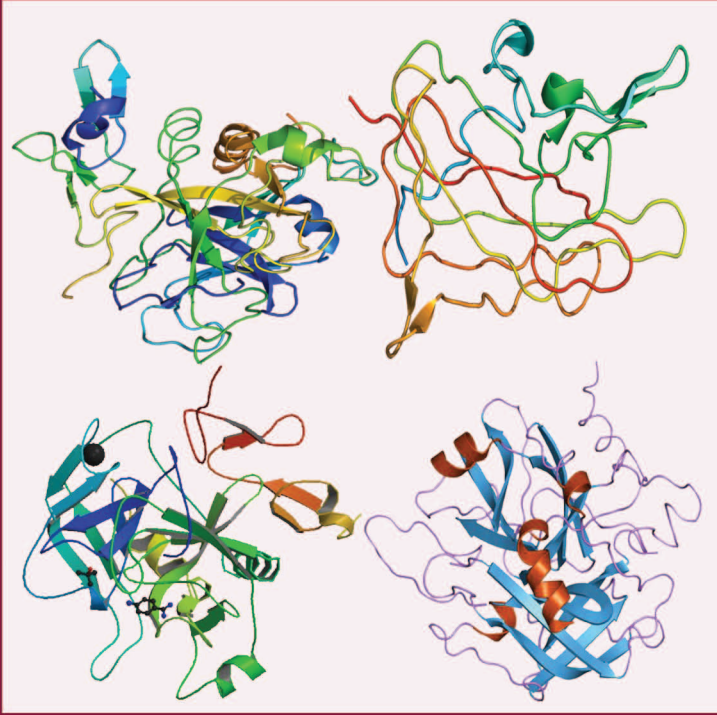


PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ (PCC)

Editör: Prof.Dr. Yıldırar ÇETE



*Doç.Dr. Vedat UYGUN, Prof.Dr. Kaan KAVAKLI, Doç.Dr. Erkan GÖKSU
Doç.Dr. Öner ÖZDOĞAN, Doç.Dr. Bülent ERBİL, Doç.Dr. Mehmet Ali KARACA
Prof.Dr. Murat PEKDEMİR, Prof.Dr. A. Suat TOPAKTAŞ, Doç.Dr. Nihal ÖZDEMİR
Uzm.Dr. Başak KOÇ, Doç.Dr. Arda DEMİRKAN, Uzm.Dr. Arda ÇETİNKAYA*

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10mL ve 20mL



15
dakikada
hedef
INR

COFACT KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Begeri Tıbbi Ürünün Adı: COFACT 250 IU/10 mL, 500 IU/20 mL IV enjeksiyon için toz içeren flakon, enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü Etkin maddeler: COFACT (4 koagülasyon faktör konsantresi), insan protrombin kompleksi içeren enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü şeklinde sunulmaktadır. Bu ürün IU cinsinden nominal olarak aşağıda belirtilen insan koagülasyon faktörlerini içerir: COFACT 250 IU: Koagülasyon faktörü II 140 – 350 IU, koagülasyon faktörü VII 70 – 200 IU, koagülasyon faktörü IX 250IU, koagülasyon faktörü X 140 – 350 IU, diğer bileşenler Protein C 111 – 390 IU, Protein S 10 – 80 IU. COFACT 500 IU: Koagülasyon faktörü II 280 – 700 IU, koagülasyon faktörü VII 140 – 400 IU, koagülasyon faktörü IX 500 IU, koagülasyon faktörü X 280 – 700 IU, diğer bileşenler Protein C 222 – 780 IU, Protein S 20 – 160 IU Terapötik endikasyonlar: -Edinsel (Kazanılmış) protrombin kompleksi koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve peroperatif profilaksisinde (Örnek olarak K vitamini antagonistleri ile tedavi veya doz aşımına bağlı oluşan eksikliğin hızla düzeltilmesi gereken durumlar) -K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve peroperatif profilaksisinde (safılaştırılmış spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda) Pozoloji ve uygulama şekli: Yerine koyma tedavisinin dozajı ve süresi, hastalığın şiddetine, kanamanın yeri ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Uygulanın miktarı ve sıklığı, her hasta bazında bireysel olarak hesaplanmalıdır. K vitamini antagonist tedavisi sırasında oluşan kanama ve kanamanın peroperatif profilaksisi: Doz, tedavi öncesindeki INR, hedeflenen INR ve vücut ağırlığına bağlı olarak ayarlanır. K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliği ve spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda, kanamanın tedavisi ve peroperatif profilaksisi: Tedavi için hesaplanan gerekli doz aşağıda belirtilen ampirik bulgulara dayanmaktadır; Vücut ağırlığı kg'ı başına yaklaşık olarak 1 IU faktör II ya da faktör IX, plazmadaki faktör VII ya da faktör X aktivitesini sırasıyla 0.01 IU/mL arttırırken; vücut ağırlığı kg'ı başına yaklaşık olarak 1 IU faktör II ya da faktör X, plazmadaki faktör II ya da faktör X aktivitesini sırasıyla 0.02 ve 0.017 IU/mL arttırır. Gerekli olan doz aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır: Gerekli olan birim = vücut ağırlığı (kg) x gerekli olan faktör X artışı (IU/mL) x 60 Buradaki 60 (mL/kg), tahmini geri kazanım miktarıdır. Uygulama yöntemi: COFACT intravenöz olarak uygulanmalıdır. Sulandırılarak hazırlanan ürünün dakikada yaklaşık 2 mL hızında uygulanması tavsiye edilmektedir. Çözündürme: Kurutulmuş protein fraksiyonu belirtilen hacimde enjeksiyonluk suyla sulandırılmalıdır. Ürün 2°C - 8°C'de saklandı ise, COFACT ve enjeksiyonluk su flakonlarının çözündürülmeden önce oda sıcaklığına (15-25°C) getirilmesi gereklidir. Kontrendikasyonlar: Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Pıhtılaşma hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir uzmanın tavsiyesi alınmalıdır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: İnsan protrombin kompleksi ürünleri, K vitamini antagonist tedavisinin etkisini nötralize eder. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimi bilinmemektedir. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi: C Laktasyon dönemi: İnsan protrombin kompleksinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Üreme yeteneği / fertilité: İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilitéyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine dair bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. İstenmeyen Etkiler: İnsan protrombin kompleksi içeren ürünlerin intravenöz uygulamasında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir: İmmün sistem bozuklukları: Seyrek: Replasman tedavisi bir ya da daha fazla insan protrombin kompleksi faktörünü inhibe eden antikor oluşumuna neden olabilir. Böyle bir inhibisyonu kendini zayıf klinik yanıt şeklinde gösterecektir. Alerjik ya da anafilaktik tipte reaksiyonlar. Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları: Vücut sıcaklıklarında artış gözlenmemiştir. Vasküler bozukluklar: Tromboembolik epizot riski bulunmaktadır. Enteksiyon ve enfestasyonlar. Doz aşımı ve tedavisi: İnsan protrombin kompleksi ürünlerinin aşırı dozda kullanımı, miyokard infarktüsü, yaygın damar içi koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile ilişkilendirilmiştir. Geçimsizlikler: Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. Raf ömrü: 36 ay Saklamaya yönelik özel uyarılar: COFACT'ı 2°C - 8°C'de (dondurulmadan) saklayınız. Işıktan korumak için flakonu dış kartonu içinde saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız. Sulandırılarak hazırlanan COFACT, kullanılmadan önce 3 saate kadar oda sıcaklığında (15-25°C) saklanabilir. Ambalajın niteliği ve içeriği: 10 ml hacminde: 250 IU bir flakon (cam tip I) toz + bir flakon (cam tip I) 10 ml çözücü ile kapaklar (bromobutyl) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendilli, 20 ml hacminde: 500 IU bir flakon (cam tip II) toz + bir flakon (cam tip I) 20 ml çözücü ile kapaklar (bromobutyl) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendilli Ruhsat Sahibi: Centurion Pharma ilaç ve San. Tic. Ltd. Şti. Hoşsohbet sok. No:6 Balmıncı – Beşiktaş İSTANBUL Tel: 212 275 07 08 Faks: 212 27461 49-272 61 28 Ruhsat Numarası: 53-54 İlk Ruhsat Tarihi / Ruhsat Yenileme Tarihi: İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009 Küb'un Yenileme Tarihi: 03.02.2012 Perakende satış fiyatı: COFACT 250 IU/10 mL: 561,26 TL, COFACT 500 IU/20 mL: 1.093,76 TL (01.06.2015 itibarı ile) Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.centurion.com.tr. Reçete ile satılır.

PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ (PCC)

Editör

Prof.Dr. Yıldırar ÇETE

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı
Antalya

Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)

ISBN: 978-975-98690-4-5

Yayınlayan: Medical Network®

Baskıya Hazırlık : Engin Yüksel

Kapak Tasarım: Tuğba Arslan

Baskı ve Cilt: Matsis Matbaacılık



“Centurion Pharma’nın koşulsuz desteğiyle”

Medical Network

Mebas Medikal Basın Yayın ve Tanıtım Ajans San. ve Tic. Ltd. Şti.

Abide-i Hürriyet Cad. No:148/4 Şişli, İstanbul

Tel: 0 212 230 27 68 • Faks: 0 212 246 41 49

www.medicalnetwork.com.tr

info@medicalnetwork.com.tr

Bu kitabın yayın hakları Medical Network’e aittir, kısmen veya tamamen izin alınmadan herhangi bir vasıta ile basılamaz ve çoğaltılamaz. Ancak bilimsel amaçlarla kaynak göstermek kaydı ile alıntı yapılabilir.

EDİTÖR'den

Hemostaz, her türlü aşırı kanamanın engellenmesi ve eş zamanlı olarak kanın damar yatağı içerisindeki akışkanlığını devam ettirebilmesi işlevidir. Kanama oluşumuna yanıt olarak ilk önce damar duvarı ve trombositlerin işlevleri ile zayıf tıkaç oluşumu, bunu takiben pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile fibrin ve güçlü tıkaç oluşumu gerçekleşir ve fibrinoliz ile de pıhtının saatler içerisinde erimesi sağlanmış olur. Yani pıhtılaşma ve akışkanlık bir denge içerisinde süreklilik gösterirler.

Doğumsal ya da sonradan edinilen nedenlerle oluşan kanama bozukluklarının tedavisi çok sayıda farklı branş hekimini ilgilendiren önemli klinik sorunlardan birisidir. Eksik olan pıhtılaşma faktörlerini yerine koymak amacı ile daha çok özgün faktörlerin kullanılması hem etkinlik hem de yan etki açısından tercih edilen tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Sonradan edinilen kanama bozukluklarının içerisinde çok sayıda faktör eksikliği ile seyreden K vitamini antagonisti olarak kullanılan antikoagülan ilaçların kullanımının önemli bir yeri vardır. Bu ilaçların kullanımına ikincil olarak gelişen kanamalar, basit bir klinik tablo ile karşımıza çıkabileceği gibi, zaman zaman hayatı tehdit eden kanama tablosu da gelişebilir. Hayatı tehdit eden kanamalı durumlardan, elektif ya da acil cerrahi geçirmesi gereken ve K vitamini antagonisti ya da direkt oral antikoagülan kullanan hastaların yönetimine kadar oldukça geniş bir spektrumu olan klinik tablonun konu ile ilgili hekimler tarafından kanıta dayalı, maliyet etkin olarak tedavi edilmesi de gerekmektedir.

Taze donmuş plazma, antikoagülasyona bağlı meydana gelen yaşamı tehdit eden kanamalar, yaşam kurtarıcı veya elektif cerrahi girişim gerekliliği olan antikoagüle hastalar ya da doğumsal olarak pıhtılaşma faktör eksikliği olan hastaların aşırı kanama durumları ve girişimsel işlem veya cerrahi öncesi kullanılmak üzere uzun zamandır mevcut olan bir üründür. Ancak acil koşullarda elde edilmesi için zaman gerektirmesi, elde edildikten sonra çözülme gerektirmesi, bir kan ürünü transfüzyonu olarak alerjik reaksiyonlar, enfeksiyon geçişi gibi yan etkilere sahip olması ve tedavi için gerekli olan hacim miktarının kalp yetmezliği başta olmak üzere bazı klinik durumlarda fazla olması gibi nedenler kullanımlarını sınırlamaktadır.

Protrombin kompleks konsantreleri, insan protrombin proteinlerini yani K vitamini-ne bağımlı faktörleri ve doğal antikoagülan proteinleri içeren liyofilize ürünlerdir. Aktif ve inaktif formlarının yanı sıra, dünya genelinde içerdikleri faktör sayısına göre 3 ya da 4 faktörlü protrombin kompleks konsantreleri mevcuttur. Ülkemizde ticari olarak satılan tek ürün 4 faktörlüdür. Bu ürün "6. Nesil" PCC preparatı olarak kabul edilmekte olup, viral hastalık geçişi riski açısından geçmiş ürünlerle ve TDP ile karşılaştırıldığında son derece güvenlidir.

Protrombin kompleks konsantreleri, kullanıma hazır şekilde bulunmaları, hacim yükü oluşturmaması ve hastalık geçiş riskinin daha düşük olması gibi nedenlerle, son yıllarda yayımlanan birçok kılavuz tarafından önerilmektedirler.

Elinizdeki kitapçık PCC ile ilgili bilmeniz gereken birçok güncel bilgiyi içermektedir. K vitamini metabolizmasından başlayarak, varfarin ve direkt oral antikoagülanların farmakolojisi ve kullanım alanlarına değinilmiştir. Protrombin kompleks konsantrelerinin üretimi ve tarihçesine ek olarak bu farmasötik ürünün nörolojik, dahili ve cerrahi olgularda ve belki de en önemlisi hayatı tehdit eden acil koşullarda nasıl kullanılmaları ile ilgili bilgiler ayrıntıları, kaynakları ile verilmiş ve güncel tartışmalara da değinilmiştir.

Kitapçığın oluşturulmasında emeği geçen tüm meslektaşlarıma minnettarım. Onların titiz ve özenli çalışmaları, benim editörlük yapmaktan çok keyifle bir tıp kitabı okumamı sağladı. Yazarlık yapan tüm meslektaşlarım, biriken tıbbi bilginin eski yaklaşımlarımızı nasıl değiştirdiğini, hayatımıza ne gibi kolaylıklar getirdiğini görme fırsatını da sizlere sunmak için yoğun bir çaba sarf ettiler. Ek olarak çok sayıda farklı branştan hekimin el birliği ile böyle bir ürünü ortaya çıkarmaları, hasta bakımının son derece karmaşık bir ekip çalışması olduğu günümüz pratiği için mükemmel bir işbirliği örneği olmuştur. Bu nedenle her birine ayrı ayrı tekrar teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak Medical Network Yayınevi'ne bu kitapçığın hazırlanması teklifleri ve bu teklifin hayata geçmesi için gösterdikleri çaba ve içtenlik için teşekkür ederim. Sayın Jülide PİRECİOĞLU, ne zaman istersek yanımızdaydı, her sorumuzu yanıtladı ve bizlere çok güzel bir yardımseverlik ve profesyonellik örneği sundu. Kendisine özel bir teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. Yıldıray ÇETE

İÇİNDEKİLER

K Vitamininin Metabolizması ve K Vitaminine Bağımlı Pıhtılaşma Sistemi Proteinleri	1
Doç.Dr. Vedat UYGUN <i>Antalya Medicalpark Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniği</i>	
Protein Kompleks Konsantreleri: Tanımı, Tarihçe ve Üretimi	13
Prof.Dr. Kaan KAVAKLI <i>Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı</i>	
Protrombin Kompleks Konsantreleri ve Uluslararası Kılavuzlardaki Yeri	19
Doç.Dr. Erkan GÖKSU <i>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı</i>	
Varfarin: Farmakolojisi ve Kullanım Alanları	30
Doç.Dr. Öner ÖZDOĞAN <i>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği</i>	
Varfarine Bağlı Kanamalar	37
Doç.Dr. Bülent ERBİL • Doç.Dr. Mehmet Ali KARACA <i>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı</i>	
Direkt Oral Antikoagülanlar: Farmakolojileri ve Kullanım Alanları ve Direkt Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanamaların Yönetiminde Protrombin Kompleks Konsantrelerinin Yeri	45
Doç.Dr. Mehmet Ali KARACA • Doç.Dr. Bülent ERBİL <i>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı</i>	
Acil Tıpta Protrombin Kompleks Konsantresinin Kullanımı	60
Prof.Dr. Murat PEKDEMİR <i>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı</i>	
Nörolojik Olgularda Protrombin Kompleks Konsantresinin Kullanımı	64
Prof.Dr. A. Suat TOPAKTAŞ <i>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı</i>	
Dahili Olgularda Protrombin Kompleks Konsantresinin Kullanımı	72
Doç.Dr. Nihal ÖZDEMİR • Uzm.Dr. Başak KOÇ <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı</i>	
Cerrahi ve Travma Hastalarında Protrombin Kompleks Konsantrelerinin Kullanımı	87
Doç.Dr. Arda DEMİRKAN • Uzm.Dr. Arda ÇETİNKAYA <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı</i>	

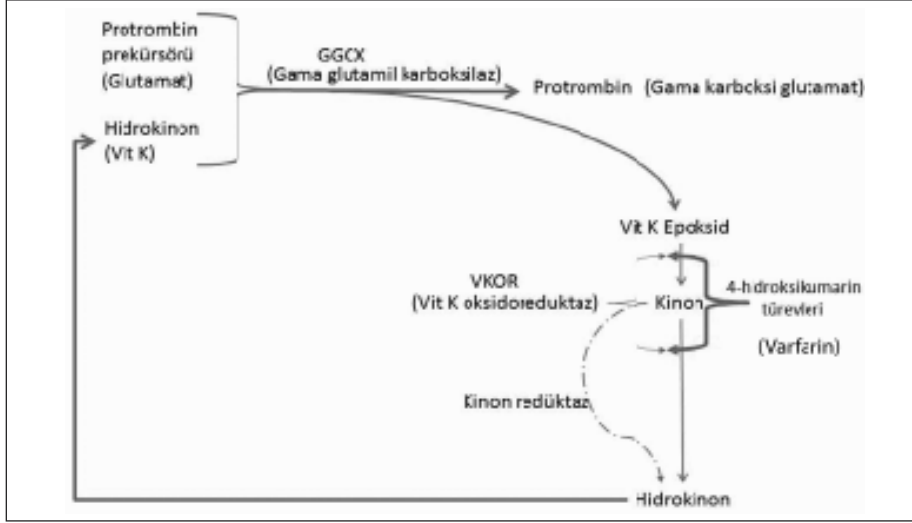
K Vitamininin Metabolizması ve K Vitaminine Bağımlı Pıhtılaşma Sistemi Proteinleri

Doç.Dr. Vedat Uygun

Kanamamanın durdurulması sırasında kullanılan pıhtılaşma yollarında, karaciğer ve diğer organlarda sentezlenen faktörler büyük rol alırlar. Bu faktörlerin bir kısmının sentezinde bulunan enzimatik dönüşümlerin önemli bir ko-faktörü K vitaminidir.

Bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde oluşan gama karboksi glutamat (Gla), glutamik asit rezidülerinden enzimatik yollarla dönüştürülerek ortaya çıkar. Bu dönüşümü endoplazmik retikulumda bulunan ve K vitaminine bağımlı bir enzim olan gama glutamil karboksilaz enzimi (GGCX) sağlamaktadır (Şekil 1). K vitamini eksikliğinde gama glutamil karboksilaz enziminin etkin düzeyde çalışmaması durumunda glutamik asitten gama karboksi glutamat dönüşümü yapılamaz. Sonuçta K vitaminine bağımlı faktörler olan faktör II (FII, protrombin), FVII, FIX, FX, protein C, protein S ve protein Z azalır. K vitamini, pıhtılaşma yolağındaki faktörler dışında kemik metabolizması ve vasküler biyoloji gibi bazı sistemik yapıların sentezinde de rol alır (Tablo 1). Gebelik sırasında kullanılan K vitamini antagonistlerinin gelişimsel bozukluklara da sebep olduğu (fetal varfarin sendromu) bilinmektedir.

Şekil 1: K vitamini döngüsü



Tablo 1: K vitaminine bağımlı proteinler

Proteinler	Fizyolojik etki
Pıhtılaşma	
Protrombin	Prokoagülan
FVII	Prokoagülan
FIX	Prokoagülan
FX	Prokoagülan
Protein C	Antikoagülan
Protein S	Antikoagülan
Protein Z	Antikoagülan
Kemik	
Osteokalsin	Kemik yapımı dengesi
Matrix Gla Protein	Kalsifikasyon inhibitörü
Diğer	
Gas6	Hücre diferansiyasyonu, proliferasyon, adezyon, kemotaksis, fagositoz, apoptoz inhibisyonu
TMG	Hücre transdüksiyonu
GRP	Kalsiyum metabolizması
Periostin	Hücre migrasyonu ve anjiyogenez
Transtiretin	Tiroid hormonu ligandı

Tarihçe

K vitaminin keşfi, 1920'lerde kolesterolden fakir beslenen tavuklarda kanamaya eğilimin saptanması ve sonrasında yapılan deneylerde yağda eriyen antihemorajik faktör özellikli bir etkenin olduğu ve bunun diğer yağda eriyen A,D ve E vitaminlerinden farklı olduğunun bildirilmesiyle başlamıştır.¹ Diğer vitaminlerdeki harflerden farklı olarak alfabedeki sıralamanın ötesinde olan K harfinin kullanılmasının nedeni, Almanca ve İskandinav dilinde koagülasyon kelimesinin İngilizce'deki gibi değil "koagulation" şeklinde yazılması ve bunun ilk harfinin kullanılmasıdır.

Başlarda K vitamininin sadece yeşil yapraklarda ve bazı hayvansal gıdalarda olduğu bilinmekteyken balıklardan pürifiye edilmiş ürünlerin bakteriyel karşılaştırılması sonrası yine antihemorajik özelliklerin oluşması bu vitaminin etkinliğinde bakterilerin de yer aldığını göstermiştir.² K vitamininin elde edilebilmesi sonrası tıkaçıcı sarılık ve biliyer yetmezliklerde görülen kanamaların tedavisinde³ ve yenidoğanlarda kanamaların önlenmesinde⁴ kullanılmaya başlanmıştır. Aynı dönemlerde, bazı çürük samanları tüketen sığırlarda kanamanın başlamasının görülmesi sonrası ilk K vitamini antagonisti de keşfedilmiştir.⁵ Bu ürün dikumarol olarak adlandırılmış ve sonrasında antikoagülan olarak kullanılmak üzere bazı türevleri üretilmiştir. Dikumarol türevlerinden olan varfarin, 1941'den beri en çok kullanılan oral antikoagülandır.

K vitamini türevleri

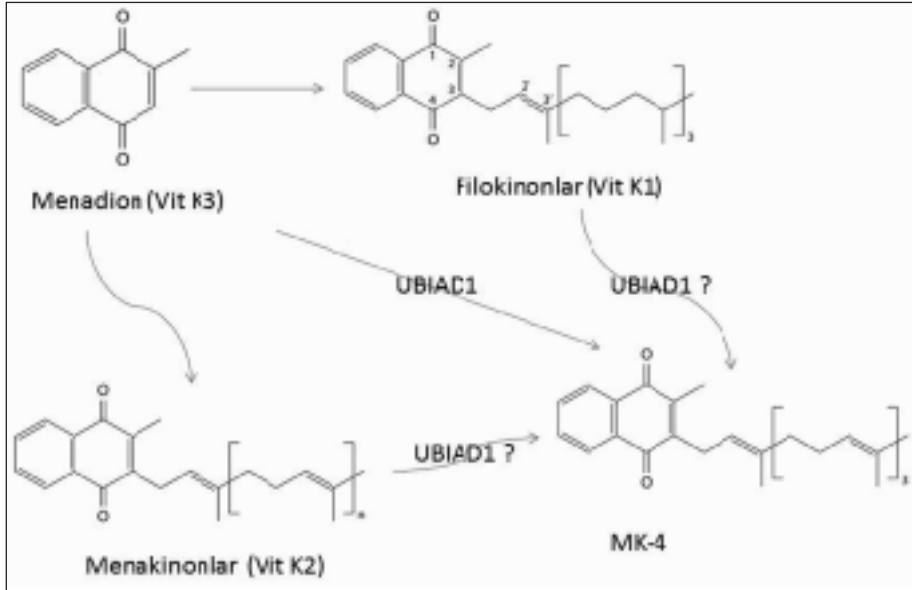
K vitamini aktivitesi gösteren tüm bileşikler 2-methyl-1,4-naphtoquinone halkası içerirler (Şekil 2). Menadion veya K3 vitamini olarak adlandırılan bu halka doğada bu halde bulunmaz ve diğer bileşiklere dönüştürülür. Bitkilerde doğal olarak sentezlenen ve diyetdeki ana K vitamini bileşiği olan filokinonlar K1 vitamini olarak adlandırılırlar. Endüstriyel bitkisel yağ üretiminde ise bu bileşikler dihidrofilokinon'a (DHK1) dönüştürülür. Ancak kanda dolaşan ana K vitamini bileşiği K1 vitamini ve aynı oranda tüketildiği zaman DHK1'in kandaki oranı daha düşüktür. Bu durumun DHK1'in barsaktaki emiliminin az olması veya kandaki klirensinin fazla olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.⁶

İlk bulunan K vitamini olan bitkisel kaynaklı filokinonlar K1 vitamini olarak adlandırılırken, daha sonra, bakterilerle karşılaşmış diyeti aldığı kanama gelişmeyen tavuklardan yola çıkılarak keşfedilen K vitaminleri ise K2 vitamini olarak adlandırılmıştır.

K1 vitamini bitkilerde de novo sentezi yapılabilirken, insanlar K1 vitamini ihtiyaçlarını sebze tüketerek temin ederler ve genellikle Menakinon-4 (MK-4, K2 vitamini türeği) yapımında kullanırlar. K1 vitamini bitkilerde elektron taşıyıcısı olarak hayati önem taşımaktayken, insan vücudunda kullanılan menakinon gibi formları (MK-4 gibi), genelde bambaşka bir işlemde, koagulan faktörler gibi bazı proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonunda rol alır.

Menakinonlar (MK) olarak bilinen K2 vitamini ailesi genellikle bakteriyel etkililerle ortaya çıkmaktadır. Özellikle kalın barsak ve distal ince barsaktaki anaerobik bakterilerin aktivitesiyle rezervuar oluşmakla beraber emilim düzeyleri kısıtlıdır. *Bacteroides* türleri MK-10 ve MK-11 yaparken, *enterobactericea* türleri ise MK-8 üretirler. Menakinonların insanlarda en fazla bulunan ve en etkin hali MK-4'tür. MK-4 ekstrahepatik dokularda karaciğerden çok daha fazla bulunur ve diyetdeki K vitamini eksikliğinde filokinonlardan daha geç etkilenir. Üretiminde genellikle bakteriler rol almazlar ve filokinonlardan (K1 vitamini) dönüştürülerek oluşturulurlar. Bu önemli dönüşümü, yeni keşfedilen UbiA prenilytransferase containing 1 (UBIAD1) enzimi (Şekil 2) gerçekleştirmektedir.⁷

Şekil 2: K vitamini türevleri



Kanda, baskın K vitamini türevi K1 vitamini olmakla beraber pankreas, tükürük bezi ve beyin gibi dokularda baskın olan MK-4'tür.⁸ K1 vitamini en çok yeşil sebzelerde bulunmaktadır. Koyu yapraklı sebzeler olan pazı, ıspanak, marul, brokoli ve lahanada çok bulunmakla beraber soya yağı, ayçiçek yağı, kanola yağı ve zeytinyağında da bulunur. Menakinonlar (K2 vitamini) ise yemeklerde yaygın olarak bulunmaz; en çok bulunduğu gıdalar karaciğer, süt, peynir, et ve fermente gıdalardır. K vitamini içeriği açısından diyetteki K vitamininin yaklaşık %10-25'inde menakinonlar bulunurken bunların %40'ını MK-4 (kalani MK-10, 9 ve 8) oluşturur. Menakinonlar genellikle bakteri ile fermente olan yiyeceklerde (peynir vb.) oluşurken mayalar menakinon yapamazlar. Hidroksivitamin K1, K1 vitamininden CYP4F2 enziminin etkisiyle oluşur ve böylece K vitamini döngüsünden (bkz. K vitamini döngüsü) çıkmış olur. Bu dönüşümün az olmasına sebep olan polimorfizmler K1 vitamininin yükselmesine ve uygulanacak varfarin dozunun arttırılmasına sebep olmaktadır.⁹

K vitamini metabolizması

Diyetle alınan K vitamininin enterositlere absorpsiyonu, şilomikronlara geçişi, lenfatik yolda seyri ve sonunda torasik duktus'tan kana geçişi tüm yağda eriyen vitaminler gibidir.^{10,11} Spesifik bir taşıyıcı proteini yoktur ve lipoproteinlerle taşınır. En çok depo edildiği organ karaciğer olmakla beraber, pankreas, beyin ve kalp gibi organlarda da çok bulunur. Karaciğerde depolanan K vitamininin çok büyük kısmını menakinonlar oluşturur. Diyetle alınan K vitamininin %60-70'i safra ve idrarla atılır. Bu hızlı döngü, yeterli beslenenlerde, K vitamini depolarının devamlı yenilenmesini sağlamakla beraber, K vitamininden kısıtlı diyetin hızla eksiklikle sonuçlanmasına da neden olur. K vitamininden kısıtlı diyetle yapılan çalışmalarda, filokinonların sadece iki haftalık eksikliğinde bile karaciğer ve kemikteki gama karboksilasyon işleminde anlamlı azalma olmakla beraber 13-15 günlük eksiklikte pıhtılaşma faktör düzeylerinde anlamlı azalma olmamıştır. Bu da kısa dönem hastalıklarda karaciğerdeki K vitamini depolarının koruyucu düzeyde kalmasıyla kanamaya yatkınlığın hemen gelişmeyeceğini göstermektedir. Ancak bu kısa dönemin 1 aya uzaması veya beraberinde K vitamini döngüsünü etkileyen veya barsak florasının bozulduğu antibiyotik kullanımları bu kadar uzun süre geçmeden de kanamaya yatkınlığı doğurabilir.¹²

K vitamini döngüsü

K vitamini döngüsündeki temel amaç diyetteki filokinonlara olan bağımlılığı

azaltmaktır (Şekil 1). Döngüde, endoplazmik retikulumda K vitaminine bağımlı protein sentezi sonrasında açığa çıkan K vitamini epoksidin tekrar döngüye sokularak K vitaminine bağımlı protein yapımının devamı sağlanır.

Gama glutamil karboksilaz enzimi yardımıyla, indirgenmiş bir K vitamini formu olan hidrokinon ile glutamat rezidüleri birleşir ve sonuçta gama karboksi glutamik asit oluşurken, hidrokinon, K vitamini epoksit'e dönüşür (Şekil 1). K vitamini epoksit'in tekrar hidrokinon'a dönüşümü ve K vitamini döngüsünün devamı için K vitamini oksidoredüktaz (VKOR) yardımıyla önce kinon (menadion da bir kinon'dur), sonra hidrokinon oluşur. İşte antikoagülasyon tedavisinde kullanılan bu yolla VKOR enzimi, varfarin gibi kumarin türevleri tarafından engellenebilir ve döngü azaltılmış olur. Bu durum K vitaminine bağımlı faktör sentezinin de azalmasına yol açar.

K vitamini oksidoredüktaz, yolla hidrokinon oluşumunun devamı için veya yolla yeni katılan K vitamininin hidrokinona dönüşümü için gereklidir ve bu dönüşümü yaptığı bilinen tek enzimdir. VKOR-like 1 (VKORL1) enzimi vücutta çeşitli konsantrasyonlarda ve çeşitli organlarda bulunan ve aynı döngüyü sağlayan bir enzimdir. Karaciğerdeki konsantrasyonu az olmakla beraber testis ve akciğer gibi bazı organlarda daha fazladır. Varfarin kullanan hastalarda varfarine direnç mevcutsa, K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması dışında diğer organlarda da daha az yan etki görülmesinin bu nedenle olduğu düşünülmektedir.¹³ Karaciğerdeki etkinliği VKOR'dan birkaç kat daha azdır. K vitaminine bağımlı protein sentezi dışında VKOR ve VKORL1'in antioksidan özellikte olduğu ve varfarin kullanan hastalarda VKORL1'in antioksidan özelliğine devam etmesiyle doku hasarından koruduğu da ileri sürülmüştür¹⁴

Özellikle karaciğerde, kinon redüktaz enzimi, kumarinlerden etkilenmeyerek kinon'un hidrokinona dönüşümünü sağlayabilmekle beraber K vitamininin epoksidin kinona dönüşümünde etkisi yoktur (Şekil 1). Parenteral uygulanan K vitamininin (fitomenadion, menadion) varfarinin etkisini atlayarak döngüye devam ettiği yol, kinon redüktazın kullanılıp hidrokinon oluşturulabilen bu yoldur. Besinlerle alınan K vitamini içeriği daha çok kinon içerir ve yolla kullanılırken hidrokinona dönüşür. Bu nedenle, yüksek dozda varfarin kullanımında bile diyetdeki K vitamini artışı (yeşil yapraklı yiyeceklerin yenmesi), kinon redüktaz yardımı ile yan yoldan hidrokinon oluşumunu sağlayabilir ve döngünün devamına neden olup, istenilen düzeyde antikoagülasyonun sağlanamaması ile sonuçlanır. Tersine, moksolaktam ve sefamandol gibi bazı ilaçlar zayıf VKOR inhibisyonu sağlayarak K vitamini alımı düşük

malnütrüsyonlu hastalarda kanamaya neden olabilir. Alternatif tıpta kullanılan ve çakşır otu olarak bilinen *Ferula communis*'in doğal VKOR inhibisyonu etkisi vardır ve bu etki varfarinin yaklaşık 20 katı kadardır.¹⁵

K vitaminine bağımlı faktörlerin sentezi sırasında gerçekleştirilen gama karboksilasyon işlemi, K vitamini yokluğunda veya varfarin gibi antagonistlerin varlığında yapılamadığında, K vitaminine bağımlı proteinlerin sentezinin tamamlanamadan plazmaya geçmesine neden olur. PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonism) olarak adlandırılan bu proteinlerin biyolojik aktivitesi düşüktür ve genellikle K vitamininin besinsel eksikliğinin tetkik edilmesinde kullanılır. Kanda ölçülebilen K vitamini türü K1 vitaminidir. MK-4 gibi menakinonlar ise kanda ölçülemeyecek düzeyde bulunurlar.

K vitaminine bağımlı proteinler

K vitaminine bağımlı olarak sentezlendiği bilinen 7 protein vardır: Protrombin (FII), FVII, FIX ve FX, protein C, S ve Z. Hepsinin içerdiği gama karboksil glutamik asit (Gla), bu proteinlerin pıhtılaşma sırasında gelişen fosfolipidlere Ca^{+2} aracılığı ile bağlanmasını sağlar. Varfarin ile tedavi sonucunda, bu bağlanmayı yapamayan etkisiz protein yapımı ve pıhtılaşmanın azalması söz konusudur. FII, FVII, FIX ve FX pıhtılaşma sırasında fibrin yapımına katkı sağlarken, protein C, S ve Z pıhtılaşmayı engellemede rol alır. Protein C, aktive FV ve FVIII'i inaktive eder; protein S ile beraber fibrinolyze yardım eder. Protein Z ise aktive FX'ü inaktive eder. Protein S ekstrahepatik dokularda da sentez edilebilirken, tümünün sentez edildiği ana organ karaciğerdir. Kan düzeylerinin düşük olması karaciğer fonksiyon bozukluğu göstergelerindendir.

Posttranslasyonel işlem

K vitaminine bağımlı proteinler diyetle alınan K vitamini gerektiren bir işlemle karaciğerde pre-pro-zimojenler şeklinde sentezlenirler. Gen translasyonunu sonrası (posttranslasyonel) ortaya çıkan proteinler, birkaç işlemde bazı aminoasit düzeylerinde değişime uğrarlar. Glutamik asidin olduğu yerde gama karboksilasyon işlemi ile gama karboksil glutamik asit oluşurken, aspartik asit ve asparagin, beta hidroksilasyon işlemi ile eritro beta hidroksi aspartik asit ve eritro beta hidroksi asparagine dönüşür. Ayrıca sülfasyon ve glikolizasyon işlemi de uygulanır. Bu yüksek dereceli posttranslasyonel işlem, matür K vitaminine bağımlı proteinin biyolojik aktivitesi için gereklidir.

