bu sayede hem tromboz hem de hemorajik olaylar engellenir. Bu dengenin koagülasyon lehine değiştirilmesi tromboz ile sonuçlanır. Trombosit agregatları, fibrin ve hapsedilmiş eritrositlerden oluşan trombus, arter veya vena oluşabilir. Trombozu tedavi etmek için antitrombotik ilaçlar arasında trombosit aktivasyonunu veya agregasyonunu inhibe eden antiplatelet ilaçlar; fibrin oluşumunu azaltan antikoagülanlar ve fibrini yıkan fibrinolitik ajanlar kullanılmaktadır. Tüm antitrombotik ilaçlar kanama riskini artırır (6, 7).

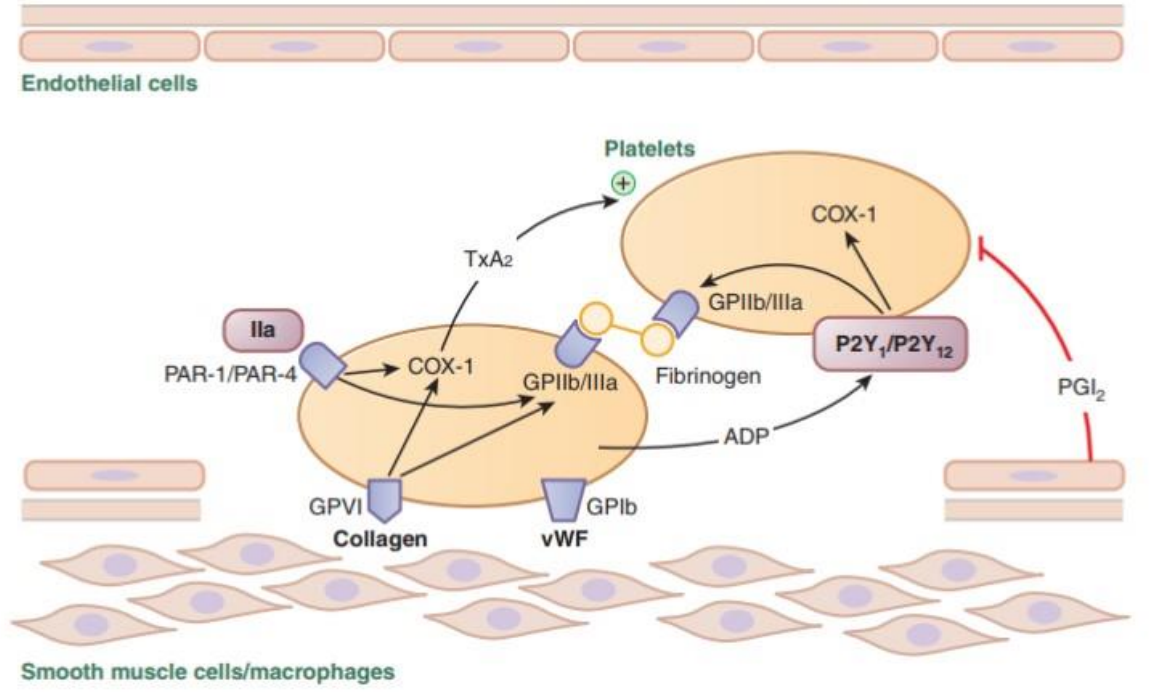
Kanın viskozitesini kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan birçok ajan bulunmaktadır. Bunlar içerisinde parenteral antikoagülan heparin ve türevleri, aktive antitrombin, kumarin antikoagülanları, aktive faktör X (FXa) veya trombin inhibe eden oral antikoagülanlar, fibrinolitik ajanlar, trombosit aktivasyonunu azaltan ajanlar (aspirin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor ve vorapaxar) veya trombosit agregasyonunu azaltan ajanlar (glikoproteinIIb / IIIa inhibitörleri) ve K vitamini bulunmaktadır (6, 8).

2. Hemostaz'a Genel Bakış;

Trombosit Fonksiyonu, Kan Koagülasyonu ve Fibrinoliz

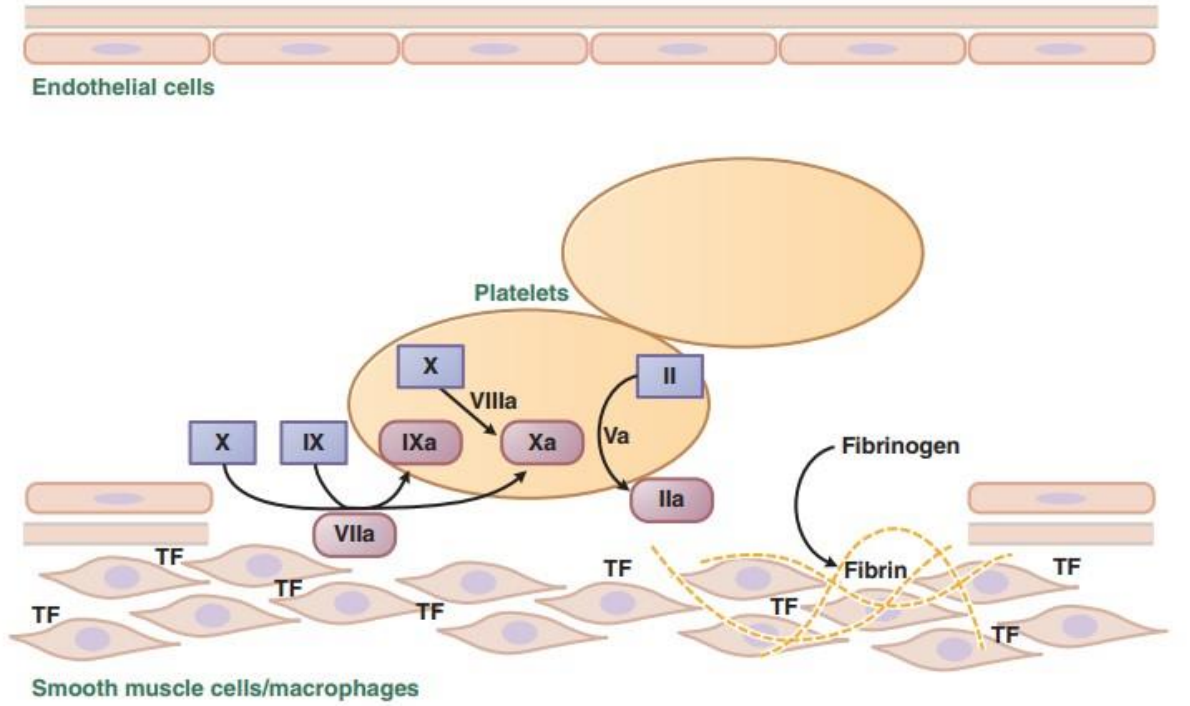
Hemostaz, hasar gören damardan kanamanın durdurulması olayıdır. Trombositler ilk olarak subendotel bölgelerindeki makromoleküllere yapışırlar. Yapışan trombositler, yakındaki trombositleri harekete geçiren maddeleri serbest bırakır, böylece onları yaralanma bölgesine toplanmasını sağlar. Aktifleştirilmiş trombositler daha sonra primer hemostatik tıkaçı oluşturmak için toplanırlar. Damar duvar hasarı da pıhtılaşma sistemini başlatan doku faktörünü (TF) ortaya çıkarır. Aktifleştirilmiş trombositler koagülasyon sisteminin aktivasyonunu artırır ve trombin (Aktive Faktör II - FIIa)' in açığa çıkmasıyla sonuçlanır. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür ve trombositleri aktive eder. Fibrin şeritleri, pıhtıyı sabitlemek için

trombosit kümelerini birbirine bağlar (9, 10). Trombosit aktivasyonu, toplanması ve koagulasyon Şekil 1 ve Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Trombosit adezyon ve agregasyonu.

*Goodman & Gilman'ın Farmakoloji Kitabı 32. Bölümden alınmıştır



Şekil 2. Koagulasyonun başlıca reaksiyonları.

*Goodman & Gilman'ın Farmakoloji Kitabı 32. Bölümden alınmıştır

Koagülasyonun her aşamasında bir öncü protein veya zimojen, aktif bir proteaza dönüştürülür ve oluşan son proteaz trombindir. Yara iyileşmesi meydana geldikten sonra ise fibrin yıkıma uğrar (10).

2.1. Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Bir protein olan fibrinojen, her bir yarısı üç çift polipeptit zincirinden ($A\alpha$, $B\beta$, and γ) oluşan bir dimerdir. Trombin, sırasıyla $A\alpha$ ve $B\beta$ zincirlerinin amino terminallerinden fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B' yi vererek fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür. Başlangıçta, fibrin monomerleri birbirine kovalent olmayan bir şekilde bağlanmıştır. Sonrasında, trombinle aktive edilen bir transglütaminaz olan faktör XIII (FXIII), pıhtıyı güçlendiren bitişik fibrin monomerleri arasındaki zincirler arası kovalent çapraz bağları katalize eder (11, 12).

3. Pıhtılaşma Faktörlerinin Yapısı

FXIII' e ek olarak, koagülasyon faktörleri Faktör II (FII - protrombin), VII, IX, X, XI, XII, yüksek moleküler ağırlıklı kininogen ve prekallikrein içerir. FII, FVII, FIX ve FX' un amino terminallerindeki 9–12 Glu kalıntıları, K vitaminine bağımlı bir translasyon sonrasında Gla tortularına dönüştürülür. Gla tortuları kalsiyumu (Ca^{+2}) bağlar ve aktive edilmiş trombositlerin anyonik fosfolipid membranı ile etkileşerek bu proteinlerin aktivitelerini sağlar (13, 14).

4. Nonenzimatik Protein Kofaktörleri

TF, faktör V (FV) ve faktör VIII (FVIII); koagülasyonda kritik rol oynayan kofaktörlerdir. Bir kofaktör olan TF, damar duvar hasarı geliştiğinde subendotelyal düz kas hücrelerinin ve fibroblastların yüzeyinden açığa çıkar. TF, aktive faktör VII' yi (FVIIa) bağlar ve katalitik verimliliğini artırır. TF / FVIIa kompleksi, faktör IX (FIX) ve faktör X (FX)' u aktive ederek koagülasyonu başlatır (15).

4.1. Faktör VIII ve faktör V prokofaktörleri

Plazma içerisinde FVIII, kendisinin stabilize edilmesini sağlayan Von-Willebrand faktörüne bağlı olarak dolaşır. FV plazmada dolaşır, trombositlerde depolanır ve trombositler aktive olduğunda serbest kalır. Trombin, FVIII'den Von-Willebrand faktörünü serbest bırakır ve sırasıyla FV ve FVIII'i aktive ederek aktive faktör V (FVa) ve aktive faktör VIII'i (FVIIIa) oluşturur. Aktive edildikten sonra, kofaktörler aktif trombositlerin yüzeyine bağlanır. FVIIIa, aktive faktör IX (FIXa)

için, FVa da FXa için reseptör olarak görev yapar. FIXa ve FXa' ya ek olarak; FVIIIa substratlarıyla FX ile FVa da substratlarıyla protrombin (FII) ile etkileşir (15, 16).

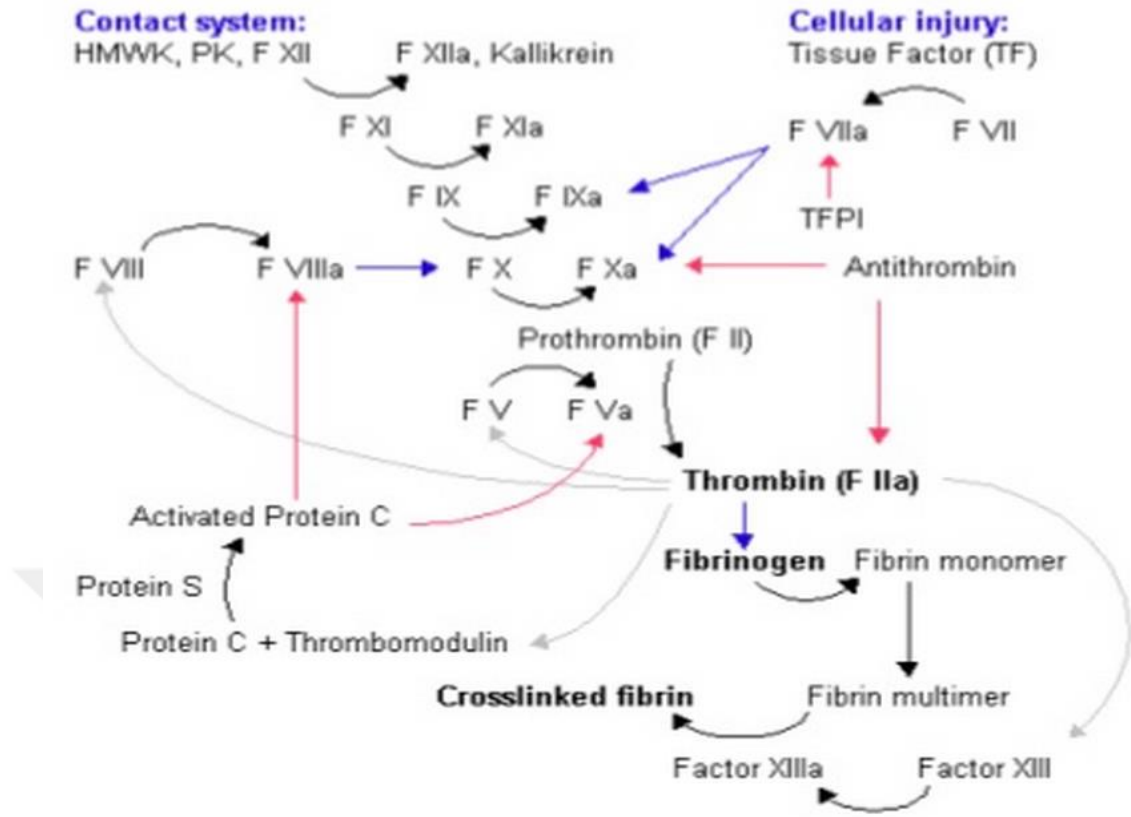
5. Protrombinin Aktivasyonu

FXa, protrombini trombine dönüştürür. FXa; FVa ile negatif yüklü bir fosfolipit yüzeyi ve Ca^{+2} (protrombinaz kompleksi) varlığında protrombine 109 kat daha fazla etki sağlar (17).

5.1. Koagülasyonun başlaması

Damar duvar hasarıyla TF, dış yoldan pıhtılaşmayı başlatır. Plazmada dolaşan FVIIa subendotelyal TF'unu bağlar ve TF-VIIa kompleksi oluşur. Daha sonra FX ve FIX'u aktive eder. (Şekil 3) (18).

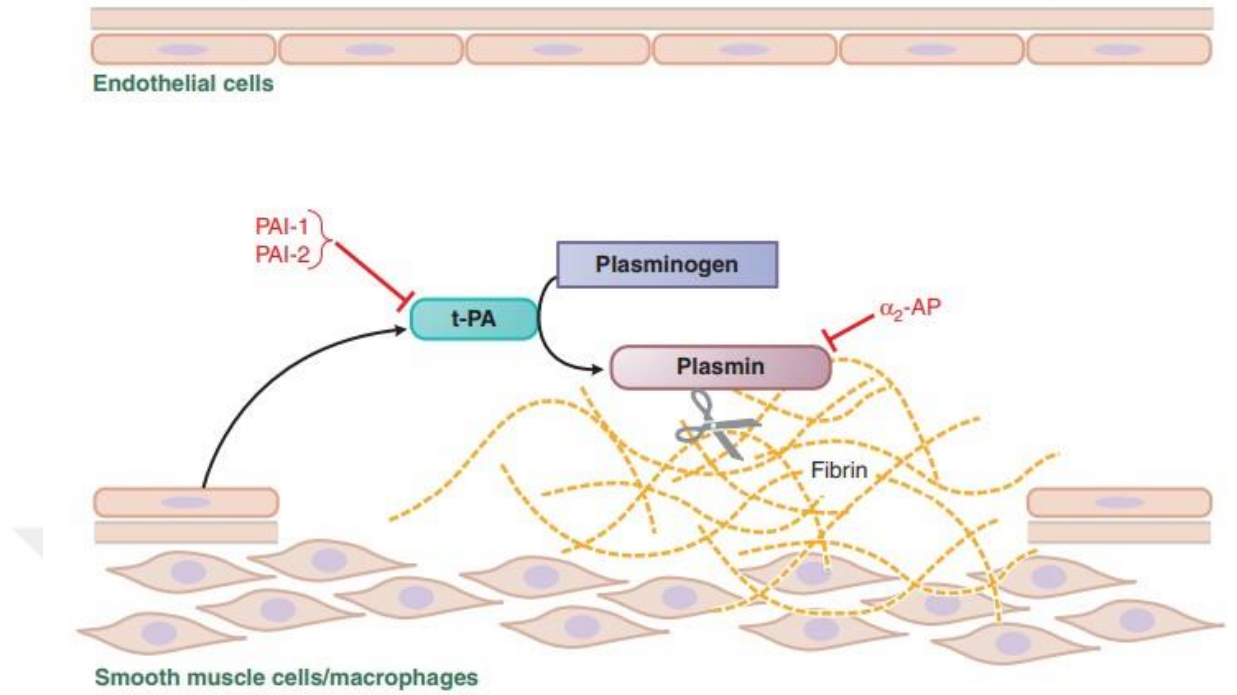
İntrinsik yol, faktör XII (FXII), prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin kaolin veya başka bir negatif yüklü yüzey ile etkileşerek aktive faktör XII (FXIIa) üretmek için in vitro başlatılır. FXII, mekanik kalp kapakçıkları veya ekstrakorporal devreler gibi tıbbi cihazlarla kanın temas etmesiyle in vivo olarak aktive edilebilir. FXIIa, faktör XI (FXI)'i aktive ederek aktive faktör XI'e (FXIa) dönüştürür ve ardından FIX'u aktive eder. FIXa; FVIIIa, anyonik fosfolipitler ve Ca^{+2} ile reaksiyona girerek FX'i aktive eder (18, 19).



Şekil 3. Koagülasyon Kaskadı

Optimal trombin oluşumu, bu FIXa kompleksinin oluşumuna bağlıdır. Çünkü FX'u TF-FVIIa kompleksinden daha etkin bir şekilde aktive eder. FXII'nin aktivasyonu, hemostasis için gerekli değildir. Çünkü FXII, prekallikrein veya yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden yoksun olan hastalarda aşırı kanama görülmemiştir. FXI eksikliği genellikle hafif kanama bozukluğu mevcuttur. FVIII veya FIX'un konjenital eksikliği sırasıyla hemofili A veya B ile sonuçlanır. Bu hastalıklar ölümcül olabilen spontan kanamayla ilişkilidir (18).

5.2. Fibrinolizis



Şekil 4. Fibrinolizis

*Goodman & Gilman'ın Farmakoloji Kitabı 32. Bölümden alınmıştır

Fibrinolitik sistem intravasküler fibreni plazmin aksiyonuyla çözer. Fibrinolizi başlatmak için, plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmide dönüştürür. t-PA ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) diye iki ayrı plazminojen aktivatörü vardır. Her iki aktivatör de endotel hücreleri tarafından sentezlense de, t-PA çoğu durumda baskındır ve intravasküler fibrinolizi harekete geçirir. u-PA sentezi asıl olarak inflamatuvar uyarılara yanıt olarak ortaya çıkar ve ekstravasküler fibrinolizi harekete geçirir (20).

Fibrinolitik sistem, istenmeyen fibrin trombüsünün katalize edilmesiyle düzenlenirken, yaralardaki fibrin hemostazı korumak için korunur. Çeşitli uyarılara yanıt olarak t-PA endotel hücrelerinden salınır. Salgılanan t-PA hızla kandan temizlenir veya plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve daha az ölçüde plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) ile inhibe edilir. Bu nedenle t-PA, fibrinin yokluğunda dolaşımdaki plazminojen üzerinde çok az etki gösterir. Dolaşımdaki α_2 -antiplazmin, hızlı bir şekilde üretilen herhangi bir plazmini inhibe eder. Plazminojenin t-PA aktivasyonundaki katalitik etkinliği, fibrin varlığında 300 kattan fazla artar (Şekil 4) (20, 21).

Plazminojen ve plazmin, fibrin üzerindeki lisin tortularına, kringle alanları olarak bilinen bölgeler aracılığı ile bağlanır. Plazmini inaktive etmek için a2-antiplazmin, bu kringle alanlarının birincisine bağlanır. Daha sonra aktif plazmin bölgesini bloke eder. Plazmin fibrine bağlandığı zaman kringle alanları bağlanmış olduğundan, plazmin fibrin yüzeyinde a2-antiplazminin inhibisyonundan korunur ve fibrini parçalayabilir. Fibrin pıhtı bozulmaya başladığında, a2-antiplazmin hızla bu lokal ortamdaki kaçan plazminleri inhibe eder (21).

Trombüs büyük arterleri veya venleri tıkadığında, fibrini hızla bozmak ve kan akışını yeniden sağlamak için plazminojen aktivatörlerin terapötik dozları bazen uygulanır. Bu plazminojen aktivatörleri yüksek dozlarda kullanıldığında plazmin oluşumunu teşvik eder. Plazmin; fibrinin parçalanmasına ek olarak çeşitli koagülasyon faktörlerini de bozar. Bu koagülasyon proteinlerindeki azalma trombin oluşumu kapasitesini bozar. Plazmin, hemostatik tıkaçlardaki fibrini çözme eğiliminde olduğu gibi, aynı zamanda kanama riskini artıran patolojik trombüste de çözünme eğilimindedir. Bu nedenle fibrinolitik ilaçlar başlıca yan etki olarak kanamaya neden olabilirler (20, 21).

5.3. In vitro koagülasyon

Tam kan normal olarak cam tüp içine yerleştirildiğinde 4-8 dakika içinde pıhtılaşır. Bu koşullar altında, kanın camla teması FXII'yi aktive eder. Böylece intrinsik yolla pıhtılaşmayı başlatır. Ca^{+2} 'a bağlanmak için Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) veya sitrat gibi bir kenetleme maddesi eklendiğinde pıhtılaşma önlenir. Rekalsifiye plazma normalde 2-4 dakika içinde pıhtılaşır. Rekalsifikasyondan sonraki pıhtılaşma süresi, FXII'yi aktive eden, kaolin (alüminyum silikat) veya selit (diatomeli toprak) gibi negatif yüklü fosfolipidler ve parçacık maddeler ilave edilerek 26 ila 33 saniyeye kısaltılır. Bunun ölçümü Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) olarak adlandırılır. İntristik pıhtılaşma yolunu ölçer (22).

Alternatif olarak, "tromboplastin" (TF ve fosfolipid karışımı) ve Ca^{+2} eklenmesinden 12-14 sn sonra içinde rekalsifiye plazma pıhtılaşır. Bunun ölçümü de PT olarak adlandırılır. Ekstrinsik pıhtılaşma younu ölçer (23).

