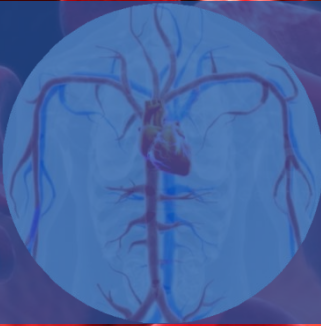




Sağlık Bilimleri Üniversitesi

BİRİNCİ BASAMAKTA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ALGORİTMASI



EDİTÖRLER

Seçil Arıca
Güzin Zeren Öztürk
Okcan Basat
Murat Sargın
Murat Bülent Rabuş

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ



E-ISBN: 978-625-99320-2-6

Birinci Basamakta

Antikoagölan Tedavi Algoritması

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar, vb.) yazarlara aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen yada tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla tefsir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir.

©2023 Sağlık Bilimleri Üniversitesi. Tüm hakları saklıdır. E-ISBN -
978-625-99320-2-6

Yayın Tarihi: 27.10.2023

ÖN SÖZ

Değerli meslektaşlarım ve öğrencilerimiz;

Dünyada ve ülkemizde ölümlerin en önde gelen sebebi kalp ve damar hastalıklarıdır. Kalp kapak ve damar ameliyatları, ritim problemleri ve buna benzer durumlarda koruyucu ve tedavi edici dozlarda antikoagülan ilaç tedavisini zorunlu kılmaktadır. Bundan dolayı, antikoagülan ilaçları uygun endikasyonlarda ve etkin dozlarda kullanmak gereklidir. Dolayısıyla antikoagülan ilaçlar hayati organ fonksiyonları üzerinde etki gösteren ve hatalı uygulanması durumunda da geri dönüşü olmayan ilaçlardır. Tedavinin başarıya ulaşmasında hekimin hastayı ve ailesini bilgilendirmesi ve düzenli kontrolü önem taşımaktadır. Hayati önem arz eden antikoagülan tedavilerin düzenlenmesinde ve izlemlerinde yardımcı bir kaynak olarak kitabımızı öğrencilerimizden ve asistanlarımızdan gelen talepler üzerine hazırladık.

Bu eser, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Aile Hekimliği, Kalp ve Damar Cerrahisi ve Biyokimya Anabilim Dallarının alanında yetkin, değerli öğretim üyeleri tarafından güncel, kanıta dayalı, algoritmik ve klinik pratiğe uygun olarak hazırlanmıştır. Kitabımızda laboratuvar değerlendirmeden başlayarak antikoagülan ilaç başlama, doz ve hedef değerleri, ilaçlar arası değişim, antikoagülan kullanan hastanın takibi, acil durumlar, ilaç etkileşimleri, özel gruplarda antikoagülan ilaçların kullanımı ve hasta eğitimi konuları güncel klinik pratiğe uygun olarak tüm hekimlerimizin faydalanabileceği şekilde yazılmıştır.

Bu eserin değerli meslektaşlarımız ve öğrencilerimiz ile buluşmasında desteklerini sunan Sayın kurucu Rektörümüz Prof. Dr. Cevdet ERDÖL'e, Rektör Yardımcımız Prof. Dr. Yunus KARAKOÇ'a; kitabımızın üniversitemiz kaynaklarına kazandırılmasındaki emeklerinden ötürü Aile Hekimliği, Kalp ve Damar Cerrahisi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlarımıza ve kitaba katkı sunan değerli akademisyenlerimize, yazarlarımıza, Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneğine ve Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneğine teşekkürlerimi sunarım.

Eserimizin antikoagülan tedavisi uygulayan tüm hekimler ve geleceğin hekimleri olan tıp fakültesi öğrencilerimiz için bir baş ucu kaynağı olması dileğiyle.

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanı

YAYIMCI VE YAZARLAR

Op. Dr. Gökay ALTAYLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başak Şehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op.Dr.Şenel ALTUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bahçelievler Devlet Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Adnan AK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. Seçil ARICA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof.Dr.CemilTaşcıoğluŞehirHastanesi
AileHekimliği

Op. Dr. Mehmet ATAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bahçelievler Devlet Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Abdullah Burak BALCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başak Şehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. Okcan BASAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği

Op. Dr. Abdul Kerim BUĞRA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Ekin Can ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Başasistan Mustafa Cüneyt ÇİÇEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. Tolga DEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye EtfalEğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Çağrı DÜZYOL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Kocaeli Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Memet Taşkın EGİCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği

Op. Dr. Sinan ERKUL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başak Şehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Burak ERSOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Benay Erden GÜVEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Farid GOJAYEV

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Salih GÜLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Elif GÜNEYSU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Hakan HANÇER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Anıl KARAAĞAÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Serkan KETENCİLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. Alev KURAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya

Op. Dr. Zehra KURŞUNLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Zeynep Gülben KÜK ÖZALP

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Evren Müge Taşdemir METE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Yasin ÖZDEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. İlhan ÖZGÖL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Hilal ÖZKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Aile Hekimliği

Op. Dr. Halil Emre ÖZLÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Güzin Zeren ÖZTÜRK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği

Doç. Dr. Hakan PARLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. Murat Bülent RABUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Murat SARGIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Zeki TEMİZTÜRK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Op. Dr. Ahmet Can TOPÇU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Fatih YEŞİLDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya

İÇİNDEKİLER

A. KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİ DEĞERLENDİRME – Seçil Arıca.....	2
---	---

B. ANTİ-KOAGÜLAN İLAÇLAR (ENDİKASYON, KULLANIM SÜRELERİ, YAN ETKİLERİ)

2-B1. Standart Heparin (H) - Ahmet Can Topçu-Murat Bülent Rabuş.....	10
3-B2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) - Adnan Ak.....	16
4-B3. K Vitamini Antagonisti (KVA) - Benay Erden Güven.....	23
5-B4. Yeni Oral Anti-koagülanlar (YOAK) - Hakan Hançer.....	31

C. ANTİ-KOAGÜLAN BAŞLAMA, DOZ VE HEDEF DEĞERLER

6-C1. Standart Heparin(H) - Anıl Karaağaç.....	38
7-C2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) - Yasin Özden.....	41
8-C3. K Vitamini Antagonisti (KVA) - Zehra Kurşunlu, Halil Emre Özlü.....	46
9-C4. Yeni Oral Anti-koagülanlar (YOAK) - Müge Evren Taşdemir.....	52

D. ANTİ-KOAGÜLAN ARASI DEĞİŞİM UYGULAMALARI -Ekin Can Çelik.....	58
--	----

E. ANTİ-KOAGÜLAN KULLANAN HASTAYA YAKLAŞIM VE TAKİP SIKLIKLARI (ALARM SEMPTOMLARI)

11-E1. Standart Heparin(H) -FaridGojayev.....	69
12-E2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) - Tolga Demir.....	76
13-E3. K Vitamini Antagonisti (KVA) - Mehmet Atay.....	82
14-E4. Yeni Oral Anti-koagülanlar (YOAK) - Şenel Altun.....	87

F. ANTİ-KOAGÜLAN KULLANIMINDA DOZ AYARLAMA

15-F1. Standart Heparin(H) - Kerim Buğra.....	94
16-F2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) - Burak Ersoy.....	98
17-F3. K Vitamini Antagonisti (KVA) - Salih Güler.....	102
18-F4. Yeni Oral Anti-koagülanlar (YOAK) - Elif Güneysu.....	105

G. ANTİ-KOAGÜLAN KULLANIMINDA ACİL DURUMLAR, DOZ AŞIMI VE ANTİDOT KULLANIMI

19-G1. Standart Heparin(H) - Zeki Temiztürk.....	111
20-G2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) - Gökay Altaylı.....	119
21-G3. K Vitamini Antagonisti (KVA) - Abdullah Burak Balcı.....	125
22-G4. Yeni Oral Anti-koagülanlar (YOAK) - Sinan Erkul.....	131

H. ANTİ-KOAGÜLAN VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

23-H1. Standart Heparin(H) -Memet Taşkın Egici.....	136
24-H2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) -Memet Taşkın Egici.....	143
25-H3. K Vitamini Antagonisti (KVA) -OkcanBasat.....	148
26-H4. Yeni Oral Anti-koagülanlar (YOAK) - Hilal Özkaya.....	152

İ. ANTİ-KOAGÜLAN VE ÖZEL GRUPLAR

27-İ1. Gebelik ve Emzirme - Çağrı Düzyol.....	159
28-İ2. Yaşlı - Hakan Parlar.....	173
29-İ3. Protez kapak -Serakan Ketenciler.....	180
30-İ4. Çocuk - Zeynep Gülben Kük Özalp.....	185
31-İ5. Onkoloji Hastaları - İlhan Özgöl.....	190
32-İ6. Antitrombositler ilaçlar ile birlikte kullanımı- Mustafa Cüneyt Çiçek.....	203

J. ANTİ-KOAGÜLAN KULLANAN BİREY VE YAŞAM ÖNERİLERİ

33-J1. Hasta eğitim materyali - Güzin Zeren Öztürk.....	209
---	-----

K. KOAGÜLASYON TESTLERİNDE ANALİZ ÖNCESİ HATAKAYNAKLARI

34- Koagülasyon Testlerinde Analiz Öncesi Hata Kaynakları - Alev KURAL.....	217
---	-----

L. KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNDE ANALİTİK YÖNTEMLER VE İNTERFERANSLAR

35- Koagülasyon Parametrelerinde Analitik Yöntemler ve İnterferanslar – Fatih YEŞİLDAL.....	224
---	-----

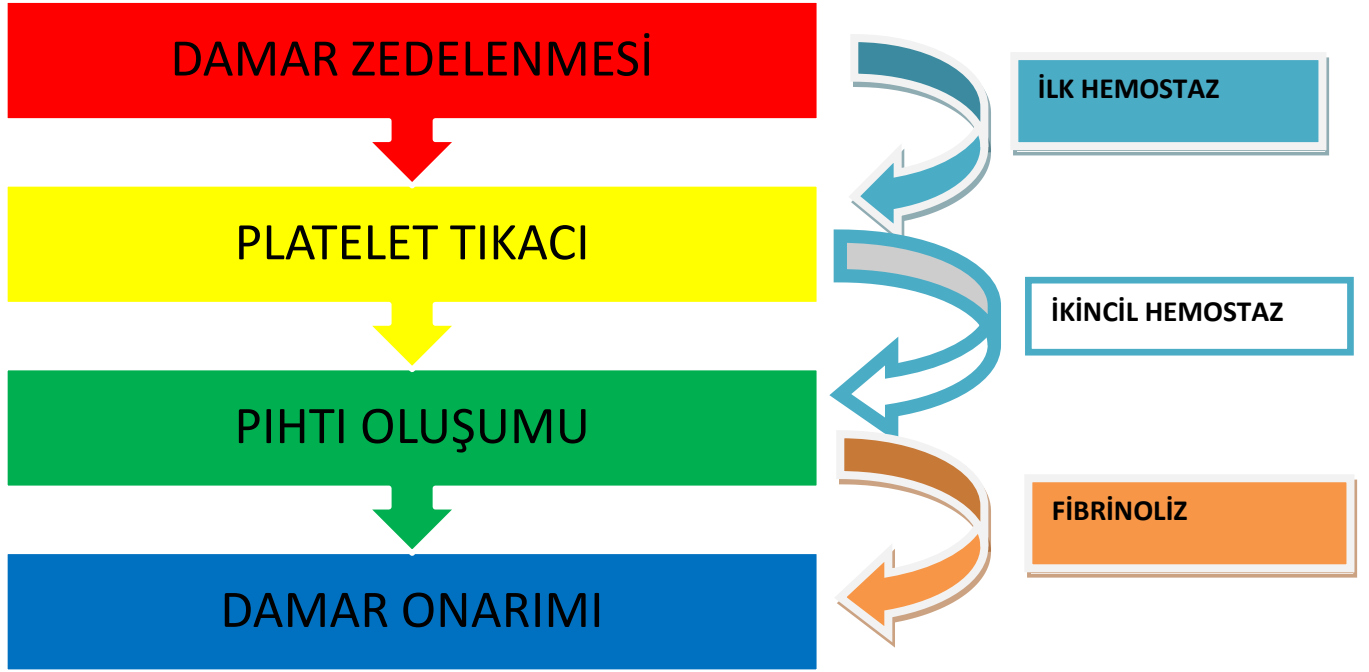
A. KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİ DEĞERLENDİRME

A) KOAGÜLASON PARAMETRELERİNİ DEĞERLENDİRME

Prof. Dr. Seçil ARICA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Koagülasyon testlerini anlamak için öncelikle koagülasyon sistemini tanımak gerekmektedir. Normalde trombositler ve koagülasyon faktörleri aktif olmadığında kan damar için de serbest durumdadır. Herhangi bir nedenle hasar olduğunda, hemostatik sistem active olur. Hemostatik sistem ve aşamaları Şekil-1 de verilmiştir.



Şekil-1: Hemostatik sistem

İlk hemostaz^{1,2}

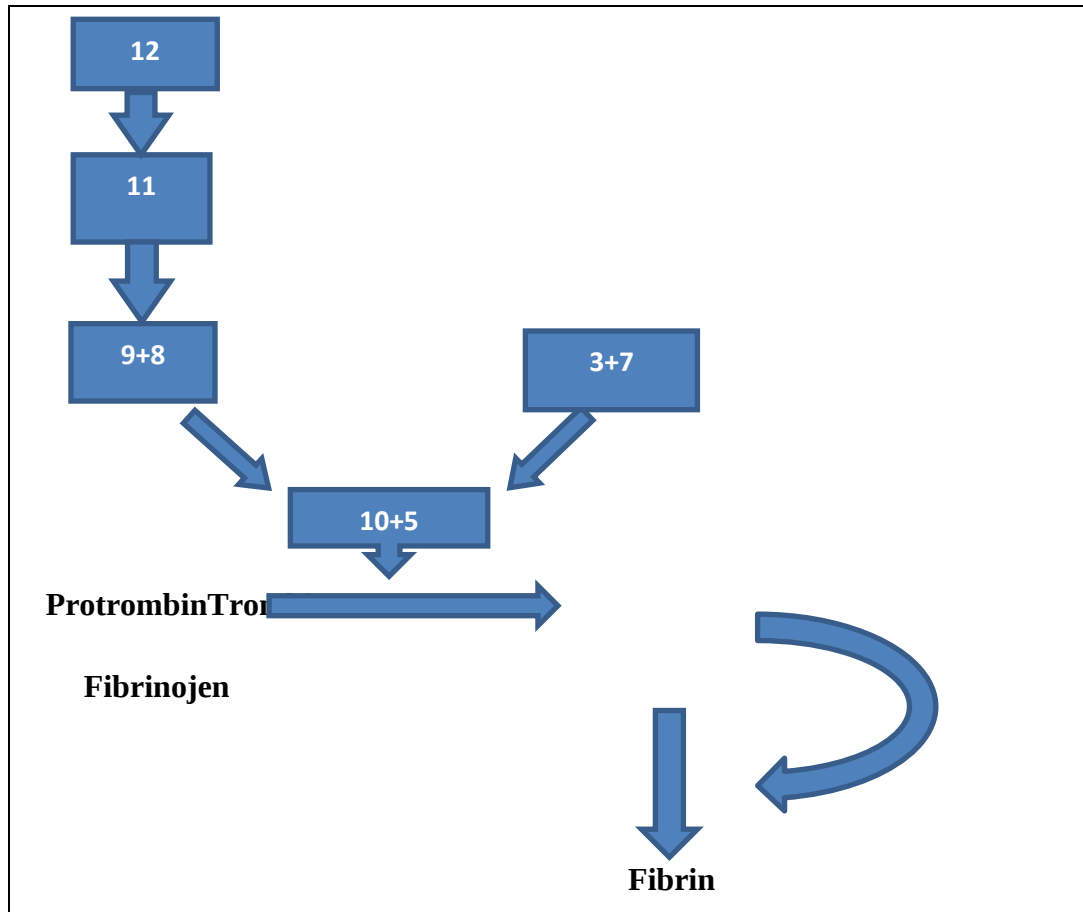
- **Vazospazm:**Hasar anında kanamayı azaltarak gerekli hücreler ve kimyasal maddelerin birikimini teşvik ederek koagülasyona yardımcı olur. Endotelinaracılıklıdır.

- **Von Willebrand Faktör (Vwf) aracılı trombosit adezyonu:** Hasarla oluşan kolajenden zengin subendotelyalekstrasellüler doku, trombositlerin adezyonu için zemin oluşturur. Endotelden serbestleşen VWF de trombositlerin adezyonu kolaylaştırır.
- **Trombostaktivasyonu ve agregasyonundan:** Subendoteliyal dokuya yapışarak aktive olan trombositlerden fosfolipidlerle, GpIIb/IIIa reseptörleri açığa çıkar. Fibrinojen, bu reseptörlere bağlanarak (GpIIb/IIIa) trombositler birbirine yapışarak agregasyonuna neden olarak tıkaç oluşturur

İkincil hemostaz;

İkincil hemostazda koagülasyon yolağı intrinsek veya extrinsek yolla

Aktiflenir ve fibrin tıkaçı oluşur (Şekil-2).



Şekil-2:Koagülasyon Yolağı

İlk ve ikincil Hemostaz bozuklukları ayırıcı tanısı ve yapılan testler Tablo-1 de gösterilmiştir.³

Tablo-1:ilk ve ikincil hemostaz bozuklukları ve yapılan testler

	İlk Hemostaz Bozuklukları	İkincil Hemostaz Bozuklukları
Kanama Başlangıcı	Travmadan hemen sonra veya kendiliğinden (<i>Erken Kanama</i>)	Travmadan çok sonar (<i>Geç Kanama</i>)
Kanama şekli	Peteşi, purpura ve ekimoz	Hematom, hemartroz
Aile Öyküsü	Nadir	Sık
Lokal Önlemler	Etkisi	Etkisiz
Koagülasyonu gösteren testler	KZ Trombosit Sayısı ve Periferik Yayma Trombosit Fonksiyon Testleri	PZ/INR aPTT TZ Fibrinojen (Faktör-1)

Kısaltmalar: KZ: Kanama Zamanı aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı PZ/INR: Protrombin Zamanı TZ: Trombin Zamanı

KOAGULASYON TESTLERİ

A. Primer Hemostaz Testleri

1-Kanama Zamanı (KZ):

Bu test trombosit etkileşmesini değerlendirmede kullanılan bir tarama testi dir ancak çalışmalar kanama riskini kestirmede değerinin olmadığını göstermiştir.⁴ Kanama zamanı normal değerleri 2-7 dakikadır. 7-11 dakika sınır değerler olarak kabul edilir.⁵

2) Trombosit sayısı ve periferik yayma

Trombosit sayımı periferik yayma veya tam kan cihazı ile yapılabilir. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı $150-450 \times 10^9/l$ 'dir. Trombositopeni değerin 150'nin altında olmasıdır. Ancak normal popülasyonun %2,5'inin 150 altında sonucu olabilir. Trombositopeni saptandığında ilk olarak yalancı trombositopeni akla gelmelidir. EDTA'lı tüp kullanımlarında sık görülür; ayrımı için periferik yaymada (PY) yapılmalıdır.⁶

3) Trombosit Fonksiyon Testleri

Hemostazda trombosit fonksiyonları olan; adezyon, agregasyon ve granül salımı normal olması gerekir. Fonksiyon bozuklukları edinsel ve kalıtsal olarak ayrılır. (Tablo-2). Trombosit fonksiyon bozukluklarında trombosit sayısı normal iken, kanama zamanında uzama mevcuttur.

Tablo-2:Kalıtsal yada akkiztrombosit fonksiyon bozuklukları⁷

Kalıtsaltrombositfonksiyonbozuklukları	Akkiztrombositfonksiyonbozuklukları
1) Adezyonbozuklukları Bernard-SoulierSendromu von Willebrand Hastalığı	KC Hastalığı BY Paraproteinemiler
2) Primer granülsekresyonbozuklukları: Alfa granüleksikliği Delta granüleksikliği Chediak-Higashi sendromu	Lösemiler İTP DİC Kardiopulmoner bypass cerrahisi
3) Agregasyonbozuklukları Glanzmantrombastenisi	Gıdalar (sarımsak, kafein vs) İlaçlar (Non-steroid anti-inflamatuvarlar, trisiklikantidepresanlar, kemoterapotikler vs)

KC: Karaciğer BY: Böbrekyetmezliği İTP: İdopati ktrombopsitopenik purpura DİC: Disseminein travasküler koagülasyon

B. İkincil Hemostaz Testleri

1)Protrombin Zamanı (PZ/INR)

Fibrinojen, protrombin, F5, F7 ve F10'undurumunu gösteren testdir. PZ 10-13 saniye arasında değişir. INR ise formülle hesaplanır hesaplamada uluslar arası duyarlılık indeksi(ISI) kullanılır[$INR=(PZ\ hasta / PZ\ normal)^{ISI}$].Normalde INR 1 civarındadır.

Algortimanın devamında K vitamini antagonisti (varfarin) tedavisinin takibi kısmında INR takibi anlatılacaktır.

2) Aktiveparsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):

İntrensek yolak ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu gösterir. FVIII, FIX ve FXI durumunu gösterir. **Normal değeri 25-35 sn olup**; 100 üzerine çıktığında kanama olabilir. Algoritmanın devamında heparin tedavi takibi kısmında aPTT takibi anlatılacaktır. Ancak PT ve aPTT test yorumları Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3: PT ve APTT sonuçlarının yorumlanması⁸

PT uzun, aPTT normal	PT normal, aPTT uzun	PT uzun, aPTT uzun
Faktör 7 eksikliği Varfarin kullanımı Karaciğer Hastalığı K vitamin eksikliği	Faktör 8,9,11,12 eksikliği LupusAntikoagulan Heparin	Faktör 5,10, fibrinojen ve protrombin eksikliği Damar içi Pıhtılaşma Karaciğer Hastalığı K vitamin eksikliği

3)Fibrinojen (Faktör 1)⁹

Günümüzde kullanılan fibrinojen ölçümleri seyreltilmiş plazmaya thrombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesine dayanan fonksiyonel testlerdir. Fibrinojenin plazmada 1.5–3.5 g/l konsantrasyonda, yarı ömrü ise 3-5 gündür

Afibrinojenemi: Faktör 1 yokluğudur. PZ, aPTZve TZ uzamıştır. Kanama zamanı da uzundur

Hipofibrinojenemi: Faktör 1'in eksikliğidir. Pıhtılaşma testleri uzamıştır, TZ en hassas testtir.

Disfibrinojemi: Faktör 1'in düzgün şekilde çalışmamasıdır. Hemarter, hem venöz tromboz gelişebilir, TZ, disfibrinojenemi için genellikle en hassas testtir.

4)TrombinZamanı(TZ)

Fibrinojenin fibrine çevrilmesini ölçer. **Normalde 14-21 saniye aralığındadır.** TZ uzatan durumlar Tablo-4 de verilmiştir.

Tablo-4: TZ'nin uzadığı durumlar

- Heparin ve direct thrombin inhibitörlerinin kullanımını
- Hipofibrinojenemi, Disfibrinojemi
- Trombin inhibitörleri
- Fibrin polimerizasyonunun inhibitörleri

Tüm labratuvar sonuçların da olduğu gibi koagölasyon testlerinin değeriendirirken bu testlerin sonuçlarını etkileyebilecek preanalitik faktörlerin olabileceği gözönünde bulundurulmalı klinikle uyumlu olmayan sonuçlar olduğuunda mutlaka bu tarz hatalar olabileceği düşünölüp değeriendirilmeli hatta gerekirse tetkik tekrarı yapılmalıdır.^{10,11}

KAYNAKLAR

- 1) İfran A. Koagülasyon Testleri Ve Klinik Kullanımı. Türk Hematoloji Derneği– Temel Hemostaz Tromboz Kursu Web Sitesi: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_03.pdf Ulaşım Tarihi: 13.08.2022
- 2) Öztaş P. Yara İyileşmesi, Bakımı Ve Tedavisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.;54(2):341-51.
- 3) Aslaner M, Sahip B, Ertop Ş. Purpuralı hastaya yaklaşım. Ertop Ş, editör. Tanısal Hematoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.33-7.
- 4) Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. Semin Thromb Hemost. 1990 Jan;16(1):1-20. doi: 10.1055/s-2007-1002658. PMID: 2406907.
- 5) Değerli yurt MK, Şimşek B. Oral Cerrahide Koagülasyon Tetkikleri: Neden ve Ne Zaman?. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2008 Mar;2(2):104-8.
- 6) KAPTAN K. Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. 5. İlk Basamak Kursu, Antalya, Kurs Kitapçığı. 2006:11-5.
- 7) Dikmen ZG. Akbıyık F. Trombosit fonksiyon bozuklukları. Turk J Biochem 2014; 39(4):567-570
- 8) Sayinalp N. Hemostaz Tarama Testleri: Önce Hangisini Kullanmalıyım? XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu
- 9) Dr. Ayşegül Ünüvar ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Çalışma Grubu Fibrinojen (Faktör I) Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2013
- 10) Barutçuoğlu B, Ak G. Koagülasyon testlerinde preanalitik değişkenler. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2020;18(1):50-60.
- 11) Aksun S, YILMAZ HE. Doğru Ve Zamanında Tıbbi Biyokimya Laboratuvar Sonuçları ve Preanalitik Hatalar. STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2019;28(5):353-8

B-ANTI-KOAGÜLAN İLAÇLAR (ENDİKASYON, KULLANIM SÜRELERİ, YAN ETKİLERİ)

B1) STANDART HEPARİN

Op. Dr. Ahmet Can TOPÇU

Prof. Dr. Murat Bülent RABUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Heparin, tüm memeli canlıların bazofil ve mast hücreleri tarafından üretilen bir mukopolisakkarittir.¹ Johns Hopkins Üniversitesi'nde William Henry Howell'ın laboratuvarında çalışan bir tıp öğrencisi olan JayMcLean tarafından 1916 yılında bulunmuştur.¹ Esasen bir prokoagulan madde elde etmeyi amaçlayan McLean, köpek karaciğerinden elde ettiği bir polisakkaritinantikoagulan etkilere sahip olduğunu gözlemlemiştir.¹ Takip eden yıllarda Howell tarafından daha fazla geliştirilerek saflaştırılan bu maddeye 1918 yılında “*heparin*” adı verilmiştir.¹

Standart heparin, kompleks polisakkarit yapısından dolayı yalnızca intavenöz kullanıma uygundur.²Subkutan veya oral yolla kullanılmaz.²Heparinintavenöz yolla uygulandıktan hemen sonra etkisi başlar.³ Yarılanma ömrü 60-90 dakikadır.³ Çoğunlukla karaciğerde elimine olur ve idrarla atılır.³ Kanda antitrombin III ile bağlanarak taşınır ve antikoagulan etkilerini de antitrombin III aracılığıyla trombin ve faktör Xa'yıinhibe ederek gösterir.³ Standart heparin, yeni pıhtı oluşmasını engeller ancak halihazırda oluşmuş mevcut pıhtıyı eritmez.³ Kandaki aktivitesi, aktive parsieltromboplastin zamanı (aPTT) veya aktive koagulasyon zamanı (ACT) ölçülerek değerlendirilir.³ Heparinin etkileri protamin sülfat ile nötralize edilir.⁴

Endikasyonlar

Günümüzde heparinin klinik kullanım endikasyonları oldukça kısıtlıdır ve hemen daima yatan hasta süreçlerini içerir. Standart heparininendikasyonları beş grup altında toplanabilir: venöztromboembolizm, akut ekstremitisiskemisi, akut koroner sendromlar, kanın yabancı yüzeylerle temas etmesini gerektiren tüm ekstrakorporeal dolaşım uygulamaları ve kateter açıklığının korunması (Tablo 1).⁵⁻¹⁴ Tüm bu hastalıklarda heparin başlangıç ve idame dozları ile hedef aPTT ve ACT değerleri ilerleyen bölümlerde verilmiştir.