K vitaminine bağımlı proteinler karaciğerde sentezlenirken pre-pro bölgesini

içeren bir tek zincir prekürsörü ve beraberinde bir polipeptid bölgesi içerir. Pre- bölgesi, pre-pro-proteini endoplazmik retikulumu taşıyarak ve sonrasında da matürasyon işlemi için endoplazmik retikulumun içine aktarır. Aktarma sonrası bir peptidaz pre- bölgesini ayırır. Kalan pro-peptid, K vitaminine bağımlı karboksilaz için bir bağlanma bölgesi içerir. Pro-peptid yine bir endoproteinaz ile proteinden ayrılır ve bu işlem ile aynı süreçte gama karboksilasyon işlemi gerçekleşir. Bu işlemi yapan gama glutamil karboksilaz enzimi indirgenmiş bir K vitaminine ihtiyaç duyar (Şekil 1). K vitaminine bağımlı karboksilaz birçok hücre tipinde saptanmıştır; bu da K vitamininin geniş biyolojik aktivitesini gösterir. K vitamini eksikliğinde, sentez işlemi devam etmekle beraber gama karboksilasyon işlemi gerçekleşemediği için plazmaya salınan protein işlevsizdir.

Gama karboksilasyon işleminden sonra bazı proteinlerde hidroksilasyon, bazılarında da glikolizasyon işlemi de gerçekleşir. Ancak bu modifikasyonların biyolojik amacı henüz bilinmemektedir.

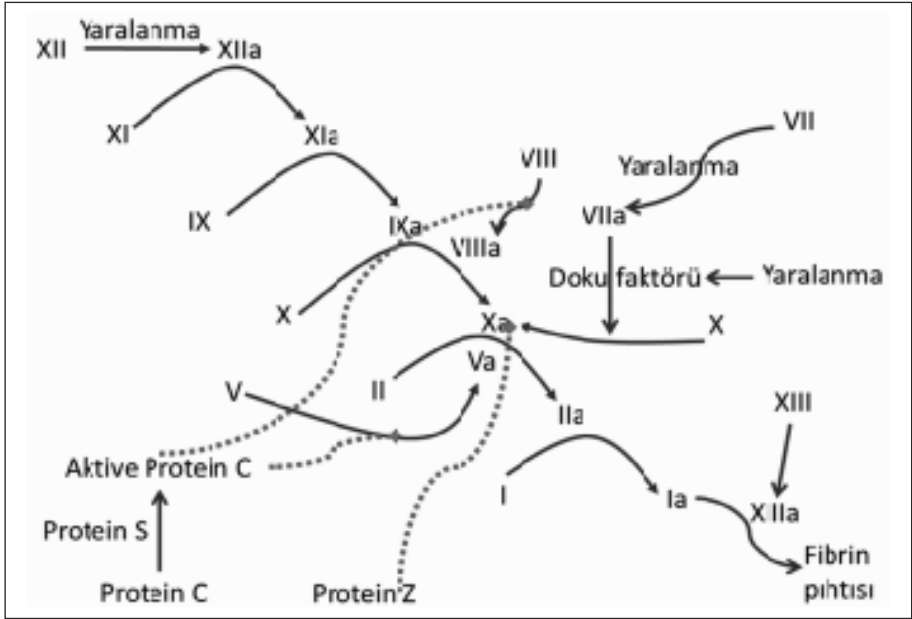
Tüm K vitaminine bağımlı proteinler, üç bölgeden oluşan aynı protein gövdeyi içerirler. Bu üç bölge: Gama karboksi glutamat bölgesi, EGF veya trombin ile ilişkili bağlantı bölgesi ve serin proteaz içeren bölgedir. Tüm K vitaminine bağımlı proteinlerde bulunan negatif yüklü gama karboksi glutamat bölgesi pıhtılaşma sırasında pozitif yüklü Ca^{+2} ile ilişkiyi sağlarken, bazı K vitaminine bağımlı proteinlerde bulunan bağlantı bölgesi diğer proteinlerle birleşmeyi sağlar. Serin proteaz bölgesi pankreastaki tripsin ve kimotripsin gibi serin proteazlar ile homologtur ancak Protein S ve Z' de bulunmaz.

K vitaminine bağımlı prokoagulan proteinler

FVII (Prokonvertin)

Primer olarak karaciğerde sentezlenir. İlk aktivasyonun nasıl olduğu henüz netlik kazanmamıştır. FVII aktive olduğunda, kofaktörü doku faktörü yokluğunda katalitik etkisi çok düşüktür. Doku faktörü ile birleşip ekstrinsik yolun Tenaz kompleksini oluşturur (Şekil 3). En kısa yarı ömürlü pıhtılaşma faktörüdür (3 saat). Eksikliğinde serebral kanamaya kadar giden tablolara neden olabilir. Otozomal resesif geçişli FVII eksikliği toplumda 500.000'de 1 görülür. Tedavisinde taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantreleri (PCC), FVII konsantreleri ve karaciğer transplantasyonu uygulanabilir. FVII konsantreleri, FVII eksikliği dışında inhibitörlü hemofili A ve B tedavisinde de kanamayı durdurmak için kullanılmakla beraber, aslında hemen hemen bilinen neredeyse tüm kanama bozukluklarında uygulanabilmektedir.

Şekil 3: Pıhtılaşma yolu



FIX (Plazma tromboplastin komponenti, Christmas faktörü, Hemofili B faktörü)

Karaciğerde sentezlenir ve yarılanma ömrü 24 saattir. Karaciğer dışında, kan-da dolaşımda olmayan, endotelial alanla ilişkili bir FIX havuzu bulunmaktadır. Bu havuzun fazlalığı tromboz ile ilişkili sorunlara neden olmaktadır. X kromozomunda sentezlenir ve eksikliğinde neredeyse sadece erkeklerde görülen Hemofili B hastalığı görülür (30.000 erkekte 1). Kadınlar taşıyıcı olduğunda kandaki düzeyi %20-50 düzeylerinde dolaşır. FIX'a karşı otoantikor gelişimi ile edinsel Hemofili B'de görülebilir.

Faktör IX aktivasyonunu FXIa veya ekstrinsik Tenaz kompleksi (FVII + Doku faktörü) başlatır. Pıhtılaşmadaki ana görevi FX'u aktive eden intrinsik Tenaz kompleksini (FIXa + FVIIIa) oluşturmaktır (Şekil 3). Ekstrinsik Tenaz kompleksi, FX'u aktive ettikten sonra protrombini aktive edip yolağın devamını sağlamakla beraber FX'un ikinci aktivasyonunu intrinsik Tenaz kompleksi sağlamaktadır. İntrinsik Tenaz kompleksinin ekstrinsik olana göre, protrombini aktive edici etkisi 50 kat daha fazladır.

Hemofilili hastalarda kandaki düzeyi %1'in altına düştüğünde Tenaz komp-

leksinin pıhtılaşmayı devam ettirici etkisi azalması nedeniyle hayatı tehdit eden kanamalar veya tekrarlayan kanamalar sonucu kalıcı sakatlıklara neden olabilir. Tedavisinde TDP veya FIX konsantreleri kullanılır. Protrombin kompleks konsantreleri FIX içermekle beraber primer tedavide yeri yoktur. İnhibitör gelişen hastalarda, pıhtılaşmayı ekstrinsik yoldan başlatabilen FVII konsantreleri kullanılabilir.

FX (Stuart faktörü)

Karaciğerde sentezlenir ve yarılanma ömrü 1,5 gündür. Aktivasyonunu ekstrinsik (FVII + Doku faktörü) veya intrinsik (FIXa + FVIIIa) Tenaz kompleksi sağlar. Temel görevi protrombinaz kompleksini (FXa +FVa) oluşturarak protrombinden trombin gelişimini sağlamaktır (Şekil 3). Eksikliği olan hastalarda hiç tromboz olgusu bildirilmemesi pıhtılaşma yolağındaki önemini göstermektedir.

Otozomal resesif geçişli FX eksikliği toplumda 1 milyonda 1 görülür. Eksikliğinde TDP ve PCC kullanılabilir.

FII (Protrombin)

Çok az düzeyde diğer organlarda da sentezlenebilmekle beraber primer sentez yeri karaciğerdir ve yarılanma ömrü 2,5 gündür. Pıhtılaşmanın en önemli elemanı olan trombinin kaynağıdır (Şekil 3). Trombin, koagülan ve antikoagülan birçok faktörü aktive edebilir. Yüksekliğinde tromboza yatkınlık artar. Trombin artışı antitrombin-heparin kompleksi ile veya trombinin protein C'yi aktive edip, dolaylı olarak FVIIIa ve FVa sentezini azaltmasıyla ve böylece protrombinin trombine dönüşümünün azaltılmasıyla regüle edilir. Protrombin 20210A polimorfizmi, protrombinin kandaki regülasyonunun azalmasına ve kan seviyesinin artmasına neden olarak tromboza yatkınlığa neden olur.

Otozomal resesif geçişli bozukluklar eksiklik veya disprotrombinemi şeklinde seyreder. Tedavisinde PCC kullanılmaktadır.

K vitaminine bağımlı antikoagülan proteinler

Protein C

Trombinin yapımını engelleyen ana inhibitör proteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarılanma ömrü 8 saattir. Homozigot eksikliğinde neonatal dönemde purpura fulminansa neden olan yaygın tromboz gelişebilir ve tedavisinde protein C konsantreleri veya TDP ile birlikte antikoagülanlar kullanılır. Heterozigot eksiklik tromboza yatkınlık ile seyreder. FV Leiden mutasyonu,

FV'in aktive protein C tarafından inhibe edilememesi ile ortaya çıkan bir başka tromboza yatkınlık nedenidir.

Protein C aktivasyonunu sağlayan en önemli uyaran trombin-trombomodülin kompleksidir. Aktive Protein C'nin en önemli fonksiyonu FVa'nın yıkılımını sağlayarak trombin oluşumunu engellemektir. FVIIIa'ya da aynı şekilde etkiyerek FXa inhibisyonu ile yine antikoagülan etkisini sağlar (Şekil 3). FVa ve FVIIIa'ya olan etkisi Protein S ile artar.

Trombin-trombomodülin kompleksi aynı zamanda TAFI'yı da (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) aktive ederek pıhtının devamını sağlar. Protein C, FVa'yı inaktive ederek bu kompleksin gelişimini ve dolayısıyla TAFI aktivasyonunu engelleyerek fibrinolitik etki sağlar.

Protein S

Karaciğer, megakaryositler, endotel hücreleri ve osteoblastlarda sentezlenir ve yarılanma ömrü 42 saattir. Kanda %40'ı serbest halde, kalanı ise bir kompleks protein olan C4bBP'ye bağlı halde dolaşır. Aktive Protein C'nin FVa ve FVIIIa inaktivasyonunda kofaktör olarak rol alır. Heterozigot eksikliğinde Protein C'de olduğu gibi tromboza yatkınlık olur. Tromboz tedavisinde antikoagülanlar kullanılır.

Protein Z

K vitaminine bağımlı proteinlerin kromatografisinde en son gelen protein olması nedeniyle Protein Z olarak adlandırılmıştır. Karaciğerde sentezlenir ve yarılanma ömrü 2,5 gündür. Plazmada Z-dependent proteaz inhibitörü (ZPI) ile dolaşır. Yapı olarak FVII, FIX, FX ve Protein C'ye benzer. Özellikle FXa'yı inaktive ederek antikoagülan etki göstermekle beraber koagülasyon dışında negatif akut faz reaktanı gibi birkaç etkisi olduğu da ileri sürülmektedir. Eksikliği tromboza yatkınlık yapmakla beraber antikoagülan tedavisinin gerekip gerekmediği bilinmemektedir.

K vitamininin pıhtılaşma dışındaki etkinliği

Tablo 1'de görüldüğü gibi K vitaminine bağımlı proteinler vücutta çeşitli organlarda ve görevlerde rol alırlar. Growth arrest-spesific gene 6 (Gas6) hücre diferansiyasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonu gibi durumlarda etken olabilir. Özellikle merkezi sinir sisteminde hücre gelişiminde rol alması nedeniyle, K vitaminininden eksik beslenen veya varfarin alan çocuklarda zihinsel gelişimi etkileyebileceği ileri sürülmüştür.¹⁶ K vitamini, kemik ve kırıldak gelişiminde bulunan Gla-rich protein (GRP) ve periostin sentezinde de kullanılır.

MK-4, prostaglandin sentezini etkileyerek IL-6 yapımını ve dolayısıyla enflamasyonu azaltabilir. Ayrıca filokinonlarla beraber pankreastaki varlığı insülin rezistansını da azaltır.¹⁷

Kaynaklar

1. Henrik D. Cholesterinstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Z* 1929;215:475-492.
2. Almquist HJ. Haemorrhagic chick disease of dietary origin. *J Biol Chem* 1935: 111: 105-113.
3. Hugh B, Albert S. The use of vitamin K and bile in treatment of the hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. *Mayo Clin Proc* 1938:74-80.
4. Lehmann J. Vitamin K as a prophylactic in 13,000 infants. *Lancet* 1944: 493-494.
5. Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941:513-527.
6. Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. *Molecular Nutrition & Food Research* 2014;58:1590-1600.
7. Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010;468:117-121.
8. Rio LAD. Biosynthesis of Vitamin K1 (Phylloquinone) by Plant Peroxisomes and Its Integration into Signaling Molecule Synthesis Pathways: Springer Science & Business Media, 2013.
9. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, Hsia CK, Rettie AE. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Molecular Pharmacology* 2009;75:1337-1346.
10. Giammanco A, Cefalu AB, Noto D, Aversa A MR. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Frontiers in physiology* 2015;6:61.
11. Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 2014;3:126-139.
12. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annual Review of Nutrition* 1995;15:399-417.
13. Hammed A, Matagrin B, Spohn G, Prouillac C, Benoit E, Lattard V. VKORC1L1, an enzyme rescuing the vitamin K 2,3-epoxide reductase activity in some extrahepatic tissues during anticoagulation therapy. *J Biol Chem* 2013: 288:28733-28742.
14. Westhofen P, Watzka M, Marinova M, et al. Human vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) mediates vitamin K-dependent intracellular antioxidant function. *J Biol Chem* 2011;286:15085-15094.
15. Gebauer M. Synthesis and structure-activity relationships of novel warfarin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2007;15:2414-2420.
16. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Advances in Nutrition* 2012;3:204-212.
17. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annual Review of Nutrition* 2009;29:89-110.

Protrombin Kompleks Konsantreleri

Tanımı - Tarihçe ve Üretimi

Prof.Dr. Kaan Kavaklı

Protrombin kompleks konsantreleri

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) insan plazma ürünlerinin ayrıştırılması sürecinde özellikle K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri ve doğal antikoagülan proteinleri içeren kısmının ayrı bir kısım olarak toparlanmasıyla oluşan tıbben çok önemli olan bir kan ürünü veya farmasötik ürün grubu olarak tanımlanabilirler.

Protrombin kompleks konsantrelerinin içerdiği pıhtılaşma faktörü proteinleri: FII, FVII, FIX, FX olarak sıralanırken; PCC'lerin içerdiği antikoagülan proteinler: AT, PC ve PS olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yönüyle değerlendirildiğinde hemostaz dengesini de kendi içinde çok iyi taşıdığı görülmektedir.

Endikasyonları

Eksik olan pıhtılaşma faktörlerini yerine koyma veya profilaktik olarak uygulama amacıyla ilgili olarak kullanılabilirler. Faktörlerin eksikliğinin nedeni doğumsal veya akkiz olabilir.

Doğumsal FII eksikliği ve doğumsal FX eksikliğinde hastalardaki kanamaları tedavi etmek için, operasyonlar öncesinde ve sonrasında korumak için, ayrıca profilaktik olarak kanamalardan korumak için de kullanılabilir. Doğumsal FVII eksikliğinde ve doğumsal FIX eksikliğinde (Hemofili B) ilaç piyasasında saf faktörler mevcut olduğu için öncelikle söz konusu ilaçlar kullanılır. Bunların temin edilemediği durumlarda PCC'de denenebilir.

Akkiz FII-FVII-FIX-FX eksikliklerini oluşturan nedenler ise çok sıklıkla K vitamini blokeri olarak etkili olan antikoagülanların kullanımı ile ilgilidir. Bu ilaçlardaki doz aşımı nedeni ile gelişen kanamaların tedavisinde veya önlenmesinde kullanımı hayati önem taşımaktadır. Ülkemizde piyasada mevcut olan Kumadin® tabletin yarı ömrü yaklaşık 36 saattir. Bunun yanında yurt dışında ve özellikle Avrupa'da mevcut olan ve bazen ülkemize hasta bazında getirilen Asenokumarol ve Fenprokumon adlı jenerik ilaçların yarı ömürleri çok farklıdır (sırasıyla 14 saat ve 160 saat). K vitamini antagonisti kullanan

hastalarda INR değerin farklı endikasyonlara göre 2-3 arasında tutulması hedeflenir.

Yan etkileri

Protrombin kompleks konsantresinin kullanımı sırasında tanımlanan yan etkiler tromboemboli gelişmesi, alerjik ve anafaktoid reaksiyonların oluşması yanı sıra yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) gelişmesi ve bazı viral enfeksiyonların hastaya bulaşması olarak sıralanabilirler.

Tromboemboli tanımlanan olguların hemen hepsi bir zamanlar PCC kullanan hemofili B hastaları ile ilgilidir. Günümüzde artık hemofili B hastalarında saf FIX konsantreleri kullanıldığı için söz konusu olaylar çok nadir izlenmektedir.

Ayrıca ülkemizde piyasada bulunan PCC ilacında ek olarak antitrombin ilavesi mevcut olduğundan trombojenik risk oldukça düşüktür. Bu preparatta heparin mevcut değildir. Yıllar önce ülkemizde mevcut olan bazı PCC ilaçlarında heparinin mevcut olduğu bilinmektedir.

Tarihçe

Protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımının başlaması neredeyse hemofili tedavisine yakın dönemdedir. Uzun yıllar saf FIX konsantresi yerine hemofili B hastalarına PCC tedavisi uygulanmıştır. Ülkemizde de saf FIX piyasaya çıkana kadar Medactin® adlı PCC konsantresi tercih ediliyordu.

İlk kez 1973 yılında üretilen PCC'ler "1. Nesil PCC" adını almaktadır. Söz konusu dönemde herhangi bir viral inaktivasyon süreci uygulanmıyordu. 1983 yılında üretilen PCC'ler de anti-Hepatit B immünoglobülini eklenerek "2. Nesil PCC" adını aldılar. 1986 yılına geldiğimizde ise kuru ısıtma metodu kullanıma girdi. Bu metotta ürün 72 saat süreyle 60 derecede ısıtılarak HIV ve HBV açısından avantaj elde edilmeye çalışıldı. 1991 yılındaki en güncel viral inaktivasyon metodu "solvent-deterjan" yöntemi olduğundan PCC'lerin üretiminde kullanıldı (4. Nesil PCC'ler). 1997 yılına gelindiğindeki en güncel metod olan 15 nm nanofiltrasyon ilavesi gözlemlendi (5. Nesil PCC). 2014 yılına ulaştığımızda ise 20 nm nanofiltrasyon devreye girdi ve artık "6. Nesil PCC" kullanma imkanımız oldu. Günümüzde ülkemizde piyasada mevcut olan tek PCC preparatı da 6. Nesil PCC olan Cofact® adlı ilaçtır.

Protrombin kompleks konsantrelerinin üretim süreci

Protrombin kompleks konsantreleri insan plazmalarını işleyen ve bu konuda uzmanlaşmış özel tesislerde üretilir ve şişelenirler. Söz konusu tesisler binler-

ce farklı insandan bağış yoluyla elde edilen plazma havuzlarını ham madde olarak kullanır. Son aşamada elde edilecek olan PCC öncesi güvenilirlik yönünden farklı basamakların uygulanması insan sağlığı açısından hayati önem taşımaktadır.

Genellikle kan bankalarında plazmaferез tekniği ile toplanan plazmalar kullanılan ham maddeyi oluşturmaktadır. Böylece tek bir donörden de yoğun miktarda plazma örneği temin edilmiş olmaktadır. Ayrıca kan bağışlarından ayrılan plazmaların da kullanılması mümkündür.

Öncelikle uygun olan donörlerin seçimi büyük önem taşır. Daha sonra seçilen donörlerden alınan kanların incelenmesi gerekir. Bunların bir araya getirilmesiyle “plazma havuzları” oluşur. Tehlikeli olabilecek virüslerin eliminasyonu en önemli aşamadır. Viral inaktivasyonun sağlanması için çok farklı fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılmaktadır. Söz konusu teknikler tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Viral inaktivasyonda kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler

FİZİKSEL YÖNTEMLER

- 1- İyon değişimi kromatografisi
 - 2- Kuru ısıtma tekniği (72 saat 60 derecede kuru ısıtma uygulaması)
 - 3- Nanofiltrasyon (15 veya 20 nm olarak uygulanır)
-

KİMYASAL YÖNTEMLER

- 1- Solvent / Deterjan uygulanması
-

İşlem sürecinde ham materyal olan havuzlanmış plazmalardan öncelikle kriyopresipitat hazırlanır. Bunun için + 4 derecede yavaş çöktürme yöntemi uygulanır. Elde edilen kriyodan tedavide kullanılacak diğer önemli ürünler (FVIII, vWF, fibrinojen) hazırlanacaktır. PCC’ler için ise çöken değil üstte kalan “kriyofakir plazma” ileleyen süreçte kullanılacaktır. İyon değiştirme kromatografisi kullanılarak plazmadaki diğer ağır proteinlerden arındırılır ve “eluat” adını alır. Bir sonraki aşamada solvent-deterjan uygulaması yapılır. İkinci bir iyon değişimi uygulaması ile bu sefer de ortamdaki solvent-deterjan maddeler ayıklanır. Üretimde kullanılan tekniklere göre değişmekle birlikte ortamdaki FX ile antitrombin (AT) dengesini sağlamak için ortama AT eklenebilir. Bir sonraki aşama virüs ayıklanmasının başka bir yöntemi olan nanofiltrasyon (NF) uygulamasıdır. Bu yöntemle plazma ürünü 20 nm’lik porlardan oluşan fiziksel bir membrandan geçirilir. Burada arzu edilen nokta zarfı olma-

yan parvovirüs benzeri virüsleri ayıklamaktır. Bu işleminden geçen plazma kısmına nanofiltrat adı verilir. Bu yöntem bir açıdan bakıldığında “steril filtrasyon” olarak da tanımlanabilir. Bu aşamadan sonra elde edilen PCC uygun flakonlara doldurularak liyofilize edilir. Böylece toz şeklinde gerektiğinde kullanılacağı zaman sulandırılmak üzere paketlemeye hazır hale gelir. Tablo 2’de bir flakon PCC’nin içerdiği faktör proteinlerinin tam miktarı izlenebilir. Genellikle PCC’nin etki gücü içerdiği FIX miktarının düzeyi ile ifade edilir. Yani 250 IU FIX içeren PCC flakonları 250 IU’luk PCC olarak tanımlanır.

Tablo 2: Protrombin kompleks konsantresi kompozisyonu (Cofact® adlı preparatın içeriği)

PCC’nin içerdiği farklı faktör proteinleri	250 IU’luk flakondaki faktör düzeyleri
FII	140-350 IU
FVII	70-200 IU
FIX	250 IU
FX	140-350 IU
Protein C	111-390 IU
Protein S	10-80 IU
Antitrombin	<0.6 IU/mL
Heparin	İçermez

Ancak PCC konsantrelerinin içerdiği faktörlerin yarı ömürleri çok farklıdır. En kısa yarı ömrü olan FVII olup 4-6 saatten fazla değildir. Ancak FIX için yaklaşık 24 saat olan yarı ömür, FII ve FX için hemen hemen 40-60 saat civarındadır.

Protrombin kompleks konsantrelerinin üretimi sırasında viral güvenliğin sağlanması için ek önlemler

Bir önceki bölümde bahsedilen fiziksel ve kimyasal yöntemler öncesinde ham madde olarak kullanılan insan plazma örneklerinde plazma örnekleri çeşitli virüsler açısından test edilir. Öncelikle plazma havuzları ve sonra da mini havuzlar yani ara ürünlerde viral yük aranır. HAV-HBV-HCV-HIV-parvovirüsler açısından tarama yapılır. Pozitif sonuç elde edilen mini havuzlar üretim sürecinde kullanılmayarak ayıklanır.

Daha önce sözü edilen solvent-deterjan yöntemi ile lipid zarflı olan (HIV-HCV-HBV) virüsleri ayıklanabilmektedir. Deterjan madde viral zarfları parçalamakta ve solvent maddede de çözünmektedir. Bu önemli basamak ile zarflı virüslerin plazmadaki yükleri anlamlı olarak azalır.

Söz konusu işlemde deterjan olarak kullanılan Tween 80 adlı madde bitkisel kökenlidir. Solvent olarak da TNBP adlı madde tercih edilmektedir.

Bazı virüsler solvent-deterjan uygulamasından etkilenmezler. Bunlar öncelikle hepatit A ve parvovirüslerdir. Lipid zarfı içermeyen HAV virüsü ısıtma ile saf dışı bırakılırken, parvovirüsleri bir miktar uzaklaştıran nanofiltrasyon süreci olmaktadır. Yine de parvovirüsleri tam olarak elimine etmek mümkün olmamaktadır.

Protrombin kompleks konsantrelerinin üretimi sırasında kullanılan bazı model virüsler aracılığı ile elde edilen ürünün viral açıdan güvenilir olduğu valide edilmektedir.

Dünyada kullanılan protrombin kompleks konsantreleri

Farklı ülkelerde farklı tekniklerle üretilen ve dünyanın dört bir yanında tedavide kullanılan çok sayıda PCC mevcuttur. Bunların listesi Tablo 3’de sıralanmıştır. Görüldüğü gibi bu preparatlardan ülkemizde günümüzde ancak bir tanesi mevcuttur (Cofact® /Sanquin).

Tablo 3: Dünyada mevcut olan protrombin kompleks konsantreleri

Prothrombex-HT®	(Baxter, USA)
Profilnine®	(Grifols, USA)
Cofact®*	(Sanquin, Hollanda)
Kaskadil®	(LFB, Fransa)
Beriplex-PN®	(Behring, Almanya)
Kcentra®	(Behring, USA)
Octaplex®	(Octafarma, İsviçre)
PPSB-HT®	(Japonya)

(*) Türkiye’de mevcut olan preparat

Ülkemizde kullanılan protrombin kompleks konsantresi

Türkiye ilaç piyasasında 2015 yılı itibarıyla mevcut olan ve geri ödemesi yapılan tek PCC ürünü Cofact® (Sanquin- Hollanda) adlı ilaçtır. Cofact®’ın 250 ve 500 IU’luk flakonları mevcut olup 10 ve 20 mL’lik sulandırıcısı vardır. Bu ilaç + 4 derecede buzdolabında saklanır. Yaklaşık 2-3 yıl raf ömrü vardır. Ancak uygulama için oda ısısında sulandırıldıktan sonra en fazla 3 saat içinde hastaya uygulanmalıdır.

Daha önceki yıllarda sırasıyla Medactin® (Medac, Almanya), Konyne® (Bayer, Almanya) ve Kaskadil® (LFB, Fransa) Türkiye piyasasında kullanılmış olup, günümüzde mevcut olmayan ilaçlardır.

Kaynaklar

1. Chandra S, Brummelhuis HG. Protrombin complex concentrates for clinical use. *Vox Sang* 1981; 41:257-73.
2. Mannucci PM. Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993; 64: 197-204.
3. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M. Protombin complex concentrates: indications. Contra-indications, and the risks: a task force summar. *Thromb Res* 1999;95:53-56.
4. Rodgers GM, Protrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hemat* 2012; 87: 898-902.
5. Makris M, Greaves M. Emergency oral anticoagulant reversal: *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-80.
6. Dentali F, Marchesi C. Safety of PCC for rapid antcoagulation reversal of vit-K antagonists: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 429-438.
7. Cartmill M, Dolan G, Bryne PO. PCCC for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Haematol* 2000; 14: 458-461.
8. Cofact Ürün Monografi. Centurion, 2012.

Protrombin Kompleks Konsantreleri ve Uluslararası Kılavuzlardaki Yeri

Doç.Dr. Erkan Göksu

Giriş

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) 1970'li yılların başlarında kullanıma girmiştir. Antitrombin ve faktör (F) XI uzaklaştırıldıktan sonra büyük plazma havuzlarının yüzeyinde kalan kriyopresipitattan iyon-değişim kromatografisi yöntemiyle elde edilirler.¹ PCC'ler, protrombin (FII), FIX, FX ve değişen miktarlarda FVII içermektedirler. İçeriklerindeki FVII düzeyinde ticari preparatlar arasında farklılıklar olması nedeniyle, üç veya dört faktörlü PCC olarak sınıflandırılmaktadırlar. PCC'lerin iki tipi vardır. Aktive formu, bir inhibitör ile birlikte hemofili A ve B tedavisi için lisans almıştır. Diğer protrombin kompleks formu aktive olmamıştır.² PCC'lerin içerisinde bulunan K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri, plazmada bulunan miktarın 25 katıdır. Bu sayede daha az hacim ile daha fazla koagülasyon faktörü infüze edilebilmektedir. PCC'ler ile ortaya çıkması olası tromboz eğilimi ile baş edebilmek için bazı ticari preparatlarda protein C, protein S ve heparin de bulunmaktadır. Fakat bu durum aynı zamanda duyarlı bireylerde heparinin tetiklediği trombositopeni riskine de neden olabilmektedir.³ Birçok farklı ticari preparatı bulunmakla birlikte vialin potensi ve doz önerisi PCC'leri içerisinde bulunan FIX'ın internasyonel ünite (IU) cinsinden miktarına bağlıdır. Bir IU FIX, 1 mL taze donmuş plazmada (TDP) bulunan FIX aktivitesi olarak tanımlanmaktadır.⁴

Ülkemizde 4 faktörlü tek bir PCC (Cofact®, (Sanquin, Amsterdam, The Netherlands)) bulunmaktadır. Bu ürünün kısa ürün bilgisindeki endikasyonları aşağıdaki gibi belirtilmiştir.⁵

1. Konjenital FII (protrombin), FVII (prokonvertin), FIX (hemofili B, Christmas Disease) ve FX (Stuart-Prower faktörü) eksikliği,
2. Mevcut klinik koşullardan ötürü K vitamini etkisinin beklenemeyeceği kumarin türevlerinin aşırı dozda kullanılması durumlarında (örneğin; beyin kanaması),
3. Yukarıda belirtilen koagülasyon faktörü yetersizlikleriyle seyreden ve geçici olarak düzeltilmesi gereken karaciğer hastalığı (kanama nedeniyle he-

patik koma tehlikesi olan durumlar veya akut cerrahi müdahale gerektiren durumlar gibi).

Protrombin kompleks konsantrelerinin hemofili B hastalığı (FIX eksikliği) için kullanımı 1990'lı yıllarda yüksek saflıkta FIX üretimi ve yakın zamanda da rekombinan FIX üretimi sonrasında azalmıştır. Bununla beraber PCC'ler doğumsal ve kazanılmış koagülasyon faktör eksikliği durumlarında spesifik faktör bulunmadığı durumlarda da halen kullanılmaktadır. Doğumsal FX veya FII (protrombin) eksikliğine bağlı kanamanın tedavisi ve önlenmesi için de PCC'ler kullanılabilir. Bu durumların dışında masif transfüzyon uygulaması sonrasında ortaya çıkan koagülopati, kardiyopulmoner baypas cerrahisi sonrası kanama ve akut fulminan ve kronik karaciğer yetmezliği durumlarında da kullanılabilir. Tüm bu endikasyonlar PCC'lerin kullanımının çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Her ne kadar bazı özellikli faktör eksikliklerinin tedavisinde kullanılmaları önerilse de günümüzde en önemli endikasyonu K vitamini antagonistlerine (VKA) bağlı gelişen komplikasyonların tedavisidir.

K vitamini antagonistlerinin kullanımı geçen 20 yıl içerisinde yaklaşık %300 artmıştır. VKA'lar atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme riskini azaltmak, mekanik kapaklarda trombüs gelişmesini önlemek, venöz tromboemboli sonrasında pulmoner emboli tekrarını engellemek ve genetik koagülasyon bozukluklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bununla beraber varfarin kullanılması yıllık %1-3 ölümcül ya da hayatı tehdit eden kanama riskini de beraberinde taşımaktadır. En sık karşılaşılan kanama bölgeleri sırasıyla gastrointestinal ve intrakranyal alanlar olmaktadır. Varfarin K vitaminine epoksid redüktaz enzimini inhibe eder ve böylece K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri FII, FVII, FIX, FX'u ve endojen antikoagülan proteinler C ve S'yi inhibe eder. VKA'ların etkilerini geri çevirmek için oral ya da intravenöz K vitamini, kan ürünleri TDP, PCC veya rekombinan faktörler (rFVIIa) kullanılmaktadır. Pıhtılaşma faktörleri ile hızlı, güvenilir ve süreklilik arz eden bir tablo sağlanabildiğinden günümüzde bu pıhtılaşma faktörlerini ihtiva eden preparatlara eğilim artmıştır. Genel görüş majör ya da hayatı tehdit eden kanama varlığında varfarinin etkilerinin hızla TDP veya PCC'ler ile geri çevrilmesidir. PCC'ler TDP ile karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptir. PCC'ler Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio- INR) düzeyini düzeltmede, TDP'den daha üstündür. Hacim yüklenmesi sorunu olabilecek hastalarda PCC'ler ile daha az hacim yüklenir. PCC'ler toz şeklinde olduğu için hazırlanması TDP ile karşılaştırıldığında daha hızlıdır. Önemli bir diğer

avantajı birden çok basamakta viral inaktivasyonun uygulanması ve prionların da elimine edilmesidir. TDP ile ortaya çıkabilen transfüzyon ile ilişkili akciğer hasarlanması riski PCC'lerde yoktur.

Klinik olarak kanama bulgusu olmayan ve uzamış INR değeri olan hastaların tedavisinde K vitamini uygulaması (oral ya da intravenöz) yeterli iken, artmış INR ve kanaması olan hastalarda intravenöz K vitamini ve ekzojen pıhtılaşma faktörleri ihtiva eden preparatlar beraber kullanılmaktadır (TDP, rFVIIa ya da PCC).