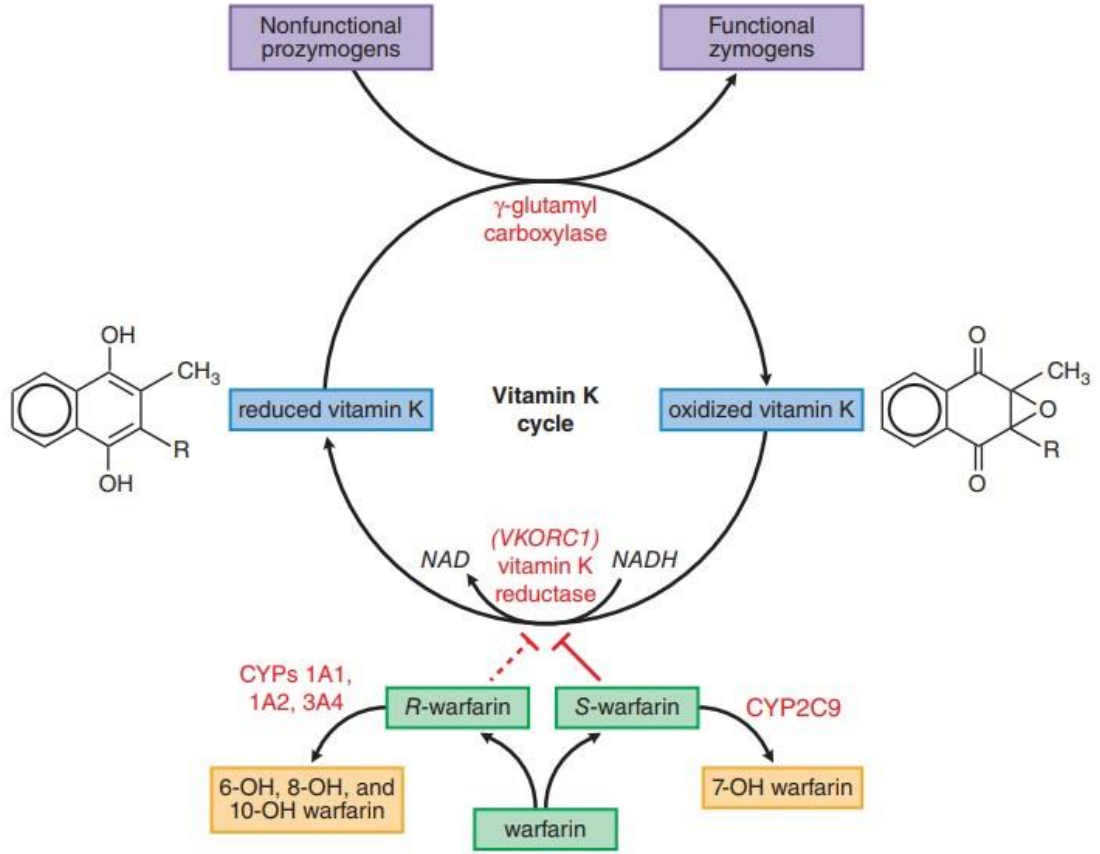
5.4. Doğal antikoagülan mekanizmalar

Sağlam bir damar içinde platelet aktivasyonu ve pıhtılaşma meydana gelmez. Tromboz, sağlıklı vasküler endotelde çeşitli düzenleyici mekanizmalarla önlenir. Endotel hücreleri tarafından sentezlenen nitrik oksit ve prostasiklin, trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Antitrombin, ekstrinsik, intrinsik ve ortak yolların pıhtılaşma enzimlerini inhibe eden bir plazma proteindir. Endotelyal hücreler tarafından sentezlenen heparan sülfat proteoglikanlar, antitrombin aktivitesini yaklaşık 1000 kat artırır. Bir başka düzenleyici sistem, faktörler II, VII, IX ve X ile homolog olan protein C'yi içerir; aktivitesi, Ca^{+2} un Gla tortularına bağlanmasına bağlıdır. Protein C, aktivasyon için trombin - trombomodulin kompleksinde bulunan EPCR'ye bağlanır. Aktive edilmiş protein C daha sonra EPCR' den ayrılır ve protein S ile FVa ve FVIIIa' in etkisini bozar. Bu aktive edilmiş kofaktörler olmadan, protrombin ve FX aktivasyon oranları büyük ölçüde azalır ve trombin oluşumu zayıflatılır (24, 25).

Konjenital veya edinilmiş protein C veya protein S eksikliği, artmış venöz tromboz riskiyle ilişkilidir. Doku Faktörü Plazminojen İnhibitörü (TFPI), plazmanın lipoprotein fraksiyonunda bulunan veya endotel hücre yüzeyine bağlanan doğal bir antikoagülandır. TFPI önce FXa'yı bağlar ve inhibe eder. Bu ikili kompleks daha sonra TF'ye bağlanan FVIIa'yı inhibe eder (24).

6. K Vitamininin Rolü

Yeşil bitkiler, K vitamininin birkaç pıhtılaşma faktörünün ve antikoagülan proteinlerin temel bir kofaktördür. Ayrıca insanlar için bir besinsel K vitamini kaynağıdır. K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri, Gla tortularının oluşumu, Ca^{+2} ve membran fosfolipitleri ve modülatör proteinlerinin uygun etkileşimlerine izin verir (26). K vitamini antagonistleri (kumarin türevleri) Gla oluşumunu engeller ve pıhtılaşmayı inhibe ederler. K1 vitamini fazlalığı ise etkileri tersine çevirebilir. K vitamini, K1 vitamini ve K2 vitamini olarak adlandırılan en az iki ayrı doğal madde ile ilişkilidir. K1 vitamini yani fitonadion bitkilerde bulunur ve terapötik kullanım için mevcut olan tek doğal K vitamini K2 vitamini aslında, fitonadionun yan zincirinin yerini başka bir yan zincir ile değiştirdiği bir dizi bileşiktir ve menakinon adını alır. Gram-pozitif bakterilerde menakinonların sentezi oluşur. Aslında, bağırsak florası yüksek miktarda K vitamini sentezler (26, 27).



Şekil 5. K vitamini döngüsünün glutamat karboksilasyon ile bağlanması

*Goodman & Gilman'ın Farmakoloji Kitabı 32. Bölümden alınmıştır

6.1. Fizyolojik fonksiyonlar ve farmakolojik eylemler

Fitonadion ve menakinonlar, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X' in yanı sıra protein C, S ve Z antikoagülan proteinlerinin biyosentezini teşvik eder. P- glutamil karboksilaz ve epoksit reduktaz, endoplazmik retikulumun integral membran proteinleridir. Çok komponentli bir kompleks olarak işlev görür. Kan pıhtılaşmasını etkileyen proteinler açısından, bu reaksiyonlar karaciğerde meydana gelir. Fakat glutamatın γ -karboksilasyonu da akciğer, kemik ve diğer hücrelerde ortaya çıkar. Glu-glutamil karboksilazdaki mutasyonlar kanama bozukluklarına yol açar (Şekil 5) (28).

6.1.1. K vitamini eksikliğin belirtileri

K vitamini eksikliğinin başlıca klinik belirtisi kanamadır. Ekimoz, epistaksis, hematüri, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve postoperatif hemoraji yaygındır, intrakraniyal kanama meydana gelebilir. Hemoptizi nadirdir. Kemikte osteokalsin ve matriks Gla proteini gibi K vitaminine bağımlı proteinlerin varlığı, gebeliğin ilk

trimesterinde maternal varfarin uygulamasıyla neden fetal kemik anormalliklerinin ortaya çıkabileceğini açıklayabilir. K vitamini yetişkin iskelet bakımında ve osteoporozun önlenmesinde rol oynar. Düşük vitamin konsantrasyonları, azalan kemik mineral yoğunluğu ve sonraki kırıklar ile ilişkilidir. K vitamini desteği, osteokalsin karboksilasyon durumunu artırarak kemik mineral yoğunluğunu artırır. Ancak bu etkiler arasındaki ilişki belirsizdir. Yetişkinlerde kemik mineral yoğunluğunun, uzun süreli varfarin tedavisi ile değiştiği görülmektedir Ancak yeni kemik oluşumu etkilenebilir (28, 29).

6.1.2. K vitamini toksisitesi

Fitonadion ve menakinonlar toksik değildir. Menakinon ve türevleri (K vitamininin sentetik formları) yenidoğanlarda hemolitik anemi ve kernikterus üretebilir ve K vitamininin tedavi edici formları olarak kullanılmamalıdır (30).

6.1.3. K vitamini farmakokinetiği

K vitamini aktivitesi olan bileşiklerin bağırsak emilim mekanizması, çözünürlüklerine bağlı olarak değişir. Emilimden sonra, fitonadion, trigliseritler ve lipoproteinler ile yakın ilişki içinde şilomikronlar içine dâhil edilir (30).

Yenidoğanda düşük fitonadion düzeyleri, düşük plazma lipoprotein konsantrasyonlarını doğuştan kısmen yansıtabilir. Bu da K vitamini doku depolarının az olduğunu düşündürür. Emilimden sonra, fitonadion ve menakinonlar karaciğerde yoğunlaşır, ancak fitonadion konsantrasyonu hızla azalır. Çok az K vitamini diğer dokularda birikmektedir. Sonuç olarak, safra eksikliği K vitamini emilimine müdahale ettiğinde, birkaç hafta boyunca K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerinde azalma olur (29, 30).

6.1.4. K vitamini terapötik kullanımları

K vitamini eksikliği ile ilişkili kanama eğilimi ya da kanamayı düzeltmek için terapötik olarak kullanılır. K vitamini eksikliği; yetersiz alım, yetersiz emilim veya vitamin kullanımı ya da varfarin kullanımının sonucu olarak ortaya çıkabilir (30).

Fitonadion herhangi bir yolla verilebilir; Bununla birlikte, kanama riski nedeniyle koagülopati olan hastalarda subkütan yoldan kaçınılmalıdır. Oral yol tercih edilir, ancak daha hızlı bir geri dönüş gerekirse, fitonadion yavaş intravenöz

infüzyonla verilebilir. Anafilaksiye benzeyen ciddi reaksiyonlar ortaya çıkabileceğinden hızlı verilmemelidir (27, 29).

6.2. K vitamininin yetersiz alımı

Bebeklik döneminden sonra, K vitamininin diyet eksikliğine bağlı hipoprotrombinemi oldukça nadirdir. Vitamin birçok gıdada bulunur ve bağırsak bakterileri tarafından sentezlenir. Bazen, geniş spektrumlu bir antibiyotik kullanımını, düşük dozlarda K vitaminlerine ve protrombin düşüklüğüne neden olabilir (30).

6.2.1. Yenidoğanın hemorajik hastalığı

K vitamini eksikliğinin, canlı doğumların yaklaşık % 3'ünde meydana geldiğini görülmektedir. Yenidoğanın hemorajik hastalığı; insan sütünde düşük konsantrasyonlarda K vitamini bulunduğundan emzirme ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, anne sütü ile beslenen bebeklerin florası, vitamin sentezleyen mikroorganizmalardan yoksundur. Bu nedenle ticari bebek mamaları K vitamini ile desteklenir (31, 32). Yenidoğanın hemorajik hastalığı olan yenidoğanda, K vitamini uygulanması, bu pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu yenidoğanlar için normal seviyelere yükseltir. Bunun sonucunda yaklaşık 6 saat içinde kanama eğilimini kontrol eder. Doğumda 1 miligram (mg) fitonadionun rutin olarak uygulanması ABD'de yasa tarafından zorunlu tutulur (31).

Annenin varfarin veya antikonvülsan ilaç tedavisi alması veya bebeğin kanama diyatezi geliştirmesi durumunda dozun artırılması veya tekrarlanması gerekebilir. Alternatif olarak, bazı klinisyenler, antikonvülzan alan anneleri doğumdan önce oral K vitamini ile tedavi ederler (2 hafta boyunca 20 mg / gün) (31, 32).

6.3. K vitamininin yetersiz emilimi

Safra yokluğunda K vitamini zayıf emilir. Bu nedenle, intrahepatik veya ekstrahepatik biliyer tıkanıklık sebebiyle K vitamininin bağırsaktan az emilimi, hipoprotrombinemi ilişkili olabilir (33).

6.3.1. Biliyer obstrüksiyon veya fistül

Tıkanma sarılığına veya biliyer fistüllere eşlik eden kanama derhal K vitamini uygulamasına yanıt verir. Safra tuzları ile uygulanan oral fitonadion hem güvenli hem de etkilidir. Bu nedenle preoperatif ve postoperatif sarılıklı hastanın bakımında kullanılmalıdır. Önemli bir hepatoselüler hastalık olmadığında, protrombin seviyesi hızla üretilerek normale döner. Oral uygulama uygun değilse, parenteral bir preparat kullanılmalıdır. Her zamanki günlük K vitamini dozu 10 mg'dır (34).

6.3.2. Malabsorpsiyon sendromları

İntestinal yoldan K vitamininin yetersiz emilimi ile sonuçlanan bozukluklar arasında kistik fibrozis, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, dizanteri ve barsakta geniş rezeksiyon bulunur. Bağırsakların bakteriyel popülasyonunu azaltan ilaçlar, bu bozuklukların çoğunda sıklıkla kullanıldığı için, vitaminlerin emilmesi daha da azalabilir. Eksikliğin derhal düzeltilmesi için parenteral vitamin K verilmelidir (35).

6.4. K vitamini yetersiz kullanımı

Eğer safra tuzlarının yetersiz sekresyonu sendroma katkıda bulunuyorsa, günlük olarak 10 mg fitonadion parenteral uygulamasından bazı faydalar elde edilebilir. Paradoksal olarak, hipoprotrombinemi düzeltmek için büyük dozlarda K vitamini veya analoglarının uygulanması, ciddi hepatit veya siroz ile ilişkili olabilir. Bu da protrombinin seviyesinde daha fazla azalmaya katkıda bulunabilir (34).

6.4.1. İlaça bağlı hipoprotrombinemi

Varfarin, K vitamini ile ilgili rekabetçi antagonist olarak hareket eder ve Gla içeren pıhtılaşma faktörlerinin hepatic biyosentezine müdahale eder. K vitamini, tropik Amerikan çukur engereklerinin ısırmasını takip eden kanama ve hipoprotrombinemiyle ya da zehirleri protrombinini bozan ya da etkisiz hale getiren diğer türlerle mücadelede yardımcı olabilir (36).

7. Parenteral Antikoagülanlar

7.1. Heparin, DMAH, Fondaparinux

7.1.1. Heparin ve standardizasyonu

Heparin; mast hücrelerinin salgı granüllerinde bulunan bir glikozaminoglikandır. D-glukuronik asit ve N-asetil-d-glukosamin kalıntılarının bir polimeri olarak UDP-glukoz öncüllerinden sentezlenir. Heparin yaygın olarak mast hücrelerinden zengin olan domuz bağırsak mukozasından çıkartılır. Elde edilen preparatlar az miktarda başka glikozaminoglikan içerebilir (37). Çeşitli ticari heparin preparatları benzer biyolojik aktiviteye sahiptir (~ 150 United States Pharmacopeia (USP) birimi / mg). Bir USP birimi, 1 mililitre (ml) sitratlı koyun plazmasının Ca^{+2} ilavesinden sonra 1 saat boyunca pıhtılaşmasını önleyen heparin miktarını yansıtır. Anti-FXa testi ile etkisini ölçmektedir. Heparin gücü, miligram başına uluslararası birimlerde ifade edilir. 1 Ekim 2009 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere, yeni USP birim dozu uluslararası birim dozla uyumlu hale getirildi. Sonuç olarak, yeni USP birim dozu, eskisinden yaklaşık % 10 daha az etkili seviyelerdedir. Bu da, aynı antikoagülasyon seviyesine ulaşmak için bir miktar daha yüksek heparin dozuna gereksinim doğurmaktadır (37, 38).

7.1.2. Heparin türevleri

Mevcut kullanımda heparinin türevleri arasında düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve fondaparinux bulunmaktadır.

7.1.2.1. Parenteral antikoagülanların hareket mekanizması

Heparin, DMAH ve fondaparinux intrinsik antikoagülan aktiviteye sahip değildir. Bu maddeler antitrombine bağlanır ve çeşitli koagülasyon proteazlarını inhibe edişini hızlandırır. Karaciğerde sentezlenen antitrombin, yaklaşık 2,5 μ M'lik bir konsantrasyonda plazmada dolaşır. Aktive edilmiş antitrombin; koagülasyon faktörlerini, özellikle de trombin ve FXa'yı "suicide substrate" olarak görev yapıp inhibe eder. Heparin antitrombine 3-O-sülfatlanmış glukozamin kalıntısı içeren spesifik bir pentasakkarit sekansı ile bağlanır. Antitrombine pentasakkarid bağlanması, antitrombin içinde reaktif bölgeyi hedef proteaza daha erişilebilir kılar, konformasyonel bir değişikliği indüklemektedir. Bu konformasyonel değişim, FXa inhibisyon oranını en az iki kat hızlandırır, ancak trombin inhibisyonu oranı üzerinde

hiçbir etkisi yoktur.(39, 40) Antitrombin tarafından trombin inhibisyonunun hızını arttırmak için, heparin hem inhibitör hem de proteazın bağlandığı katalitik bir şablon görevi görür. Sadece 18 veya daha fazla sakkarit biriminden (moleküler ağırlık > 5400) oluşan heparin molekülleri, antitrombin ve trombinin birlikte bağlanmasında yeterli uzunluğa sahiptir (40). Sonuç olarak, heparin, FXa ve trombin inhibisyon oranlarını, bir anti-FXa ile anti-FIIa (trombin) oranı 1: 1 olarak ifade edilen benzer bir oranda katalize eder. Buna karşılık, DMAH moleküllerinin en azından yarısı bu köprüleme fonksiyonunu sağlamak için çok kısadır ve antitrombin tarafından trombin inhibisyonu oranı üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bu daha kısa moleküller FXa'nın inhibisyonunu hızlandıran antitrombindeki konformasyonel değişikliği indüklediğinden, DMAH anti-FIIa aktivitesinden daha büyük anti-FXa aktivitesine sahiptir ve oran, preparasyona bağlı olarak 3: 1 ila 2: 1 arasındadır (40, 41).

Heparin veya DMAH' deki pentasakkarid sekansının antitrombinle etkileşimlerine aracılık eden sentetik bir analogu olan fondaparinux, anti-FXa aktivitesine sahiptir. Heparin, DMAH ve fondaparinux katalitik bir tarzda hareket eder. Antitrombine bağlandıktan ve kovalent komplekslerin oluşumunu teşvik eder. Daha sonra antitrombin ve hedef proteazlar arasında, heparin, DMAH veya fondaparinux, kompleksten ayrışır ve diğer antitrombin moleküllerini katalize edebilir. Trombosit aktivasyonu sırasında α -granüllerden salınan bir katyonik protein olan trombosit faktörü 4, heparine bağlanır ve antitrombin ile etkileşmesini önler. Bu olay, trombosit açısından zengin trombüs çevresinde heparinin aktivitesini sınırlayabilir. DMAH ve fondaparinuxs, trombosit faktörü 4 için daha düşük bir afiniteye sahip olduğundan, bu maddeler, trombüslerin çevresinde, etkinliklerini heparinden daha büyük ölçüde tutabilirler (40, 41).

Yüksek heparin dozları trombosit agregasyonunu engelleyebilir ve kanama süresini uzatabilir. Aksine, DMAH ve fondaparinux trombositler üzerinde çok az etkiye sahiptir (41).

7.1.2.2. Parenteral antikoagülanların klinik kullanımı

Heparin, DMAH veya fondaparinux, derin ven trombozu ve pulmoner embolinin tedavisini başlatmak için kullanılabilir. Ayrıca kararsız angina veya akut miyokard enfarktüsü hastaların başlangıç tedavisi için de kullanılabilirler. DMAH veya fondaparinux; farmakokinetik avantajları nedeniyle sürekli heparin infüzyonu

tedavisini değiştirmiştir. Bu, pıhtılaşma zamanını takip etmeden sabit veya kiloya göre ayarlanmış dozlarda günde bir veya iki kez subkütanöz uygulamaya izin verir. Bu nedenle, DMAH veya fondaparinux, derin ven trombozu veya pulmoner emboli olan hastaların hastane dışı yönetimi için kullanılabilir (41, 42).

Heparin veya DMAH, trombozun önlenmesi için koroner balon anjiyoplasti sırasında kullanılır. Bu durumda fondaparinux FXII' nin kateterle indüklenmiş aktivasyonundan kaynaklanan bir komplikasyon olan kateter tromboz riskinden dolayı kullanılmaz. Kardiyopulmoner baypas devreleri aynı zamanda kanın pıhtılaşmasına neden olan FXII' yi de aktive eder. Heparin, kardiyopulmoner baypas gerektiren ameliyat için tercih edilen ajan olarak kalır. Heparin veya DMAH ayrıca dissemine intravasküler koagülasyonu (DIC) olan seçilmiş hastaları tedavi etmek için kullanılır (40, 41). Düşük doz heparin veya DMAH' nin subkutan olarak uygulanması genellikle immobilize olmuş tıbbi hastalarda veya büyük ameliyat geçirmiş olanlarda tromboproflaksi için kullanılmaktadır. Oral antikoaglanlardan farklı olarak, heparin, DMAH ve fondaparinux plasentayı geçmez ve fetal malformasyonlarla ilişkilendirilmemiştir, bu da onları gebelik sırasında antikoagülasyon için tercih edilen ilaçlar yapar. Heparin, DMAH ve fondaparinux'un, fetal mortalite veya prematreyi arttırdığı görülmemektedir. Mümkünse, doğum sonrası kanama riskini en aza indirmek için ilaçların doğumdan 24 saat önce kesilmesi gerekir (41, 43).

7.1.2.3. Parenteral antikoagülanların farmakokinetiği

Heparin, DMAH ve fondaparinux GİS mukozasından emilmez ve parenteral olarak verilmelidir. Heparin, sürekli intravenöz infüzyon, 4-6 saatte bir aralıklı infüzyon veya her 8-12 saatte bir subkutan enjeksiyonla verilir. Heparin intravenöz verildiğinde ani bir etki başlangıcına sahiptir. Buna karşılık, deri altı verilen heparinin biyoyararlanımında önemli farklılıklar vardır ve etki başlangıcı 1–2 saat gecikir (39). DMAH ve fondaparinux subkütan enjeksiyondan sonra daha homojen olarak emilir. Plazmada heparinin yarı ömrü uygulanan doza bağlıdır. 100, 400 veya 800 birim / kg heparin dozları intravenöz olarak enjekte edildiğinde, yarı ömür sırasıyla 1, 2,5 ve 5 saattir (39, 41). Heparin esas olarak retiküloendotelial sistem tarafından temizlenmiş ve parçalanmıştır. İdrarda az miktarda sağlam heparin görülür. DMAH'in yarı ömrü 4-6 saat, fondaparinuxun ise 17 saat biyolojik yarı

ömürü vardır. Bu küçük heparin fragmanlarının büyük çoğunluğu böbrekler tarafından temizlendiğinden, ilaçlar böbrek yetmezliği olan hastalarda birikir ve kanamaya yol açabilir. Hem DMAH hem de fondaparinux, kreatinin klerensi 30 ml / dak'ın altında olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca, fondaparinux ile tromboprofilaksi, vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan kalça kırığı, kalça protezi, diz replasmanı veya abdominal cerrahi geçiren hastalarda kontrendikedir (39, 41, 42).

7.1.2.4. Parenteral antikoagülanların yönetimi ve izleme

Tam doz heparin genellikle sürekli intravenöz infüzyon ile uygulanır. Venöz tromboembolizm tedavisi, 5000 ünite sabit dozda bir bolus enjeksiyonuyla veya doz ayarlı cihazla bolus verilir, ardından da bir infüzyon pompasıyla 800-1600 ünite / saatte başlatılır. Etkinliği aPTT ölçülerek izlenir. Heparin için terapötik aralık, anti-FXa testi ile belirlenen 0,3 ile 0,7 birim / ml'lik plazma heparin seviyesine eşdeğer olarak kabul edilir. Normal aPTT değerinin iki veya üç katının genellikle terapötik olduğu varsayılmaktadır (44). aPTT başlangıçta ölçülmelidir ve infüzyon hızı her 6 saatte bir ayarlanmalıdır. Sabit bir dozaj programı oluşturulduktan sonra, günlük aPTT izleme genellikle yeterlidir. Perkütan koroner girişim veya kardiyopulmoner bypass ile kalp cerrahisi geçiren hastalarda pıhtılaşmayı önlemek için çok yüksek heparin dozları gereklidir. aPTT, bu yüksek dozda heparin ile sınırsız bir şekilde uzamış olduğundan, bu durumda terapiyi izlemek için daha az duyarlı bir koagülasyon testi olan aktive koagülasyon zamanı (ACT) kullanılır. Terapötik amaçlar için, heparin ayrıca günde iki kez subkutan olarak da uygulanabilir. Her 8–12 saatte bölünmüş dozlar olarak uygulanan yaklaşık 35.000 ünite toplam günlük doz, genellikle kontrol değerinin iki katı bir aPTT elde etmek için yeterlidir. Düşük doz heparin tedavisi için (hastanede yatan medikal veya cerrahi hastalarda venöz tromboemboliyi önlemek için), günde iki veya üç kez 5000 ünite subkutan doz uygulanır (41, 44).