Tablo-1: Standart heparinin klinik endikasyonları

Venöz tromboembolizm ⁵ - Derin ventrombozu - Pulmonerembolizm
Akut ekstremitte iskemisi ⁶
Akut koroner sendromlar ^{7,8} - ST segmentelevasyonlu akut myokard enfarktüsü - ST segmentelevasyonsuz akut myokard enfarktüsü - Anstabilanjinapektoris
Anjiyografik işlemler ^{9,10} - Perkutan koroner girişimler - Periferikvasküler girişimler - Serebralvaskülergirişimler - Endovasküler anevrizma onarımı (EVAR/TEVAR)
Ekstrakorporeal dolaşım uygulamaları ¹¹⁻¹³ - Kardiyopulmoner bypass - Ekstrakorporealmembranoksijenasyonu - Kronik hemodiyaliz tedavisi, renalreplasman tedavisi
Kateter kilit tedavisi ¹⁴

Venöztromboembolizm (derin ventrombozu ve/veya pulmonerembolizm) tedavisinde, uzun dönem tedavisine vitamin K antagonisti ile devam edilecek olan yatan hastalarda, efektif INR değeri elde edilene kadar hastalığın akut evresinde standart heparin kullanılabilir.^{2,5} Ancak günümüz pratiğinde bu hastalarda çoğunlukla standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) deriveleri tercih edilmektedir.⁵ Ayrıca akut ekstremitteiskemisi ile başvuran hastalarda trombüspropagasyonunu önlemek ve trombotik yükü azaltmak için intravenözheparin uygulanmaktadır.⁶

Akut koroner sendrom (ST segmentelevasyonlu myokard enfarktüsü, ST segmentelevasyonsuz myokard enfarktüsü ve anstabilanjinapektoris) ile başvuran hastalarda antiplatelet ve/veya

fibrinolitik tedaviye ek olarak intravenöz heparin kullanılmaktadır.^{7,8} Ayrıca bu hastalarda perkutan koroner girişim sırasında trombotik komplikasyonları önlemek amacıyla standart heparin kullanılmaktadır.⁹ Benzer şekilde periferik endovasküler sırasında heparin kullanılmasının trombotik komplikasyonlardan koruduğu gösterilmiştir.¹⁰

Kardiyopulmoner bypass, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ve hemodiyaliz gibi kanın yabancı yüzeylerle temas etmesini gerektiren vücut dışı dolaşım uygulamalarında intravenöz heparin sayesinde *in vitro* koagülasyon engellenir.¹¹⁻¹³ Günümüzde kronik hemodiyaliz tedavisinde standart heparinin yerini DMAH deriveleri almıştır ve kullanımı kısıtlıdır.¹³ Ayrıca standart heparin, hemodiyaliz kateteri olan hastalarda kateter açıklığını korumak ve kateter ilişkili kan dolaşımını enfeksiyonlarını önlemek amacıyla parenteral antibiyotikler ile kombine edilerek kilit tedavisi şeklinde kullanılmaktadır.¹⁴

Yan Etkiler

Heparinin en korkulan ve en sık görülen yan etkisi kanamadır.¹⁵ Standart heparin tedavisi altındaki hastalarda basit mukokutanöz peteşi, purpura ve ekimozlardan masif gastrointestinal, retroperitoneal veya intrakranyal kanamaya kadar geniş bir spektrumda kanama komplikasyonları görülebilir.¹⁵ Heparin alan hastalarda açıklanamayan hemodinamik kötüleşme ve hematokrit düşüşlerinde mutlaka kanama komplikasyonları akla gelmelidir. Heparin altındaki hastalarda özellikle spinal kanal, kafatası ve orbita gibi kapalı boşluklara yapılacak girişimlerde dikkatli olunmalıdır. Kanama riskinin heparin dozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Aspirin ve klopidoğrel gibi antiagregan ilaçlar, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, fibrinolitikler, vitamin K antagonistleri, DMAH deriveleri, yeni nesil antikoagulan ilaçlar ve nonsteroid antiinflatuarlar heparin ile birlikte kullanıldıklarında kanama riskini artırırlar.¹⁵

Standart heparinin bir diğer sık görülen majör yan etkisi heparin ilişkili trombositopenidir (HİT). Heparine maruz kalan hastaların yaklaşık %30'unda görülen bu yan etki, antibiyotik aracılı platelet aktivasyonu sonucunda trombositopeni ile birlikte gelişen arteriyel ve/veya venöz tromboz ile karakterize bir immün komplikasyondur.¹⁵ Olguların çoğunda yalnızca sublinik serolojik aktivasyon söz konusudur. HİT gelişen hastaların yaklaşık %25'inde semptomatik tromboz görülürken, %5'ten daha az hastada ölümcül trombotik hadiseler gözlenir.¹⁵ Tedavide erken tanı, heparinin kesilmesi ve antikoagülasyon için alternatif ilaçlar başlanması esastır.¹⁵

Heparin tedavisinin nadir görülen diğer yan etkileri arasında ürtiker, eritematöz papül, cilt nekrozu gibi immün aracılı cilt lezyonları; allerjik, anafilaktik, anafilaktoid reaksiyonlar; osteoporoz;

hepatotoksisite, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme; alopeşi; hipoaldosteronizm, hipokalemi, metabolikasidoz ve kemik kırıklarının iyileşmesinde gecikme sayılabilir (Tablo 2).¹⁵

Tablo-2: Standart heparinin yan etkileri¹⁵

Sık görülen yan etkiler	Nadir görülen yan etkiler
Kanama - Mukokutanözpeteşi, purpura - Ekimoz, hematoma - Epistaksis - Gastrointestinal kanama - Retroperitonealhematoma - İntrakranyal kanama - Spinalhematom - Orbitalhematom	İmmün aracılı cilt lezyonları - Ürtiker - Eritematöz papül - Cilt nekrozu
Heparin ilişkili trombositopeni	Allerjik, anafilaktik, anafilaktoid reaksiyonlar
	Osteoporoz
	Hepatotoksisite - Karaciğer enzim yüksekliği
	Alopesi
	Hipoaldosteronizm, hipokalemi, metabolikasidoz ve
	Kemik kırıklarının iyileşmesinde gecikme

KAYNAKLAR

1. Barrowcliffe TW. History of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 2012;207:3-22.
2. Gresele P, Busti C, Paganelli G. Heparin in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism and other thrombotic diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2012;207:179-209.
3. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 2012;207:43-61.
4. Pai M, Crowther MA. Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;207:265-277.
5. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693-4738.
6. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J VascEndovasc Surg*. 2020;59(2):173-218.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
8. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367.
9. Zaman AG, Aleem Q. Pharmacology before, during and after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2020;107(7):585-592.
10. Nissborg E, Wahlgren CM. Anticoagulant Effect of Standard Dose Heparin During Peripheral Endovascular Intervention. *Ann Vasc Surg*. 2019;60:286-292.
11. Gan Y, Yang Z, Mei W, Zhu C. Identifying optimal heparin management during cardiopulmonary bypass in Chinese people: a retrospective observational comparative study. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(3):480-486.
12. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(1):20-29.
13. Lazrak HH, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 7;18(1):187.

14. Zhao Y, Li Z, Zhang L, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):479-490.
15. Alban S. Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;207:211-263.

B2) DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Op. Dr. Adnan AK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), standart heparine olan avantajlarından ötürü son birkaç dekatta klinik pratikte sıklıkla kullanılan antikoagülan ajanlardır. Venöztromboembolik (VTE) hastalıklarının tedavi ve önlenmesinin yanı sıra akut koroner sendrom ve iskemik inme kullanım alanlarının başında gelir.

DMAH'lar çoğu durumda birinci basamak reçeteleme için önerilmemekte, reçete yazma sorumluluğu ikinci ve üçüncü basamakta tutulmaktadır. Ancak kısa süreli acil DMAH tedavisinin gerekli olduğu istisnai klinik durumlarda, hastanede başlanmış bir tedavinin ayaktan devamı ve takibi gerektiğinde, ilgili uzman veya INR kliniğinin bilgisi ve önergesi dahilinde birinci basamak sağlık kuruluşlarında reçeteleme ve izlem yapılabilir. Bu sebeple aile hekimlerinin bu ilaçların işleyiş mekanizması, dozlaması, kullanım şekli ve yan etkileri hakkında bilgi sahibi olması önemlidir.

Farmakodinamik Özellikleri Ve Etki Mekanizması

DMAH'lar domuz bağırsağı veya sığır akciğerinden elde edilen standart heparinin kimyasal veya enzimatikdepolimerizasyonu ile elde edilirler.¹ Ortalama olarak 4000-5000 molekül ağırlığında olup yarı ömürleri yaklaşık 3-6 saat arasındadır. Membranlardan geçemediklerinden parenteral yolla ve özellikle günde tek veya iki doz halinde subkütan olarak uygulanmaktadırlar. Antikoagülan etkilerini pıhtılaşma kaskadının son ortak yolunun inhibisyonu ile gösterirler. Bunu AntitrombinIII'ün aktivasyonu aracılığıyla Faktör Xa'yı inhibe ederek sağlarlar. Böylelikle protrombintrombine aktive olamayacağından, fibrinojen fibrine dönüşemez.²

DMAH'lar plazma protein ve hücrelerine daha az bağlanmaları sayesinde yüksek biyoyararlanıma sahiptirler. Uygulanan doza göre yanıt ilişkisi belirgin olduğundan istisnai durumlar haricinde laboratuvar izlemi gerektirmezler. Ayaktan hastalarda kullanılabilir olması ve heparine bağlı trombositopeni (HIT) veya osteopeni/osteoporoz gibi yan etkilerin heparine oranla çok daha az görülmesi diğer avantajlarındanır.³ Önlem amaçlı kullanımlarında sabit ve düşük bir dozda

verilirken, tedavi amacıyla kullanıldıklarında ise daha yüksek dozda ve vücut ağırlığına göre hesaplanarak verilmektedir.⁴ Ülkemiz piyasasında bulunan belli başlı DMAH ajanlar arasında *enoksaparin*, *tinzaparin* ve *bemiparinsayılabilir*.

Kullanım Endikasyonları:

DMAH'lar başta varfarin olmak üzere oral antikoagülan tedaviye geçişte veya geçici sonlandırılmasında basamak-köprüleme görevi gördüğü gibi, oral antikoagülanların yeterli veya güvenli etki aralığına ulaşmadığı veya kontraendike oldukları durumlarda tek başlarına da kullanılabilirler. Dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de tedavi başlangıç ve izlemi ikinci veya üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılmakla beraber bazı endikasyonlarda ise hastanede başlandıktan sonra birinci basamak sağlık kuruluşlarında reçeteleme ve takibi devam edebilmektedir. Aşağıda DMAH'ların belli başlı kullanım endikasyonları sıralanmıştır:^{5,6}

Hastanede başlangıç ve izlemi yapılan durumlar:

- Yatmakta olan orta ve yüksek risk gruplarında (ortopedik veya obstetrik ameliyat sonrası ya da tıbbi hastalarda) VTE profilaksisi.
- Doğum sonrası hastalarda VTE profilaksisi.
- Derin venöztromboz (DVT) ve pulmoneremboli (PE) tedavisi.
- Ameliyat öncesi varfarin'den geçiş amaçlı kullanım.
- Ameliyat sonrası INR'nin etkili aralığa girmesi beklenirken varfarin ile birlikte kullanım.
- Akut koroner sendrom.
- Ekstrakorporeal devrelerde (hemodiyaliz...vb) pıhtılaşmanın önlenmesi.

Hastanede başlandıktan sonra birinci basamakta reçeteleme ve izlemi devam edilebilen durumlar:

- Kanser hastalarında DVT ve PE tedavisi/ikincil profilaksisi.
- Varfarin'eintolerans/kötü kontrol/etkisiz INR olan hastalarda DVT ve PE tedavisi/ikincil profilaksisi.
- Gebelikte tromboembolik hastalığın tedavisi.
- Hamilelik boyunca ve doğum sonrası 12 haftaya kadar VTE profilaksisi.
- Yakın zamanlı geçirilmiş DVT/PE sonrasında hedef INR'ye ulaşamadığında veya VTE riski yüksek hastada INR sürekli olarak hedef aralığın altında ise.

- Oral antikoagölan tedavinin uygun olmadığı atriyalfibrilasyon veya inme hastaları.

Kullanımda Dikkat Edilmesi Gerekenler:

1. Hasta kilosu mutlaka ölçülmelidir. Dozlama için tahmini vücut ağırlığı kullanılması önerilmez.^{6,7}

2. Böbrek yetmezliği varlığında Cockcroft-Gault formülüne göre kreatininklerans oranı hesaplanmalıdır. Laboratuvar tarafından kan testi ile otomatik hesaplanan tahmini glomerularfiltrasyon oranı (eGFR) böbrek yetmezliğinin bir ön göstergesi olarak kabul edilse de, doz hesabı kreatininklerans oranına göre yapılmalıdır.^{6,7}

3. Koagölasyon profilinin (INR, aPTT), trombosit sayısının ve karaciğer fonksiyon testlerinin (kazanılmış phtılaşma bozukluğu açısından) normal olduğu teyit edilmelidir.

4. Detaylı hasta anamnezi alınmalıdır. Aktif kanama veya geçirilmiş kanama öyküsü, bilinen bir kanama-phtılaşma bozukluğu, peptik ülser varlığı, eş zamanlı antiagregan (asetilsalisilik asit, klopidoğrel) ve antikoagölan kullanımı (varfarin, yeni oral antikoagölanlar), DMAH'larla etkileşime girebilecek ilaç kullanımı (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, sefalosporin türevi antibiyotikler, anti-tiroid ajanlar)⁵ sorgulanmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda DMAH kullanımı kontraendikedir:^{5,8}

-Aktif kanama.

-Akut karaciğer yetmezliğine bağı kazanılmış kanama bozukluğu.

-Aktif peptik ülser, kanama riski olan geçirilmiş peptik ülser.

-Hemofili ve benzeri hematolojik kanama bozuklukları, Trombosit sayısı < 80.000/ μ L.

-Yakın zamanlı intrakraniyal kanama veya geçirilmiş travma.

-Yakın zamanlı göz, kulak, beyin operasyonu veya derin biyopsi.

-Lomber ponksiyon, epidural veya spinal anestezi (Kullanım öncesi 4 saat veya sonrası 12 saat içinde).

-Kontrol altına alınmamış şiddetli hipertansiyon.

-HIT öyküsü.

-DMAH'lara karşı hipersensitivite.

DMAH'lar ayaktan hasta grubunda da kullanılabilirdiğinden taburcu edilirken veya birinci basamak sağık kuruluşlarında tekrar reçetelendirilirken hastaların ilacın kullanım şekli ve olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeleri önem arz etmektedir.

Kullanıma hazır enjektörlerle sunulan bu antikoagülanlar için uygulama bölgesi olarak üst kolun dış yüzü, uyluğun ön yüzü ve karın bölgesi kullanılabilir. Enjeksiyon yapılacak bölgeye antiseptik uygulandıktan sonra cilt altı doku iki parmak arasında kavranarak dokuya 90°'lik açı ile girilmelidir. Bir diğör önemli nokta da, uygulama öncesi kiloya göre uygun ilaç miktarı ayarlanırken enjektör içindeki havanın çıkarılmaması gerekliliğidir. Böylelikle ilaç üzerinde kalacak hava vasıtasıyla enjektördeki tüm ilacın dokuya itilmesi sağlanır.⁹

DMAH kullanımına bağılı karşılaşılabilecek başlıca yan etkilerin başında enjeksiyon bölgesinde ekimoz veya hematoma oluşumu gelmekle birlikte, buna ek olarak oldukça nadir görülebilen kanama,¹⁰ heparine bağılı trombositopeni (HIT),¹¹ osteopeni/osteoporoz¹² ve alerjik hipersensitivite reaksiyonları sayılabilir. Artmış kanama riski özellikle düşük kreatininklerensi, uzun tedavi süresi, ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük kilo ve eşzamanlı antiagregan ilaç kullanımı ile ilişkilidir.¹⁰ Ciddi bir kanama oluşması durumunda hastane ortamında protamin sülfat verilmesi gerekebilir.¹³ Yaklaşık %0.2 hastada görülebilen HIT'in tanısı için ise, tedavi altında yeni gelişen venöz veya arteryeltromboz, enjeksiyon yerinde oluşan cilt lezyonları ve trombosit sayısında %50 veya daha fazla akut düşüş gibi bulgular açısından uyanık olunmalıdır.¹⁴

Belirgin böbrek hastalığı ile birlikte aşırı zayıf (<45kg) veya obez (>150kg) hasta gruplarında, antikoagülan etkiyi değerlendirmek amaçlı Anti-FactorXa (AFXa) izlemi gerekebilir.¹⁵ Yaygın bir test olmaması ve sonuçları yorumlamak için uzman görüşü gerektirmesi nedeniyle ancak seçilmiş durumlarda kullanılır.

Tablo-1: Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle profilaksi ve tedavi uygulandığında hastanın böbrek fonksiyonuna göre doz hesaplaması.

	VTE PROFİLAKSİSİ		DVT/PE TEDAVİSİ	
	GFR >30 mL/dk	GFR <30 mL/dk	GFR >30 mL/dk	GFR <30 mL/dk
Enoksaparin¹⁶	40mg/gün tek doz	20mg/gün tek doz	1.5mg/kg tek doz veya 1mg/kg çift doz	1mg/kg tek doz veya 0.66mg/kg çift doz
Tinzaparin¹⁷	3500 IU/gün tek doz	>70kg: 3500 IU/gün tek doz <70kg: 2500 IU/gün tek doz	175 IU/kg tek doz	<u>Sınırlı veri</u> (%50 doz azaltımı ve anti-Xa takibi)
Bemiparin¹⁸	3500 IU/gün tek doz	3500 IU/gün tek doz	115 IU/kg tek doz	3500 IU/gün tek doz

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, DVT: Derin venöztromboz, GFR: Glomerularfiltrasyon oranı, PE: Pulmoneremboli, VTE: Venöztromboemboli

KAYNAKLAR

1. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, et al. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost*. 1996;22 Suppl 1:77-91.
2. Hirsh J, Anand S, Halperin J, Fuster H. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Volume 21, Issue 7, July 2001; Pages 1094-1096.
3. Haqqani O, Iafrafi M, Freedman J. Chapter 7 - Pharmacology of Antithrombotic Drugs In Creager M, Beckman J, Loscalzo J (ed) *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (2nd ed), W.B. Saunders, 2013, Pages 94-109, ISBN 9781437729306.
4. Thomson P, Brocklebank C, Semchuk W. Treatment dosing of low-molecular-weight heparins and the dose cap dilemma: considerations for patients in Canada. *Can J Hosp Pharm*. 2009 Sep;62(5):367-74.
5. Solari F, Varacallo M. Low Molecular Weight Heparin (LMWH) [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525957/>
6. NHS. Guidance on Prescribing of Low Molecular Weight Heparin (LMWH). Derbyshire Medicines Management Guidelines Group. Produced: January 2017 Reviewed: December 2020.
7. DHBNZ Safe and Quality Use of Medicines Group. Low molecular weight heparin treatment in renal impairment. 2008. Available from: www.safeuseofmedicines.co.nz/
8. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J.W. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007;116(5):552-60.
9. Turaç N, Ünsal A. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020; 23(1): 169-175.
10. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular-weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf*. 2005;28(4):333-49.
11. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018 Aug;94(1114):453-457.

12. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2016 Aug;31(8):947-57.
13. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Oct;22(7):565-70.
14. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2008;133:340S-380S.
15. Egan G, Ensom MH. Measuring anti-factor Xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm*. 2015 Jan-Feb;68(1):33-47.
16. Shaikh SA, Regal RE. Dosing of Enoxaparin in Renal Impairment. *P T*. 2017 Apr;42(4):245-249.
17. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: Available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1064.
18. Rico S, Antonijoan R, Ballester M, et al. Pharmacodynamic assessment of Bemiparin after multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thrombosis Research*, Volume 133, Issue 6, 2014, Pages 1029-1038.

B3) K VİTAMİN ANTAGONİSTİ

Op. Dr. Benay ERDEN GÜVEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

K VİTAMİN ANTAGONİSTLERİ

80 yıldan fazla bir süredir, K vitamini antagonistleri (VKA) klinik kullanım için tek oral antikoagulan ajanlar olmuşlardır.^{1,2} K vitamini antagonistleri, kimyasal yapılarına göre kumarin(4-hidroksikumarinler: dikumarol, asenokumarol, fenprokumon, varfarin, tiokumarol, brodifacoum, coumatetralyl) ve indandion(1,3-indandionfenindion, anisidon, difenandion; Pindon, chlorophacinone ve diphacinone kemirgen öldürücü olarak kullanılır.) türevleri olarak çeşitli ortamlarda kullanılmaktadır.³Terapötik aralıklarının dar olması ve dozlamamanın genetik çeşitlilik, ilaç etkileşimleri ve diyet gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdırlar.⁴Kumarinler en yaygın kullanılan VKA' lardır. Tıp alanında en sık kullanılan VKA varfarindir.⁵

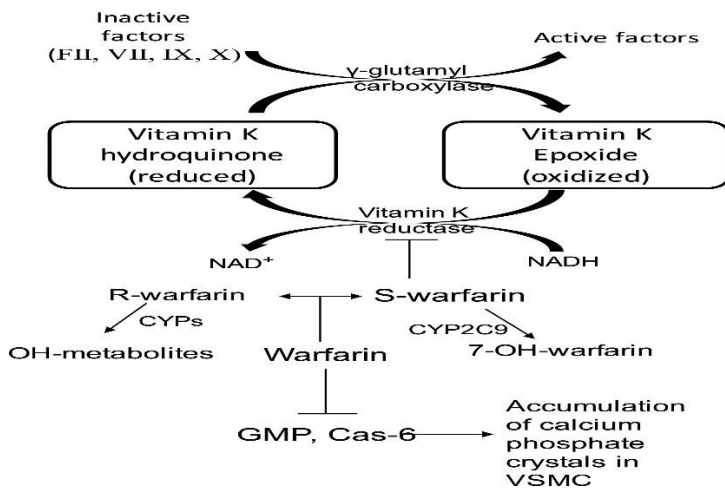
Anisindione, fluindione ve fenindion, varfarine benzer etkileri olan oral antikoagülan ilaçlardır. Bununla birlikte, indandionlar genellikle birçok organı içeren ve bazen ölümlü sonuçlanan aşırı duyarlılık reaksiyonları ile varfarinden daha toksiktir. Nadiren kullanılmaktadırlar.⁶

ETKİ MEKANİZMALARI:

VKA'leri K vitamin döngüsüne ve K vitamini epoksitredüktaz enzimini (VKORC 1)inhibe ederek redükte K vitaminini azaltır. Redükte K vitamini karboksilasyondakigamaglutamilkarboksilaz enziminin kofaktörüdür. Redükte K vitamin azalınca, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesi için gerekli karboksilasyon yapılamaz. Faktör 2, 7, 9,10 ve protein C ve S baskılanarak antikoagulan etki yaratılmış olur. Varfarin etkisi K1 vitamini ile geri döndürülebilir. Karaciğerde biriken K1 vitamini VKORC atlayarak etki gösterir. Varfarin tedavi başlangıcında K vitamin dengesinin azalması ve protein C ve S'in K vitamin gama karboksilasyonununinhibe olması ve pıhtılaşma faktörlerinin kan seviyelerinin azalmasına kadar olan sürede hiperkoagulabilite görülebilir.

Plazma yarı ömrü 20-60 saat, ortalama 40 saattir. Maksimal etkisi 48 saat sonra ortaya çıkar. Bu sebeple tedaviye heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin eklenir.

Varfarin oral alım sonrası hızla absorbe olur. Albumin ve glukoproteinlere bağlanarak dolaşımda taşınır. Tedavi amacıyla kullanılan S ve R rasemikenantiomerleri vardır. S enantiomeri R'den 2,5 kat güçlü, ana enzim olarak CYP2C9 sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir. R varfarinmetaboizmasında CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19 enzimleri de bulunur.^{7,8}



ŞEKİL: Varfarin etki mekanizması⁹

Varfarin etkisi “internationalnormalizedratio” (INR) oranı ile izlenir. Varfarin tedavisini hastanın yaşı, beslenme alışkanlığı, mevcut hastalıkları ve ilaçları gibi birçok değişken etkileyebilir. Düzenli INR kontrolü ve teröpatik doz ayarı önemlidir.⁴

ENDİKASYONLAR:

Atriyalfibrilasyon(darlık veya sol atriyaaltrombüs ile komplike olan romatizmal mitral kapak), akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, protez kalp kapağı, inme, derin ventrombozu, pulmoneremboli, antifosfolipid sendromu olan hastalarda venöz ve arteriyeltromboemboliyi önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılır.^{4,10}

Tablo-1: Hedef INR ve süre için önerilerle birlikte varfarin tedavisi endikasyonları

Endikasyon	Hedef INR Aralığı	Min Kullanım Süresi
Kapak Tamirleri Biyoprotez Kapak	2-3	Postop 6 Hafta
DVT Pulmoner Emboli	2-3	3 Ay
Atrial Fibrilasyon Geri Dönüştürülebilir Hiperkoagulabilite Durumları Mekanik AVR	2-3	Ömür Boyu
Yüksek Riskli Mekanik Kapak Replasmanı Mekanik MVR Mekanik AVR	2,5-3,5	Ömür Boyu

VARFARİN YAN ETKİLERİ:

Görülen en sık ve ciddi risk kanamadır. Majör kanamalar (riski yükselten durumlar: 75 yaş üstü, kontrolsüz hipertansiyon, alkol kullanımı, karaciğer ve böbrek hastalığı, inme, kanama eğilim ve hikayesi, eş zamanlı antiplatelet veya antiinflammatuar ilaç kullanımı, instabil INR, ilaç kullanım uyumsuzluğu, travma, trombositopeni) ve minör kanamalar (spontan morluklar, oküler kanama, hematüri, menoraji, hemoptizi) olarak klinik verir. Nadir yan etkiler olan cilt nekrozu ve gangren protein C eksikliği olan hastalarda kutanöz damar trombozuna bağlı olarak ve kolesterol mikroembolisi sonucu mor ayak sendromu ve ayrıca pankreatit, alopesi, dermatit, ürtiker, sarılık, varfarinallerjisi, varfarine bağlı nefropati görülebilir.⁴

Bazı çalışmalar kronik varfarin kullanımının mevcut damar duvar hastalığı olanlarda vasküler (arteriyel) kalsifikasyona sebep olduğunu, bunu K vitamini bağımlı matrixGla protein inhibisyon mekanizmasına bağlamıştır.

VARFARİN KONTRAENDİKASYONLARI:

KESİN KONTRAENDİKASYONLAR:

Ciddi, aktif veya kalıtsal kanama diyatezi

Hamilelik (ilk trimester ve doğumdan 2-4 hft önce)

Preeklampsi ve eklampsi ile ilgili düşük hikâyesi

Büyük özafagus varisleri

Ciddi trombositopeni ($\leq 50 \times 10^9/l$)

Varfarinallerjisi

Ciddi kanama riski olan büyük ameliyattan sonraki 72 saat içinde

Akut anlamlı kanama

Dekompanse karaciğer yetmezliği

Aort diseksiyonu

Perikardit, endokardit

RÖLATİF KONTRAENDİKASYONLAR:

İntrakranial kanama hikâyesi, son 6 ay içindeki ekstrakranial majör kanama hikâyesi

3 ay içerisindeki peptik ülser

Tekrarlayan düşme hikâyesi olan hasta

Bakıcı desteği olmayan demans, belirgin bilişsel bozukluk hastası

Aşırı kronik alkolizm

Tedavi edilmemiş, kontrolsüz sürekli yüksek tansiyon($\geq 160/90$ mmHg)

Varfarin hamilelikte plasenta bariyerini geçer; teratojen etkisiyle fetalvarfarin sendromu, düşük doğum ağırlığı, nazal hipoplazi, fetalintrakranial kanama, kemik büyüme düşüklüğü, sağırılık gibi çeşitli sistemlerde anomalilere sebep olur. Anne sütüne düşük derecede geçtiği kabul edilir, emziren annelerde kontrollü olarak kullanılabilir.⁴

VARFARİN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:

Varfarin ve diğer ilaç etkileşimleri önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Varfarin bağlandığı plazma proteinleri, metabolizmasından sorumlu sitokrom p450 (CYP) enzimi (R enantiyomeri için CYP 3A4, 1A2, 2C19 ve S enantiyomeri için CYP2C9) ve yıkıldığı CYP2C9 enzim sistemi ile ilaç, besin ve diğer gıdalarla etkileşime girer.⁸

Tablo- 2:Varfarin ve ilaç etkileşim mekanizmaları

	MEKANİZMA	VARFARİN ETKİ
Antiaritmik		
amiodarone	İnhibitör CYP 3A4,1A2,2C9,2D6, P-gp	↑
diltiazem	İnhibitör CYP3A4	↑
dronedarone	Orta İnhibitör CYP3A4, P-gp	↑
propafenone	İnhibitör CYP3A4	↑
propranolol	İnhibitör CYP1A2	↑
quinidine	İnhibitör CYP3A4, P-gp	↑
telmisartan	İnhibitör CYP3A4	↑
verapamil	Zayıf İnhibitör CYP3A4, P-gp	↑
Statinler		
Atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin	İnhibitör CYP3A4	↑
Antibiyotikler,antimikotikler,antiviraller		

Claritromisin, eritromisin	Orta İnhibitör CYP3A4, P-gp	↑
isoniazid	İnhibitör CYP2C9	↑
metronidazole	İnhibitör CYP1A2,CYP2C9	↑
Quinolones	Güçlü inh. CYP1A2	↑
rifampisin	İnhibitör CYP3A4, CYP2C9	↑
Trimethoprim/sulfametaoxazole	İnhibitör CYP3A4	↑
HIV proteaseinh. ritanavir	Orta İnhibitör CYP3A4, P-gp	↑
fluconazole	Orta inh. CYP3A4,1A2,2C9, P-gp	↑
İtraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	Güçlü inh. CYP3A4,1A2,2C9, P-gp	↑
immunsupresanlar		
Cyclosporin, tacrolimus, Azatioprin	P-gp yarışma	↑
Antiinflammatuvar, analjezik, immunmodulatörler, merkezi sinir sistemi ilaçları, anestezipler, antidepresanlar vb.		
NSAID asetaminofenallopurinol, selekoksib, indometazin, piroksikam, fenilbutazon, sulindac	İnhibitör CYP2C9,prt-bağlanma bölgesi	↑
dekstropoksifen		↑
İnterferon	İnhibitör CYP1A2	↑
tramadol	İnhibitör CYP3A4	↑
barbituratlar	İndük. CYP3A4,CYP2J,Pgp/BRCP	↓
karbamazapin	İndük.CYP3A4,CYP2J, Pgp/BRCP	↓
fenitoin	İndük.CYP3A4,CYP2J, Pgp/BRCP	↓
propofol	İnhibitör CYP2E1	↓
Etanol	İndük. CYP2E1	↑

ifosfamid	İnhibitör CYP3A4	↑
zileuton	İnhibitör CYP3A4	↑
danazol	İnhibitör CYP3A4	↑

Varfarin etkisini arttıran besinler: E vitamini, balık yağı, mango, sarımsak, koenzim Q, greyfurt suyu, nar suyu, gingobiloba, omega-3.

Varfarin etkisini azaltan besinler: yüksek doz C vitamini, K vitamini içeren besinler örneğin brokoli, ıspanak, turp, lahana, karnabahar, pazı, maydanoz, semizotu, kıvırcık marul, yeşil çay, brüksel lahanası gibi ve şalgam, avokado, leblebi, karaciğer, soya sütü.