Travma hastalarında koagülopati varlığı önemli bir sorundur ve "ölüm triadı" olarak bilinen hipotermi, asidoz ile birlikte travma ile uğraşan hekimler için ciddi bir sorun teşkil eder. Travma hastalarında koagülopati devam eden kanamaya bağlı ya da yaralanmanın yarattığı süreç sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte özellikle artan yaşla birlikte daha fazla olmakla birlikte, K vitamini antagonisti oral antikoagülanların terapötik amaçlı kullanımını artmış bir kanama sıklığı ile birlikte. Bu hastalardaki koagülopatik sürecin üstesinden "hasar kontrol cerrahisi" ve eritrosit süspansiyonu, TDP ve trombosit infüzyonu ile gelinmeye çalışılmaktadır. Bu hasta grubunda transfüzyon stratejileri hastalarda sıvı yüklenmesi, akut akciğer hasarı, enfeksiyon gibi olumsuzlukları da beraberinde getirmektedir ve bu nedenle travma hasta popülasyonunda PCC'lerin kullanımına ilgi artmaktadır. Her ne kadar henüz çok kaliteli çalışmalar olmasa da travma hastalarında koagülopati varlığında PCC'lerin efektif olduğu gösterilmiştir.¹³ Bir çalışmada travma öncesinde varfarin kullanan travmatik beyin yaralanması geçiren 28 hastada üç faktörlü PCC kullanılmış ve ortalama INR düzeyinin PCC sonrasında hızlı ve efektif bir şekilde düştüğü gösterilmiştir.¹⁴ Bir başka çalışmada, travma öncesi varfarin kullanan (n=25) ve kullanmayan (n=20) hastalarda 3 faktörlü PCC kullanılmış, her iki grupta da INR'nin efektif bir şekilde düşürüldüğü görülmüştür.¹⁵ Öncesinde varfarin kullanan özellikle yaşlı hastalarda, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi eşlik eden komorbid durumlar, çok miktarda ve yeterli hızda TDP kullanılmasını sınırlandıracığından dolayı, oral antikoagülanlara bağlı kanamanın azaltılmasında PCC kullanımı bu hasta grubu için daha faydalı olabilir.¹³

Protrombin kompleks konsantresi hayvan çalışmalarında hemorajik şok modelinde rFVIIa ve TDP ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada PCC'ler ile daha kısa hemostaz süresi, PT değerinde daha fazla düzelme ve daha fazla trombin oluşumu ve kanamanın durdurulmasında daha büyük başarı gözlenmiştir.^{16,17} Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, TDP ile PCC ile birlikte

fibrinojen karşılaştırılmış ve sonuçta hastanede kalınan sürede ve allojenik kan ürünleri ihtiyacında azalma tespit edilmiştir.¹⁸

Yeni kuşak oral antikoagülan ajanlar, varfarinin aksine tek bir faktörü inhibe ederek etkilerini göstermektedirler. Dabigatran eteksilat (FIIa) (Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Almanya) veya FXa (rivoroksaban) (Bayer Pharma AG, Berlin, Almanya), apiksaban (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Uxbridge, UK) ve edoksaban (Daiichi Sankyo Company Ltd, Tokyo, Japonya) piyasada gittikçe artan sıklıkta kendilerine yer bulan yeni kuşak oral antikoagülan ajanlardır. Yeni antikoagülan ilaçlar, varfarin ile karşılaştırıldığında yiyecek ve ilaçlarla daha az etkileşime girer, yarı ömürleri daha kısadır ve bu sayede daha öngörülebilir antikoagülan etki gösterir ve rutin laboratuvar tetkikleri ile düzey takibi gerekli değildir. PCC'lerin, yeni kuşak oral antikoagülan ajanlara bağlı kanama durumları için kullanımı K vitamini antagonistlerindeki etkisinden farklı olarak, K vitaminiine bağımlı faktörlerin düzeylerini artırıp, bu inhibitörlerin etkilerini "baypas" etmek şeklindedir.¹⁹

Dabigatran veya rivoraksaban tedavisi altında olan ve acil cerrahi gereken hastalarda eğer kan düzeyi ölçülebiliyorsa ve değer 30 ng/mL büyük ve 400 ng/mL'ye eşit ya da daha az ise ve anormal kanama varsa PCC (25-50 UI/kg) veya aktive PCC ile etkinliğin antagonize edilmeye çalışılması önerilmektedir. Eğer dabigatran ya da rivoraksabanın kan düzeyleri ölçülemiyorsa bu durumda PT ve aPTT oranları ölçülüp, anormal kanama varsa PCC (25-50 UI/kg) veya aktive PCC uygulaması önerilmektedir.²⁰

Majör kanaması olan hastalarda 4 faktörlü PCC ile TDP, infüzyonun başlangıcından 24 saat sonrasında hemostatik etkinlik ve infüzyondan sonraki yarım saat içerisinde INR düzelmesi ($\leq 1,3$) açısından karşılaştırılmıştır.² 202 hastanın dahil edildiği bu çalışmada (n=98 PCC ve n=104 TDP) hemostatik etkinlik 24 saat sonunda PCC grubunda %72 ve TDP grubunda %65 oranında sağlanmıştır. İnfüzyon bitiminden yarım saat sonra değerlendirilen INR değeri hedefi PCC grubunda %62 hastada sağlanırken, TDP grubunda %9,6 sağlanabilmiştir. Bu çalışmada majör kanama olarak değerlendirilen durumlar; hayatı tehdit eden kanama, tedavi eden hekime göre potansiyel olarak hayatı tehdit eden kanama, hemoglobin değerinde ≥ 2 gr/dL'den daha fazla azalma ve kan ürünü transfüzyonu gerektiren kanamadır. Bu çalışma yukarıdaki dahil etme kriterlerini karşılayan hastalarda PCC'lerin TDP'ye karşı bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Oral antikoagülan kullanımı esnasında INR değeri dar bir pencere aralığında takip edilmelidir fakat bu duruma rağmen INR değeri hastaların sadece %70'inde terapötik aralıkta bulunur. Oral antikoagülanlara bağlı santral sinir sistemi ile ilişkili olarak, %70 intraserebral kanama bunu takiben ise subdural hematom ve subaraknoid kanama görülmektedir.²¹ Oral antikoagülan ilişkili intraserebral kanama sıklığı yıllık %0.25-1.1 arasında değişmekte ve INR değeri 2'nin üzerine çıktığında ise dramatik olarak artmaktadır.²¹ İntrakranyal kanaması olan ve oral antikoagülan kullanan hastalarda mortalite, kullanan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında sırasıyla %60 ve %40'tır. Oral antikoagülan kullanan hastalarda başlangıç hematomu boyutunun ve genişleme hızının daha fazla olması artmış mortalitenin temel nedenidir. Başlangıçtaki INR değeri yüksekliği mortalite ile korele olduğundan, hızla düzeltilmesi bu anlamda önemlidir. PCC, TDP'ye göre daha hızlı hazırlanması, kan grubu değerlendirmesi gerektirmemesi ve daha az hacim yüklemesine neden olması nedeniyle önerilmektedir.²²⁻²⁷

Acil veya yarı acil kardiopulmoner baypas cerrahisi gereken ve oral antikoagülan kullanan 40 hastanın iki gruba ayrıldığı ve TDP ile PCC'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 15. dakikada PCC grubunda 7 hastada INR 1.5 düzeyine indirilirken, TDP ile bu başarılamamıştır. Bu hasta sayılarına ilave olarak birinci saatin sonunda PCC grubunda 6 ve TDP grubunda 4 hastada INR değerleri 1.5 düzeyine indirilmiştir. Acil cerrahi gereken hastalarda hedef INR'ye ulaşma anlamında PCC, TDP'ye üstündür.²⁸

Kılavuzlarda oral antikoagülanlara bağlı hayatı tehdit eden ya da ciddi kanama terimleri kullanılmaktadır. Bu terimler ile kast edilenler Tablo 1'de gösterilmiştir.²⁹

Tablo 1: K vitamini antagonistlerine bağlı ciddi veya potansiyel olarak ciddi kanama

- Geleneksel prosedürler ile kontrol edilemeyen eksternal kanama
 - Hemodinamik instabilite
 - o Sistolik Kan Basıncı (SKB)<90 mmHg
 - o SKB'de 40 mmHg düşme
 - o Ortalama arteryel basınç <65 mmHg
 - o Şok bulguları
 - Acil hemostatik cerrahi, girişimsel radyoloji, endoskopi gereksinimi
 - Kan transfüzyonu gereksinimi
 - Tehdit edici ya da fonksiyonel lokalizasyon
 - İntrakranyal veya intraspinal kanama
 - Retroorbital ve intraoküler kanama
 - Hemotoraks, hemoperitoneum
 - Derin kas hematomu ve/veya kompartman sendromu
 - Akut gastrointestinal kanama
 - Hemartroz
-

Kılavuzlarda protrombin kompleks konsantreleri

Protrombin kompleks konsantreleri birçok kılavuz tarafından önerilmektedir. Majör travma sonrasında kanamanın kontrolü ile ilgili bir Avrupa kılavuzunda, travma sonrası koagülopati değerlendirmesinde INR, aPTT, fibrinojen ve trombosit sayımını rutin olarak önermektedir (1C, güçlü öneri, düşük ya da çok düşük kalite kanıt). Aynı kılavuzda koagülasyonun desteklenmesi ve monitörizasyonunun erken başlanması önerilmektedir (1C). Bu kılavuzda PCC'lerin K vitaminine bağımlı oral antikoagülanların etkilerini geri çevirmek için kullanılmaları önerilmektedir (1B güçlü öneri, orta derece kaliteli kanıt).³¹

Amerikan Göğüs Doktorları Derneği kanıta dayalı klinik pratik kılavuzunda oral antikoagülanlar ile ilgili birçok konuda öneride bulunmuştur. PCC'ler ile ilişkili olarak kılavuzda oral antikoagülanlara bağlı majör kanama durumunda TDP yerine dört faktörlü PCC önerilmiştir (Grade 2C).³²

K vitamini antagonisti kullanımı ile ortaya çıkan risk durumlarının yönetimi ile ilgili bir Fransız kılavuzunda K vitamini antagonistine bağlı ciddi kanama (Tablo 1) durumunda INR değerinin en kısa sürede 1,5 değerinin altına indirilmesi gerektiği ve bu durum için en uygun ilacın PCC olduğu vurgulanmıştır (Grade C, Level 3).²⁹ PCC uygulanmasının tek başına K vitamini uygulamasına göre etkisinin daha hızlı olduğu, vakaların yaklaşık %79-100'ünde

INR değerinin 10 dakika içerisinde 1.2-2 aralığına getirebildiği ve daha dengeli doz-etki ilişkisine sahip olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda trombotik komplikasyona rastlanılmadığı da belirtilmiştir. Bu anlamda PCC, daha önceden de belirtilen nedenlerle TDP'ye göre daha üstün bulunmuştur. Bu kılavuzda ciddi kanama varlığında PCC yokluğunda TDP kullanılması önerilmektedir (Grade B, Level 2). Ek olarak, PCC uygulamasından yarım saat sonra INR değerin kontrol edilmesi gerektiği de önerilmektedir. Bu sürenin sonunda hedef değere ulaşılamadıysa ek doz PCC uygulanabileceği belirtilmiştir.

Bu kılavuz aynı zamanda kanama riski bulunan ve acil cerrahi girişim gereken hastaların preoperatif yönetimi konusunda da önerilerde bulunmuştur. Bu kılavuz kapsamında acil prosedür, K vitamini uygulaması sonrasında hemostatik eşik değere (INR<1,5 veya <1,2 beyin cerrahi girişimi) ulaşmanın beklenemeyeceği durum olarak tarif edilmiştir. Bu durumda kılavuz önerisi PCC ve 5 mg K vitamini uygulaması [Grade C, Level 3 (kanıt düzeyi düşük ve vaka-kontrol çalışmaları)] ve 30 dakika sonunda INR değerin kontrol edilip gereği halinde hedef INR değerine ulaşmak için ek PCC uygulaması şeklindedir.²⁹

İngiliz Hematoloji Dergisi'nde yayınlanan bir kılavuzda antikoagülan etkinin geri çevrilmesi anlamında majör kanama ekstremitayı veya hayatı tehdit eden ve 6-8 saat içerisinde antikoagülan etkinin geri döndürülmesi gereken durum olarak tarif edilmiştir.³³ Bu kılavuz majör kanama varlığında 25-50 U/kg dozunda olacak şekilde 4 faktörlü PCC ve 5 mg intravenöz K vitamini önermektedir (1B). Varfarin tedavisi altında olan ve cerrahi gerekecek hastalarda 6-12 saat süre beklenebilecekse intravenöz K vitamini, eğer geciktirilemeyecekse PCC ve intravenöz K vitamini uygulaması önermektedir. Elektif veya acele olmayan cerrahiler için PCC uygulaması önerilmemektedir (2C). Varfarin kullanımı olan hastada kafa travması varlığında, intrakranyal kanama açısından yüksek şüphe varlığında beklemeden antikoagülan etkinin geri çevrilmesi önerilmektedir (2C).³³

Avustralya-Asya Tromboz ve Hemostaz Grubu'nun 2013 yılında yayınlanan kılavuzu bazı önerilerde bulunmuştur.³⁴ Bu kılavuzda hayatı tehdit eden kritik organ kanaması durumunda 5-10 mg K vitamininin intravenöz uygulanması (2C) ve beraberinde 50 IU/kg PCC ve 150-300 mL TDP uygulanması önerilmektedir. Bu kılavuzun kullanıldığı Avustralya ve Yeni Zelanda'da kullanılan PCC 3 faktör içerdiğinden kritik organ kanaması olan hastalarda PCC ile birlikte TDP uygulaması önerilmektedir. Bu kılavuz INR≥2 ve klinik

belirgin kanama (hayatı tehdit etmeyen) varlığında, varfarin tedavisinin kesilmesini, 5-10 IV mg K vitamini (2C) uygulanması ve INR düzeyine göre 35-50 U/kg IV olacak şekilde PCC uygulaması önermektedir. Ayrıca INR>10 olan ve kanaması olmayan fakat kanama için yüksek riskli olan hastalar (son dört hafta içerisinde majör kanama, son iki hafta içerisinde cerrahi, trombosit sayısı $<50 \times 10^9$ ve bilinen karaciğer yetmezliği veya eşlik eden antiagregan tedavi) için 15-30 IU/kg (GPP) olacak şekilde PCC uygulamasının düşünülebileceği belirtilmektedir.

Amerikan Kalp ve İnme Derneği 2010 yılında yayınladıkları kılavuzda, oral antikoagülan kullanımına bağlı INR değerinde uzama ve intrakranyal kanaması olan hastalarda, intravenöz K vitamini uygulamasını önermiştir (Klas I; Kanıt düzeyi C. Bu tedavinin faydalı ve efektif olduğu ile ilgili yeterli kanıt var. Kanıt düzeyi: uzman görüşleri, vaka çalışmaları, standart bakım). Bu hasta grubunda PCC'lerin, TDP ile karşılaştırıldığında sonucu iyileştirdiği ile ilgili kanıt olmaması nedeniyle (aksi de doğru), TDP'den daha az komplikasyona neden olduğundan alternatif olarak kullanılabileceği de belirtilmiştir (Klass Ila, Kanıt düzeyi B, kanıtlar uygulama yönündedir, kanıtlar tek bir randomize çalışma ya da randomize edilmemiş çalışmalardan alınmıştır).³⁵

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) durumunda kanaması olan hastada PT ve aPTT testlerinde uzama durumunda hastada aktif kanama varsa ya da invazif prosedür uygulanacaksa kılavuzlar TDP uygulamasını [Grade C, Level IV (Genel olarak uzman önerileri)], eğer sıvı yüklenmesine bağlı komplikasyon öngörülüyorsa bu durumda da PCC kullanılmasını önermektedir (Grade C, Level IV). DİK'in koagülasyon faktörlerinin global kaybı olduğu ve PCC'nin sadece seçilmiş koagülasyon faktörlerini ihtiva ettiğini ve gerektiğinde diğer faktörlerin replasmanının yapılması gerektiği de bilinmelidir.³⁰

Sonuç olarak PCC'ler hızlı etki başlangıcı ve olumlu hemodinamik etkileri ve düşük yan etki potansiyelleri nedeniyle özellikle K vitamini antagonistlerine bağlı ciddi kanaması olan hastalarda kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. Blood Transfus 2010 Jul;8(3):149-54
2. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation 2013 Sep 10;128(11):1234-43..

3. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007 Aug 4;370(9585):439-48.
4. Kasper CK, Costa e Silva M. Registry of clotting factor concentrates. *World Fed Hemophil Mono* 2005; 6:1-9
5. <http://www.ilacrehberi.com/v/cofact-20-ml-iv-enj-icin-coz-iceren-flakon-b0a6/kub/klinik-ozellikler>
6. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001; 7 (suppl 1):16-22
7. Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002; 27: 83-92.
8. Karck M, Haverich A. Heart transplantation under coumarin therapy: friend or foe? *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:475-79.
9. Mannucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Lancet* 1976;2:542-45.
10. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:15-20
11. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *J Emerg Med.* 2013 Jun;44(6):1201-10.
12. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL, et al. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother* 2011;45:869-75
13. Matsushima K, Benjamin E, Demetriades D. Prothrombin complex concentrate in trauma patients. *Am J Surg* 2015 Feb;209(2):413-7
14. Safaoui MN, Aazami R, Hotz H, Wilson MT, Margulies DR. A promising new alternative for the rapid reversal of warfarin coagulopathy in traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Surg* 2009;197:785-90
15. Joseph B, Amini A, Friesse RS, Houdek M, Hays D, Kulvatunyou N, Wynne J, O'Keeffe T, Latifi R, Rhee P. Factor IX complex for the correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:828-34
16. Dickneite G, Dorr B, Kaspereit F, Tanaka KA. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma* 2010;68:1151-7.
17. Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth* 2009;102:345-54.
18. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastography guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83
19. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014 Feb;111(2):189-98.

20. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P; Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013 Jun-Jul;106(6-7):382-93.
21. Bershad EM, Suarez JL. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010 (3):403-13.
22. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14(5):458-61.
23. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23(7):972-7.
24. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):967-70.
25. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):622-31.
26. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116(3):619-24.
27. Vigue B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33(4):721-5.
28. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PFW. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010;99(3):251-260.
29. Pernod G, Godier A, Gozalo C, et al. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010;126:e167-74.
30. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009 Apr;145(1):24-33.
31. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Stahel PF, Vincent JL, Spahn DR; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52. doi: 10.1186/cc8943. Epub 2010 Apr 6.
32. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-88S.
33. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin

- fourth edition. Br J Haematol 2011 Aug;154(3):311-24.

34. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal. Med J Aust 2013 Mar 4;198(4):198-9.
35. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010 Sep;41(9):2108-29.

Varfarin: Farmakolojisi ve Kullanım Alanları

Doç.Dr. Öner Özdoğan

Kumarin derivesi, dikumarol'un ilk defa 1939 yılında izole edilmesi sonrası, varfarinin antikoagülan tedavi olarak kullanımına 1955 yılında başlanmıştır.¹ Heparin'den farklı olarak dolaylı bir antikoagülan etki gösterir; pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonunu değil, karaciğerde yapılanların sentezini bozar. Heparinden farkı ağız yoluyla alınması, etkisinin hemen ortaya çıkmaması ve sadece in vivo olarak koagülasyonu önleyebilmesidir. Birçok klinik çalışma ile venöz ve arteryel tromboembolik hastalıklardaki etkinliği gösterilmekle birlikte, dar teröpatik aralığı ve diyet-ilac etkileşimleri varfarinin güvenli kullanımını sınırlamaktadır. İlacın güvenlik aralığı dar olduğu ve dozun biraz fazla olması durumunda bile spontan kanamalara neden olduğu için dozun iyi titre edilmesi ve yakın izlemi gereklidir.

Varfarin; K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri FII, FVII, FIX ve FX'in karaciğerdeki sentezini önleyerek antitrombotik etki gösterir. Bu faktörlerin sentezini önleme derecesi uygulanan doza bağlıdır. Bilinmelidir ki, antikoagülan ilaçların trombüs üzerinde doğrudan etkileri yoktur ve iskemik doku harabiyetini geri döndüremez. Tromboz oluştuğundan sonra, antikoagülan tedavi pıhtılaşmanın yayılmasını önlemek için yapılır ve böylelikle sekonder bir tromboembolik komplikasyon önlenmiş olur.

Etki mekanizması ve farmakodinami

Varfarin K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan FII, FVII, FIX ve FX antikoagülan protein C ve S sentezinin inhibisyonu ile etki eder. Bu pıhtılaşma faktörlerinin biyolojik olarak aktif olabilmesi için, pıhtılaşma faktörü prekürsörlerinin NH₂-terminal kısmındaki glutamik asit kalıntılarının gama-karboksilasyonu gereklidir. Bu süreç için K vitamininin indirgenmiş hali olan KH₂ vitaminin varlığı gereklidir. Gama-karboksilasyonu sürecinde, KH₂ vitamini, inaktif form olan KO vitaminine okside olur ve bu daha sonra vitamin K epoksit redüktaz (VKOR) ile K vitaminine ve sonrasında K₁ vitamini redüktaz ile KH₂ vitaminine dönüşür. Bu K vitaminin hepatik geri dönüşüm süreci pıhtılaşma faktörleri sentezi için KH₂ vitamininin sürekli olarak elde edilmesini sağlar.²

Varfarin VKOR enzim kompleksinin C₁ alt ünitesini ve K₁ vitamini redüktazı inhibe eder ve biyolojik olarak inaktif KO vitamininin birikimine ve K vita-

minine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalmaya neden olur. Varfarin alımı sonrası 24 saat içinde genellikle bir antikoagülan etki başlar. Fakat pik antikoagülan etki 72-96 saate kadar gecikebilir. Çünkü önceden aktive olan pıhtılaşma faktörleri boşalana kadar varfarinin biyolojik etkileri başlamaz. Bu da her pıhtılaşma faktörünün biyolojik yarılanma ömrüne bağlıdır. FVII'nin yarı ömrü 4-6 saat iken, FII'nin yarı ömrü 42-72 saattir.³

Tedavi sürecinde varfarinin izlemi, ilaç plazma konsantrasyonunun ölçümü ile değil, ilacın serumdaki varlığına verilen tedavi yanıtına göre yapılır. Protrombin zamanı (PTZ) ve uluslararası normallenmiş oran (INR) pıhtı oluşumu için gereken zamanı tanımlar. Varfarin tedavisinin hedefi bu süreyi gerektirdiği kadar yani patolojik pıhtılaşmayı önleyecek ve kanama komplikasyonların riskini arttırmayacak düzeyde uzatmaktır. PTZ'yi ölçmek için en sık kullanılan test tek basamaklı protrombin testi (Quick testi)'dir. Bu test esas olarak FVII düzeyindeki değişmeyi yansıtır. Bu faktör, varfarin tarafından yapımı bozulan diğer faktörler içinde (protrombin, FIX ve FX) yarılanma ömrü en kısa olanıdır. Bu nedenle varfarin tedavisine başlandığında veya tedavinin dozu arttırıldığında, kanda FVII'nin etkinliği diğer faktörlerden önce değişmeye başlar. Bu nedenle FVII düzeyini gösteren PTZ testi, diğer faktörlerin düzeyinde yeterli bir düşme olmadığı bir anda, varfarin sodyum dozunun yüksekliğini önceden haber vererek, doz ayarlanmasının daha erken yapılmasına olanak verir.⁴

Farmakokinetik

Varfarin için en önemli nokta, ilaca karşı kişinin verdiği cevaptaki değişkenliğin büyük olmasıdır. Bunun nedeni, ilacın farmakokinetiğinin kişiler arasında fazla değişkenlik göstermesidir. Coumadin® ilacı, varfarinin R ve S enantiomerlerinin rasemik bir karışımıdır. Bu optik izomerlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri açısından ciddi farklılıkları vardır.^{5,6} S-enantiomeri, R-enantiomerine oranla K vitamini redüktaz enzimi reseptör afinitesindeki değişiklikler sonucu 4-5 kat daha fazla antikoagülan etkinlik gösterir⁷ ancak öte yandan daha hızlı bir atılıma sahiptir. Varfarin oral alım sonrası tamamen emilir.⁸ İlk 4 saatte pik plazma konsantrasyonuna ulaşır ve 0,11-0,18 L/kg gibi nispeten küçük bir dağılım hacmine dağılır.⁹ Her iki izomeri için (R ve S varfarin) ortalama dağılım hacmi 0,15 L/kg'dır. İlacın yaklaşık %99'u plazma proteinlerine, öncelikle albümine bağlanır.¹⁰ Sadece geri kalan ve bağlı olmayan konsantrasyon farmakolojik olarak aktiftir.

Varfarin tama yakın metabolize olur. Metabolizasyon için esas yol hidroksile

metabolitleri inaktive etmek için hepatik sitokrom P-450 mikrozomal enzimlerinin kullanılmasıdır. Öte yandan redükte metabolitlerin redüktazlar ile (varfarin alkoller) metabolizasyonu da gerçekleşir.^{11,12} Yani varfarinin metabolizasyonu öncelikle P450-2C9, daha az oranda 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 ve 3A4 sisteminde ağırlıklı olarak hidroksilasyon ve kısmen redüksiyon şeklinde olur.

Varfarinin metabolitleri büyük oranda idrarla, küçük bir kısmı ise safra yoluyla dışarı atılır. Varfarinin tek doz sonrası son yarılanma süresi yaklaşık 1 hafta, efektif yarılanma süresi 20-60 saat, ortalama 40 saattir. S-Varfarin'in ortalama eliminasyon yarı ömrü 29 saat, R-Varfarin'in ortalama eliminasyon yarı ömrü 45 saattir.¹³

Her ne kadar varfarinin farmakokinetiği açısından gençler ve yaşlılar arasında anlamlı farklar olmasa da yaşlı hastalarda PTZ/INR ile ölçülen antikoagülan etkiye daha belirgin bir yanıt görülmektedir.¹⁴ Karaciğer yetersizliğinde pıhtılaşma faktörlerinin sentezi azalabileceğinden, varfarine yanıt artabilir fakat böbrek yoluyla atılım önem taşımadığından doz ayarlaması gerekmez.

Varfarin kullanım endikasyonları

- Venöz trombozun ve pulmoner embolinin profilaksi ve tedavisinde
- Embolik olaylarla seyreden atriyal fibrilasyon tedavisinde
- Mekanik ve biyoprotez kalp kapakları tedavisinde
- Koroner kalp hastalığı yardımcı tedavisinde

Venöz tromboemboli (Derin ven trombozu [DVT] ve Pulmoner emboli [PE])

Tüm tedavi sürelerinde hedef INR değeri 2,5 (2,0-3,0 aralığında) olacak şekilde varfarin verilir. Tedavinin süresi hastaya göre değişkenlik gösterir.

Geçici (reversibl) bir risk faktörüne sekonder DVT veya PE tanıları olan hastalarda 3 ay süre ile varfarin tedavisi önerilmektedir.

Herhangi bir nedene bağlı olmayan DVT veya PE hastaları için varfarin tedavisi en az 3 ay süreyle önerilir. Üç ay tedavi sonrasında, uzun dönem tedavi için risk-fayda oranı her hasta için değerlendirilir.

Herhangi bir neden bulunamayan iki DVT veya PE atağı sonrası, uzun dönem varfarin tedavisi önerilir. Uzun dönem antikoagülan tedavi başlanan bir hastanın, periyodik olarak risk-fayda oranının tedavinin devamı için aralıklarla değerlendirilmesi önerilir.

Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyonda inme riski faktörlerinin tanımlanması ile farklı inme ris-

ki skorları yayınlanmıştır. Çoğu sınıflama önerileri, inme riskini “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirme şeması CHADS2 skorudur. CHADS2 [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup, 2 puanın inme veya geçici iskemik atak öyküsü için ve 1'er puanın > 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır. CHADS2 skorlarını şöyle sınıflandırmıştır: 0 = düşük risk; 1-2= orta düzeyde risk ve >2 = yüksek risk. CHADS2 skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2,5'lik (aralık, 2,0- 3,0) bir INR hedefine ulaşmak için doza göre ayarlanmış bir yaklaşımda varfarin tedavisi önerilmektedir.¹⁵

Öte yandan, atriyal fibrilasyon ve mitral darlığı olan hastalarda varfarin ile uzun-sürekli antikoagülasyon önerilir. Atriyal fibrilasyon ve protez kalp kapaklı olan hastalarda da varfarin ile uzun-sürekli antikoagülasyon önerilir fakat kapak tipine ve pozisyonuna göre ya da hastaya bağlı bazı faktörlere göre hedef INR düzeyi değişebilir, bazen de tedaviye aspirin eklenmesi gerekebilir.

Elektif kardiyoversiyon uygulanacak hastalarda en az 3 hafta süresince varfarin tedavisi başlanmalı ve kardiyoversiyon sonrası 4 hafta süreyle devam edilmelidir (hedef INR: 2,5).

Mekanik ve biyoprotez kalp kapakları

Aort pozisyonunda bileaflet mekanik kapak ve tilting disk kapak varlığında, sinüs ritminde olan ve sol atriyal genişlemesi olmayan hastalarda hedef INR değeri 2,5 (2,0-3,0 aralığında) olacak şekilde varfarin tedavisi önerilir.

Mitral pozisyonunda bileaflet mekanik kapak ve tilting disk kapak varlığında hedef INR değeri 3,0 (2,5-3,5 aralığında) olacak şekilde varfarin tedavisi önerilir.

Kafesli-toplu ve kafesli disk kapaklar için hedef INR değeri 3,0 (2,5-3,5 aralığında) olacak şekilde varfarin tedavisi önerilir.

Mitral pozisyonunda biyoprotez kapak varlığında, hedef INR değeri 2,5 (2,0-3,0 aralığında) olacak şekilde kapak yerleştirilmesi sonrası ilk 3 ayda varfarin tedavisi önerilir. Eğer tromboemboli için ek risk faktörleri var ise (atriyal fibrilasyon, tromboemboli, sol ventrikül disfonksiyonu) hedef INR 2,5 (2,0-3,0 aralığında) olacak şekilde varfarin tedavisi önerilir.

Akut miyokard enfarktüsü ve stabil olmayan koroner sendromlar

Akut miyokard enfarktüsü sırasında nekrozlu miyokard bölgesinde mural trombüs oluşması ve buna bağlı tromboembolik durumlar ve ayrıca staza bağlı olarak bacak venlerinde tromboz gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Miyokard enfarktüsü geçiren yüksek riskli hastalar için (geniş ön yüz enfarktüs geçiren, ciddi kalp yetersizliği olan, transtorasik ekokardiyografide intrakardiyak trombüsü olan, atriyal fibrilasyonu olan ve tromboembolik olay hikayesi olan hastalar) orta-ağır kombine (INR 2,0-3,0) tedavi; en az 3 ay varfarin ve düşük doz aspirin ile tedavi önerilir.

Başlangıç ve idame dozu

Hastalar arasında varfarin tedavisi için gerekli başlangıç dozu büyük değişkenlik göstermektedir. Yüksek doz ile yükleme (10-15 mg/gün) ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış yükleme dozları yapılan çalışmalar sonucu kanama riskini arttırdığı için önerilmemektedir.^{16,17} Varfarin en az 5 gün boyunca parenteral antikoagülan tedavi ile birlikte başlanmalıdır (anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi). INR değeri en az 24 saat ≥ 2 olacak şekilde varfarin ile birlikte verilir. İlk atakta INR hedefi daha düşükken, varfarin tedavisi altında tekrarlayan emboli durumunda hedef INR değeri artırılır (Sınıf IIC).

Varfarin dozunun değişkenliğinden sorumlu tüm faktörler bilinmemektedir. Başlangıç dozunu etkileyen ve varfarin duyarlılığını arttıran durumlar şunlardır:

- 1- Yaş (>75)
- 2- Genetik faktörler (CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri)
- 3- Hipoalbuminemi, malnütrisyon
- 4- Ateş, ishal
- 5- Eşlik eden medikal tedavi
- 6- Kalp yetersizliği
- 7- Malignite
- 8- Son dönem böbrek yetersizliği
- 9- Klinik hipertirodi

Tahmini idame dozuna göre ve yukarıdaki faktörler gözönüne alınarak başlangıç dozu seçilir ve INR değerleri 3-5 gün sonra kontrol edilir. Yaşlı ve düşük hastalarda daha düşük başlangıç ve idame dozları seçilir.

Genotip gözönüne alınarak doz önerileri

CYP2C9 ve VKORC1 gen varyantlarının farklı kombinasyonlarını içeren has-

ta alt gruplarında gözlenen idame varfarin sodyum dozunun aralıkları değişkenlik göstermektedir. Eğer hastanın CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri bilinmiyorsa, başlangıç dozu günde 2-5 mg olarak başlanır. Eğer hastanın CYP2C9 ve/veya VKORC1 genotipleri biliniyorsa, başlangıç dozunu belirlerken bu aralıkları gözönüne almak gereklidir. CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3, ve *3/*3 olan hastalar, maksimum INR etkisine ulaşabilmek için bu CYP varyantlarına sahip olmayan hastalara göre daha uzun zamana ihtiyaç duyarlar (>2-4 hafta).

Optimal antikoagülasyon için izlem

Tam kan sayımı ve kanama zamanı varfarin sodyum takibi için uygun değildir. Varfarin sodyum dar terapötik indekse sahiptir; kullanılan diğer ilaçlar ve diyetle alınan K vitamini ile doz gereksinimi değişebilir. Sadece reçeteli ilaçlar değil, bazı bitkisel ürünlerle de etkileşir.¹⁸ Bu etkileşimler kanama ve tromboembolik komplikasyonlara yol açabileceği için antikoagülasyonun yakın takibi gereklidir. Hem farmokokinetik (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) olarak hem de farmokodinamik olarak etkileşimler olabilir. Terapötik aralıkta dozu sabit tutabilmek için periyodik olarak INR takipleri gereklidir. INR takibi klinik duruma bağlı olmakla birlikte genelde tavsiye edilen 1-4 haftada bir INR kontrolü yapmaktır. Yeni bir ilaç tedavisi başlandığında, ilaç kesildiğinde, cerrahi müdahale gerektiğinde ya da ilaç düzensiz alındığında ek INR testlerinin yapılması önerilir.

Kaynaklar

1. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959;19:97-107
 2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008 (suppl 6);133:160s-98s.
 3. Stirling Y. Warfarin-induced changes in procoagulant and anticoagulant proteins. *Blood Coag Fibrinolysis* 1995;6:361-75
 4. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Oğuz Kayaalp 1995, Yedinci baskı, 2. Cilt, 1401
 5. O'Reilly RA. Studies of the optical enantiomorphs of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:348-54.
 6. Hignite C, Uetrecht J, Tschanz C, et al. Kinetics of R and S warfarin enantiomers. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:99-105
 7. Wingard LB, O'Reilly RA, Levy G. Pharmacokinetics of warfarin enantiomers: a search for intrasubject correlations. *Clin Pharmacol Ther* 1973;15:424-30
 8. Stirling U, Howarth DJ, Stockley R, et al. Comparison of the bioavailabilities and anticoagulant activities of two warfarin formulations. *Br J Haematol* 1982;51:37-45.
-

9. O'Reilly RA, Welling PG, Wagner JG. Pharmacokinetics of warfarin following intravenous administration in man. *Thromb Haemost* 1971;25:178-86.
10. O'Reilly R. Interaction of the anticoagulant drug warfarin and its metabolites with human plasma albumin. *J Clin Invest* 1969;48:193-202
11. Lewis RJ, Trager WF. Warfarin metabolism in man: identification of metabolites in urine. *J Clin Invest* 1970;49:907-13.
12. Lewis RL, Trager WF, Chan KK, et al. Warfarin: stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. *J Clin Invest* 1974;53:1607-17
13. Hewick DS, McEwen J. Plasma half-lives, plasma metabolites, and anticoagulant efficacies of the enantiomers of warfarin in man. *J Pharm Pharmacol* 1983;25:458-65.
14. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al Ageing and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
16. Schulman S, Lockner D, Bergstrom K, et al. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1984;52:276-80.
17. O'Reilly RA, Aggeler PM. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968;38:169-77.
18. Wittkowsky AK. Drug interactions with oral anticoagulants. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al., eds. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Varfarine Bağlı Kanamalar

Doç.Dr. Bülent Erbil • Doç.Dr. Mehmet Ali Karaca

Primer ve sekonder tromboembolik olayların önlenmesi için çok etkin bir tedavi olmasına rağmen bu tedavinin riskleri ve aşırı antikoagülasyona bağlı sorunları bulunmaktadır.¹ Varfarine bağlı en yaygın görülen komplikasyon kanamadır ve varfarin alan hastaların %1'inde kanama riski bulunmaktadır. Son yıllarda bazı ülkelerde bu oranın %1,7'ye kadar yükseldiği gözlemlenmiştir.² Varfarin tedavisi alan hastalarda intrakranyal kanama ve ölüm dahil olmak üzere hastaneye yatış gerektiren majör kanamaların oranı yılda %1,2-8,1 olarak rapor edilmiştir.¹ K vitamini antagonisti (VKA) alan çok sayıda hastada akut gastrointestinal (Gİ) kanama oranları son birkaç yılda hızla artmaktadır. Gerçek hayatta klinik pratikte bu oran varis dışı üst Gİ kanamalı hastaların %8-10'unu oluşturur.