7.1.3. Heparin direnci

35.000 ünite veya daha fazla günlük heparin dozu ile terapötik aPTT elde edemeyen hastaların, psödo veya gerçek direnci yansıtan heparin direnci olduğu düşünülmektedir. aPTT ve anti-FXa seviyesinin eş zamanlı ölçümü, pseudo ve gerçek heparin direnci arasında ayrımı yapar. Heparin pseudoresistansı ile anti-FXa seviyesi, subterapötik aPTT'ye rağmen terapötiktir. Gerçek heparin direncinde ise

hem anti-FXa seviyesi hem de aPTT subterapötiktir (45). Heparin tedavisine başlamadan önce aPTT'nin kontrol değerinden daha kısa olması halinde FVIII ve fibrinojenin yüksek konsantrasyonları nedeniyle heparine karşı psödoresans meydana gelir. Gerçek heparin direnci, heparin bağlanması veya antitrombin eksikliği nedeniyle antitrombinle rekabet eden yüksek plazma protein seviyeleri nedeniyle oluşur (46). Heparin, psödoresistanı olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez, çünkü anti-FXa düzeyi terapötiktir. Aksine, gerçek dirençle birlikte, heparin dozlarının, terapötik aPTT veya anti-FXa seviyesine ulaşılan kadar artırılması gerekir. Şiddetli antitrombin eksikliği olan hastalar, heparin ile terapötik antikoagülasyon sağlamak için antitrombin konsantrasyonu gerektirebilir (45).

7.1.4. DMAH hazırlıkları

Enoksaparin, dalteparin ve tinzaparin DMAH preparatlarıdır. DMAH nispeten öngörülebilir bir antikoagülan etki yarattığından, izleme rutin olarak yapılmaz. Böbrek yetmezliği olan hastalar anti-FXa testi ile izlemeyi gerektirebilir, çünkü bu durum yarı ömrünü uzatabilir ve DMAH'nin atılımını yavaşlatabilir. Obez hastalar, gebe kadınlar ve DMAH verilen çocuklar da izlemeyi gerektirebilir (47).

7.1.5. Fondaparinux

Sentetik bir pentasakkarit olan fondaparinux, deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanır. Fondaparinux 2 saatte pik plazma seviyelerine ulaşır, yarı ömrü 17 saattir ve idrarla atılır. Kanama riski nedeniyle, kreatinin klirensi 30 ml / dk' dan az olan hastalarda fondaparinux kullanılmamalıdır. Fondaparinux, pıhtılaşma izlemeden sabit veya kiloya göre ayarlı bir dozda günde bir kez deri altından verilebilir. Fondaparinux kalça ya da diz ameliyatı geçiren veya kalça kırığı ameliyatı olan hastalarda ve derin ven trombozu ya da pulmoner embolisi olan hastaların başlangıç tedavisi için tromboprolaksi için onaylanmıştır (48, 49).

ABD dışı bazı ülkelerde, , fondaparinux akut koroner sendromlu hastalarda heparin veya DMAH' ye alternatif olarak da lisanslıdır. Bu endikasyon ve tromboprolaksi için fondaparinux, günde bir kez 2,5 mg'lık bir dozda deri altından uygulanır (49).

7.1.6. Parenteral antikoagölan kullanıma bağlı kanama

Heparin, DMAH ve fondaparinuxun başlıca istenmeyen yan etkisi kanamadır. Venöz tromboemboli için intravenöz heparin ile tedavi edilen hastaların% 1-% 5'inde ciddi kanama gelişir. DMAH ile tedavi edilen hastalarda kanama insidansı biraz daha azdır. Sıklıkla, son cerrahi, travma, peptik ülser hastalığı veya aspirin veya diğer antitrombosit ilaçların eşzamanlı uygulanması nedeniyle trombosit disfonksiyonu gibi kanamanın altta yatan bir nedeni vardır. Heparinin antikoagölan etkisi, ilacın kesilmesinden sonraki saatler içinde kaybolur. Heparine bağlı hafif kanama genellikle bir antagonistin uygulanması olmadan kontrol edilebilir. Yaşamı tehdit eden kanama oluşursa heparin, heparine sıkıca bağlanan ve antikoagölan etkisini nötralize eden protamin sülfat (somon sperminden izole edilmiş bir bazik polipeptitlerin bir karışımı) intravenöz infüzyonu ile etkisi hızla tersine çevrilebilir. Protamin ayrıca trombositler, fibrinojen ve diğer plazma proteinleri ile etkileşir ve kendi başına bir antikoagölan etkisine neden olabilir. Bu nedenle, plazmada bulunan heparini etkisizleştirmek için gerekli minimum miktarda protamin verilmelidir. Bu miktar, hastada kalan her 100 ünite heparin için 1 mg protamindir. Protamin, yavaş bir hızda intravenöz olarak 10 dakikada maksimum 50 mg'a kadar verilir. Protamin sadece uzun heparin moleküllerini bağlar. Bu nedenle, protamin, LMWH'nin antikoagölan aktivitesini kısmen tersine çevirir ve fondaparinux'un etkisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur (50, 51).

7.1.7. Heparine bağlı trombositopeni

Heparine bağlı trombositopeni (trombosit sayısı <150,000 / ml veya tedavi öncesi değerinden % 50 azalma), heparin ile tedaviye başladıktan 5-10 gün sonra tıbbi hastaların yaklaşık % 0,5' inde görülür. İnsidansı daha düşük olmasına rağmen, DMAH ile ve nadiren fondaparinux ile de trombositopeni ortaya çıkabilir. Kadınlarda bu durum erkeklerden iki kat daha fazla gelişir ve heparine bağlı trombositopeni, cerrahi hastalarda medikal hastalara göre daha yaygındır (52). Bilateral adrenal hemoraji, deri altı heparin enjeksiyonu yerinde cilt lezyonları ve çeşitli sistemik reaksiyonlar heparine bağlı trombositopeniye eşlik edebilir. Trombosit faktör 4 ile heparin komplekslerine karşı immünoglobulin G antikörlerinin geliştirilmesi bu reaksiyonların çoğuna neden olur. Açıklanamayan trombositopeni veya belirtilen klinik bulgulardan herhangi biri, tedaviye başladıktan 5 veya daha çok

gün sonra, doz veya uygulama yolundan bağımsız olarak, heparin veya DMAH kesilmelidir (52, 53).

Heparin ile indüklenen trombositopeni tanısı heparin-bağımlı trombosit aktivasyon deneyi veya heparin-trombosit faktör 4 kompleksleri ile reaksiyona giren antikorlar için bir immunoassay ile doğrulanabilir. Tedavinin kesilmesinden sonra trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabileceğinden, heparine bağlı trombositopenisi olan hastalara bivalirudin veya argatroban veya fondaparinux gibi alternatif bir antikoagülan uygulanmalıdır. Heparin antikorları ile çapraz reaksiyona girdiği için DMAH' den kaçınılmalıdır. Varfarin, heparine bağlı trombositopenisi olan hastalarda venöz ekstremitelerde gangreni veya cilt nekrozunu hızlandırabilir ve trombosit sayısı normale dönene kadar kullanılmamalıdır (52, 53).

7.1.8. Parenteral antikoagülanların diğer yan etkileri

Heparin veya LMWH alan hastalarda hepatik fonksiyon testlerinde anormallikler sıklıkla görülür. Osteoporoz, uzun süre boyunca (ör. 3-6 ay) heparin (> 20,000 ünite / gün) terapötik dozları almış hastalarda nadiren ortaya çıkar. Osteoporoz riski, LMWH veya fondaparinuxda, heparinde olduğundan daha düşüktür. Heparin, adrenal bezler tarafından aldosteron sentezini inhibe edebilir ve bazen hiperkalemiye neden olur (50, 51).

7.2. Diğer parenteral antikoagülanlar

7.2.1. Desirudin ve Lepirudin

Desirudin ve lepirudin; hirudinün rekombinant formlarıdır. Desirudin, elektif kalça protezi ameliyatı geçiren hastalarda tromboproflaksi için endikedir. Hem desirudin hem de lepirudin, heparine bağlı trombositopeni ortamında trombozun tedavisinde de kullanılmaktadır. Desirudin ve lepirudin böbrekler tarafından elimine edilir. Yarı ömürleri subkutan uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra ve intravenöz infüzyondan yaklaşık 10 dakika sonradır. Her iki ilaç da azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve serum kreatinin ve aPTT günlük olarak izlenmelidir (54, 55).

7.2.2. Bivalirudin

Bivalirudin, trombinin doğrudan inhibe eden sentetik bir 20-aminoasit polipeptididir. Bivalirudin intravenöz olarak uygulanır ve koroner anjiyoplasti veya

kardiyopulmoner baypas cerrahisi geçiren hastalarda heparine alternatif olarak kullanılır. Koroner anjiyoplasti sırasında heparin yerine bivalirudin verilebilir. Bivalirudinin yarı ömrü 25 dakikadır; böbrek yetmezliği olan hastalar için doz azaltılması gerekir (56).

7.2.3. Argatroban

L-arginin yapısına dayanan sentetik bir bileşik olan Argatroban, trombinin aktif bölgesini tersine çevrilebilir. Argatroban intravenöz olarak uygulanır, yarı ömrü 40-50 dk'dır ve karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle, argatroban böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Ancak karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gereklidir. Argatroban, heparin kaynaklı trombositopeni olan hastaların tedavisi için kullanılır. aPTT'nin uzamasına ek olarak, argatroban PT'yi uzatır ve bu da hastaların argatrobandan varfarine geçişini zorlaştırabilir. Bu hastalarda varfarini izlemek için PT yerine bir FX testi kullanılabilir (57).

8. K vitamini Antagonisti, Varfarin

Varfarin veya diğer vitamin K antagonistleri yaygın olarak oral antikoagülanlardır (58).

8.1. Varfarinin hareket mekanizması

Pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X ve protein C ve protein S karaciğerde sentezlenir. γ -karboksile edilmedikçe biyolojik olarak etkisizdir. Karboksilasyon reaksiyonu CO₂, O₂ ve azaltılmış K vitamini gerektirir ve γ -glutamil karboksilaz ile katalize edilir. Karboksilasyon, K vitamininin karşılık gelen epoksit formuna oksidasyonuna bağlanır. Azaltılmış K vitamini, sürekli karboksilasyon ve fonksiyonel proteinlerin sentezi için epoksit formundan rejenere edilmelidir. Bu reaksiyonu katalize eden enzim vitamin K epoksit redüktaz, varfarinin terapötik dozları tarafından inhibe edilir. Terapötik dozlarda, varfarin, karaciğer tarafından yapılan her bir K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörünün fonksiyonel miktarını % 30 ile % 70 oranında azaltır (5, 44).

FII, FVII, FIX ve FX'un yaklaşık yarı ömürleri sırasıyla 50,6, 24 ve 36 saat iken, protein C ve protein S'nin yarı ömrü sırasıyla 8 ve 24 saattir. Koagülasyon faktörlerinin, özellikle FII'nin uzun yarı ömründen dolayı, varfarinin tam antitrombotik etkisi 4 ila 5 gün boyunca elde edilemez. Bu nedenle, varfarin

verilecek trombozlu veya tromboz riski yüksek olan hastalarda heparin, DMAH veya fondaparinux gibi hızlı etkili bir parenteral antikoagulan ile tedavi başlanır (5).

8.2. Varfarinin farmakokinetiği

İlaç, oral, intravenöz veya rektal olarak uygulandığında, varfarinin biyoyararlanımı neredeyse tamdır. Jenerik varfarin tabletleri, çözünme oranlarında değişebilir ve bu, emilmenin oranı ve miktarında bazı değişikliklere neden olabilir. GİS kanalındaki yiyecekler de emilim oranını azaltabilir. Plazma varfarin konsantrasyonları 2-8 saatte pik yapar. Varfarin temel olarak Sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) ile metabolize edilir ve inaktif metabolitleri idrar ve dışkıyla atılır. Yarı ömrü değişkendir (25-60 saat), ancak varfarin etki süresi 2-5 gündür (4, 59). CYP2C9 varyantları varfarin farmakokinetiğini etkiler, oysa Vitamin K epoksid Redüktaz Kompleksi alt ünitesi - 1 (VKORC1) varyantları varfarin farmakodinamiğini etkiler. CYP2C9 genindeki ortak varyasyonlar, azalmış aktiviteye sahip bir enzimi kodlar ve böylece daha yüksek ilaç konsantrasyonları ve azaltılmış varfarin dozu gereklilikleri ile ilişkilidir (60). VKORC1 varyantları CYP2C9'dan daha yaygındır, özellikle de Asyalılar, Avrupalı Amerikalılar ve Afrikalı Amerikalılarda bulunur. Bu varyantlı hastalarda varfarin dozu ihtiyacı azalmaktadır (61).

Varfarinin hassas dozajını kolaylaştırmak için CYP2C9 ve VKORC1 genotipleme ve genotip bilgilerini içeren algoritmalar için bakım noktası yöntemleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, kesin dozlamamanın, olağan varfarin yönetimine kıyasla klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediği belirsizliğini koruyor (5, 60).

8.3. Varfarinin klinik kullanımı

Vitamin K antagonistleri, heparin, DMAH veya fondaparinuxun başlangıç seyirini takiben akut derin ven trombozu veya pulmoner embolinin ilerlemesini veya nüksetmesini önlemek için kullanılır. Aynı zamanda atriyal fibrilasyon, mekanik kalp kapakçıkları veya ventriküler destek cihazları olan hastalarda inme veya sistemik embolizasyonun önlenmesinde de etkilidirler. Tedavinin başlamasından önce, varfarin kullanımını daha tehlikeli hale getirebilecek hemostatik kusurları ortaya çıkarmak için fizik muayeneyle birlikte laboratuvar testleri kullanılır. Daha sonra hastanın PT'sinden hesaplanan INR, antikoagülasyon ve uyumluluk derecesini izlemek için kullanılır (4, 62).

Çeşitli klinik endikasyonlar için terapötik INR aralıkları oluşturulmuştur. Bu INR değerleri tromboembolik hastalıktan kaynaklanan morbiditeyi azaltırken, ciddi kanama riskini asgariye indiren antikoagülasyonun kapsamını yansıtır. Çoğu endikasyon için, 2–3 INR aralığı kullanılır. Mekanik kalp kapakçığı mitral pozisyonda olan hastalar, eş zamanlı atriyal fibrilasyon veya daha önceden inme öyküsü olan hastalar için daha yüksek bir INR aralığı (2.5–3.5) önerilir (59). Akut venöz tromboembolizm tedavisi için, varfarin tedavisine başlandıktan sonraki en az 5 gün boyunca heparin, DMAH veya fondaparinux genellikle devam edilir. INR terapötik aralıkta 2 ardışık gün olduğunda parenteral ajan durdurulur. Bu zaman diliminde, FII gibi uzun yarı ömürlü olan faktörler, vitamin K-bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin yeterli ölçüde tükenmesini sağlar. Teradavinin başlangıcında terapötik bir etki elde edildiğinden emin olmak için sık INR ölçümleri yapılır. Sabit bir varfarin dozu tespit edildikten sonra, INR her 3 ila 4 haftada bir izlenebilir (63, 64).

8.4. Varfarinin dozu

Varfarinin normal yetişkin dozu 2-4 gün için 2–5 mg / d'dir. Bunu INR'nin ölçümleriyle değerlendirilerek 1–10 mg / gün arasında verilerek takip edilir. Yaşlılar da dâhil olmak üzere artmış kanama riski olan hastalara daha düşük bir başlangıç dozu verilmelidir (4).

8.5. Varfarinin etkileşimleri

Varfarin etkileşimleri; varfarin veya K vitamini alımını veya metabolizmasını değiştiren ilaçlar, gıdalar veya genetik faktörler; pıhtılaşma faktörlerinin sentezi, işlevi veya klirensini bozan faktörler veya herhangi bir epitelyal yüzeyin bütünlüğünü bozan faktörlerden kaynaklanabilir. Azaltılmış varfarin etkinliği, GİS yolundaki kolestimine bağlanma gibi düşük emilim veya barbitüratlar, karbamazepin veya rifampin ile CYP2C9 indüksiyonu gibi hepatik enzimlerin indüksiyonundan artan hepatik klerensi nedeniyle oluşabilir. Relatif varfarin direncine; çok miktarlarda K vitamini açısından zengin gıda veya takviyenin alınması ya da hamilelik sırasında koagülasyon faktörlerinin artması neden olabilir (63, 64).

Varfarin kullanan hastalarda kanama riskini artıran ilaç etkileşimleri arasında amiodaron, azol antifungalleri, simetidin, klopidogrel, kotrimoksazol, disülfiram, fluoksetin, izoniazid, metronidazol, sulfinpirazone, tolkapon veya zafirlukast yer alır.

K vitamininin relatif yetersizliği; özellikle antimikrobiyal ajanlar tarafından intestinal floranın ortadan kaldırılması ile beraber yetersiz beslenmeden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, antibiyotikler varfarinli hastalarda INR'de artışa neden olabilir (63, 65).

Düşük konsantrasyonlarda pıhtılaşma faktörleri; bozulmuş karaciğer fonksiyonlarından, konjestif kalp yetmezliğinden veya hipertiroidizm gibi hipermetabolik durumlardan kaynaklanabilir. Genel olarak bu durumlar, varfarinin INR üzerindeki etkisini arttırır. INR, aspirin ve anti-enflamatuvar ilaçlar gibi maddelerle trombosit fonksiyonunun inhibe eder ve gastrit veya ülserasyon gelişmesini kolaylaştırır (59, 64).

8.6. Varfarin'e karşı hipersensitive

Hastaların yaklaşık % 10' unda 2 ile 3 arası INR değeri elde etmek için 1,5 mg / d' den az varfarin gereklidir. Bu hastalar genellikle CYP2C9 veya VKORC1 varyantlarına sahiptir; Bunlar sırasıyla varfarinin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkiler. Bu hastalara günlük düşük miktarda K vitamini dozlarıyla takviye yapmak varfarine daha az duyarlı hale getirir ve daha kararlı dozlamaya neden olabilir (66, 67).

8.7. Varfarinin yan etkileri

8.7.1. Varfarin kullanımına bağlı gelişen kanama

Varfarinin en yaygın yan etkisi kanamadır. Kanama riski antikoagölan tedavinin yoğunluğu ve süresi, hemostazı engelleyen diğer ilaçların kullanımı ile artmaktadır. Majör kanama ataklarının görülme sıklığı, hedef INR değeri 2-3 olarak tedavi edilen hastalarda yılda % 3'ten azdır. INR terapötik aralığın üzerindeyse ve hastada kanama yoksa veya cerrahi bir prosedüre ihtiyaç duyuyorsa, varfarin geçici olarak durdurulabilir ve INR değeri terapötik aralık içinde olduğunda daha düşük bir dozda tekrar başlatılabilir. INR değeri 10 veya 10'dan büyükse, K1 vitamini 2,5 ila 5 mg'lık bir dozda oral olarak verilebilir. Bu oral K1 vitamini dozu genellikle INR'nin 24-48 saat içinde önemli ölçüde azalmasına neden olur. INR'nin daha hızlı düzeltilmesi gerekli olduğunda daha yüksek dozlar veya parenteral uygulama gerekebilir. K1 vitamininin etkisinin başlaması en az birkaç saat sürebilir, çünkü antikoagölasyonun tersine çevrilmesi karboksile koagölasyon faktörlerinin senteziyle ilişkilidir (68, 69).

Varfarin doz aşımına bağlı ciddi kanama nedeniyle acil hemostatik tedavi gerekiyorsa; yavaş intravenöz infüzyon ile verilen 10 mg vitamin K1 ve dört faktörlü PCC transfüzyonu ile düzeltilebilir. İntravenöz olarak uygulanan K1 vitamini, anafilaktoid reaksiyon riskini taşır. Yüksek dozda K1 vitamini alan hastalar, birkaç gün boyunca varfarine yanıt vermeyebilir. Ancak devam eden antikoagülasyon gerektiğinde heparin veya DMAH verilebilir (70).

8.7.2. Varfarin kullanımına bağlı doğum kusurları

Hamilelik sırasında varfarinin uygulanması, doğum kusurlarına ve kürtaja neden olur. İkinci ve üçüncü trimesterde maruziyet sonrası merkezi sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir. Maternal INR değerleri terapötik aralıkta olduğunda bile fetal veya neonatal hemoraji ve intrauterin ölüm oluşabilir. Vitamin K antagonistleri hamilelik sırasında kullanılmamalıdır, ancak heparin veya DMAH güvenle kullanılabilir (71).

8.7.3. Varfarin kullanımına bağlı cilt nekrozu

Varfarinin neden olduğu cilt nekrozu, tedavi başladıktan 3-10 gün sonra cilt lezyonlarının ortaya çıkması ile karakterize nadir bir komplikasyondur. Lezyonlar tipik olarak ekstremitelerde bulunur, ancak adipoz doku, penis ve kadın memesinde de gelişebilir. Cildin nekrozu protein C veya S eksikliği olan veya heparine bağlı trombositopenisi olan hastalarda görülür (72).

8.8. Varfarinin diğer yan etkileri

Plantar yüzeylerin ve parmakların kenarlarının basınçla ağartılan ve bacakların havaya kaldırılmasıyla soluklaşan, bazen ağrılı, mavi renkte bir renk değişimi görülebilir. Buna mor ayak parmağı sendromu denilir. Bu genellikle ateromatöz plaklardan salınan kolesterol embolisi nedeni olarak ortaya çıkmıştır ve varfarin ile tedaviye başlandıktan 3-8 hafta sonra gelişebilir. Diğer yan etkiler arasında alopesi, ürtiker, dermatit, ateş, bulantı, diyare, karın krampları ve anoreksiya bulunur (73).

9. Doğrudan Oral Antikoagülanlar

9.1. Doğrudan oral trombin inhibitörü

Dabigatran

Dabigatran etexilate sentetik bir ön ilaçtır (74).

9.1.1. Dabigatranın etki mekanizması.

Dabigatran eteksilat hızla plazma esterazlar ile dabigatran'a dönüştürülür. Dabigatran, serbest ya da pıhtıya tutunan trombinin aktif bölgesiyle rekabet eder ve tersine çevirir. Buna karşılık, bu, trombin aracılı fibrinojenin fibrine dönüşmesini, pıhtılaşmanın geribildirim aktivasyonunu ve trombosit aktivasyonunu bloke eder (75).

9.1.2. Dabigatranın farmakokinetiği

Dabigatranın oral biyoyararlanımı yaklaşık % 6'dır ve en yüksek etki başlangıcı 2 saattir, plazma yarılanma süresi ise 12-14 saattir. Dabigatran kapsül formunda günde iki kez verilir. Kapsüllerin yutulmadan önce çiğnenmesi veya kırılması durumunda ilacın biyoyararlılığı değiştirilir. Bu nedenle kapsüllerin tamamı yutulmalıdır (76).

Dolaşımdaki dabigatran plazma proteinlerine % 35 oranında bağlanır. Emilen dabigatranın yaklaşık % 80'i böbrekler tarafından değişmeden atılır. Şiddetli böbrek yetmezliği olup kreatinin klirensi 15 ila 30 ml / dak olan hastalara dabigatran uygulandığında bir doz azaltımı gereklidir. Kreatinin klirensi 15 ml / dk'nın altında olan hastalar için doz önerimi yoktur. Sabit dozlarda verildiğinde, dabigatran etexilate, rutin koagülasyon izlemenin gereksiz olduğu gibi öngörülebilir bir antikoagülan tepki üretir. Dabigatran aPTT'yi uzatabilir. Dabigatran INR üzerinde güvenilmez bir etkiye sahiptir. Trombin zamanı, dabigatran tedavisini izlemek için çok hassastır. Çünkü test, düşük dabigatran seviyelerinde bile belirgin bir şekilde uzar. Bu problemi aşmak için seyreltilmiş bir trombin zaman testi geliştirilmiştir. Sonuçta, dabigatran kalibratörleri ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırarak, plazma dabigatran konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılabilir (76, 77).