Varfarin kullanan hastaların bol miktarda yoğurt yemesi içindeki bakterilerin K vitamini arttırma etkisi dolayısıyla önerilmez.¹⁰

KAYNAKLAR

1. Montinari MR, Minelli S, Caterina RD, Eighty years of oral anticoagulation: Learning from history, *Vascular Pharmacology* 2021;141(Suppl. 1):106918
2. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H, The Significance of Drug—Drug and Drug—Food Interactions of Oral Anticoagulation, *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018 Mar; 7(1): 55–61. doi: 10.15420/aer.2017.50.1
3. Canberra, The NRA Review of Pindone, *NRAR Review Series. National Registration Authority. For Agricultural and Veterinary Chemicals Australia, May 2002; Section 3.1.4.*
4. Hull RD, Garcia DA, Vazquez SR, Leung LLK, Tirnauer JS (Eds), Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects, Jul 26, 2021; <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects>
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, "Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)". *Chest.* 2008, 133 (6 Suppl): 160S–198S. doi:10.1378/chest.08-0670. PMID 18574265.
6. Sweetman SC, Martindale: The Complete Drug Reference (36th ed.). London: Pharmaceutical Press. "Phenindione". 2009; p.1369.
7. Tham LS, Goh BC, Nafziger A, Guo JY, Wang LZ, Soong R, et al (2006) A Warfarin dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther*, 80(4):346-355.
8. McPherson R, Pincus M, (2021), Vitamin K Antagonists, *Antithrombotic Therapy, Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 24th Edition, p:879-882.
9. Siltari A, Vapaatalo H, Vascular Calcification, Vitamin K and Warfarin Therapy - Possible or Plausible Connection, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018 Jan; 122(1):19-24. doi: 10.1111/bcpt.12834.
10. State of Queensland (Queensland Health) and the Royal Flying Doctor Service Queensland Section, Guidelines for Warfarin Management in the Community, 2016, State of Queensland (Queensland Health), Australia

B4) YENİ ORAL ANTI-KOAGÜLANLAR

Op. Dr. Hakan HANÇER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dünya çapında değerlendirildiğinde trombo-embolik hastalıklar/olaylar mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden kabul edilmektedir.¹ Günümüze kadar tromboembolik hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde Heparin ve K-Vitamini antagonisti ilaçlar rutinde kullanılmıştır ve halen de kullanılmaya devam etmektedir. Modern tıp uygulamalarında ‘Doğrudan’/‘Yeni’ Oral Anti-Koagülan (DOAC/NOAC) ilaçların geliştirilmesi ve kullanılması günümüz pratiğinde yeni bir yolak olarak karşımıza çıkmıştır. Günlük pratikte bu ilaçlar temelde iki endikasyon ile (venöztromboembolizmin önlenmesi ve kalp kapakçığına bağlı olayanatriyal fibrilasyon tedavisinde) kullanılmaktadır. İlaçların güvenilirliğini ve yan etkilerini izleme ve bu ilaçların dozlanmasındaki kolaylık, daha az ilaç etkileşimleri hastalar için önde gelen kolaylıkların başında sayılabilir. Ancak her anti-koagülan ilaç gibi bu ilaç grubunun da önemli bir yan etkisi olan kanama halen karşımızda biz hekimleri zorlayan bir süreç olarak karşımızda yer almaktadır. Bu grup ilaçların kullanımı esnasında gelişebilecek hayatı tehdit edici kanama varlığında kullanılacak olan spesifik antidot ilaçlar ve tedavi modaliteleri hakkında çalışmalar halen devam etmektedir. Heparin veya Vitamin-K Antagonisti ilaçlardan farklı olarak, DOAC/NOAC kullanımı durumunda yaşamı tehdit eden kanamanın durdurulması belki de halen önümüzdeki en önemli klinik bir zorluktur. Bu bölümde sırasıyla ülkemizde kullanım onayı alan dört ila hakkında genel bilgilerden bahsedeceğiz.

Dabigatran (Pradaxa®)

Trombin (Koagülasyon faktörü IIa) inhibitörüdür. 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanım onayı almıştır.² Standart pozolojisi 1x 150-mg ya da 2x110-mg şeklindedir. Doz ayarlaması rutinde yoktur ancak hesaplanmış kreatininklirensi 30-ml/dk’nın altında olan hastalarda ilacın kullanımı kontrendikedir. Her 10-20 hastanın birinde dispeptik şikayetler görülebilmektedir. İlaç karaciğerde metabolize olmamaktadır ve yemeklerle birlikte alındığında

herhangi bir etkileşimi yoktur. Halk arasında ‘mide koruyucu’ olarak bilinen H2-Reseptör blokeri ya da Proton Pompa İnhibitörleri ile ilacın etkisi %12 ile %30 arasında azalmaktadır.

Rivaroksaban (Xarelto ®)

Direkt faktör-10a inhibitörüdür. 2007 yılında patenti alınmış ve 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım onayı almıştır. Standart pozolojisi 1x20-mg'dır.³Kreatininklirensi 15-49 ml/dk arasında olan hastalarda 1x15-mg şeklinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Herhangi bir GIS tolerasyon problemi yoktur ve ilaç karaciğerden elimine edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda ilacın kullanımında yemeklerle birlikte alındığında %40'tan fazla hasta grubunda etkileşimde uğradığı saptanmıştır. Halk arasında ‘mide koruyucu’ olarak bilinen H2-Reseptör blokeri ya da Proton Pompa İnhibitörleri ile birlikte kullanımında herhangi bir etkileşimi söz konusu değildir. Hastadaki olası kanama komplikasyonu riski VenözTrombo-Embolizm (VTE) tablosunun tekrarlama riskinden yüksek ise 1x15-mg şeklinde doz ayarlanmalıdır.

Apiksaban (ELIQUIS®)

Direkt faktör-10a inhibitörüdür. 2011 yılında Avrupa Birliği'nde ve 2012'de Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım onayı almıştır. Standart pozolojisi 2x5-mg şeklindedir. Ancak VenözTrombo-Embolizm tanısı alındığında ilk bir hafta (7-gün) süre ile 2x10-mg kullanılması gerekmektedir. Herhangi bir GIS tolerasyon problemi yoktur. Atriyalfibrillasyon olan hasta grubunda eşlik eden ileri evre kronik böbrek yetmezliği varlığında (kreatininklirensinin 15-29 ml/dk arasında olması) ya da; ‘hastanın yaşının 80 ve üzeri olması’, ‘vücut ağırlığının 60-kg'ın altında olması’, ‘serum kreatinin seviyesinin 1,5 mg/dL'nin üzerinde olması’ durumlarından en az iki tanesinin varlığında pozoloji 2x2,5-mg şeklinde ayarlanmalıdır. İlacın hepatikmetabolizasyonu vardır.⁴ Yemeklerle birlikte alındığında ve halk arasında ‘mide koruyucu’ olarak bilinen H2-Reseptör blokeri ya da Proton Pompa İnhibitörleri ile birlikte kullanımında herhangi bir etkileşimi söz konusu değildir.

Edoksaban (LIXIANA®)

Direkt faktör-10a inhibitörüdür. 2011 yılında Japonya'da, 2015 yılında ise Avrupa Birliği'nde kullanım onayı almıştır.⁵ Standart pozolojisi 1x60-mg şeklindedir. Ancak, ‘kreatininklirensi 15-49

ml/dk. arasında olması', 'hastanın vücut ağırlığının 60-kg'nın altında olması', 'hastanın başka hastalık endikasyonları dahilinde siklosporin, eritromisin ya da ketokonazol kullanıyor olması' durumlarında pozoloji 1x 30-mg şeklinde ayarlanmalıdır. Herhangi bir GIS tolerasyon problemi yoktur. İlacın sadece %10'u karaciğerden elimine edilmektedir. Yemeklerle birlikte alındığında ve halk arasında 'mide koruyucu' olarak bilinen H2-Reseptör blokeri ya da Proton Pompa İnhibitörleri ile birlikte kullanımında herhangi bir etkileşimi söz konusu değildir.

Ülkemiz Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi 2021 kılavuzu incelendiğinden, derin ventrombozunun 3-6 ay süre ile dabigatran, rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban ile tedavi edilmesi önerilmektedir ve tedavi seçiminde direkt oral antikoagülan tedavisi Vitamin-K antaonisti ilaçlara tercih edilmesi önerilmektedir. Alt ekstremitelyüzeyelventrombozu durumunda (derin vene>3 cm uzaklıkta ve >5 cm uzunlukta ise) rivaroksaban 1x10 mg önerilmektedir.⁶

Tekrarlayan VTE durumunda (6-aylık ilk tedavi sonrasında) ilaçların tavsiye edilen idame dozları sırasıyla Apiksaban – 2x2,5-mg / Dagibatran 2x150-mg / Edoksaban 1x60-mg / Rivaroksaban 1x20-mg şeklindedir.⁷

Kanser ile ilişkili (sekonder) gelişen VTE durumunda düşük moleküler ağırlıklı heparin ile kıyaslandığında yeni nesil anti-koagülan ilaçların kullanımı eşdeğer şekilde önerilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken bir durum gastrointestinal sistem tümörü olan dikkatle seçilmiş hastalarda apiksabanöncelikli tercih edilebilir.⁸ Özellikle intravenöz ilaç uygulaması nedeniyle kanser hastalarında genel olarak parenteral tedaviye bir isteksizlik olabilir, bu durumda yeni nesil anti-koagülan ilaçlar güvenle tercih edilebilir.

Periferik Arter Hastalığı'nda günümüzde anti-aggregatedavi - özellikle ikili antiplatelet - rutin tedavide yer almaktadır. Özellikle cerrahi ya da girişimsel (anjiyografik yöntemlerle) tedavi öncesi ve sonrası rutin kullanımda anti-aggregan tedaviye ek olarak anti-koagülan tedavinin yeri çok azdır. Ancak özellikle yapılan büyük çaplı randomize kontrollü çalışmalar neticesinde anti-aggregan tedaviye (özellikle asetilsalisilik asit ile birlikte) eklenen anti-koagülan tedavinin tedavideki modalitede ileriki yıllarda değişikliğe yol açacağı öngörülmektedir. Yeni nesil anti-koagülan ilaçlardan Rivaroksaban'ın 1x2,5 mg ya da 1x 5-mg pozolojisinde eklenmesi ile birlikte ekstremitte tehdit edici hastalık varlığında (amputasyon'a gidiş) ciddi pozitif yönde sonuçlar gözlemlenmiştir.⁹Bu çalışmalarda ortaya çıkan en önemli istenmeyen yan etki artmış kanama riski olup burada göze çarpan artış özellikle gastrointestinal sistem kanamalarıdır.

Genel olarak bu ilaç grubunun istenmeyen yan etki profilinden en önemlisi olan kanama komplikasyonu durumunda ilaçların nötralizasyonu gerekebilir. Bu durumda, faktör II-a inhibitörü (dabigatran) nötralizasyonunda antidot olarak ‘Idarucizumab’ uygulanır.¹⁰ Diğer Faktör 10-a inhibitörlerinin (apiksaban, edoksaban, ve rivaroksaban) vücutta nötralizasyonu için spesifik antidot bulunmamaktadır ancak tedavide ‘Andexanet alfa’ ve ya ‘Protrombin kompleks konsantresi’ kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Oleksiuk-Bójko M, Lisowska A. Venousthromboembolism: Why is it still a significant health problem? *AdvMedSci*. 2022 Nov 8;68(1):10-20. doi: 10.1016/j.advms.2022.10.002. Epub ahead of print. PMID: 36368288.
2. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Dabigatran. 2021 May 17. PMID: 29999803.
3. Zheng D, Qi G, Adu IK, Wu H, Zhu M. Efficacy of traditional Chinese medicine combined with rivaroxaban in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e29483. doi: 10.1097/MD.00000000000029483. PMID: 36181038; PMCID: PMC9524882.
4. Frost C, Garonzik S, Shenker A, Barrett YC, LaCreta F. Apixaban Single-Dose Pharmacokinetics, Bioavailability, Renal Clearance, and Pharmacodynamics Following Intravenous and Oral Administration. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Sep;10(9):974-984. doi: 10.1002/cpdd.990. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34342172.
5. Nakamura M, Yamada N, Asamura T, Shiosakai K, Uchino K. Safety and Effectiveness of Edoxaban in Japanese Patients With Venous Thromboembolism - An Interim Analysis of Data From a Japanese Postmarketing Observational Study (ETNA-VTE-Japan). *Circ J*. 2019 May 24;83(6):1394-1404. doi: 10.1253/circj.CJ-18-1362. Epub 2019 May 10. PMID: 31080193.
6. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu-2021, Editör A. Kürşat Bozkurt, Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği/Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği/Fleboloji Derneği.
7. Lui B, Wee B, Lai J, Khattak Z, Kwok A, Donarelli C, Ho P, Lim HY. A ten-year review of the impact of the transition from warfarin to direct oral anticoagulant - Has venous thromboembolism treatment become safer? *Thromb Res*. 2022 Nov;219:112-120. doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.006. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36162254.
8. Wu S, Lv M, Chen J, Jiang S, Chen M, Fang Z, Zeng Z, Qian J, Xu W, Guan C, Zhang J. Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism in cancer patients: a

systematicreviewand network meta-analysis. SupportCareCancer. 2022 Dec;30(12):10407-10420. doi: 10.1007/s00520-022-07433-4. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36318341.

9. Govsyeyev N, Nehler M, Conte M, Debus S, Chung J, Dorigo W, Gudz I, Krievins D, Mills J, Moll F, Norgren L, Piffaretti G, Powell R, Szalay D, Sillesen H, Wohlauser M, Szarek M, Bauersachs RM, Anand SS, Patel MR, Capell WH, Jaeger N, Hess CN, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Bonaca MP. Rivaroxaban in PatientswithSymptomaticPeripheralArteryDiseaseafterLowerExtremity Bypass SurgerywithVenousandProstheticConduits. J VascSurg. 2022 Dec2:S0741-5214(22)02601-5. doi: 10.1016/j.jvs.2022.11.062. Epubahead of print. PMID: 36470531.
10. Proietti M, Boriani G. Use of idarucizumab in reversingdabigatrananticoagulanteffect: a criticalappraisal. TherClin Risk Manag. 2018 Aug22;14:1483-1488. doi: 10.2147/TCRM.S140377. PMID: 30174430; PMCID: PMC6110633.

C- ANTİKOAGÜLAN BAŞLAMA, DOZ VE HEDEF DEĞERLER

C1) STANDART HEPARİN

Op. Dr. Anıl KARAAĞAÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Standart heparin, 1915 yılında keşfinin ardından antikoagülan tedavinin temelini oluşturmuş olup, günümüzde halen kullanımı mevcuttur. 1950’li yıllarda varfarinin ve 1980’lerde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) klinik uygulamalarda yer bulmasıyla kullanımı azalmış olsa da; özellikle açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalar gibi antikoagülan etkinin hızlıca geri döndürülmesinin istendiği hasta popülasyonlarında halen ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Heparin; akut miyokardinfarktüsünde, tromboembolik olaylarda profilaktik ve tedavi amaçlı (derin ventrombozu, pulmoneremboli), atrialfibrilasyonda, gebelerde yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan embolik olaylarda profilaktik ve tedavi amaçlı, arteriyel veya venöz kateterlerdetrombüs oluşumunu engellemek amaçlı kullanılmaktadır¹. K vitamini antagonisti (varfarin) başlanan hastalarda da erken dönemde hedef INR düzeyi elde edilene kadar antikoagülasyonu sağlamak amacıyla standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanılmaktadır.

Heparinin oral yolla etkisi yoktur, parenteral (intravenöz veya subkutan) olarak kullanılır. Yarılanma ömrü çok kısa (yaklaşık 1-1,5 saat) olduğundan intravenöz infüzyon şeklinde veya subkutan yoldan sık enjeksiyonlar ile kullanılması gerekmektedir. Subkutan uygulamada biyoyararlanımı çok değişken olduğundan, etkisini takip etmek için yakın monitörizasyon gereklidir². Heparinin monitörizasyonu aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) testi ile yapılır. Özellikle tedavi başlangıcında günde 6 sefere kadar testin tekrarı gerekebilir, idame döneminde de günlük takip gerektirir. Bu yüzden hastane dışı uygulamalarda antikoagülasyon için çoğunlukla düşük molekül ağırlıklı heparinler, varfarin veya yeni oral antikoagülanlar tercih edilmektedir².

Heparinin tromboembolik profilaksidesubkutan olarak kullanımında birçok farklı kaynakta farklı dozlar belirtilmiştir. En yaygın kullanılan dozlar günde 2 veya 3 sefer 5000 IU veya günde 2 sefer

7500 IU subkutan enjeksiyon şeklindedir (düşük doz heparinprofilaksisi) ^{3,4}. Düşük doz heparinprofilaksisindeaPTZ kontrolü şart değildir. Ancak bu yöntemin etkinliği tartışmalı olup, özellikle DMAH'lar ile benzer hatta daha iyi etki yakalanabildiğinden genellikle standart heparin tercih edilmez⁵.

Heparininintravenöz tedavi protokollerinde yıllar içerisinde farklı yaklaşımlar (standart doz uygulaması veya kiloya bağlı doz uygulaması) geliştirilmiştir. Raschke ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada⁶, tromboembolik olaylar veya unstabilanginapektoris mevcut olan hastalarda terapötik amaçlı heparin kullanımında kiloya bağlı doz uygulamasının, standart doz uygulamasına göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmadaki algoritma (Tablo 1), 2021 Türk Toraks Derneği PulmonerTromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu'nda da yer almış ve akut pulmonerembolide başlangıç tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.⁷

Heparine bağlı en sık görülen yan etki kanamadır. Akut majör kanamalarda heparin kesilmeli, etkisi protamin sülfat ile nötralize edilmelidir. 100 IU heparin, 1 mg protamin sülfat ile nötralize edilir. Heparinin yarılanma ömrü kısa olduğundan, intravenözinfüzyon ile heparin uygulanan hastalarda son 90 dakikadaki heparin dozu hesaplanarak nötralizasyon yapılmalıdır. Bir diğer yan etki olarak trombositopeni (heparine bağlı trombositopeni – HİT) görülebilir. HİT görülen veya HİT öyküsü olan hastalarda heparin veya DMAH kullanılmamalıdır. Ayrıca uzun süreli kullanımda osteoporoza yol açabilir.

Tablo-1: Heparinin kiloya bağlı doz uygulaması

Heparin - Kiloya bağlı doz uygulaması	
<i>80 IU/kg bolus enjeksiyon, ardından 18 IU/kg/saat sürekli infüzyon</i>	
aPTZ< 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus enjeksiyon, ardından infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ 35-45sn (1.2-1.5x kontrol)	40 IU/kg bolus enjeksiyon, ardından infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70sn (1.5-2.3x kontrol)	Heparin dozunda değişiklik yapma
aPTZ 71-90sn (2.3-3.0x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ> 90 sn (> 3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

**aPTZ kontrolü ilk gün veya istenen düzeye çıkıncaya kadar 6 saatte bir, istenen düzeye çıkınca günlük yapılmalıdır*

KAYNAKLAR

1. Onishi, A., StAnge, K., Dordick, J.S., Linhardt, R.J. Heparin and anticoagulation. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2016, 21(7), 1372–1392.
2. Smythe, M.A., Priziola, J., Dobesh, P.P. et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41, 165–186 (2016).
3. Gärdlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet*. 1996 May 18;347(9012):1357-61
4. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V; American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2994-3018.
5. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther M, G. D., & Schünemann, H. J. (2012). Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9 th. *Chest*, 141(Suppl 2), 747.
6. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1;119(9):874-81.
7. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2021.

C2) DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Op. Dr. Yasin ÖZDEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) kullanım dozuna bakıldığında, profilaksi amacıyla sabit dozda, tedavi amacıyla ise vücut ağırlığına göre dozaj hesaplanarak uygulanır. Kullanım dozları Tablo – 1 ve 2 de gösterilmiştir. Bu ilaçlar için standart olarak laboratuvar izlemi genellikle gerekmez.¹Laboratuvar izlemi gerektiren böbrek yetmezliği ve obezite gibi birkaç istinai durum vardır.²Genellikle hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanım ve kanama takibiyle doz azaltmaya gerek yoktur. Fakat özellikle kreatinkleransi (KrKl) < 30 ml/dk altında olan ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda DMAH kullanımı ile kanama riski çok artar. Bu hastalarda enoksaparindozu %50 oranında azaltılmalıdır.³ Diğer DMAH preparatlarda ortaya konmuş net sonuçlara ulaşan çalışmalar olmamakla beraber KrKl düşüşü ile Nadroparin ve Dalteparin dozlarının kanama riskini arttırdığını ortaya koyan ve dozlarının azaltılması gerektirdiğini belirten birkaç çalışma bulunmaktadır.^{4,5} Bir tek Tinzaparin molekül ağırlığı diğer DMAH'den büyük ve atılımdan böbrekler ile beraber karaciğer yollarıyla da atılımı gerçekleştiği için KrKl<20 ml/dk olan hastalarda bile vücuttan atılımında KrKl ile net korelasyon gösterilememiştir. Buna rağmen yine de ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.⁶Yada ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda mümkünse DMAH yerine standart heparin kullanmak hastalardaki kanama riskini daha da azaltır.⁷ Kanama riskini takip amacıyla pıhtılaşmaya dayalı anti-faktör Xa testi (Heptest), kromojenik anti-faktör Xa testi uygulanabilir. Tedavi dozu kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulandıktan yaklaşık 4 saat sonra anti-faktör Xa aktivitesi pik yapar. Eğer ki anti-faktör Xa aktivitesine yönelik izlem yapılacaksa bu zaman önerilen dönemdir.⁸

Venöztromboembolik (VTE) olayların tedavisinde standart heparin ile DMAH arasında fark yoktur. Her ikisinde oral antikoagölan (warfarin ya da yeni nesil oral antikoagölan) bir ilaç ile aynı ayna başlanır. Eğer bu ilaç warfarin ise hedef INR değeri 2 gün üst üste tutturulana kadar DMAH devam edilir. Yine unstablanginapektoris, non ST elevasyonlumiyo kardinfarküsü, cerrahi ve medikal hastalıklarda VTE profilaksisi için kullanılabilir.

Kanama şikayeti olan hastalarda antidot olarak standart heparinde olduğu gibi protamin sülfat kullanılır. Bu şekilde DMAH'ın %30-70'ini nötralize edilir. DMAH 8 saat içinde verilmişse 100 antiXa ünitesine (1mg enoksaparin 100 anti Xa ünitesine eşittir)⁹ karşılık 1mg protamin, DMAH 8 saatten önce verilmişse protamin dozu daha düşük olacak şekilde uygulanır. Sonuç olarak 1 mg enoksaparin için yaklaşık 1 mg protamin ile nötralize edilmesi gerekir.

Standart heparinpreperatlarındaki üniteler ile DMAH preperatlarındakiheparin üniteleri eşdeğerde değildir. DMAH'lardan her biri kendine ait özel moleküler ve yapısal farklılıklara sahiptir. Bu nedenle uygulanan tedavi sırasında anti-Xa aktivitelerine bakarak DMAH'ler arasında değişim yapmak uygun değildir. Biri diğeri yerine kullanılamaz. Etkinlik ve kanama komplikasyonu açısından birinin diğeri üstünlüğü gösterilememiştir. Hekim bu preperatlardan birini seçmeli ve gerek tedavi, gerekse profilakside hep aynı preparatı kullanmalıdır.¹¹

Tablo – 1: VTE için DMAH tedavi dozları¹¹

İLAC	DOZ	ARALIK	Hedef anti Xa (U/ml)
Enoksaparin	1.0 mg/kg 1.5 mg/kg (180 mg geçmeyecek)	12 saatte bir Günde bir	0.6 - 1
Tinzaparin	175 U/kg	Günde bir	0.85
Dalteparin	100 IU/kg 200 IU/kg (18000 IU geçmeyecek)	12 saatte bir Günde bir	1.05 (tek doz uygulama)
Nadroparin	86 IU /kg 171 IU/kg	12 saatte bir Günde bir	0.6 -1
Bemiparin	115 IU/kg 5000 IU (<50 kg) 7500 IU (50 – 70 kg) 10000 IU (>70 kg)	Günde bir	0.54 – 2.03
Fondaparinux	5 mg (<50 kg) 7.5 mg (50 – 100 kg) 10 mg (>100 kg)	Günde bir	

Tablo – 2: VTE için DMAH profilaksi dozları¹¹

İLAC	DOZ
Enoksaparin	40 mg/gün
Dalteparin	5000 U/gün
Nadroparin	3400 IU/gün

KAYNAKLAR

1. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S.
2. Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. J Bras Pneumol. 2016; 42:146-54.
3. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, et al. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin) Thromb Haemost. 1998;79(6):1162–1165.
4. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. ESSENCE and TIMI 11B Investigators Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. Am Heart J. 2003;146(1):33–41.
5. Dempfle CE, Zharkowa U, Elmas E, Ahmad-Nejad P, Neumaier M, Borggrefe M. Heptest-STAT, a new assay for monitoring of low molecular-weight heparins, is not influenced by pregnancy-related changes of blood plasma. Thromb Haemost. 2009; 102: 1001-6.
6. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. Arch Pathol Lab Med. 1998;122(9):799–807.
7. Siguret V, Pautas E, Février M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. Thromb Haemost. 2000;84(5):800–804.

8. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):673–684.
9. Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R. The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1135-45.
10. Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1629–1632
11. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2021.

C3) K VİTAMİNİ ANTAGONİSTİ

Op. Dr. Zehra KURŞUNLU

Op. Dr. Halil Emre ÖZLÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Varfarin dar terapötik aralığa sahip olmasının yanısıra 60 yıldan uzun süredir birçok endikasyon için etkin seçenek olmaya devam etmektedir. Varfarini başlama ve devam ettirmede doğrulanmış nomogramlar mevcuttur. Bu nomogramların kullanılması ile hastaların terapötik aralıkta kalış süreleri uzamıştır.

Varfarin başlama, doz ve hedef değerler; endikasyon ve hastalara ait ek risk faktörlerine bağlı değişkenlik gösterir.Varfarin yeni başlanacak hastalara ilaç öncesinde PT (INR) bakılması önerilmektedir. Ayrıca trombositopeni olasılığına karşı tam kan sayımı ve ilaç metabolizması açısından karaciğer fonksiyon testlerinin de görülmesi önerilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalar için β -hCG bakılması da olası teratojen ve hemorajik yan etkilerden kaçınmak için gerekmektedir. Asemptomatik hastalarda varfarin öncesinde genetik trombofili testlerinin yapılıp yapılmaması konusu ise çelişkilidir ve çoğu merkez tarafından önerilmemektedir¹.

Çoğu hasta için başlangıç varfarin dozu 5 veya 10 mg olmalıdır (Tablo1-2)^{2,3}. 10 mg üzerinde başlangıç dozu önerilmez². Yaşlı, düşükün, beslenme yetersizliği tespit edilen, kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı olan, kanama riski yüksek olan ya da INR değerini yükselttiği bilinen ilaç alan hastalarda varfarin başlarken bu faktörler akılda tutulmalıdır. Bu hastalar için varfarin başlama ve devam etmede onaylanmış bir nomogram yoktur ancak diğer başlama ve devam etme nomogramlarından faydalanılabilir. Örneğin 1. ve 2. gün 3 mg varfarin alınıp 3.gün INR kontrolü yapılır eğer INR<1,5 altında ise 3-6 mg ile devam edilir.Varfarin ilk 2 gün 5mg, 3.Gün INR kontrolü

Tablo- 1: Başlama dozu ilk iki gün 5 mg varfarin için nomogram örneği (hedef INR: 2-3) ⁴

3.GÜN		4.GÜN (opsiyonel)		5.GÜN		6.GÜN (opsiyonel)	
<u>INR</u>	<u>DOZ (mg)</u>	<u>INR</u>	<u>DOZ (mg)</u>	<u>INR</u>	<u>DOZ (mg)</u>	<u>INR</u>	<u>DOZ (mg)</u>
<1.5	5-10	<1.5	10	<1.5	10	<1.5	7.5-12.5
1.5-1.9	2.5- 5	1.5-1.9	5-7.5	1.5-1.9	7.5-10	1.5-1.9	5-10
2-3	0- 2.5	2-3	0-5	2-3	0-5	2-3	0-7.5
>3	0	>3	0	>3	0	>3	0

Tablo-2: Başlama dozu ilk iki gün 10 mg varfarin için nomogram örneği (hedef INR: 2-3) ⁵

3.GÜN INR	3-4.GÜN doz (mg)	5.GÜN INR	5-6-7.GÜN doz (mg)
		<2	15, 15, 15
<1.3	15, 15	2-3	7.5, 5, 7.5
1.3-1.4	10, 10	3.1-3.5	0, 5, 5
		>3.5	0, 0, 2.5
		<2	7.5, 7.5, 7.5
1.5-1.6	10, 5	2-3	5, 5, 5
1.7-1.9	5, 5	3.1-3.5	2.5, 2.5, 2.5
		>3.5	0, 2.5, 2.5
		<2	5, 5, 5
2-2.2	2.5, 2.5	2-3	2.5, 5, 2.5
2.3-3	0, 2.5	3.1-3.5	0, 2.5, 0

		>3.5	0, 0, 2.5
		<2	2.5, 2.5, 2.5
>3	0, 0	2-3	2.5, 0, 2.5
		3.1-4	0, 2.5, 0
		>4	0, 0, 2.5

Tablo-3:Varfarin tedavi devamı için örnek nomogram ⁶

Hedef INR 2-3		Hedef INR 2.5-3.5
<1.5	Ekstra doz, haftalık dozu %10-20 oranında arttır	<2
1.5-1.9	Haftalık dozu %5-10 oranında arttır	2-2.4
2-3	Değişirme	2.5-3.5
3.1-3.5	Haftalık dozu %5-10 oranında azalt	3.6- 4
3.6-4.9	Bir doz atla, haftalık dozu %10-20 oranında azalt	4.1-4.9
5-9	2 doz atla, haftalık dozu %10-20 oranında azalt	5-9
>9	Acil değerlendir	>9

Tablo-4: Varfarin endikasyonları; hedef INR, terapötik aralık, önerilen tedavi süresi ⁷

Endikasyon	Hedef INR	Terap. Aralık	Önerilen Tedavi Süresi
Pulmoner Emboli	2.5	2-3	3 ay/ uzun süre
Proksimal DVT	2.5	2-3	3 ay /uzun süre
Distal DVT			
- izole kalfvenlerini tutan dvt	2.5	2-3	6 hafta
- cerrahi sonrası /geçici risk faktörlerine bağlı gelişen (Oral kontr, alçı)	2.5	2-3	3 ay
Tekrarlayıcı PE/DVT			
*varfarin -/subterapötik INR	2.5	2-3	6 ay/uzun süre
*Varfarin+, Terapötik INR	3.5	3-4	Uzun süre
Non-valvüler AF CHA2DS2-VASc skor ≥ 2*	2.5	2-3	Uzun süre
Kapak hastalığına sekonder (MS) AF	2.5	2-3	Uzun süre
Kardiyoversiyon Planlanan AF	2.5	2-3	Minimum 3 hafta önce başla /4 hafta sonra stop
Romatolojik Mitral Kapak Hastalığı	2.5	2-3	Uzun süre
Dilate Kardiyomiyopati	2.5	2-3	Uzun süre
LV mural trombüs (MI sonrası) +/- LV anevrizma	2.5	2-3	3 ay
Mekanik protez kalp kapağı			
*düşük trombojenite risk faktör-	2.5	2-3	
#risk faktör+	3	2.5-3.5	

*orta trombojenite			
risk faktör-	3	2.5-3.5	Uzun süre
#risk faktör+	3.5	3-4	
*yüksek trombojenite			
risk faktör-	3.5	3-4	
#risk faktör+	3.5	3-4	
Biyolojik Protez Kalp kapağı			
- mitral pozisyonda	2.5	2-3	3 ay
- sistemik emboli öyküsü +	2.5	2-3	>3 ay
- intraoperatif sol atriyaaltrombüs tespiti	2.5	2-3	Trombüs-ise stop
- diğer risk faktörleri (AF, düşük LVEF)	2.5	2-3	Uzun süre
Kalıtsal trombofili+ DVT/PE	2.5	2-3	Değişken
Antifosfolipid sendrom	2.5	2-3	Uzun süre

**Protez kapak trombojenite: Düşük: Carbomedics (aortik pozisyon), MedtronicHall, StJudeMedical (withoutSilzone); orta: Bjork-Shiley, diğer bileaflet kapaklar; High: Starr-Edwards, Omniscience, Lillehei-Kaster # hasta ilişkili risk faktörleri: mitral, triküspid ya da pulmoner kapak pozisyonu; daha önce geçirilmiş arterialtromboembolizm; AF; sol atrium>50mm; mitral stenoz; LVEF<%35*

Tedavinin üçüncü gününden başlayarak, INR'ler günlük olarak ölçülmeli ve varfarin dozları, tedavinin 5. Gününde INR ≥ 2.0 'a ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır⁸.