Kanama riski varfarin tedavisinin başlandığı ilk 3 ayda en yüksektir. İlk aylarda gelişen kanamalar sıklıkla Gİ ve üriner sistemde görülür. Kanama olgularının çoğunluğu klinik olarak ciddi değildir. Kanamanın meydana gelişi, altta yatan organa özgül lezyonlara bağlıdır ve dikkatle araştırılmalıdır.^{1,3}

Kanama riski antikoagülasyon rejiminin gücüne bağlı olmakla beraber en ciddi kanama olayları tedavi düzeyinin çok üstünde olan INR düzeyleri ile ilişkili olarak gelişmektedir.⁴ Kanama için majör faktör INR düzeyidir. INR düzeyi 2,0-2,9'dan 3,0-4,4'e çıktığında kanama riski 2 kat, INR düzeyi 4,5-6,0 olduğunda ise kanama riskinin 4 kat arttığı gösterilmiştir. INR düzeyinde her 0,5'lik yükselme majör kanama (sıklıkla intrakranyal) riskini 1,43 oranında artırmaktadır.¹ Tablo 1'de INR düzeyleri ile kanama oranları arasındaki ilişki verilmiştir.⁵

Tablo 1: INR düzeyleri ile kanama oranları arasında ilişki ⁵

INR düzeyi	Yılda 100 hastada görülme oranı	48 saat içinde kanama gelişme riski
2-2,9	4,8	1/4000
3-4,4	9,5	1/2000
4,5-6,9	40,5	1/500
>7,0	200	1/100

Gözlemsel çalışmalar kanama riskinin ayrıca yaş, kanama öyküsünün bulunması ve spesifik yandaş hastalıklara bağlı olduğunu da göstermektedir.

Genel olarak yaşlı hastalar varfarine bağlı antikoagülan etkiye daha çok duyarlıdır. Bu nedenle varfarin yaşlı hastalarda, genç yaş grubuna göre daha düşük dozlarda kullanılmalıdır. Bir çalışmada 40 yaş üzerindeki hastalarda, hasta yaşında her 10 yıl artışın majör kanama oranında %46'lık artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu artışta yaşın doğrudan ilgisi dışında yandaş hastalıklarda belirgin olarak rol oynamaktadır.¹

Mevcut tedaviye ek olarak hastaya yeni ilaçların başlanması hastada varfarin tedavisine yanıtı değiştirmekte ve kanama riskinde artışa neden olmaktadır. Varfarin metabolizmasını sıklıkla etkileyen ilaçlar antibiyotikler, amiodaron, statinler, antikonvülzanlar ve bazı bitkisel ürünlerdir. Düşük ve orta düzey alkol alımlarının varfarin metabolizması üzerine etkileri minimumdur. Fakat ağır alkoliklerde düşme olaylarında artış, alkole bağlı gastrit, kötü beslenme gibi eşlik eden faktörler kanama riskini artırır.

Varfarine bağlı kanamaya neden olan değiştirilebilir risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu risk faktörleri kanamayı öngörme skorlamalarında (örneğin AF için HAS-BLED: Hipertansiyon, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, dengesiz INR, yaşlılık >65 yaş, alkol veya madde kullanımı) kullanılmaktadır.³

Tablo 2: Antikoagülan tedavide kanama komplikasyonları için risk faktörleri .¹

Antikoagülan tedavide kanama komplikasyonları için risk faktörleri	
Risk faktörü kategorisi	Spesifik risk faktörleri
Yaş	>65 yaş
Kardiyak	KontROLSÜZ hipertansiyon
Gastrointestinal	GI kanama, aktif peptik ülser ve karaciğer yetmezliği öyküsü
Hematolojik/onkolojik	Trombositopeni (trombosit sayısı <50 10 ⁹ /L), trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülasyon bozuklukları, malignite varlığı
Nörolojik	İnme, bilişsel ya da psikolojik hastalık öyküsü
Renal	Böbrek yetmezliği
Travma	Yakın dönemde travma, düşme öyküsü (son yıl >3'ten fazla düşme öyküsü veya tekrarlayan yaralanmalı düşmeler)
Alkol	Aşırı alkol alımı
İlaçlar*	Aspirin, COX-1 spesifik steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (COX-II inhibitörlerin trombosit fonksiyonları üzerinde etkisi yoktur fakat varfarin üzerine etkisi vardır), hemostaz üzerine etkili "doğal ilaçlar"

*Çoklu ilaç kullanımı olanlarda varfarinin etkilerinin dikkatli takibi riskin azaltılması için kritik öneme sahiptir.

Oral antikoagülan (OAK) ilaç kullanımı esnasında hastaların %1'i majör kanama nedeniyle ölmektedir. İntrakranyal kanama en yüksek ölüm riskine sahiptir; OAK kullanan intrakranyal kanamalı hastaların %60'a yakını ölmektedir. Yüksek mortaliteye neden olan en önemli etken antikoagülasyonun geri döndürülememesidir.² Bu konuda üst Gİ sistem kanamalı hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Üst Gİ sistem kanamalı hastalarda başvuru sırasında INR düzeyinin 1,5 ve üzeri olmasının mortalite için bağımsız ve geçerli bir prediktör faktör olduğu, INR düzeyinin 1,8 ve altına düşürülmesinin resüsitasyonun önemli bir parçası olduğu ve mortalite oranında azalma sağladığı gösterilmiştir.⁴

Oral antikoagülanlara bağlı kanamalar ölümcül, majör ve minör olarak sınırlansa da kanama için standart bir tanım bulunmamaktadır (Tablo 3).²

Tablo 3: Oral antikoagülasyona bağlı kanamaların tanımı²

Ölümcül	Kanamaya bağlı ölüm
Majör	İntrakranyal Retroperitoneal İntraoküler Kas+kompartman sendromu Kanama için invazif prosedürlerin gerekli olması Herhangi bir açıklıktan aktif kanama ve beraberinde sistolik kan basıncı <90 mmHg, oligüri veya hemoglobin düzeyinde >2g/dL düşme
Minör	Diğer kanama türleri

K vitamini antagonisti kullanımına bağlı kanamalar spesifik tedavi yaklaşımı gerektirir. VKA istenmeyen yan etkilerinin yönetiminde ilerleme sağlamak için klinik rehberler, VKA ile tedavi edilen hastalar için 3 farklı risk durumu belirtmektedir:

- Asemptomatik hastalarda VKA aşırı dozu,
- Aşırı doz olsun/olmasın spontan veya travmaya bağlı kanama,
- Elektif ya da acil cerrahi ya da diğer invazif işlemler

Bu rehberler risk altındaki durumlar ve kanama olaylarının yönetimini ve böylelikle tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır. Rehberler aile hekimlerine, analistlere, hemşirelere, acil servis doktorlarına, primer olarak veya hastanede VKA tedavisini düzenleyenlere yönelik hazırlanmıştır.

Rehberler bu hastaların yönetimini kanamanın ciddiyetine göre düzenlemektedir.^{3,6}

Kanama şiddetinin sınıflandırılması

Kanamanın ciddiyetini saptamaya yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Rehberler Fransa'da mevcut klinik uygulama ve deneyimlere göre adapte edilmiştir. VKA'ya bağlı ciddi, potansiyel ciddi kanama aşağıda belirtilen özelliklerden en az birini içerir:

- Geleneksel yöntemlere göre durdurulamayan eksternal kanamalar,
- Hemodinamik instabilite, sistolik kan basıncının <90 mmHg veya normalden 40 mmHg düşük olması veya ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg'den düşük olması veya şok bulgularının olması,
- Kanamayı durdurabilmek için cerrahi, girişimsel radyolojik işlemler, endoskopi gibi acil prosedürlere ihtiyaç duyulması,
- Eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyulması,
- Hayatı tehdit eden kanama veya fonksiyon kaybına neden olan kanamalar örneğin; intrakranyal ya da intraspinal kanama, intraoküler veya Retro-orbital kanama, hemotoraks, hemoperitonium, hemoperikardium, derin kas hematomu ve/veya sinir basısı sendromu, akut Gİ kanama ve hemartroz.

Yukarıdakilerin dışındaki kanamalar ciddi olmayan kanama olarak sınıflandırılır.

1. Ciddi olmayan kanamaların yönetimi

Ciddi olmayan kanamaların yönetimi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden öneriler profesyonel konsensusa dayanmaktadır.

Kanama türü ve hastanın tıbbi ve sosyal çevresi uygunsa (örneğin burun kanaması kolaylıkla kontrol altına alınabiliyorsa) hastanın yönetiminde primer bakı verilmesi yeterlidir. Hızlı şekilde INR düzeyine bakılmalıdır. Eğer INR düzeyi yüksekse INR düzeyi uygun tedaviyle düşürülmelidir. Kanamanın kaynağı araştırılmalıdır. Sonraki yönetim kanamanın türü ve ilk tedaviye yanıtı göre planlanır. Eğer kanama hızlı şekilde kontrol altına alınamazsa "ciddi olmayan kanama" olarak değerlendirilmemeli ve antikoagülasyonun düzeltilmesi için hastaneye yatırılmalıdır.^{3,6}

Avusturalya rehberlerine göre; INR düzeyi ≥ 2 ve ciddi olmayan fakat klinik olarak önem taşıyan kanamalarda; varfarin kesilmeli, K1 vitamini 5-10 mg IV verilmeli, INR düzeyine göre doz ayarlaması yapılarak protrombin kompleks konsantresi (PCC) 35-50 IU/kg IV verilmelidir. Eğer PCC bulunamazsa taze donmuş plazma (TDP) 15 mL/kg dozunda verilmelidir.³

Minör kanama olgularında; varfarin kesilmeli ve bir gün sonra INR düzeyine

bakılmalı ve hedef tedavi aralığına ulaşılan kadar varfarin dozu ayarlanmalıdır. Kanama riski yüksek olgularda INR düzeyi $>4,5$ ise K1 vitamini 1-2 mg oral veya 0,5-1 mg intravenöz (IV) olarak verilmelidir.³ İngiliz rehberleri minor kanamalı olgularda IV K1 vitamini tedavisinin daha etkin olduğunu ve 6-8 saat sonra INR düzeyinde önemli oranda düzelme saptandığını belirtmektedir.⁷ INR düzeyi >9 ve kanama riski yüksek olgularda tedaviye TDP eklenmelidir.³

2. Ciddi kanamaların yönetimi

K vitamini antagonistine bağlı ciddi kanamanın bir örneği intrakranyal kanamadır. Amaç gecikme olmaksızın en kısa sürede koagülasyonun düzeltilmesidir (Hedef INR=1,5).

K vitamini antagonisti etkisinin en hızlı düzeltilmesi PCC ve K vitamininin kombine verilmesi ile sağlanır. PCC verilmesi sadece K vitamini verilmesine göre daha hızlı INR düzelmesi sağlar.

Çalışmalarda trombotik komplikasyonlar görülmemiştir. PCC, INR'nin hızlı düzeltilmesinde TD'den daha etkilidir. Az sayıda hasta sayıları ile yapılan kontrol grubu bulunmayan bazı çalışmalarda da rekombinant aktive faktör VII'inde aşırı antikoagülasyonun tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Fakat bu ilaç hakkında yeterli çalışma olmadığı ve uygun dozları bilinmediği için henüz tavsiye edilmemektedir.^{3,6}

Öneriler

Ciddi kanamalı hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kanamanın yeri ve özelliğine göre, cerrahi, endoskopik veya endovasküler tedavi seçenekleri arasından en uygun tedavi belirlenmelidir.

Hastaların hastaneye kabulünde INR düzeyine hızlı bir şekilde bakılmalıdır. Sonuçların geç öğrenilmesi nedeniyle tedavi geciktirilmemelidir. Eğer mümkünse INR düzeyi hasta başında hızlı şekilde bakılmalıdır. Bu koşullarda laboratuvar dışı test kurallarına uyulmalıdır.

Ciddi kanamalı olgularda INR düzeyi en kısa sürede, normal değerlere (INR=1,5) düşürülmelidir. VKA kesilmesinin yanında PCC 25-50 IU/kg IV olarak ve beraberinde 5-10 mg K1 vitamini verilmelidir.^{3,6,7} Avustralya rehberlerinde farklı olarak PCC tedavisine 150-300 mL TDP eklenmesi önerilmektedir.³ Masif kanama varsa uygun tedavi (hipovoleminin düzeltilmesi, gerekli ise RBC transfüzyonu vb) uygulanmalıdır.

Protrombin kompleks konsantresi verilemiyorsa TDP 15 mL/kg dozunda ve-

rilmelidir.^{3,6,7} Rekombinan aktif FVII yararı hakkında yeterli veri olmadığı ve uygun doz bilinmediği için hayatı tehdit eden kanamaların acil tedavisinde tavsiye edilmemektedir.^{6,7}

Eğer PCC acil servislerde hazır olarak bulundurulamıyorsa bölümler arası (acil servis, yoğun bakım ünitesi ve ameliyathane), hastane eczanesi arasında konsensüs sağlanarak ve ilaçlar kayıt altında tutularak birkaç ünite acil serviste hazır bulundurulmalıdır (profesyonel konsensüs).

Protrombin kompleks konsantresi tedavisinden sonraki 30 dakika içinde INR düzeylerine bakılmalıdır. Eğer düzey >1,5 ise ek PCC dozları verilmelidir. İkincil dozlar INR düzeyi, vücut ağırlığı ve ilacın özellikleri gözönünde bulundurularak belirlenmelidir. INR düzeyi 6-8 saat sonra tekrar bakılmalı ve durum hala kritikse günlük kontrollere devam edilmelidir.^{3,6}

3. Travma hastalarında kanamanın yönetimi

K vitamini antagonisti alan travma hastalarının yönetimi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Tavsiyeler bazı profesyonel konsensüslara dayanmaktadır.

Öneriler

INR düzeyi hemen ölçülmelidir. Travmanın türüne göre yönetim spontan, ciddi olmayan veya ciddi kanama yönetimine göre planlanır. Kafa travmalarında hastalar hastaneye yatırılmalı ve en az 24 saat gözlenmeli, nörolojik semptomlar varsa hemen, nörolojik semptomlar yoksa 4-6 saat içinde beyin görüntülemesi yapılmalıdır.^{3,6}

4. Elektif, acil cerrahi veya diğer invazif işlem gereken hastaların yönetimi

Kanama riski prosedürün türü ve hastanın özelliklerine bağlıdır. Tromboz riski VKA tedavisine devam edilme endikasyonunu oluşturur. Rehberler tedavinin devamı, kesilmesi ya da VKA tedavisi yerine heparin “köprü anti-koagülasyon” kullanılmasını önermektedir.^{3,6}

1-VKA kesilmesini gerektirmeyen prosedürler

Cerrahi ve invazif prosedürler sırasında hastaların kullandığı ek ilaçlar hemostazı zorlaştırabilmekte ve hastanın komorbiditesini artırmaktadır. Bu durumda kanama riski artacağından VKA’nın kesilmesine karar verilebilir.

Cilt cerrahisini içeren çalışmalarda varfarin alan hastalarda kanama sıklığı 1/6219 olarak belirtilmiştir. VKA ile tedavi edilen 65 hastalık bir çalışmada hastalara katarakt cerrahisi uygulanmış ve ciddi kanama rapor edilmemiştir.

Fransız Gastrointestinal Endoskopi Birliği, Fransız Romatoloji Birliği, Fransızca Konuşan Dental Cerrahi Birlikleri prosedürlerini, VKA kesmeden gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir.^{3,6}

Öneriler

K vitamini antagonisti tedavisi kesilmeden yapılacak işlemlerde INR düzeyi 2-3 olmalıdır. Bu işlemler cilt ameliyatı, katarakt cerrahisi, düşük kanama riski bulunan romatolojik prosedürler, bazı dental işlemler ve bazı gastrointestinal endoskopik işlemlerdir.

Diğer girişimlerde VKA tedavisi kesilmelidir veya acil durumlarda etkisi geri döndürülmelidir. Perioperatif kanama komplikasyonlarını önlemek için INR 1,5 düzeyini aşmamalıdır (beyin cerrahisi için 1,2). Subkütan enjeksiyonlar VKA tedavisini kesmeyi gerektirmez. Fakat kanama riskinden dolayı intramüsküler enjeksiyonlar önerilmez.^{3,6}

2- Risk seviyesinin yüksek ve VKA tedavisinin kesilmesinin gerekli olduğu “köprü antikoagülasyon” işlemleri

Tromboemboli riskinin yüksek olması nedeniyle VKA tedavisinin endike olduğu durumlarda sıklıkla operasyon öncesi ve sonrası heparin (anfraksiyone heparin (UFH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir. Köprü tedavisi ayrıca cerrahiden sonraki oral antikoagülan tedavinin verilemediği ilk 24-48 saat süre içinde önerilmektedir.

Mekanik kalp kapakları olan olgularda, bir metaanalizde VKA tedavisinin kesilmesinin trombotik komplikasyonlara neden olduğu belirtilmiştir. Anti-koagülan tedavi verilmediğinde tromboz ve emboli komplikasyon oranları yılda 100 hastada 1,8 ve 8,6 olarak saptanmıştır. Cerrahi işlem uygulanan 180 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların hiçbirinde tromboz gelişmediği belirtilmiştir. Çok sayıda hastanın alındığı retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise VKA kesilmesi sonrası köprü tedavisi verilmeden cerrahi uygulanan 996 hastanın 6’sında kapak trombozu rapor edilmiştir.^{3,6}

Kaynaklar

1. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. MJA 2004;181:492-497
2. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications-clinical presentation and therapeutic options. Thrombosis Research 2008;122 (Suppl 2):13-18.
3. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, et al. Guidelines. An update of consensus guide-

- lines for warfarin reversal. doi: 10.5694/mja12.10614 MJA 198(4). 4 March 2013
4. Management of warfarin-associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: A cross-sectional physician survey of current practice. Digestive and Liver Disease 43 (2011) 444–447. doi:10.1016/j.dld.2010.11.004)
 5. Radaellia F. Paggia S. Terruzzia V. Management of warfarin (coumarin) overdose. T Baglin Blood Reviews 1998;12:91-98
 6. Pernod G. Godiér A. Gozalo C. Tremey B. Sié P. Mini Review, French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thrombosis Research 126 (2010) e167–e174 doi:10.1016/j.thromres.2010.06.017).
 - 7- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin -fourth edition. Br J Haematol 2011 Aug;154(3):311-24. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x. Epub 2011 Jun 14.

Direkt Oral Antikoagülanlar: Farmakolojileri ve Kullanım Alanları Direkt Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanamaların Yönetiminde Protrombin Kompleks Konsantrelerinin Yeri

Doç.Dr. Mehmet Ali Karaca • Doç.Dr. Bülent Erbil

K vitamini antagonistleri (VKA) 50 yıldan daha fazla süredir, anfraksiyone heparin (UFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) de yaklaşık 35 yıldır arteriyel ve venöz tromboembolinin tedavisinde kullanılmaktadır. Son on yıldır direkt oral antikoagülanlar (DOAK) da bu tedavide yerini almaya başlamıştır. Bu yeni ilaçlar spesifik olarak ya doğrudan trombinin ya da aktif haldeki faktör (F) X'nun etkisini bloklamaktadır. Bu yeni ilaçların VKA'lara olan üstünlükleri; daha çok tahmin edilebilir farmakokinetik, farmakodinamik özelliklerinin bulunması, daha az gıda ve ilaç etkileşimi olması ve sabit dozlarda düzenli koagülasyon parametrelerinin gerekli olmamasıdır.^{1,2}

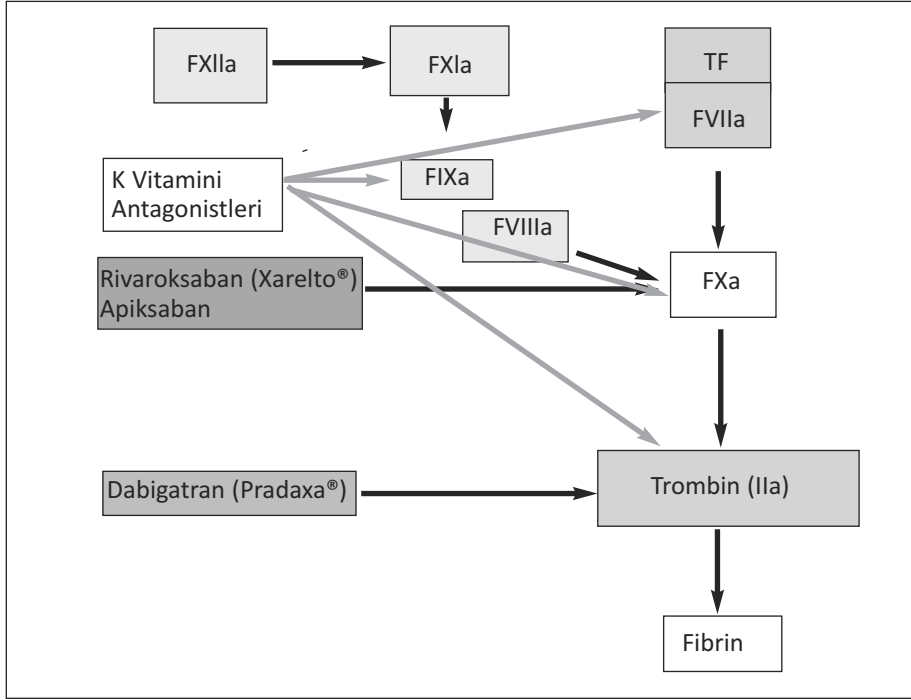
Direkt etkili oral antikoagülan olarak kullanılan ilaçlar; direkt oral trombin inhibitörü dabigatran eteksilat (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) ve direkt oral aktive faktör X (FXa) inhibitörü rivaroksaban (Xarelto®, Bayer Health Care), apiksaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb) ve edoksaban'dır (Lixiana®/Savaysa, Daiichi-Sankyo). Bu ilaçlar Avrupa Birliği, Kuzey Amerika'da venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi ve tedavisi, atriyal fibrilasyona (kapak hastalıklarına bağlı olmayan) bağlı inme ve sistolik embolik olaylarının önlenmesi için kullanım lisansı almıştır. Rivaroksaban bunlara ek olarak Avrupa Birliği'nde kardiyak belirteçlerin yükseldiği akut koroner sendromlarda (AKS) majör kardiyovasküler olayların sekonder olarak önlenmesinde kullanılmaktadır.²

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban spesifik olarak FXa (endojen antitrombinden bağımsız olarak etki gösterir) inhibitörüdür, dabigatran doğrudan trombin üzerinde etkisini gösterir. FXa ve trombin plazmada serbest ve pıhtıya bağlı formda bulunmaktadır. Pıhtıya bağlı formları diğer indirekt inhibitörlerden (UFH, DMAH ve fondaparinux) etkilenmezken direkt inhibi-

törlerin etkisine hassastır, bu da pıhtı içindeki fibrinojenin aktivasyonunun devam etmesine ve trombüsün büyümesine engel olmaktadır. Trombin oluşumundaki önemli rolünden ötürü FXa antikoagülanlar için ideal bir hedef- tir.³ Şekil 1’de direkt oral antikoagülanların etki mekanizması görülmekte- dir.⁴ Tablo 1’de DOAK’ların farmakolojik özellikleri karşılaştırmalı olarak ve- rilmiştir.²

Şekil 1: Direkt oral antikoagülanların etki mekanizması⁴



Tablo 1: Direkt oral antikoagülanların farmakolojik özellikleri²

Ajan	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Kaynak	Sentetik	Sentetik	Sentetik	Sentetik
Moleküler ağırlık (Da)	628	436	460	548
Hedef	Trombin	FXa	FXa	FXa
İnhibisyonun tipi	Direkt	Direkt	Direkt	Direkt
Ön ilaç	Evet (eteksilat olarak)	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım (%)	6	80-100	50	62
Tmax	0.5-2 saat	2-4 saat	3-4 saat	1.5 saat
Proteine bağlanma (%)	35	92-95	87	55
Yarılma ömrü	14-17 saat	5-13 saat	12 saat	6-11 saat
Metabolizma	Glukoronidasyon (<%10)	CYP3A4>CYP2J2	CYP3A4/5>CYP2 1A2, SC8, 2C9/19, 2J2	Hidroliz>CY P3A4/5
Renal Atılım (% uygulanan doz)	5 (4 değişmiş)	66 (33 değişmiş)	27 (22 değişmiş)	35 (24 değişmemiş)
Renal atılım (% emilen doz)	85 (80 değişmiş)	73 (37 değişmiş)	54 (44 değişmiş)	56 (39 değişmemiş)
Bilier-fekal atılım (% uygulanan doz)	≈ 95 (absorbe olmamış fraksiyon)	34	56	62
Spesifik antidot	Yok	Yok	Yok	Yok
Tersine döndürmek için kullanılan prokoagülan ajanlar *	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA
İzlem testi	Rutin olarak gerek yok Seyreltilmiş trombin zamanı	Rutin olarak gerek yok Anti-Xa analizi	Rutin olarak gerek yok Anti-Xa analizi	Veri yok Anti-Xa analizi
İlk ruhsatlandığı tarih (ülke)	2008 (AB)	2008 (AB)	2011 (AB)	2011 (Japonya)

DOAK: Direkt oral antikoagülanlar, AB: Avrupa Birliği; FXa: Aktive faktör X, PCC: Protrombin kompleks konsantrisi, rVIIa: Aktive faktör VII, Tmax: Maksimum konstrasyona ulaşma zamanı

*Sınırlı kanıt, yalnızca hayatı tehdit eden kanamalarda kullanın.

Oral direkt trombin inhibitörleri

Trombin koagülasyon sisteminin merkezinde rol alır ve bu nedenle ilk olarak direkt oral trombin inhibitörleri geliştirilmiştir. Ksimelagatran bu grupta ilk olarak geliştirilen oral ilaçtır fakat ciddi hepatik yan etkilerinden dolayı kullanımına son verilmiştir.¹

Dabigatran

Direkt ve reversibl trombin inhibitörü olan dabigatran trombine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır, fibrine bağlı olan ve fibrine bağlı olmayan trombini inaktive eder. Rivaroksaban ve apiksabandan farklı olarak dabigatran eteksilat bir ön ilaçtır, hızla absorbe olur ve barsaklarda, plazma ve karaciğerde spesifik olmayan esterazlarla hidrolize olarak aktif molekül olan dabigatrana çevrilir. Dabigatran kapsülleri tartarik asit içerdiğinden gastrik yan etkilere neden olabilmektedir. Oral alınan dabigatranın biyoyararlanımı %6-7 düzeyindedir. Yiyecekler dabigatranın oral biyoyararlanımını etkilemezken plazma tepe konsantrasyonlarına ulaşmasını 2-4 saate kadar uzatabilmektedir. Bu nedenle dabigatran yiyeceklerle beraber ya da ayrı olarak alınabilir.^{1,3}

Dabigatranın plazma konsantrasyonları ve antikoagülan etkileri doza bağımlıdır ve bu etkiler önceden tahmin edilebilir. Oral alımdan 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Dabigatran doza bağlı lineer farmakokinetik etkiye sahiptir ve yaklaşık 3 günlük alımdan sonra sabit plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Oral alımdan sonra ortalama yarılanma ömrü tek doz sonrası 8 saat, çoklu dozlarda ise 12-14 saattir. Yarılanma ömrü kreatinin klirensinin <30 mL/dk olduğunda dozlardan bağımsız olarak >24 saat yükseklenmektedir. Dabigatranın ana atılım yeri böbreklerdir ve %80'i böbreklerden atılır. Yaşa bağlı böbrek fonksiyonlarında azalma nedeniyle yaşlılarda ilaç maruziyeti gençlere göre 1,7-2 kat fazladır. Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30 mL/dk) yarılanma ömrü 2 katına çıkmaktadır. Cinsiyete göre değişen kreatinin klirensine bağlı olarak yaşlı kadınlarda dabigatran maruziyeti yaşlı erkeklerle göre %20-30 daha fazladır. Dabigatran plazma proteinlerine az oranda bağlanır, bu nedenle diyalizle ilaç uzaklaştırılabilir.^{2,3,5}

Dabigatran CYP enzimleri ya da diğer oksidoredüktazlar tarafından metabolize edilmediğinden CYP sistemini indükleyen ya da inhibe eden ilaç etkileşimlerinden etkilenmez. Fakat dabigatran P-glikoprotein transporterları için substrattır ve P-glikoprotein sistemi dabigatranın farmakokinetikini etkiler. Beraberinde P-glikoprotein inhibitörleri dabigatranın biyoyararlanımını artırır ve kanama riskini yükseltir.^{3,5}

Oral faktör Xa inhibitörleri

Çeşitli direkt anti FXa ilaçların (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) arteriyel ve venöz tromboemboli tedavisindeki etkileri büyük çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilaçlar geri dönüşümlü olarak aktif FX'u bloke eder. Direkt trombin inhibitörlerine göre bu ilaçların yüksek biyoyararlanım (rivaroksaban: %80, apiksaban: %60, edoksaban: %50), daha hızlı plazma tepe konsantrasyonuna ulaşma (1-4 saat) ve daha kısa yarılanma ömrü (6-14 saat) vardır. Rivaroksaban ve apiksaban yüksek oranda proteinlere bağlandığı için diyaliz yararlı değildir.^{1,2,5}

Rivaroksaban

Rivaroksaban FXa'nın direkt inhibitörüdür ve geri dönüşümlü olarak FXa'nın aktif alanına yüksek spesifite ile bağlanır ve endojen antitrombinden bağımsız etki gösterir. Rivaroksaban protrombinaz kompleksi içindeki FXa'yı inhibe eder ve plazmada yeni trombin moleküllerinin oluşumunu baskılar. Mevcut trombin aktivitesi üzerinde etkisi yoktur. Rivaroksaban hızlı absorbe olur ve maksimum plazma konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşılır. Rivaroksabanın açlık durumunda ve 10 mg doz alımında oral biyoyararlanımı %80-100'e ulaşır. İlaç etkisi doza bağımlıdır. Rivaroksaban 10 mg'lık dozları yiyeceklerle birlikte ya da aç olarak alınabilir, buna karşın 15 mg ve 20 mg dozlar tam absorpsiyon sağlanabilmesi için yemeklerle birlikte alınmalıdır.³

Rivaroksaban'ın farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri tahmin edilebilir ve yarılanma ömrü 5-13 saattir. Rivaroksaban eliminasyonu ikili modda gerçekleşir; üçte biri idrardan değişiklik olmadan atılırken üçte ikisi metabolik yıkıma uğrar ve yarısı böbreklerden atılırken kalan yarısı hepatobiliyer sistemden atılır. Çoklu dozlar sonrasında dahi majör veya farmakolojik olarak aktif dolaşan metabolitleri saptanmaz ve ciddi akümülayon görülmez.³

Rivaroksaban sitokrom P450 (CYP) 3A4, CYP2J2, CYP-bağımsız mekanizmalarla metabolize edilir ve ayrıca P-glikoprotein için substrattır. Bu nedenle bu sistemleri etkileyen ilaçların rivaroksaban farmakokinetiği üzerinde etkileri vardır. Beraberinde P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımı kanama riskini artırmaktadır.^{3,5}

Sağlıklı bireylerde yapılan faz I çalışmalarda yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının rivaroksaban klirensi üzerinde etkisinin orta düzeyde olduğu fakat bunun klinik olarak öneminin olmadığını gösterilmiştir.³

Apiksaban

Apiksaban FXa'nın direkt inhibitörüdür ve hem serbest hem de fibrine bağlı

FXa ve aktif protrombinazı inhibe eder, bağımsız endojen antitrombin gibi etki gösterir. Oral absorpsiyonu hızlıdır, alımdan 1-3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Apiksabanın oral biyoyararlanımı %66'dır ve çoklu dozlarda, doza orantılı olarak artar. Apiksabanın 10 mg dozunda alımında yiyeceklerle etkileşimi olmamaktadır bu yüzden apiksaban yiyeceklerle ya da aç olarak alınabilir.

Sağlıklı genç erişkinlerde yarılanma ömrü 8-15 saattir. Apiksaban ve metabolitleri çoklu eliminasyon yolu ile atılır, bunlar böbreklerden atılım (emilen dozun %25'i), hepatik metabolizma ve barsaklardan atılımdır (yaklaşık %55). Dolaşımda farmakolojik olarak aktif metaboliti bulunmaz. Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının ilacın farmakokinetiği üzerine etkisi önemsizdir. Apiksaban CYP3A4 bağımlı mekanizma ile metabolize edilir ve bu mekanizma üzerinde etkili ilaçlar apiksaban farmakodinamiği üzerinde etkilidir.^{3,5}

Direkt oral antikoagülanların kullanım alanları²

- Kalça ve diz protezi sonrası VTE profilaksisi
- VTE başlangıç ve uzun dönem tedavisi
- VTE genişletilmiş tedavisi
- Kapaklara bağlı olmayan atriyal fibrilasyonda inme ve sistemik emboli-den korunma
- Akut koroner sendromlarda majör kardiyovasküler olaylardan sekonder korunma

Rivaroksaban kardiyak belirteçlerin yükseldiği akut koroner sendromda istenmeyen kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılan tek DOAK'dır.

- Henüz onaylanmamış endikasyonlar ve başarısız gelişmeler
 - o Hastanede yatan ciddi hastalarda DMAH'lara göre pozitif yarar/risk saptanmamıştır, bu nedenle DOAK kullanımı henüz onaylanmamıştır.
 - o Çalışmalara göre aort veya mitral kapak replasmanı yapılan hastalarda dabigatran tromboembolik olay ve kanamaya neden olduğu için dabigatran kullanımı protez kapak hastalarında kontrendikedir.
 - o AKS hastalarında uzun dönem tedavide dabigatran ve apiksabanın antiplatelet alan hastalarda kanama riskinde artışa neden olduğu, apiksabanın reküran iskemik olaylarda azalma sağlamadığı gösterilmiştir.

Direkt oral antikoagülanların etkinliklerinin monitörizasyonu

Hastaların çoğunluğunda rutin olarak DOAK'ın antikoagülan etkilerinin takibi gerekli değildir. Fakat vücut ağırlığının yüksek olması, kreatinin klirensinde yükselme, metabolizmalarını etkileyen ilaçların kullanımında ve ab-

sorpsiyonda azalma durumlarında, aşırı doza bağlı kanama olgularında (kazara, bilinçli, düşük vücut ağırlığına bağlı ilacın vücutta birikmesi, böbrek fonksiyonlarında bozulma) bu ilaçların etkilerinin monitörizasyonu gerekli olabilmektedir. DOAK'a bağlı antikoagülasyon derecesinin saptanmasında 3 test tipi vardır: (1) ilaç düzeyleri, (2) spesifik testler ve (3) kalitatif bilgi sağlayan nonspesifik koagülasyon testleri.^{2,5} Tablo 3' de DOAK'ların koagülasyon testleri üzerinde etkileri verilmiştir.

Tablo 3: DOAK'ların koagülasyon testleri üzerinde etkileri⁵

Test	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
PT	↑ veya değişmez	↑ veya değişmez*	↑ veya değişmez*
aPTT	↑	↑ veya değişmez	↑ veya değişmez
Trombin Zamanı	↑	-	-
Hemoclot Testi	↑	-	-
Ecarin pıhtılaşma süresi	↑	-	-
Anti FXa aktivitesi	-	↑	↑

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, *: Yüksek derecede reaktif bağımlı*

Sık kullanılan koagülasyon testleri; dabigatran için aktif tromboplastin zamanı (aPTT) ve rivaroksaban için PT testleri DOAK'ların varlığını gösterilmesinde kalitatif olarak yararlı olabilir. Fakat DAOK'ların antikoagülan etkilerinin kantitatif olarak gösterilmesinde yetersizdir.

Dabigatran için testler;^{5,6}

- aPTT düzeyinde yükselme başka nedenler dışlandıktan sonra dabigatranın dolaşımında varlığı için belirteç olabilir.
- Trombin zamanı (TT), dabigatran varlığını göstermede çok sensitiftir ve normal TT düzeyleri dolaşımında dabigatran varlığını dışlar.
- Hemoclot test (Hyphen Biomed, Andry esy, France), sonuçları ilaç düzeyi ile yakından ve lineer ilişki gösterir.
- Ecarin pıhtılaşma süresi (ECT), ilaç düzeyi göstermede yeterlidir fakat sadece araştırma merkezlerinde bulunur.
- PT, dabigatranın antikoagülan etkisinin gösterilmesinde kullanılmaz.

Rivoroksaban ve apiksaban için testler;^{5,6}

- PT, uzayabilir, normal düzey rivaroksabanın klinik olarak etkili dozda olmadığını gösterebilir.