9.1.3. Dabigatranın terapötik kullanımları

Dabigatran; heparin, DMAH veya fondaparinux ile en az 5 günlük parenteral antikoagülasyondan sonra, venöz tromboembolinin ikincil olarak önlenmesi için akut venöz tromboembolizm tedavisi için kullanılır. Dabigatran ayrıca, nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme önleme için kullanılır. Mekanik kalp kapakçığı olan hastalarda kontrendikedir (75, 78).

9.1.4. Dabigatranın yan etkileri

Kanama dabigatranın başlıca yan etkisidir. Atriyal fibrilasyonu olan yaşlı hastalarda, günde iki kez 150 mg dabigatran ile yıllık kanama riski, yaklaşık % 3,0 oranındadır ve bu oran varfarin ile benzerdir. Bununla birlikte, intrakraniyal kanama riski, varfarin ile karşılaştırıldığında dabigatran ile % 70 azalmıştır. Aksine, GİS kanaması riski, özellikle 75 yaşın üzerindeki kişilerde dabigatran ile daha yüksektir. Dabigatrana bağlı gelişen kanama için ek riskler arasında böbrek yetmezliği ve antiplatelet ajanların veya nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların eşzamanlı kullanımı yer alır (79).

9.1.5. Dabigatranın ilaç etkileşimleri

Verapamil, dronedaron, kinidin, ketokonazol ve klaritromisin dabigatran konsantrasyonlarını artırabilir, rifampisin ise konsantrasyonu azaltabilir (80).

9.2. Direkt oral faktör Xa inhibitörleri

Rivaroxaban, Apixaban ve Edoxaban

9.2.1. Direkt oral faktör Xa inhibitörlerin etki mekanizması

Rivaroxaban, apixaban ve edoxaban, trombin oluşumunun azalmasıyla sonuçlanan serbest ve pıhtıyla ilişkili FXa'yı inhibe eder. Buna karşılık, trombosit agregasyonu ve fibrin oluşumu bastırılır (81).

9.2.2. Direkt oral faktör Xa inhibitörlerin farmakokinetiği

Rivaroxaban, % 80 oral biyoyararlanımı vardır. İlaç alımından sonraki 3 saatte en yüksek etki başlangıcına ve 7 ila 11 saatlik bir plazma yarılanma süresine sahiptir. Rivaroxabanın maksimum emilimi midede oluşur ve terapötik dozlarda verildiğinde, ilacın emilimi arttırmak için bir yemekle birlikte uygulanması gerekir.

Rivaroxaban tablet formunda bulunur. Rivaroxaban % 95 plazma protein bağlanır. İlacın yaklaşık üçte biri idrarda değişmeden atılır; Kalan kısım, hepatik sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) sistemi tarafından metabolize edilir. İnaktif metabolitler idrar ve dışkıda eşit oranlarda atılır. Böbrek yetmezliği veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Rivaroxaban maruziyeti artar. Kreatinin klirensi 15-50 ml / dak ise, rivaroksabanın terapötik dozu günde bir kez 20 mg'dan 15 mg'a düşürülür. İlaç daha düşük kreatinin klirensi olanlarda kullanılmamalıdır (81-83).

Apiksabanın biyoyararlanımı yaklaşık % 50'dir ve yutmadan sonra 1 ila 3 saatte zirve konsantrasyonları elde edilir. Yemekler ilaç emilimini etkilemez ve ilaç bütün bir tablet olarak uygulanabilir veya tablet su içinde ezilebilir ve bir nazogastrik tüpten verilebilir. Apiksaban % 87 plazma proteinine bağlanır ve ilacın yaklaşık % 27'si böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Apiksaban hepatik CYP3A4 sistemi tarafından metabolize edilir ve safra, bağırsak ve idrarda metabolitler atılır. Apiksabanın olağan dozu günde iki kez 5 mg'dır. Apiksaban 80 yaşın üstündeki hastalarda, 60 kg veya daha az vücut ağırlığı olan hastalarda ya da 1,5 mg / desilitre (dl) veya daha yüksek serum kreatinin konsantrasyonu olan hastalarda günde iki kez 2,5 mg olarak verilir. Akut ven tromboembolisi olan hastalarda, hastalar 7 gün boyunca günde iki kez 10 mg'lık bir dozda apiksabana başlar ve daha sonra doz günde iki kez 5 mg'a düşürülür. 6 ay ya da 12 aydan daha uzun süre tedavi gerektirenler için apiksaban dozu günde iki kez 2,5 mg'a düşürülebilir (58, 84).

Edoxabanın biyoyararlanımı % 62'dir ve en yüksek ilaç konsantrasyonları, yemekten 1 ila 2 saat sonra elde edilir. Gıda emilimini etkilemez. Edoxaban % 55 oranında plazma proteine bağlanır. Emilen edoxabanın yaklaşık % 50'si idrarda değişmemiş ilaç olarak atılır. Minimal karaciğer metabolizması vardır ve karaciğer hastalığı ilaç farmakodinamiğini etkilemez. İlaç maruziyeti böbrek yetmezliği, düşük vücut ağırlığı ile artmaktadır. Bu nedenle, kreatinin klirensi 15 ile 50 ml / dk arasında olan hastalarda, vücut ağırlığı 60 kg veya daha az olan hastalarda ya da kinidin, dronedaron, rifampin, eritromisin, ketokonazol veya siklosporin kullanan hastalarda edoxaban dozu günde bir kez 60 ila 30 mg arasında azaltılmalıdır. Edoxaban, kreatinin klirensi 15 ml / dak'ın altında olanlarda kontrendikedir (85, 86).

Varfarin ile karşılaştırıldığında artmış iskemik inme riski nedeniyle 95 ml / dk üzerinde yüksek kreatinin klirensi olan hastalarda da edoxaban önerilmemektedir.

Rivaroxaban, apixaban ve edoxaban sabit dozlarda verilir ve rutin koagülasyon izleme gerektirmez. İlaçlar PT' yi aPTT' den daha fazla etkiler, fakat PT' yi değişken bir ölçüde uzatırlar ve bu test antikoagülan aktivitelerinin güvenilir bir ölçüsünü sağlamamaktadır. Belirli ilaç kalibratörlerini kullanan anti FXa testleri, ilaç düzeyini ölçmek için kullanılabilir (87, 88).

9.2.3. Direkt oral faktör Xa inhibitörlerin terapötik kullanımlar

Rivaroxaban, apixaban ve edoxaban, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ve akut derin ven trombozu veya pulmoner embolinin tedavisinde ve inme önleme için kullanılabilir. Edoxaban sadece heparin, DMAH veya fondaparinux ile en az 5 günlük tedaviden sonra başlatılır (89, 90). Aksine, rivaroksaban ve apiksaban heparin köprüsüne ihtiyaç duymadan hemen başlatılabilir. Rivaroxaban ve apixaban da kalça veya diz artroplastisi uygulanan hastalarda postoperatif tromboprolaksi için kullanılabilir. Bu endikasyon için, ilaçlar günde bir kez 10 mg veya günde iki kez 2.5 mg dozlarda verilir. Mekanik kalp kapakçıklı hastalarda inme önleme için her üç ilaç kontrendikedir (91-93).

9.2.4. Direkt oral faktör Xa inhibitörlerin yan etkileri

Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, majör yan etki kanamadır. Rivaroksaban, apixaban ve edoxaban ile intrakraniyal kanama oranları varfarin ile olandan en az % 50 daha düşüktür. Diğer bölgelerdeki kanama oranları varfarin olanlara benzer veya daha düşüktür. Tek istisna GİS yolu; rivaroksaban ve edoksaban ile GİS kanama oranları, varfarinden daha yüksektir. GİS kanama riskinin artmasına rağmen, yaşam faktörü ve ölümcül kanama oranları, tüm oral FXa inhibitörleri ile varfarine göre daha düşüktür. Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, eşlik eden antiplatelet ajanları veya nonsteroidal antiinflamatuvar ajanları alan hastalarda rivaroksaban, apixaban veya edoxaban ile kanama riski artmaktadır (94).

9.2.5. Direkt oral faktör Xa inhibitörlerin ilaç etkileşimleri

Tüm oral FXa inhibitörleri, P-glikoprotein için substratlardır. Bu nedenle güçlü inhibitörler veya P-glikoprotein indükleyicileri sırasıyla ilaç konsantrasyonlarını artıracak veya azaltacaktır (95). Rivaroxaban ve apixaban CYP3A4 tarafından metabolize edilirken, edoxaban sadece minimal CYP3A4 aracılı metabolizmaya uğrar. Rivaroksaban ve apiksabanın plazma seviyeleri, hem P-

glikoprotein hem de CYP3A4'ün, karbamazepin, fenitoin, rifampin gibi güçlü indükleyicileri tarafından azaltılır ve dronedaron, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromisin, eritromisin ve siklosporin gibi güçlü inhibitörler tarafından arttırılır (96).

9.3. Direkt oral antikoagulanlar için geri döndürebilir ajanlar

Doğrudan oral antikoagülanlarla yaşamı tehdit edici kanamalar oluşabilir ve bu ilaçları alan hastalar acil cerrahi veya müdahaleler gerektirebilir. Bu nedenle, spesifik reversal ajanlar, bu tür hastalara müdahale etmeyi kolaylaştırmaktadır. Dabigatran için antidot olan Idarucizumab kullanılır. Rivaroksaban, apixaban ve edoxaban için bir antidot olan Andexanet alfa kullanılır. Doğrudan antikoagülanların tümü için potansiyel bir geri dönüş ajanı olan ciraparantag henüz gelişim aşamasındadır. Eğer spesifik reversal ajanlar mevcut değilse, intrakraniyal veya perikardiyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanama ile başvuran, dabigatran, rivaroksaban, apixaban veya edoxaban alan hastaların tedavisinde PCC, aktive PCC veya rekombinant FVIIa kullanımı önerilmiştir (97-99). ABY durumunda ciddi kanama ile başvuran dabigatran alan hastalarda dabigatranın dolaşımdan uzaklaştırılması için hemodiyaliz kullanılabilir. Diyaliz, yüksek protein bağlanmalarından dolayı rivaroksaban, apixaban veya edoksabanın vücuttan uzaklaştırılması için bir yol değildir (99).

9.3.1. Idarucizumab

Dabigatran için spesifik bir tersine çevirici madde olan idarucizumab, dabigatran'a karşı yönlendirilmiş insanlaştırılmış bir fare monoklonal antikor fragmanıdır. Dabidatran antikor, dabigatranı 350 kat daha fazla bir afinite ile bağlar ve oluşan geri dönüşümsüz idarucizumab-dabigatran kompleksi böbrekler tarafından temizlenir. Idarucizumab, her biri 2,5 g olmak üzere iki intravenöz bolus şeklinde infüze edilir. Dabigatranın antikoagülan etkilerini hızla tersine çevirir ve hastalar daha sonra büyük bir ameliyat geçirirler (100, 101).

9.3.2. Andexanet Alfa

Oral FXa inhibitörlerin etkisini tersine çevirmek için geliştirilmiş rekombinant modifiye edilmiş insan FXa proteinidir. Andeksanet, intravenöz bolus şeklinde ve hemen ardından 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Dolaşım faktörü

Xa inhibitörlerini tecrit ederek, bu ajanlar tarafından üretilen anti-FXa aktivitesini hızla tersine çevirir ve trombin oluşumunu sağlar. Rivaroxaban veya edoxaban'ı apiksabana göre tersine çevirmek için daha yüksek dozlarda andexanet gereklidir (102, 103).

9.3.3. Ciraparantag

Ciraparantag; dabigatran, rivaroksaban, apixaban ve edoxaban ile heparin ve DMAH' i bağladığı bildirilen sentetik, küçük katyonik bir moleküldür. Ciraparantag henüz hastalarda değerlendirilmemiştir (104, 105).

10. Fibrinolitik İlaçlar

Fibrinolitik ilaçlar, fibrinolitik yolağı başlatır. Bu maddeler, nadiren kullanılmış olmasına rağmen, rekombinant t-PA ve varyantlarını, ürokinazı ve streptokinazı içerir (106).

10.1. Doku plazminojen aktivatörü

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), serin proteaz ve zayıf bir plazminojen aktivatörüdür. t-PA, fibrine bağlandığında; fibrine bağlı plazminojeni, dolaşımda plazminojeni aktive ettiğinden 100 kat daha hızlı aktive eder. 5–10 ng / ml'lik fizyolojik t-PA konsantrasyonları, fibrin varlığında çok az aktivite olduğu için sistemik plazmin oluşumunu tetiklemez. Rekombinant t-PA'nın terapötik infüzyonuyla sistemik fibrinojen bozunmasına neden olabilen 300-3000 ng / ml'lik konsantrasyonlara yükselir. t-PA'nın atılımı öncelikle hepatik metabolizma yoluyla gerçekleşir ve yarılanma süresi yaklaşık 5 dakikadır. t-PA akut miyokard infarktüsünün tedavisinde akut iskemik inme ve hayatı tehdit eden pulmoner embolizm tedavisinde etkilidir. Koroner tromboliz için t-PA, 15 mg intravenöz bolus olarak verilir, bunu takip eden saatte 30 dakika boyunca 0.75 mg / kg (50 mg'ı geçmeyecek şekilde) ve sonraki 30 dk boyunca da 0,5 mg / kg (35 mg birikmiş doz) olacak şekilde verilir (107, 108). t-PA'nın rekombinant varyantları arasında, reteplaz ve tenekplaz bulunur. Uygun bolus dozlamaya izin verdiğinden ve daha uzun plazma yarı ömürlerine sahip olduklarından doğal t-PA'dan farklıdır. Bu ajanlar etkinlik ve toksisitede t-PA'ya benzerdir (107).

10.1.1. Trombolitik tedavinin hemorajik toksisitesi

Tüm trombolitik ajanların başlıca toksisitesi hemorajidir. Bunun sebebi; vasküler yaralanma bölgelerinde hemostatik tıkaçlarda fibrin bozunmasından veya sistemik litik durumdan kaynaklanan ve fibrinojenle beraber diğer koagülasyon faktörlerini, özellikle FV ve FVIII' i bozan sistemik plazmin üretiminden kaynaklanır (109).

Heparin t-PA ile eşzamanlı olarak kullanılıyorsa, hastaların % 2-4'ünde ciddi kanamalar meydana gelir. İntrakraniyal kanama en ciddi problemdir ve hastaların % 1'ine varan oranda ortaya çıkabilir. Bu nedenle akut miyokard infarktüsü ST-segment elevasyonu olan hastalarda sistemik trombolize göre mekanik reperfüzyon tercih edilir. Akut iskemik inme geçiren hastalarda, mevcut bakım standardı, t-PA ile birlikte veya ek olarak yapılabilen mekanik trombüs ekstraksiyonudur (109, 110).

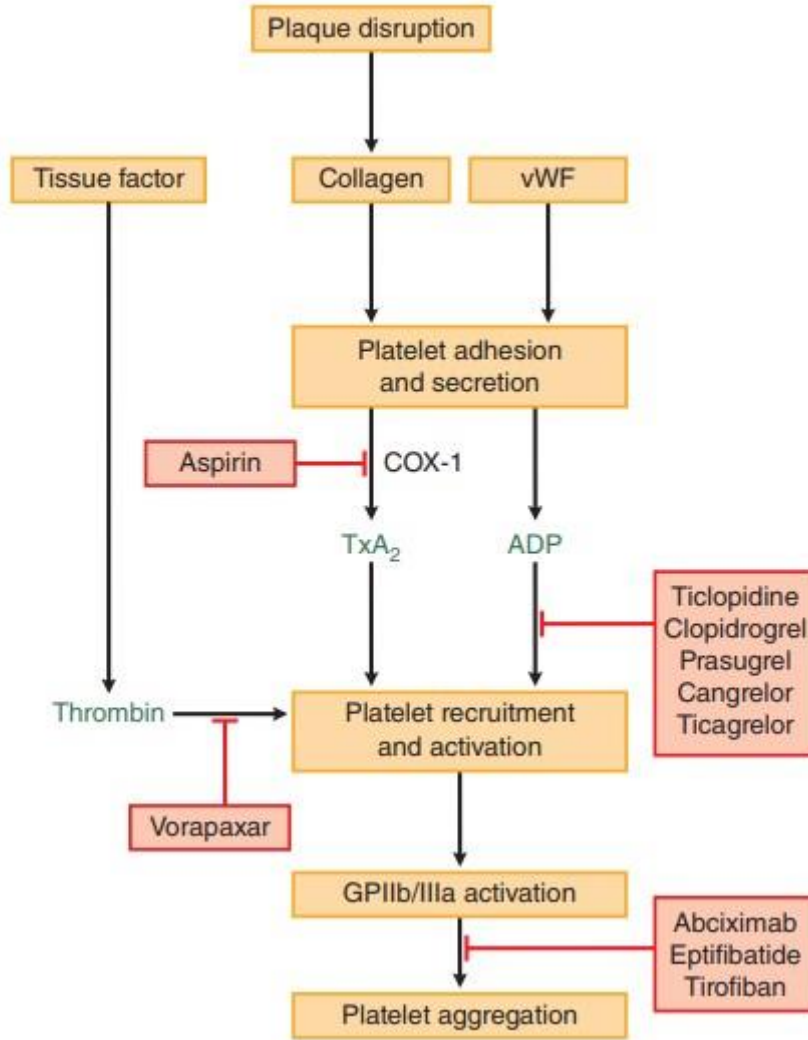
11. Fibrinoliz inhibitörleri

11.1. ε-Aminocaproic asit ve Traneksamik asit

ε-Aminocaproic asit ve traneksamik asit, plazminojen ve plazmin üzerinde lizin bağlanma bölgeleri için rekabet eden ve böylece fibrin ile etkileşimlerini bloke eden lizin analoglarıdır. Bu nedenle, bu maddeler fibrinolizi inhibe eder ve aşırı fibrinoliz ile ilişkili durumları tersine çevirebilir. Kullanımları ile ilgili temel sorun, tedavi sırasında oluşan trombüsün bozulmamasıdır (111). ε-Aminocaproic asit, prostatik cerrahiden sonra kanamayı azaltmak için intravenöz olarak ve hemofili hastalarında diş çekildikten sonra kanamayı azaltmak için oral olarak kullanıldı. ε-Aminocaproic asit, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve 12 saat içinde idrarda % 50 oranında değişmeden atılır. İntravenöz kullanım için, 1 saatte 4–5 g'lık bir yükleme dozu verilir, ardından kanama kontrol edilene kadar 1–1,25 g / s'lik bir infüzyon uygulanır. 24 saatlik bir sürede en fazla 30 g verilmelidir. Nadiren, ilaç miyopati ve kas nekrozuna neden olur (112). Tranexamic asit travma resüsitasyonunda intravenöz olarak verilir. Ayrıca kalça veya diz artroplastisi veya kalp cerrahisi geçiren hastalarda operatif kanamayı azaltmak için kullanılır. Tromboz riskinin az veya hiç olmadığı görülmektedir. Traneksamik asit idrarla dışarı atılır; Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltma gereklidir. Oral traneksamik asit ağır adet kanamasının tedavisi için verilebilir. Genellikle 4 gün boyunca günde 1 g 4 kez verilir (111).

12. Antiplatelet İlaçlar

Trombosit agregatları, vasküler yaralanma bölgelerinde hemostatik tıkaç oluştururlar. Trombositler ayrıca miyokardiyal enfarktüs, inme ve periferik arter trombozuna yol açan patolojik trombüse katkıda bulunurlar. Son yıllarda trombosit fonksiyonunun güçlü inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu ilaçlar ayrı mekanizmalar ile hareket eder. Böylece, kombinasyon halinde, bunların etkileri, kati veya sinerjiktir (113).



Şekil 6. Antiplatelet ilaçların etki alanları

12.1. Aspirin

Trombositlerde, başlıca siklooksijenaz-1 (COX-1) ürünü tromboksan A₂ (TxA₂), trombosit agregasyonunun değişken bir indükleyicisi ve güçlü bir vasokonstriktördür. Aspirin, trombosit COX-1' in aktif yerine yakın bir serin kalıntısı asetile ederek TxA₂ üretimini bloke eder (Şekil 6). Trombositler yeni proteinleri sentezlemedikleri için, platelet COX-1 üzerindeki aspirinin etkisi kalıcıdır ve trombositlerin ömrü yaklaşık 7–10 gün sürmektedir. Bu nedenle, tekrarlanan aspirin dozları, trombosit fonksiyonu üzerinde kümülatif bir etki yapar. Trombosit COX-1' in tam inaktivasyonu günlük 75 mg aspirin dozu ile elde edilir. Bu nedenle, aspirin, ilacın diğer eylemleri için gerekli olanlardan çok daha düşük dozlarda bir antitrombotik madde olarak maksimum etkilidir. Birçok çalışma, antitrombotik ilaç olarak kullanıldığında aspirinin 50-325 mg / gün dozunda maksimum etkili olduğunu göstermiştir. Daha yüksek dozlar, etkinliği artırmaz ve potansiyel olarak daha az etkilidir. Daha yüksek dozlarda ayrıca toksisite, özellikle kanama artıyor. Bu nedenle, çoğu endikasyon için 100 mg veya daha az günlük aspirin dozları kullanılmaktadır (114, 115).

12.2. Dipiridamol

Dipiridamol, siklik AMP'nin hücre içi konsantrasyonunu arttırarak trombosit işlevine müdahale eder. Bu etki fosfodiesterazın inhibisyonu veya adenosin alımının bloke edilmesi ile sağlanır. Dipiridamol, varfarin ile birlikte prostetik kalp kapakçıklarından embolizasyonu engelleyen bir vazodilatördür. Dipiridamol düşük doz aspirin ile kombine edildiğinde inmenin sekonder önlenmesi için kullanılabilir (116).

12.3. P2Y₁₂ reseptör antagonistleri

12.3.1. Klopidoğrel

Klopidoğrel, P2Y₁₂ reseptörünü inhibe eden bir tiyepiridin ön ilacıdır. Trombositler iki purinerjik reseptör olan P2Y₁ ve P2Y₁₂'yi içerirler. Her iki reseptör de ADP için G proteinine bağlıdır. ADP ile aktive edilmiş trombosit P2Y₁ reseptörü agregasyonunu indükler. P2Y₁₂ reseptörü, ADP ile aktive edildiğinde adenilil siklazı inhibe eder (Şekil 6). Bu da daha düşük seviyelerde hücre içi siklik AMP ile sonuçlanır ve böylece platelet aktivasyonunun daha az miktarda siklik AMP'ye bağlı

inhibisyonu sağlanır. Her iki reseptör de en üst trombosit aktivasyonu ile sonuçlanacak şekilde uyarılmalıdır. Klopidoğrel, P2Y₁₂' nin geri döndürülemez bir inhibitörüdür. Klopidoğrel daha potent ve daha az toksik olduğundan, trombositopeni ve lökopeninin nadiren meydana gelmesi nedeniyle tiklopidin yerini büyük ölçüde almıştır. Klopidoğrel karaciğerde metabolik aktivasyon gerektiren bir ön ilaçtır. Bu nedenle, yavaş bir eylem başlangıcı vardır. Ayrıca P2Y₁₂' deki geri dönülemez etkisi nedeniyle yavaş bir etkiye sahiptir. Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu, klopidoğrel bir yükleme dozunun 2 saat sonradan salgılanması olarak görülür ve trombositler yaşam sürelerinin geri kalanı için etkilenir (117, 118).

12.3.1.1. Terapötik kullanımları

Klopidoğrel, inmenin önlenmesi için aspirinden daha iyidir ve klopidoğrel ile aspirinin kombinasyonu, unstabil anginası olan hastalarda tekrarlayan iskeminin önlenmesi için tek başına aspirin kullanımından daha üstündür (119). Klopidoğrel için FDA onaylı endikasyonlar, yeni miyokard enfarktüsü veya inme, periferik arter hastalığı veya akut koroner sendromlu hastalarda inme, miyokard enfarktüsüdür. Klopidoğrel genellikle koroner stent işlemi sonrası aspirin ile birlikte kullanılır (119, 120).