KAYNAKLAR

1. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-220. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S–e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292.
3. Garcia P, Ruiz W, Loza Munarriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD007699
4. Crowther MA, Harrison L, Hirsh J. Warfarin: less may be better [Letter]. *Ann Intern Med*. 1997;127:333.
5. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg Warfarin Initiation Nomograms Together with Low-Molecular-Weight Heparin for Outpatient Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2003;138:714-719.
6. University of Wisconsin Anticoagulation Services: Ambulatory Warfarin Management; Warfarin Dosing Algorithm. May 31, 2012.
7. Keeling, Baglin, Tait, Watson et al, British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology*, 2011; 154: 311-324
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S–e494S. doi: 10.1378/chest.11-2301

C4) YENİ ORAL ANTİ-KOAGÜLANLAR

Op. Dr. Evren Müge Taşdemir METE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Venöztromboemboli (VTE) temel tedavi prensibi antikoagülan kullanımıdır. Bu nedenle standart tedavi olarak değerlendirilen Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH) ve devamında varfarin tedavisi yıllardır kabul görmüş tedavidir. Standart tedavi algoritmasında DMAH'nin cilt altı yapılma zorunluluğu, varfarinin ilaç ve besin etkileşiminin olması ve International normalizedratio (INR) değerine göre sürekli takip edilme gerekliliği başka ilaç tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ülkemizde kullanılan Yeni Oral Anti-Koagulanlar (YOAK)dır. Dabigatran, doğrudantrombininhibitörüdür. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanfaktörXainhibisyonu ile etkisini gösterir.

Her YOAK için ayrı ayrı yapılan geniş çaplı faz 3 randomize kontrollü çalışmalar sonucunda en az standart tedavi kadar etkin oldukları vurgulanmaktadır.¹YOAK kullanımında doz belirlenmesi laboratuvar ölçümünden bağımsız olarak standart dozlarda verilirken, özel hasta gruplarında doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulur. YOAK tedavisine başlamadan önce hastalarda laboratuvar testlerinden trombosit sayısı, Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyeltromboplastin zamanı (aPTT), serum kreatinin seviyesi ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Hastaların koagülasyon durumuna ve doz ayarlanması gerekip gerekmediğine karar vermede laboratuvar testleri önem taşımaktadır.

Hasta profiline göre doz ayarlanması farklı bir bölümde ayrıntılı anlatılacaktır, bu bölümde standart tedavi prosedürü ele alınacaktır. (Tablo-1)

TEDAVİ BAŞLANGIÇ DOZLARI

DABİGATRAN

Genellikle sabit dozda ve monitörizasyona gerek duyulmadan kullanılır. Alındıktan 2-3 saat sonra maksimum antikoagülan etkisi elde edilir. ² Doz uygulaması klinik endikasyona ve hastanın karaciğer fonksiyonlarına göre farklılık gösterir.

VTE primerprofilaksi: Cerrahi sonrası 1-4 saat içinde 110 mg tek doz, devamında 28-35 gün (kalça protezi sonrası) veya 10 gün (diz cerrahisi sonrası) 220 mg günde tek doz.

VTE tedavisi veya ikincil önleme: 5-10 gün parenteralantikoagülasyon sonrası 150 mg günde 2 kez (KreatininKlirensi(KrKl)>30 mL/dk). VTE için yeterli tedavi, üç ila altı ay tam doz antikoagülasyon devamıdır.

Atrialfibrilasyonda inme profilaksisi: 110 mg günde 2 kez veya 150 mg 2 kez(KrKl>30 mL/dk). 75 yaş üstü doz ayarlanması önerilir. ³

Dabigatran doz ayarlanması gereken durumlar:

Kronik böbrek yetmezliği, P-glikoprotein inhibitörleri veya indükleyicileri kullanımında, hasta vücut kitle indeksine göre doz ayarlanması yapılır.

Dabigatran alan hastalarda pıhtılaşma sürelerinin rutin laboratuvar izlemesi gerekli değildir, ilaç seviyeleri için terapötik bir aralık belirlenmemiştir. ^{4,5}

APIKSABAN

Genel olarak sabit doz ile ve monitörizasyona gerek olmadan kullanılır. Doz ayarlanması klinik uygulamanın nedeni, hasta yaşı, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarına göre yapılmaktadır.

Cerrahi hastalarda VTE önlenmesi: 2,5 mg günde iki doz şeklinde uygulanır. Cerrahinin büyüklüğüne göre uygulama 12-35 gün arasında değişebilir.

Tedavi ve ikincil koruma: 7 gün boyunca 10 mg günde iki kez. Sonrasında 5 mg günde iki kez şeklinde tedaviye devam edilir. Tedavinin devamı ideal olarak 3-6 ay sürer. Tedavi sonrasında ikincil koruma hedefleniyorsa 2,5 mg günde iki kez olacak şekilde ilaç kullanımı devam edilir. ⁶

Atrialfibrilasyonda İnme profilaksisi: Günde iki kez 5 mg kullanılır. (KrKl>50 mL/dk) veya şu durumlardan 2 tanesi olduğunda günde iki kez 2,5 mg(yaş≥80,vücut ağırlığı≤60 kg, kreatinin≥1,5 mg/dL)önerilir.

Apiksaban alan hastalarda pıhtılaşma sürelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir çünkü ilaç seviyeleri belirli bir doz için nispeten tahmin edilebilir ve belirlenmiş bir terapötik aralık yoktur.

EDOKSABAN

Genel olarak sabit doz ile monitörizasyona gerek olmadan kullanılır. Emilimi yemeklerden bağımsızdır. VTE nedeniyle tedavi edilen hastalarda 5-10 gün parenteralantikoagülasyon sonrasında kullanılır. Tedavide 30 veya 60 mg günde tek doz önerilir. ^{7,8}

Vücut ağırlığı ≤ 60 kg, KırKl 15-50 mL/dk hastalarda 30 mg günde tek doz önerilmektedir.

Edoksaban alan hastalar için pıhtılaşma sürelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir çünkü ilaç seviyeleri belirli bir doz için kısmen tahmin edilebilir. Belirlenmiş bir terapötik aralık yoktur.⁹

RİVAROKSABAN

Genel olarak sabit dozda monitörizasyona gerek olmadan kullanılır. 15 ve 20 mg olan tabletlerin yemek ile birlikte alınması önerilmektedir. Doz ayarlaması hastanın klinik durumuna ve böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmaktadır.

Cerrahi hastalarda VTE önlenmesi: 10 mg günde tek doz. Koruma süresi 12-35 gün arasında yapılacak cerrahi prosedürün tipine göre değişiklik gösterir.

Tedavi ve ikincil koruma: Tedavide 21 gün 15 mg günde iki doz, sonrasında 20 mg günde tek doz olarak devam edilir. Tedavi süresi tam tedavi dozu ile 3-6 ay devam edilir. Tedavi sonrası ikincil korumada günde tek doz 10 mg ile seçilmiş hastalarda devam edilir. Bunun yanı sıra VTE riski 6 ay tedavi sonrasında yüksek olan (iki veya daha fazla VTE gelişen hastalarda) günde tek doz 20 mg kullanılmalıdır.

Atrialfibrilasyonda inme profilaksisi: KırKl > 50 mL/dk ise günde tek doz 20 mg yemeklerle birlikte alınması önerilmektedir. KırKl ≤ 50 mL/dk olan hastalarda 15 mg günde tek doz önerilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkta ikincil koruma amaçlı: 2,5 mg günde iki kez asetil salisilik asit ile kombine kullanılması önerilmektedir.

Rivaroksaban alan hastalar için pıhtılaşma sürelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir çünkü ilaç seviyeleri belirli bir doz için kısmen tahmin edilebilir. Belirlenmiş bir terapötik aralık yoktur.^{10,11}

Tablo-1: Akut venöztrombo embolideYOAK tedavi başlangıç ve idame tedavi dozları.

ANTİKOAGÜLAN	AKUT DÖNEM	TEDAVİ DEVAMI	DOZ KISITLAMASI
Dabigatran	5-10 gün Heparin/DMAH	150 mg 2×1	2×110 mg (KrKl 30-50 mL/dk)
Apiksaban	1 hafta 10 mg 2×1	5 mg 2×1	
Edoksaban	5-10 gün Heparin/DMAH	60 mg 1×1	1×30 mg: vücutağırlığı ≤60 kg, KrKl 15-50 mL/dk,
Rivaroksaban	3 hafta 15 mg 2×1	20 mg 1×1	1×15 mg (kanama riski tekrarlama riskinden yüksek ise)

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, KrKl: KreatininKlirensi

KAYNAKLAR

- 1- Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021.
- 2- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, “et al”. Dabigatranetexilate--a novel, reversible, oral directthrombininhibitor: interpretation of coagulationassaysandreversal of anticoagulantactivity. *ThrombHaemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20352166.
- 3- Mannucci PM. Thromboprophylaxis in theoldestoldwithatrialfibrillation: betweenScyllaandCharybdis. *Eur J InternMed.* 2013 Jun;24(4):285-7. doi: 10.1016/j.ejim.2013.02.001. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23499350.
- 4- Rao RB. Regardingtheeffect of dabigatranplasmaconcentrations. *J AmCollCardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2885. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.610. Epub 2014 May 7. PMID: 24814491.
- 5- Chan N, Sager PT, Lawrence J, “et al”. Is there a role forpharmacokinetic/pharmacodynamic-guideddosingfornovel oral anticoagulants? *AmHeart J.* 2018 May;199:59-67. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.002. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29754667.
- 6- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, “et al”. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixabanforextendedtreatment of venousthromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216615.
- 7- Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral directfactorxainhibitor. *Drugs.* 2011 Aug 20;71(12):1503-26. doi: 10.2165/11595540-000000000-00000. PMID: 21861537.
- 8- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, “et al”. Edoxabanversuswarfarinforthetreatment of symptomaticvenousthromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):390. PMID: 23991658.
- 9- Powell JR. Arenew oral anticoagulantdosingrecommendations optimal forallpatients? *JAMA.* 2015 Mar 10;313(10):1013-4. doi: 10.1001/jama.2015.59. PMID: 25756434.
- 10- Chan N, Sager PT, Lawrence J, “et al”. Is there a role forpharmacokinetic/pharmacodynamic-guideddosingfornovel oral anticoagulants? *AmHeart J.* 2018 May;199:59-67. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.002. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29754667.

D- ANTİKOAGULANLAR ARASI DEĞİŞİM UYGULAMALARI

D) ANTİKOAGÜLANLAR ARASI DEĞİŞİM UYGULAMALARI

Op. Dr. Ekin Can ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Farklı klinik senaryolar gereğince yakın takip gerektiren tedavilerin ihtiyaç doğrultusunda düzenlenmesi sık rastlanan bir durumdur. Hayati önemi olan ve riskli ilaç gruplarından sayılabilecek antikoagülan tedavilerin kullanım süreçlerinde de benzer durumlar sıklıkla yaşanabilmektedir. Antikoagülan ajanlar söz konusu olduğunda klinisyenler temel olarak iki klinik durumda tedavi değişimi sürecini yönetmek durumunda kalmaktadır. Bu klinik durumlardan ilki yeni gelişen komorbid durumlar, ilaç etkinliğinin sağlanamaması, monitorizasyon güçlüğü, hasta tercihi, hastane yatışı, trombotik komplikasyonlar, hemorajik komplikasyonlar, ilaç-ilac etkileşimleri ve maliyet problemleri sonucu gelişen zorunluluklarla ilişkili tedavi değişimi gereksinimidir. İkincisi ise girişimsel müdahalelerden önce ve sonra yaşanan antikoagülan tedavi değişimi gereksinimidir.^{1,2}

Yıllardır güvenle ve etkili bir şekilde kullanılmakta olan ajanlarla, ideal antikoagülan arayışı sonucu geliştirilen, güvenilirliği kanıtlanmış ancak yeni nesil sayılan antikoagülan tedaviler arasındaki değişim dikkat edilmesi gereken akademik ve klinik bir konudur. Mevcut bilimsel literatürde antikoagülan tedaviler arası değişimi kapsayıcı bir biçimde yönlendirebilecek uygun ve güvenilir prospektif veriler bulunmamaktadır. Konuyla ilgili güncel bilimsel öneriler, yıllardır çalışılmakta olan ve deneyimlenmiş “Heparinler ile Vitamin K Antagonistleri (VKA) grubu ajanlar” arası değişim stratejileriyle, yeni nesil ilaçların farmakokinetik özellikleri dikkate alınarak oluşturulmaktadır.²

Kullanım halinde olan bütün antikoagülan ilaçların değişim uygulamalarına ilişkin daha kompleks stratejiler çeşitli yayın ve kılavuzlarda derlenmiştir.¹⁻³ Sadece sık kullanılan antikoagülan ajanların değişimlerinin özetlenmesi ve algoritma haline getirilmesi, birinci basamak sağlık hizmetlerinde antikoagülan tedavilerin değişimi konusuna daha uygun olacaktır. Bu çerçevede ele alınacak temel ilaç gruplarını Heparinler, VKA’lar ve Direkt etkili Oral Antikoagülanlar’lar (DOAK)

oluşturmaktadır. Üç ilaç grubunun birbirleri arasında gerçekleşebilecek değişimi, mevcut literatür bilgisi ve isimlendirme gereği şu şekilde listelenebilmektedir.

- 1) Heparinler'denVKA'lara
- 2) Heparinler'denDOAK'lara
- 3) VKA'lardanHeparinler'e
- 4) VKA'lardanDOAK'lara
- 5) DOAK'lardanVKA'lara
- 6) DOAK'lardanDOAK'lara
- 7) DOAK'lardanHeparinler'e

Belirtilen bütün değişim senaryolarında, ilişkili ilaçların farmakokinetik profilleri (örneğin yarılanma ömrü, emilim hızı vb.), farmakodinamik profilleri (örneğin VKA'lar için INR ve Heparin için aPTTmonitorizasyonu vb.) ve renal fonksiyonlar başta olmak üzere hasta özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.¹

Anfraksiyoneheparin (Standart Heparin - SH) ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) “Heparinler” grubunu oluşturmaktadır. Sınırlı klinik durumlarda kullanımı devam eden, uygulama ve takip süreçlerinde hastane yatışı gerektiren SH birinci basamak sağlık kuruluşlarında kullanılamamaktadır.⁴ Devam eden bölümlerde “Heparin'ler” grubuna ilişkin öneriler DMAH grubu ajanları ifade etmektedir. Benzer şekilde bölümün devamında grubun tüm dünyada en yaygın kullanılan üyesi olarak Varfarin, Kumarinler ve İndandion türevlerinin oluşturduğu vitamin K antagonistlerini temsil edecek şekilde kullanılacaktır.⁵

1) Heparinler'den Vitamin K Antagonistlerine değişim

“En az beş gün veya ardışık en az iki gün INR değeri terapötik aralıkta olana kadar DMAH tedavi uygun Varfarin dozu ile eş zamanlı devam etmelidir.”⁶

Antikoagülan tedavinin parenteralantikoagülanlardanVarfarin'e değiştirilmesi literatürde yaygın şekilde “köprüleme tedavi” olarak isimlendirilmiştir. Her ne kadar “köprüleme” kavramı diğer oral antikoagülan tedaviler arası değişim için kullanılsa da bu isimlendirmenin parenteral tedavilerden Varfarin'e değişimi ifade edecek şekilde kullanımının uygun olduğu çeşitli yazarlar tarafından vurgulanmıştır.²

Bu antikoagülan tedavi değişim önerisinin; intravenöz SH, tüm DMAH'lar, subkütanfondaparinux ve intravenöz direkt trombin inhibitörlerinden Varfarin'e değişim için kullanılması uygundur.²

2) Heparinler'den Direkt Oral Antikoagülanlara değişim

“DMAH tedavi sonlandırılmalı ve planlanmış bir sonraki antikoagülan tedavi dozunda DMAH yerine DOAK tedavi başlanmalıdır.”^{2,3}

Bu tedavi önerisi DMAH'lardan DOAK ajanlara antikoagülan değişiminin temel ilkesini ifade etmekle birlikte farklı kaynaklarda DOAK grubuna mensup her bir ajanla ilgili detay öneriler bulunmaktadır.

Genel tedavi değişim önerisine ek olarak; dabigatran ve rivaroksabanın planlanmış bir sonraki parenteral tedavi dozundan 0 – 2 saat önce verilmesi önerilmektedir. Bu öneri her iki antikoagülan ilacın üretici firma tarafından yayınlanan “ürün karakteristikleri özeti”nde yer almaktadır.³

Akut venöztromboemboli tedavisine edoksaban ve dabigatran ile başlarken DOAK tedavisinden 5 – 10 gün önce subkütanantikoagülan verilmesi farklı klinik araştırma protokollerinde belirtilmiştir.^{7,8}Bu öneri farmakolojik açıklamalardan ziyade, klinik araştırmalara konu olan ajanların varfarin ile karşılaştırılmasının metodolojik gereksinimlerine dayanmaktadır.

3) Vitamin K Antagonistlerinden Heparinlere değişim

“Varfarin tedavisi sonlandırıldıktan 36 saat sonra DMAH tedavi başlanmalıdır.”²

Bu öneri varfarininfarmakokinetik özellikleri gözetilerek, düzenli INR takibinin yapılamayacağı durumlar için uygundur.⁵ Düzenli INR takibinin mümkün olduğu durumlarda, antikoagülan değişim stratejisi “INR değeri 2'nin altına inince parenteralantikoagülan tedavi başlanabilir” ifadesine göre şekillendirilebilmektedir.²

4) Vitamin K Antagonistlerinden Direkt Oral Antikoagülanlara değişim

“Varfarin tedavisi sonlandırıldıktan sonra INR 2 değerinin altına veya terapötik aralığın alt sınırına inince DOAK tedavi başlanmalıdır.”¹

VKA’lardanDOAK’lara değişimin organize edilmesinde INR takibi büyük önem taşımaktadır. DOAK tedaviye başlamadan önce INR ölçümü yapılması antikoagölan değişiminin sonraki süreçte daha tutarlı şekilde gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır.¹ Farklı INR değerlerine karşılık antikoagölan tedavi değişimi için yapılması gerekenler Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo-1:VKA’lardanDOAK’lara tedavi değişimi için INR değerlendirme ve takip önerileri

INR değeri	Takip – tedavi önerisi
≤ 2	DOAK tedavi hemen başlanabilir.
2 – 2,5	DOAK tedavi hemen veya ertesi gün başlanabilir.
2,5 - 3	1-3 gün sonra INR tekrarı ile yeniden değerlendirme yapılmalıdır.
≥ 3	3-5 gün sonra INR tekrarı ile yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

Avrupa kaynaklı kılavuzlara göre DOAK tedavi başlanması için gereken INR alt değeri rivaroksaban için 3, edoksaban için 2,5, apiksaban ve dabigatran için 2 olarak kabul edilmektedir.⁹

Varfarin’den DOAK grubu ilaçlara değişim sürecinde, Rosendaal yöntemi ile hesaplanabilen terapötik aralık süresi düşük olan (tutarlı terapötik değer sağlanmasında güçlük olan) non-valvüleriatriyalfibrillasyon hastalarında DOAK tedaviye uyum ve bağlılığın az olabileceği ve bunun sonucunda İskemik komplikasyonların yaşanabileceği paylaşılmıştır.¹⁰Bu literatür bilgisi, hastalara tedavi takibinin önemi konusunda yeterli açıklamaların yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

5) **Direkt Oral Antikoagölanlardan Vitamin K Antagonistlerine değişim**

“DOAK tedavi kesildikten sonra Varfarinparenteralantikoagölan ile birlikte başlanmalı, INR 2 değerinin üzerine çıktığında parenteralantikoagölan tedavi sonlandırılmalıdır.”²

Genel ilaç değişim stratejisini kapsayan bu öneri tüm DOAK grubunun tüm ajanları için kullanılabilecek bir özet niteliğindedir. DOAK grubu farklı ajanlara özgü dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda özet olarak paylaşılmıştır.

Dabigatran: İlaç ekskresyonunun %80 oranında renal yolla olması sebebiyle VKA’ya değişim durumunda kreatininklirensi (CrCl) değerine göre düzenleme yapılmalıdır.¹¹

CrCl $\geq$ 50 ml/dk ise dabigatran sonlandırılmadan 3 gün önce varfarin başlanmalıdır.

CrCl 30 - 50 ml/dk ise dabigatran sonlandırılmadan 2 gün önce varfarin başlanmalıdır.

CrCl 15 - 30 ml/dk ise dabigatran sonlandırılmadan 1 gün önce varfarin başlanmalıdır.

Edoksaban: Günlük edoksaban dozu yarıya indirilerek eş zamanlı olarak varfarin başlanmalıdır. En azından haftada 1 yapılan seri ölçümlerde INR değeri $\geq$ 2 oluncaya kadar azaltılmış edoksaban dozu sürdürülmelidir.

Genel klinik uygulamada varfarinden DOAK grubu ajanlara ilaç değişimi gözlenirken, değişim gerçekleştirilen hastaların %5'inin varfarine tekrar döndüğü ve bu değişimin %61 oranda 6 ay içinde gerçekleştiği bildirilmiştir. Tekrar varfarin tedavisine geçilmesinin en sık sebeplerinin ilaç yan etkileri ve tedavi altında yaşanan tromboembolik olaylar olduğu belirtilmiştir.¹²

6) Direkt Oral Antikoagülanlardan Direkt Oral Antikoagülanlara değişim

DOAK'lar arası değişim alt başlığında incelenebilecek 12 farklı senaryonun genel bir öneri altında yönetilebilmesi mümkündür. Genel literatür kanısı bu durumu antikoagülasyonda devrim sayılan DOAK grubu ilaçların farmakokinetik / farmakodinamik özelliklerine ve dolayısıyla kolay yönetilebilir olmalarına atfetmektedir.

“Kullanılmakta olan DOAK ajanı sonlandırılmalı, yeni başlanacak olan DOAK bir önceki tedavinin sıradaki dozunda başlanmalıdır.”^{1,2,11}

2009 ile 2016 yılları arasında DOAK'lar arası değişiminin analiz edildiği 5 adet üst düzey çalışmanın incelendiği bir meta-analiz sonucunda, apiksabanın rivaroksaban ve dabigatrana kıyasla daha az değişikliği gerektirdiği bildirilmiştir. İlaç değişimi ile ilgili risklerin apiksaban tercih edilerek düşürülebileceği vurgulanmıştır.¹³ Apiksabanın belirtilen özelliği, yeni DOAK seçiminde organ fonksiyonları, ilaca ulaşabilirlik vb. kriterlere alternatif olarak değerlendirilebilir.¹⁴

7) Direkt Oral Antikoagülanlardan Heparinlere değişim

“DOAK tedavi sonlandırılmalı ve planlanmış bir sonraki antikoagülan tedavi dozunda DOAK yerine DMAH tedavi başlanmalıdır.”²

DOAK tedavinin sonlandırılmasına ilişkin bu genel öneri dabigatranın daha önce de belirtilen farmakokinetik özelliğinden ötürü bir istisna içermektedir. CrCl $\geq$ 30 ml/dk ise son dabigatran dozundan 12 saat, CrCl < 30 ml/dk ise son dabigatran dozundan 24 saat sonra DMAH tedavi başlanmalıdır.¹¹

Girişimsel işlem öncesi antikoagülan yönetimi: Antikoagülan değişimi en sık peri-prosedürel dönemde meydana gelmektedir. Elektif girişimsel müdahale durumlarında bütün antikoagülan ajanların yönetimi için öncelikle kanama – tromboemboli risk değerlendirmesi yapılmalıdır. (Tablo:2)¹

Tablo-2: Girişimsel işlemlerin peri-prosedürel kanama riski

Peri-prosedürel Kanama Riski		
Düşük	Orta	Yüksek
Minör dentalpros.	SVT ablasyon	Kardiyovasküler / Torasik cerrahi
Minör dermatolojik pros.	ICD implantasyon	İntraabdominal / Pelvik cerrahi
Oftalmolojik pros.	Biyopsi yapılan endoskopik pros.	Majör ortopedik cerrahi
Biyopsi yapılmayan endoskopik pros.	Prostat biyopsi	Nöroşirurjik cerrahi
	Radial arterden kardiyak kateterizasyon	Femoral arterden kardiyak kateterizasyon

SVT, supra-ventriküler taşikardi; ICD, implante edilebilir kardiyoversiyon – defibrillasyon cihazı.

Kanama riski belirlenmesine benzer şekilde, atriyalfibrilasyonda inme riski değerlendirmesi CHA₂DS₂ –VASc skorlamasına göre yapılabilmektedir.¹¹

Düşük kanama riskine sahip girişimsel müdahalelerden önce oral antikoagülan tedavilerin kesilmesi gerekmemektedir.^{3,11}

Varfarin kullanan hastalarda orta ve yüksek riskli elektif girişimsel müdahalelerden önce venöztromboemboli, atriyalfibrilasyon ve mekanik kalp kapağı protezi varlığında DMAH ile köprüleme gerekmektedir. Bu hasta gruplarında INR < 2 değerinde ise girişimsel müdahaleden 5 gün önce köprüleme tedavisi başlanmalıdır. Aynı şekilde INR değeri 2 – 2,9 ise işlemten 4 gün, 3

– 3,9 ise 3 gün, ≥ 4 ise 2 gün önce köprüleme tedavisi başlanmalıdır. İşlem günü INR değeri kontrol edilmeli, eğer INR 1,5 değerinin altında ise girişimsel müdahale gerçekleştirilmelidir. Aksi halde INR $< 1,5$ olana kadar 24 saatte bir INR değerlendirmesi yapılmalıdır. İşlem sonrası 1. günde, hemostaz sağlanmasının ardından, DMAH köprüleme eşliğinde hastanın eski varfarin düzeni sağlanmalıdır. İşlem sonrası 2. Günde INR düzeyi değerlendirilmelidir.³

DOAK ajanların hızlı yarılanma ve etki süreleri olması sebebiyle çoğunlukla elektif girişimsel işlemlerden önce köprüleme gerekmemektedir. Bu açıdan en yüksek öneme sahip konu kullanılmakta olan ilacın işlemde ne kadar zaman önce kesilmesi gerektiğidir. Apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban tedaviler, renal fonksiyon değerlendirmesi yapılmaksızın orta kanama riskli işlemlerden 24, yüksek kanama riskli işlemlerden 48 saat önce sonlandırılmalıdır. Dabigatran tedavisi ise CrCl değerlendirmesi yapılarak sonlandırılmalıdır. (Tablo:3) Yüksek kanama riski olan işlemlerden önce her bir DOAK ajana spesifik kantitatif laboratuvar testi ile monitorizasyon yapılabileceği akılda bulundurulmalıdır.¹ Venöztromboemboli, atriyal fibrillasyon ve mekanik kalp kapağı protezi varlığında DMAH ile köprüleme gerekmektedir.^{3, 11}

Tablo-3: Dabigatran tedavisin CrCl göre elektif girişimsel işlemlerden önce sonlandırılma zamanları.

Orta kanama riskli girişimsel müdahaleler	
CrCl ≥ 80 ml/dk	İşlemden ≥ 24 saat önce
CrCl 50 - 79 ml/dk	İşlemden ≥ 36 saat önce
CrCl 30 - 49 ml/dk	İşlemden ≥ 48 saat önce
CrCl 15 - 29 ml/dk	Tedavi sonlandırma endikasyonu yok
CrCl ≤ 15 ml/dk	İlaç etkinliğini göstermek için laboratuvar ölçümü yapılmalıdır
Yüksek kanama riskli girişimsel müdahaleler	
CrCl ≥ 80 ml/dk	İşlemden ≥ 48 saat önce
CrCl 50 - 79 ml/dk	İşlemden ≥ 72 saat önce
CrCl 30 - 49 ml/dk	İşlemden ≥ 96 saat önce
CrCl 15 - 29 ml/dk	Tedavi sonlandırma endikasyonu yok
CrCl ≤ 15 ml/dk	İlaç etkinliğini göstermek için laboratuvar ölçümü yapılmalıdır

Acil ve öncelikli girişimsel müdahalelerden önce tüm antikoagölan tedaviler sonlandırılmalıdır.³ Kullanılmakta olan antikoagölan ajanların işlem öncesi yönetimi müdahalenin yapılacağı sağıık kurumu inisiyatifinde gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chen A, Stecker E, Warden BA, Cardiology B-A. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Hear Assoc J Am Hear Assoc [Internet]. 2020;9:17559. Available from: <http://ahajournals.org>
2. Lau JF, Barnes GD, Streiff MB. Anticoagulation Therapy. In: Lau JF, Barnes GD, Streiff MB, editors. Anticoagulation Therapy [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1–452. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-73709-6>
3. Bowden J, Mainwaring J, Visram SM, Fleck S, Mainwaring J, Mainwaring J, et al. National Health System, University Hospitals Dorset, Anticoagulation Guidelines, version 12. September 2020, p. 1 - 59.
4. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. Circulation [Internet]. 2001 Jun 19 [cited 2022 Sep 18];103(24):2994–3018. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.103.24.2994>
5. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. Circulation. 1994;89(3):1469–80.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral 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.):e44S-e88S.
7. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2022 Sep 18];369(15):1406–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306638>
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism A bs tr ac t.
9. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2018 Apr 21 [cited 2022 Sep 18];39(16):1330–93. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>

10. Toorop MMA, Chen Q, Kruip MJHA, van der Meer FJM, Nierman MC, Faber L, et al. Switching from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients: Does low time in therapeutic range affect persistence? *J Thromb Haemost*. 2022 Feb 1;20(2):339–52.
11. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting. *Circulation*. 2017;135(10):e604–33.
12. Bernaitis N, Badrick T, Davey AK, Crilly J, Anoopkumar-Dukie S. Warfarin control in patients transitioning to warfarin after non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) therapy. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2018;46(4):461–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1719-x>
13. Romoli M, Marchetti G, Bernardini F, Urbinati S. Switching between direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug 1;52(2):560–6.
14. Baker Amol D Dhamane Jack Mardekian Oluwaseyi Dina Cristina Russ Lisa Rosenblatt Melissa Lingohr-Smith Brandy Menges Jay Lin Anagha Nadkarni CL. Comparison of Drug Switching and Discontinuation Rates in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated with Direct Oral Anticoagulants in the United States. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

**E- ANTİKOAGULAN KULLANAN HASTAYA YAKLAŞIM VE TAKİP SIKLIKLARI
(ALARM SEMPTOMLARI)**

E1) STANDART HEPARİN

Op. Dr. Farid GOJAYEV

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Heparin, çeşitli klinik endikasyonlarda yaklaşık 90 yıldır dünyada en yaygın kullanılan, en eski kan sulandırıcı ilaçtır. Standart heparin, literatürde genellikle parçalanmamış (anfraksiyone, unfractionated) heparin olarak adlandırılır. Heparinin direkt antikoagülan etkisi yoktur. İlk önce doğal bir trombininhibitörü olan AT III ile birleşerek kompleks oluşturur. Bu heparin-AT III kompleksi, faktör Xa ve diğer serin proteazlarla (faktör IXa, FXIa, FXIIa) birleşerek dolaylı yolla trombin'i (faktör IIa)inhibe eder. Bu yolla etki yaptığından indirekttrombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak kardiyovasküler, serebrovasküler ve akciğer hastalıklarında yaygın olarak kullanılır.¹ Bu bölüm, birinci basamak Aile Sağlık Merkezlerinde(ASM) standart heparin kullanan hastaya yaklaşım, dikkatli olunması gereken durumlar ve takip sıklıkları için kanıt desteği sağlamak üzere hazırlanmıştır.