- PT, apiksaban için kullanılmaz.
- aPTT, rivoroksaban ve apiksaban etkinliği gösterilmesinde kullanılmaz
- Anti FXa, antikoagülan etkisinin ölçülmesinde etkin ve doğru ölçüm sağlar.

Direkt oral antikoagülanlara bağlı kanama komplikasyonları

Antikoagülanlara bağlı kanama riski tüm antikoagülan ilaçlar için türüne bakılmaksızın önemli bir sorundur. DOAK ilaçların incelendiği çalışmalara genel olarak bakıldığında kanama sıklığı standart tedavilere göre benzer ya da daha düşük olmakla beraber dünya genelinde bu oranlar tam olarak bilinmemektedir.

K vitamini antagonistleri kullanımına ikincil majör kanama riski yıllık % 0,3-0,5 ve intrakranyal kanama riski %0,2'dir. VKA kullanımına ikincil kanama riski üzerinde antikoagülasyonun derecesi, hastanın özellikleri (yaş, komorbid hastalıklar, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, iskemik inme, ciddi kalp yetmezliği, diyabet, böbrek yetersizliği, alkolizm, karaciğer ya da malignite bulunması) ciddi öneme sahiptir. Diğer risk faktörleri de, ek ilaç kullanımı (antiplatelet ilaç, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar-NSAİİ, siklooksijenaz tip 2 inhibitörleri) ve tedavinin süresidir. Teorik olarak bu risk faktörleri DOAK için de geçerli olabilir. Bu yeni ilaçların atılımı böbreklerden olduğu için böbrek fonksiyonlarında bozulma kanama için önemli bir risk faktörü olabilir. Bazı çalışmalarda ise hasta yaşının dabigatrana bağlı kanama için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. NSAİİ ve dabigatrana bağlı özellikle Gİ kanamalar gelişebilmektedir. Rivaroksaban ve apiksaban için de, kanama riskinin araştırıldığı çalışmalarda intrakranyal kanama dahil olmak üzere ciddi kanamalar rapor edilmiştir. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir.¹

Retrospektif olarak dabigatran ve rivaroksaban kullanımına bağlı Gİ kanamaların incelendiği çalışmada, dabigatrana bağlı Gİ kanama oranı %5 ve rivaroksabana bağlı kanama oranı %1 saptanmış ve kanamaların özellikle ileri yaş grubu hastalarda geliştiği gösterilmiştir.⁷

Direkt oral antikoagülanlara bağlı kanamaların yönetimi

Direkt oral antikoagülanların etkilerinin geri döndürülmesinde yaygın olarak kullanılacak spesifik antidotlar henüz geliştirilmemiştir. DOAK'ların genel olarak kısa yarılanma ömürlerinin olması klinikte pratik olarak antidot kullanımını sınırlamaktadır. Fakat özellikle dabigatranın yarılanma ömrü (yaklaşık

27 saat) böbrek yetmezliği olanlarda uzamaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliğine bağlı dabigatranın uzamış yarılanma ömrü olan ve hayatı tehdit eden kanamalı hastalarda spesifik antidotların kullanımı yararlı olabilir.

Kanamalı hastaların yönetiminde ana kural yeterli destek tedavisi, antikoagülan kullanımının kesilmesi ve aşırı doz ve ciddi kanama komplikasyonlarının kontrol altına alınmasıdır. Aşağıda DOAK kullanımına ikincil gelişen kanamaların tedavi seçenekleri verilmiştir.²

Tedavi

Destek tedavisi

Kanama ile başvuran hastalara ilk olarak genel destek tedavisi ile başlanmalıdır. Diürez ilaçlar atılımı etkili değildir. Diüretikler tübüler su emilimini azalttığı için ilacın glomerüler filtrasyonunu arttırmamaktadır. Hipokalsemi, asidoz ve hipotermi koagülasyon mekanizmasını bozacağından düzeltilmelidir. DOAK'ların yarı ömrü kısa olduğundan hafif kanamalı ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ilaçların geçici olarak kesilmesi yeterli olabilir. Aynı zamanda antiplatelet tedavi de kesilmelidir. Hemodinamik olan stabil olmayan ciddi kanamalarda ek olarak transfüzyonlar (eritrosit, trombosit), spesifik ve spesifik olmayan hemostatik ajanlar kullanılabilir.^{2,5,6,8} Kanama kontrolü için eğer mümkünse lokal bası uygulaması, kanayan damarlar üzerine mekanik kompresyon, Gİ kanamalar için endoskopik tedavi, anjiyografi ile tıkkama, en son olarak cerrahi yöntemler uygulanır.¹

Traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asit sentetik antifibrinolitik ajanlardır ve yarışmalı olarak plazminojenin lizin bağlanma yerini bloke ederek plazmine dönüşümünü engeller. Traneksamik asit ayrıca plazminin yarışmasız inhibitörüdür. Bu veriler doğrultusunda antifibrinolitik ajanlar travma nedeniyle uygulanan ortopedik ve ortopedik olmayan cerrahi tedavide kan kaybını azaltır. Bu bulgular yeni nesil oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda da traneksamik asit kullanımının güvenli olabileceğini düşündürmektedir.¹

K vitamini ve provitaminin DOAK etkisinin geri döndürülmesinde etkinliği yoktur.

Gastrik lavaj ve aktif kömür

Oral aktif kömür, intoksikasyon durumunda ya da ilacın alımından sonraki ilk 2 saat içinde kullanılmalıdır. Gastrik lavaj intoksikasyon ve yeni oral alımlarda etkilidir. *İn vitro* deneysel çalışmalar, aktif kömürün 30 mg/mL dozunda dabigatran eteksilat'ın %99,9'unun bağlandığını göstermiştir. Ayrıca dabi-

gatrın aşırı doz alımında gastrik lavaj ve aktif kömür tedavisinin yararlı olduğunu belirten olgu sunumları bulunmaktadır. Hızlı intestinal emilim ve hızlı etki başlangıcı dikkate alındığında aktif kömür uygulaması oral alımdan sonraki 1-2 saat içinde yapılmalıdır. Oral aktif kömür tedavisi rivaroksaban ve apiksaban emilimini de azaltmaktadır. Bir çalışmada apiksaban'ın entero-enterik resirkülasyona ve intestinal geri emilime uğradığı, ilaç alımı sonrası 3 saate kadar aktif kömür uygulamasının (geç aktif kömür uygulaması) bu döngüyü engellediği gösterilmiştir.^{1,5,9}

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon

Dabigatran plazma proteinlerine düşük oranda (%35) bağlanır ve intoksikasyon, hayatı tehdit eden kanama veya acil cerrahi işlemler öncesinde diyaliz uygulaması yararlıdır. Hayvan modellerinde, 1 saat süren diyaliz ve aktif kömür uygulaması ile dolaşımdaki dabigatran seviyelerinde %75-80 oranında azalma saptanmıştır. Yine çalışmalarda, tek doz dabigatran sonrası 2 saat süren diyaliz sonrası dabigatran düzeyinde %62, 4 saatlik diyaliz uygulaması ile %68 oranında azalma gösterilmiştir. Buna benzer olarak başka bir çalışmada 4 saat süren diyaliz sonrası dabigatran düzeyinde %59,3 oranında azalma saptanmıştır. Fakat rivaroksaban ve apiksabanın yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmasından dolayı hemodiyaliz bu ilaçların uzaklaştırılmasında etkili değildir.^{1,2,5,6,9}

Antidot/ dabigatran monoklonal antikorlar

Dabigatran için insan kaynaklı yüksek derece selektif ve spesifik monoklonal antikorlar (Fab) (Idarucizumab, BI 655075; Boehringer Ingelheim) geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu antikorlar geri dönüşümlü ve spesifik olarak dabigatranla güçlü bir bağ oluşturur ve deneysel olarak oluşturulan kanama olgularında hızlı şekilde ilaç dozunda azalmaya neden olarak dabigatranın antikoagülan etkisini tam olarak geri döndürebilmektedir.^{1,5} Dabigatran kullanımına bağlı ciddi kanama ve acil cerrahi girişim gereken 90 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada, 5 gr intravenöz olarak kullanılan idarucizumab'ın hastaların %88-98'inde dabigatranın etkisini dakikalar içinde etkin olarak geri çevirdiği saptanmıştır.¹² Benzer olarak dabigatrana bağlı kontrol edilemeyen kanama ve acil cerrahi gerektiren 300 hastanın incelendiği, 5 gr intravenöz idarucizumab'ın etkinliğinin araştırıldığı çalışma (RE-VERSE AD) devam etmektedir ve sonuçları 2017 yılı Nisan ayında açıklanacaktır. Bu çalışmada primer sonlanım olarak 5 gr idarucizumab infüzyonu sonrası ilk 4 saatte dilue trombin zamanı (dTT) ve ECT'de maksimum azalmanın araştırılması amaçlanmıştır.¹³

Andeksanet alfa (r-Antidote, PRT064445; Portola Pharmaceuticals) FXa inhibitörlerinin etisini geri döndüren üniversal bir ajandır, apiksaban ve rivaroksabanın antikoagülan etisini geri döndürmek için geliştirilmiştir. Yapısal olarak yeni, hemostatik olarak inaktif rekombinant proteindir ve doğal FXa'ya benzer. Kanda FXa inhibitörlerine bağlanır ve doğal Xa'nın inhibisyonunu engeller. Pre-klinik verilere göre bu ilaç ayrıca heparin, DMAH ve fondaparinux gibi antirombine bağımlı FXa inhibitörlerinin etisini de geri döndürebilmektedir.^{1,10,11}

Aripazine (PER-977, ciraparantag; Perosphere Inc.) küçük sentetik bir moleküldür ve dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabana bağlanır. Deneyisel çalışmalarda DOAK'ların antikoagülan etkilerini geri döndürerek kan kaybını azaltmaktadır. Bu etkiler insanların kanında aPTT ve anti FXa analizi ile gösterilmiştir. Ayrıca PER977'nin normal koagülasyon sisteminde ve DOAK'ların karaciğerde mikrozomal metabolizması üzerine etkisi bulunmamaktadır.^{1,10,11}

Taze donmuş plazma (TDP)

Taze donmuş plazma ve kriyospresipitat gibi plazma ürünleri edinsel koagülasyon faktörlerinin eksikliğinin tedavisinde yararlıdır. Fakat DOAK'lar FX veya trombinin geri dönüşümlü ve yarışmalı olarak bloke ettiğinden bu ilaçların antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde plazma transfüzyonu etkili olamamaktadır.^{1,5}

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC)

Direkt oral antikoagülanlara bağı kanamalarda kullanılmak üzere spesifik antidotlar bulunmamaktadır. Dabigatran, rivaroksaba ve apiksabanın kısa yarı ömürlerinden dolayı birçok durumda bu ilaçların kullanımının kesilmesi onların antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde yeterli olmaktadır.

Ciddi kritik organ kanamalarında (örneğin; intrakranyal kanama) antikoagülan etkilerin geri döndürülmesinde spesifik olmayan prokoagülan ilaçlar ilk sıra seçenek olmaktadır: Bu ilaçlar aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) (30-50 U/kg) veya aktive olmayan PCC (50 U/kg)'dir. PCC'ler inaktif FII, FVII, FIX ve FX'u içermektedir. Aktif PCC formları (aPCC) bu faktörlerin az oranda aktif formlarını içermektedir. Dabigatran ile tedavi edilen deney hayvanlarında kuyruk insizyonu sonrası kanamalarda aPCC 50 U/kg ya da 100 U/kg dozlarında kullanımı uzamış kanama zamanlarını kısaltmaktadır. Ayrıca dabigatran ile tedavi edilen sağlıklı erişkinlerde dabigatran etkilerinin geri döndürülmesinde PCC, aPCC ve rFVIIa grubu içinde aPCC en etkin se-

çenektir. Buna benzer başka çalışmalar ve olgu sunumlarında dabigatran etkilerinin geri döndürülmesinde aPCC etkinliği gösterilmiştir.

Aktive olmayan PCC'ler ya sıklıkla Avrupa ve Kanada'da kullanılan 4 faktör PCC formunda ya da ABD'de onay alan formu olan çok az FVII içeren 3 faktörlü PCC formunda bulunmaktadır. İntrakranyal kanama oluşturulan fare modellerinde ve böbrek yaralanması oluşturulan tavşan modellerinde PCC'lerin hematom büyümesi ve kan kaybının önlenmesinde etkisinin çok iyi olduğu saptanmıştır.^{1,2,9}

Tablo 4'de antikoagülanların etkilerinin geri döndürülme stratejileri ve farmakolojik özellikleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.⁵ Aciliyetine göre DOAK'ların geri döndürülmesi için terapötik müdahaleler Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁴

Tablo 4: Antikoagülanların etkilerinin geri döndürülme stratejileri ve farmakolojik özellikleri⁵

Antikoagülan	Eliminasyon yarı ömrü (T1/2)	Hedef	Önerilen laboratuvar testi	Geri döndürülme stratejileri ve hemostazı sağlamak için potansiyel yaklaşımlar*
VKA	Asenokumarol: (6-8 saat) Fenprokumarol: (90-140 saat) Varfarin: 36-48 sa	K Vitamini epoksit redüktaz (FII, FVII, FIX, FX)	PT, INR	K Vitamini PO/IV, PCC, aktive PCC, TDP
Dabigatran	9-17 saat (%80 renal atılım)	FIIa	Hemoclot	PCC, aktive PCC, rekombinan FVIIa
Rivaroksaban	9-15 saat (%33 renal atılım)	FXa	Anti-faktör X	PCC, aktive PCC, rekombinan faktör VIIa
Apiksaban	9-14 saat (%25 renal atılım)	FXa	Anti-faktör X	PCC, aktive PCC, rekombinan faktör VIIa

TDP: Taze donmuş plazma, INR: International normalized ratio (uluslararası normalize oran), IV: İntravenöz, PCC: Protrombin kompleks konsantrisi, PO: Per oral, PT: Protrombin zamanı, VKA: K vitamini antagonisti.

*Yeni oral antikoagülanların spesifik antidotları yoktur ve geri döndürme ajanlarının etkisi henüz ispatlanmamıştır.

Tablo 5: Aciliyetine göre direkt oral antikoagülanların etkinliklerinin geri döndürülmesi ¹²

Aciliyetine göre direkt oral antikoagülanların geri döndürülmesi için terapötik müdahaleler		
Aciliyet düzeyi	Dabigatran	Rivaroksaban ve Apiksaban
Acil değil (>24 saat) ^a	İlacı kesin, klinik durumu ve ilgili laboratuvar testleri monitörize edin	İlacı kesin ve klinik durumu ve ilgili laboratuvar testleri monitörize edin
İvedi acil (1-24 saat) ^a	İlacı kesin, son doz 2 saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve uzun süreli hemodiyaliz yapın (>2 saat)	İlacı kesin, son doz 2 saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve son dozdan sonra 6 saatte tekrarlayın
Acil (<1 saat)	İlacı kesin, son doz 2 saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve uzun süreli hemodiyaliz yapın (>2 saat) ve pıhtılaşma faktörü takviyesi düşünün (tercih sırası aşağıda listelenmiştir): • aPCC • PCC4 • PCC3 artı rFVIIa ^c ile PCC4 oluşturun	İlacı kesin, son doz 2 saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve son dozdan sonra 6 saatte tekrarlayın ve pıhtılaşma faktörü takviyesi düşünün (tercih sırası aşağıda listelenmiştir): • PCC4 • aPCC • PCC3 artı rFVIIa ^c ile PCC4 oluşturun • PCC3 ^d

a: Hastanın klinik durumundaki değişikliklere göre müdahalelerin modifiye edilmesi gerekebilir (örneğin, eğer durum kötüleşirse ivedi acil ya da acil tedavi seçenekleri düşünülmelidir). INR: Uluslararası Normalize Oran, PCC4: 4 faktörlü protrombin kompleks konsantresi, PCC3: 3 faktörlü protrombin kompleks konsantresi, rFVIIa: Rekombinan faktör VIIa, aPCC: Aktif protrombin kompleks konsantresi, TDP: Taze donmuş plazma. b: Gastrointestinal kanama durumunda kontrendikedir. c: Bazı sağlık sistemlerinde, rFVIIa: Geri döndürme stratejisinde FVII etkisini arttırmak için PCC3 kombinasyonu ile kullanılır. rFVIIa mevcut değilse, PCC3'e küçük bir doz TDP (2/1 birim) ilave edilmesi düşünülebilir. d: PCC3 önerisi yalnızca bir makaleye dayanmaktadır. Yeni çalışmalar hekimin görüşünü değiştirebilir.

Rivaroksaban'ın etkisinin geri döndürülmesinin araştırıldığı 12 sağlıklı erkeğin incelendiği randomize bir çalışmada 4 faktörlü PCC'nin (Cofact®) 50 U/kg tek dozunun PT düzeylerinde hızlı düzelme sağladığı, etkisinin PCC infüzyonu sonrası 24 saat sürdüğü gösterilmiştir. Fakat aktif kanamalı hastalarda 4 faktörlü PCC'nin etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Avustralya rehberleri dabigatrana bağlı kanamalarda PCC ve rFVIIa'nın uygulanmasını önermektedir. Buna benzer başka rehberler dabigatrana bağlı kanamalarda 25 U/kg dozunda PCC kullanımını önermektedirler. Bu öneriler daha çok deneysel çalışmalara ve olgu serilerine dayanmaktadır.⁵

Rivaroksaban'a benzer olarak apiksaban etkinliğinin geri döndürülmesini içeren deneysel ve klinik veriler yetersizdir. Günümüze kadar apiksaban etkinliğinin hızlı geri döndürülmesinin incelendiği insan çalışmaları bulunmamaktadır. Tavşan modellerinde, apiksabana bağlı kanamalarda PCC veya rFVIIa kullanımının, kanama zamanı, PT, pıhtı oluşum zamanı ve trombin oluşum zamanlarını kısalttığı görülmüştür. Fakat sadece PCC kullanımının kan kaybını azalttığı gösterilmiştir.⁹

Rekombinan aktive FVII

Rekombinan FVIIa temel olarak hemofili hastalarının tedavisi için geliştirilmiştir. Klinik çalışmalar, olgu sunumları ve rehberler değerlendirildiğinde dabigatrana bağlı kanamalarda rekombinan VIIa'nın etkin olup olmadığının net olmadığı görülmektedir. Fakat rehberler dabigatrana bağlı kanamalarda PCC ve rFVIIa'nın birlikte kullanımının yararlı olduğu belirtilmiştir.^{5,6,9}

Hayvan (tavşan) deneylerinde rFVIIa'nın edoksabanın antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde etkin olduğu gösterilmiştir ve bu etkinlik PT'nin normale dönmesi ile saptanabilir. Benzer olarak tavşanlarda kanama zamanları normale dönmektedir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda da, rFVIIa'nın yüksek doz rivaroksaban düzeylerini azalttığını fakat PT ve kanama zamanını düzeltmediğini göstermiştir. Rivoraksaban veya apiksaban ile tedavi edilen yaralı tavşan modellerinde rFVIIa kullanımı ile kanama ve aPTT zamanında azalma görüldüğü fakat kan kaybı üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır.⁵

Özet

Direkt oral antikoagülanlar; dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban tromboembolik olayların önlenmesinde ve tedavisinde varfarine göre daha güvenli ve etkindir. Diğer antitrombotik ajanlara benzer olarak yeni antikoagülanlarla tedavide de kanama riskinde artış bulunmaktadır. Mevcut veriler ve çalışmalara göre dabigatran etkisinin geri döndürülmesinde aktive PCC kullanımının; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban etkisinin nötralize edilmesinde non-aktif PCC etkinliğini gösteren zayıf kanıta sahip çalışmalar bulunmaktadır. Bu ajanlara bağlı kanamaların tedavisinde ana unsurlar; bu ilaçların kısa etkili olmasından dolayı ilaçların kesilmesi ve etkilerinin ortadan kalkması sürecinde destekleyici tedavi ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasıdır.

Kaynaklar

1. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 26 (2013) 191-202
2. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R et al. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015 Jun 19. doi: 10.1111/ejh.12610.
3. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* (2013)69:1617-1633. DOI 10.1007/s00228-013-1510-z)
4. Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. New oral anticoagulant drugs: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. Present and future. *Med Sci (Paris)*. 2011 May;27(5):493-500. doi:10.1051/medsci/2011275014. Epub 2011 May 25.
5. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M et al. Assessment of Anticoagulation Intensity and Management of Bleeding With Old and New Oral Anticoagulants. *Canadian Journal of Cardiology* 29 (2013) S34eS44
6. Thigpen JL1, Limdi NA. Reversal of Oral Anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2013 Nov;33(11):1199-213. doi: 10.1002/phar.1270. Epub 2013 Apr 18
7. Beg S, Patel J, Bhuva M ve ark. Mind Over Matter? Gastrointestinal Bleeding Due To The Use Of Novel Oral Anticoagulants In Stroke Prevention. *Gut* 2014;63(Suppl 1):A1-A288 Doi: 10.1136/gutjnl-2014-307263.120
8. Nitzki-George D, Wozniak I, Caprini JA. Current State of Knowledge on Oral Anticoagulant Reversal Using Procoagulant Factors. *Ann Pharmacother* 2013 Jun;47(6):841-55. doi: 10.1345/aph.1R724. Epub 2013 May 21.
9. Le Roux P, Pollack CV Jr, Milan M ve ark. Race against the clock: Overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2014 Aug;121 Suppl:1-20. doi: 10.3171/2014.8.paradigm.
10. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants: Current Status and Future Potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 Aug;35(8):1736-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303402. Epub 2015 Jun 18.
11. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R ve ark. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014;9(1):2-10.
12. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J ve ark. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
13. Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect With Idarucizumab. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02104947 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947> (Ulaşım tarihi:27.08.2015).
14. Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, et al. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: Clinical practice considerations. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Nov 1;70(21):1914-29. doi: 10.2146/ajhp130243.

Acil Tıpta Protrombin Kompleks Konsantresi Kullanımı

Prof.Dr. Murat Pekdemir

Arteriyel ve venöz tıkanıklıkların engellenmesi için çeşitli ilaçların kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Bu amaçla özellikle K vitamini antagonistleri uzun yıllardır tercih edilmektedir. Gerek artan kullanım, gerek bu ilaçların terapötik etkinliklerinin dar sınırı ve etkinliğin bireysel değişimi sonucunda istenmeyen etkiler sıkça görülmektedir. Bu etkiler yalnız laboratuvar anormallliği olabildiği gibi, yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar da olabilmektedir. Dolayısıyla acil serviste bu hastalar ile sıkça karşılaşılmaktadır. Ayrıca konjenital olarak K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği veya yokluğu ile ortaya çıkan kanamalar da acil servislerde görülebilmektedir.

K vitamini antagonisti kullanan birey sayısı hakkında net bilgi yoktur. Ancak özellikle atriyal fibrilasyona bağlı tromboembolik komplikasyonların engellenmesinde yararının açıkça ortaya konmasından sonra kullanımı hızla artmaktadır. Ancak terapötik etkinliğin değişkenliği ile ya yetersiz etki ya da aşırı etki (hedef INR değerinin aşılması veya kanamalar) görülmektedir. Hedef INR değerinin aşıldığı durumlar acil servislerde sık karşılaşılan problemlerdendir. Bu konuda uluslararası kılavuzlar ile hekimlerin hasta yönetimine yardımcı olunmaktadır. Burada anahtar nokta hastanın kanamasının olup olmadığıdır. Kanama olmayan hallerde ilaç dozunun atlanması/kesilmesi ve çeşitli dozlarda K vitamini verilmesi ile sorun çözülmektedir. Ancak aktif kanama olması durumunda ek olarak kan ürünlerinin kullanımı gerekmektedir. Hastanın klinik durumu gözönüne alınarak taze donmuş plazma (TDP) veya protrombin kompleks konsantreleri (PCC) kullanılabilir. Ek olarak, kanama ciddiyetine göre eritrosit süspansiyonu da tedaviye eklenir.

Bu yazıda acil serviste PCC kullanımı ile ilgili temel bilgiler verilecektir.

Acil serviste protrombin kompleks konsantresi kullanım endikasyonları
Antikoagülasyona bağlı, aktif, yaşamı tehdit eden kanamalar.

Yaşam kurtarıcı girişim veya operasyon gerekli olan, aşırı antikoagüle hastalar.

Konjenital olarak pıhtılaşma faktör eksikliği olan hastalarda aktif kanama veya girişimsel işlem veya operasyon öncesi.

Protrombin kompleks konsantresi ve taze donmuş plazma karşılaştırması

Taze donmuş plazma için eşleştirme (cross-match) ve çözündürme için ve kan bankasında stoklandığı için, acil durumlarda elde edilmesi için zaman gereklidir. TDP uygulaması 10-20 mL/kg dozunda verildiği için volüm yüklenmesi riski altındaki hastalarda yaşatabilmektedir. PCC 15-30 IU/kg dozda genellikle 50 mL'den daha az hacimle verilir. TDP ile plazmada bulunan tüm faktörler verilmektedir. Özellikle K vitaminine bağımlı faktörler olan FII, FVII, FIX, FX içeren PCC ile sadece gerekli faktörler hastaya verilebilmektedir. Üretim süreci ve teknoloji gözönüne alındığında PCC kullanımı kan yoluyla bulaşma riski açısından daha güvenli görülmektedir. Mortalite ve hemostatik etkinlik açısından TDP ile PCC arasında fark yoktur.

Yaşamı tehdit eden kanamalarda protrombin kompleks konsantresi kullanımı

Intrakranyal kanamalar en ciddi kanama komplikasyonudur. Mortalite %30-35 olarak bildirilmekte, sağ kalan hastalarda da ciddi sekeller olmaktadır. Antikoagülan kullanan hastalarda, özellikle ileri yaşlarda intrakranyal kanama insidansı artmaktadır. Veltcamp ve ark. oral antikoagülan kullanan hastalarda kullanmayanlara göre intrakranyal kanama riskinin (ICH) 7-10 kat artmış olduğunu bildirmiştir. Varfarin kullanan hastalarda yıllık ICH riski %0,3-1/yıl olup, INR >3,5 ise belirgin olarak artmaktadır. Oral antikoagülan kullanımına bağlı intrakranyal kanamalar beyin sapı dahil lobar veya derin yerleşimli olabilir. Spontan hematomlardan daha büyüktür ve olguların en az yarısında ölümcüldür.

Temel tedavi hastanın stabilizasyonudur. Önemli noktalardan birisi antikoagülasyonun hızla düzeltilmesidir. Bu olgularda hematoma büyümesi mortalite ve kötü klinik sonuç için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle antikoagülasyona bağlı intrakranyal kanama olgularında, antikoagülasyonun hızla düzeltilmesi önemlidir. Varfarine bağlı intrakranyal kanama olgularında başvurudaki INR>3 ise olguların 2/3'ü fatal seyretmektedir. Cruz ve ark. çalışmasında en az bir doz PCC ile ortalama INR seviyesinin 3,1'den 1,6'ya indiği, hastaların %65,7'sinde kanamanın durduğu, %7,1 trombotik komplikasyon geliştiği, 30 günlük mortalite %14,3 olarak bildirilmiştir.

Koagülopati ile ilişkili intrakranyal kanama hastalarında koagülopatinin düzeltilmesi gereklidir. Antidot olarak K vitamini ilk tercihtir. Ancak tek başına K vitamininin intravenöz (IV) kullanımı ile etki görülmesi için en az 4 saat, tam etki için 24 saatten daha fazla süre gerekmektedir. Bu etkinin gerçekleşmesini beklerken koagülasyon faktörlerinin verilmesi gerekir. Bu amaçla

TDP veya PCC kullanılabilir. Pıhtılaşma faktörleri ne kadar hızlı ve gerekli miktarda verilir ve antikoagülasyon düzeltilirse, sonuç o kadar iyi olur. PCC'ler değişik miktarda koagülasyon faktörü içerir. Tüm PCC'ler FII, FIX ve FX içerirken bazı ürünler FVII ile protein C ve S'de içerir. Acil cerrahi girişim veya invazif prosedür yapılması gereken antikaagülan tedavi alan hastalarda 4 faktörlü PCC tercih edilmelidir.

Yapılan çalışmalar tek başına K vitamini veya TDP'ye kıyasla PCC ile INR'nin daha hızlı şekilde normal değerlere ulaştığını göstermektedir. Ancak mevcut kanıtlar sayılı gözlemsel çalışma ve küçük bir randomize çalışmaya dayanmaktadır. Ayrıca antikoagüle olmayan hastalarda PCC kullanımının yararı gösterilememiştir.

Protrombin kompleks konsantresi kullanımı bireyselleştirilmelidir. Kişisel deneyim, hastanın vücut ağırlığı, INR düzeyine göre tedavi planı yapılmalıdır. Beraberinde K vitamini 12 saatte 1 verilmelidir. INR düzeyine göre gerekirse PCC dozu tekrarlanmalıdır. Sıklıkla PCC uygulamasından sonra 10 dk. içerisinde düzelme görülür. Bununla beraber PCC'nin etkisi geçici olduğu için beraberinde K vitamini de uygulanmalıdır. 10 mg K vitamini IV 1 mg/dk olarak uygulanır. PCC uygulama dozu hastanın vücut ağırlığı ve INR değerine göre ayarlanır. Genel olarak 1500-2000 ünite PCC 100 ünite/dk hızda infüzyon ile verilir. Tedavi bittikten 30 dk. sonra INR kontrolü yapılmalıdır. INR yüksekliği devam ediyorsa 12 saatte bir K vitamini yapılmalıdır. İlk 24 saat içerisinde 6 saatte bir INR kontrolü yapılmalıdır. Sonrasında klinik duruma göre günlük INR takibi yapılmalıdır. INR normale geldikten sonra 72 saat süresince INR izlenmeye devam edilmelidir. Tam olmayan INR düzelmesi kötü klinik gidişe neden olmaktadır. Ülkemizde 4 faktör içeren PCC preparatları bulunduğu için ek olarak TDP verilmesine gerek yoktur. Ancak 3 faktör içeren PCC preparatları ile birlikte ya 2 ünite TDP veya FVII de verilmelidir.

Uyarılar ve yan etkiler

Heparin içeren PCC ürünleri heparinin indüklediği trombositopeni olgularında kullanılmamalıdır. En korkulan komplikasyon olan tromboembolik olayların sıklığı yaklaşık %1,9 olarak bildirilmiştir. 27 gözlemsel çalışmalı bir metaanalizde, acil cerrahi girişim veya kanamanın durdurulması için PCC alan 1032 hastanın 12'sinde tromboemboli komplikasyonu (%1,4) bildirilmiş, 2 olgu fatal seyretmiştir. Lin ve ark. varfarin sonrası intrakraniyal kanama gelişen 45 yaş erkek hastada uygulanan PCC sonrası 5. ve 7. günde bilateral renal ve serebral infarkt geliştiğini bildirmiştir.

Protrombin kompleks konsantresi kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayın olup, göreceli olarak güvenli ilaçlardır. Kar-zarar hesabı yapıldığında, özellikle yaşamı tehdit eden kanama durumlarında hızlı etki göstermeleri nedeni ile tercih edilmelidirler.

Kaynakça

1. Hull RD, Garcia D. Correcting excess anticoagulation after warfarin. ©2015 UpToDate Garcia D, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving targetspecific oral anticoagulants. ©2015 UpToDate
2. Freeman WD, Aguilar MI, Weitz J. Reversal of anticoagulation in warfarinassociated intracerebral hemorrhage. ©2015 UpToDate
3. Paterson TA, Stein DM. Hemorrhage and Coagulopathy in the Critically Ill. Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 797–810.
4. Hurwitz A, Massone R, Lopez B. Acquired Bleeding Disorders. Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 691-713.
5. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial Hemorrhage. Emerg Med Clin N Am 30 (2012) 771–794.
6. Cruz JL, Moss MC, Chen SL, Hansen KM, Amerine LB. Retrospective evaluation of the clinical use of prothrombin complex concentrate for the reversal of anticoagulation with vitamin K antagonists. Blood Coagul Fibrinolysis 2015 Jun;26(4):378-82.
7. Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Semin Neurol 2010;30 (5):565–72.
8. Lin SY, Tang SC, Shen LJ, Jeng JS. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N)-related renal and cerebral infarctions in a patient with warfarin-associated intracerebral hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015 Jan;24(1):e15-6.
9. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. J Neurol 2012 Feb;259(2):212-24.
10. Veltkamp R, Rizos T, Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. Semin Thromb Hemost 2013 Nov;39(8):963-71.
11. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A metaanalysis. Thromb Haemost 2011; 106:429.
12. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med 2004; 164:880.

Nörolojik Olgularda Protrombin Kompleks Konsantresinin Kullanımı

Prof.Dr. A. Suat Topaktaş

Giriş

Nörolojide antikoagülan ilaçlar beyin enfarktlarında, venöz sinüs trombozlarında, pulmoner tromboembolizm ve derin ven trombozu olgularında kullanılır. Ayrıca atriyal fibrilasyonlu ve mekanik kapaklı hastalarda iskemik inme-lerden korunmak için oral antikoagülan (OAK) ilaçlar verilir.

Oral antikoagülanların kullanımı sırasında akut kanama komplikasyonları çıkabilir. Bu kanamaların % 30-60'ı gastrointestinal sistemde, % 17-30'u intrakranyal lokalizasyonda oluşur.¹ İntrakranyal kanamalar subdural ve epidural hematomu, subaraknoid kanamayı ve intraserebral kanamayı (İSK) kapsar. OAK kullanımına bağlı intrakranyal kanamalarda tedavi prensipleri aynıdır. Bunlar hematom genişlemesini engellemek, doku zedelenmesini azaltmak ve olası cerrahi girişim için hastayı hazırlamaktır. Bu yazıda OAK ilaçlara bağlı İSK'lerde kısa genel tedavi yaklaşımları ve protrombin kompleks konsantresi (PCC) uygulamasının yanı sıra nörolojide PCC kullanımının endike olduğu diğer durumlar ele alınacaktır.

Oral antikoagülan ilaçlar ile ilişkili intraserebral kanamaların özellikleri

Antikoagülasyonun hızlı biçimde geri çevrilmesinin gerektiği en önemli nörolojik hastalık İSK'dır. OAK kullanan hastalarda yıllık İSK riski %1.1-1.5'dir. ¹ İSK'lı hastaların çoğunda olayı takip eden ilk saatlerde hematom büyümeye başlar.² Antikoagülan tedavi alan hastalarda hematomun büyümesi daha fazladır.² Hematomun büyümesi kötü prognoza neden olur.² İSK öldürücü bir hastalık olduğu için OAK ile ilişkili ise ilacın mutlaka antagonize edilmesi gerekir. Amerika Birleşik Devletleri'nde varfarinin geri çevrilmesinde standart tedavi taze donmuş plazma (TDP) idi.³ Ancak PCC eski bir ilaç olmasına karşın avantajları nedeniyle giderek popüler olmaktadır.

Mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olan İSK'nın en önemli nedeni kronik hipertansiyondur. Ancak yaşlı popülasyonda antitrombotik ilaç kullanımının artması ve bu popülasyonda atriyal fibrilasyona bağlı iskemik inmeden korunmak için antikoagülan ilaç kullanımının artmasının yanı sıra yaşam süresinin uzaması sonucu serebral amiloid anjiyopatinin daha sık oluşması İSK etyolojisinde önemli faktörler haline gelmektedir.⁴

Antikoagülan ilaç kullanımı İSK riskini arttırır.^{5,6} Varfarin kullananlarda İSK riski, kullanmayanlara göre 7-10 kat fazladır.^{7,8} OAK kullanan hastalar İSK'lı hastaların %12-14'ünü oluşturur.^{9,10} Bu hastalarda kanama daha geniş yer kaplar ve hastaların yarısından fazlası ölür. Bu ölümlerin yarısı erken dönemde olur.^{8,11,12} Varfarin alan hastalarda INR değerinin 3'ün üzerinde olması ve beyin bilgisayarlı tomografisinde lökoaraiozis bulgularının olması durumunda İSK riski artar.¹³

Günümüzde çok gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde MR Gradient Eko ve SWI gibi sekanslarla serebral mikrokkanamalar kolayca gösterilebilmektedir. Gerçek sebebi bilinmeyen bu mikrokkanamalar İSK geliştirme potansiyeline sahiptir. İskemik inmelere sonra,¹⁴ antiagregan tedavi sırasında,^{15,16} OAK ile tedavi sırasında ^{17,18} ya da herhangi bir neden olmaksızın¹⁹ İSK'ya yol açabilirler.