12.3.1.2. Klopidoğrel yan etkileri

Klopidoğrel, özellikle aspirin veya antikoagülan ile kombine edildiğinde kanama riskini artırır. Nadir gelişen trombotik trombositopenik purpura oluşabilir (121).

12.3.1. Klopidoğrel ilaç etkileşimleri

Proton pompa inhibitörleri ile CYP219 inhibisyonu, klopidoğrel aktif metabolitine dönüşümü azaltabilir. Bu da proton pompa inhibitörleri ile birlikte uygulandığında klopidoğrel daha düşük etki göstermesine neden olur (117).

12.3.2. Prasugrel

Tienopiridin sınıfının en yeni üyesi olan prasugrel, karaciğerde metabolik aktivasyon gerektiren bir ön ilaçtır. Bununla birlikte, prasugrel aktivasyonu klopidoğrelinkinden daha etkili olduğu için, prasugrel daha hızlı bir etki başlangıcı vardır. ADP indüklü trombosit agregasyonunun daha büyük ve daha tahmin edilebilir inhibisyonunu yapar (Şekil 6). Prasugrel hızla ve tamamen bağırsaktan emilir.

Bağırsakta tiolaktone hidroliz edilir, daha sonra karaciğerdeki aktif metabolite dönüştürülür. Neredeyse emilen prasugrel'in tümü aktivasyona uğrar. Prasugrel, sistein ile metilasyon veya konjugasyon ile inaktive edilir. Orta derecede böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç farmakodinamiğini değiştirmediği görülmektedir (122, 123).

12.3.2.1. Prasugrel'in terapötik kullanımları

Prasugrel'in, perkütan koroner girişim ile tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda trombotik kardiyovasküler olayların (stent trombozu dâhil) oranını azalttığı belirtilmektedir. Kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme insidansı, klopidogrelden ziyade prasugrel ile belirgin şekilde daha düşüktür. Prasugrel esas olarak ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü insidansını azaltıyor. Stent trombozunun insidansı da klopidogrelden daha düşüktür (124, 125).

12.3.2.2. Prasugrel'in yan etkileri

Prasugrel, klopidogrelden daha yüksek ölümcül ve yaşamı tehdit edici kanama oranları ile ilişkilidir. Daha önceden inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalar özellikle yüksek intrakranial kanama riski taşıdığı için, bu tür hastalarda ilaç kontrendikedir. 75 yaşın üzerindeki hastalar artmış kanama riski nedeniyle prasugrel reçete edilmemelidir (125). 60 mg'lık bir yükleme dozundan sonra, günde bir kez 10 mg'lık bir dozda prasugrel verilir. Günlük doz, 60 kg'dan az olan hastalarda 5 mg'a azaltılmalıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hastalar ciddi kanama ile başvururlarsa, trombosit transfüzyonu faydalı olabilir. Prasugrel'in trombotik trombositopenik purpuraya neden olduğu bildirilmiştir (124, 125).

12.3.2.3. Prasugrel'in ilaç etkileşimleri

Prasugrel'in antikoagülan veya nonsteroidal antiinflanmatuar ilaçlarla birlikte uygulanması kanama riskini artırır (125).

12.3.3. Ticagrelor

Ticagrelor, P2Y₁₂'nin oral olarak aktif, tersinir bir inhibitörüdür. İlaç günde iki kez verilir ve klopidogrelden daha hızlı başlangıçlıdır. Aynı zamanda ADP indüklü trombosit agregasyonunun daha büyük ve daha öngörülebilir inhibisyonunu da üretir (Şekil 6). Ticagrelorun biyoyararlanımı yaklaşık % 36'dır. Bütün bir tablet

olarak verilebilir veya suda ezilebilir ve bir nazogastrik tüp yoluyla uygulanabilir. Ticagrelor, hepatic CYP3A4 tarafından metabolize edilir (126, 127).

12.3.3.1. Tikagrelorin terapötik kullanımları

Ticagrelor, akut koroner sendromlu ya da miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde azalmada kullanılması için FDA onaylıdır (127).

12.3.3.2. Tikagrelorin yan etkileri

Hastaların % 17'sinde dispne bildirilmiştir. Bu genellikle geçicidir ve pulmoner hastalık ile ilişkili değildir. Ticagrelor klopidogrelden daha yüksek bir intrakraniyal kanama riski ile ilişkilidir. Daha önceden intrakraniyal kanama öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Trombosit transfüzyonu, ciddi kanama ile başvuran tikagrelor kullanan hastalarda etkisizdir ve nötralize edici bir antikor, acil geri dönüş için araştırılmaktadır (126).

12.3.3.3. Tikagrelorin ilaç etkileşimleri

Eşzamanlı olarak günde 100 mg'dan fazla bir dozda aspirin kullanımı tikagrelorun etkinliğini azaltabilir. Ticagrelor, simvastatin ve lovastatin serum konsantrasyonlarını artırır ve digoksin metabolizmasını etkiler (126).

12.3.4. Cangrelor

Cangrelor, P2Y₁₂'nin parenteral geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. İntravenöz olarak uygulandığında, ADP ile indüklenen platelet agregasyonunu dakikalar içinde inhibe eder. Trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi ilacın kesilmesinden sonraki 1 saat içinde kaybolur. Cangrelor kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir, çünkü dolaşımda hızla aktif olmayan bir metabolite dönüşür (128).

12.3.4.1. Cangrelorin terapötik kullanımı

Cangrelor, periprocedural miyokard infarktüsü riskinde azalma, koroner revaskülarizasyon tekrarı ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda stent trombozu için endikedir (129).

12.3.4.2. Cangrelorin yan etkileri

Kan dolaşımı ile kanama riski, koroner girişim sırasında klopidogrel'den daha yüksektir (128).

12.3.4.3. Cangrelorin ilaç etkileşimleri

Birlikte uygulanan klopidogrel veya prasugrel'in antitrombosit etkisi olmaz. Tikagrelor, prasugrel veya klopidogrel uygulaması, ilaç infüzyonu durduruluncaya kadar ertelenmelidir (129).

12.4. Trombin reseptör inhibitörü

Trombosit yüzeyinde sırasıyla Proteaz aktive reseptör-1 (PAR-1) ve Proteaz aktive reseptör-4 (PAR-4) olmak üzere iki ana trombin reseptörü vardır. Trombin, bu G proteinine bağlı reseptörlere bağlanır ve bunları amino terminallerinde ayırır. Yeni oluşturulan amino terminalleri daha sonra reseptörleri aktive etmek için bağlı ligandlar olarak hizmet eder. PAR-1, PAR-4'ü aktive etmek için gerekli olandan daha düşük trombin konsantrasyonları ile aktive edilir (130, 131).

12.4.1. Vorapaxar

Vorapaxar, PAR-1'in rekabetçi bir antagonistidir ve trombin kaynaklı trombosit agregasyonunu inhibe eder (Şekil 6). İlaç biyoyararlanımı % 90' dır. Hızlı bir hareket başlangıcı ve 3 - 4 günlük yarı ömre sahiptir. Bununla birlikte, vorapaxar trombositler üzerinde PAR-1' e sıkıca bağlı kaldığı için, trombinin indüklediği trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi ilacın kesilmesinden sonra 4 haftaya kadar devam edebilir. Vorapaxar, karaciğerde CYP3A4 ile metabolize edilir (131, 132).

12.4.1.1. Vorapaxarın terapötik kullanımları

Vorapaxar, aspirin veya klopidogrel ile kombinasyon halinde oral yoldan verilir. Miyokard enfarktüsü veya periferik arter hastalığı olan hastalarda trombotik kardiyovasküler olayların azalması için endikedir (131).

12.4.1.2. Vorapaxarın yan etkileri

Vorapaxar kanama riskini artırır ve intrakraniyal kanama, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (131).

12.4.1.3. Vorapaxarın ilaç etkileşimleri

Rifampin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicileri, ilaç etkisini azaltırken, ketokonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri, ilaç etkisini artırır. Antasitler ve pantoprazol, ilaç maruziyetini azaltır (132).

12.5. Glikoprotein IIb / IIIa inhibitörleri

Glikoprotein IIb / IIIa, integrin isimlendirmesi ile $\alpha_{IIb}\beta_3$ olarak adlandırılan bir trombosit yüzeyi integrinidir. Bu dimerik glikoprotein, trombositlerin fibrinojen ve Von - Willebrand faktörü için bir reseptör olarak işlev gördüğü zaman, trombositlerin birbirine tutturulduğu ve böylece toplanmaya aracılık ettiğinden, konformasyonel bir transformasyona uğrar. Dolayısıyla, bu reseptörün inhibitörleri, aspirin veya P2Y₁₂ veya PAR-1 inhibitörlerinden farklı bir mekanizma ile hareket eden güçlü antiplatelet ajanlardır. Şu anda kullanım için üç ajan onaylanmıştır. Bu ajanların kullanımı, prasugrel ve ticagrelor gibi güçlü P2Y₁₂ inhibitörlerinin mevcudiyeti ile azalmıştır (133, 134).

12.5.1. Absiksimab

Abciximab, $\alpha_{IIb}\beta_3$ reseptörüne karşı yönlendirilmiş insanlaştırılmış bir monoklonal antikorun Fab fragmanıdır. Aynı zamanda trombositler, vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerinde vitronektin reseptörüne bağlanır. Antikor, perkütan koroner girişim uygulanan hastalara uygulanır. Aspirin ve heparin ile birlikte kullanıldığında tekrarlayan miyokard enfarktüsünü ve ölümü engellediği gösterilmiştir (135). Dolaşan antikorun yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Ancak antikor $\alpha_{IIb}\beta_3$ reseptörüne bağlı kalır ve infüzyondan 18-24 saat sonra kadar trombosit agregasyonunu inhibe eder. 0.25 mg / kg bolus olarak verilir ve bunu 12 ila 24 saat süreyle 0.125 μg / kg / dak (maksimum 10 μg / kg / dak) infüzyonu izler (136).

12.5.1.1. Absiksimabın yan etkileri

Abciximabın majör yan etkisi kanamadır. Klinik çalışmalarda majör kanamanın sıklığı, heparin ile birlikte antikoagülasyonun yoğunluğuna bağlı olarak % 1 ila % 10 arasında değişmektedir. Trombosit sayısı 50.000'in altında olan trombositopeni, hastaların yaklaşık % 2'sinde görülür. Etki süresi uzun olduğu için, majör kanama olursa, trombosit transfüzyonu agregasyon defektini tersine

çevirebilir, çünkü infüzyonun kesilmesinden sonra serbest antikor konsantrasyonları hızla düşer (136).

12.5.2. Eptifibatid

Eptifibatid, $\alpha_{IIb}\beta_3$ üzerinde fibrinojen bağlama bölgesinin siklik bir peptit inhibitörüdür. İntravenöz olarak uygulanır ve trombosit agregasyonunu bloke eder. Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda, eptifibatid tipik olarak 180 μg / kg (10 dk aralıklı) çift damar içi bolus olarak verilir. Bunu 18 ila 24 saat boyunca 2 μg / kg / dk infüzyon izler. İlaç böbrekler tarafından temizlenir ve 10 ila 15 dakika arasında kısa bir plazma yarı ömrü vardır. Absiximab gibi, eptifibatid de esas olarak akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü için primer perkütan koroner girişim geçiren hastalarda kullanılır. Ancak aynı zamanda kararsız anjinalı hastalarda da kullanılabilir (137).

12.5.2.1. Eptifibatidin yan etkileri

Asıl yan etki kanamadır. Trombositopeni, hastaların % 0,5 - 1,1' inde görülür ve abciximab ile olduğundan daha az görülür (137).

15.5.3. Tirofibanın

Tirofiban, intravenöz olarak uygulanan, $\alpha_{IIb}\beta_3$ ' ün küçük molekülü inhibitörü olmayan bir peptididir. Kısa bir etki süresine sahiptir ve ST-segment yükselmesiz akut koroner sendromlu hastaların yönetiminde kullanılır. Tirofiban, intravenöz olarak 25 μg / kg bolus, ardından 18 saate kadar 0.15 μg / kg / dk infüzyon şeklinde uygulanır. Kreatinin klerensi 60 ml / dk olan hastalarda infüzyon dozu yarıya indirilir (138).

12.5.3.1. Tirofibanının yan etkileri

Tirofibanın başlıca yan etkisi kanamadır ve trombositopeni yapabilir (138).

13. Kanamalı Hastaya Yaklaşım

13.1. Minör kanamanın yönetimi

Oral K vitamini INR değerini 24 saatte düzeltebilir ve küçük kanamalarda yeterli olabilir. Daha hızlı düzeltme için, intravenöz K vitamini uygulaması gereklidir (139). İntravenöz K vitamini 6-8 saatte belirgin INR düzeltmesi yapabilir

ve bu zaman noktasında oral K vitamininden önemli ölçüde daha iyidir. Buna karşın 24 saatte intravenöz ve oral preparatlar eşit düzeltme sağlarlar. Ağız içi kanamalar için, traneksamik asit gargara gibi bir anti-fibrinolitik ilaç yararlıdır (140, 141).

13.2. Majör kanamanın yönetimi

Intraserebral kanama gibi majör kanamanın varlığında hızlı müdahale gereklidir. Bu genellikle 5 ila 10 mg intravenöz vitamin K'nin TDP veya PCC ile birlikte uygulanmasıyla sağlanır. TDP, antikoagülasyonun hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi için en yaygın kullanılan ilaçtır. TDP, kan grubuna özgü bir ürün olarak uygulanır ve uygulamadan önce, alıcının kan grubunun oluşturulması gerekir. Her 1 ml TDP teorik olarak her bir pıhtılaşma faktörünün 1,0 ünitesini içerir. Pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerini normalleştirmek için gereken TDP dozu genellikle hızlı bir şekilde uygulanması zor olan bir litreden fazladır. Büyük bir hacmi hızlı bir şekilde yönetme zorluğu, TDP' nin etkinliği ile ilgili temel problemdir (142). Kayıp pıhtılaşma faktörlerini değiştirmenin daha etkili bir yolu, bunları PCC olarak konsantre bir formda uygulamaktır. PCC'ler ile 1000 birim pıhtılaşma faktörü 40 ml sıvı içinde uygulanabilir. 25-50 u / kg PCC'nin INR'yi düzeltmede TDP'den daha etkili olduğunu gösterilmiştir. PCC'lerin K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini değiştirmek ve normal hemostazı yeniden tedavi etmek için hızlı ve spesifik bir yöntem sunmaktadır (143).

PCC'ler 3 ana tipte mevcuttur.

1. En etkili ürünler, hastadaki tüm eksik pıhtılaşma faktörlerinin yerini alan dört faktörlü PCC'lerdir.
2. Üç faktörlü PCC'ler, on yıllardır hemofili B tedavisi için mevcuttur ve 4 faktör PCC'nin bulunmadığı ülkelerde varfarin geri dönüşümü için kullanılmıştır. Üç faktörlü PCC'ler çok az FVII içerir ve varfarin'deki INR ve koagülopati düzeltilmesinde daha az etkilidir..
3. Üçüncü tip PCC'ler, FEIBA gibi aktive edilmiş ürünlerdir, ancak bunlar varfarin geri dönüşümü için kullanılmamıştır. Bunların kullanımı hemofili ve FVIII / IX'e karşı antikor (inhibitör) hastalarıdır.

Hem 3 hem de 4 faktörlü PCC'lerin mevcut olduğu ülkelerde, 4 faktörlü ürünün tercihli seçimi açıktır (142, 143).

Antikoagülan etkiyi tersine çevirmeye dair kanıt temelli kılavuzlar Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji'nin 8. baskısında yayınlanmıştır. Kılavuz tavsiyeleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Kılavuzun PCC'ye ek olarak TDP ve rFVIIa'yı önermesine rağmen, TDP ve rVIIa için kanıt bazının hiç de güçlü olmadığı ve bu tavsiyenin ABD'de dört faktör PCC'nin bulunmamasından dolayı yapıldığı takdir edilmelidir (144).

Tablo 1. Kanamalı hastalara INR değerine göre yaklaşım

INR	Kanama	Öneri
Terapötik düzey - 5 arası	Yok	Varfarin dozu azaltılır. INR takip edilir ya da 1 doz atlanır. INR terapötik aralığa düşünce düşük doz tekrar başlanır ya da Eğer INR hafif yüksekse doz azaltımı gerekmeden 1 doz atlanır.
INR 5-9 arası	Yok	1 – 2 doz atlanır. Sık INR takibi yapılır ve INR terapötik aralığa düşünce ya da daha düşükse doz tekrar başlanır ya da 1 doz atlanır ve oral 1 – 2,5 mg K vitamini verilir.
INR>9	Yok	Varfarin alımı durdurulur. Oral 2,5 – 5 mg K vitamini verilir. Sık INR takibi yapılır ve gerekirse tekrar K vitamini verilir. INR terapötik aralığa düşünce düşük doz tekrar varfarin başlanır.
INR Her Düzeyde	Var	Varfarin alımı durdurulur. İntravenöz 10 mg K vitamini ve 4 faktörlü PCC verilir. Sıkı takip edilir.

(144)

14. Transfüzyon Tedavisi

Etkili ve güvenli kan transfüzyonu, 20. yüzyılın başından itibaren koruyucu sıvılar geliştirildikten ve kan grup tipleri tanımlandıktan sonra başladı. Günümüzde mevcut ürünler ayrıştırılarak belli bir faktörün veya kan komponentlerinin replasmanı uygulanmaktadır. Acil serviste yapılan transfüzyon daha sıklıkla akut kan kaybı ve hemorajik şoku için yapılmaktadır (145).

Kan transfüzyonu yaparken, kan ürününün doğru hastaya verildiğinden emin olmak için aşırı hassasiyet gösterilmelidir. Transfüzyon öncesi hastanın kimliği ve

verilecek kan ürününün doğrulanması için iki kişi kullanılır. Barkodlama gibi yeni geliştirilen elektronik sistemler, bir kişinin doğrulamasının yanında alternatif olarak kullanılabilir (145, 146).

14.1. Eritrosit transfüzyonu

Her bir ünite eritrosit süspansiyonu (ES), %55-%88 hematokrite ve yaklaşık 250 ml hacme sahiptir. Normal bir erişkinde bir ünite ES transfüzyonu hematokriti %3 ve hemoglobini 1 gram/dL artıracaktır. ES transfüzyonu için birincil neden oksijen taşıma kapasitesini artırmaktır. Acil olarak yapılan ES transfüzyonu için iki endikasyon; akut kan kaybı ve oksijen sunumunda bozulma ile beraber olan derin anemidir. Tüm hastalar için doğru olan bir transfüzyon eşliğini ayarlamak zordur. Kronik anemisi olan hastalar kompensatuar mekanizmalar geliştirdiğinden kronik anemi akut anemiden daha iyi tolere edilir (147). Genel olarak, hemoglobin düzeyi <6,0 gram/dL olup kan transfüzyonundan yarar görmeyecek çok az hasta var olacağı gibi, hemoglobin düzeyi > 10gram/dL olup yarar görecektir de çok az hasta vardır. 6,0 - 10,0 gram/dL arasında hemoglobin varlığında, hastaya transfüzyon yapıp yapmamak klinik bir karardır. Çocuklardaki transfüzyon eşik değerleri daha yüksek olabilir ve aneminin etiolojisine bağlıdır. Kırmızı küre replasmanı genellikle ES ile yapılır (148).

Transfüzyonun aciliyetine göre, hastaların çoğunun kan grubuna (ABO ve Rh kan grubu tipi) bakılabilir ve verilmesi amaçlanan kan için çapraz karşılaştırma yapılır. Kan grubu ve çapraz karşılaştırmayı yapmak yaklaşık 1 saat almaktadır. Spesifik bir antikor testi tespit edilirse, çapraz karşılaştırma daha da uzun sürecektir. Kritik hastalarda, O Rh-negatif kan grubu transfüzyonu çapraz karşılaştırma yapmadan verilebilir. Çünkü bu eritrositler majör kan grubu antijenlerini (A veya B antijeni) içermez. O Rh-pozitif kan grubu, O Rh-negatif kan grubu yoksa da kullanılabilir, ama kız çocukları ve doğurganlık potansiyeline sahip kadınlar için tercih edilen kan değildir. Bir ünite ES' nin etkisi az (hematokriti %3 ve hemoglobini 1 gram/dL artırır) ve genellikle klinik olarak önemsiz olduğu için, hematokriti %6 ve hemoglobin düzeyini 2 gram/dL yükseltmek için en az 2 ünite transfüzyon yapmak genel uygulamadır. Ancak, bireysel klinik karar ve hastanın tercihi değerlendirilmelidir. Hacimce yaklaşık 250 ml olan bir ünite ES, genellikle 1-2 saat

içinde verilir. Ancak, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda kan daha hızlı verilebilir (147, 149).

14.2. Trombosit transfüzyonu

Trombosit transfüzyonları ya kanamayı önlemek için profilaktik olarak ya da trombositopenisi olan hastalar aktif olarak kanıyorsa tedavi amacı ile kullanılabilir. Bir dozluk bir aferez tek donör trombositin ünitesi veya her 10 kg için tek random donör trombosit süspansiyonu (erişkin için yaklaşık 6-8 random trombosit süspansiyonu) trombosit sayısını yaklaşık 50.000/mm³'e kadar yükseltmektedir. Trombosit transfüzyonuna yanıt değişken olduğundan transfüzyon sonrası trombosit düzeyleri 1 ve 24. saatlerde kontrol edilmelidir. Trombositlerin uygun olarak yükseltilmesindeki yetersizlik, altta yatan süreçten dolayı trombositlerin artmış tüketimi, devam eden kanamaya bağlı aktif tromboz, trombosit antikörlerine bağlı yıkım veya hipersplenizme bağlı sekestrasyon nedeni ile olabilmektedir. Trombosit tüketen bir süreç olmadıkça verilen trombositler 3-5 gün yaşarlar (149, 150).

14.3. Taze Donmuş Plazma transfüzyonu

TDP tam kanın eritrosit ve trombositlerden ayrılmasından ve alındıktan sonraki 8 saat içinde dondurulması ile elde edilen plazmadır. TDP'nin her bir ünitesi 200 - 250mL' lik hacme sahiptir ve yaklaşık olarak her bir koagülasyon faktöründen 1 ünite ve her ml başına 2 mg fibrinojen içermektedir. TDP; karaciğer yetmezliği, varfarin aşırı dozu, dissemine intravasküler koagülasyon ve kanayan hastalardaki masif transfüzyon gibi çoklu koagülasyon eksikliklerinde hızlı replasman için uygundur. Koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı kanama olduğu zaman da TDP kullanılabilir. TDP tedavisine yanıt PT, INR ve aPTT gibi koagülasyon sisteminin tetkikleri yapılarak izlenebilir (151). Ancak, TDP ünitelerinin kendisi 0,9-1,2 INR'ye sahip olduğundan transfüzyonu sonucunda genellikle hastanın INR'sini 1,2-1,3 seviyesinin altına indirmeyecektir (152).

Kanamayan hastalara profilaktik olarak TDP verilmesi gerekli değildir ve koagülopatisi olan hastalara bazı girişimler için profilaksi yapmak her zaman zorunlu değildir. TDP'nin çözülmesi yaklaşık 20-40 dakika alır. Bu süreç yapay ısıtıcılarla hızlandırılmaz. Travma merkezleri ve diğer uzmanlık hastaneleri acil bir durumda verilmek üzere önceden çözülmüş TDP ünitelerini saklayabilirler. Koagülopatinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesi gerekirse ve önceden çözülmüş TDP mevcut

değilse, hazır olabilecek PCC ve aktive rekombinant FVII gibi alternatifler uygulanabilir (152, 153). Verilen koagülasyon faktörlerinin fonksiyonel aktivitesi değiştiğinden TDP infüzyonu sonrası görülen spesifik koagülasyon faktörlerindeki artış da değişir. Genel olarak, 70 kg bir erişkinde 1 ünite TDP, koagülasyon faktörlerinin çoğunu %3-%5 artıracaktır. Erişkin bir kişiye 2 ünite TDP verme şeklindeki genel uygulama (yaklaşık 7-8 ml/kg), koagülasyon faktörlerini sadece %10 oranında artıracaktır. Bu birçok durumda klinik olarak önemsiz bir yarar sağlar. Koagülasyon faktör eksikliğinin klinik olarak uygun bir şekilde düzeltilmesi için, 15mL/kg'lık doz (veya 70 kg erişkin için 4 ünite) gereklidir (153).