Uygun terapötik aralık

Heparin izlenimi aktive parsiyeltromboplastin zamanı (aPTT) ve ACT (etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı) vasıtasıyla yapılır.Terapötik aralık, hastanın tedavi öncesi değerinin^{1,2} katına karşılık gelir. Bu orana karşılık gelen terapötik aralık 45-80 saniye'dir.^{1,2} Yüksek risk altındaki hastalarda daha yüksek değiştirilmiş bir hedef aralık belirlenebilir.Heparinin vücuttan atılımı retiküloendotelial sistem üzerindedir. Evre 5 kronik böbrek hastalıkları (GFH 15 ml/dak altında) olan popülasyonda %30 doz azlatılması önerilir.¹

Heparin nasıl izlenmelidir?

Heparin uygulama sonrası monitorizasyonda, 6 saatte bir aPTT kontrolü önerilir. Tedavi dozu belirlenince bu aralık uzatılabilir.aPTT testleri arasındaki maksimum aralık 24 saati geçmemelidir.³aPTT bazı klinik durumlarda hatalı sonuçlanabilir. Buna alternatif başka birtest anti -Xa tahlilidir. Anti-Xa testi için kan tahlilinde terapötik aralık 0,3 – 0,7 birim/ml'dir. Anti-Xa konsantrasyonu bu aralığın altındaysa heparin dozunun artırılması gerekmektedir. Hasta aşırı doz

heparin almışsa veya ilacı vücudundan yeterli kadar atamamışsa anti-Xa konsantrasyonu yüksek sonuçlara bilir. Bu durum kanama riskini arttırır. Hiç heparin kullanmamış bir hastada anti-Xa değeri sıfıra yakındır. Bu tetkik standardize edilmesi zor ve çok önerilmeyen bir teknik olduğu için rutin kullanılmıyor.⁴aPTT testinin yararsız olduğu düşünülen bazı özel durumlarda tercih edilebilir. Anti-XaaPTT'den daha pahalıdır hem az bulunur hem de klinisyenler tarafından daha az bilinir.

Heparin direnci

1. Heparin direnci, yüksek dozlarda heparin gerektiren hastaları tanımlayan terimdir. Heparin direncine antitrombin eksikliği, artan heparinklirensi veya akut faz reaktanlarının(bağlayıcı proteinler) artması sonucu neden olabilir. Bu tür hastalarda heparin-antitrombin kompleksinin oluşumunda bir azalma vardır. Dolayısıyla terapötikaPTT'ye ulaşmak için daha yüksek heparin dozlarına ihtiyaç duyulur. Heparin direnci, 35.000 ünite/gün'ü aşan günlük doz olarak tanımlanır (5). Ağırlığa dayalı bir direnç tanımı (birim/kg/saat) tanımlamak için daha uygun olabilir ancak bununla ilgili literatürde fikir birliğine rastlanmamıştır. *Heparin direncinden şüphelenildiğinde eşit zamanda aPTT ve anti-Xa seviyesi çalışıla bilir. aPTTterapötik doz altında ise ve anti-Xa seviyesi terapötik ise, heparin dozunun ayarlanması gerekmez ve anti-Xa seviyesi kullanılarak hiç ara vermeden izleme yapılmalıdır. Heparin doz artışlarına rağmen hem aPTT hem de anti-Xa seviyesi düşük kalırsa, o zaman gerçek heparin direnci mevcut olabilir.*¹

Heparinle uyarılmış trombositopeni (HUT). Nasıl yönetilmelidir?

HUT, heparinin tetiklediği bir immün yanıt sonucu, trombositlerinIgG antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur. Hayatı tehdit eden tromboza neden olabilen bir yan etkidir. Trombosit sayısında ani bir düşüş varsa (örn. %50) HUT düşünülebilir.¹Trombositopeninin en yaygın zamanı, heparinmaruziyetinden en az 4 gün sonra oluşur. İnsidansı %1-6'dır .⁶ HUT varlığından şüphelenildiği zaman, onu değerlendirmek için 4 T skoru (zamanlama, trombositopeni, tromboz, diğer) hesaplanmalıdır. Orta ila yüksek 4 T skoru⁴⁻⁸ olanlarında serolojik testler yapılmalı, tüm heparin tedavisi kesilmeli ve alternatif antikoagülan tedavi başlatılmalıdır (tablo 1)⁷ Tanı trombositleri aktive eden IgG antikorlarının varlığı ile doğrulanırsa hastanın sağlık kayıtlarındaki listesine HUT, alerji listesine heparin eklenmeli ve hasta heparinden kaçınması konusunda

eğitilmelidir. HUT ile ilişkili trombozu olan hastalar için 3-6 aylık bir süre boyunca alternatif antikoagülasyon tedavi gereklidir. Direkt trombin inhibitörü ya da faktör Xa inhibitörü ile tedaviye devam edilmesi uygun olur. Varfarin tür antikoagülan trombosit sayısı düzelene kadar başlatılmamalıdır.

Tablo-1.Heparinle uyarılmış trombositopeni için 4T puanlama sistemi

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50 düşüş veya en düşük değer 20-100x10 ⁹ /l arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değer 10-19x10 ⁹ /l arasında	Trombosit sayısında <%30'den düşüş veya en düşük değer
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

Hastalar puanlarına göre üç farklı olasılık alt grubuna ayrılır:

A. Düşük risk grubu 0-3 arasında bir puana sahiptir ve antikor aracılı HUT geliştirme olasılığı düşüktür (<%5).

B. 4-5 puanlık orta risk grubu.

C. 4T skoru 6-8 olan hastalar yüksek risk grubundadır.

C grubunda HUT gelişme riski %80'i aşmaktadır. Puanlarına göre HUT için orta veya yüksek riskli (≥ 4) olarak sınıflandırılan hastalarda heparin kesilmeli ve alternatif antikoagülan ilaçlara başlanılmalıdır. HUT antikorlarının düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) için yüksek afinitesi vardır ve bu nedenle DMAH bu hastalar için mevcut terapötik seçeneklerden hariç tutulmalıdır (8).Antikoagülasyonun klinik nedenlerle kesilmesi gerekiyorsa, heparininfüzyonunun sonlandırılması genellikle yeterli olacaktır. Ani bir etki gerekiyorsa, protamin sülfat verilmesi gerekecektir. Protamin sülfat antidot olarak, pozitif yükü sayesinde heparini nötralize eder. İntravenöz uygulamayı takiben 5 dakika içinde nötralizasyon gerçekleşir. Protamin sülfat genellikle 10 mg/ml konsantrasyonda 5 mg/dk'yı geçmeyecek bir hızda uygulanır. Çok hızlı uygulanırsa, kardiyovasküler kollaps yani hipotansiyon, bradikardi ve solunum toksisitesi gibi yan etkilere neden olabilir. Protamin sülfat uygulamasından 15 dakika sonra ACT veya aPTT için kan değeri bakılır. Alınan heparin miktarına bakılmaksızın maksimum protamin sülfat dozu, kardiyopulmoner baypas sonrası heparin'in tersine çevrilmesi dışında 50 mg'dır. Protamin sülfat dozu, **önceki 2 saat içinde** alınan heparin miktarına göre tablo 2'de gösterilmiş şekilde belirlenir.⁹

Tablo-2:Heparin'in tersine çevrilmesi için protamin dozu

Son heparin dozundan bu yana geçen süre	Alınan 100 ünite heparin başına protamin dozu (mg)
<30 dakika	1 mg
30-60 dk	0.5-0.75 mg
60-120 dk	0,375-0,5 mg
>120 dakika	0.25-0.375 mg

Diğer yan etkiler

Heparinle iyi klinik sonuçlar elde edilmesine rağmen, birçok sistemik yan etkileri, örneğin kanama, aminotransferaz enzim yüksekliği, kemik metabolizması üzerindeki olumsuzluk ve alerjik reaksiyonlar endişe vericidir. Heparin enjeksiyonları ayrıca deri altı kanama veya sertleşme gibi lokal reaksiyonlar da gösterebilir. Enjeksiyon süresinin deri altı kanamayı ve lokal ağrıyı etkileyen önemli bir faktör olduğuna inanılıyor. Bu sürenin 30 saniyeye çıkarılması deri altı kanamayı azaltabilir. Ayrıca enjeksiyondan sonraki baskı süresinin de deri altı kanama oluşumunu etkileyebileceğine dikkat çekmek gerekir.¹¹

Kontrendikasyonlar

Heparin tedavisi sırasında aspirin ve diğer anti-trombosit ilaçlardan kaçınmak faydalıdır. Aşağıda belirtilmiş bulguları ve öyküsü olan insanlarda heparin tedavisinden kesinlikle kaçınılmalıdır.¹²

- Hastaya terapötik heparin takibi için rutin izleme testleri yapılamazsa;
- Dissemine intravasküler koagülasyon;
- Kontrol edilemeyen aktif kanama;
- İntrakraniyal kanama kuşkusu;
- Trombositopeni ($<100.000 \text{ mm}^3$);
- HUT öyküsü.

KAYNAKLAR

1. H.Tankut Akay, Adil Polat, Nevzat Erdil, Emrah Uğuz, Kürşat Bozkurt; Pıhtı 2021.
2. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. Bir "standart bakım" nomogramı ile karşılaştırıldığında ağırlığa dayalı heparindozlamanomogramı. Rasgele Kontrollü Bir Deneme. AnnInternMed. 1993 Kasım 1;119(9):874-81
3. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Fraksiyone Olmayan Heparin Tedavisinin Aktive Edilmiş Kısmi Tromboplastin Zamanının İzlenmesi: Sorunlar ve Öneriler. Semin TrombHemost. 2017 Nisan;43(3):253-260.
4. Rizk E, Wilson AD, Murillo MU, Putney DR. Vasküler Cerrahi Hastalarında Heparin Dozajı için AntifaktörXa ve Aktive ParsiyelTromboplastin Zaman İzlemesinin Karşılaştırılması: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma. Uyuşturucu Monitörü. 2018 Şubat;40(1):151-155
5. Durrani J, Malik F, Ali N, Jafri SIM. Heparin direnci olgusu olmak ya da olmamak. J CommunityHosp Stajyer MedPerspect. 2018 Haz 12;8(3):145-148
6. Hogan M, Berger JS. Heparin kaynaklı trombositopeni (HUT): İnsidans, tanı ve yönetimin gözden geçirilmesi. VaskMed. 2020 Nisan;25(2):160-173
7. Fathi M. Heparin kaynaklı trombositopeni (HUT): Tanımlama ve tedavi yolları. GlobCardiol Bilim Uygulaması. 30 Haz 2018;2018(2):15
8. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. İki klinik ortamda heparine bağlı trombositopeninin teşhisi için ön test klinik skorunun (4 Ts) değerlendirilmesi. J TrombHaemost. 2006 Nisan;4(4):759-65
9. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Antikoagülan Hastalarda Antikoagülasyonun Tersine Dönmesi ve Kanama Yönetimi. ClinApplTrombHemost. 2017 Tem;23(5):410-415

10. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Kronik böbrek hastalığı hastalarında antikoagülasyon-pratik yönler. Clin Böbrek J. 2014 Ekim;7(5):442-9
11. Sartori MT, Prandoni P. Antikoagülanlar kullanırken kanama komplikasyonları olayı nasıl etkin bir şekilde yönetilir. Uzman RevHematol. 2016 Ocak;9(1):37-50
12. Warnock LB, Huang D. Heparin. 2022 12 Tem. İçinde: StatPearls [İnternet]. Hazine Adası (FL): StatPearls Yayıncılık; 2022 Ocak
13. Applefield D, Krishnan S. Protamin. 2022 15 Mayıs. İçinde: StatPearls [İnternet]. Hazine Adası (FL): StatPearls Yayıncılık; 2022 Ocak
14. Zaybak A, Khorshid L. Deri altı heparin enjeksiyon süresinin morluk ve ağrı üzerine etkisi üzerine bir araştırma. J ClinNurs. 2008 Şubat;17(3):378-85

E2) DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Prof. Dr. Tolga DEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ne için kullanılır?

Venöztromboembolizm (VTE), küresel morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), diğer antikoagülanlara kıyasla çeşitli etkinlik, güvenlik ve pratik avantajlara sahip olduklarından, genellikle bu sağlık sorununu tedavi etmek ve önlemek için yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasındadır. Olumlu farmakokinetik özellikleri ve genellikle rutin laboratuvar izleme ihtiyaçlarının olmaması, DMAH'lerin, tromboembolik bozuklukların önlenmesinde ve yönetiminde sıklıkla tercih edilen parenteral ajanlar haline gelmesinin diğer sebepleridir.

DMAH'infraksiyone olmayan heparine (UFH) göre avantajları ve dezavantajları nelerdir?

DMAH, birkaç nedenden dolayı fraksiyone olmayan heparine (UFH) göre sıklıkla tercih edilir. İlk olarak, daha kolay emilir ve daha az endotel ve protein bağlanmasını içerir, bu da daha fazla biyoyararlanım ile sonuçlanır. İlave olarak UFH ile karşılaştırıldığında, DMAH'ler daha uzun yarı ömre (4 saat) ve daha öngörülebilir doz yanıtlarına sahiptir ve günde sadece bir veya iki uygulama yeterli olmaktadır. DMAH'nin dozaj ve antikoagülan yanıtı arasında UFH'ne göre daha iyi bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir, bu da sabit doz uygulamaya ve eğer varsa daha az sıklıkta izlemeye olanak tanır.¹DMAH'ler ayrıca UFH'lere kıyasla daha düşük heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) oluşturma insidansına sahiptir. Uzun süreli kullanımda genellikle enjeksiyon yerlerinde morarma ve yanma hissi ile ilişkili olmasına ve oral antikoagülanlara kıyasla genel olarak daha düşük hasta memnuniyetine neden olmasına rağmen, subkutan DMAH enjeksiyonları hem yatarak hem de hastalar tarafından kendi kendilerine uygulanabildiğinden ayaktan kullanım için uygundur. UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'in diğer dezavantajları arasında etkinin gecikmeli başlaması (intravenöz UFH bolusu durumunda anlık işlevselliğin aksine 30 dakikaya kadar) ve daha uzun yarı ömür bulunur. Bu durum acil nötralizasyonu zorlaştırır.

DMAH'ler nasıl etki gösterirler?

DMAH'ler, pıhtılaşma kaskadının son ortak yolunun inhibisyonu yoluyla etki gösteren antikoagülanlardır.² DMAH, daha büyük bir mukopolisakkarit olan heparinin küçük bir parçasıdır. UFH, benzer şekilde antitrombinIII'ü bağlayarak ve onu aktive ederek etisini gösterir. Heparin ayrıca trombin için bir bağlanma alanına da sahiptir, böylece trombininantitrombin III ve heparin ile etkileşime girebilmesi ve pıhtılaşmayı önleyebilmesi sağlanır. Heparin, faktör Xa ve trombininhibe edeceği için daha hızlı antikoagülan etki başlangıcına sahiptir, DMAH ise yalnızca Xainhibisyonu üzerinden etki eder.

Kaç çeşit DMAH preparatı vardır?

Enoxaparin (Lovenox®/Clexane®, Sanofi, Paris, France), dalteparin (Fragmin®, Pfizer, New York, NY, USA), tinzaparin (Innohep®, LEO Pharma, Ballerup, Denmark) andnadroparin (Fraxiparine®/Fraxodi®, AspenPharmacare, Durban, South Africa) dâhil olmak üzere dünya çapında ticari olarak temin edilebilen çok sayıda DMAH preparatı vardır.

Kimyasal ve farmakolojik olarak farklılık gösteren her bir DMAH preparatının, faktör Xa ve trombininhibisyonu oranları da aynı değildir. Bu durum, her ilacın klinik etkililiğinin ve güvenliğinin de değişiklik göstermesine neden olur. Enoksaparin, birçok hasta popülasyonunda güvenlik ve etkililiğe ilişkin klinik verilerin genişliği nedeniyle en geniş klinik endikasyon aralığına sahiptir. Bu nedenle, en yaygın olarak pazarlanan ve reçete edilen DMAH'dir.³

DMAH kullanımı sırasında ne gibi yan etkiler görülebilir?

Tüm diğer antikoagülanlarda olduğu gibi DMAH'lerin de ana riski kanamadır. DMAH ile ilişkili kanamanın tedavisi, ilacın durdurulmasını ve gerektiğinde heparin ile güçlü bir bağ oluşturarak inaktif bir komplekse dönüşen, protamin sülfatın uygulanmasını içerir. Protamin, DMAH'in etkilerinin hepsini olmasa da bazılarını tersine çevirir. Verilen protamin sülfat dozu, uygulanan DMAH dozuna ve uygulama zamanına bağlıdır. Diğer, daha az yaygın yan etkiler, heparine bağlı trombositopeni, osteoporoz, spontan kırıklar, hipoaldosteronizm ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içerir.⁴⁻⁷

DMAH tedavisine başlarken neler yapılmalıdır?

DMAH tedavisi öncesinde tüm hastaların kiloları ölçülmeli ve tedavi dozları kiloya göre ayarlanmalıdır. Daha sonra tam kan sayımı ve serum kreatinin düzeyini de içeren temel laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kreatininklirensinin hesaplanması da uygun olacaktır. Böbrek yetmezliği (kreatininklerensi <30 mL/dak) olan hastalarda enoxaparin (ve diğer DMAH'ler) için doz ayarlanması yapılmalıdır. Dördüncü günden 14. güne kadar veya DMAH tedavisi durdurulana kadar her 2-3 günde bir trombosit sayısını izlemeliyiz. Trombosit sayısının izlenmesi HIT gelişebilecek hastaları belirlemek için gereklidir. Hasta önceki 100 gün içinde UFH aldıysa, hızlı başlangıçlı HIT'den kaçınmak için DMAH tedavisine başladıktan sonraki 24 saat içinde ve ardından 4 ila 14 gün arasında 2-3 günde bir veya DMAH kesilene kadar trombosit sayısını izlemek gerekecektir. Hastanın trombosit sayısı başlangıç değerinin %50 altına veya 100.000 mm³'ün altına düşerse ya da DMAH kullanırken yeni tromboz veya cilt nekrozu gelişirse hastayı acil olarak bir üst basamak sağlık tesisine yönlendirmeniz gerekecektir.

DMAH kullanan hasta nasıl ve hangi sıklıkla takip edilmelidir?

DMAH tedavisini izlemek için altın standart, hastanın plazmasındaki anti-faktör Xa (anti-FXa) aktivitesini ölçmektir. DMAH tedavisi sırasında hastada, daha önce de bahsedildiği gibi, öncelikle sabit doz uygulama, daha uzun yarı ömür ve gelişmiş biyoyararlanım nedeniyle UFH'ye kıyasla genel olarak daha az sıklıkta takip gereksinimine ihtiyaç duyulur. DMAH, klinik olarak yetişkinlerin çoğunda öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik etkiler gösterir, bu nedenle antikoagülasyon etkileri için rutin anti-Xa izlemesi genellikle önerilmez.⁸ Bununla birlikte, belirli hasta popülasyonları için, özellikle optimal dozun daha az tahmin edilebilir olduğu durumlarda, güvenli ve etkili antikoagülasyon sağlamak için anti-Xa ile takip etmek gerekebilir. Bu hasta özellikleri arasında böbrek yetmezliği, aşırı vücut ağırlığı (≤ 40 kg veya ≥ 150 kg), hamilelik, uzun süreli tedavi ($\geq 7-10$ gün) ve ileri yaş yer alır. Ayrıca, bu seçilmiş hasta popülasyonları dışında enoksaparin alan hastaların çoğunda anti-Xa izleme kullanımını destekleyecek güçlü veriler yoktur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması anti-FXa seviyesine göre yapılır; özellikle anti-Xa bazlı enoksaparin dozunun azaltılmasının bu hastalarda kanama riskini azalttığı gösterilmiştir.⁹

DMAH takibinin gerekli olduğu hastalarda anti-FXa seviyeleri için ilk kan örneği tedavinin ilk dozundan 2 gün sonra yani ilaç kararlı durum konsantrasyonuna ulaştıktan sonra ve tahlilden önceki ilaç dozunun uygulanmasından tam 4 saat sonra alınmalıdır.¹⁰ Çok erken veya çok geç alınan numuneler, enoksaparin aktivitesini tahmin etmek için kullanılmamalıdır. Çünkü hatalı anti-Xa konsantrasyonları ile ilişkilendirildiklerinde, doğru bir antikoagölasyon derecesini yansıtmaması olasılıkları daha düşük olacaktır. Sonuç olarak, hatalı bir değeri baz alan klinisyen gereksiz yere DMAH dozunu ayarlayabilir ve bu durum hastada potansiyel olarak artmış tromboz veya kanama ile sonuçlanabilir.

Günümüzde DMAH'lerinterapötik dozları için hedef anti-FXa aralıkları, yapılan çalışmalarda nispeten iyi tanımlanmıştır.¹¹ Günde iki kez ve günde bir kez subkutanenoksaparin dozu için, sırasıyla 0.6-1.0 IU/mL ve 1.0-2.0 IU/mL arasında pik anti-FXa seviyeleri önerilmiştir. LMWH'ler arasındaki aralıkların, standartlaştırılmış bir hedef aralığı hedeflemek için yeterince benzer olabileceği öne sürülmüştür.¹² Tablo 1 de günümüzde en çok kullanılan DMAH preperatı olan enoksaparin ile yapılan tedavi için hazırlanan örnek DMAH dozlamamogramı yer almaktadır.

Sonuç olarak, DMAH'ler tromboembolik bozuklukların önlenmesi ve yönetiminde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar arasındadır. Böbrek yetmezliği, aşırı vücut ağırlığı (≤ 40 kg veya ≥ 150 kg), hamilelik veya ileri yaş gibi özel durumu olmayan diğer tüm hastalarda, profilaktik veya tedavi amacıyla kullanıldığında herhangi bir doz ayarlaması veya takip amaçlı tahlil yapılmasına gerek kalmadan güvenle kullanılabilirler. Yukarıda bahsedilen durumlara sahip hastalarda ise, anti-Xa düzeylerinin takibi ile uygulanması ve gereğinde tereddüt etmeden bir üst basamak sağlık tesisi ile temasa geçilmesi, gerek tedavinin başarısı gerekse hasta güvenliği açısından en uygun yaklaşım olacaktır.

Tablo-1:Enoksaparin Tedavi Dozları için Örnek DMAH DozlamaNomogramı

anti-Xa seviyesi (U/mL)	Sonraki Dozu Ertele	Doz Değişimi	Sonraki anti-Xa Ölçümü
<0,35	Hayır	%25 arttır	Sonraki dozdan 4 saat sonra
0,35-0,49	Hayır	%10 arttır	Sonraki dozdan 4 saat sonra
0,5-1,0	Hayır	Hayır	Ertesi gün, sonra 1 hafta içinde, daha sonra ayda 1
1,1-1,5	Hayır	%20 azalt	Sonraki dozdan önce
1,6-2,0	3 saat ertele	%30 azalt	Sonraki dozdan önce ve 4 saat sonra
>2,0	anti-Xa<0,5 U/mL olana kadar	%40 azalt	anti-Xa<0,5 U/mL olana kadar 12 saatte bir

KAYNAKLAR

1. Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002;325(7367):762-765.
2. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76-141.
3. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *P T*. 2010;35(2):95-105.
4. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018;94(1114):453-457.
5. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8):947-957.
6. Levesque H, Verdier S, Cailleux N, Elie-Legrand MC, Gancel A, Basuyau JP, et al. Low molecular weight heparins and hypoaldosteronism. *BMJ*. 1990;300(6737):1437-1438.
7. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate Type Hypersensitivity to Heparins: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):285-289.
8. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(12):1043-1057.
9. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(5):409-413.
10. Egan G, Ensom MH. Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(1):33-47.
11. Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(5):519-522.
12. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(9):799-807.

E3) K VİTAMİNİ ANTAGONİSTİ

Op. Dr. Mehmet ATAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bahçelievler Devlet Hastanesi

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en yaygın kullanılan ilaç “sodyum varfarin” dir. Karaciğerde K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. KVA’lar sadece pıhtılaşma faktörlerinin sentezini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan protein C ve protein S’yi de inhibe ettikleri için antikoagülan tedaviye doğrudan KVA’lar ile başlanmamalıdır. Standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile tedavi başlandıktan 24 saat sonra tedaviye eklenebilir. Trombüs yükü ve/veya kanama riski yüksek olgularda tedaviye başlangıç süresi daha geç olabilir.

Varfarin, gastrointestinal sistemden hızla ve neredeyse tamamen emilir. Yaklaşık 40 saatlik bir yarı ömre, gecikmiş bir etki başlangıcına (doza bağlı olarak 2 ila 7 gün) ve tedavi kesildikten sonra 5 güne kadar antikoagülan etkiye sahiptir. Varfarinin doz-yanıt ilişkisi bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir ve yaş, vücut ağırlığı, karaciğer hastalığı, diyetle K vitamini alımı, genetik faktörler, birlikte ilaç kullanımı, hastanın uyumu ve uygun olmayan doz ayarlamaları gibi birçok faktörden etkilenir. Bu faktörlerden, uygun olmayan doz ayarlaması ve hasta eğitimi yoluyla iyileştirilmiş uyum en kolay düzeltilebilir olanlardır.¹

Varfarin kullanan hastalarda yetersiz doz alımı veya doz aşımı nedeniyle laboratuvar takibi önemlidir. İzlem protrombin zamanı (PT) ölçülerek yapılır ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) olarak rapor edilir. Bazal INR ölçümünden sonraki ilk 2-3 gün takip gerekmez, sonraki dönemde günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa (genellikle 2.0-3.0) ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır.² Risk faktörleri varlığında takip daha kısa aralıklarla yapılabilir. Kanama riski düşük hastalara ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk efektif olmasını (≥ 2 değerine ulaşmasını), dolayısıyla hastanede kalış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski fazla ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir.³

Varfarin uzun bir yarı ömre (40 saat) sahip olması ve antikoagölan etkinin ortaya çıkmasının 2-7 gün sürmesi nedeniyle tromboembolizm açısından yüksek risk altındaki hastalar, hedef INR'ye ulaşılan kadar başka bir antikoagölan (DMAH) ile köprülenmelidir. Ayrıca, antikoagülasyona tek başına varfarin başlatılırsa hiper pıhtılaşma durumuna doğru bir dengesizliğe neden olabilir ve bu da tromboz veya varfarin kaynaklı cilt nekrozu ile sonuçlanır.⁴

Varfarin ile ilişkili kanama, INR düzeyi ile artar. 65 yaşından büyük kişilerde, inme veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda ve ciddi komorbid durumları olanlarda, eşzamanlı aspirin kullanımı ile kanama riski de artar. Yaşlı hastalar varfarine daha duyarlıdır, terapötik aralığa ulaşmak için daha düşük dozlar gerektirir ve INR'ler terapötik aralıkta olsa bile intrakraniyal dahil olmak üzere kanama eğiliminde artış vardır.¹

Varfarine bağlı cilt nekrozu, kadınlarda daha sık olmak üzere 5000 hastadan 1'inde görülür ve esas olarak göğüsleri, kalçaları ve uylukları etkiler.⁵ Orta derecede azalmış prokoagölan faktörler ve belirgin şekilde baskılanmış doğal inhibitörler arasındaki bir dengesizlik, konjenital protein C veya protein S eksikliği, K vitamini eksikliği, kanser veya vitamin K antagonistlerinin erken başlamasıyla heparin kaynaklı trombositopenisi olan hastalarda bu hiper pıhtılaşma durumuna neden olabilir.¹

Varfarin birçok ilaç ve besinle etkileşime gireceğinden hekimin tedavi sırasında hastanın kullandığı tüm ilaç anamnezini ayrıntılı alması ve etkileşimde bulunacağı besinler konusunda hastayı uyarılması gerekli ve önemlidir (Tablo1,2).