İntraserebral kanamaların yönetimi

İntraserebral kanamalı hastalar ölüm riski altındadır. Bu nedenle acil olarak tedavi edilmelidir. İSK'lı hastaların tedavisi solunum ve dolaşımın desteklenmesi, KİBAS yönetimi, kardiyopulmoner komplikasyonlar ile mücadele, kan basıncı yönetimi, epileptik nöbetlerin yönetimi, eksternal ventriküler drenajın yanı sıra varsa koagülopatinin acil olarak geri döndürülmesini içerir. Varfarine bağlı kanamalar uzun sürer ve bu sırada girişim için zaman olabilir.¹²

İntraserebral kanamalı hastalarda koagülopatinin tedavisi

Acil tedavide güncel yaklaşım hemostatik faktörlerle hızlı ve etkin koagülasyon sağlamak ve INR değerini 1.5' in altına düşürmektir.²⁰ Varfarin'in etkisini antagonize etmek için 4 seçenek vardır: K vitamini, TDP, rekombinan faktör VIIa (rFVIIa) ve PCC verilmesidir.

K vitamini: Etkisi geç oluşur. İntravenöz olarak verilse bile INR'nin düzelmesi saatleri bulabilir.^{21,22} Bu nedenle hızlı başlangıç tedavisine ek olarak kullanılır.

Taze donmuş plazma: Etkinliği sınırlıdır. Çünkü alerjik ve enfeksiyöz transfüzyon reaksiyonlarına yol açabilir.²³ Ayrıca tüm plazma faktörlerini non konsantre olarak içerdiğinden tüm faktörlerin verilebilmesi için yüksek volumde infüzyonu gerekir.²³ INR'yi çok hızlı düzeltme açısından yeterli sayılmaz.²⁴

Rekombinan faktör VIIa: Primer olarak hemofili ya da konjenital FVII eksikliğinde kullanılır. Ancak spontan İSK ve varfarine bağlı İSK'da da potansi-

yel bir tedavi olarak kullanılmaktadır. INR düzelme zamanını kısalttığı, güvenli olduğu bildirilmiştir.²⁵ Ancak çalışmaların azlığı nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir.²³

Protrombin kompleks konsantresi: Plazmadan elde edilen faktör konsantresidir ve primer olarak FIX eksikliği için kullanılır. Fakat FII, FVII ve FX’u da içerdiği için varfarinin antagonizmasında kullanılabilir ve INR değerini 30 dakika içerisinde 1,3’ün altına indirebilir.¹

Protrombin kompleks konsantresinin ana endikasyonu varfarine bağlı aşırı antikoagülasyonun acilen geri çevrilmesidir.²⁰

Hızlı etki etmesinin yanı sıra küçük volümler halinde verilebilmesi TDP’ye kıyasla avantaj sağlar. Çünkü plazma faktörleri TDP’ye kıyasla 25 misli fazladır.²⁰ Böylece kardiyovasküler hastalarda sıvı yüklenmesi az olur. Ayrıca daha çabuk etki sağlanır. Viral inaktivasyon yöntemleri ile hazırlanması nedeniyle prionların bulaşmasını engeller.²⁰ Tranfüzyonların korkulu komplikasyonu olan transfüzyona ilişkin akut akciğer zedelenmesi riski yoktur.²⁰ TDP ile birlikte verildiğinde yalnızca TDP verilmesine kıyasla INR’yi daha hızlı düzeltir ve verilen TDP volümü daha az olur.²⁶

Protrombin kompleks konsantresi uygulanan hastalar pulmoner tromboembolizm ve derin ven trombozu riskine girebilirler. Bu durum fazla sık olmasa da dikkat edilmelidir. Bu durumda heparin ve varfarin uygulanmalıdır.¹

Protrombin kompleks konsantresi farklı işlem tekniklerine bağlı olarak ülkelerde 3 faktörlü (FII, FIX, FX) ve 4 faktörlü (FII, FVII, FIX, FX) olarak bulunur. INR’nin aşırı yüksek olduğu durumlarda eğer 3 faktörlü PCC uygulanacak olursa FVII kaynağı olarak düşük miktarda TDP’nin de verilmesi gerekir.²⁰ Ülkemizde Cofact® 250 IU/10 mL ve Cofact® 500 IU/20 mL ismiyle dört faktörlü PCC olarak piyasada bulunmaktadır.

Protrombin kompleks konsantresinin dozu en az 20 IU/kg olmak üzere 20-50 IU/kg’dır.^{27,28} Hızlı infüzyon tromboemboli riskini artırır. Fakat çok yavaş infüzyon ile hızlı antagonizma yapılamaz. Optimal hız dakikada 2 mL’dir.¹ 30 dakika sonra INR kontrolü yapılır.¹ Beraberinde en az 5 mg K vitamini yapılmalıdır. K vitamininin etkinliğini görmek için 6 saat sonra INR tekrarlanır.²³

Protrombin kompleks konsantresi uygulamaları

Her ne kadar prognoz açısından fark gösterilememiş olmasına,²³ tedavilerin hastanın durumunu her zaman stabil edememesine ve INR’nin çabuk düzeltilmesinin mortaliteyi etkilemeyeceğine rağmen¹¹ antikoagülasyonun de-

recesi ile hematoma büyümesi ve ölüm arasında ilişki vardır ve acil olarak çevrilmesi gerekir.²⁴ Hemostatik faktörler tek ya da kombine olarak kullanılabilirler. Hangi tedavinin daha iyi olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur. Literatürde çeşitli retrospektif çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada 30 intrakranyal kanama olgusunda PCC uygulandıktan ortalama 95 dakika sonra INR değerinin 1,4'e düştüğü bildirilmiştir.²⁹ Olgulara PCC yanı sıra TDP ve K vitamini de uygulanmıştır. Başka bir çalışmada intrakranyal kanamalı olgularda, TDP verilmeksizin tek doz 3 faktörlü PCC ile K vitamini uygulanan 35 olgunun 33'ünde ortalama olarak 48 dakikada INR'nin 1,4'ün altına düştüğü ve tromboembolik olay oluşmadığı bildirilmiştir.³⁰ Bir diğer makalede varfarin ile ilişkili intrakranyal kanamalı olgularda PCC kullanımı ile ilgili literatür incelenerek PCC'nin TDP'ye kıyasla INR'yi daha hızlı düşürdüğü ve ciddi advers etki olmadığı bildirilmiştir.³¹

Yakın zamanlarda yayınlanan bir makalede 3 faktörlü PCC uygulanan travmatik intrakranyal kanamalı geriyatrik hastalarda yalnızca TDP ve K vitamini uygulanan eski hastalara kıyasla INR düzelmesinin hızlı oluşunun yanı sıra kanamanın genişlemesinin de durduğu bildirilmiştir.³² Yine yakın zamanlarda yayınlanan bir prospektif kohort çalışmasında K vitamini ile ilk 8 saatte PCC uygulamasının 7 günlük mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.³³

Bu bilgiler ışığında PCC hem INR'yi kısa sürede düzeltmesi hem de trombotik komplikasyonlarının az olması nedeniyle varfarin ile ilişkili İSK olgularında varfarin antagonizmasında iyi bir alternatif olarak önerilmektedir.^{1,3,20,34} Yakın zamanlarda yayınlanan güncellenmiş Avrupa kılavuzunda K vitamini antagonisti oral antikoagülanlara ilişkin kanamaların acilen çevrilmesi için ilk tercih olarak PCC önerilmektedir.²⁸ FDA 2013 yılından itibaren erişkinlerde K vitamini antagonisti antikoagülasyon ilaç kullanımına bağlı gelişen akut majör kanamalarda 4 faktörlü PCC'yi kabul etmiştir. Bu kullanım için kabul edilen diğer ajan yalnızca TDP'dir.³⁵ Amerikan İnme Birliği'nin 2015 kılavuzunda, daha az komplikasyon olması ve INR'nin daha hızlı düzelmesi nedeniyle PCC'nin TDP'den önce dikkate alınması önerilmektedir.³⁶

Yeni oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda protombin kompleks konsantresi kullanımı

Faktör Xa inhibitörleri (Xabanlar) ya da direkt trombin inhibitörleri (dabigatran, argatroban, bivalirudin, firudin) gibi modern antikoagülanların (hedef spesifik oral antikoagülanlar) spesifik antidotu yoktur. Dabigatran ile ilgili

olarak “dabigatran spesifik monoklonal antikor” çalışmasından bahsedilmektedir.³⁷ Bu ilaçlar kısa ömürlü olduklarından antikoagülan etkilerinin geri çevrilmesine gerek yoktur. Ancak bu ilaçları kullanan hastalarda kanama komplikasyonu çıkarsa ya da acil cerrahi girişim gerekirse yapılmalıdır.

Dabigatrana bağlı bir kanama olgusu geldiğinde önerilen yaklaşım aktif kömür, traneksamik asit ve diyalizin yanı sıra PCC, “Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity” ya da rFVIIa uygulamasıdır.³⁷ Yakın zamanlarda tamamlanan bir faz 2 çalışmada, Dabigatran için geliştirilen monoklonal antikor fragmanı olan idarucizumab’ın dabigatran’ın antikoagülan etkisini tam olarak geri çevirdiği gösterilmiş³⁸ ve faz 3 çalışmaya geçilmiştir.

Dabigatran’a bağlı kanamalarda olgu sunumları şeklinde PCC uygulamaları bildirilmektedir. Atriyal fibrilasyon nedeniyle dabigatran kullanan bir hasta da İSK gelişmesi üzerine aktive PCC ile pıhtılaşma testleri düzelmemesine rağmen, klinik tablonun hafif de olsa düzeldiği bildirilmiştir.³⁹

Dabigatran kullanan 68 vakalık bir seride oluşan intestinal kanamalarda PCC yararlı bulunmuştur.⁴⁰ Ancak bu seride İSK yoktur. Dabigatran ile beyin kanaması oluşturulan farelerde PCC’nin kanamanın genişlemesini inhibe ettiği fakat pıhtılaşma testlerinin etkilenmediği, yapılan çalışmaya atfen bildirilmektedir.⁴¹

Rivaroksaban ile deneysel İSK oluşturulan farelerde PPC, TDP ve FVIIa uygulamasının kanama hacmini azalttığı gösterilmiştir.⁴²

Sonuç olarak yeni oral antikoagülanların oluşturduğu intraserebral kanamaların acil kesin tedavisi yoktur. Preklinik verilerin ışığında PCC önerilmektedir.⁴³

Protrombin kompleks konsantresinin kullanıldığı diğer durumlar¹

Protrombin kompleks konsantresi varfarini hızlı bir şekilde antagonize ettiği için nörolojide varfarin tedavisi alan hastalarda aşağıdaki durumlarda kullanılabilir:

Her türlü girişimsel işlemlerden önce (santral kateter, lomber ponksiyon, kardiyak pacemaker implantasyonu, insizyon ve drenaj)

Akut kanamalarda (gastrointestinal, subkütan, intramusküler, nazal, peritoneal, subdural, mesane, hemartoz)

Sonuç

Protrombin kompleks konsantresi varfarinin geri çevrilmesi istenen durumlarda hızlı kontrol sağlayan, etkin ve güvenilir, hastanelerde bulundurulması yararlı olacak bir ilaçtır.

Kaynaklar

1. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. For the Beriplex P/N anticoagulation reversal study group. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622-631.
2. Manno EM, Atkinson JLD, Fulgham JRD, Wijidics EFM. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2005;80(3):420-433.
3. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Eeissinger CA, Blatt PM, Hoots WK et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83(2): 137-143.
4. Osborn A. Spontaneous parenchymal hemorrhage. Osborn's Brain. Imaging, Pathology, and Anatomy. 1st edition. Canada:Amirys. 2013; 81-104.
5. Franke CL, Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 1990;21(5):726-730.
6. Lawrentschuc N, Kariappa S, Kaye A. Spontaneous intracerebral haemorrhages- warfarin as a risk factor. *J Clin Neurosci* 2003;10(5):550-552
7. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290(20):2685-2692.
8. Veldkamp R, Rizos T, Horstman S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(8):963-71.
9. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke* 1991;22:571-576.
10. Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, Brandt L, Saveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:601-607.
11. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012;259(2):212-24.
12. Aguilar M, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):82-92.
13. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36(7):1588-93.
14. Fan YH, Zhang L, Lam WWM, Mok VCT, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhage among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2459-2462.

15. Gregoire SM, Jager HR, Yousry TA, Kallis C, Brown MM, Werring DJ. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(6):679-84.
16. Lovelock CE, Cordonier C, Naka H, Salman AS, Sudlow CL, Sorimachi T. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010;41(6):1222-8.
17. Lee SH1, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009;72(2):171-6.
18. Charidimou A, Shakeshaft C, Werring DJ. Cerebral microbleeds on magnetic resonance imaging and anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage risk. *Front Neurol* 2012;3:133.
19. Yates PA, Victor L, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol* 2013;4:205.
20. Francini M, Giuseppe L. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010;8(3):149-154
21. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Brit J Hematol* 2001;115(1):145-149.
22. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (Vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation. A prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163(20):2469-2473
23. Morgenstern LB, Hemphill C III, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly Jr ES et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108-2129.
24. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph AC, Snider R, Smith EE et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:151-155
25. Robinson MT, Rabinstein AA, Meschia JF, Freeman WD. Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke* 2010;41:1459-1463.
26. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113-1118.
27. Hartman SK, Teruya J. Practical guidelines for reversal of new and old anticoagulants. *Dis Mon* 2012;58:448-461.
28. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17(2):R76
29. Cabral KP, Fraser GL, Duprey J, Gibbons BA, Hates T, Florman JE et al. Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-induced coagulopathy in patients with intracranial bleeding. *Clin Neurol Neurosurg* 2013 Jun;115(6):770-4.
30. Mohrien KM, Morgan Jonec G, Boucher AB, Eliyovich L. Evaluation of a fixed, weight-based dose of 3-factor prothrombin complex concentrate without adjunctive plasma following warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014;21(1):67-72.

31. Bershad EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010;12(3):403-13.
32. Edavettal M, Rogers A, Rogers F, Horst M, Leng W. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial hemorrhage in geriatric trauma patients. *Am Surg* 2014;80(4):372-6.
33. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaute E, Vigue B. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care* 2014;18(2):R81
34. Riess H, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research* 2007;121(1):9-16.
35. Le Roux P, Pollavk CV, Milan M, Schaefer A. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2014;121 Suppl:1-20.
36. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(7):2032-60
37. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2014;31(2): 163-168.
38. Pollack CV , Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015 Aug 6;373(6):511-20
39. Faust AC, Peterson EJ. Management of dabigatran-associated intracerebral and intraventricular hemorrhage: a case report. *J Emerg Med* 2014;46(4):525-9.
40. Diaz MQ, Borobia AM, Nunez MA, Virto AM, Fabra S, Casado MS et al. Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the Emergency Department. *Haematologica* 2013;98(11):143-4.
41. Yates SW. Interrupting anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *PT* 2014;39(12): 858-864, 880.
42. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, Bütehorn U, Perzborn E, Heitmeier S et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke* 2013;44(3):771-778.
43. Veltkamp R, Horstman S. Treatment of intracerebral hemorrhage associated with new oral anticoagulant use: the neurologist's view. *Clin Lab Med* 2014;34(3):587-94.

Dahili Olgularda Protrombin Kompleksi Kullanımı

Doç.Dr. Nihal Özdemir • Uzm.Dr. Başak Koç

Giriş

Doğuştan ya da edinsel kanama bozukluklarının tedavisi tüm dünyada kan bankalarını en fazla meşgul eden endikasyonların başında gelmektedir. Pıhtılaşma bozukluklarının tedavisinde özgün faktörlerin ortaya çıkmasıyla özellikle ciddi kanama ile başvuran hastalarda etkinlik, maliyet, yan etki gibi konularda başarı artmıştır. Tarihsel olarak hemofili, nadir faktör eksiklikleri gibi hastalıklarda başlangıçta tam kan kullanılırken zamanla tam kan transfüzyonunun yerini plazma kaynaklı veya rekombinan teknoloji ile üretilen özgün faktör konsantreleri almıştır. Farmakolojik tedavilerde gelişimin temelini hastalıkların patofizyolojisini daha iyi anlamak oluşturur. Kan bankacılığında ilerleme de hemostaz mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile olmuştur.

Hemostaz vücudun her türlü kanamayı kendiliğinden durdurabilmesi ve kanın damar sistemi içinde akışkanlığının sürdürülebilmesi işlevidir. Hemostaz, kanama ve pıhtılaşmanın denge içinde işlemesiyle sağlanır. Hemostazın sağlanmasında 4 ana sistem görev yapar; damarlar, trombositler, pıhtılaşma sistemi ve fibrinolitik sistem. Damarlar ve trombositler kanın başlangıçta durdurulmasında yani birincil hemostazda görev alırlar. Pıhtılaşma sistemi ise ikincil hemostaz olarak adlandırılan bir sistemdir ve amaç oluşan fibrinin pıhtı oluşturarak birincil hemostazda oluşan ve kolayca eriyebilecek olan trombüsü güçlendirmesidir. Sistemde yer alan faktörler Tablo 1’de görülmektedir. Bunların hepsi karaciğerde sentezlenir, sadece faktör (F) VIII ve von Willebrand faktör (vWF) endotel hücreleri ve megakaryositler gibi başka yerlerde yapılır.¹

Tablo 1: Pıhtılaşma faktörlerinin adlandırılması

Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku faktörü = Tromboplastin
Faktör IV	İyonize kalsiyum = Ca^{+2}
Faktör V	Proakselerin = Labil faktör
Faktör VII	Stabil faktör = SPCA
Faktör VIII	Antihemofilik faktör
Faktör IX	Christmas faktörü
Faktör X	Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin öncülü
Faktör XII	Kontakt faktörü = Hageman faktör
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör

Pıhtılaşma proteinleri 3 gruba ayrılır.

- I. *Kontakt proteinler:* Faktör XII, Prekallikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ve FXI burada yer alır. Pıhtılaşmada intrinsek sistemin başlangıç aşamasında rol alırlar.
- II. *Protrombin proteinler:* Faktör II, VII, IX, X, Protein C ve S gibi K vitaminine bağımlı olarak yapılan proteinlerdir. K vitamini eksikliklerinde (cerrahi girişimler, parenteral beslenme, yüksek doz intravenöz antibiyotik kullanımı, karaciğer hastalıkları) ve K vitamini antagonisti (VKA) olan ilaçları (varfarin) alanlarda fonksiyonları bozulur.
- III. *Trombin duyarlı proteinler:* Fibrinojen, FV, VIII ve XIII bu grupta yer alır.

Plazma havuzlarından yararlanılarak özel işlemlerden geçirilen birçok plazma kaynaklı kan ürünü vardır. Bunların içinde en eskilerinden ve en uzun süredir kullanılanlarından bir tanesi protrombin kompleksi konsantresidir (PCC- prothrombin complex concentrate). PCC, protrombin proteinlerini yani K vitaminine bağımlı faktörleri içeren plazma kaynaklı ürünlerdir. İyon değişim kromatografisi denilen yöntemle geniş plazma havuzlarından elde edilirler.² Tüm dünyada aktive ve inaktive iki farklı tipte ürün vardır. İnaktive ürünler de iki çeşittir: 4 faktör konsantreleri FII, FVII, FIX ve FX içerir; 3 faktör konsantrelerinde ise FVII yoktur. Ürünlerin içerisine heparin ve/veya antitrombin III eklenir. Aktif faktör içeren, aktive PCC kısaca aPCC olarak geçer. Aktive PCC özellikle inhibitör geliştirmiş FVIII ve FIX eksikliği yani hemofili A ve hemofili B hastalarının tedavisinde kullanılır. İçlerinde heparin yoktur. Günümüzde kullanılan PCC'nin hepsi plazma kaynaklı ürünler

olduklarından virüs bulaşma riski nedeniyle transfüzyonla geçebilen virüslerle karşı inaktivasyon aşamalarından geçirilmektedirler. Geçmişte hemofili B (FIX eksikliği) ve konjenital FVII tedavisinde kullanılmalarına karşın artık bu iki hastalığın tedavisinde özgün FIX ve FVII preparatları olduğundan bu iki hastalıkta endikasyonları yoktur.

Ürünler

Dünyada farklı miktarda faktör içerikleri olan ve değişik firmalar tarafından üretilen birçok ticari PCC preparatı vardır. Ülkemizde Sanquin firması tarafından üretilen Cofact® preparatı piyasada bulunmaktadır. Cofact®'ın 10 ve 20 mL'lik flakonları vardır. Sulandırılarak hazırlama sonrası 1 mL içerisindeki faktör miktarları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Cofact® ürün özellikleri

İçerik (IU/mL)	Cofact®
FII	14-35
FVII	7-20
FIX	25
FX	14-35
Protein C	11,1-39
Protein S	1-8
Heparin	-
Antitrombin III	<0,6

Cofact® prospektüs endikasyonları: Konjenital FII (protrombin), FVII (prokonvertin), FIX (hemofili B) ve FX (Stuart-Prower faktörü) eksikliği, mevcut klinik koşullardan ötürü K vitamini etkisinin beklenemeyeceği kumarin türevlerinin aşırı dozda kullanılması durumu (örneğin: beyin kanaması) ve belirtilen koagülasyon faktörü yetersizlikleriyle seyreden ve geçici olarak düzeltilmesi gereken karaciğer hastalığı (kanama nedeniyle hepatik koma tehlikesi olan durumlar veya akut cerrahi müdahale gerektiren durumlar gibi) olan hastalardır.

Aktif PCC (anti-inhibitör koagülan kompleksi) piyasada bulunmaktadır. Bu ürün ismini pıhtılaşma kaskadında FVIII basamağını atlayarak etki etmesinden almaktadır. Faktör VIII'i baypas ederek yani atlayarak FX üzerinden pıhtılaşma yolağının çalışmasını sağlar. Prospektüs endikasyonları; FVIII'e karşı inhibitör gelişmiş hemofili A hastalarında kanamaların tedavisi ve profilaksisi, FVIII'e karşı inhibitör gelişmiş kalıtsal hemofilisi olmayan hastalardaki ka-

namaların tedavisi ve FVIII'e karşı inhibitör gelişmiş ve baypas ajanı kullanımı gerektirmiş ya da yaşam kalitesinde önemli bozulmaya yol açmış ciddi bir kas-iskelet sistemi kanaması geçirmiş ve/veya yaşamı tehdit eden boyutta (örn. intrakranyal, intraabdominal, intratorasik) bir kanaması olmuş hemofili A hastalarındaki kanamaların profilaksisi yani koruyucu tedavidir.

Protrombin kompleks konsantrlerinin kullanım alanları

Antikoagülan etkisini geri çevirmek

K Vitamini antagonistleri

Son 20 yılda K vitamini antagonistlerinin (VKA) kullanımı yavaş yavaş artmıştır. En önemli kullanım alanları atriyal fibrilasyon ve mekanik kalp kapakçığı olan kişilerde inme riskini önlemek, venöz tromboembolizm sonrası embolizm riskine karşı koruma ve genetik koagülasyon bozuklarının tedavidir.⁴ K vitamini antagonisti olan varfarin (Coumadin®) kullanan hastalarda önemli bir kanama riski vardır. Özellikle INR>4 olan kişilerde yıllık intrakranyal kanama (İKK) riski %2'e çıkmaktadır.⁵ İntrakranyal kanamaya bağlı morbidite ve mortalite çok yüksektir; İKK kanama gelişen hastaların %10'u ilk 30 gün içinde kaybedilmektedir.⁶

Varfarin, K vitamini epoksid redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Böylelikle K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan FII, FVII, FIX ve FX ile yine K vitamini ile aktif hale gelen endojen antikoagülanlar olan protein C ve S'nin aktif hale gelmesini önler. Varfarin etkisini geri döndürmek için K vitamini uygulanabilir veya inaktif hale gelen pıhtılaşma faktörleri dışarıdan verilebilir. K vitamini antagonistlerinin etkisinin geri döndürülmesinde standart tedavi hastanın klinik olarak kanaması yok ise ve sadece INR uzaması geri döndürülmek isteniyorsa K vitamini uygulanmasıdır. Ancak hastanın klinik olarak kanaması olduğunda K vitamininin etki ederek faktörlerin aktif hale gelmesi uzun vakit alacağından acil olarak K vitaminine ek olarak faktörlerin yerine konulması gerekmektedir. K vitamininin ülkemizde sadece intramüsküler veya intravenöz kullanılan formu vardır ancak bazı ülkelerde oral preparatı da bulunmaktadır. Oral K vitamini güvenilirdir, etkisi 24-48 saat içerisinde başlar. İntravenöz uygulamada ise etkisinin başlaması 12-14 saat alır. Pıhtılaşma faktörleri dışarıdan taze donmuş plazma (TDP) ile ya da K vitaminine bağımlı faktörleri içeren PCC ile verilebilir. TDP insan kaynaklı bir kan ürünüdür ve sadece K vitaminine bağımlı faktörleri değil fibrinojen de dahil tüm faktörleri içerir. TDP'nin en önemli dezavantajı etkili olması ve gerekli faktör miktarına ulaşmak için verilecek hacmin fazla olması gerektiğin-

den hastalarda dolaşım yüklenmesine neden olabilmesidir. Yine kan ürünlerinin bilinen tüm diğer yan etkileri görülebilir; alerjik reaksiyonlar, enfeksiyonlar, transfüzyona bağlı akciğer hasarı gibi. TDP verirken ABO kan grubu uygun olmalıdır ancak Rh uygunluğu gerekli değildir; akut ve kritik kanaması olan hastada kan uyumu araştırması zaman kaybına neden olabilir. Bunun dışında TDP'nin kullanılacağı zaman çözülmesi gereklidir ve çözüldükten sonra 6 saat içinde de kullanılmalıdır.⁷ TDP'nin tersine PCC'ler toz halindedir, her zaman kullanıma hazırdır ve acil kanaması olan hastalarda önemli bir zaman avantajı sağlar. PCC'nin içerisindeki faktör konsantresi plazma ile karşılaştırıldığında ortalama 25 kat daha fazladır.⁸ Pıhtılaşma faktör konsantrelerinin plazma ile karşılaştırması yapılmak istenirse bir doz PCC yaklaşık 2000 mL TDP'e karşı gelir.⁸ Bu kadar yüksek dozda faktör içerenin bir dezavantajı da kanaması olan hastalarda fazla miktarda faktör vererek tromboza neden olmak olabilir.⁹ Bunun önüne geçmek için PCC'lerin bazıları protein C, protein S ve heparin içerir.

Protrombin kompleks konsantreleri şu anda VKA etkilerinin geri döndürülmesinde birçok kılavuz tarafından önerilmektedir.¹⁰⁻¹² Rutin olarak kullanımlarının önerilmesiyle birlikte en etkin ve en az yan etkiye neden olabilecek uygun doz ile etkilerinin takibinin nasıl yapılması gerektiği ile ilgili sorular gündeme gelmiştir. Varfarin tedavisi alan hastalarda varfarinin etkisini takip etmek için INR kullanılmaktadır ancak belli bir terapötik düzey sağlandığında FII, VII, FIX ve FX da paralel bir azalma sağlanamaz. Bu etki geri döndürülürken de sadece INR bakarak karar vermek ne kadar doğrudur tartışılır. Protrombin zamanı (PT) ve INR pıhtı oluşumu için geçen süreyi belirlerken hemostazın ekstrinsik yolağını kullanır. Ancak sadece ekstrinsik yolak üzerine etkili olan ajanlar örneğin rekombinan FVIIa INR üzerine çok belirgin olarak etki gösterirken intrinsik yolak üzerine yeterince etki etmeyebilir. Laboratuvarında INR'de tespit edilen belirgin düzelme her zaman *in vivo* olarak hemostazda düzelmeye karşı gelmeyebilir. Gerçekte vücutta *in vivo* hemostaz basit koagülasyon yolağından çok daha karmaşıktır. Bu nedenle hemostazda etkili ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde de sadece PT, aPTT ve INR ile takip yapmak yeterli olmayacaktır. Son yıllarda hemostaz bozukluğu olan hastaların takibinde gerçek zamanlı ve fonksiyon bazlı takip teknikleri ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında tromboelastografi (TEG) ile tam kanın koagülasyonunun gerçek zamanlı olarak analizi yapılabilir.¹³

Protrombin komplekslerinin VKA antagonistlerini kullanan hastalarda kullanımıyla ilgili tartışılan konulardan bir diğeri de hangi ürünün kullanılacağı-

dır. Aktive PCC mi, inaktive PCC mi, inaktive PCC söz konusu olduğunda üç faktörlü preparat mı yoksa dört faktörlü preparat mı? Yine kullanılan preparatlara TDP ve rFVIIa ile destek yapmak gerekir mi? Ürünlerin içinde birden fazla faktör olduğundan doz ayarı nasıl yapılmalı, hangi faktör temel alınmalı? Bu konuda yapılan çalışmalar kesin bir öneri yapılması için malesef yeterli değildir. Genel olarak trombojenik riski daha yüksek olduğundan aPCC daha çok inhibitörlü hemofili hastalarının tedavisinde tercih edilmektedir.¹⁴ Dört ve 3 faktörlü PCC çalışmalarının bir kısmında benzer etkiler gösterilmiş olsa da diğer bazı çalışmalarda 4 faktörlü PCC üstün bulunmuştur.¹⁵ Bunun nedeni 3 faktörlü PCC’de FVII düzeyinin düşük olmasıdır. Bu nedenle mümkünse 4 faktörlü PCC tercih edilmelidir. Üç faktörlü PCC varlığında rFVIIa ile destek yapılabilir.¹⁶ Doz ayarı yapılırken hastanın tedavi öncesi INR değerine ve hastanın kilosuna bakılabilir. Yukarıda da tartışıldığı üzere bu yöntemin güvenilirliği bilinmemektedir. Kolaylık sağlaması açısından çoğu kılavuzda INR’ye göre değil de sabit bir doz önerilmiştir. Sabit ve INR temel alınarak yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.¹⁷ Bazı çalışmalarda INR takibi ile doz belirlenmesi üstün bulunurken, başka bir çalışmada sabit doz da en az INR’ye göre olan doz belirleme kadar etkin bulunmuştur.¹⁷ Ayrıca PCC plazma kaynaklı bir ürün olduğundan her bir ürün şişesindeki faktör miktarları değişkenlik gösterebilir

Kılavuzlara baktığımızda British Journal of Hematology’de yakın zamanda yayınlanan İngiltere antitrombotik tedavi kılavuzunda varfarin alan hastalarda majör kanama durumunda PCC kullanımı önerilmektedir.¹¹ Tablo 3’de varfarin alan hastalarda kanama ve tedavi dozunun üstünde ilaç kullanımı için öneriler gösterilmiştir.

Tablo 3: Varfarin kullanan hastalarda kanama ve tedavi dozunun üzerinde ilaç kullanımında İngiltere kılavuz önerileri¹¹

- Varfarin kullanan hastaları takip ve tedavi eden hastanelerin eczanelerinde lisanlı bir PCC ürünü bulundurulmalıdır.
- Majör kanaması olan hastalarda antikoagülan etkinin geri döndürülmesi için 25-50 IU/kg PCC ve 5 mg intravenöz K vitamini uygulanmalıdır.
- Rekombinan FVIIa acil antikoagülasyon etkinin düzeltilmesi için kullanılmamalıdır.
- TDP antikoagülan etkinin geri döndürülmesinde yetersizdir ve sadece PCC bulunmadığı durumlarda kullanılmalıdır.
- Majör olmayan kanama durumunda antikoagülan etkinin geri döndürülmesi için 1-3 mg intravenöz K vitamini kullanılmalıdır.
- INR >5,0 olan ancak kanaması olmayan hastalarda varfarinin 1-2 dozu atlanmalıdır ve idame dozu azaltılmalıdır. INR artışının nedeni araştırılmalıdır.
- INR >8,0 olan semptomatik hastalar 1-5 mg oral K vitamini almalıdır. INR ertesi gün tekrar kontrol edilmelidir ve ek doz K vitamini gerekip gerekmediği değerlendirilmelidir.
- Varfarin kullanan hastalarda cerrahi yapılacaksa ve cerrahi 6-12 saat ertelenebiliyorsa, INR K vitamini verilerek düzeltilebilir. K vitamini etkisini gösterecek kadar ertelenemeyen cerrahilerde, INR intravenöz K vitamini veya PCC verilerek düzeltilebilir. PCC'ler acil olmayan elektif cerrahiler için kullanılmamalıdır.

Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlığı Derneği 2012'de yayınlanan kılavuz önerilerine göre INR 4,5-10 arasında olup kanaması olmayan kişilerde doz atlaması, INR >10 olan ve kanaması olmayanlarda K vitamini, VKA ile ilişkili majör kanaması olanlarda ise TDP yerine 4 faktörlü PCC kullanımı önerilmektedir.¹⁰ Ancak doz bildirilmemiştir.

Yeni antikoagülanlar

K vitamini antagonistleri tüm dünyada en fazla kullanılan antikoagülan ilaçlardır. Etkinlikleri çok iyi olmasına karşın kullanımlarını sınırlayan birçok faktör vardır; yakın INR takibi ile doz ayarlaması yapılması gerekmektedir, birçok ilaç ile etkileşimleri vardır ve kanamaya neden olma riskleri yüksektir. Amerika'da FDA tarafından ilk onaylanan varfarin alternatifi oral antikoagülan olan dabigatran bir oral direkt trombin inhibitörüdür. Varfarin ile karşılaştırıldığında daha az ilaç etkileşimi vardır. Dabigatranda kısa bir süre sonra piyasaya sürülen bir diğer oral direkt Xa inhibitörü rivaroksaban da erişkin hastalarda benzer endikasyonlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Tüm antikoagülanların en sık yan etkisi kanamadır. Sadece kanama değil acil cerrahi durumunda da etkilerinin geri döndürülmesi gerekebilir. Yeni anti-

koagülan ilaçlarla ilgili en önemli sorun klinik çalışmaları bitmiş olup aktif kullanımda olan ve onay almış henüz bir antidotlarının olmamasıdır. Sadece dabigatran için çalışması devam eden idarucizumab başta olmak üzere, andeksanet alfa ve aripazine gibi yeni antidot moleküller vardır.¹⁸ Bunlardan idarucizumab ilk klinik çalışmalarını yapmıştır ve 24 Nisan 2015 tarihinde FDA öncelikli değerlendirmeye almıştır.

Yeni oral antikoagülanların avantajları bu ilaçları kullanan kişilerde acil müdahale gerektiren ciddi kanama sıklığı azdır ve ilaçların yarı ömürleri kısa olduğundan kanama olduğunda destek tedavisi çoğu durumda yeterli olur. Tablo 4’de yeni antikoagülan ilaçların yarı ömürleri ve nasıl metabolize oldukları gösterilmiştir.