14.4. Kriyopresipitat transfüzyonu

Kriyopresipitat TDP'nin soğuk çözünmez protein fraksiyonudur. Kriyopresipitatın bir ünitesinin hacmi 20 ile 50 ml'dir. Yaklaşık olarak 225 mg fibrinojen ve 80 ünite FVIII ve Von Willebrand Faktör (vWF) içerir. Kriyopresipitat bir miktar FXIII ve fibronektin de içerir. Hemofilide kullanılmak üzere üretilen rekombinant FVIII' in geliştirilmesi ile kriyopresipitatın birincil rolü artık, fibrinojen veya vWF replasmanıdır. Ciddi karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon ve dilüsyonel koagülopatiye bağlı olarak fibrinojen düzeyi <100 mg/dl olan kanayan hastalar kriyopresipitattan fayda görebilirler. Kriyopresipitatın dozu, her 5 kg için 1 ünite kriyopresipitattır. Fibrinojen düzeyini yaklaşık 75 mg/dL yükseltecektir (154).

14.5. Protrombin Kompleks Konsantresi

PCC' ler insan plazma ürünlerinin ayrıştırılması ile oluşturulan kan ürünü veya farmasötik ürün grubuna girer. Plazmada K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri ve doğal antikoagulan proteinleri içeren kısmının ayrı bir kısım olarak toplanmasıyla yapılır. PCC nin içerdiği pıhtılaşma faktörü proteinleri FII, FVII, FIX ve FX' dur. PCC in içerdiği antikoagulan proteinler ise antitrombin, Protein C ve Protein S dir. PCC'lerin içerisinde bulunan K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri, plazmada bulunan miktarın 25 katı olduğundan az hacimle çok fazla koagülasyon faktörü içermektedir (155).

14.5.1. PCC endikasyonları

Konjenital FII esikliği ve konjenital FX eksikliğindeki kanamalarda tedavi amacıyla, operasyonlar öncesinde ve sonrasında profilaksi açısından, ayrıca profilaktik açıdan kanamalardan korumak için kullanılabilir. Konjenital FVII ve Konjenital FIX eksikliğinde mevcut saf faktörler bulunmadığında kullanılabilir. Akkiz FII, FVII, FIX, FX eksikliklerini oluşturan sebeplerse daha sıklıkla K vitamini antagonisti olan ilaçların kullanımıyla alakalıdır. Bu ilaçların doz aşımı nedeniyle gelişen kanamaların tedavisinde veya önlenmesinde kullanımı hayati önem taşımaktadır (156).

14.5.2. PCC yan etkileri

PCC kullanımında tromboemboli gelişimi, alerjik ve anafilaksik reaksiyonların gelişimi, DIC gelişimi ve viral enfeksiyon bulaşması yan etkiler olarak gelişebilir. Tromboemboli gelişen olguların birçoğu PCC kullanılan Hemofili B hastalarıdır. Bu hastalara artık saf FIX konsantresi verildiğinden bu yan etki günümüzde nadir izlenmektedir (156, 157).

14.5.3. PCC tarihçesi

İlk kez 1973 yılında üretilen PCC'ler "1.Nesil PCC" olarak isimlendirilmiştir. İlk zamanlarda viral inaktivasyon uygulaması uygulanmıyordu. 1983 yılında anti-Hepatit B immünoglobülin eklenerek "2. Nesil PCC" olarak isimlendirildi. 1986 yılında kuru ısıtma yöntemi kullanıma sokuldu ve "3.Nesil PCC" olarak isimlendirildi. Kuru ısıtma yönteminde ürün 72 saat boyunca 60 derecedede ısıtılarak HIV ve HBV açısından avantaj elde edilmeye çalışıldı. 1991 yılında solvent-deterjan yöntemi kullanıma girerek "4.Nesil PCC" ler üretilmeye başlandı. 1997 yılında 15nm nanofiltrasyon ilavesi edildi ve "5. Nesil PCC" olarak isimlendirildi. 2014 yılında ise 20 nm nanofiltrasyon devreye girdi ve "6.Nesil PCC" olarak isimlendirildi (158).

14.5.4. PCC'lerin üretim süreci

PCC'ler farklı insanlardan temin edilen plazmaların işlenmesi ile elde edilir. Genellikle kan bankalarında plazmaferez yöntemi ile toplanan plazmalar kullanılır. Böylece tek bir vericiden yoğun bir plazma miktarı alınmış olur. Ayrıca kan bağışlarından ayrılan plazmanalrında kullanılması mümkündür (158).

İşlem süresinde ham materyal olan havuzlanmış plazmalardan öncelikle kriyopresipitat elde edilir. Bunun için +4 derecede yavaş çöktürme yöntemi uygulanır. Elde edilen kriyopresipitattan tedavide kullanılacak FVIII, vWF, fibrinojen hazırlanır. PCC'ler için üste kalan kriyofakir plazma kullanılır. İyon değiştirme kromatografisi kullanılarak plazmadaki diğer ağır proteinler uzaklaştırılır. Bir sonraki adım solvent-deterjan uygulamasıdır ve bu yöntemle lipid zarflı olan (HIV-HCV-HBV) virüsler ayıklanır. Sonrasında ikinci iyon değişim uygulaması yapılarak ortamdaki solvent-deterjan maddeler ayrılır. Daha sonra nanofiltrasyon uygulaması yapılarak virüs ayıklama işlemi tamamlanır. Bu yöntemde plazma ürünü 20 nm'lik porlardan oluşan fiziksel bir membrandan geçirilerek zarfsız virüsler (parvovirüs) ayıklanır. Lipid zarfı içermeyen virüsler (HAV) ısıtma işlemi ile saf dışı bırakılır. Bu aşamadan sonra elde edilen PCC flokonlara doldurulup liyofilize edilir (158, 159).

PCC'lerin doz önerisi içinde bulunan FIX'un internasyoel ünite (IU) cinsinden miktarına bağlıdır. 1 IU FIX, 1 ml TDP'da bulunan FIX aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. PCC'nin içerdiği faktörlerin yarı ömrü birbirlerinden farklıdır. En kısa yarı ömrü olan FVII olup 4-6 saat kadardır. FIX 'un yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. FII ve FX'un yarı ömürleri yaklaşık 40-60 saat kadardır (158).

Tablo 2. Dünyada kullanılan PCC'ler

Prothrombex-HT	Baxter, USA
Profilnine	Grifols, USA
Cofact®	Sanquin, Hollanda
<i>Kaskadil</i>	LFB, Fransa
<i>Beriplex-PN</i>	Behring, Almanya
<i>Kcentra</i>	Behring, USA
<i>Octaplex</i>	Octafarma, İsviçre
<i>PPSB-HT</i>	Takeda, Japonya

Ülkemizde kullanılan PCC'ler 4 faktörlü Kaskadil® (LFB, Fransa) ve 4 faktörlü Cofact® (Sanquin, Amsterdam, Hollanda)'dır. Cofact adlı ilacın 250IU ve

500IU'lik flakonları mevcut olup 10 ve 20 ml'lik sulandırıcısı bulunmaktadır ve +4 derecede buzdolabında muhafaza edilip yaklaşık 2-3 yıl raf ömrü mevcuttur. Uygulama için oda ısısında sulandırdıktan sonra en fazla 3 saat içinde hastaya uygulanmalıdır. Günümüzde ülkemizde mevcut olmayıp daha önceki yıllarda Medactin (Edac – Almanya) ve Konyne (Bayer-Almanya) isimli PCC preparatları kullanılmıştır. Dünya üzerinde kullanılan PCC preparatları Tablo 2 'de gösterilmiştir. (160, 161).

PCC'ler FVII'yi içerip içermemesine göre 3 ya da 4 faktörlü ürünler olarak farklı ticari formları vardır. Küçük hacimlerde hızlı replasmana olanak sağlar ve enfeksiyon açısından daha güvenlidirler. K vitamini antagonisti antikoagülanların etkisinin hızlı bir biçimde geri çevrilmesi konusunda kullanım alanları mevcuttur. Konjenital FII eksikliği, konjenital FVII eksikliği, konjenital FIX eksikliği ve konjenital FX eksikliği, kumarin türevlerinin aşırı dozda kullanılmasına bağlı gelişen kanama ve K vitamini bağımlı faktörlerin yetersizliğiyle seyredip, geçici olarak düzeltilmesi gereken karaciğer hastalığı olan durumlarda kullanılır (158, 160, 162).

14.6. Plazmadan elde edilen diğer ürünler

İntravenöz uygulama için kullanılan immünglobulin, viral olarak virülansı azaltılmış, havuzlanmış bir İgG ürünüdür. İV. immünglobulinin belirlenmiş endikasyonları idiyopatik trombositopenik purpura, pediatrik insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu, birincil humoral immün yetmezlik, Guillain-Barre sendromu ve Kawasaki hastalığı veya otoimmün bozukluklar gibi birkaç yeni ve henüz onay alınmamış tedavilerdir. Endikasyonuna göre doz ve uygulama değişir. Yan etkiler özellikle İgA eksikliğinde olan anafilaksi; febril reaksiyonlar; baş ağrısı ve böbrek yetmezliğidir. Bazı hastalar hepatit C ve sitomegalovirüsa karşı geçici pozitif seroloji geliştirirler (163, 164). Albümin, viral olarak inaktive edilmiş, saflaştırılmış, normalde dolaşımdaki proteinin % 50'sini ve plazma onkotik basıncının % 75'ini oluşturan plazma proteindir. Azalmış onkotik basıncı olan hastalardaki albümin transfüzyonu onkotik basıncı artırır, ancak albümin hızla damar dışı alana dağılır. Maliyeti ve kristaloidlere karşı kanıtlanmış etkinliğinin olmaması nedeniyle, hacim resüsitasyonu için albümin kullanılmasının avantajı yoktur (163).

Antitrombin, koagülasyonu inhibe eden bir proteindir. Eksikliği edinsel veya doğumsaldir ve genellikle tedavisi zor tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Antitrombin

replasmanı, antitrombin eksikliğine bağlı trombozda ve girişimler sırasındaki tromboz profilaksisi için endikedir. Bu ürün, antitrombin eksikliği olan hastalarda yeterli heparinizasyonun sağlanmasında zorlukla karşılaşılıyorsa veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan tromboz gözleniyorsa düşünülmelidir. Antikoagülasyona bağlı kanama riskinin kabul edilemeyeceği majör ameliyatların öncesinde veya gebelik durumlarında, antitrombin eksikliği olan kişileri antitrombin konsantresi ile tedavi etmek de makuldür. Şu anda, sepsis, dissemine intravasküler koagülopati ve diğer trombotik hastalıklarda antitrombin tedavisi araştırma altındadır. Doz endikasyona bağlıdır. Kilogram başına 50 ünite antitrombin konsantresi infüzyonu (1 ml havuzlanmış plazmadaki antitrombin miktarı 1 ünite) doğumsal eksikliği olan bireylerde genellikle normal plazma antitrombin düzeyinin yaklaşık %120'sine yükseltir. Seviyesinin % 80'in üzerinde kalmasını sağlamak için plazma antitrombin düzeyi izlenmelidir. Sonraki antitrombin konsantresi uygulamaları 24 saatlik aralarla, başlangıç dozunun %60'ı oranında, antitrombin seviyesini normal sınırlarda tutmak için önerilmektedir (163, 164).

14.7. Kan transfüzyonu komplikasyonları

Tüm transfüzyonların %20'si kadarında çeşitli istenmeyen reaksiyonlar gelişebilir. Bu reaksiyonların çoğu minör olmasına rağmen, bazıları hayatı tehdit edicidir. Kritik hastalarda transfüzyon reaksiyonlarını tanımak zor olabilir. Bu nedenle, transfüzyon sırasında hastanın durumundaki beklenmeyen değişikliklere dikkat edilmelidir. Doğrulanmış veya şüphelenilen herhangi bir transfüzyon reaksiyonunda iki önemli ilk adım hemen transfüzyonu durdurmak ve kan bankası ile irtibata geçmektir. Komplikasyonun ilk bulgusunda mevcut transfüzyonu durdurmak önemli bir basamak olmasına rağmen, uzun bir süre için tüm transfüzyonlardan vazgeçmek, doğrulanmış veya olası transfüzyon reaksiyonunun yönetiminde yapılan yaygın bir hatadır. Tipik olarak, hemolitik reaksiyonlar veya transfüzyona bağlı akut akciğer yaralanması gibi transfüzyon reaksiyonları, tek bir ünite ile tek bir hasta arasındaki spesifik etkileşime bağlıdır. Bir transfüzyon reaksiyonu hastanın durumunu kötüleştirirse bile, klinik olarak transfüzyon endikasyonu olan bir hasta kan ürününe daha fazla ihtiyaç duyacaktır. Transfüzyon reaksiyonunun yönetimindeki ilk basamaklardan birisi yeniden kan grubu bakmak ve çapraz karşılaştırma yapmak için yeni bir örnek almaktır, böylece transfüzyon mümkün olduğunca çabuk olduğu yerden devam edebilir (165, 166).

VII. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması çalışmasıdır.

Araştırmanın protokolü

Bu çalışma 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalarla retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya varfarin (Coumadin) kullanıp INR ölçümü laboratuvarımız maksimum dozu olan 1,2'den yüksek çıkan hastalar, hastane BİZMED sisteminden taranarak dâhil edildi. Buna göre varfarin kullanıp INR değeri 1,2 den yüksek olan 1130 hastanın verisine ulaşıldı. Bunlardan 821 tanesine varfarin kullanımı sonrası gelişen komplikasyonlara ait tedavi verilmedi. Geriye kalan 309 hastaya INR değeri yüksekliği ile ilgili TDP veya PCC tedavisi verildiği saptanıp çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik verileri incelendi. INR yüksekliği olan hastalar tedavi şekillerine göre sınıflara ayrıldı. Buna göre TDP alan grup ve bir PCC olan Cofact® (Sanquin, Amsterdam, Hollanda) alan grup olarak ikiye ayrıldı. Ayrıca bu hastaların kanaması olup olmadıkları belirlendi. Kanaması olan hastaları sıklıklarına göre ayrı başlıklar altında değerlendirip nadir görülenleri diğer grup adı altında toplandı. Hastaları hastaneye yatış yapılıp yapılmadığı ve yatış yapılanları da yattığı servislere göre gruplandırıldı. Hastaları sonuçlanma şekillerine göre; acil servisten şifa ile taburcu olanlar, serviste yatarak tedavi görenler, yoğun bakıma yatırılarak tedavi alanlar, tedavi red verip hastaneden ayrılanlar ve exitus olanlar olarak gruplandırıldı.

Laboratuvarımızda INR testi Amax 200 Amelung cihazı (Trinity Biotech Plc., IDA Business Park, Bray, Co. Wicklow, İrlanda) ile çalışılmaktadır. Bu cihazla çalışılan tahlillerden geliş INR değerleri ile tedavi sonrası INR değerleri gruplar arasında ve kendi içinde kıyaslandı. Hastane BİZMED sistemi üzerinden hastalara verilen tedavi maliyetleri elde edilerek gruplar arasında maliyet uygunluğu açısından kıyaslandı.

Hastaların araştırmaya dâhil edilme kriterleri; 18 yaş üzerindeki INR değeri 1,2 'nin üzeri varfarin kullanan tüm hastalar olarak belirlendi. Bu hastalara TDP veya PCC kullananlar tespit edilip değerlendirmeye alındı. Hastaların araştırmaya dâhil

edilmeme kriterleri; 18 yaş altı hastalar ve varfarin kullanmayan kanama diyatezli hastalar ve varfarin kullanıp INR değeri 1,2 'nin altında olan hastalar olarak belirlendi.

Elde edilen veriler Excel dosyasında sıralandırılıp değerlendirildi. Verilerin analizinde IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma cinsinden yapıldı. Ortalamalar arasındaki farklar bağımsız gruplarda T-testi ve Mann Whitney-U testleri ile hesaplandı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.



VIII. BULGULAR

Hastalara Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Varfarin kullanıp INR değeri yüksekliğine bağlı kanamalı olgulara ait tanımlayıcı bulgular Tablo 3’de görüldüğü gibidir. 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalardan, varfarin kullanarak INR değeri yüksek olup kanaması olan hastaların yaş ortalamasını $68\pm 14,48$, bunların %68,3’ünün yaşı 65 ve üstüdür, %53,7’sin kadındır (Tablo 3). Acile başvuru yapan hastaların 211’inin (%71,5) acilden taburcu edildiği, 63’ünün (%20,4) 3 günden fazla yattığı belirlenmiştir. Tüm hastalardan 26’sı (%8,4) yoğun bakım ünitesine yatarak tedavi görüp taburcu edildiği, 3’ü (%1) acil serviste exitus olduğu belirlenmiştir. Hastaların sıklık bakımından yattığı bölüm incelendiğinde 226 hastanın 40’ı (%12,9) gastroenteroloji servisine yattığı, 27’si (%8,7) yoğun bakım ünitesine yatırıldığı saptanmıştır. Şikâyet grupları açısından hastaların dağılımına bakıldığında en sık grubu 102 kişi (%33) ile kanaması olmayan grup, ikinci sıklıkta 73 kişi (%23,6) ile üst GİS kanamalı hastalar, üçüncü sıklıkta 17 kişi (%5,5) ile alt GİS kanamalı hastalar olduğu, 3 kişinin (%1) serebral kanaması bulunduğu saptanmıştır. Tüm hastalardan 119 ‘u (%38,5) major kanama olarak acil servise başvurmuştur. Hastaların 276’sına (%89,3) TDP, 33’üne (%10,7) PCC verildiği tespit edilmiştir. Hastaların kanamaya bağlı ABY girip girmediğini saptamak için geliş kreatinin ve sonuç kreatinin arasında $>0,5$ den fazla arttığına bakıldığında 45 (%14,6) ABY’ ye girdiği tespit edilmiş, GİS kanamalı hastaların 19’u (%21,1) ABY’ ye girmiştir. Varfarin kullanıp INR değeri yüksekliğine bağlı kanamalı olgulara ait tanımlayıcı bulgular Tablo 4’de görüldüğü gibidir.

Tablo 3. INR değeri yüksekliğine bağlı kanamalı olgulara ait demografik veriler

Özellikler	Min-Max	Ort±SS
Yaş	18-94	68,62±14,28

Özellikler	f	%	
Yaş Grupları	65 ve üstü	211	68,3
	65 yaş altı	98	31,7
Cinsiyet	Kadın	166	53,7
	Erkek	143	46,3

Tablo 4. INR değeri yüksekliğine bağlı kanamalı olgulara ait tanımlayıcı bilgiler

Özellikler	f	%	
Yatış Süresi	1-3gün yatan	25	8,1
	3 günden fazla yatan	63	20,4
	Yatışı Olmayanlar	221	71,5
Sonuçlanma Şeklleri	Acilden Taburcu Edilenler	221	71,5
	Servislere Yatış Yapılanlar	55	17,8
	Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı Yapılanlar	26	8,4
	Tedavi Red Verenler	2	0,6
	Acilde Exitus Olanlar	3	1,0
	Serviste Exitus Olanlar	1	0,3
	Yoğun Bakım Ünitesinde Exitus Olanlar	1	0,3

Yattığı Bölüm	Acil Tıp	226	73,1	
	Yoğun Bakım	27	8,7	
	Gastroenteroloji	40	12,9	
	Genel Cerrahi	7	2,3	
	Kadın Doğum	1	,3	
	Beyin Cerrahi	3	1,0	
	Göğüs Hastalıkları	1	,3	
	Göğüs Cerrahisi	1	,3	
	Nefroloji	3	1,0	
Kanaması Olmayanlar		102	33,0	
Şikâyet Grupları	Serebral Kanaması Olan	3	1,0	
	Üst GİS Kanama	73	23,6	
	Alt GİS Kanama	17	5,5	
	Travma Sonrası Kanama	4	1,3	
	Majör Diğer Major	22	7,1	
	Toplam	119	38,5	
	Minör	Epiktaksis	14	4,5
		Hematüri	34	11,0
		Göz, cilt, vajinal	23	7,4
		Ağız İçi Kanama	7	2,4
Diğer Minör		10	3,2	
Toplam	88	28,5		
K ₁ Vitamini	Verilenler	83	26,9	
	Verilmeyenler	226	73,1	
TDP veya PCC	TDP Verilenler	276	89,3	
Verilme Durumu	PCC Verilenler	33	10,7	

TDP: Taze Donmuş Plazma PCC: Protrombin Kompleks Konsantresi GİS: Gastrointestinal Sistem

Çalışmamızdaki majör kanamalı hastaları terapötik dozdaki INR değerlerine göre oranlandığında en sık %50 ile üst GİS kanama olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Varfarin over doz alımına bağlı kanayan tüm hastalar incelendiğinde %57.45'i majör kanama olduğu saptanmıştır. Majör kanamalı hastaların en çok görüleni kanama %61.34'ü üst GİS kanama olduğu saptanmıştır. Minör kanamalardan da en çok %38.65 ile hematüri görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 5. INR değeri normal olan major kanamalı hastaların değerlendirilmesi

Terapötik Doz		n	%
Major Kanama	Üst GİS Kanama	11	50
	Alt GİS Kanama	4	18,18
	Serebral Kanaması Olan	2	9,09
	Travma Sonrası Kanama	0	0
	Diğer Major	5	22,72

GİS: Gastrointestinal Sistem

Tablo 6. Kanaması olan tüm hastaların majör - minör kanama açısından değerlendirilmesi

Özellikler		n	%	Kendi grubunda %
Majör	Serebral Kanaması Olan	3	1,49	2.52
	Üst GİS Kanama	73	35,22	61.34
	Alt GİS Kanama	17	8,20	14.28
	Travma Sonrası Kanama	4	1,94	3.36
	Diğer Major	22	10,60	18.50
	Toplam	119	57.45	100
Minör	Epiktaksis	14	6,71	15.91
	Hematüri	34	16,41	38.65
	Göz, cilt, vajinal	23	11,14	26.13
	Ağız İçi Kanama	7	3,53	7.95
	Diğer Minör	10	4,77	11.36
	Toplam	88	42.55	100
Toplam		207	100	

GİS: Gastrointestinal Sistem

Varfarine bağlı kanamalarda INR değerinin 5 – 9 ve 9’dan büyük olmasına göre değerlendirildiğinde; INR değeri 5 – 9 olan hastalardaki INR ortlaması 6,63 iken, INR değeri 9 dan büyük olan hastaların INR ortalaması 14,85’dir (Tablo 7).