Tablo-1: Varfarinle kullanmaması gereken ilaçlar⁶

Antibiyotikler	Anti-platelet ajanlar
Amoksisilin Amoksisilin/klavulanik asit Doksisiklin Flukonazon Kotrimoksazol Levofloksasin Norfloksasin Metronidazol Sefalekssin Sefradin Sefalosporinler	Aspirin Klopidogrel Aspirin + Klopidogrel Non-Steroid Antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) COX-2 selektif NSAİİ Antidepresan ilaçlar Selektif Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) Tramadol

Tablo-2: Varfarinin etkinliği arttıran ve azaltan ilaçlar⁷

Etkinliğini artırır	Etkinliğini azaltır
Fenitoin, valproat	Karbamazepin
Kapesitabin, flukonazol, itrakonazol, mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	Griseofulvin
Fluoksetin, sertralin	Haloperidol
Makrolidler, penisilin G, sefalosporinler, kloramfenikol, florokinolonlar	Fenobarbital, sekobarbital
Simetidin, ranitidin	Rifampisin
Klofibrat, simvastatin	Atorvastatin, pravastatin
Anaboliksteroidler	Azatiopürin
Asetaminofen, aminosalisilik asit, aspirin, diklofenak, piroksikam	Alkol
Lansoprazol, omeprazol	Metimazol, propiltiourasi
E vitamin	C vitamini (yüksek doz), K vitamin

KAYNAKLAR

1. Schulman S. and Levine E.N. Antitrombotic and Antiplatelet therapy. In Goldman-Cecil Medicine (26nd ed). New York: 2020
2. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000
3. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest 2012;141(Suppl):152S-84S
4. Benzon HT, et al. Anesthesiology. 2010;112(2):298–304.
5. Karimi K, Odhav A, Kollipara R, et al. Acute cutaneous necrosis: a guide to early diagnosis and treatment. J Cutan Med Surg. 2017;21:425-437.
6. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. Clin Chest Med 2010;31:707-18.
7. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of warfarin. 2007;1:115-7

E4) YENİ ORAL ANTI-KOAGÜLANLAR

Op. Dr. Şenel ALTUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bahçelievler Devlet Hastanesi

Son yıllarda pulmoneremboli,atriyalfibrilasyon ve derin ventrombozu tanılı hastalarda yeni oral antikoagülan ilaçların yaygın olarak varfarinin yerini alması ile birlikte bu ilaçların varfarine kıyasla yan etkileri,takip parametreleri,güvenilirlikleri,etkililikleri ve etkilerinin geri döndürülebilirlikleri konuları önemli hale gelmiştir.Etki mekanizmalarına göre Direkt Trombinİnhibitörleri (DTİ) ve FXaİnhibitörlerişeklinde iki gruba ayrılırlar:

Direkt Trombinİnhibitörleri:Parenteral (Bivaluridin, Argotroban, Desirudin) ya da oral (Dabigatran) formda olabilirler (1). Dabigatran, oral yolla kullanılan direkt ve reversibl etkili trombininhibitörü olup hem fibrine bağlı olan hem de fibrine bağlı olmayan trombiniinaktive eder.²⁻⁵

Direkt FaktörXaİnhibitörleri:FXa'yı geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Parenteral formları olmayıp, oral formları (Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban, Betriksabanvb.) vardır. K vitamini antagonisti olan varfarinden farklı olarak laboratuvar izlemi ve doz ayarlaması gerektirmezler.Oral alım sonrasında plazma tepe konsantrasyonlarına hızlı ulaşmalarından dolayı kullanımlarına başlanırken heparin eklenmesine gerek duyulmaması önemli avantajlarıdır.Ancak oral alımın bir süre mümkün olamayacağı cerrahi girişimler sonrasında DMAH 'ye ihtiyaç duyulabileceği akılda tutulmalıdır.Yüksek doz alımı şüphesinebağlı kanama durumlarında koagülasyon testlerine (PT, aPTT, INR) bakılabilir. ^{2,3,6,7}

Genel olarak direkt etkili oral antikoagülanlar ve direkt trombininhibitörlerinebağlı kanama riski warfarine kıyasla düşüktür. Kanama riski ilacın ilk kullanılmaya başlandığıdönemde daha yüksektir ve genellikle doza bağımlıdır. Ancak terapötik dozlarda bile kanama görülebileceği bildirilmiştir. ^{4,10}

PT, aPTT, TT ve Ecarin Pıhtılaşma Testi (ECT) ile etkinlik kontrolleri yapılsa da bu testler yüksek doz maruziyetlerde rutin kullanım için uygun testler değildir. Dabigatran kullanımında aPTT ve TT düzeylerinde artış görülür. Rivaroksaban kullanımında PT uzarken, Apiksaban için PT kullanışlı değildir. Hem Apiksaban hem de Rivaroksaban için aPTT kullanışlı değildir. Anti FXa ölçümü etkindir (26). Bivalirudin ve Argatroban için antikoagülasyon derecesinin tahmini ve takibinde genellikle seri aPTT ölçümleri kullanılır. Ancak aPTT antikoagülasyonun derecesiyle her zaman korelasyon göstermediği için iyi bir test değildir. Hastalar kanama komplikasyonu olarak intrakranial kanama, gastrointestinal kanama, hematüri, hemoptizi, epistaksis vb. gibi çeşitli kanamalar ya da akut böbrek hasarı gelişimiyle acil servise başvurabilirler. Gastrointestinal kanamalar bu durumlar arasında daha sık görülen kanama şeklidir.⁴⁻⁶⁻⁷

Acil birimine başvuran hastalarda tedavi yaklaşımında başlıca destek tedavi, gastrik lavaj, aktif kömür, antidot tedavisi, hemodiyaliz, Protrombin Kompleks Konsantreleri (PCC) ve Taze Donmuş Plazma (TDP) uygulamaları bulunur.

Hastanın ABC stabilizasyonunun sağlanması ve genel destek tedavisi öncelikli yaklaşımdır. YOAK'lar kısa yarı ömre sahip oldukları için alınan ilaçların bir süre kesilmesi hafif olgularda çoğunlukla yeterlidir. Ciddi olgularda ise ek olarak transfüzyonlar ve hemostatik ajanlar kullanılabilir. Kanama kontrolü için; lokal bası, mekanik kompresyonlar, endoskopik tedavi, anjiyografik embolizasyon ya da cerrahi yöntemler uygulanabilir.²

Gastrik Lavaj (GL) ve Aktif Kömür (AK): Akut toksik dozda maruziyet varsa ilk 2 saat içinde GL yapılır ve 0.5-1 g/kg dozunda AK verilir.

Antidot Tedavisi: Antidot tedavisi hayatı tehdit eden durumlarda ve destek tedaviye yanıt vermeyen olgularda verilmelidir. Dabigatran'abağı kanamalarda antidot olarak Idarucizumab 5 gr IV önerilir. Eğer antidot yoksa 50 U/kg APCC IV yoldan verilir. En son alınan doz Rivaroksaban için ≤ 10 mg, Apiksaban için ≤ 5 mg ya da alımın üstünden ≥ 8 saat geçtiyse düşük doz (30 mg/dk hızında 400 mg IV bolus, takiben 120 dk boyunca 4 mg/dk dozda infüzyon) Andeksanet alfa verilmesi önerilir. En son alınan doz son 8 saat içerisinde ve Rivaroksaban için > 10 mg, Apiksaban için > 5 mg ise yüksek doz (30 mg/dk hızında 800 mg IV bolus, takiben 120 dk boyunca 8 mg/dk dozda infüzyon) Andeksanet alfa verilmesi önerilir. Andeksanet alfa yoksa her iki durumda da 2000 U 4 faktör PCC verilmesi önerilmektedir. Geri döndürücü ajan gerektiren Edoksaban ve Betriksaban ilişkili kanamalarda kılavuzun önerisi; yüksek

dozda (30 mg/dk hızında 800 mg IV bolus, takiben 120 dk boyunca 8 mg/dk dozda infüzyon) Andeksanet alfa ya da 2000 U 4 faktör PCC verilmesi şeklindedir.

Hemodiyaliz: Özellikle plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan Dabigatran ile olan zehirlenmelerde ve hayatı tehdit eden kanamalarda yararlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan Apiksaban ve Rivoroksaban için ise hemodiyaliz etkili değildir.^{2,6,7}

Diğer Tedavi Ajanları: PCC, Aktive PCC (APCC) ve TDP'dir. PCC ve APCC, spesifik olmayan prokoagülan ilaçların etkilerinin geri döndürülmesinde kullanılan ilk seçenektir. Dabigatran için 100 Ü/kg verilir, gerekirse 50 Ü/kg tekrar dozu verilir. Hastanın durumuna göre diyaliz düşünülebilir. Bivaluridin ve Argotran için ise 15 ml/kg dozunda TDP verilir. Rivoroksaban ve Apiksaban için verilecek PCC dozu 50 Ü/kg olup gerekirse 25 Ü/kg dozda tekrarlanır.^{4,11}

Direkt etkili oral antikoagülanlar FXa ve trombin irreversibl olarak inhibe ettikleri için, TDP transfüzyonu çok etkili değildir.^{6,7}

İnvaziv girişim gereken YOAK kullanan hastalarda geri döndürücü ajanların kullanımı hasta antikoagülasyon etkisi altında iken işlem güvenli şekilde gerçekleştirilemeyecekse, işlem ertelenemeyecekse ve hastada plazma YOAK seviyesinin belirgin yüksek olduğu düşünülüyorsa verilmelidir.

Dabigatran kullanan hastalarda acil invaziv girişimler öncesi geri döndürücü ajan gerektiren bir durum varsa 5 g IV İdarucizumab önerilir. İdarucizumab yoksa APCC 50 U/kg IV önerilir.

FXa inhibitörü kullanan hastalarda acil invaziv girişimler öncesi geri döndürücü ajan gerektiren bir durum varsa majör kanamalar için olan dozda Andeksanet alfa verilmesi önerilir. Andeksanet alfa yoksa 2000 U 4 faktörlü PCC verilmesi önerilmektedir.

Kanamanın eşlik etmediği YOAK overdozu olan hastalarda antidot ve geri döndürücü ajanların rutin kullanımı önerilmez. Benzer şekilde YOAK kullanan ve travma ile başvuran, kanamanın eşlik etmediği hastalarda da geri döndürücü ajanların rutin kullanımı önerilmez.¹²

Hafif klinik bulgularla başvuran olgularda, 12. saatte bakılan laboratuvar değerlendirmede pıhtılaşma testleri normalse ilaç konsantrasyonunun yüksek olmadığı varsayılarak, klinik bulgular da düzeldiyse ilaç kesilerek taburcu edilebilir.¹³ Ciddi klinik bulguları olan ya da

toksik dozda alımın olduğu olguların yatış açısındadeğerlendirilmeleri gereklidir. Klinik durumun ciddiyetine ve kişisel risk faktörlerininvarlığınagöreprognozundeğişkenlikgösterebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; yeni oral antikoagölanların kullanımında hayatı tehdit eden kanamalar nadir olarak görölse de bu durumları iyi yönetmek hayat kurtarıcıdır.

KAYNAKLAR

1. Michael Levine, Michael C. Beuhler, et al. Assessing Bleeding Risk in Patients With Intentional Overdoses of Novel Antiplatelet and Anticoagulant Medications. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(3): 273-8.
2. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2013; 26:191-202.
3. https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-and-parenteral-direct-thrombin-inhibitors-dosing-and-adverse-effects?search=new%20anticoagulants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Goldfrank's Toxicologic Emergencies.pdf. 2015. Betty C Chen, Marc Su. Chapter 60: Antithrombotics, 1383-1395.
5. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1617-33.
6. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R et al. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015;19:389-404. doi:10.1111/ejh.12610.
7. 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
8. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008; 99:830.
9. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20:318.
10. Graetz TJ, Tellor BR, Smith JR, et al. Desirudin: a review of the pharmacology and clinical application for the prevention of deep vein thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9:1101.

11. https://www.uptodate.com/contents/risks-and-prevention-of-bleeding-with-oral-anticoagulants?search=edoxaban&topicRef=1370&source=see_link
28. Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Editör: Y.Çete, Medical Network. S:45-58.
12. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):697-709. doi: 10.1002/ajh.25475
13. Vlad I, Armstrong J, Ridgley J, et al. Dabigatran deliberate overdose: two cases and suggestions for laboratory monitoring. *Clinical Toxicolog*, 2016 Vol. 54, No. 3, 286–289. doi.org/10.3109/15563650.2015.1126287

F- ANTİKOAGULAN KULLANIMINDA DOZ AYARLAMA

F1) STANDART HEPARİN

Op. Dr. Abdul Kerim BUĞRA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Heparine karşı cevapta bireysel farklılıklar olması nedeniyle doz ayarlaması ve izlenmesi gereklidir. Randomize araştırmalar, uygulanan heparin dozu ile hem etkinliği hem de güvenliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. ¹Tromboembolik bozukluğu olan hastalarda, heparin dozunu ayarlamak ve etkisini genellikle aktive protrombin zamanı (aPTT) ölçümü ile izlemek standart uygulamadır. ² Bu test, heparinintrombin, faktör Xa ve faktör IXa üzerindeki inhibitör etkilerine karşı duyarlıdır. Heparin dozu ile hem antikoagülan etki hem de antitrombotik etkinlik arasında bir ilişki olduğundan, antikoagülan etki ile antitrombotik etkinlik arasında bir ilişki olması gerektiği sonucu çıkar. ^{1,2}

HeparininaPTT üzerindeki exvivo etkisi ile klinik etkinliği arasında güçlü bir ilişkinin varolsada, son yayınlanan metanalizler ve büyük kohort çalışmaları bu ilişkinin gücünü sorgulatmıştır. Ayrıca bu testin değeri, ticari aPTT reaktiflerinin heparine yanıt vermede önemli ölçüde değişiklik göstermesi gerçeğiyle sınırlı olacaktır. ¹⁻³

Standardizasyon, plazma heparin konsantrasyonuna göre değerlendirilmelidir. Terapötik aralık, protamintitrasyonuna dayalı olarak 0,2 ila 0,4 U/mL veya anti-faktör Xakromojenik teste dayalı olarak 0,3 ila 0,7 U/mL'dir. Ancak bu birçok klinik laboratuvarın kapsamı dışında kalmaktadır. Çoğu endikasyon için düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyoneheparinin yerini aldığından, heparin izlemesinin gelecekte daha az sorunlu hale gelmesi muhtemeldir. ³

Ayrıca heparininantikoagulan etkisi, özellikle kalp damar cerrahisi pratiğinde aktive pıhtılaşma zamanını (ACT) ölçen bir dizi sistem kullanılarak gerçekleştirilir. Yaygın olarak kullanılan bu test, heparininantikoagülan etkisini nicel olarak değil niteliksel olarak değerlendirir. Ancak heparin konsantrasyonlarını ölçmez veya bunlarla zorunlu olarak korelasyon göstermez. Hipotermi, hemodilüsyon ve trombositopeni gibi parametrelerden etkilenebilir ve bu sebeplerle olguların heparine yanıtında büyük değişkenlik saptanır. ^{4,5}

Antikoagölasyonu değerlendirmenin alternatif bir yolu, yüksek doz trombin zamanı ölçümüdür. Bu, heparin konsantrasyonu ile daha iyi koreledir, sıcaklık veya hemodilüsyon gibi komorbid faktörlerden etkilenmez. ⁵

Heparinin izlenmesindeki sınırlamalarına rağmen aPTT, antikoagölün yanıtı izlemek için en uygun ve en sık kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir. aPTT, bolusheparin dozundan 6 saat sonra ölçülmeli ve sonuca göre sürekli IV dozu ayarlanmalıdır. Çeşitli heparin doz ayarlama nomogramları geliştirilmiştir (Tablo 1 - 2). ^{1,2,4,6} Ancak hiçbirisi tüm aPTT reaktifleri için geçerli değildir ve terapötik aralık, kullanılan reaktifin tepkisine göre uyarlanmalıdır. Ek olarak, heparintrombolitik tedavi veya trombosit GP IIb/IIIa antagonistleri ile kombine edildiğinde dozaj rejimi değiştirilmelidir. Bununla beraber heparin subkutan enjeksiyon yoluyla ikiye bölünmüş dozlar halinde verildiğinde, antikoagölün etki yaklaşık 1 saat gecikir ve 3 saat sonra doruk plazma seviyeleri ortaya çıkar. ^{1,3}

Tablo -1:aPTT ölçümü ile kiloya göre heparin doz ayarlanması

80 U/kg bolus, 18U/kg/saat idame infüzyon			
aPTT (sn)	Değişim	Ek doz	Tekrar ölçüm
< 35 (<1.2x kontrol)	+4 U/kg/saat	80 U/kg bolus	6 saat sonra*
35-45 (1.2-1.5x kontrol)	+2 U/kg/saat	40 U/kg bolus	6 saat sonra
46-70 (1.5-2.3x kontrol)	0	0	6 saat sonra
71-90 (2.3-3x kontrol)	-2 U/kg/saat	0	6 saat sonra
> 90 (> 3x kontrol)	-3 U/kg/saat	60 dk infüzyon durdur	6 saat sonra*

**Yapılan değişikliklere rağmen ölçümde çok düşük/yüksek değerler alınrsa hematoloji konsültasyonu düşünölmelidir.*

Tablo-2:aPTT ölçümü ile pediatrik kiloya göre heparin doz ayarlanması

aPTT (sn)	Değişim (%)	Ek doz	Tekrar ölçüm
< 50	+ 10	50 U/kg	4 saat sonra
50 – 59	+ 10	0	4 saat sonra
60 – 85	0	0	Ertesi gün
86 – 95	- 10	0	4 saat sonra
96 – 120	- 10	30 dkinfüzyon durdur	4 saat sonra
> 120	- 15	60 dkinfüzyon durdur	4 saat sonra

KAYNAKLAR

1. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V; AmericanHeartAssociation. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2994-3018. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2994. PMID: 11413093.
2. Töbü M. Antikoagülan tedavi. İçinde: Türk Hematoloji Derneği-Temel Hemostaz Tromboz Kursu. İzmir; s. 79–84.
3. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7-8):861-8. doi: 10.1345/aph.1Q161. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21712506.
4. Polat A, Polat EB, Özkaynak B, Erentuğ V. Antikoagülan ve Antitrombotik Tedavilerde Güncelleme. *Türkiye Klin Cardiovasc Surg-Special Top*. 2012;4(3):147–55.
5. Bojar RM. Cardiac Anesthesia. İçinde: Bojar RM, editör. *Manuel of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*. 5. baskı West Sussex: Blackwell Publishing; 2011. s. 175–216.
6. Arseven O, Bingöl Z, Çöplü L, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. 2021.

F2) DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Op. Dr. Burak ERSOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), venöztrombozların yanı sıra birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı hastalar, profilaksi veya tedavi dozu DMAH alırken ikinci basamaktan taburcu edilebilir.

DMAH kullanımında, kullanım endikasyonu dışında doz ayarlanmasında iki temel faktör mevcuttur; hastanın ağırlığı ve böbrek fonksiyon değeri¹⁻².

Böbrek yetmezliği kanama için önemli bir risk faktörü olduğu için, özellikle orta derecede böbrek yetmezliği varsa (yani, K_{Cr} 30-50 ml/dk), böbrek fonksiyonu başlangıçta ve tedavi boyunca düzenli olarak değerlendirilmelidir³. DMAH ile terapötikantikoagülasyon, stabil olmayan böbrek fonksiyonu veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (yani, K_{Cr} 30 ml/dk'dan az) önerilmez; bunun yerine UFH kullanımı önerilmektedir. Anti faktör Xa ölçümleri yoksa veya böbrek fonksiyonu stabil değilse (örn. akut böbrek yetmezliği) ve diyalize bağımlı hastalarda UFH kullanımı tercih edilmelidir. İskelet kası hastalıkları, şiddetli karaciğer hastalığı, aşırı vücut ağırlığı (özellikle düşük vücut ağırlığına sahip yaşlılar) gibi eGFR'nin hatalı olabileceği durumlarda intravenöz UFH de tedavi seçenekleri arasında düşünülmelidir⁴. Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi devamında böbrek fonksiyonlarının takibi önemlidir. Tedavinin devamında böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda doz ayarlanması yapmak gerekmektedir.

Vücut ağırlığı fazla veya az olan hastalar için (yani 50 kg'dan az veya BMI 35 kg/m²'den fazla), DMAH kullanımında doz ayarlaması yapmak gerekmektedir⁵.

Birinci basamak sağlık uygulamalarında sıkça karşılaşılan venöztromboemboliembolizm ve profilaksisindeki doz ayarlamaları konusundaki bilgiler dışında doz ayarlanması gereken hamilelik, yaşlılık gibi durumlar ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.

Venöz Tromboembolizm (VTE) Tedavisi

VTE'nin dalteparin veya enoksaparin ile tedavisi için doz tavsiyeleri böbrek fonksiyonu dikkate alınarak Tablo 1'de özetlenmiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği (KrCl 30–50 ml/dk) olan hastalarda DMAH kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Tablo-1: Böbrek Fonksiyonuna ve VKİ'ne Göre DMAH Doz Ayarlanması

Kreatinin Klirensi	Terapötik Tedavi İçin Doz Ayarlama
50 ml/dk'dan büyük (normal böbrek fonksiyonu)	Dalteparin 100 ünite/kg her 12 saatte bir VEYA Enoksaparin 1 mg/kg her 12 saatte bir VEYA 1,5 mg/kg her 24 saatte bir
30–50 ml/dk (orta derecede böbrek yetmezliği) Böbrek fonksiyonunu düzeylerini izlemeye devam edin	Dalteparin 100 ünite/kg her 12 saatte bir VEYA Enoksaparin 1 mg/kg her 12 saatte bir
30 ml/dk'dan az (şiddetli böbrek yetmezliği)	DMAH kullanımı önerilmez
VKİ 35 kg/m ² 'den büyük Ve KrCl 30 ml/dk'dan büyük	DMAH önerilmez DMAH ile tedavi gerekliyse: Dalteparin 100 ünite/kg her 12 saatte bir VEYA Enoksaparin 1 mg/kg her 12 saatte bir

Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi

Hastane yatışı esnasında venöz tromboembolizm profilaksisi alan hastaların bir kısmında taburculuk sonrası profilaksinin devamı gerekmektedir². Bu hasta gruplarında profilaksinin devam süresi gerekli branşlar ile konsültasyon neticesinde belirlenebilir. Tablo 2'de bu gruptaki hastalarda doz ayarlamasını belirtilmiştir.

Tablo-2. Böbrek Fonksiyonuna ve VKİ'ne Göre DMAH Doz Ayarlanması

Endikasyon	VTE profilaksisi için doz ayarı
Tromboz riski (örn. cerrahi; özellikle abdominal, pelvik, torasik, ortopedik, majör eklemler gibi yüksek tromboz riskiyle ilişkili prosedürler veya kanser için küratif cerrahi; uzun süreli cerrahi ve/veya immobilizasyon; geçirilmiş VTE	Dalteparin 5000 ünite 5-10 gün süreyle veya mobilize olana kadar günde bir kez Kalça protezi ameliyatından sonra beş haftaya kadar devam edilebilir VEYA Enoksaparin 40 mg, günde bir kez 7-10 gün boyunca veya mobilize olana kadar Total kalça protezinden sonra dört haftaya kadar devam edilebilir
30 ml/dk'dan az (şiddetli böbrek yetmezliği)	Dalteparin günde bir kez 2500 ünite VEYA Enoksaparin 20 mg günde bir kez
Toplam vücut ağırlığı daha az 50 kg'dan fazla	Bu hasta grupları ile ilgili uzman tavsiyesi alın. DMAH'in aşırı ve az vücut ağırlığında kullanıldığına dair kanıtlar sınırlıdır ve dikkatli klinik gözlem gereklidir.
Total body weight greater than 105 kg	

KAYNAKLAR

1. van den Broek MPH, Verschueren MV, Knibbe CAJ. Critical appraisal of evidence for anti-Xa monitoring and dosing of low-molecular-weight heparin in renal insufficiency. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Oct;15(10):1155-1163
2. Farrar JE, Droege ME, Philpott CD, Mueller EW, Ernst NE, Makley AT, Deichstetter KM, Droege CA. Impact of Weight on Anti-Xa Attainment in High-Risk Trauma Patients on Enoxaparin Chemoprophylaxis. *J Surg Res*. 2021 Aug; 264:425-434.
3. Jaspers TCC, Keyany A, Maat B, Meijer K, van den Bemt PMLA, Khorsand N. Therapeutically dosed low molecular weight heparins in renal impairment: a nationwide survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Sep;78(9):1469-1479.
4. Polat A, Polat EB, Özkaynak B, Erentuğ V. Antikoagulan ve Antitrombotik Tedavilerde Güncelleme. *Türkiye Klin Cardiovasc Surg-Special Top*. 2012;4(3):147–55.
5. Bojar RM. Cardiac Anesthesia. İçinde: Bojar RM, editör. *Manuel of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*. 5. baskı West Sussex: Blackwell Publishing; 2011. s.175–216.

F3) K VİTAMİNİ ANTAGONİSTİ

Op. Dr. Salih GÜLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Vitamin K antagonistlerinden klinik pratikte en sık kullanılan varfarin'dir. Varfarin; atrialfibrilasyon, venöztromboz ve tromboembolik olayların profilaksi ve tedavisinde kullanılır. Klinik pratikte varfarin'in etkililiği, PT/INR değerleri ile belirlenmekte ve doz ayarlaması yapılmaktadır. Varfarin tedavisinin idamesi için hastaların ihtiyaç duydukları günlük dozlar oldukça değişken olabilir. Bununla birlikte varfarinin etkinliği, hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına, diğer ilaç kullanımlarına ve beslenme durumuna göre de değişebilir. Bu sebeplerle, varfarin kullanan hastaların INR düzeyleri düzenli olarak izlenmeli ve varfarin dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır. Riskli bir ilaç olması sebebiyle tedavi süresince sıkı bir tıbbi takip gerekmektedir.

Venöztromboembolizm ve atrialfibrilasyonda hedef INR değeri genellikle 2-3 arasındır.^{1,2} Kalp kapağı replasmanı olan olgular için son klavuzlarda INR değerinin alt ve üst sınıra yakın olduğu süreyi azaltmak amacıyla "hedef INR aralığı" belirtmek yerine "hedef INR değeri" belirtilmiştir.³ Bazı özellikli durumlarda (ör, yüksek tromboz riskli mekanik mitral kapak hastaları) 3,5-4 gibi daha yüksek hedef değerleri gerekli olabilmektedir.³

Varfarin kullanımında etkililiğin niteliksel değerlendirmesinde terapötik aralıkta geçirilen süre önem kazanmaktadır. INR düzeyine göre doz ayarlaması için genel kabul görmüş tek bir yaklaşım bulunmamakla birlikte birçok farklı algoritma önerilmiştir.^{4,5} Algoritma temelli doz ayarlamaları terapötik aralıkta geçirilen süreyi arttırabilmektedir^{5,6}. Varfarin kullanan hastalarda değerlendirme son 7 günde alınan toplam doz veya haftalık alınan toplam doz üzerinden yapılmaktadır. Doz değişikliklerinin INR değerine etkisinin görülmesi bazen 3 günü bulabilmektedir. Daha önce stabilizasyon sağlanmış hastalarda hızlı doz değişiklikleri, terapötik aralığın dışında INR değerlerine sebep olabileceği için önerilmemektedir ve bir doz değişiminden sonra tekrar değişiklik yapmadan önce en az 2 gün beklenmesi gerekmektedir. Günlük pratikte kolay

kullanılabilir algoritmalarından biri, RE-LY çalışmasında kullanılan algoritmadır.^{6,7} Bu algoritma

Tablo 1’de

özetlenmiştir.

INR değeri	Haftalık toplam varfarin dozu
≤1.5	Haftalık doz %15 arttırılır.
1,51 – 1,99	Haftalık doz %10 arttırılır.
2 – 3	Değişiklik yapılmaz.
3,01 – 4	Haftalık doz %10 azaltılır.
4,01 – 4,99	Bir doz atlanır ve haftalık doz %10 azaltılarak devam edilir.
5 – 8,99	INR 2-3 arasına gerileyene kadar ara verilir ve devamında haftalık doz %15 azaltılarak yeniden başlanır.

Tablo-1: RE-LY çalışmasında idame tedavisi için önerilen varfarin doz ayarlama algoritması

Terapötik aralık dışında INR değeri olması sebebi ile doz değişikliği yapılan hastalarda 7-14 gün içinde yeniden değerlendirme yapılmalı ve çıkan sonuca göre doz tekrar ayarlanmalıdır.⁴ Etkin INR değerinde stabilize olan hastalarda INR kontrol sıklığı, en az ayda bir kez olmak kaydıyla, hastanın stabilize olduğu süreye göre belirlenebilir.⁸

KAYNAKLAR

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
2. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan 1;61(1):9–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524.
4. Barnes GD, Froehlich JB. Anticoagulation: A Pathway to Clinical Effectiveness. *Am J Med*. 2009 Feb;122(2):126–8.
5. Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan 1;8(1):101–6.
6. Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2309–16.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
8. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S–198S.

F4) YENİ ORAL ANTİ-KOAGÜLANLAR

Op. Dr. Elif GÜNEYSU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tromboembolik olayların önlenmesinde ve tedavisinde en önemli yapı taşı anti-koagülasyon tedavisidir. Birçok parantral (fraksiyone olmayan ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler) ve varfarin gibi Vitamin K antagonisti (VKA) oral anti-koagülanların keşfedilmesine ve uygulanmasına rağmen birçok ilaç ve gıda alımı ile etkileşimlerinden ve monitörizasyon gerekmesinden dolayı kullanımlarında kısıtlamalar vardır ¹.

Geleneksel anti-koagülasyon kullanımının sınırlamalarının üstesinden gelmek için klinik uygulamada iki sınıf yeni oral antikoagülan ajanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar, faktör Xa'nın (Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) veya trombin'in (dabigatran) sentetik, seçici ve geri dönüşümlü inhibitörleridir. Bu direkt etkilerinden dolayı YOAK olarak adlandırılırlar. Öngörülebilir anti-koagülasyon etkisi, bu ajanların rutin laboratuvar izlenmesine veya doz ayarlanmasına gerek kalmadan uygulanmasına izin verir. YOAK' ların kısa yarı ömrü, antikoagülasyon etkinin tersine çevrilmesini gerektiren durumların (invaziv prosedürler ve kanama komplikasyonları için gerekli) klinik yönetimini kolaylaştırabilir. YOAK' lar esas olarak endikasyon, yaş ve/veya kreatininklerensi, vücut ağırlığı ve eşlik eden ilacın kullanımına göre belirlenen dozaj ile günde bir kez veya iki kez sabit doz rejimi olarak kullanılırlar ^{1,2}.

VKA oral antikoagülanın etkisinin başlaması için gerekli yüksek plazma seviyesine ulaşması birkaç günü bulacağı için parenteralantikoagülanlarla birlikte kullanılması gereklidir. Buna karşın dabigatran ve edoksaban dışındaki YOAK' larda plazma seviyelerine hızlı ulaştıkları için böyle bir uygulamaya ihtiyaç yoktur ^{1,3}.

Farklı oranlarda olmak üzere tüm YOAK' ların aktif kısımları vücuttan böbrek ile atılır. Bu durum kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kullanım ve doz ayarlamasında endişeye yol açar. Buna rağmen hafif ve orta dereceli KBY hastalarında YOAK kullanımının güvenli ve etkin olduğu görülmüştür. Renal yol ile atılımı en fazla olan %80 oran ile dabigatran, en az böbrek atılımı

olanda edoksabandır. Hepatik olarak değişik derecelerde metabolize olan YOAK' lar ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmazlar ^{2,3,4}.

Gastrointestinal hastalığı olan hastalar, özellikle kanama öyküsü olanlarda artmış kanama riski nedeni ile faktör-10a inhibitörü olan YOAK'ların kullanımından kaçınılmalıyız. Şiddetli dispepsisi olan hastalar dabigatran kullanımını tolere edemeyebilir ^{3,4}.

Antifosfolipid antikor sendromu tanısı olan hastalar, bariatrik cerrahi geçiren hastalar, 120 kilonun üzerinde olan veya aşırı zayıf hastalarda YOAK kullanımı optimize edilememiştir ⁵.