Tablo 4: Yeni oral antikoagülan ilaçların farmakolojik özellikleri

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
T maksimum (saat)	2-3	2-4	1-3	1-3
T ½ (saat)	12-17	7-13	8-15	9-11
Metabolizma	%80 böbrek %20 karaciğer	%35 böbrek %65 karaciğer	%25 böbrek %75 gastrointestinal	%35 böbrek %65 karaciğer

Şu ana kadar yapılan hayvan çalışmaları ve insanlardaki *in vitro* çalışmalar PCC’nin yeni oral antikoagülanların etkilerinin geri döndürülmesinde en azından bir miktar etkin olduklarını göstermiştir.¹⁹ Rivoraksaban ve apiksaban etkilerinin geri döndürülmesinde PCC etkin bulunmuştur ve aPCC’den daha fazla tercih edilmektedirler. Aktive olmayan PCC’nin tercih edilmesinin nedeni aPCC ile karşılaştırıldığında trombojenik etkilerinin daha az olmasıdır. Dabigatran için ise PCC ve aPCC etkinliği arasındaki fark daha az belirgindir. Yakın zamanda yapılan bir fare çalışmasında hem PCC hem de aPCC kanama zamanını düzeltmiş ve endojen trombin miktarını arttırmıştır.²⁰ Ancak düşük doz dabigatrande bu etki görülürken yüksek doz dabigatrande hem PCC hem de aPCC etkisiz bulunmuştur. Birçok merkezde PCC tercih edilirken diğer bazılarında ise aPCC kullanılmaktadır. Yakın zamanda Almanya’da yapılan prospektif bir çalışmada rivoraksaban alan 1776 hastada kanama sonuçları değerlendirilmiştir.²¹ Majör kanaması olan sadece 6 hastada PCC kullanılmış, hiçbirine aPCC verilmemiştir. Altı hastanın 5’inde PCC kanamayı kontrol etmiş ve hastalardan ikisi kaybedilmiştir (biri sepsis diğeri ise İKK’dan). Levi ve ark.’nın²² yaptığı başka bir çalışmada ise 3 faktörlü PCC ile 4 faktörlü PCC rivoraksabana bağlı koagülopatinin kontrolünde

karşılaştırılmıştır. Üç faktörlü PCC en az 4 faktörlü PCC kadar etkin bulunmuştur. Yine İngiltere antikoagülan tedavi kılavuzuna baktığımızda dabigatran, rivoraksaban, apiksaban kullanan hastalarda sadece hayatı tehdit eden kanama durumunda PCC, aPCC ve rFVIIa kullanılması önerilmektedir.¹¹

Nadir faktör eksiklikleri

Hemofili A, hemofili B ve vWF eksikliği dışındaki diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliklerine nadir faktör eksiklikleri denilir. Nadir faktör eksiklikleri fibrinojen, FII, FV, kombine FV ve FVIII, FVII, FX, FXI, FXIII ve K vitaminine bağımlı faktörlerin konjenital eksikliğidir (VKBFE); hepsi otozomal çekinik olarak kalıtılır. Özellikle Türkiye gibi akraba evliliği sıklığının fazla olduğu toplumlarda daha çok görülürler. PCC'ler FII, FVII, FIX ve FX içerdiklerinden potansiyel olarak bu faktörlerin eksikliklerin tedavisinde kullanılabilirler. Hemofili B yani FIX eksikliği ve FVII eksikliğinde günümüzde özgün plazma ve rekombinan kaynaklı tek başına FIX ve FVII içeren ürünler olduğundan artık PCC kullanılmamaktadır.

Protrombin ya da FII eksikliği son derece nadir bir kanama bozukluğudur. Mukoza ve derin doku kanamaları ile seyreder. PT ve aPTT testleri uzamış olarak bulunur. Tedavide şu anda özgün faktör tedavisi olmadığından TDP veya PCC kullanılır. Protrombin düzeyinin %20-40 arasında olması genellikle hemostazın sağlanması için yeterlidir.^{23,24}

Faktör X, K vitamini varlığında karaciğerde yapılır. Yarı ömrü 40-45 saattir. Faktör X eksikliği otozomal çekinik geçiş gösterir. Her yaşta değişik şiddette kanamalar görülürken, operasyon sonrası kanamalar oldukça ciddi seyreder. Tanı PT, aPTT uzunluğu ve özgün faktör düzeyi tayini ile konulur. Hemofili A ve B'de olduğu gibi faktör düzeyleri ile kanama yatkınlığı arasındaki ilişki zayıftır yani düşük faktör düzeyi olan bazı hastalarda kanama görülmezken daha yüksek faktör düzeyi olan diğer hastalarda kanama sıklığı daha fazla olabilir.^{23,24} Tedavide ülkemizde şu anda özgün faktör bulunmadığından PCC ve TDP kullanılır. Faktör X aktivitesinin %15-20'ye yükseltilmesi yeterlidir. Yaklaşık 1 IU FX plazma FX düzeyini %1,5 arttırmaktadır. PCC'nin 24 saatte bir 20-30 U/kg verilmesi kanama kontrolünde yeterlidir. Ağır FX eksikliği olan hastalarda intrakranyal ve gastrointestinal kanama riski yüksek olduğunda PCC ile koruyucu tedavi önerilir. Şu anda plazma kaynaklı bir FX preparatı çalışma aşamasındadır ve yakında piyasada olması beklenmektedir.

Karaciğer hastalıkları

Karaciğer tüm pıhtılaşma faktörlerinin yapıldığı yerdir sadece FVIII ve vWF

endotel hücreleri ve megakaryositler gibi başka yerlerde de yapılır. Bunun yanında pıhtılaşmayı engelleyen proteinler ve fibrinolitik mekanizma öğeleri karaciğerde yapılır. Karaciğer hastalığı olan çocuklarda %75-85 oranında laboratuvar incelemelerinde koagülasyon testlerinde bozukluk elde edilir ve karaciğer hastalığı olan hastaların %10-15'inde kanama görülür.²⁵ Karaciğer hastalarında kanamanın çok çeşitli nedenleri olmakla birlikte, başlıca nedeni pıhtılaşma faktör yapımında eksikliktir. Yine karaciğer hastalığına eşlik eden kolestaz varlığı K vitamininin bağırsaktan yetersiz emilimine neden olarak K vitamini eksikliğine bağlı kanamaya neden olur.

Kronik karaciğer hastalığı olan veya karaciğer nakli olan hastalarda PCC, TDP'ya alternatif olarak kullanılabilir. TDP ile karşılaştırıldığında dezavantajı sadece K vitaminine bağımlı faktörleri içermesidir, halbuki karaciğer hastalıklarında diğer faktörlerin eksikliği de görülür. Bunun dışında karaciğer hastalığı olanlarda özellikle antitrombin III, protein C ve protein S'de azaldığından ve karaciğerde sentezlenmeyen vWF ve FVIII düzeyi arttığından aynı zamanda tromboza eğilim vardır. Protrombin kompleksleri protein S ve protein C içerir ancak antitrombin III miktarı çok az olduğundan TDP yerine PCC kullanılacaksa antitrombin III düzeyine de bakılarak yerine konulmalıdır.²⁶ Protrombin komplekslerinin en önemli avantajı hacim yüküne neden olmaları ve daha yüksek miktarda faktör içermeleridir. Bunun dışında TDP'nın daha önce söylenilen kan ürünü olmasından kaynaklanan dezavantajları ve istenmeyen etkileri vardır. Karaciğer hastalarında özellikle fibrinojenin de çok düşük olabileceği unutulmamalıdır. Çok düşük fibrinojen düzeyi olan hastalarda mutlaka öncelikle fibrinojen desteği yapılmalıdır.²⁶

Lorenz ve arkadaşları²⁷ yaptıkları çalışmada 22 erişkin ağır karaciğer hastalığı olan hastaya kanama veya acil cerrahi nedeniyle PCC verilmiştir. Ortanca 25 IU/kg dozunda hemostaz kontrolündeki etkinliği %76 bulunmuştur ve hiç yan etki kaydedilmemiştir. İtalyan Transfüzyon ve İmmünohematoloji Derneği 2009 yılında karaciğer hastalıklarında PCC kullanımı için yeterli veri olmadığını bildirmiştir.²⁸ PCC'ler, TDP'den sonra ancak ikinci seçenek olarak önerilmiştir. Diğer yöntemlerle kanama kontrolü sağlanamayan hastalarda 20-25 IU/kg dozunda başlangıç dozu önerilmiştir. Aynı grup yine akut ve kronik karaciğer hastalarında antitrombin kullanımı için de yeterli veri olmadığını bildirmiştir. Yakın zamanda Kanada'da yapılan bir çalışmada da 51 karaciğer hastalığı olan hastada retrospektif olarak kanama ve invazif girişim öncesi PCC etkinliği değerlendirilmiştir. Yaklaşık %30 hastada kanama PCC ile kontrol edilmiştir, %6 hastada tromboz gelişmiştir.²⁹ Protrombin komplek-

sinin sirozu ve akut karaciğer hastalığı olan karaciğer hastalarında daha az etkin olduğu sonucu çıkarılmıştır, bu da PCC ile fibrinojen ve FV gibi diğer faktörlerin desteklenememesine bağlanmıştır. Şu andaki veriler ışığında PCC kullanımı karaciğer hastalıklarında sadece diğer yöntemlerle kontrol altına alınamayan hayati kanamalarda düşünülebilir ve rutin kullanımı önerilmez.

T travma ve hemorajik şok

Protrombin kompleks konsantreleri travmaya bağlı kanamada da çalışılmıştır ancak etkinlikleri tartışılmalıdır.³⁰ Hayvan modellerinde PCC'lerin rFVIIa ile karşılaştırıldığında hemostazı daha kısa sürede sağladığı ve daha fazla trombin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Yine TDP ile karşılaştırıldığında hayvan çalışmalarında PT'i daha fazla düzelttiği, hemostazı daha kısa sürede sağladığı bulunmuştur. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada masif kanaması olan hastalarda TDP ve 4 faktörlü PCC ile fibrinojen konsantrisinin birlikte kullanımı karşılaştırıldığında; PCC ile fibrinojen kullanılan grupta kan ürünü kullanımının ve hastanede kalış süresinin azaldığı gösterilmiştir.³¹

Ancak bu çalışmaların sonuçları en azından prospektif ve çok merkezli yeni çalışmalar yapılana kadar iyi değerlendirilmelidir. PCC'lerin uygulama hacminin az olması birçok hasta için avantaj sağlasa da travma ve masif kanamalı hastalarda TDP hacminin fazla olmasının faydası olabilir. Kanaması olan hastalarda eritrosit süspansiyonlarına destek olarak plazma ve trombosit verilmesinin nedeni bu hastalarda tüm faktörlerin kaybolmasıdır. Travma hastalarında özellikle hiperfibrinolitik sistem aktive olduğundan fibrinojen düşer. TDP içerisinde fibrinojen varken, PCC içinde fibrinojen yoktur bu nedenle bu hastalarda PCC'nin tek başına değil fibrinojen ile birlikte kullanılmaları önerilir. Yine travma hastalarında kanama sırasında antitrombin III'de kaybedileceğinden antikoagülan kullanan hastalara göre daha fazla tromboza eğilimlidir. Son olarak travma hastalarında TDP kullanımının faydaları ile ilgili çok sayıda çalışma varken, PCC için yeterli klinik destekleyici çalışma en azından şu an için yoktur.

İnhibitörlü hemofili hastalarında kanama tedavisi, profilaksisi ve inhibitör tedavisi

Faktör VIII eksikliği hemofili A, FIX eksikliği ise hemofili B olarak adlandırılır. Normalde %50-150 U/L arasında değişen faktör düzeyi %40'ın altına indiğinde sadece ağır travmalardan ve cerrahi girişimlerden sonra kanamalar görülür, bunlara hafif tip hemofili adı verilir. Faktör düzeyi %5'in altında (%1-5) ise orta tip hemofili, %1'in altında ise ağır tip hemofili denir. Hemofili hastaların-

da kanama ve koruyucu tedavi için verilen özgün faktör konsantrelerinin verilmesini takiben bazı durumlarda bu faktörlere karşı vücut tarafından yabancı olarak algılanılarak inhibitör geliştirilebilir. İnhibitörler karşı oldukları pıhtılaşma faktörünün aktivitesini bozarak etkisiz hale getirirler ve tedavide artık faktör kullanılamaz. Başta FVIII olmak üzere, FIX, FX, FVII ve FII'ye karşı inhibitör gelişebilir. Klinik olarak özgün faktör verilmesine rağmen kanamaların durdurulamaması ve verilen destek amaçlı ürünün yarı ömrünün kısalması ile tanı konulur. Normal FVIII aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör miktarına 1 Bethesda ünitesi (BU) denir. Bu hastaların tedavisinde immünoşüpresif ilaçlar, plazmaferéz, pıhtılaşma sisteminde baypas yolla etkili olan ilaçlar ve yüksek dozda faktör konsantreleri kullanılır. Etkinliği kanıtlanmış iki tane baypas edici ajan vardır, aPCC ve rFVIIa. Her iki baypas edici ajanında yüksek titrede inhibitör olan hemofili hastalarında kanama kontrolünde %80-90 etkili olduğu gösterilmiştir. Kanama tedavisinde aPCC 50-100 IU/kg verilir. Bu doz 8-12 saat sonra tekrarlanabilir. Trombotik komplikasyon riski nedeni ile maksimum tek doz 200 IU/kg'ı geçmemelidir ve birlikte traneksamik asit kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kanama sıklığı kontrol edilemeyen bu hastaların bir kısmında baypas edici ajanlarla koruyucu tedavi de yapılabilir. aPCC, haftada iki ya da üç 50-75 IU/kg dozunda verilebilir.³²

Yan etkiler

Protrombin kompleks konsantreleri hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Hastalar infüzyon sırasında kaşıntı, bronkospazm, hışıltı, anjiyoödem ve hipotansiyon açısından yakın takip edilmelidir. Birçok PCC içerisinde heparin olduğundan bu preparatlar, heparin ilişkili trombositopeni görülmüş hastalarda kontrendikedir. En önemli ve en korkulan etkileri tromboz riskidir. Özellikle traneksamik asit ile birlikte kullanılmamaları gereklidir. Hamile ve emziren kadınlarda kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur.

Sonuç

Sonuç olarak PCC ciddi kanaması olan hastalarda potansiyel olarak ümit vad eden bir tedavi seçeneğidir. Ancak hastaya özgün faktörler, ürünlerin bulunabilirliği ve yapılan çalışmalar kullanım kararlarının alınmasında gözönüne alınmalıdır. En fazla veri ve çalışma VKA'nin etkilerinin geri döndürülmesinde özellikle de İKK durumunda vardır. İntrakranyal kanaması olan VKA kullanan hastalarda PCC'nin TDP'a üstünlüğü gösterilmiştir ve kesin olarak kullanım endikasyonu vardır. Bunun dışında travmaya veya karaciğer yetersizliğine bağlı ciddi ve refrakter kanaması olan hastalarda ancak ikinci basamak bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler. Özgün faktör konsantreleri

nin ortaya çıkmasıyla nadir faktör eksikliklerinde kullanım alanları zaman içinde kısıtlanacaktır. Gelecekte yapılacak iyi planlanmış, kontrollü çalışmalar, farklı PCC ürünlerinin önemli kanaması ve farklı hemostaz bozukluğu olan hastalarda en etkin şekilde kullanımı konusundan yol gösterici olabilir.

Kaynaklar

1. Everett LA, Cleuren ACA, Khoriaty RN, Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood* 2014;123:3697-705.
 2. Cada JD, Leven TL, Baker DE. Prothrombin complex concentrate. *Hosp Pharm* 2013;48:951-7.
 3. Akoğlu H. Türkiye’de kullanıma giren yeni terapötikler ve ilaçlar. *Tr J Emerg Med* 2011;11: 181-8.
 4. Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2008;98:1607-13.
 5. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulation reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.
 6. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
 7. Özdemir GN, Apak H. Çocuklarda kan transfüzyonunun temel ilkeleri. *Turk Arch Ped* 2009; 44 Suppl: 19-23.
 8. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *J Emerg Med* 2013;44:1201-10.
 9. Warren O, Simon B. Massive, fatal, intracardiac thrombosis associated with prothrombin complex concentrate. *Ann Emerg Med* 2009;53:758-61.
 10. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e152S-84S.
 11. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35-46.
 12. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004;181:492-7.
 13. Wegner J, Popovsky MA. Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:699-706.
 14. Zulfikar B, Aydoğan G, Salcıoğlu Z, et al. FEIBA Investigators Team. Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: a multi-centre registry in Turkey. *Haemophilia* 2012;18: 383-91.
-

15. Holland L, Warkentin TE, Refaai M, et al. Suboptimal effect of three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic INR due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009;49:1171-7.
16. Makris M, van Veen JJ. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood Transfus* 2011;9:117-9.
17. Khorsand N, Kooistra HA, van Hest RM, Veeger NJ, Meijer K.A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy. *Thromb Res* 2015;135:9-19.
18. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: Current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1736-45.
19. Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res* 2014;133:705-13.
20. van Ryn J, Schurer J, Kink-Eiband M, Clemens A. Reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat-tail bleeding model and lack of effect on assays of coagulation. *Anesthesiology* 2014;120:1429-40.
21. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-62.
22. Levi M, Moore KT, Castillejos CF et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:1428-36.
23. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012;10:1938-43.
24. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615-21.
25. Celkan T. Karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma-tromboz mekanizmasına neler oluyor? *Türk Pediatri Ars* 2013;48:94-101.
26. Böhrer H. Prothrombin complex concentrate substitution during liver transplantation. *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1):71-4.
27. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:15-20.
28. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus* 2009; 7: 325-34.

29. Richard-Carpentier G, Blais N, Rioux-Masse B. Use Of Prothrombin Complex Concentrates In Patients With Hepatic Coagulopathy: A Single Center Retrospective. *Blood* 2013;122:2400.
30. Matsushima K, Benjamin E, Demetriades D. Prothrombin complex concentrate in trauma patients. *Am J Surg* 2015;209:413-7.
31. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83.
32. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Kavakli K, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Windyga J, Zülfikar B, Mantovani LG. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013; 19:736-43

Cerrahi ve Travma Hastalarında Protrombin Kompleks Konsantrelerinin Kullanımı

Doç.Dr. Arda Demirkan • Uzm.Dr. Arda Çetinkaya

Koagülopatili hastalarda, travma ilişkili olan ya da olmayan ciddi kanamaların gelişmesi veya bu hastalarda acil cerrahi girişim ihtiyacının ortaya çıkması yönetimi oldukça zor bir tablodur. Ayrıca koagülopatili hastaların elektif cerrahi işlemlere hazırlanması da ayrı bir özen gerektirmektedir.

Mevcut koagülasyon bozukluğu, tromboz riski taşıyan hastalarda profilaktik oral antikoagülan kullanımına bağlı olabileceği gibi travma nedenli koagülopati olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Nedeni her ne olursa olsun, koagülopatinin medikal olarak düzeltilmesi ya da antikoagülan etkinin geri çevrilmesi gereken durumlarda; koagülasyonun hücresel ve humoral komponentlerini karşılamak amacıyla allojenik trombosit ve taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yaygın kullanılan yöntemlerdir. Özellikle de 24 saat içerisinde 6-10 ünite arasında eritrosit süspansiyonuna ihtiyaç duyulan masif transfüzyon olgularında koagülasyon komponentlerinin bu şekilde replasmanı hayat kurtarıcı olabilmektedir.¹⁻³ Ancak masif transfüzyon ihtiyacı olan durumlarda kullanılan plazmanın volüm yükü yaratmasının yanı sıra, alıcıda enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı komplikasyonlarla da karşılaşılabilir.³⁻⁵ Transfüzyon ilişkili akciğer hasarı ise bu korkulan komplikasyonların başta gelenlerinden birisidir.

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC); liyofilize, insan plazma türevi, K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerini (protrombin, FVII, FIX ve FX) içeren konsantrelerdir. FVII'yi içerip içermemesine göre, 3 veya 4 faktörlü PCC preparatları olarak değişik ticari formları mevcuttur. Küçük volümlerde hızlı replasmana olanak sağlamaları ve enfeksiyöz açıdan çok daha güvenli olmaları önemli avantajlarıdır. Bu nedenle öncelikle hemofili B tedavisi için geliştirilen PCC'ler zaman içerisinde endikasyon alanı genişleyerek, K vitamini antagonisti antikoagülanların etkisinin hızlı bir biçimde geri çevrilmesi konusunda da kullanım alanı bulmaya başlamışlardır.⁶⁻⁹

Önceleri TDP kullanımı bu alandaki standart tedavi olarak kabul edilirken, artık PCC kullanımı önemli rehberlerde de yer alarak, neredeyse dünya gene-

linde ilk sıraya yerleşmektedir.⁸⁻¹⁰ PCC'nin TDP'ye göre en önemli avantajlarından biri antikoagülan etkiyi düşük volüm ile çok daha hızlı geri çevirebilmesidir.^{11,12} Yaklaşık olarak 20-100 mL'lik infüzyon ile 10-30 dk arasında 1,5 INR değerinin altına inilebildiği birçok çalışma ile desteklenmiştir.¹³⁻¹⁶ Bu etkin tedavi sırasında TDP ürünleriyle karşılaştırıldığında çok daha az komplikasyonla karşılaşmaktadır. PCC kullanılan hastalarda trombotik komplikasyonlar ile karşılaşma riskinin ne olduğunu söyleyebilmek için ise henüz elimizdeki çalışmalar sayıca az ve küçük serilerdir. Ancak veriler 3 ya da 4 faktör PCC kullanımında, trombotik komplikasyon oranının %1,8-3,9 arasında değiştiğini göstermektedir.¹⁷⁻²⁰

Fayda-maliyet ilişkisi değerlendirildiğinde ilk bakışta PCC kullanımı çok daha yüksek maliyetli gibi görünmektedir. Ancak kanama komplikasyonları ile de karşılaşılma riski yüksek olan bütün tedavi süreci değerlendirildiğinde PCC kullanımının tedavi maliyetlerini anlamlı biçimde düşürdüğü de bir gerçektir.^{21,22} Bu yönleriyle değerlendirildiğinde, bugün akut olgularda 4 faktörlü PCC kullanımı birçok yönden literatürde giderek daha çok destek bulunmaktadır.²³

A. Cerrahi hastalarda protrombin kompleks konsantresi kullanımı

Cerrahide PCC kullanımının temel endikasyonları

1. Varfarin tedavisi alan ya da K vitamini eksikliği olan hastalarda ortaya çıkan majör kanama olayları.

2. Varfarin tedavisi alan ya da K vitamini eksikliği olan hastalarda acil (6 saatten daha kısa süre içerisinde) cerrahi girişim endikasyonları (6 saatlik süre cerrahi girişimin aciliyeti ile değil ürünün yarı ömründen ötürü belirlenmiştir).^{24,25}

Oral antikoagülan etkinin elektif olarak düzeltilmesi, kanama ya da cerrahi girişim endikasyonu olmadığı halde yüksek INR değerinin düşürülmesi, masif transfüzyonlarda, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı koagülopatilerde, yakın geçmişte tromboz, miyokard enfarktüsü veya yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) hikayesi olan hastalarda kullanımı önerilmezken, heparine bağlı trombositopeni görülen hastalarda PCC kullanımı kontrendike olarak kabul edilmektedir.^{24,25}

Antikoagülan tedavi alan hastaların perioperatif takibi, uygun monitörizasyon ve geri çevirme tedavileri konusundaki klinik tecrübenin azlığı nedeniyle klinisyenler için önem taşıyan konulardan biri olmaya devam etmektedir.

Geçici olarak dahi antikoagülan tedavilere ara verilmesi tromboembolik olaylarla karşılaşma riskini az ya da çok arttırmaktadır. Ayrıca kimi zaman cerrahi işlemler sırasında karşılaşılan kanama olayları antikoagülan tedaviye beklenenden daha fazla ara verilmesine neden olabilmektedir. Kullanılan ilaçların farmakokinetiği, böbrek, karaciğer fonksiyonları, ilaç etkileşimleri de hastalar arasında önemli farklılıklar yaratmaktadır. Bu nedenle riskler, kişisel olarak belirlenmeli ve antikoagülan tedavinin sonlandırılmasına gerek olup olmadığı, kanama riski de gözönüne alınarak her hasta için özel olarak değerlendirilmelidir.²⁴⁻²⁶

Yaklaşım kullanılan antikoagülan ajana bağlı olarak da farklılık göstermelidir. Varfarin benzeri K vitamini antagonisti bir ajan kullanılıyorsa, antikoagülan etkiyi azaltmak ve cerrahi işlem sonrasında yeniden istenilen düzeye getirebilmek günler sürecektir. Ayrıca heparin türevi daha kısa etkili bir ajanla köprüleme tedavisinin de fayda ve riskleri halen tartışılmaktadır. Dabigatran, apiksaban, rivaroksaban gibi daha kısa yarı ömre sahip ilaçlar bize antikoagülan etkinin daha kısa sürede elde edilmesi ve daha kısa sürede sonlandırılması gibi avantajlar sağlamaktadırlar. Ancak henüz spesifik antidotları olmadığı gibi geri çevirme tedavilerinde de stratejiler kesinlik kazanmamıştır.^{24,25} Bu grup ilaçların kullanımındaki yaklaşımlar yazıda ayrıca tartışılmıştır.

Cerrahi hastalarda antikoagülan tedavilerin düzenlenmesi konusunda literatür ve kılavuz bilgilerinin yanı sıra hekimlerin kendi deneyimleri de her zaman göz önüne alınmalıdır.^{24,25}

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tromboembolik riskin yüksekliği ya da yakın zamanda böyle bir tablo ile karşılaşmış olması antikoagülan etkinin ortadan kaldırılacağı sürenin kısa tutulmasını daha önemli hale getirmektedir. Tromboembolik riski en çok arttıran durumlar atriyal fibrilasyon, prostetik kapak varlığı ve yakın zamanda karşılaşmış arteriyel ya da venöz tromboembolik olaylardır. Risk faktörleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmeli, geçici ya da kalıcı olmaları da dikkate alınmalıdır. Risk faktörleri geçici ise mümkünse cerrahi girişimin ertelenmesi seçeneği de gözönünde tutulmalıdır.

Kanama riski değerlendirilirken, cerrahi işlemin türü, süresi, kanama riskinin ne kadar süre devam edeceği ve işlem nedeniyle kanama ile karşılaşılırsa bu tablonun ne kadar fatal olabileceği gözönüne alınmalıdır. Ayrıca pıhtılaşma mekanizmalarını her şekilde etkileyebilecek hastaya ait faktörler de (karaciğer, böbrek hastalıkları, kanser vb) unutulmamalıdır.

Planlanan işlemin kanama açısından riskinin yüksek olması, doğal olarak antikoagülan tedaviye daha uzun süre ara verilmesini gerektirecektir. Tedaviye ne zaman ara verilmesi gerektiğini belirleyen faktörlerin başında da kullanılan antikoagülan ilacın farmakolojik özellikleri gelmektedir. Varfarin gibi antikoagülan etkisinin azalması ya da geri dönmesi için 5-6 günlük bir dönem gereken ilaçlarda köprüleme tedavisine başvurulabilir. Bu sayede heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparinler gibi ajanlarla hastanın antikoagülan etkiden yoksun kaldığı zaman aralığı kısaltılabilir. Bütün bunların yanı sıra, bazı küçük cerrahi işlemlerin (diş tedavileri, yüzeysel cerrahi işlemler) antikoagülan tedaviye ara vermeden yapılmalarının mümkün olduğu da akılda tutulmalıdır.²⁷⁻³²

Protrombin kompleks konsantrasyonlarının perioperatif koagülasyon tedavisindeki yeri

Antikoagülan tedavi almakta olan hastanın cerrahiye hazırlanması için hastanın antikoagülan tedavi endikasyonunu oluşturan durum ve bu duruma bağlı tromboembolik riskler, yapılacak cerrahi girişimin getireceği kanama riski ve cerrahi müdahalenin aciliyeti gözönünde bulundurulması gereken ve yaklaşımın şeklini belirleyen faktörlerdir.³³

Başlarda rekombinan faktör VIIa'nın (rFVIIa) perioperatif kullanımı ile ilgili çalışmalar ümit kırıcı olarak trombotik komplikasyonların artmasına neden olmuş olsa da,³⁴ Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) yakın zamanda K vitamini bağımlı faktörler içeren PCC'nin varfarin tedavisi altındaki hastalarda ortaya çıkan kanama tablolarında kullanımını onaylamıştır.³⁵ Protrombin, FVII, FIX ve FX replasmanı PCC replasmanının asıl hedef elemanlarıdır. Ancak varfarin etkilerini geri çevirmek için plazma kullanıldığında, albümin, antitrombin, fibrinojen ve çeşitli immünglobülinler gibi ihtiyaç duyulmayan elemanların da transfüzyonu yapılmaktadır.

Donmuş plazma ürünleri genelde taze donmuş olarak 5 gün kadar saklanabilmekte ve bu kısa saklama süresi nedeniyle kan ürünleri büyük ölçüde ziyan olmaktadır.³⁶ Ayrıca küçük merkezler için bu ürünlerin sağlanması ve saklanması önemli bir problem olabilmektedir.³⁷ Başta FVIII ve protein S olmak üzere saklama esnasında plazma içeriğindeki faktörlerin etkinliği önemli derecede azalmaktadır.³⁸ Büyük volümelerde plazma transfüzyonu volüm yüklenmesi nedeniyle dolaşım problemlerine yol açabilirken, transfüzyona bağlı akciğer hasarı olarak adlandırılan antijen kaynaklı tablo mortal olarak da sonuçlanabilmektedir. Travma ve kanama nedeniyle gerçekleştirilen plazma transfüzyonlarında volüm kaybı da varolduğundan dolaşım yükü önemli bir problem

olmayabilir. Ancak kullanılan plazma miktarının artması çok sayıda verici anlamına da geleceğinden antijenik reaksiyon riski de beraberinde artmaktadır.³⁹

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin, 4 faktör PCC'nin akut olgularda varfarin etkisinin geri çevrilmesi için kullanılmasına onay vermesini sağlayan çok merkezli bir çalışması olmuştur.³⁵ Çalışmaya varfarin kullanımı sırasında acil cerrahi veya invazif girişimler nedeniyle antikoagülan etkinin geri çevrilmesi gereken ve INR düzeyi 2'nin üzerinde olan yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışma 4 faktör PCC ve donmuş plazma kullanımının hematolojik parametreler ve klinik sonuçlar açısından önemli farklarını ortaya koymuştur. 4 faktör PCC 24 saatlik hemostatik etkiler açısından donmuş plazmadan daha aşağıda değildir ve transfüze edilen hacim olarak yaklaşık 9 kat daha düşüktür. Hedeflenen yaklaşık 1.3 INR düzeyine 30 dk içinde ulaşabilmek konusunda 4 faktör PCC yaklaşık 7 kat daha başarılıdır. Tedavinin tamamlanabilmesi için gereken zaman donmuş plazmada 7-8 kat daha uzundur. PCC kullanılan hastalarda K vitaminine bağımlı faktörlerin kan seviyesi 30 dakikada anlamlı ölçüde yükselirken, bu süre donmuş plazmada 3 saate kadar uzamaktadır.³⁵ FDA, 4 faktör PCC'yi varfarin ilişkili kanamalarda onaylamış olsa da, PCC'nin kazanılmış varfarine bağımlı olmayan koagülopatilerde majör travma ve cerrahide kullanımını değerlendiren çalışmalar da mevcuttur.⁴⁰⁻⁴³ Varfarinle ortaya çıkan koagülopati sadece K vitaminine bağımlı faktörleri ilgilendirirken, trombositopeni, hipofibrinojenemi ve hiperfibrinolizis gibi durumlarda PCC'lerin etkinliğinin azalacağı unutulmamalıdır. Ayrıca perioperatif ve travmatik koagülopatilerde birçok koagülasyon faktörü ve inhibitörleri rol almaktadır. Bu gibi durumlarda koagülasyonun viskoelastometrik ölçüm yöntemlerinden olan tromboelastografi (TEG) ve rotasyonel tromboelastometriden (ROTEM) yararlanılarak, fibrin oluşumundan pıhtı erimesine kadar geçen koagülasyon süreci görsel olarak değerlendirilebilir. TEG ve ROTEM, kandaki viskoelastik pıhtı sertliğinin gerçek zamanlı olarak değerlendirilmesine imkan sağlamaktadırlar. Testler fibrin polimerizasyonunun boyutu, trombin oluşumu ve pıhtı oluşumuna katılan trombosit sayısı hakkında fikir vermektedirler ve artan bir biçimde karaciğer nakli, kardiyak baypas gibi karmaşık majör cerrahiler ile akut travma koagülopatisi, postpart hemoraji gibi yüksek riskli hasta gruplarında karşılaşılan kanamalara yaklaşım algoritmalarına dahil edilmektedirler.^{44,45} Ancak cerrahi ve travmatik kanama olgularında, kanama odağının cerrahi olarak kontrol altına alınması şüphesiz en önemli noktadır.

Uygun dozların belirlenmesi

Literatürde PCC'lerin dozları ile ilgili öneriler farklılıklar göstermektedir. Ge-

nel kanı herhangi bir dozlama rejiminin henüz diğerlerine üstünlüğünü kanıtlayabileceği kadar yeterli klinik tecrübenin bulunmadığı yönündedir.⁴⁶ Hastanın yakın takibi tedavinin başarıya ulaşmasındaki en önemli faktördür. Literatürde farklı klinik tablolarda, farklı başlangıç ve hedef INR değerlerinin ele alınması da farklı dozlama önerilerini getirmektedir. Hedeflenen INR değeri genellikle 1,5 olarak kabul edilse de farklı çalışmalarda bu değer 1,2 ve 1,7 arasında değişmektedir. Unutulmaması gereken, ürün bilgilerinin normal faktör seviyelerine ulaşabilmek için gerekli bilgileri içerdiği ancak hemostazın sadece pıhtılaşma faktörlerine bağlı olmadığıdır.

Rehberlerde,⁴⁷ tromboembolik komplikasyonları da minimize edecek şekilde INR ve kilodan bağımsız olarak 1000 IU (40 mL) önerilirken, literatürde 25 IU/kg veya 40 IU/kg olarak standart tek dozluk tedaviler de yer almaktadır. 2011 NAC rehberi INR düzeyine dayalı doz tabloları önerirken, INR düzeyinin belirsiz olduğu majör kanamalı vakalarda 2000 IU (80 mL) kullanılabileceğini de belirtmiştir⁴⁸ (Tablo 1 - 2). Türkiye’de yaygın olarak kullanılan preparatlara ait doz tabloları da aşağıda ayrıca sunulmuştur (Tablo 3).⁴⁹

Tablo 1: INR düzeyine göre önerilen dozlar

INR	INR> 5	INR = 3-5	INR < 3
Doz	3000 IU (120 mL)	2000 IU (80 mL)	1000 IU (40 mL)

Tablo 2: INR düzeyi ve vücut ağırlığına göre önerilen dozlar ⁴⁶

Vücut Ağırlığı	INR>6 (40 ünite/kg)	INR 3-6 (30 ünite/kg)	INR 2-2.9 (20 ünite/kg)
35-37	1500 IU (60 mL)	1000 IU (40 mL)	500 IU (20 mL)
38-41	1500 IU (60 mL)	1000 IU (40 mL)	1000 IU (40 mL)
42-43	1500 IU (60 mL)	1500 IU (60 mL)	1000 IU (40 mL)
44-56	2000 IU (80 mL)	1500 IU (60 mL)	1000 IU (40 mL)
57-58	2500 IU (100 mL)	1500 IU (60 mL)	1000 IU (40 mL)
59-62	2500 IU (100 mL)	2000 IU (80 mL)	1000 IU (40 mL)
63-68	2500 IU (100 mL)	2000 IU (80 mL)	1500 IU (60 mL)
69-75	3000 IU (120 mL)	2000 IU (80 mL)	1500 IU (60 mL)
76-87	3000 IU (120 mL)	2500 IU (100 mL)	1500 IU (60 mL)
88-91	3000 IU (120 mL)	2500 IU (100 mL)	2000 IU (80 mL)
92-112	3000 IU (120 mL)	3000 IU (120 mL)	2000 IU (80 mL)
113-136	3000 IU (120 mL)	3000 IU (120 mL)	2500 IU (100 mL)
137 ve üzeri	3000 IU (120 mL)	3000 IU (120 mL)	3000 IU (120 mL)

Tek doz 3000 üniteyi geçmemelidir.