Tablo 7. Terapötik dozun üzerindeki kanama değerleri

INR Değeri		n	INR Ortalaması
INR 5-9	Tüm hastalar	111	6,73
	Major Kanama	46	6,63
INR >9	Tüm hastalar	120	14,85
	Major Kanama	26	14,52

Acil servise başvurup yatırılan hastalar yatış süresi açısından incelendiğinde yoğun bakım yatış ortalaması 8,71 /gün, servis yatış süresi ortalaması 6,24 /gün olarak belirlenmiştir. Kanama semptomları ile başvuran hastalarda major kanamalı hastaların INR ortalaması 7,04 olup, bu hastalardan üst GİS kanamalı hastaların INR ortalaması 8,08, alt GİS kanamalı hastaların INR ortalaması 6,99, serebral kanamalı hastaların INR ortalaması 3,58 olarak saptanmıştır. Major kanama şikayeti ile acil servise başvuran hastaların yaş ortalaması 67,84 olup, en sık 71 ve üzeri yaş grubunda %46,2 (55 kişi) oranı ile major kanama görüldüğü bulunmuştur. Major kanamaların çoğunda (%76,5) INR değeri beklenildiği gibi terapötik değerin üzerinde bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. INR over doza bağlı kanamalı hastaların değişkenleri

Değişkenler		Min-Max	Ort±SS
Yatış süresi	Yoğun bakım	3-18	8,71±3,13
	Servis	1-26	6,24±5,12
Kanamalarda geliş INR	Minör kanama	1,70-20,00	10,32±5,80
	Majör kanama	1,52-20,00	7,04±4,72
	Serebral kanama	2,82-4,72	3,58±1,00
	Üst GİS kanama	1,98-20,00	8,08±5,08
	Alt GİS	3,03-19,56	6,99±4,37
Majör kanama	Yaş	18-92	67,84±14,69

Değişkenler		f	%
Majör kanamalarda yaş	25 yaş ve altı	2	1,7
	26-40	5	4,2
	41-55	11	9,2
	56-70	46	38,7
	71 ve üzeri	55	46,2
Majör kanama	1,50-1,99	6	5,0
	2,00-3,50 (Terapötik doz)	22	18,5
	3,51 ve üzeri	91	76,5
Minör kanama	1,50-1,99	1	1,1
	2,00-3,50 (Terapötik doz)	4	4,5
	3,51 ve üzeri	83	94,3

TDP:Taze Donmuş Plazma GİS:Gastrointestinal Sistem

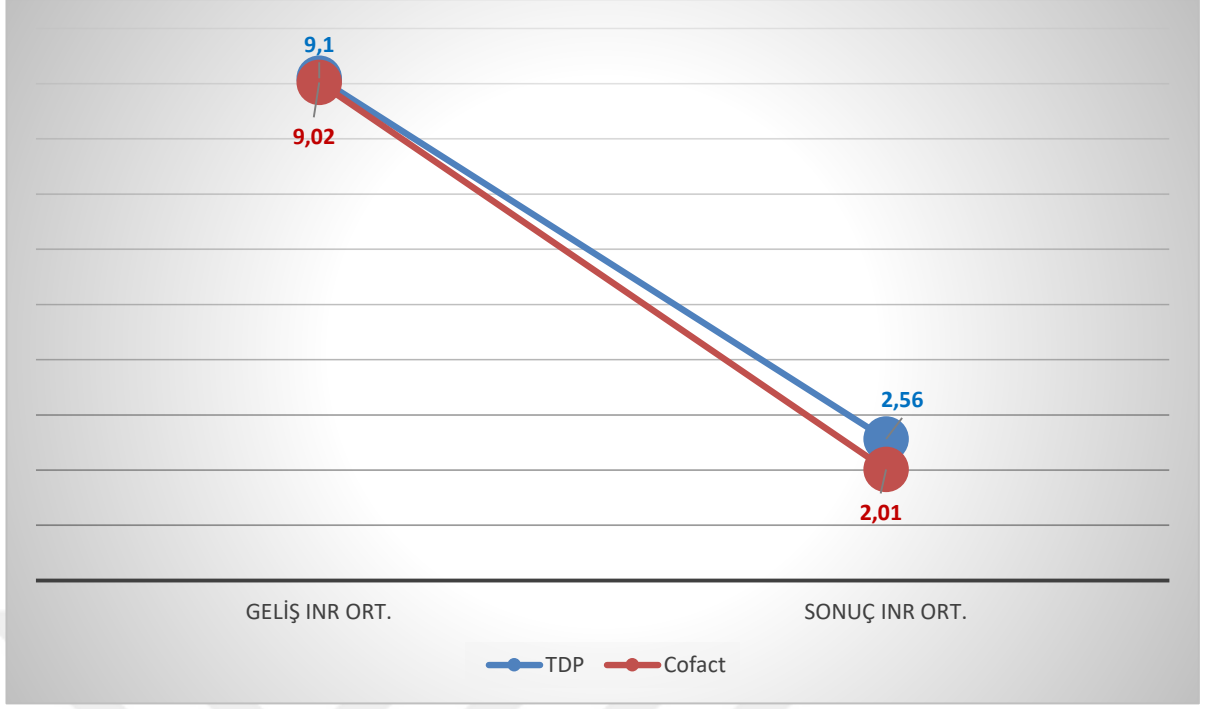
Hastaların Geliş ve Sonuç INR Değerleri

Hastaların geliş ve sonuç INR ortalamaları Tablo 9'de görüldüğü gibidir. TDP verilen hastaların geliş INR ortalaması $9,10 \pm 5,60$, sonuç INR ortalaması $2,56 \pm 0,79$ olarak bulunmuş olup; PCC verilen hastaların ise geliş INR ortalaması $9,02 \pm 5,73$, sonuç INR ortalaması $2,01 \pm 0,74$ olarak belirlenmiştir (Şekil 7).

Tablo 9. Geliş ve Sonuç INR Minimum, Maksimum, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

INR		N	Min	Max	Ort±SS
TDP	Geliş	276	1,52	20,00	$9,10 \pm 5,50$
	Sonuç	276	1,15	5,20	$2,56 \pm 0,79$
PCC	Geliş	33	2,31	20,00	$9,02 \pm 5,73$
	Sonuç	33	1,24	4,51	$2,01 \pm 0,74$

TDP:Taze Donmuş Plazma PCC: Protrombin Kompleks Konsantresi



Şekil 7. TDP ve PCC nin Geliş INR ve Sonuç INR Karşılaştırma grafiği

TDP:Taze Donmuş Plazma PCC: Protrombin Kompleks Konsantresi

Çalışmaya katılıp INR değerini düşürmek amacıyla tedavi verilen tüm hastaların TDP ve PCC kullanım sayısı, yüzde ve maliyet verileri Tablo 10’de görülmektedir. TDP kullanım miktarının hasta başına minimum 1 olduğu, maksimum 6 olduğu saptanmış olup, toplamda ise 736 adet TDP kullanıldığı bulunmuştur. TDP birim ücreti 76 TL olup, TDP kullanılan tüm hastaların maliyeti toplamda 55,936 TL olduğu hesaplanmıştır. Uygunsuz TDP kullanımı toplamda 243 adet olup buna bağlı oluşan maliyet çıkarıldığında varfarine bağlı kanama gelişen hastalara verilen TDP maliyeti 37,468 TL olarak hesaplanmıştır. PCC kullanım miktarının da hasta başına minimum 1 olduğu, maksimum 6 olduğu saptanmış olup, toplamda ise 82 adet PCC kullanıldığı tespit edilmiştir. PCC’nin birim ücreti 2017 Aralık ayı birim fiyatı 495 TL olup kullanılan tüm hastaların maliyeti toplamda 40.590 TL olduğu hesaplanmıştır. PCC hastanemizde 6 hastaya minör kanamada kullanılmıştır (Tablo 12).

Tablo 10. TDP ve PCC kullanım sayısı, yüzdesi ve maliyeti

TDP kullanım miktarı	Hasta sayısı	Toplam adet	Yüzde	Maliyet
1 adet	43	43	15,6	3,268 TL
2 adet	131	262	47,5	19,912 TL
3 adet	37	111	13,4	8,436 TL
4 adet	33	132	12,0	10,032 TL
5 adet	4	20	1,4	1,520 TL
6 adet	28	168	10,1	12,768 TL
Toplam	276	736	100	55,936 TL

PCC Kullanım Miktarı	Hasta sayısı	Toplam adet	Yüzde	Maliyet
1	14	14	42,4	6.930
2	5	10	15,2	4.950
3	5	15	15,2	7.425
4	5	20	15,2	9.900
5	1	5	3,0	2.475
6	3	18	9,1	8.910
Toplam	33	82	100,0	40.590

TDP:Taze Donmuş Plazma

Kanaması Olmayan Hastalarda TDP Kullanım Uygunsuzluğu

Kanaması olmayıp INR over doz olan hastalarda TDP kullanımına dair veriler Tablo 11’de görüldüğü gibidir. Tüm hastalar incelendiğinde %33,01’ünün kanaması olmadığı belirlenmiştir. TDP kullanım miktarının hasta başına minimum 1 olduğu, maksimum 6 olduğu saptanmış olup, toplamda ise 243 adet TDP kullanıldığı bulunmuştur. TDP birim ücreti 2017 yılı Aralık ayı fiyatıyla 76 TL olup, uygunsuz TDP kullanımının toplamda 18,468 TL maliyeti olduğu hesaplanmıştır.

Tablo 11. Kanaması Olmayan INR Over Doz Olan Hastalarda TDP kullanımı (Gereksiz TDP Kullanımı)

	Hasta Sayısı	Yüzde
Kanaması olmayanlar	102	33,01
Kanamalı hastalar	207	66,99

Kanaması Olmayan Hastalarda TDP	Hasta Sayısı	TDP sayısı	Yüzde	Maliyet
1 adet	18	18	17,6	1,368
2 adet	57	114	55,9	8,664
3 adet	12	36	11,8	2,736
4 adet	7	28	6,9	2,128
5 adet	1	5	1,0	380
6 adet	7	42	6,9	3,192
Toplam	102	243	100	18,468

TDP: Taze Donmuş Plazma

Major kanamalı hastalarda PCC veya TDP alan hastaların geliş INR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Z:-1,580, p:;114). Ayrıca, PCC ve TDP alan majör kanamalı hastaların sonuç INR ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark olduğu, geliş INR-sonuç INR farklarının ortalamaları arasındaki ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu belirlenmiştir (Z:-2,665, p:;008; Z:-2,065, p:;039) (Tablo 12).

**Tablo 12. Major Kanamalı Hastalarda TDP ve PCC Kullanan Gruplarda Geliş
INR, Sonuç INR ve Geliş-Sonuç INR Fark Değerlerinin Fark Test**

Major Kanamalı Hastalar	N	Geliş INR Ort	Sıra Ort (Mean Rank)	Sıra Top (Sum of Runk)	Z	U	p
PCC	27	8,67±5,51	69,22	1869,00	-1,580	993,000	,114
TDP	92	6,56±4,39	57,29	5271,00			
		Sonuç INR Ort					
PCC	27	2,03±,78	44,44	1200,00	-2,665	822,000	,008**
TDP	92	2,40±,77	64,57	5940,00			
		Geliş- Sonuç INR fark					
PCC	27	6,64±5,62	72,06	1945,50	-2,065	916,500	,039*
TDP	92	4,16±4,29	56,46	5194,50			

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

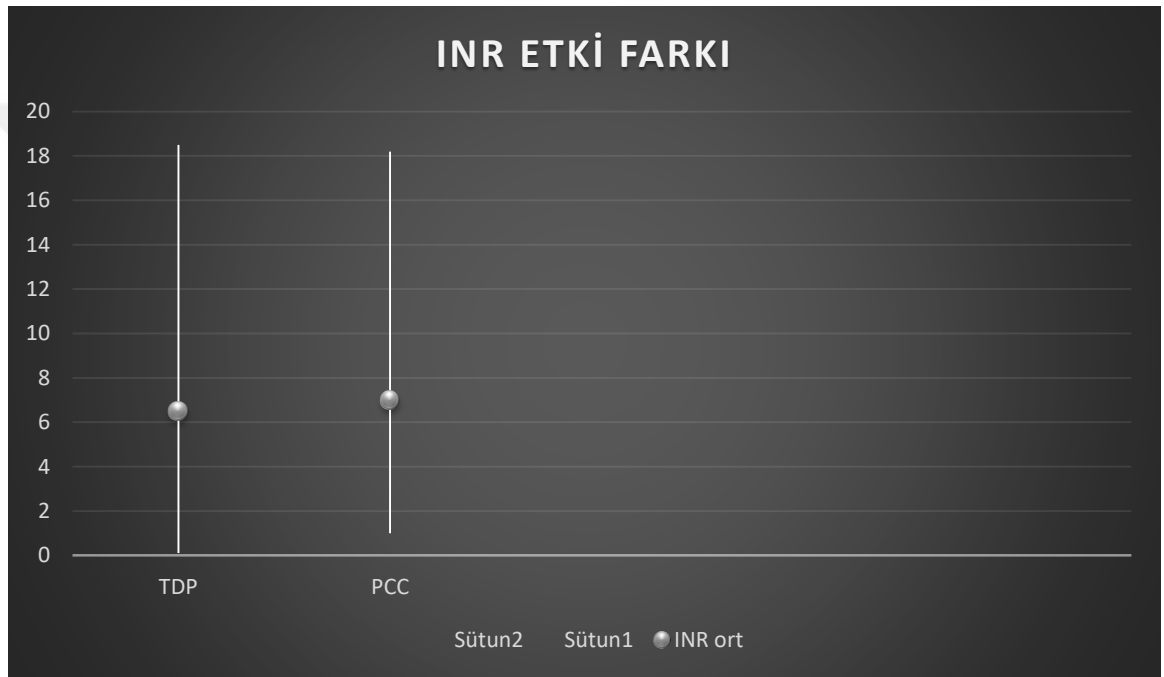
Tablo 13’da görüldüğü gibi, TDP alan hastaların geliş INR değeri ve sonuç INR değeri arasındaki farkın 1,01 ile 18,49 arasında değiştiği, geliş INR ve sonuç INR değerleri fark ortalamalarının 6,53±5,37 olduğu; PCC alan hastalarda ise geliş INR ve sonuç INR değerleri arasındaki farkın 1,00-18,20 arasında değiştiği, geliş INR ve sonuç INR değerleri arasındaki farkın ortalama skorunun 7,00±5,82 olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hastaların TDP ve PCC alma durumuna göre geliş ve sonuç INR değerleri arasındaki farkın ortalama skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (t:, 470, p:,638).

Tablo 13. TDP ve PCC alan grupların geliş INR ve sonuç INR farkları arasında fark testi (T-test) sonuçları

	n	Min-max	Ort±SS	T test	p
TDP verilenler	276	1,01-18,49	6,53±5,37	,470	,638
PCC verilenler	33	1,00-18,20	7,00±5,82		

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

TDP: Taze Donmuş Plazma



Şekil 8. TDP ve PCC alan grupların INR değeri düşüş miktarı

IX.TARTIŞMA

Varfarin tedavisi alan hastalarda FII, FVII, FIX ve FX seviyesinde azalma ile INR değerinin yükselmesi beklenen bir durumdur. Etkin bir tedavi sunduğu için yaygın olarak kullanılan bu ilaç, hayatı tehdit eden kanamalarla yakından ilişkilidir (167). Antikoagulan etkinin oluşturabileceği komplikasyonları bertaraf edebilmek için klinik olarak kontrolünün sıkı tutulması dar bir terapötik pencereye sahip olduğundan önemlidir. Kullandığımız ürünler TDP, PCC, vitamin K ve bazı rekombinant faktörlerdir.

Varfarin ve asenokumarol için spesifik antidotu K vitamini dir. K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini yeniden üretmek için hepatic seviyede etki eder. İntravenöz olarak uygulanan K vitamini, oral yoldan verilenden daha hızlı bir aktivite başlangıcına (<2 saat) sahip olsa bile, maksimum terapötik etkiyi sağlamak için birkaç saate ihtiyaç duyar. Ayrıca, intravenöz olarak enjekte edilen K vitamini, anafilaktik reaksiyon riskiyle ilişkilidir. Bu nedenle yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanmalıdır. Vitamin K Antagonistleri (VKA) ile tedavi edilen kanamalı hastalara müdahale için en uygun yaklaşım; hastanın başlangıçtaki INR değerine ek olarak klinik değerlendirmesi de (kanama varlığı, acil cerrahi ihtiyacı, vb.) göz önünde bulundurulmalıdır. Esas olarak, VKA'lar ile tedavi edilip kanama tehlikesi olan vakalarda, K vitamini tek başına geri dönüş ajanı olarak kullanılamaz ve acil durumda, PCC'ler gibi daha hızlı etkiyen geri dönüş ajanları ile birlikte kullanılmalıdır (168).

Preparatları insan plazmasından oluşmuş olan PCC; FII, FVII, FIX ve FX bileşenlerini içerip aynı zamanda antikoagulan tedavide etkinliği kanıtlanmış bir şekilde kullanılır. Yapılan çalışmalar PCC' nin bizlere sadece etkin değil aynı zamanda güvenli bir tedavi seçeneği sunduğunu göstermektedir (169, 170). Terapötik aşırı antikoagülasyonu ters çevirmenin en sık kullanılan yollarından biride TDP kullanımınıdır. Bu uygulama çoğunlukla kanamayı kontrol eder ve kısa süreler için güvenlidir (149).

Yapılan çalışmalarda ilaç etkinliği dışında hastaların çoğunun yaşlı popülasyon olması nedeniyle içinde bulunduğu durum ve komorbid hastalıklarda önemlidir(171). Acil servise başvuran varfarin kullanan ve INR değerleri yüksek bulunan hastaların daha çok ileri yaşta olduğu dikkati çekmiştir. Sarode R ve arkadaşlarının yaptığı

benzer çalışmada yaş ortalaması 68 bulunmuştur (172). Retrospektif olarak bildirilen başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 76 yıldır (173). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise yaş ortalaması 68 olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar varfarin tedavisinin daha çok kronik hastalıklara sahip olan, yaşlı nüfusta kullanıldığını göstermektedir.

Cinsiyet farklılıkları açısından bakıldığında çalışmamıza kabul edilen 309 hastanın %53,7'sinin kadın olduğu saptanmıştır. Keren ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kadın hastaların oranını % 56 oranında bulmuşlardır (174). Kadın cinsiyetin bir nebze olsa önde görünmesinin en önemli sebebi atrial fibrilasyon görülme sıklığının kadınlar da fazla olmasına bağlanabilir (175). Diğer yandan bazı ilaçların yan etkilerini cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Sitokrom p450 enzimlerinin yaptığı oksidasyonda meydana gelen azalma erkeklerde kadınlardan daha fazla olur. Bu yüzden kadınların bazı ilaçlara karşı daha duyarlı olduğu söylenebilir (176). Varfarinin kanama komplikasyonu konusunda cinsiyetin yeri tartışmalıdır. Erkek veya kadın üstünlüğünün varlığı veya cinsiyetin önemi olmadığını vurgulayan çalışmalar da bildirilmiştir (177).

Varfarine bağlı majör kanaması olan hasta oranımız % 38,5 ve ölüm oranı %1,6 idi. Bu oran Landefeld ve arkadaşlarının (178) yaptığı çalışmada major kanamalı hasta oranı % 12, ölüm oranı ise %2'dir. Major kanama oranları benzemezken, ölüm oranları benzer şekildedir.

Bir çalışmada, varfarin ile antikoagüle edilen hastalardan şikâyetleri değerlendirildiğinde en sık etkilenen sistemin GİS (%38,5) olduğu saptanmıştır (179). Sayhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastaların %16,9'u en fazla GİS kanama ile başvurmuş (180). Beyth RJ ve arkadaşları varfarin kullanan majör kanamalı 65 yaş üstü 325 hastayı 6 ay boyunca takip etmişler. Hastaları ikiye ayırarak bir gruba eğitim vermişler. Majör kanamalar eğitimsiz grupta daha fazla görülmüş (kümülatif insidans,% 12'ye karşılık% 5.6; $P = 0.0498$, log-rank testi). Her iki grupta da en sık kanama yeri gastrointestinal sistem olmuş. (181) Bizim çalışmamızda da en fazla majör kanama % 29,1 ile GİS kanamalarıdır.

Yapmış olduğumuz çalışmada TDP verilen hastaların INR değişimi ile PCC verilen hastaların INR değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p<.05$). Ancak majör kanamalarda kıyaslama yapıldığında PCC'de istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=,039). Bununla birlikte TDP' nin üç faktör PCC ile intrakraniyal hemorajinin semptom ve bulgularını değerlendirirken karşılaştığı klinik çalışmalar, PCC alan hastalarda daha az kanamaya yol açtığını göstermiştir (182). Bir başka çalışmada yine PCC alan hastalarla TDP alan hastalar kıyaslandığında INR daha kısa sürede düzelmiştir (183). Bu da sonuçta INR değerini hedeflenen değere her iki yöntemde etkin bir şekilde getirmesine rağmen acil durumlar için doğru seçeneğin PCC olduğunu göstermektedir.

Varfarine bağlı kanama gelişen bir hastaya optimal yaklaşım, INR yükselmesinin derecesine, klinik olarak anlamlı kanamanın varlığına ve antikoagülasyon için altta yatan trombotik risk / endikasyona bağlıdır (144). Genel bir kural olarak, ciddi ya da yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalar, varfarinin etkisini hızlı, tam tersine çevrilmesini gerektirirken; kanaması olmayan ya da minör kanaması olanlar hastalar özellikle tromboz riski yüksekse, sadece varfarin kesilerek takip edilebilir. Maalesef sadece INR yüksekliği nedeniyle hastaların %35,3'üne kanaması olmadığı halde gereksiz TDP uygulandığı saptanmıştır. Klinik rehberler şu anda K vitamini antagonisti ile ilişkili major hemoraj için TDP yerine PCC'yi önermektedir (168).

Literatür INR düzeyinin 5 e kadar tehlikeli bulunmadığı ancak 5-9 arasında kanama varlığının önem kazandığı ve 9'dan sonra da kanama riskinin çok arttığı vurgulanmaktadır (184). Bizim çalışmamızda ise majör kanamalara bakıldığında INR değeri 5 – 9 arasında olan 46 hasta bulunmaktadır. INR değeri 9'dan fazla olanlara bakıldığında ise 26 hasta olup daha az sayıda saptandığı görülmüştür.

Kanama riski en çok oranda tedavinin başlangıç aşamasında ortaya çıkar. Randomize çalışmalarda kanama oranları yıl başına kişi sayısı yüzde 1 ila 3 arasındadır. Çalışmaların çoğu zaman iyi merkezlerde yapılmış olması nedeniyle gerçek kanama oranları bildirilenlerden daha yüksek olabilir. Hastaların büyük çoğunluğu için en tehlikeli kanama, ölümcül olabilen veya kalıcı nörolojik defisitlere yol açabilen intraserebral hemorajidir (185).

Ciddi veya hayatı tehdit eden kanamalarda ilk olarak varfarin alımı durdurulur. Daha sonra yavaş intravenöz infüzyon ile K vitamini uygulanmalıdır. Ağır ve belirgin kanaması olup varfarin alan çoğu hasta için K vitamini, laboratuvar testleri veya görüntüleme çalışmaları beklenmeden uygulanabilir. Çünkü K vitamini ile

ilişkili riskler düşüktür ve eğer hastaya antikoagülasyonun yeniden başlatılmasını gerektiriyorsa, heparin gibi başka bir ajan varfarin yerine kullanılabilir. INR yükselmişse, K vitamini 12 saatlik aralıklarla tekrarlanabilir. Ciddi kanaması olan ve INR > 2 olan hastalar için hızlı bir şekilde 3 faktörlü bir PCC ve / veya TDP yerine aktive edilmemiş 4 faktörlü bir PCC kullanılması önerilmiştir (144).

Varfarin etkisinin geri döndürülme maliyeti, hayatı tehdit eden intrakraniyal, gastrointestinal veya retroperitoneal kanama sonrası bir hastayı tedavi için toplam maliyetin % 15'i olarak tahmin edilmiştir. PCC ile kazanılan yaşam yılı başına maliyetin, hemoraji tipine (yani, intrakraniyal, gastrointestinal veya retroperitoneal) bağlı olarak 1000 £ ila 2000 £ arasında değişeceği tahmin edilmektedir. PCC ile kazanılan kalite ayarlı yaşam yılı başına maliyet, hemoraji tipine bağlı olarak 3000 £ veya daha az olarak tahmin edilmiştir. PCC, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi'nin bakış açısıyla, bu model analizinde, varfarinin etkisinin acil olarak tersine çevrilmesi için TDP' den daha uygun maliyetli bir tedavi olarak görüldü (186). Bizim çalışmamızda ise TDP kullanım miktarı 736 adet olup toplam maliyeti 55,936 TL olduğu hesaplanmıştır. PCC kullanım miktarı ise 82 adet olup tüm hastaların maliyeti toplamda 40.590 TL olduğu hesaplanmıştır. Bu da varfarinin etkisini hızlıca tersine çevrilmek için TDP' nin PCC' den daha ekonomik olduğu görüldü.