YOAK tedavisine başlamadan önce tüm hastalara pıhtılaşma durumunu değerlendirmek ve belgelemek için laboratuvar testleri protrombin zamanı, aktive parsiyeltromboplastin zamanı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır ². YOAK'ların farmakolojik ve doz özellikleri Tablo-1' de verilmiştir.

Dabigatran

Dabigatraneteksilat, dolaşımdaki trombiniinhibe ederek dabigatrana dönüştürülen bir ön ilaçtır. Böbrek fonksiyon değerleri normal olan hastalarda yarı ömrü 12-17 saat arasındadır. Emilimi besinlerden etkilenmez ⁶. Kapsüllerin nemden dolayı parçalanma riski olduğundan orijinal blister korunmalıdır. Hastalar bu ilacı hap düzenleyicilerde saklamamalıdır. Kapsülün kabuğundan çıkarılması oral biyoyararlanımı etkileyeceğinden, uygulamadan önce kapsüller ezilmemeli veya açılmamalıdır ⁵.

Maksimum antikoagülan etkisi ilaç alımından 2-3 saat içinde elde edilir. 5-10 günlük paranteralantikoagülan kullanımı sonrasında, dabigatran oral yoldan günde iki kez 150 mg olarak başlanılır. 80 yaş üstü ve verapamilkullanımı olan hastalarda günde bir kez 110 mg olarak başlanması önerilmektedir ⁶.

Dabigatran esas olarak böbrek yoluyla atılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar. Bu nedenle ciddi renal yetmezliği (CrCl<30 ml/dk) olanlarda vücutta birikeceği için kullanımı kontraendikedir^{4,6}. Dabigatranın P-glikoprotein indükleyicileri (rifampin gibi) ile kullanımı antikoagülan etkisini azaltacağı için kullanımından kaçınılmalıdır. Dabigatransitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilmediğinden CYP indükleyicileri veya inhibitörlerle birlikte kullanılması durumunda doz değişikliğine gerek yoktur.⁶

Rivaroksaban

Rivaroksabanın oral biyoyararlanımı %60-80 olduğu için yemeklerle birlikte alınması biyoyararlanımı %100'e çıkaracaktır. İlacın %33'ü böbrekten atılır. Tedaviye direkt başlanılabilir. Öncesinde paranteralantikoagülasyon kullanımına ihtiyaç yoktur. Erişkinlerde 15 ve 20 mg'lık formları mevcuttur. Dozaj, klinik endikasyona ve hastanın böbrek fonksiyon değerine göre değişir. VTE tedavisinde 21 gün boyunca günde iki kez 15 mg, sonrasında günde bir kez 20 mg olarak devam edilir ^{4,6}.

Rivaroksabanın $CrCl < 30$ ml/dk olan hastalarda kullanımı önerilmez. $CrCl < 15$ ml/dk ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır ^{1,6}. CYP-3A4 ve P-glikoprotein inhibitörleri olan ilaçlarla (ketakanazol, ritonavirgb) etkileşime girdiği için eşzamanlı kullanımı kontrendikedir. CYP-3A4'ü inhibe eden fakat P-glikoprotein'i inhibe etmeyen ilaçlar da (diltiazem, flukanazol) rivaroksabanın etkisini arttırabilir ^{1,4,6}.

Apiksaban

Doğrudan faktör-10a inhibitörleri içinde küçük farklar olmasına rağmen VTE'li bireylerde daha fazla etkinlik ve güvenliğe sahip gibi görünmektedir. Genellikle izleme yapılmadan sabit bir dozda verilir ¹. Apiksaban dozu, klinik endikasyona ve hastanın yaşına, kilosuna ve böbrek fonksiyon değerlerine göre değişir ^{1,4}.

VTE' nin tedavisinde yedi gün boyunca günde iki kez 10 mg, ardından günde iki kez 5 mg şeklinde kullanılır. CYP-3A4 ve P-glikoprotein inhibitörleri alan hastalarda doz azaltılması önerilir ¹. Apiksaban YOA K'lar içinde kreatinklerensine en az bağımlı olan ilaç olsada $CrCl < 15$ mg/ml ise kullanılması tavsiye edilmemektedir ¹.

Edoksaban

Yarılanma ömrü 10 ila 14 saat arasındadır. Diğer YOA K'lar gibi monitörize edilmeden sabit bir dozda verilir. İlacın emilimi besinlerden etkilenmez ⁶.

Edoksaban, VTE tedavisi gören hastalarda 5-10 günlük parenteralantikoagülasyon sonrasında başlanılmalıdır. İlacın %35' i böbrek yolu ile atılır. Doz günde bir kez 30 veya 60 mg'dır. $CrCl < 15$ mg/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır ^{4,6}.

Tablo-1: YOAK' ların farmakolojik ve doz özellikleri

	Dabigatran	Rivoroxaban	Apiksaban	Edoksaban
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Besinlerle etkileşim	Aç/tok	Yemekle birlikte	Aç/tok	Aç ya da yemekle birlikte
Uygulama sıklığı günde	2 kez	1 kez	2 kez	1 kez
Zirve etki zamanı (saat)	0,5-2	2-4	3-4	1-2
Renal atılım	% 80	% 33	% 25	% 35
Renal yetmezlikte (CrCl 15-30 mg/dk)	2*110 mg	1*15 mg	2*2,5 mg	1*30 mg
Parenteralantikoagülan gereksinimi	5-10 gün süre ile	Yok	Yok	5-10 gün süre ile

KAYNAKLAR

1. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, Dogné JM, Mullier F. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):209-219. doi: 10.1111/jth.13912. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29193737.
2. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Feb;44(1):1-12. doi: 10.1007/s13318-018-0501-y. PMID: 30167998.
3. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Talamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruip MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
4. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019 Jun;210(11):516-524. doi: 10.5694/mja2.50201. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31155730.
5. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği ve Fleboloji Derneği. (2021). Periferik arter ve ven hastalıkları. Ulusal tedavi kılavuzu 2021. Erişim adresi <https://uvcd.org.tr/wp-content/uploads/2021/04/Ulusal-Tedavi-Klavuzu-2021.pdf>
6. Leung, Lawrence LK. "Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects." (2020).
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699.

**G- ANTİKOAGULAN KULLANIMINDA ACİL DURUMLAR, DOZ AŞIMI VE
ANTİDOT KULLANIMI**

G1) STANDART HEPARİN

Op. Dr. Zeki TEMİZTÜRK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Günümüzde yaşlanan toplum bireyleri ve sedanter yaşamın artması ile ölümlerin başında trombotik hastalıklar gelmektedir. ABD’de yaklaşık 900.000 kişi trombotik hastalıklardan etkilenmekte ve bu etkilenen hastaların yaklaşık 60.000- 100.000 kadarı venöztromboemboliden ölmektedir.¹

Standart heparin(H-anfraksiyoneheparin) yaklaşık 50 yıldır trombotik hastalıkların tedavisinde kullanılan temel antikoagülan ilaç konumundadır.Heparinantitrombin III’ e (AT III) bağlanarak trombin- AT III oluşum hızını artırarak indirektantikoagülasyon sağlamaktadır.²Heparin yarılanma ömrü kısadır ve etkinliğini aktive parsiyeltromboplastin zamanı (aPTZ), activekoagülasyon zamanı (ACT) ile ölçülebilmesi ve protamin ile nötralize edilebilmesi avantajlarından dolayı kanama riski yüksek hastalarda daha çok tercih edilmektedir.

Heparin kullanımının en sık görülen yan etkisi kanamadır. (>%2) .³ Aktive parsiyeltromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidoğrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir.⁴ Heparin aşırı doz alındığında temel belirti kanamadır. Burun kanaması, idrarda ya da feçeste kan görülmesi kanamanın ilk belirtileri olabilir. Aşırı doz alınması durumunda heparini nötralize etmek amacı ile yavaş infüzyon şeklinde protamin sülfat (%1 solüsyon) uygulanır. Protamin sülfat 10 dakikalık periyodlarla, 50 mg’ı aşmayacak şekilde çok yavaş olarak uygulanmalıdır. Her 1 mg protamin sülfat yaklaşık 100 IU heparini nötralize eder. Uygulanması gereken protamin miktarı, heparininmetabolize olmasına paralel olarak zamanla azalır.⁵

Heparin kullanılması sonrası gelişen heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) en önemli komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir. HIT'interapötik dozlarda heparin alan hastaların % 0,1-5'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir ve klinisyenler yan etkiler konusunda dikkatli olmalıdır.⁶⁻⁷ HIT standart heparin kullanımından sonra heparinin tetiklediği bir immün yanıttır. HIT heparin kullanılan hastalarda trombositlerin antikor aracılığı ile aktivasyonu sonrası trombosit tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize edinsel ve geçici

bir sendromdur. Heparin, platelet faktör 4 (PF 4) ile bağlanarak heparin PF4 kompleksini oluşturur ve PF4-heparin kompleksine karşı immünoglobulin G (IgG) tarafından başlatılan immün aracılı yanıt sonrası HIT oluşur.⁸ Heparin alan olgularda HIT riski nedeniyle trombosit sayısının düzenli izlenmesi gerekmektedir. Tedavi dozunda Heparin kullanan olgularda 14 güne kadar ya da heparin kesilene dek gūnaşırı trombosit sayımı yapılarak trombositopeni ve tromboz gelişirse HIT mutlaka aklımıza gelmeli ve gerekli tetkik ve tedaviler yapılmalıdır. Son 100 gün içinde Heparin alanlarda tekrar heparin tedavisi başlangıcında bazal trombosit sayımı yapılmalı ve 4 saat içinde tekrarlanmalıdır. HIT tanısı 4T testi ve PF4/heparine karşı antikorların varlığı ile konur. (Tablo 1)

Tablo-1: Test öncesi olasılık değeriendirilmesi: 4 T skoraama.⁹

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit Sayısında>%50 düşüş veya en düşük değeri 20-100x10 ⁹ /L arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değeri 10-19x10 ⁹ /L arasında	Trombosit sayısında <%30'den düşüş veya en düşük değeri <10x10 ⁹ /L
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğeri olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz;	Bulgu yok

	heparinbolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	eritemli deri lezyonları	
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

4 T' skorunun değerlendirilmesi

- **Skor 0 – 3** : HİT olasılığı düşük
- **Skor 4 – 5** : HİT olasılığı orta
- **Skor 6 – 8** : HİT olasılığı yüksek

HIT;Tip 1 ve **Tip 2** olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

Tip 1 HIT; daha sık karşımıza çıkar (% 10-30) ve immün değildir. Heparin tedavisi başladıktan sonra ilk 5 gün içerisinde gelişir ve trombosit sayıları nadiren 100.000 mm^3 seviyesinin altına iner. Heparin tedavisi kesildikten sonra platelet sayısı genellikle normale döner.

Tip 2 HIT;immün aracılı mekanizmayla oluşur ve daha az olarak karşımıza çıkar (% 2-3). Heparin tedavisi başladıktan 5. Gün sonrasında görülür. Trombosit sayısı ağır olgularda $60.000/ \text{mm}^3$ seviyelerin altına kadar iner. Klinik olarak genellikle trombozile karşımıza çıkar. (Resim 1)

Resim 1. Koroner baypass operasyonu sonrası takiplerinde sol ayakta tromboz nedeniyle iskemi gelişen ve HIT tanısı konan 71 yaşında kadın hasta.¹⁰



Heparin alan hastada HIT'den şüpheleniliyorsa, ilk adım tüm heparin ürünlerini derhal kesmek ve daha fazla maruziyetten kaçınmaktır.¹¹ Varfarin, HIT'li hastalarda mikrotromboza neden olabilir. Varfarinin başlatılması, önemli ölçüde trombosit iyileşmesine kadar ertelenmelidir. Tercihen, varfarintrombosit sayısı 150×10^9 / L'yi geçmeden başlanmamalıdır.^{12,13} Varfarin başlanmışsa K vitamini verilmelidir.¹⁴ HIT'detrombosit transfüzyonlarından trombojenik etkiyi artırabileceğinden kaçınılmalıdır.¹³ American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzları, şiddetli trombositopenisi olan hastalarda trombosit transfüzyonlarının sadece kanama olması durumunda veya yüksek kanama riski olan invaziv bir işlemin uygulanması sırasında verilmesini önermektedir.¹⁴ HIT'li hastalar trombotik olaylar açısından yüksek risk altındadır ve tipik olarak bir doğrudan trombin inhibitörü (DTI) olan alternatif antikoagülanlarla (argatroban, bivalirudin) tedavi edilmelidir.¹⁵ Dolaylı faktör Xa inhibitörü fondaparinux HIT'de kullanım için onaylanmamıştır, ancak bazı uzmanlar, özellikle stabil, kritik olmayan hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmektedir.¹⁶ Birkaç yeni oral antikoagülan mevcuttur (örneğin, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban) ve ön çalışmalar, özellikle standart tedavilere dirençli vakalarda HIT için faydalı olabileceğini düşündürmektedir.¹⁷ HIT'li hastalarda antikoagülasyona ek olarak intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanılmıştır. IVIG, antikor pozitif hastalarda heparine yeniden maruz kalma planlandığında akut HIT'i önlemek için de kullanılmıştır.¹⁸

Uzun süreli heparin kullanımı osteoporozu artırarak kemiklerde kırık riskini artırabilir. Osteoporozun nedeni ise uzun süreli Heparin kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açmasıdır.³ Heparin kullanımı osteoblast farklılaşmasını ve fonksiyonunu engelleyerek kemik oluşumunu engeller ve bunun sonucunda osteoporoz oluşur.¹⁹

Heparin kullanımı aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Heparin tedavisi uzadıkça hiperkalemi risk artar. Bir haftadan uzun süren Heparin tedavisinde potasyum düzeyleri ölçülmelidir.⁴

Heparin kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimlerinde (AST ve ALT) artış gelişebilir. Heparin kullanımı sonrası enzimlerdeki artış oranı AST (%6,1), ALT (% 5.9) olarak rapor edilmiştir.²⁰ Karaciğer enzimlerindeki artış genellikle asemptomatiktir.

Heparin kullanımına bağlı diğer yan etkiler lokal irritasyonlar, hipersensitivite ve gecikmiş geçici kelliştir.³

Standart heparin yüksek doz alınması sonucu oluşan kanamalar, terapötik dozda kullanımına bağlı oluşan HIT ve uzun dönem kullanılmasına sekonder gelişen yan etkiler açısından klinisyenlerin dikkatli olması gerekmektedir. Hastaların takip ve tedavilerinin yapılabilmesi için gereğinde tam teşekküllü hastanelere sevkı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. CentersforDisease Control andPrevention CDC 24/7: SavingLives, Protecting People TM Data andStatistics on VenousThromboembolism. (Erişim tarihi 20.08.2022)
2. Özgök A, Kalp cerrahisinde farmakolojik yaklaşım. İçinde: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T (ed) Kalp ve Damar Cerrahisi 1. Cilt. 2. Baskı 2013 MN Medikal& Nobel Tıp Kitap Sarayı
3. Onishi A, StAnge K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparinandanticoagulation. Front Biosci (LandmarkEd). 2016 Jun 1;21(7):1372-92. doi: 10.2741/4462. PMID: 27100512.
4. Türk Toraks Derneği PulmonerTromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu – 2015
5. Standart heparinvademecum bilgisi; Doz aşımı halinde alınacak önlemler. (10.08.2022 tarihli)
6. Chaudhry R, Wegner R, Zaki JF, et al. Incidenceandoutcomes of heparin-inducedthrombocytopenia in patientsundergoingvascularsurgery. J CardiothoracVascAnesth 2017; 31: 1751–1757.
7. Solanki J, Shenoy S, Downs E, et al. Heparin-inducedthrombocytopeniaandcardiacsurgery. Semin ThoracCardiovascSurg 2019; 31: 335–344.
8. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, et al. Reducingthehospitalburden of heparin-inducedthrombocytopenia: Impact of an avoid-heparin program. Blood 2016; 127: 1954–1959.
9. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Rehberi 2011, HeparinİlişkiliTrombositopeni (HİT) Tanı ve Tedavi Kılavuzu
10. Alperen Kısa, Heparinin İndüklediği Trombositopeni: Olgu sunumu, SETSCI - Volume 4 (9) (2019) ISAS WINTER-2019 (HSS) - 4th International Symposium on InnovativeApproaches in Healthand Sports Sciences, Samsun, Turkey, Nov 22, 2019

11. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020 Apr. 25 (2):160-173. [QxMD MEDLINE Link].

12. Nicolas D, Nicolas S, Hodgins A, Reed M. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2021 Jan. 126(3 suppl):311S-337S. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

13. Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2016 Sep. 23 (5):462-70. [QxMD MEDLINE Link].

14. [Guideline] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb. 141(2 Suppl):e495S-530S. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

15. Heparin-Induced Thrombocytopenia Treatment & Management Updated: Sep 10, 2021 Author: Sancar Eke, MD, FASN; Chief Editor: Srikanth Nagalla, MD, MS, FACP

16. [Guideline] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018 Nov 27. 2 (22):3360-3392. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

17. Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Aug. 42 (2):172-8. [QxMD MEDLINE Link].

18. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019 Aug. 12 (8):685-698. [QxMD MEDLINE Link].

19. K. Panday, A. Gona and M. B. Humphrey: Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 6, 185-202 (2014) DOI: 10.1177/1759720X14546350

20. Sanofi-aventis: Lovenox (enoxaparin sodium injection) Official Label, Revised October, 2013
Reference ID : 3395052

G2) DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Op. Dr. Gökay ALTAYLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Antikoagülan ilaçlar; standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux, direkt trombin inhibitörleri, K vitamini antagonistleri, danaparoid ve yeni oral antikoagülanlardır.¹ Heparinantitrombin (AT) ile bağlanmaktadır. Heparin-AT kompleksi trombin ile birlikte FIXa, FXa ve FXIa'yı da inaktive etmektedir.² Antikoagülan ilaçlardan biri olan DMAH ise heparinin fraksiyone edilmesinden elde edilirler.³ DMAH, mast hücrelerinden sentezlenir ve ticari preparatları sığır akciğerinden ve domuz bağırsak mukozasından üretilir.⁴ Molekül ağırlıkları ortalama 5000 Da'dır. Trombin üzerine etkisi az olan DMAH; faktör Xa'yı inaktive eder ve plazma proteinlerine daha az bağlandığı için düşük dozda belirgin etki gösterirler.² SH ile aynı antitrombotik etkiyi gösterir, biyoyararlanımı daha iyi, biyolojik yarı ömrü daha uzundur.³ Eliminasyon yarı ömrü 3 ile 6 saat olup standart heparinin aksine laboratuvar izlem gerektirmez.^(1,5) DMAH'ler sıklıkla subkütan yolla uygulanırlar.³ DMAH'lerin SH'e göre kanama, trombositopeni, osteoporoz ve enjeksiyon yerinin yakınında cilt tepkimeleri gibi yan etkileri azaltılmıştır.⁶ SH ve DMAH etkileri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Tablo-1: Standart Heparin ve DMAH etkilerinin karşılaştırılması.⁷

	DMAH	Standart Heparin
Ortalama Molekül Ağırlığı	400-500	12000-16000
Plazma Yarılanma Süresi	2-6 saat	1-2.5 saat doz bağımlı
Düşük Dozda Biyoyararlanım	Yüksek	Düşük
Doz Bağımlı Klirens	-	+
Proteinlere Bağlanma	Düşük	Yüksek
aPTT	Uzamamış	Uzamış
Trombosit Fonksiyonlarını	++	++++

Bozma		
Vasküler Permeabiliteyi Artırma	-	+
Etkinlik	Eşit	Eşit
Majör Kanama	%0-3	%0-7
Trombositopeni	Daha az	%2.5-6
Rölatif İnaktivasyon Xa/IIa	Daha yüksek 5-6 kat	Daha düşük
Osteoporoz	Daha az	%30
Maliyet (kutu başı)	Daha pahalı	Daha ucuz

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Klinik Kullanımı

DMAH antiinflatuvar etkinliği de olan, DİK (dissemine intravasküler koagülasyon) ve VTE (venöz tromboemboli)'de sık kullanılan antikoagülandır.⁸ DMAH'ler pulmoner emboli ve derin ventrombozunun hem önlenmesi hem de tedavi edilmesinde kullanılır.⁹ Q dalgalı olmayan miyokard infarktüsü kararsız anjina'ya bağlı iskemik komplikasyonları önlemek için de kullanılabilir.⁶ DMAH kullanım öncesi heparin ilişkili trombositopeni (HIT) takibi açısından trombosit değerine bakılmalıdır. Tedavi altında trombozis görülürse yine trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Başlangıç serum kreatinin düzeyi de kontrol edilmelidir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar da sıkı takip edilmelidir.¹⁰ DMAH tedavisi alan böbrek hastaları, obez hastalar ve çocuklar da yakından izlenmelidir.¹¹ Gebeliğin son haftasına kadar SH den ziyade DMAH kullanılması önerilir. Gebelikte antikoagülan kullanması gereken kadınlar, gebelik tanısı konduktan sonra DMAH ilk trimesterde vaginal kanama yoksa başlanmalıdır.¹⁰

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Dozu

Profilaksi ve tedavi amacıyla kullanılabilen reviparin, nadroparin, enoxaparin, parnaparin, certoparin, dalteparin, ardeparin, tinzaparin gibi DMAH preparatları mevcuttur. Bunlardan birkaçı ülkemizde kullanılmaktadır. (Tablo 2)

Tablo-2: Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları¹²

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa(U/mL)
Enoksaparin	1mg/kg/12 saat veya 1,5mg/kg/24 saat(180 mg'ı geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 Iu'yi geçmeyecek)	1,05(tek doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
BemiparinNa	115 IU/kg/24 saat	

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Yan Etkileri

Subkutanheparin enjeksiyonlarından sonra ekimoz, hematom ve ağrı gelişimi en başta gelen komplikasyonlardandır.¹³ DMAH ile SH kullanımının karşılaştırıldığı bir meta-analizde, DMAH grubunda trombotik komplikasyonların, kanamanın ve ölüm olaylarının SH grubuna göre anlamlı derecede daha az görüldüğü saptanmıştır.¹⁴

Doz Aşımında Acil Tedavi

Ciddi kanamanın sonlandırılması amacı ile protamin sülfat yetersiz kalsa bile kanamayı azaltmak için kullanılmalıdır.Tekrarlayan küçük dozlarda protamin sülfat kullanılması DMAH nin devam eden absorpsiyonu nedeni ile gerekebilir.Minör kanamalar farmakolojik tedaviyi gerektirmez. Ancak kanama persiste ediyorsa mümkünse antikoagülan kesilebilir ve kanama durduktan sonra tekrar başlanmalıdır.¹⁰DMAH'lara bağlı gelişen kanamalarda, doz son 8 saat içerisinde verilmişse 100 anti- faktör Xa'sine karşılık 1 mg protamin ile nötralize edilir.Doç 8 saatten daha önce verildiyse protamin dozu daha düşük olmalıdır.¹⁵Protamin sülfat anafilaksiye neden olabilir, bu

nedenle yavaş uygulanmalıdır; en sık görülen yan etkisi ise hipotansiyondur. Protamin alerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, toluidin mavisi (5 mg/kg, IV yavaş olarak veya 0.2-0.3 gr oral) ve heksadimetrim bromür (heparininin her miligramı kadar ve 1 mg/ml olacak şekilde 15 dakikada) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir.¹⁵Antepartum komplikasyonlar (dekolman plasenta, plasenta previa, büyüme eğilimindeki subkoryonikhematom) nedeni ile ciddi kanama riski olan ve ani sezaryen doğum gerekliliği veya ani başlayan doğum eylemi gelişen hastalarda veya gebelikle alakalı olmayan ciddi kanamanın hızlı bir şekilde sonlandırılması amacı ile yine protamin sülfat kullanılabilir.¹⁰

KAYNAKLAR

1. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen İ. K, Okumuş N.G, Öngen G. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Ada Ofset Mat. İstanbul. 2015.
2. Dal Y, Trombofili Nedeniyle Tekrarlayan Gebelik Kaybı Yaşayanlarda Gebelik Öncesi Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanımının Klinik ve Laboratuvar Verileri Üzerine Etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta, 2018
3. Rızalar S, Güner T, Kitap T, Teş A, Gerçek H, Malkoç S, Subkütan Antikoagülan Uygulanan Hastalarda Ekimoz Oluşma Sıklığı. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2007, 24:95–9.
4. Turaç N, Ünsal A. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Uygulaması. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences 2020; 23(1): 169-175 DOI: 10.17049/ataunihem.553871
5. Töbü, M. Antikoagülan Tedavi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, 2006, 81-88.
6. Kester, M, Karpa, K. D, Vrana, K.E. Elsevier's Integrated Review Pharmacology. 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Elsevier Health Sciences, 2015: 111- 114.
7. Dilek İ. Antikoagülan Tedavi İlkeleri, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van
8. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do Heparins Have Direct Antiinflammatory Effects? Thromb Haemost. 2017;117(3):437-44.
9. Yıldız A, Özsoy Y. Heparin'in Yeni Farmasötik Yaklaşımlar. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2007, 36: 183-198.
10. Akyıldız G, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanan Gebelerde Birinci Trimester Tarama Testi Sonuçları, Bakırköy Dr Sadi Konuk E.A.H. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, 2018
11. Hilal Dandan R, Brunton L.L. Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı. 2. Baskı. Ankara, Güneş Tıp, 2017:527-531.
12. Arseven O, Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021
13. Avşar G, Kaşıkçı M. Subkütan Heparin Enjeksiyonlarında Ekimoz, Hematom ve Ağrıyı Önlemek İçin Nelere Dikkat Edilmeli? Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 2012, 20:239-246.

14. Van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. FixedDoseSubcutaneousLowMolecularWeightHeparinsVersusAdjustedDoseUnfractionatedHeparinForVenousThromboembolism. Cochrane Database SystRev 2004.
15. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10(Ek 11):1-46.

G3) K VİTAMİNİ ANTAGONİSTİ

Op. Dr. Abdullah Burak BALCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başak şehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Sodyum varfarin, 1955 yılından beri tromboembolik olaylarda kullanılan geleneksel antikoagulanlardan biridir. En yaygın kullanılan vitamin K antagonistidir. Asenokumarol, fenprokuman ve fluindion gibi diğer VKA'lerinin kullanımları daha nadirdir.¹ K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç sodyum varfarindir.K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin protrombin, faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler.Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir.

Varfarinin dozu

Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısılmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir.²

Varfarinin klinik kullanımı

Stroke, derin ventrombozu, pulmonertromboemboli, kalp kapak replasmanı, akut miyokart enfarktüsü,atriyalfibrilasyon, mekanik destek cihazlarının kullanımının gerektiği hastalıkların çoğunun tedavisinde OAK ajanlar tercih edilmektedir.³

Varfarinin etkileşimleri

Bireyde kanama olmaksızın antikoagülasyonu sağlayan warfarin, terapötik aralığının dar olması ve kişiden kişiye doz cevap eğrisinde ileri derecede değişikliğe neden olması sebebiyle dikkatli kullanımı ve bireye göre doz ayarının yapılmasını gerektirmektedir.⁴

Gereğinden fazla ya da eksik doz alımı, ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimleri kan ilaç düzeyini etkilemekte, dolayısıyla kanama ya da pıhtılaşma gibi hayatı tehdit eden ciddi sorunlara sebep

olabilmektedir. Literatürde varfarin kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkiler arasında; bulantı, kusma, karın ağrısı, saç dökülmesi, hepatoksisite, ürtiker, baş dönmesi, eklem veya kas ağrısı yer almaktadır. Burun, farenks, dişeti, göz ve kranial kanama, hemoptizi, hematüri, melena, cilt altı kanama gibi vücudun çeşitli bölgelerinden kanama gerçekleşebilmektedir.^{5,6,7,8,9} Azaltılmış varfarin etkinliği, GİS yolundaki kolestiramine bağlanma gibi düşük emilim veya barbitüratlar, karbamazepin veya rifampin ile CYP2C9 indüksiyonu gibi hepatik enzimlerin indüksiyonundan artan hepatiklerensi nedeniyle oluşabilir. Relatif varfarin direncine; çok miktarlarda K vitamini açısından zengin gıda veya takviyenin alınması ya da hamilelik sırasında koagülasyon faktörlerinin artması neden olabilir. Varfarin kullanan hastalarda kanama riskini artıran ilaç etkileşimleri arasında amiodaron, azol antifungalleri, simetidin, klopidoğrel, kotrimoksazol, disülfiram, fluoksetin, izoniazid, metronidazol, sulfonpirazone, tolkapon veya zafirlukast yer alır. K vitamininin relatif yetersizliği; özellikle antimikrobiyal ajanlar tarafından intestinal floranın ortadan kaldırılması ile beraber yetersiz beslenmeden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, antibiyotikler varfarinli hastalarda INR'de artışa neden olabilir.^{10,11,12}

Acil durumlarda varfarinin antikoagülan etkisini tersine çevirmek için; K vitaminine ek olarak taze donmuş plazma ve yeni protrombin kompleks konsantreleri kullanılmaktadır.¹³

Varfarin'e karşı hipersensitive

Hastaların yaklaşık % 10' unda 2 ile 3 arası INR değeri elde etmek için 1,5 mg / d' den az varfarin gereklidir. Bu hastalar genellikle CYP2C9 veya VKORC1 varyantlarına sahiptir; Bunlar sırasıyla varfarinin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkiler. Bu hastalara günlük düşük miktarda K vitamini dozlarıyla takviye yapmak varfarine daha az duyarlı hale getirir ve daha kararlı dozlamaya neden olabilir.^{14,15}

Varfarinin yan etkileri

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

az birkaç saat sürebilir, çünkü antikoagülasyonun tersine çevrilmesi karboksile koagülasyon faktörlerinin senteziyle ilişkilidir.^{16,17}

Şekil-1: Oral Antikoagülan Alan Hastakarda Kanama Yönetimi- 2017 ACC Klavuzu



Doz aşımında acil tedavi

Varfarin doz aşımına bağlı ciddi kanama nedeniyle acil hemostatik tedavi gerekiyorsa; yavaş intravenöz infüzyon ile verilen 10 mg vitamin K1 ve dört faktörlü PCC transfüzyonu ile düzeltilebilir. İntravenöz olarak uygulanan K1 vitamini, anafilaktoid reaksiyon riskini taşır. Yüksek dozda K1 vitamini alan hastalar, birkaç gün boyunca varfarine yanıt vermeyebilir. Ancak devam eden antikoagülasyon gerektiğinde heparin veya DMAH verilebilir.¹⁸

Varfarin kullanımına bağlı doğum kusurları

Hamilelik sırasında varfarinin uygulanması, doğum kusurlarına ve kürtaja neden olur. İkinci ve üçüncü trimester demaruziyet sonrası merkezi sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir. Maternal INR değerleri terapötik aralıkta olduğunda bile fetal veya neonatal hemoraji ve intrauterin ölüm oluşabilir. Vitamin K antagonistleri hamilelik sırasında kullanılmamalıdır, ancak heparin veya DMAH güvenle kullanılabilir.¹⁹

Varfarin kullanımına bağlı cilt nekrozu

Varfarinin neden olduğu cilt nekrozu, tedavi başladıktan 3-10 gün sonra cilt lezyonlarının ortaya çıkması ile karakterize nadir bir komplikasyondur. Lezyonlar tipik olarak ekstremitelerde bulunur, ancak adipoz doku, penis ve kadın memesinde de gelişebilir. Cildin nekrozu protein C veya S eksikliği olan veya heparine bağlı trombositopenisi olan hastalarda görülür.²⁰

KAYNAKLAR

1. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, Canafax DM, Ezekowitz MD. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1029-35, 2 p following 1035.
2. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):152S-84S.
3. Snipelisky D, Kusumoto F. Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin. *Journal of Blood Medicine* 2013; 4:89-99.
4. Salman, E., Erdoğan, K., Sağlam, M.F., Hıdıroğlu, M. (2015). Mekanik kalp kapaklı hastalarda antikoagülan kullanımı ve warfarin direnci. *Ankara Medical Journal*, 15(2), 77-81. doi: 10.17098/amj.86482.
5. Mercan, S., Enç, N. (2011). Warfarin kullanan bireylerin eğitim gereksinimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 2(2), 12-17. doi: 10.5543/khd.2011.003.
6. Kara, H., Bayır, A., Ak, A., Değirmenci, S., Serin, H. (2015). Kontrolsüz Warfarin Kullanımına Bağlı Ciltte Kanama: Olgu sunumu. *Medical Journal of Bakirkoy*, 11(4), 170-172. doi: 10.5350/BTDMJB201511408.
7. Baysal, E., Ergin, E., Pakyüz, S.Ç. (2016). Hizmet içi eğitim verilmesi hemşirelerin antikoagülan ilaçlar hakkındaki bilgilerini etkiler mi? *Journal of Human Sciences*, 13(3), 4725-4737. doi: 10.14687/jhs.v13i3.4040.
8. Demirel, E., Uzun, Ş. (2018). Warfarin Kullanan Bireylerde Etkin INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı) Değerini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Turkish Journal of Cardiovascular Nursing*, 9(19), 58-68. doi: 10.5543/khd.2018.86580.
9. Alsancak, Y., Sivri, S., Keleş, T., Durmaz, T., Bozkurt, E. (2017). Warfarine bağlı nadir bir komplikasyon; geç başlangıçlı warfarin ilişkili deri nekrozu. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 21(1), 41-43. doi: 10.15511/tahd.17.00141.
10. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart EJJot, thrombolysis. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. 2011;31(3):326-43.
11. Juurlink DNJCMaj. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. 2007;177(4):369-71.
12. Engelsen J, Nielsen J, Hansen KJUfl. Effect of Coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. 2003;165(18):1868-71.