Tablo 3: Türkiye’de yaygın olarak kullanılan preparatlara ait doz tabloları⁴⁹

Hedef INR≤2.1’e ulaşmak için mL cinsinden öneriler Cofact® dozları												
Başlangıçtaki INR Vücut ağırlığı	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X
X: Cofact® infüzyonu önerilmez.												
Hedef INR≤1.5’e ulaşmak için mL cinsinden öneriler Cofact® dozları												
Başlangıçtaki INR Vücut ağırlığı	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

Protrombin kompleks konsantresinin uygulanması ve zamanlama

Protrombin kompleks konsantresi uygulamaları intravenöz olarak gerçekleştirilmeli ve infüzyon hızı açısından üretici firma önerilerine uyulmalıdır.⁴⁶

Antikoagülan tedavi altındaki bir hastada kanama tablosuyla karşılaşıldığında geri çevirme tedavisinin uygun zamanda başlayabilmesi için her ekip kendi sistemleri içerisinde gerekli düzenlemeleri ve çalışma planını yapmış olmalıdır. İlacın gereken zamanda hızla temini için depolama alanından gereğinde pnömotik sistemlerle iletilebilmesi ya da belli sayıda ameliyathane ve acil servislerde bulundurulması önerilen yöntemler içerisinde yer almaktadır.⁴⁶

K vitamini uygulanması

Protrombin kompleks konsantresi beraberinde K1 vitamini uygulanması (10 mg IV), özellikle de 6 saatten daha uzun süre antikoagülan etkiden uzak kalınması istenen hastalarda kuvvetle önerilmektedir. Planlanan girişimin süre-

si ve sonrasındaki kanama riskinin devamlılığı da önem taşımaktadır. Hekim değerlendirmesine göre oral K1 vitamini uygulaması da tercih edilebilir. Enjektabl formlar oral yolla kullanılabilirler ancak intramüsküler ve subkütan uygulamalar önerilmez.⁴⁶

Uygulamalar sonrası monitörizasyon

Tek PCC dozunun yeterli olmayabileceği genel olarak kabul gören bir görüştür. Bu nedenle uygulama sonrası 10-30 dk arasında INR değeri ölçülmelidir. Hedeflenen biçimde INR düzeyi 1,5'in altına inmemiş ise ve K vitamini etkilerinin ortaya çıkabilmesi için yeterli zaman yoksa ve hasta klinik olarak kanamaya devam ediyorsa tekrarlanan PCC dozlarına ihtiyaç duyulabilecektir. Hastalar ortaya çıkabilecek mortalite ve trombotik olaylar da dahil olmak üzere 30 güne kadar yakından izlenmelidir.⁴⁶

B. Travma hastalarında protrombin kompleks konsantresi kullanımı

Travma hastalarında koagülopati

Oral antikoagülan kullanan hastaların travmaya maruz kalmasından daha farklı bir tablo olarak, "travma ilişkili koagülopati" majör travma sonrasında çok erken dönemlerde dahi ortaya çıkabilecek önemli bir problemdir. Travma ilişkili koagülopati multifaktöryel etyolojiye sahip bir klinik tablodur. Koagülasyon problemlerinin ortaya çıkma nedeni, koagülasyon faktörleri ve trombosit içeren kan kaybı ve hemodilüsyondur. Ayrıca hiperfibrinolizis, hipotermi, asidoz, doku hasarı ve şok gibi diğer birçok metabolik değişiklik de koagülasyon sistemini olumsuz etkilemektedir.^{49,50}

Hastane başvurularında yoğun sıvı replasmanı öncesinde, hipotermi ve asidoz henüz ortaya çıkmadan travma hastalarının %28-60'ında ciddi koagülasyon problemleri görülmektedir.^{51,52} Kötü prognoz belirtisi olan bu akut travma koagülopatisi daha çok transfüzyon ihtiyacı, daha uzun yoğun bakım ve hastanede yatış, daha yüksek oranda organ yetmezliği anlamına gelmektedir ve bu tablonun mortalitesi de oldukça yüksektir.⁵⁰ Bu nedenle koagülopatinin düzeltilmesi kanamalı bir travma hastasına yaklaşımda en önemli hedeflerden birisidir.

Koagülopati, devam eden kanama ya da travmatik etkinin sonucu olarak karşımıza çıkan edinsel bir tablodur. Yeterli hemostazın sağlanması için sadece kanama odağının cerrahi kontrolü yeterli olmayıp beraberinde akut travmatik koagülopatinin de düzeltilmesi gerekmektedir.⁵³ Travma hastalarında koagülasyon mekanizması birçok faktörden etkilenmektedir ve ortaya çıkan koagülasyon problemlerinin mortaliteyi ciddi biçimde arttırdığı bilinmektedir.⁵⁴⁻⁵⁷

Son yıllarda TDP replasmanının konvansiyonel yaklaşımlardan farklı olarak, eritrosit ve trombosit replasmanından daha yüksek oranda yapıldığı “hasar kontrole yönelik resüsitasyon” kavramı iyice kabul görmüştür.⁵⁸⁻⁶⁰ Bu yaklaşımın koagülopatik problemlerle karşılaşma olasılığını azaltacağı düşünülmüştür.^{56,59-61} Buna karşılık TDP ürünleri ve trombosit transfüzyonunun volüm yükü, enfeksiyon riski, diğer transfüzyon komplikasyonları ve transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı konusunda riski arttırdığı da bilinmektedir.^{62,63} Bu görüşlerin birlikteliği travmaya bağlı koagülopatinin düzeltilmesi ve önlenmesi konusunda farklı alternatifler arayışlarını da getirmiştir.

Travma hastalarında karşılaşılan koagülopatinin bir diğer nedeni de çeşitli medikal nedenlerle başvurulmuş travma öncesi dönemdeki antikoagülan tedavilerdir. Bu şekilde en çok kullanılan ilaç da K vitamini antagonisti olan varfarindir. Günümüzde travma nedeniyle görülen kanamaların çoğu, kullanılan bu antikoagülan tedaviler nedeniyle çok daha komplike bir biçimde karşımıza çıkmaktadır. Antikoagülan kullanan hastaların çoğu yaşlı ve bu nedenle birçok komorbid hastalığa da sahip kimselerdir. Antikoagülan tedavi altındaki hastalarda intrakranyal kanama tablolarında mortalitenin yaklaşık %60 daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu gibi durumlarda antikoagülan etkinin INR değerlerini düzelterek geri çevrilmesi zaman kaybetmeden gerçekleştirilmelidir.^{10,64-67}

Akut travma tablosunda hemostatik resüsitasyon

Masif kan transfüzyonu gerektiren bir travma hastasında büyük olasılıkla karşılaşacağımız akut travmatik koagülopati tablosunun düzeltilmesi ya da önlenmesi prognoz açısından oldukça önemlidir.^{67,68}

Eritrosit süspansiyonlarına göre yüksek oranda donmuş plazma ve trombosit içeren travmaya yönelik masif transfüzyon protokolleri “hemostatik resüsitasyon” olarak adlandırılmaktadırlar.⁶⁹ Askeri şartlarda ise masif transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda “taze tam kan” kullanımı, komponentlerin kullanımına göre sağ kalımı arttırmaktadır, ancak sivil hayatta bu konu ile ilgili tecrübemiz sınırlıdır.^{70,71} Tam kan kullanımının askeri şartlardaki başarısı ile elde edilen tecrübeler, sivil hayatta da kanamalı hastalarda komponentlerin tam kan transfüzyonlarını taklit eder biçimde, daha dengeli kullanılabileceğini düşündürmektedir. rFVII kullanımı ise travmatik beyin hasarı olan hastalarda değerlendirildiğinde, klinik tabloyu olumlu etkilemekle birlikte, arteriyel tromboz ile karşılaşma riskini önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir.⁷²⁻⁷⁶ Traneksamik asitin erken dönemde, ciddi travma hastalarında kullanımının vasküler tıkaçıcı komplikasyon riskini arttırmaksızın, kanamaya bağlı morta-

lite sıklığını azalttığı geniş serilerde gösterilmiştir.⁷⁷ Ancak traneksamik asitin gecikmiş kullanımı aynı olumlu etkileri göstermemektedir.

Travma hastalarında protrombin kompleks konsantresi kullanımı

Protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımı yaygınlaştıkça, travma hastalarında kullanımı da giderek artan şekilde ilgi görmeye başlamıştır.⁷⁸ Yeterli sayıda çalışma olmamasına karşın, elimizdeki veriler travma hastalarında karşılaşılan koagülopatinin PCC kullanımı ile etkin bir biçimde düzeltilebileceğini düşündürmektedirler.⁷⁹⁻⁸¹ Sifaoui ve ark.⁷⁹ varfarin kullanırken travmaya maruz kalan 28 hastada 3 faktör PCC kullanımının etkilerini değerlendirmişlerdir. 2000 U PCC kullanımı ile ortalama INR değerinin yaklaşık 13,5 dakika içerisinde 5,1'den 1,9'a düzeltilebildiğini bildirmişlerdir. Joseph ve ark.⁸⁰ ise travma öncesinde varfarin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında PCC'nin etkilerini değerlendirmişlerdir. Varfarin kullanmayan hastalarda da PCC kullanımının INR değerleri üzerinde olumlu etkileri olduğunu ve eritrosit süspansiyonu kullanımını da anlamlı biçimde azalttığını göstermişlerdir.

Geriatrik travma hastalarında protrombin kompleks konsantresi kullanımı

Travmaya maruz kalan geriyatrik hasta grupları travma merkezleri açısından farklı problemler anlamına gelmektedir. Özellikle de komorbid durumların fazlalığı, travma öncesi medikasyonların fazlalığı ve çeşitliliği her hastanın farklı biçimde ele alınmasını gerektirmektedir.⁸²⁻⁸⁴ Kardiyak, respiratuvar ve renal fonksiyonların durumu kanayan yaşlı hastaların sıvı resüsitasyonu sırasında mutlaka gözönüne alınmalıdır. Hatta bazı klinik problemler kan ürününü ve sıvı tedavilerini ciddi şekilde kısıtlamaktadır. PCC kullanımı özellikle bu durumlarla karşı karşıya kalındığında hekime gerçekten yardımcı olabilmektedir.⁷⁸ Quick ve ark.⁸¹ varfarin kullanan geriyatrik travma hastalarında PCC etkilerini, tek başına (15-30 IU/kg) ve TDP ile birlikte değerlendirmişlerdir. Tedaviye PCC eklenmesi infüze edilen volümü yaklaşık olarak 1 L'den 50 mL'ye indirmiş ve INR düzeyinde daha etkin bir düşüş sağlamıştır. Anlamlı olmasa da eritrosit süspansiyonlarının kullanımını da azaltmıştır. Ayrıca kan ürünlerinin elde edilmesi, saklanması ve acil şartlarda hızla temini açısından PCC kullanımının özellikle imkanları kısıtlı periferik merkezlerde çok daha avantajlı olduğu bildirilmiştir.

Travmada protrombin kompleks konsantresi ve rekombinan aktive faktör VII

Son yıllarda travma ilişkili koagülopatilerde, K vitamini antagonistlerinin etkilerini geri çevirmek için rVIIa kullanımı, PCC kullanımının artmasıyla bir-

likte popülerliğini kaybetmeye başlamıştır.^{72,74,75,85,86} Dickneite ve ark.⁸⁷ yaptıkları hayvan çalışmasında domuzlardan yararlanarak, travmatik hemorajiye bağlı oluşan koagülopati üzerinde PCC ve rFVIIa etkilerini değerlendirmişlerdir. Hemoraji deneysel dalak hasarı ile oluşturulurken, hemodilüsyon kristaloid ve kolloid infüzyonları ile sağlanmıştır. Hem PCC hem de rFVIIa kullanımı uzamış protrombin zamanını normale çevirmişlerdir. Hasarlı dalakta hemostazın sağlanması rFVII ile 95 dk sürerken, PCC ile hemostaz anlamlı fark göstererek 35 dakikada sağlanabilmiştir. Joseph ve ark.⁸⁸ ise 3 faktör PCC ve rFVIIa'nın travmatik koagülopati üzerindeki etkilerini varfarin kullanan ve kullanmayan kafa travmalı hastalar üzerinde değerlendirmişlerdir. PCC ve rFVIIa'nın INR değerlerini düzeltmede benzer etkileri gözlenmiştir. Sonuçlar kraniyotomi ihtiyacı ve taburculuktaki Glaskow Koma skolası açısından da farklılık göstermemiştir. PCC grubunda herhangi bir tromboembolik olayla karşılaşılmazken rFVIIa kullanılan hastaların sadece birinde derin ven trombozu ortaya çıkmıştır. Ancak her iki tedavi yaklaşımı arasındaki en önemli fark rFVIIa kullanılan grupta toplam tedavi maliyetinin 5-6 kat daha yüksek olmasıdır.

Travmada protrombin kompleks konsantresi kullanımının geleceği

Protrombin kompleks konsantresinin varfarine bağlı kazanılmış koagülopatilerin düzeltilmesinde kullanımının yararlı olduğu artık tamamen kabul edilmiş olsa da koagülopati gelişen ve masif transfüzyon ihtiyacı olan travma hastalarında kullanımı henüz tam olarak yerleşmiş değildir.⁸⁹ Bu amaçla rFVIIa kullanımını değerlendiren çalışmaların bir kısmı da tartışmalı sonuçlara sahiptirler.^{90,91} Masif transfüzyon ile birlikte rFVIIa alan ve almayan hastaları karşılaştıran çalışmalar klinik sonuçlar ve transfüzyon ihtiyacı açısından küçük farklar belirleyebilmişlerdir.⁹¹

Bruce ve Nokes¹⁸ K vitamini antagonistleri ile ilişkili olmayan cerrahi kanamaların tedavisinde de PCC kullanımının etkili olduğunu düşünmektedirler. PCC kullanımı ile birlikte kardiyak ve nonkardiyak cerrahi hastalarında kan ürünleri kullanma ihtiyacının anlamlı biçimde azaldığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışma ciddi majör künt travma hastalarını değerlendirerek alışılmış TDP kullanımı ile fibrinojen veya PCC gibi koagülasyon faktör konsantrlerinin kullanımını karşılaştırarak, TDP kullanılan grupta eritrosit süspansiyonu ve trombosit kullanımının daha fazla olduğunu göstermiştir.⁹²

Sonuçta; FDA, 2013 yılında 4 faktör PCC'nin K vitamini antagonisti kullanan hastalarda ciddi kanamalar ve acil cerrahi ihtiyacı nedeniyle antikoagülan et-

kinin hızla geri çevrilmesi için kullanımına onay vermiştir. 4 faktör PCC son on yıldır da Avrupa'da ümit veren sonuçlar ile kullanılmaktadır.^{15,90} FDA onayından sonra travma popülasyonuna ait prospektif verinin ve bu alandaki tecrübenin artacağı da kesindir.

C. K vitamini antagonisti olmayan yeni nesil antikoagülanlar ve protrombin kompleks konsantresinin kullanımı

K vitamini antagonisti olmayan yeni nesil oral antikoagülanlar:

Yeni deneyimler

Direkt trombin inhibitörü dabigatran eteksilat (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim), direkt faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban (Xarelto®, Johnson and Johnson/Bayer) ve apiksaban (Eliquis®, Bristol Myers Squibb/Pfizer) venöz tromboembolizm, serebrovasküler embolizm, atriyal fibrilasyon ve ortopedik cerrahi başta olmak üzere kullanım alanı giderek artan, K vitamini antagonisti olmayan antikoagülan ilaçlardır.⁹³ Etkilerinin 2-4 saat gibi kısa sürede başlaması ve antikoagülan etkinin monitörizasyonuna ihtiyaç duyulmaması gibi avantajların yanı sıra farklı klinik tablolar bu ilaçların da farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyebilmektedir.⁹⁴ K vitamini antagonisti dışı antikoagülan tedavi altındaki hastaların perioperatif hazırlık prensipleri, bazı yaklaşım perspektifleri olsa da henüz net olarak tanımlanmış değildir. Ancak bu grup ilaçların varfarine göre daha düşük kanama riski yarattığı bilinmektedir.⁹⁵ Kanama tablosu ile karşılaşıldığında ise mortalite, yoğun bakımda kalma süresi açısından da daha avantajlı oldukları gösterilmiştir.⁹⁶ K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülan tedavi alan hastaların yaklaşık %25'inde en az bir kez cerrahi operasyon ya da invazif girişim nedeniyle tedaviye ara verilmesi gerekmektedir.^{97,98} Sonuçta bütün antikoagülan tedaviler kanama riskini arttırmaktadır ve bu hastaların perioperatif yönetimi ve acil durumlar hekimlerin henüz yeterli tecrübeye sahip olmadıkları önemli bir problem olarak karşımızdadır.⁹⁹

K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar ile tedavi altında olan hastaların perioperatif yönetimi

K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülan kullanan hastaların perioperatif hazırlık döneminde dikkate alınması gereken başlıca faktörler; ilaçların özellikleri, diğer tedavilerle etkileşimleri, başta böbrek fonksiyonları olmak üzere hastaya ait özellikler, gereken cerrahi girişimin aciliyeti ve yarattığı kanama riskidir.²⁶

Dabigatran eteksilat esteraz aracılıklı hidroliz ile aktif ilaca dönüşen bir ön

ilaçtır. Bu ilaç %3-7 arasında değişen oldukça düşük bir biyoyararlanıma sahiptir ve eliminasyonu yaklaşık %80 oranında büyük ölçüde böbrekler yoluyla gerçekleşmektedir. Direkt FXa inhibitörleri rivaroksaban, apiksaban ise renal atılımı olsa da yaklaşık %65-70 oranında öncelikle karaciğer yoluyla metabolize olmaktadır. Klinik olarak akılda tutulması gereken her üç ilacın da birçok hastada 12 saate yakın yarı ömrü olduğudur.¹⁰⁰ Dabigatranın eliminasyonu en çok renal fonksiyonlardan etkilenmektedir ve preoperatif değerlendirme öncelikle kreatinin klirensi gözönüne alınarak yapılmalıdır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 30-50 mL/dk arasında değişen hastalar, normal böbrek fonksiyonlarına sahip ve kreatinin klirensi 80 mL/dk'nın üzerindeki hastalarla karşılaştırıldığında, ilaç plazma seviyesi 2 katın üzerinde seyretmektedir.^{101,102} Dabigatran daha düşük kanama riski yaratan bir ilaç olsa da böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ciddi kanama riski artmaktadır.¹⁰³ Ciddi yetmezlik olmadığı sürece böbrek fonksiyonları rivaroksaban ve apiksaban açısından bu denli ön planda değildir.¹⁰⁴ K vitamini antagonisti olmayan antikoagülanlar için ilaç etkileşimleri, K vitamini antagonistleri için olduğu kadar önemli olmasa da bazıları özellikle göz ardı edilmemelidirler. Aspirin, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, P-glikoprotein inhibitörleri (amiodaron), CYP3A4 inhibitörleri (fenotiyazin) veya indükleyicileri (alkol, karbamazepin) anormal metabolizmaya neden olabilmektedirler. İlgili hastaların önemli bir kısmının 75 yaş ve üzerinde olduğu da düşünülürse bu ilaçlardan en az birini kullanıyor olma ihtimalleri oldukça yüksektir.¹⁰⁵

Avrupa Kardiyoloji Derneği perioperatif öneriler açısından cerrahi girişimleri üç kategoride ele almaktadır.¹⁰⁰

1. Antikoagülan tedavinin sonlandırılmasını gerektirmeyen cerrahi girişimler (dental, oftalmolojik ve yüzeysel cerrahiler).
2. Düşük kanama riski taşıyan cerrahi girişimler (prostat-mesane biyopsileri, anjiyografi, kardiyak pıl yerleştirilmesi vb)
3. Kanama riski yüksek cerrahi girişimler (spinal-epidural anestezi, lomber ponksiyon, kardiyotorasik cerrahi, abdominal cerrahi, majör ortopedik cerrahi, karaciğer biyopsisi, transüretal prostat rezeksiyonu, böbrek biyopsisi vb).

Rehberlere göre günümüzde kullanılan K vitamini antagonisti dışı antikoagülan ilaçlar düşük kanama riski taşıyan cerrahilerden 24 saat önce kesilmelidir. Yüksek kanama riski taşıyan cerrahilerden önce ise 48-96 saat önce kesilmeleri önerilmektedir.^{100,105,106} Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan

hastalarda direkt FXa inhibitörlerine 48 saat kadar ara verilmesi önerilmektedir. Dabigatran için ara verilme süresine böbrek fonksiyonlarına bakarak karar verilmesi ve gerekirse rezidü etkilerin laboratuvar testleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda dabigatranın uygun bir tedavi seçeneği olmadığı da unutulmamalıdır. Daha konservatif bir yaklaşım olarak da K vitamini antagonisti dışı antikoagülan kullanan bütün hastalarda 4 gün, yaşlı ve ciddi böbrek yetmezliği olanlarda 5 gün süre ile tedaviye ara verilmesi yoluna da gidilebilmektedir.

Beyer-Westendorf ve arkadaşları⁹⁸ uygun hazırlık döneminden sonra, K vitamini antagonisti dışı antikoagülan tedavi alan hastalarda ciddi kardiyovasküler olaylar ve ciddi kanama komplikasyonları ile yaklaşık %1 oranında karşılaşarak cerrahi girişimlerin gerçekleştirilebildiğini bildirmişlerdir. Majör cerrahi girişimler öncesinde heparin ile köprüleme tedavisinin kardiyovasküler riskleri azaltmadığı gibi majör cerrahi işlemlerde kanama riskini arttırabildiğini bildirmişlerdir. Çalışmaya göre antikoagülan tedaviye kısa süre ile ara verilmesi hem minör hem de majör cerrahi girişimler için güvenlidir. Yine de tromboembolik olaylar açısından riskli hastaların farklı değerlendirilmeleri gerektiği unutulmamalıdır.

Dilüe trombin zamanı, anti FXa aktivitesi gibi spesifik veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı gibi nonspesifik koagülasyon testlerinin değerlendirilmesi de K vitamini antagonisti dışı antikoagülan kullanan hastaların preoperatif değerlendirilmelerinde gündeme gelebilmektedir.

Acil cerrahi girişim gerektiren hastaların preoperatif hazırlığı

Acil cerrahi girişim gerektiren hastaların preoperatif hazırlığı ise farklı ele alınmalıdır. Son ilaç alma saati dikkatle kontrol edilmelidir. Bu gibi durumlarda standart koagülasyon testlerinin klinik olarak etkili olabilecek K vitamini antagonisti dışı antikoagülan ilaç konsantrasyonlarını dışlamayabileceği, spesifik testlere ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır.¹⁰⁷ Son çalışmalar dabigatranın kanama riskini doğru olarak değerlendirebilmek için asıl olarak rezidü ilaç düzeyinin ölçülmesinin en güvenli yaklaşım olduğunu bildirmektedirler.¹⁰⁸ Plazma konsantrasyonu 30 ng/mL'nin altında olan hastalar için cerrahi işlemler güvenli olduğu halde, 30-200 ng/mL arasındaki düzeylerde cerrahi en az 12 saat ertelenmeli ve 12 saatte bir ilaç düzeyinin güvenli olan 30 ng/mL altına inip inmediği değerlendirilmelidir. 200-400 ng/mL arasındaki seviyelerde ise cerrahi mümkünse en az 24 saat ertelenmelidir. Böbrek

yetmezliği olan hastalarda ilaç düzeyinin düşüşünün farklı bir kinetikte olacağı da unutulmamalıdır. Dabigatran düzeyinin 400 ng/mL'nin üzerinde olması ciddi ve kontrol edilemeyen bir kanama tablosu ile birlikte olacağından cerrahi öncesi hemodiyaliz seçeneği de akılda tutulmalıdır. Acil cerrahi işlemler için hazırlık yapılırken, cerrahinin gecikmesi ve kanama riski arasındaki denge iyi değerlendirilmelidir.

İntraoperatif ve postoperatif kanamalara yaklaşım

K vitamini antagonisti dışı antikoagülan kullanan hastalarda karşılaşılan kanama olaylarına yaklaşım ile ilgili elimizde oldukça kısıtlı veri bulunmaktadır ve çoğu hayvan çalışmaları kaynaklıdır.¹⁰⁹ Eerenberg ve ark.¹¹⁰ günde 2 kez 150 mg dabigatran kullanan sağlıklı gönüllülerde PCC kullanımının laboratuvar parametrelerini (protrombin zamanı ve trombin üretimi) iyileştirdiğini ancak bazal düzeye getiremediğini bildirmişlerdir. Dabigatran ve rivaroksaban kullanan sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir başka çalışma ise düşük doz aktive PCC kullanımının ek vivo kan örneklerinde antikoagülan aktiviteyi düzelttiğini göstermiştir.¹¹¹ Antikoagülan aktivitenin nonspesifik ajanlarla geri çevrilebilmesi en pratik yaklaşım olacağı için çalışmalar genelde bu yönde hızlanmaktadır. Dabigatran aktivitesinin acil şartlarda PCC kullanımı ile geri çevrilebileceği bugün için henüz az sayıda vaka ile bildirilmiştir.¹¹² Preklinik çalışmalardan elde edilen veriler, PCC'nin (3 veya 4 faktör PCC, 25-100 U/kg), aktive PCC (20-80 U/kg) ve rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa 90 µg/kg) uygulamalarının antikoagülan etkiyi, standart tedavilere göre (sıvı resüsitasyonu ve traneksamik asit gibi) çok daha güçlü olarak geri çevirebileceğini öngörmektedir.¹¹³⁻¹¹⁷ Ayrıca Levi ve ark.¹¹⁸ sağlıklı erişkinlerde, 4 gün 20 mg günde iki kez rivaroksaban kullanımı ile elde edilen supratrapötik kararlı konsantrasyonu ile elde edilen antikoagülan etkinin 3 ve 4 faktör PCC kullanımı ile kısmen geri çevrilebildiğini göstermişlerdir. 4 ya da 3 faktör PCC ürünlerinin her ikisi de iyi tolere edilmiş ve herhangi bir tromboembolik etki gözlenmemiştir. Ancak koagülasyon parametreleri (protrombin zamanı ve trombin oluşumu) üzerindeki etkilerinin farklı oluşu henüz netlik kazanmamıştır. Mevcut literatür bilgileri insana uygun dozlar hakkında yeterli bilgi içermese de terapötik ve supratrapötik K vitamini antagonisti dışı antikoagülan ilaç seviyesine sahip olduğu düşünülen hastalarda kanama kontrolüne yönelik olarak non aktive PCC (20-50 U/kg) ve aktive PCC (30-50U/kg) kullanımı kabul görmektedir.¹¹⁹ Aktive PCC trombin üretimi konusundaki yüksek potansiyeli de gözönüne alındığında hayatı tehdit eden kanamalara karşı daha etkili olsa da bu etki, artan tromboz riski ile bir-

likte karşımıza çıkmakta ve aradaki denge önem taşımaktadır.¹²⁰ Ayrıca rFVIIIa'nın tek başına kullanımının herhangi bir etkisi olmadığı gibi fatal tromboembolik olayları arttırabileceğini savunan çalışmalar da bilinmektedir.³⁴ Dabigatran etkisinin geri çevrilmesinde hemodiyaliz seçeneğinin de var olmasına karşın, bu yaklaşımın yüksek ilaç dozu ve hayatı tehdit eden kanamalar varlığında gündeme gelmesi önerilmektedir.¹²¹ Wang ve ark.¹²² ilaç alımını takiben ilk 6 saat içerisinde aktif karbon uygulamasının apiksaban yarı ömrünü 5 saate kadar kısaltabileceğini göstermişlerdir. Dabigatran için ise bu süre çeşitli rehberlerde 2 saate kadar düşmektedir.¹²³

Sonuç olarak; K vitamini antagonisti olmayan antikoagülan etkilerinin geri çevrilmesi 25-50 U/kg 4 faktör PCC ya da 30/50 U/kg aktive PCC içeren multimodal bir yaklaşımı gerektirmektedir. Halen klinik kullanımı kısıtlı olan spesifik ajanlar gelecekteki tedavilerin temelini oluşturacaktır.

Kaynaklar

1. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, Gonzalez EA, Pomper GJ, Perkins JG, Spinella PC, Williams KL, Park MS: Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248:447-458.
2. Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, Nelson J, Talving P, Demetriades D. The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg* 2010; 211:573-579.
3. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, Shulman I, Nelson J, Demetriades D: Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010;210:957-965.
4. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, Cuschieri J, Maier RV, Billiar TR, Peitzman AB: Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009, 67:221-227.
5. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, Nelson J, Demetriades D: Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* 2010, 145:899-906.
6. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370:439-48.
7. Tanaka KA, Esper S, Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy. *Br J Anaesth* 2013;111:i35-49.
8. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013;198:198-9.
9. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin (4th edition). *Br J Haematol* 2011;154:311-24.

10. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-1584S.
11. Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:87-92.
12. Vigue B, Ract C, Tremey B, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33:721-5.
13. Bershad EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010;12:403-13.
14. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622-31.
15. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36:259-65.
16. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458-61.
17. Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomized trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care* 2013;17:R4.
18. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12:R105.
19. Majeed A, Eelde A, Agren A, et al. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012;129:146-51.
20. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137-43.
21. Joseph B, Aziz H, Pandit V, et al. Prothrombin complex concentrate versus fresh-frozen plasma for reversal of coagulopathy of trauma: is there a difference? *World J Surg* 2014;38:1875-81.
22. Guest JF, Watson HG, Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clin Ther* 2010;32:2478-93.
23. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res* 2012;130:833-40.
24. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162:1451.
25. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007;5:2211.
26. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM; Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K

- antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015 Apr 29;19:203.
27. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120:2954.
 28. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676.
 29. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993;341:259.
 30. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 4:S37.
 31. Gallego P, Apostolakis S, Lip GY. Bridging evidence-based practice and practice-based evidence in periprocedural anticoagulation. *Circulation* 2012;126:1573.
 32. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e326.
 33. Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care* 2014 Oct 29;2(1):60.
 34. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D: Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-1800.
 35. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013, 128:1234-1243.
 36. Chhibber V, Greene M, Vauthrin M, Bailey J, Weinstein R: Is group A thawed plasma suitable as the first option for emergency release transfusion? *Transfusion* 2014, 54:1751-1755.
 37. Mehr CR, Gupta R, von Recklinghausen FM, Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM: Balancing risk and benefit: maintenance of a thawed group A plasma inventory for trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2013, 74:1425-1431.
 38. Thiele T, Kellner S, Hron G, Wasner C, Nauck M, Zimmermann K, Wessel A, Warkentin TE, Greinacher A, Selleng K: Storage of thawed plasma for a liquid plasma bank: impact of temperature and methylene blue pathogen inactivation. *Transfusion* 2012, 52:529-536.
 39. Holland L, Warkentin TE, Refaai M, Crowther MA, Johnston MA, Sarode R: Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009, 49:1171-1177.
 40. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C: Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010, 14:R55.
 41. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J: First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011, 115:1179-1191.

42. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K: Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117:531-547.
43. Fassl J, Matt P, Eckstein F, Filipovic M, Gregor M, Zenklusen U, Seeberger MD, Bolliger D: Transfusion of allogeneic blood products in proximal aortic surgery with hypothermic circulatory arrest: effect of thromboelastometry-guided transfusion management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:1181-1188.
44. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A: Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:1083-1093.
45. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, Falk V, Mohr FW: Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:1117-1124. e2.
46. Recommendations for use of Prothrombin complex concentrates in Canada. The National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC), 2014.
47. Recommendations for use of Prothrombin complex concentrates in Canada. The National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC), 2008.
48. Recommendations for use of Prothrombin complex concentrates in Canada. The National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC), 2011.
49. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313-20.
50. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1919-1925.
51. Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012; 43:26-32.
52. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007; 38:298-304.
53. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion* 2013;53:23S-7S.
54. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, et al. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:S40-7.
55. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012;255:379-85.
56. Duchesne JC, McSwain Jr NE, Cotton BA, et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma* 2010;69:976-90.
57. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39-44.
58. Rowell SE, Barbosa RR, Diggs BS, et al. Effect of high product ratio massive transfusion on mortality in blunt and penetrating trauma patients. *J Trauma* 2011;71:S353-7.
59. Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, et al. Increased platelet:RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *J Trauma* 2011;71:S318-28.

60. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg* 2007;31:1055-64.
61. Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 2010;69:46-52.
62. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, Hubmayr RD, Gajic O. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308-14.
63. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of the duration of platelet storage in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2011;71:1766-73.
64. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-7.
65. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012;259:212-24.
66. Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Dries DJ. New anticoagulants: a concise review. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:983-92.
67. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66:1616-24.
68. Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, et al. Creation, implementation, and maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient. *J Trauma* 2010;68:1498-505.
69. Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. *J Trauma* 2009;67:33-7.
70. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, et al. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma* 2006;60:S59-69.
71. Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med* 2008;36(7 Suppl):S340-5.
72. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-15.
73. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD005011.
74. Narayan RK, Maas AI, Marshall LF, et al. Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery* 2008;62:776-86.
75. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2010;69:489-500.
76. Le Saché F, Le Bonniec B, Gaussem P, Dizier B, Tagzirt M, Godier A, Emmerich J, Samama CM. Recombinant activated factor VII and prothrombin complex concentrates have different effects on bleeding and arterial thrombosis in the haemodiluted rabbit. *Br J Anaesth* 2012;108:586-93.
77. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. 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. *Lancet* 2010;376:23-32.
78. Matsushima K, Benjamin E, Demetriades D. Prothrombin complex concentrate in trauma patients. *Am J Surg* 2015 Feb;209(2):413-7.
 79. Safaoui MN, Aazami R, Hotz H, et al. A promising new alternative for the rapid reversal of warfarin coagulopathy in traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Surg* 2009;197:785-90.
 80. Joseph B, Amini A, Friese RS, et al. Factor IX complex for the correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:828-34.
 81. Quick JA, Bartels AN, Coughenour JP, et al. Experience with prothrombin complex for the emergent reversal of anticoagulation in rural geriatric trauma patients. *Surgery* 2012;152:722-6.
 82. US Census Bureau. Age and sex composition: 2010. Available at: <http://www.census.gov/prod/cen2010/briefs/c2010br-03.pdf>. Accessed November 5, 2013.
 83. Bradburn E, Rogers FB, Krasne M, et al. High-risk geriatric protocol: improving mortality in the elderly. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73: 435-40.
 84. Jacobs DG, Plaisier BR, Barie PS, et al, EAST Practice Management Guidelines Work Group. Practice management guidelines for geriatric trauma: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2003;54:391-416.
 85. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:160S-98S.
 86. American Society of Hematology. Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults Available at, <http://www.hematology.org/Practice/Guidelines/2934.aspx>; 2011. Accessed October 15, 2013.
 87. Dickneite G, Do'rr B, Kaspereit F, et al. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma* 2010;68:1151-7.
 88. Joseph B, Hadjizacharia P, Aziz H, et al. Prothrombin complex concentrate: an effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:248-53.
 89. Maani CV, DeSocio PA, Holcomb JB. Coagulopathy in trauma patients: what are the main influence factors? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009 Apr;22(2):255-60.
 90. Spinella PC, Perkins JG, McLaughlin DF, et al. The effect of recombinant activated factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion. *J Trauma* 2008;64:286-93.
 91. Morse BC, Dente CJ, Hodgman EI, et al. The effects of protocolized use of recombinant factor VIIa within a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *Am Surg* 2011;77:1043-9.
 92. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury* 2013;44:209-16

93. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010;113:726-45.
94. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013;118:1466-74.
95. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-32.
96. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during rivaroxaban therapy in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-62.
97. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
98. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96.
99. Levy JH. Role of coagulation factor concentrates for reversing dabigatran-related anticoagulation. *Anesthesiology* 2014;120:1316-8.
100. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
101. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
102. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
103. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70.
104. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-12.
105. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaou JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104: 669-76.
106. Ferrandis R, Castillo J, de Andres J, Gomar C, Gomez-Luque A, Hidalgo F, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers.

Thromb Haemost 2013;110:515-22.

107. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care* 2013;17:230.
108. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)-March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382-93.
109. Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res* 2014;133:705-13.
110. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
111. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108:217-24.
112. Díaz MQ, Borobia AM, Núñez MAR, Virto AMM, Fabra S, Casado MS, et al. Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the Emergency Department. *Haematologica* 2013;98:e143-4.
113. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thrombos Haemost* 2012;10:1841-8.
114. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102.
115. Perzborn E, Gruber A, Tinel H, Marzec UM, Buethorn U, Buchmueller A, et al. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost* 2013;110:162-72.
116. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, Marchand-Leroux C, Gaussem P, Samama CM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol* 2013;168:4228-33.
117. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
118. Levi M, Moore K, Castillejos C, et al. Comparison of three- and four-factor prothrombin complex concentrates on the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:1428-36.
119. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants. New drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1333-51.
120. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014;111:189-98.

121. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596-605.
122. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:147-54.
123. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35-46.

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10mL ve 20mL

TEK PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ

Edinsel ve konjenital protrombin kompleks konsantre faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların;

- Tedavisinde ve
 - Perioperatif profilaksisinde
- ✓ Bireysel doz rejimine sahip
 - ✓ Protein C ve S içeren
 - ✓ Heparinsiz
 - ✓ 20 nm nanofiltrasyona sahip



centurion



B5CF0815