Yatış durumları incelendiğinde %28,5 hastanın yatırılarak tedavi edildiği görüldü. Hastaneye yatırılan bu hastalardan 3 günden fazla yatan %20,4'tür. Geriye kalan %8,1 hasta ise 3 günden daha kısa süre yatmış. Kimmel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GİS kanama sebebiyle hastaneye yatırılan hastaların oranı %5 olarak verilmiş gün sayısı belirtilmemiştir (187). Acar ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada hastaların hastanede ortalama yatış süresini 3,28 gün olarak bulmuşlardır (188).

Doz aşımına bağlı hayatı tehdit edici kanamalar nisbeten düşük olarak seyretmekte ve tedavisinde öncelikle varfarini kesmek ve/veya acilde transfüzyon yapılarak kontrol edilmesi yatış oranlarının düşük olmasıyla sonuçlanmıştır. Bazı araştırmalarda hastane maliyetlerini daha fazla arttırmamak için bu durumda bulunan hastaların tedavisinin acil servisler vasıtasıyla yapıp gerekli kontrollere çağrılmasını önermektedir (189). Bu yöntem genel olarak hastanemizde de uygulanmaktadır.

X. SONUÇ

Varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği olan hastaların demografik verilerine bakıldığında çoğunluğun yaşı hastalardan oluştuğunu gördük. Tedavi edilen hastaların çoğunluğunun acil servisten taburcu edildiğini ve kanamalara bağlı mortalite oranlarının oldukça düşük (%1,6) olduğunu bulduk. Morbidite açısından bakıldığında serviste 3 günden fazla yatanların tüm hastaların beşte biri kadar oranda olduğu saptanmıştır. Major kanamalarda INR değeri düşüşü PCC kullanılanlarda TDP'ye göre anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Bu da majör kanamalarda PCC'nin daha etkin olabileceğini göstermektedir. Ancak minör kanamalarda TDP'nin de aynı etkinlikte olduğunu gördük. Maliyet açısından bakıldığında TDP kullanılan hasta sayısının PCC kullanılan hastalara oranın yaklaşık 9 katı olduğunu ancak harcanan miktarın 1,37 katı olduğunu gördük. Bu durum TDP'nin daha ekonomik olduğunu gösterdi, ancak fayda zarar oranı değerlendirildiğinde majör kanamalarda PCC'nin kullanılması önerisini değiştirmeyebilir.

XI. KAYNAKLAR

1. Altunbas G, Ercan S, Davutoglu V, Al BJJöAEM. Overview of Warfarin Treatment and Answers to Questions/Varfarin Tedavisine Genel Bakis ve Sorulara Cevaplar. 2013;12(1):38.
2. Brekelmans MP, Van Ginkel K, Daams JG, Hutten BA, Middeldorp S, Coppens MJJot, et al. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. 2017;44(1):118-29.
3. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PJVs. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. 2010;99(3):251-60.
4. Gage B, Eby C, Johnson J, Deych E, Rieder M, Ridker P, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. 2008;84(3):326-31.
5. Carlquist JF, Horne BD, Mower C, Park J, Huntinghouse J, McKinney JT, et al. An evaluation of nine genetic variants related to metabolism and mechanism of action of warfarin as applied to stable dose prediction. 2010;30(3):358-64.
6. Tanaka KA, Key NS, Levy JHJA, Analgesia. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. 2009;108(5):1433-46.
7. Mackman N, Tilley RE, Key NSJA, thrombosis, biology v. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. 2007;27(8):1687-93.
8. Erlich J, Parry GC, Fearn C, Muller M, Carmeliet P, Luther T, et al. Tissue factor is required for uterine hemostasis and maintenance of the placental labyrinth during gestation. 1999;96(14):8138-43.
9. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann CJJoT, et al. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. 1998;44(5):846-54.
10. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe III DM, Hoffman MJJoT, Surgery AC. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. 2004;56(6):1221-8.
11. Yakovlev S, Makogonenko E, Kurochkina N, Nieuwenhuizen W, Ingham K, Medved LJB. Conversion of fibrinogen to fibrin: mechanism of exposure of tPA-and plasminogen-binding sites. 2000;39(51):15730-41.
12. Doolittle RFJeL. Fibrinogen and fibrin. 2001.
13. Putnam F. The Plasma Proteins V3: Structure, Function, and Genetic Control: Elsevier; 2012.
14. Mizuno H, Fujimoto Z, Koizumi M, Kano H, Atoda H, Morita TJNsb. Structure of coagulation factors IX/X-binding protein, a heterodimer of C-type lectin domains. 1997;4(6):438-41.
15. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. 2007;104(15):6388-93.

16. van't Veer C, Mann KGJJoBC. Regulation of tissue factor initiated thrombin generation by the stoichiometric inhibitors tissue factor pathway inhibitor, antithrombin-III, and heparin cofactor-II. 1997;272(7):4367-77.
17. Eisenberg PR, Sobel BE, Jaffe ASJJotACoC. Activation of prothrombin accompanying thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. 1992;19(5):1065-9.
18. Riewald M, Ruf WJPotNAoS. Mechanistic coupling of protease signaling and initiation of coagulation by tissue factor. 2001;98(14):7742-7.
19. Mann K, Veer van't C, Cawthern K, Butenas SJBc, haemostasis faiji, thrombosis. The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. 1998;9:S3-7.
20. Van Meijer M, Pannekoek HJF. Structure of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis: an update. 1995;9(5):263-76.
21. Kluft C, Verheijen JF. Leiden fibrinolysis working party: blood collection and handling procedures for assessment of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). 1990;4:155-61.
22. Blinc A, Božič M, Stegnar MJTr. Methyl-methacrylate bone cement surface does not promote platelet aggregation or plasma coagulation in vitro. 2004;114(3):179-84.
23. Wilder DM, Reid TJ, Bakaltcheva IBJTr. Hypertonic resuscitation and blood coagulation: in vitro comparison of several hypertonic solutions for their action on platelets and plasma coagulation. 2002;107(5):255-61.
24. Esmon CTJJoEM. New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins. 2002;196(5):561-4.
25. Fisher N, Wilde J, Roper J, Elias EJG. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? 2000;46(4):534-9.
26. Theuwissen E, Smit E, Vermeer CJain. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. 2012;3(2):166-73.
27. DeZee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'Malley PGJAoim. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. 2006;166(4):391-7.
28. Mann K, Nesheim M, Church W, Haley P, Krishnaswamy SJB. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. 1990;76(1):1-16.
29. Cornelissen E, Kollee L, De Abreu R, Van Baal J, Motohara K, Verbruggen B, et al. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast fed infants. 1992;67(10):1250-4.
30. Greer FRJEhd. Vitamin K the basics—What's new? 2010;86(1):43-7.
31. Lane PA, Hathaway WEJTJop. Vitamin K in infancy. 1985;106(3):351-9.
32. McCann JC, Ames BNJTAjocn. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging?-. 2009;90(4):889-907.
33. Hayes A, Hennessy Á, Walton J, McNulty BA, Lucey AJ, Kiely M, et al. Phylloquinone Intakes and Food Sources and Vitamin K Status in a Nationally Representative Sample of Irish Adults-. 2016;146(11):2274-80.

34. Koneru P, Mallipeddi SM, Sterling JE. Phytonadione compositions and related methods. US Patent App. 15/054,797; 2018.
35. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AMJJocd. Vitamin K and bone health. 2013;16(4):409-13.
36. Aziz F, Patil PJTIJoP. Role of prophylactic Vitamin K in preventing antibiotic induced hypoprothrombinemia. 2015;82(4):363-7.
37. Lima MA, Rudd TR, de Farias EH, Ebner LF, Gesteira TF, de Souza LM, et al. A new approach for heparin standardization: combination of scanning UV spectroscopy, nuclear magnetic resonance and principal component analysis. 2011;6(1):e15970.
38. Greinacher A, Ittermann T, Bagemühl J, Althaus K, Fürll B, Selleng S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: towards standardization of platelet factor 4/heparin antigen tests. 2010;8(9):2025-31.
39. Gori AM, Attanasio M, Gazzini A, Rossi L, Lucarini L, Miletta S, et al. Cytokine gene expression and production by human LPS-stimulated mononuclear cells are inhibited by sulfated heparin-like semi-synthetic derivatives. 2004;2(9):1657-62.
40. Presta M, Leali D, Stabile H, Ronca R, Camozzi M, Coco L, et al. Heparin derivatives as angiogenesis inhibitors. 2003;9(7):553.
41. Baglin T, Barrowcliffe T, Cohen A, Greaves M, haematology BCfSiHJBjo. Guidelines on the use and monitoring of heparin. 2006;133(1):19-34.
42. Fisher J, Russell JA, Bentzer P, Parsons D, Secchia S, Mörgelin M, et al. Heparin-binding protein (HBP): a causative marker and potential target for heparin treatment of human sepsis-induced acute kidney injury. 2017;48(3):313-20.
43. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JWJAOim. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. 2004;140(3):175-83.
44. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. Am Heart Assoc; 2001.
45. Spiess BDJTAots. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. 2008;85(6):2153-60.
46. Koster A, Fischer T, Gruendel M, Mappes A, Kuebler WM, Bauer M, et al. Management of heparin resistance during cardiopulmonary bypass: the effect of five different anticoagulation strategies on hemostatic activation. 2003;17(2):171-5.
47. Hirsh J, Raschke RJC. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. 2004;126(3):188S-203S.
48. Medicine FOtASiAISIJNEJo. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. 2006;354(14):1464-76.
49. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. 2006;295(13):1519-30.

50. Luporsi P, Chopard R, Janin S, Racadot E, Bernard Y, Ecartot F, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in 8 patients with ongoing life-threatening bleeding treated with fondaparinux: Pharmacology. 2011;13(2):93-8.
51. Eikelboom J, Quinlan D, O'donnell MJJoVS. Major Bleeding, Mortality, and Efficacy of Fondaparinux in Venous Thromboembolism Prevention Trials. 2010;51(6):1585.
52. Bakchoul T, Greinacher A, Warkentin TEJT, haemostasis. Heparin-induced thrombocytopenia in 2017 and beyond. 2016;115(05):781-2.
53. Arepally GM, Ortel TLJNEJoM. Heparin-induced thrombocytopenia. 2006;355(8):809-17.
54. Bircher A, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DJA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. 2006;61(12):1432-40.
55. Kelton JG, Arnold DM, Bates SMJNEJoM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. 2013;368(8):737-44.
56. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. 2006;355(21):2203-16.
57. Lewis BE, Matthai Jr WH, Cohen M, Moses JW, Hursting MJ, Leya FJC, et al. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. 2002;57(2):177-84.
58. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. 2014;383(9921):955-62.
59. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. 2009;151(5):297-305.
60. Gan GG, Teh A, Goh KY, Chong HT, Pang KWJijoh. Racial background is a determinant factor in the maintenance dosage of warfarin. 2003;78(1):84-6.
61. Limdi NA, Brown TM, Yan Q, Thigpen JL, Shendre A, Liu N, et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. 2015:blood-2015-02-627042.
62. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom MJS. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. 2011;42(9):2431-5.
63. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart EJJot, thrombolysis. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. 2011;31(3):326-43.
64. Juurlink DNJCM AJ. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. 2007;177(4):369-71.
65. Engelsen J, Nielsen J, Hansen KJUfl. Effect of Coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. 2003;165(18):1868-71.
66. Konishi H, Eguchi Y, Fujii M, Saotome T, Sasaki T, Takahashi K, et al. Unusual hypersensitivity to warfarin in a critically ill patient. 2004;29(5):485-90.

67. Kristensen SRJB. Warfarin treatment of a patient with coagulation factor IX propeptide mutation causing warfarin hypersensitivity. 2002;100(7):2676-.
68. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYJTajom. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. 2014;127(7):650-6. e5.
69. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. 2015;350:h1857.
70. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. 2014;63(20):2141-7.
71. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, Kumar AJBDRPAC, Teratology M. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. 2016;106(2):142-7.
72. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, Polychronidis AJAod. Warfarin-induced skin necrosis. 2014;26(1):96-8.
73. Piatkov I, Rochester C, Jones T, Boyages SJT. Warfarin Toxicity and Individual Variability—Clinical Case. 2010;2(11):2584-92.
74. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. 2009;361(12):1139-51.
75. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. 2009;361(24):2342-52.
76. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. 2010;104(06):1116-27.
77. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. 2010;376(9745):975-83.
78. Baglin TJBjoh. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. 2013;163(2):160-7.
79. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. 2015;386(9994):680-90.
80. Hellwig T, Gulseth MJAoP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? 2013;47(11):1478-87.
81. Samama MMJTr. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. 2011;127(6):497-504.

82. Committee ES, journal RAsiJAh. Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. 2010;159(3):340-7. e1.
83. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. 2015;385(9984):2288-95.
84. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJJAjoc. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. 2012;110(3):453-60.
85. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. 2015;114(04):719-27.
86. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa J-F, Dishy V, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. 2015;131(1):82-90.
87. Liu SHK, Chen L, Leung SK, Leung WKJGE. Mo1133 PROSPECTIVE EVALUATION OF 30-DAY BLEEDING AND THROMBOEMBOLIC RISKS IN PATIENTS UNDERGOING COLONOSCOPY WHILE TAKING WARFARIN OR NOVEL ANTICOAGULANTS. 2018;87(6):AB412-AB3.
88. Biggs E, Allan V, Vermes SJJotACoC. NOACS VERSUS WARFARIN USE IN THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS. 2017;69(11 Supplement):345.
89. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas SJT, haemostasis. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. 2012;108(05):876-86.
90. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Larsen TB, Lip GJJotACoC. Effectiveness and safety of noac versus warfarin in atrial fibrillation patients with hemorrhagic stroke. 2018;71(11):A502.
91. Anticoagulants OJTH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. 2014;111:781-2.
92. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. 2015;17(10):1467-507.
93. Dentali F, Sironi AP, Gianni M, Orlandini F, Guasti L, Grandi AM, et al., editors. Gender difference in efficacy and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation or venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2015: Thieme Medical Publishers.
94. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). 2018.

95. Stöllberger C, Finsterer JJE. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. 2016;126:98-101.
96. Linnebur SA, Hanlon JTJJ. Drug Interactions With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. 2018;319(8):828-9.
97. Rogers KC, Shelton MP, Finks SWJCir. Reversal agents for direct oral anticoagulants. 2016;24(6):310-5.
98. Tang C, Ghevondian A, Ward CJP. Gastrointestinal bleeding on NOACS—Impact of reversal agents. 2016;48:S35.
99. Levy JH, Douketis J, Weitz IJNRC. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. 2018;15(5):273.
100. Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. 2017;377(5):431-41.
101. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. 2015;114(05):943-51.
102. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. 2015;373(25):2413-24.
103. Connolly SJ, Milling Jr TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. 2016;375(12):1131-41.
104. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. 2017;117(02):238-45.
105. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJJVh, management r. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. 2016;12:35.
106. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno WJT, haemostasis. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. 2010;103(02):271-6.
107. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. 2012;379(9834):2364-72.
108. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams Jr HPJS. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. 2009;40(8):2945-8.
109. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman SJC. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. 2004;126(3):287S-310S.
110. Kidwell CS, Latour L, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Duckwiler G, et al. Thrombolytic toxicity: blood brain barrier disruption in human ischemic stroke. 2008;25(4):338-43.

111. Martin K, Knorr J, Breuer T, Gertler R, MacGuill M, Lange R, et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid. 2011;25(1):20-5.
112. Meybohm P, Herrmann E, Nierhoff J, Zacharowski KJPo. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid—a meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. 2013;8(3):e58009.
113. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SAJTJoCP. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. 2010;50(2):126-42.
114. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Elsevier; 2009.
115. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. 2008;300(18):2134-41.
116. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. 2008;359(12):1238-51.
117. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJJotACoC. Clopidogrel–drug interactions. 2011;57(11):1251-63.
118. Medicine CiUAAtPRETIJNEJo. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. 2001;345(7):494-502.
119. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. 2013;381(9872):1107-15.
120. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. 2010;170(16):1433-41.
121. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. 2009;301(9):937-44.
122. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. 2009;373(9665):723-31.
123. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. 2007;153(1):66. e9-. e16.
124. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with

drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. 2013;61(20):2060-6.

125. Spiel AO, Derhaschnig U, Schwameis M, Bartko J, Siller-Matula JM, Jilma BJCS. Effects of prasugrel on platelet inhibition during systemic endotoxaemia: a randomized controlled trial. 2012;123(10):591-600.

126. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. 2015;372(19):1791-800.

127. Braun OÖ, Bico B, Chaudhry U, Wagner H, Koul S, Tydén P, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. 2015;135(1):26-30.

128. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. 2013;368(14):1303-13.

129. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, French WJ, Price MJ, Saucedo JF, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. 2012;34(1):44-55.

130. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. 2012;366(1):20-33.

131. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. 2012;366(15):1404-13.

132. Kosoglou T, Statkevich P, Kumar B, Xuan F, Schiller JE, Johnson-Levonas AO, et al. The effect of multiple doses of ketoconazole or rifampin on the single-and multiple-dose pharmacokinetics of vorapaxar. 2013;53(5):540-9.

133. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. 2002;359(9302):189-98.

134. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. 2001;344(25):1888-94.

135. Lee S-E, Jo H-B, Moon H-H, Oh D-J, Kwon K-H, Kwon J-H, et al. Spontaneous Bleeding from Internal Pudendal Artery associated with Abciximab after Primary Percutaneous Coronary Intervention: Successful Treatment with Percutaneous Gel-Foam Embolization. 2016;46(2):256-9.

136. Kansagra AP, McEachern JD, Madaelil TP, Wallace AN, Cross DT, Moran CJ, et al. Intra-arterial versus intravenous abciximab therapy for thromboembolic complications of neuroendovascular procedures: case review and meta-analysis. 2017;9(2):131-6.

137. Shrestha A, Ye P, Zhou T, Tiwari A, Turkel-Parrella D, Farkas J, et al. Incidence of Hemorrhage of Combination IV tPA and Eptifibatid Therapy in Stroke Endovascular Thrombectomy (P4. 212). AAN Enterprises; 2018.
138. Sharma S, Gupta S, Bhat S, Gillani Z, Kumar D, Kumar RJNJoP, Pharmacy, et al. Efficacy and safety of tirofiban as an adjunctive therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. 2016;6(6):531.
139. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JMTr. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. 2009;124(1):37-41.
140. Lubetsky A, Shasha Y, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra DJT, et al. Impact of pre-treatment INR level on the effect of intravenous low dose vitamin K in patients with excessive anticoagulation. 2003;89(01):71-6.
141. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FEJBjoh. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. 2001;115(1):145-9.
142. Ozgonenel B, O'malley B, Krishen P, Eisenbrey AJA Joh. Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. 2007;82(12):1091-4.
143. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. 2008;6(4):622-31.
144. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti GJC. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 2008;133(6):160S-98S.
145. Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine: John Wiley & Sons; 2014.
146. Williams-Johnson J, McDonald A, Strachan GG, Williams EJWImj. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. 2010;59(6):612-24.
147. Usman M, Saira M, Moinuddun M, Ahmad S, Perveen R, USMAN SJIJoH, et al. Frequency of red cell alloimmunization among patients with transfusion dependent beta thalassemia in Pakistan. 2011;27(4):166-9.
148. Kassner E. Blood transfusion therapy. Pediatric Oncology Nursing: Springer; 2005. p. 413-24.
149. Buiting AJNtvG. The practice guideline 'Blood transfusion' (third integral revision). 2005;149(47):2613-8.
150. Söhngen D, Schneider WJKW. Thrombocyte transfusion: clinical aspects, follow-up and complications. 1991;69(9):379-86.
151. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. 2007;62(1):112-9.

152. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VHJ. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. 2008;36(4):1114-8.
153. O'shaughnessy D, Atterbury C, Maggs PB, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. 2004;126(1):11-28.
154. Schofield WN, Rubin GL, Dean MGJMjoA. Appropriateness of platelet, fresh frozen plasma and cryoprecipitate transfusion in New South Wales public hospitals. 2003;178(3):117-21.
155. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. 2010;14(2):R55.
156. Rodgers GMJAjoh. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. 2012;87(9):898-902.
157. Samama CJEjoa. Prothrombin complex concentrates: a brief review. 2008;25(10):784-9.
158. Franchini M, Lippi GJBT. Prothrombin complex concentrates: an update. 2010;8(3):149.
159. Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus GJT, haemostasis. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. 1998;80(03):399-402.
160. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer A-M, Emmerich J, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. 2012;116(1):94-102.
161. Akoğlu HJTJEM. Türkiye'de kullanıma giren yeni terapötikler ve ilaçlar. 2011;11(4):181-8.
162. Zeeshan M, Hamidi M, Kulvatunyou N, Jehan F, O'Keeffe T, Khan M, et al. 3-Factor Vs. 4-Factor PCC in Coagulopathy of Trauma: Four is Better Than Three. 2018.
163. Erber WN, Perry DJJBP, Haematology RC. Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. 2006;19(1):97-112.
164. Mahony B, Turner AJVS. The Dublin Consensus Statement on vital issues relating to the collection of blood and plasma and the manufacture of plasma products. 2010;98(3p2):447-50.
165. Eder AF, Chambers LAJAop, medicine I. Noninfectious complications of blood transfusion. 2007;131(5):708-18.
166. Perrotta P, Snyder EJBr. Non-infectious complications of transfusion therapy. 2001;15(2):69-83.
167. Makris M, Watson HJBJoH. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. 2001;114(2):271-80.
168. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and

prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e152S-e84S.

169. Makris M, van Veen JJJBT. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? 2011;9(2):117.

170. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek EJC. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. 2004;126(3):204S-33S.

171. Organization WH. Health statistics and health information systems. WHO Mortality Database. 2010.

172. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. 2013:CIRCULATIONAHA. 113.002283.

173. Barillari G, Pasca S, Barillari A, De Angelis VJBT. Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. 2012;10(1):87.

174. KEREN F, ŞİMŞEK ET, BALÇIK ÖŞ, KOŞAR AJYTD. Varfarine Bağlı Antikoagulan Etkiyi Geri Çevirmede Protrombin Kompleks Konsantresi Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi. 2014;31(3):172.

175. Akyol AJBMJ. Atriyal Fibrilasyonda Antitrombotik Kullanım Endikasyonları. 2010;2010(1):1-6.

176. SO KJVTLŞ, Ankara. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (11. Baskı), Cilt: 1, Kayaalp SO (edt), Hacettepe-TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti., Feryal Matbaacılık San. 2005:303-52.

177. Ebell MHJAp. Predicting the risk of bleeding in patients taking warfarin. 2010;81(6):780-.

178. Landefeld CS, Goldman OLJTAjom. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. 1989;87(2):144-52.

179. Eroğlu SE, DENİZBAŞI AA, Özpolat Ç, Akoğlu H, ONUR ÖEO, ÜNAL EAJMMJ. Varfarin Kullanım Öyküsü Olan Hastalarda, INR Değerleriyle Komplikasyon Gelişim Risk İlişkisinin Ortaya Konması. 2012;25(3):138-42.

180. Sayhan MB, Oguz S, Yüksel V, Hüseyin S, Sayhan ES, Yagci GJJJoAEM. The analysis of patients admitted to the emergency department due to complications related to warfarin treatment. 2014;13(4):194.

181. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(9):687-95.

182. Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LJS. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. 1992;23(7):972-7.

183. Cartmill GD, JL Byrne, PO Byrne, M %J British journal of neurosurgery. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. 2000;14(5):458-61.

184. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin—fourth edition. 2011;154(3):311-24.
185. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-warfarin-associated-bleeding-or-supratherapeutic-inr#H743020>.
186. Guest JF, Watson HG, Limaye SJ. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. 2010;32(14):2478-93.
187. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. Archives of Internal Medicine. 2007;167(3):229-35.
188. Acar A, Hasbahçeci M, Başak F, Canbak T, Çalışkan M, Alimoğlu O. Warfarin doz aşımına bağlı oluşan kanamalar. Dicle Tıp Dergisi. 2012;39:223-26.
189. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju C, Schein JR. Out-of-range international normalized ratio values and healthcare cost among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. Journal of medical economics. 2015;18(5):333-40.