13. Bordeleau S, Poitras J, Marceau D, Breton C, Beaupré P, Archambault PM. Use of prothrombin complex concentrate in warfarin anticoagulation reversal in the emergency department: A quality improvement study of administration delays. *BMC Health Serv Res* 2015; 15:106.
14. Konishi H, Eguchi Y, Fujii M, Saotome T, Sasaki T, Takahashi K, et al. Unusual hypersensitivity to warfarin in a critically ill patient. 2004;29(5):485-90.
15. Kristensen SRJB. Warfarin treatment of a patient with coagulation factor IX propeptide mutation causing warfarin hypersensitivity. 2002;100(7):2676- .
16. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYJTAjom. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. 2014;127(7):650-6. e5.
17. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. 2015;350:h1857.
18. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. 2014;63(20):2141-7.
19. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, Kumar AJBDRPAC, Teratology M. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. 2016;106(2):142-7.
20. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, Polychronidis AJAod. Warfarin-induced skin necrosis. 2014;26(1):96-8.

G4) YENİ ORAL ANTİKOAGULANLAR

Op. Dr. Sinan ERKUL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Varfarin sodyum yaklaşık 50 yıldır tıbbi amaçlarla kullanılmakta olan bir oral antikoagülandır. Varfarin sodyumun kullanımına bağlı gelişen major kanamalar, doz ayarlanma zorlukları sonrasında yeni oral kullanılabilen, sık takip gerektirmeyecek ve major kanama riski daha düşük olması beklenen bir takım ilaçların geliştirilmesini gerektirmiştir. Yeni oral antikoagülan ajanlar (YOAK) bu amaçlarla geliştirilmiş ilaçlardır. Günümüzde dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ve betrixaban kullanıma girmiş olan ajanlardır. FDA tarafından non-valvüler AF inme ve sistemik embolinin önlenmesi, venöz tromboembolinin önlenmesi ve tedavisi, kronik koroner ve periferik arter hastalığı olanlarda arteriyaliskemiden ikincil koruma endikasyonlarında onay almış ilaçlardır.¹

YOAK kullanılmaya başlaması sonrasında yapılan faz 3 çalışmalarında major kanama riski %2.1-3.6 arasında değişmekte ve YOAK kullanan hastalarda meydana gelen acil invazif girişim ihtiyacında bu ajanların etkilerini geriye döndürebilecek ajanlara ihtiyaç duyulmuştur.^{2,3}

Aşırı doz sonrasında meydana gelen kanama durumlarında lokal kanama durdurmaya yönelik girişimler, kan ürünlerinin replasmanı, hemodinamik durumu destekleyen ajanların kullanımı gibi temel destekler sağlanmalıdır. YOAK gastrointestinal sistemden hızlı emilimi nedeni ile aşırı doz ilaç kullanımındaki temel aktif kömür kullanımı ilk 2 saatte uygulanabilmektedir. Hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilen tek ajan dabigatrandır.⁴

Protombin kompleks konsantresi (PCC), aktive PCC(APCC), taze donmuş plazma ve rekombinant FVIIa kullanılabilen nonspesifik antidotlardır. Bu ajanlarının kullanımının sonuçları ile ilgili kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu ajanlara olan yanıt değişkendir ve tromboz riskini arttırabilmektedir.⁵

Geliştirilmiş iki adet spesifik antidot bulunmaktadır.İdarucizumabdabigatranın, andaksanet alfa apixaban ve rivaroxabanın spesifik antidotu olarak geliştirilmiştir. İdarucizumabdabigatrana olan afinitesitrombinden yaklaşık olarak 350 kat daha fazladır ve hem serbest hem de trombine bağlı olan dabigatranı inhibe edebilir. Andaksanet alfa FXa inhibitörlerine bağlanan bir rekombinantFXa proteinidir. ⁵

YOAK kullanımının artması ile birlikte bu ajanların aşırı doz kullanımına ve kullanımı sırasında ivedi cerrahi gerektiren durumlarda etkisinin hızla geri döndürülmesi gereken durumlarda artış gözlemlenmektedir.Budurumlarda nasıl bir yol izlenilmesi gerektiği ile ilgili olarak Antikoagülasyon Forumu tarafından YOAK geri döndürülmesi ile ilgili bir kılavuz yayımlanmıştır.⁶

YOAK ilişkili major kanaması olan tüm hastalara destek tedavi önerilir.

Geri döndürücü ajanların kullanımı hayati tehdit eden,kritik bir organ kanaması varsa veya kanama maksimum destek tedavi ile durdurulamıyor ve plazma seviyesi yüksek olduğu durumda verilmelidir. ⁶

Dabigatran bağlı kanamalarda 5g IV idarucizumab yoksa APCC 50 U/kg IV önerilir.

Rivaroxaban en son alınan dozu ≤ 10 mg,apixaban dozu ≤ 5 mg ve kullanılmasının üzerinden ≥ 8 saat geçtiyse düşük dozda andexanet alfa(30 mg/dk hızda 400 mg IV bolus takiben 120 dk 4mg/dk yavaş infüzyon)verilmesi önerilir. ⁶

Rivaroxaban en son alınan dozu >10 mg,apixaban dozu >5 mg ve kullanılmasının üzerinden 8 saatten daha az bir süre geçtiyse yüksek dozda andexanet alfa(30 mg/dk hızda 800 mg IV bolus takiben 120 dk 8mg/dk yavaş infüzyon)verilmesi önerilir. ⁶

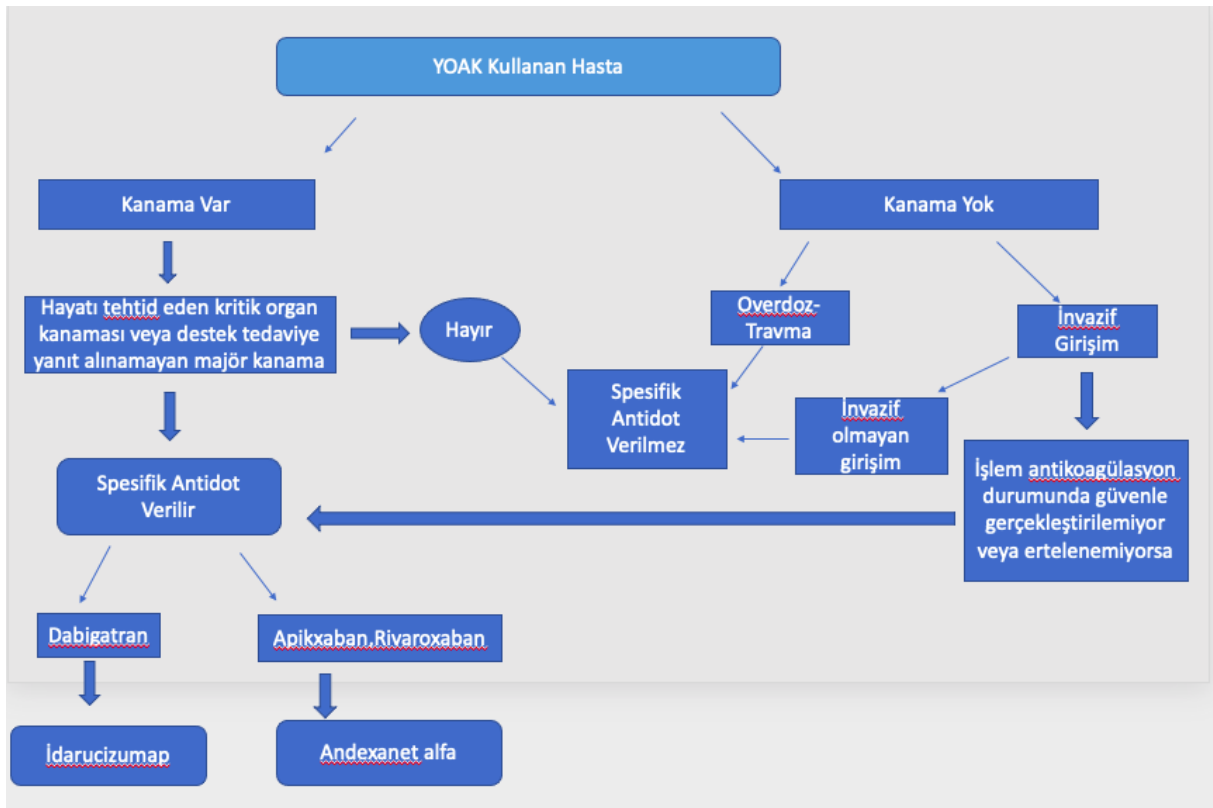
Edoxaban ve betrixaban kullanımına bağlı kanamada yüksek dozda andexanet alfa kullanılması kılavuzda önerilmektedir.Edoxaban ve betrixaban kanamalarında andexanet alfa kullanımı için FDA onayı bulunmamaktadır. ⁶

Andexanet alfa yok ise alınan doza ve süreye bakılmaksızın 2000 U 4 faktör PCC uygulanması önerilir. ⁶

Kanamanın eşlik etmediği yüksek doz YOAK kullanımında,YOAK kullanan ve travma ile başvuran kanamanın saptanmadığı hastalarda spesifik antidot rutin kullanımı önerilmemektedir. ⁶

YOAK kullanan ve acil invazif girişim gereken hastalarda hasta antikaogüle halde iken işlem güvenli bir şekilde gerçekleştirilemeyecekse, işlem ertelenemeyecekse ve YOAK seviyesinin yüksek olduğu düşünülüyorsa spesifik antidot verilmesi önerilmektedir. Bu hasta grubunda dabigatran kullanımında 5 g IV idarucizumab eğer yok ise APCC 50 U/kg IV verilmesi önerilmektedir. Rivaroxaban ve apixaban için major kanamada uygulanan tedavi şekli önerilmektedir. Şekil-1'de YOAK kullanan hastada acil durum algoritması gösterilmektedir.⁶

Şekil-1: YOAK kullanan hastada acil durum algoritması⁶



KAYNAKLAR

1. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban prescribing information. Accessed December 20, 2018
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, et al. The perioperative anticoagulant use for surgery evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 2415- 2424.
3. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014; 124: 2450- 2458.
4. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (5): 273-81.
5. Nur Akad Soyer. Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar. *Ege Journal of Medicine* 2021; 60: Ek Sayı /Supplement 32-35.
6. Adam Cuker, Allison Burnett, Darren Triller, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *American Journal of Hematology* Volume 94, Issue 6 p. 697-709.

H- ANTİKOAGULANLAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

H1) STANDART HEPARİN

Doç. Dr. Memet Taşkın EGİCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Standart Heparin (SH), derin ventrombozu, miyokard enfarktüsü veya akut koroner sendrom, atriyal fibrilasyon, pulmoner emboli ve tromboembolik stroke yanında büyük operasyonlar (batın ve ortopedi ameliyatları vb.) ile kardiyovasküler ameliyatlar öncesinde kullanılmaktadır. Heparin tanıya bağlı olarak subkutan (s.c.) veya intravenöz (i.v) olarak verilebilir.

Hızlı antikoagülasyonu v SH veya s.c. düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) veya s.c. fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ilaçlar ve yeni oral antikoagülanlar (YOAK)'lar ile sağlanır. Daha sonra tedavi genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK' lar ile idame ettirilir.^{1,2} Terapötik dozlarda heparin kullanımında pıhtılaşma süresi uzamakta; kanama zamanı ise ancak yüksek dozda kullanıldığında etkilenmektedir.^{1,3}

Heparin başlamadan önce bazal (parsiyel protromboplastin zamanıdır) aPTZ, INR (veya protrombin zamanı) ve hemogram alınmalı, heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılmalıdır. Heparin kullanımı duyarlılık, ağır trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalar ve intrakraniyal kanama kuşkusu varsa kontrendikedir. Hemorajik diyet, malign hipertansiyon, peptik ülser varlığı, göz cerrahisi, epidural anestezi, beyin cerrahisi durumları realitf kontrendikasyon oluşturmaktadır. Risk- yarar durumuna göre karar verilir.^{1,4}

Heparin İlaç Etkileşimleri

Heparin etkisini değiştirme potansiyeli olan çok sayıda ilaç bulunmakla beraber sık kullanılan bazı ilaçlar Tablo-1. de özetlenmiştir. Heparinin diğer ilaçlarla etkileşimi sonucu farklı etkiler ortaya çıkabilir ancak en önemli etkileşimi kanama riskinin artırmasıdır. Zaten kanamayı artırma riski bulunan başka bir ilaç Heparin ile kullanıldığında risk daha da artmaktadır.

Antikoagülan ilaçlar, tedavileri sırasında yakından izlem gerektiren, terapötik indeksi oldukça dar olan ajanlardır. Heparin tedavisi sırasında kullanılan en yaygın laboratuvar testi aktive edilmiş aPTZ olup normal değeri 25-35 saniyedir; heparin kullanımında önerilen hedef değer, hastanın

bazal değerinin 1.5-2,5 katı olmalıdır. Hedef değere ulaşana kadar ilk 24 saat boyunca her altı saatte bir ölçülen aPTZ değeri, hedef düzeye ulaşıldıktan den sonra günlük kontrol edilmelidir.^{1,5}

Birlikte alındığında heparinin etkinliğini azaltan ilaçlara ve sayıca az da olsa birlikte kullanımında yaşamı tehdit eden advers reaksiyonlar nedeniyle kaçınılması gereken ilaçlara da dikkat edilmelidir. Bu ilaçlarla birlikte Heparin kullanılırken daha sıkı izlem yapılmalıdır.

Tablo-1: Standart Heparin ile etkileşimi olan başlıca ilaçlar.^{1,4-9}

Kanama Riskini Arttıran Bazı İlaçlar	Kaçınılması Gereken İlaçlar	Heparin Etkinliğini Azaltan İlaçlar
Diğer Antikoagülanlar: Varfarin, DMAH lar: Enoxaparin, Deltaparin Asetil Salisilik Asit, Klopidoğrel, DipyridamoleYOAK NSAIDs: İndometasin, Fenilbutazon, İbuprofen, Ketoprafen, Naproksen, Diclofenac, Etodolac, Flurbiprofen, Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Proquazone, Mefenamik asit vb. Alteplase, Streptokinase, Urokinase: Kullanılması mutlak gerekliyse kanama açısından sıkı takip edilmelidir. Antidepresanlar: Paroxetine, Sertraline, Fluoksetin, Desvenlafaxine, Venlafaxine Fluvoxamine, Citalopram, Essitalopram vb. Kinin ilaçlar: Kinidin, Hidroksiklorokin, Valproat Antibiyotikler: CefotetanSefamandole,	Corticoşelin ciddi hipotansiyon ve bradikardiye yol açabilir. DefibrotidKandaki pıhtı oluşumunu azaltması nedeniyle kanamaya yol açar Mifepristonaşırı kanama riski Protrombin kompleks konsantresi: Aşırı kanama riski Oritavancin, Telavancin:Artifisiyal olarak aAPTT' yi uzatır.	Antihistaminikler Fexofenadine Diphenhydramine Antibiyotikler Tetrasiklin Diğer ilaçlar Digoksin Nitroglycerin

Cefoperazone, penisinler Diğer İlaçlar: Paracetamol, Vitamin A, B12 ve D3, Antitiroid ilaçlar, Ondansetron, Furosemide, Eptifibatide, Tirofiban, Dekstran, Normal Saline		
---	--	--

Heparin ile etkileşim açısından nikotin ve alkole de dikkat etmek gerekir. Sigara içmek heparinin etkinliğini olumsuz etkileyebilir. Alkol kullanımı, günlük olarak kullanıldığında mide kanaması riskini artırabilir. Literatürde etanol kullanımı olan hastada heparin kullanımı sonrasında fatalserebralhemoraji sonucu ölüm bildirilmiştir.¹⁰

İlacı kullanmaya başlamadan önce alkol, sigara ve OTC dahil ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları belirlenmeli, bazal aPTZ, INR (veya protrombin zamanı) ve hemogram alınmalı ve aPTZ değeri yakından izlenmelidir. SH ve varfarinin birlikte uygulanması durumunda; IV heparin uygulamasından en az 5 saat; s.c. uygulamasından ise en az 24 saat sonra INR bakılmalıdır.^{1,3,6,11}

Kanama üzerine farklı etkiler gösterebilen, kanama riskini artırabildiği ya da ilaç doz ihtiyacını değiştirebilen bazı doğal ürünlerin ve besin takviyelerinin kullanımı sorgulanmalıdır. Hastalar genellikle bu tür kullanımlarla ilgili bilgi vermemeyi tercih etmektedir; bu yüzden bu durumlar ayrıca sorgulanmalıdır. *Ginkgobiloba, Ginseng, Omega 3, Kava Biberi, Sarı Kantaron, Keten Tohumu, Kaz Ayağı, Üzüm Çekirdeği Özü, Kırmızı Pancar, Java Eriği, Ebegümeci, Selvi Otu, Isırgan, Çiriş Otu, Meyan kökü, Kereviz, Sinameki* gibi besin maddelerinin antitrombosit veya antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımında kanama riskinin artabileceği akılda tutulmalıdır. İçeriği ve etkileri bilinmeyen besin takviyelerinin kullanımından kaçınılması ve yeşil yapraklı bitkilerin günlük kullanımının bir porsiyonla sınırlanması hatırlatılmalıdır.^{1,12,13} (Bkz. Bölüm H2 Tablo-2.)

Kanama, ekimoz ve diğer komplikasyonların önlenmesi açısından sağlık personeli dikkatli olmalı, Heparin tedavisine bağlı gelişebilecek sorunları en aza indirmek için hastanın aPTZ değerleri düzenli takip edilmeli, sürekli i.v.infüzyon yoluyla heparin alan hastalarda doz izlenmelidir. Hastanın vital bulguları iç kanama belirtileri yönünden takip edilmeli, aPTZ değerleri, tam kan sayımı (trombosit) ve gerekirse gaytada gizli kan bakılmalıdır.

Alteplaz, amikasin, siprofloksasin, sitarabin, daunorubisin, gentamisin sülfat, meperidin, morfin sülfat, polimiksin B sülfat ve streptomisin sülfat başta olma üzere bazı ilaçlarla solüsyon içerisinde karıştırıldığında heparinin aktive olabileceğinden tek başına uygulanmalıdır.⁹

Aile hekimleri başta olmak üzere tüm hekimlerin hastalarının takibini yaparken dikkatli bir anemnez almaları, sağlık bilgi sistemleri üzerinden tüm ilaç kullanımlarını sorgulamaları önem arz etmektedir

Diyetteki besin, besin takviyesi ve alkolün heparinin etkisini değiştirebildiği hasta ve yakınları tarafından bilinmesi ve tedavi sürecini yürüten ekibe bildirilmesi önemlidir. Hasta, tedavi süreçlerinde hekimlere antikoagülan ilaç kullandığını mutlaka belirtmeli, daha pratik olması açısından antikoagülan ilaç kullandığını belirten kartı yanında taşımalıdır.¹⁴

Tablo-2: Kanama Riskini Artıran Doğal Ürünler

Kanama Riskini Artıran Doğal Ürünler	
Anason	Panax Ginseng
Papatya özü	Keten tohumu
Arnika Montana	Kırmızı yonca
Karanfil	Geven otu
Melek otu	Boldo
Humus	Chaparral
Sarımsak	Çemen
Zencefil	Tan-shen (Kırmızı Çin Adaçayı) vb.

İlacı kullanmaya başlamadan önce alkol, sigara ve OTC dahil ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları belirlenmeli, bazal aPTZ, INR (veya protrombin zamanı) ve hemogram alınmalı ve aPTT değeri yakından izlenmelidir. SH ve varfarinin birlikte uygulanması durumunda; IV heparin uygulamasından en az 5 saat; s.c. uygulamasından ise en az 24 saat sonra INR bakılmalıdır.^[1,3,5,6]

Kanama, ekimoz ve diğer komplikasyonların önlenmesi açısından sağlık personeli dikkatli olmalı, Heparin tedavisine bağlı gelişebilecek sorunları en aza indirmek için hastanın aPTT değerleri düzenli takip edilmeli, sürekli i.vinfüzyon yoluyla heparin alan hastalarda doz izlenmelidir. Hastanın vital bulguları iç kanama belirtileri yönünden takip edilmeli, aPTT değerleri, tam kan sayımı (trombosit) ve gerekirse gaytada gizli kan bakılmalıdır.

Alteplaz, amikasin, siprofloksasin, sitarabin, daunorubisin, gentamisin sülfat, meperidin, morfin sülfat, polimiksin B sülfat ve streptomisin sülfat başta olma üzere bazı ilaçlarla solüsyon içerisinde karıştırıldığında heparinin aktive olabileceğinden tek başına uygulanmalıdır.^[9]

Diyetteki besin, besin takviyesi ve alkolün heparinin etkisini değiştirebildiği hasta ve yakınları tarafından bilinmesi ve tedavi sürecini yürüten ekibe bildirilmesi önemlidir. Hasta, tedavi süreçlerinde hekimlere antikoagülan ilaç kullandığını mutlaka belirtmeli, daha pratik olması açısından antikoagülan ilaç kullandığını belirten kartı yanında taşınmalıdır.^[11]

KAYNAKLAR

1. Antikoagülan Tedavi. In: *Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021*. Optimus; 2021:132. Accessed September 24, 2022. <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf>
2. Vallerand A, Sanoski C. Heparin. In: *Davis's Drug Guide for Nurses*. Vol 16th ed. F.A. Davis Company; 2019.
3. Heparin - ClinicalKey. Accessed October 16, 2022. https://0210s86ae-y-https-www-clinicalkey-com.sbu.proxy.deepknowledge.io/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-289
4. Antikoagülan İlaçların Güvenli Kullanımında Hemşirenin Sorumlulukları. Accessed October 24, 2022. http://www.hacettepehemsirelikdergisi.org/pdf/pdf_HHD_144.pdf
5. Harder S, Thürmann P. Clinically Important Drug Interactions with Anticoagulants: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996;30(6):416-444. doi:10.2165/00003088-199630060-00002
6. Heparin: Drug Interactions & Contraindications. study.com. Accessed October 14, 2022. <https://study.com/academy/lesson/heparin-drug-interactions-contraindications.html>
7. Pranckeviciene G, Kadusevicius E, Putniene A. Influence of Coadministration of Antithrombotic Medicines, Warfarin, and NSAIDs on Heparin Safety: Data from a Prospective Observational Study. *JMCP*. 2013;19(6):478-486. doi:10.18553/jmcp.2013.19.6.478
8. Heparin. Accessed October 23, 2022. <https://0210c8aa3-y-https-www-dynamed-com.sbu.proxy.deepknowledge.io/drug-monograph/heparin>
9. Uribe L PharmD, MLIS. Heparin Sodium. Pravikoff D R PhD, FAAN, ed. *CINAHL Nursing Guide*. Published online September 7, 2018.
10. *Heparin Interaction*. Reactions Weekly, 12 (Springer Nature 2005). Accessed October 18, 2022. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=16557700&lang=tr&site=eds-live>
11. Heparin Drug Interactions Checker. Drugs.com. Accessed October 14, 2022. <https://www.drugs.com/drug-interactions/heparin-index.html>
12. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement–Drug Interactions. *ajp*. 2017;96(2):101-107.

13. Abdallah L, Surakji I, Qawasme T, Ayyash D, Shhadeh R, Omar G, Barakat A. In Vitro Activity of Some Medicinal Plants on Blood Coagulation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;19(3):330. doi:10.4274/tjps.galenos.2021.14603
14. Turaç N, Ünsal A. DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN UYGULAMASI. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 2020;23(1):169-175. doi:10.17049/ataunihem.553871

H2) DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Doç. Dr. Memet Taşkın EGİCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Antikoagölan ilaçlar, pıhtılaşma sürecini inhibe ederek koagölasyon yeteneğini azaltırlar. Bu ilaçlar; standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagölanlardır (YOAK).¹⁻³

DMAH, standart heparinindepolimerizasyonu ile domuz bağırsak mukozası ve sığıraciğerinden geliştirilmiştir. SH ile karşılaştırıldığında DMAH uzun yarılanma ömrü, stabil farmakokinetiği ve yüksek biyoyararlanımı ile daha kolay klinik kullanım olanağı sunmaktadır.^{4,5}Heparine göre Faktör Xa' yı 1.000 kat daha fazla inhibe edebilmektedir. Eliminasyon yarı ömrü s.c. uygulamadan sonra 3-6 saat arasında olup, standart heparinden farklı olarak doza bağımlı değildir. SH ile mukayese edildiğinde DMAH şiddetli kanama ve trombositopeni, osteoporoza daha az neden olmaktadır.⁶

Proflaktik olarak uygulandığında sabit dozda kullanılırken tedavi amacıyla kullanıldığında ise vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılır. DMAH günde bir veya iki kez subkutan enjeksiyonla verilir ve Fraksiyone Olmayan Heparin kadar yakından izlenmesine gerek yoktur. Kanama riskini azaltmak için bir hasta için rasyonel DMAH dozu, hastanın yaşı, kilosu ve böbrek fonksiyonuna göre bireysel olarak hesaplanmalıdır.

Protrombin zamanı ve aktive parsiyeltromboplastin zamanı (aPTZ) da herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında genellikle monitorizasyon ve laboratuvar izlemi gerekli değildir. Ancak böbrek yetmezliği ve obezite olgularında laboratuvar izlemi yapılmalıdır. Bu amaçla pıhtılaşmaya dayalı anti-faktör Xa testi, kromojenik anti-faktör Xa testi uygulanabilir. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandığı için trombositopeni, heparine kıyasla daha az görülür. Yine de ilaç kesilene kadar iki- üç günde bir tam kan sayımı yapılarak trombositopeni açısından takip edilmesinde yarar vardır.^{1,3,7}

Ülkemizde kullanılan DMA heparinler; dalteparin, enoxaparin, nadroparin, tinzaparin ve parnaparinidir. VenözTromboemboli (VTE) profilaksisinde standart heparin kadar etkilidir. Oral antikoagölan kullanımının kontrendike olduğu bazı durumlarda, stroke, unstabilanjina ve

kalp kapağı replasmanı sonrasında kullanılabilir. Ancak heparinle kıyaslandığında daha pahalı ilaçlardır.

DMAH' lerin oral antikoagülanlar, trombosit inhibitörleri, NSAID' ler ve trombolitik ajanlarla birlikte uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda, artan kanama riski nedeniyle, bu hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibinin yapılması tavsiye edilir. Geniş bir listesi olan ilaçların önemli olan bazıları Tablo 1. de gösterilmiştir.⁷⁻⁹.

Tablo-2:DMAH ile etkileşen ilaçlar ²

İlaç Sınıfı	İlaçlar
Antikoagülanlar	Warfarin, acenocoumarol
Trombosit İnhibitörleri	Asetil salisilik asit, salisilat ticlodipin, clopidogrel
Nonsteoid Antienflamatuarlar	Ketorolactromethamine, dipiridamol, sulpinpyrazone
Trombolitikler	Streptokinase, alteplaz

Antikoagülan tedavi başlamadan önce alkol, sigara ve OTC dahil ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları belirlenmeli, hasta ve yakınları bilgilendirmelidir. Tüm tıbbi süreçlerde DMAH kullandığının belirtilmesi ve tedavi durumunu belirten bilgi kartının yanında taşınması önerilmelidir. Öte yandan deri hazırlığında alkol kullanılması vazodilatasyona bağlı kanamaya neden olabileceği için, enjeksiyon bölgesi kuruduktan sonra DMAH uygulanması yerinde olacaktır.³

İlaçlar dışında koagülasyonu etkileyebilen ve ilaç olmadığı için belirtilmeyen besin takviyeleri ve besinler gözden kaçırılmamalıdır. Bu tür kullanımlarla ilgili veriler sınırlı olmasına rağmen kronik hastalığı olan ABD'li yetişkinlerin %40 ila %60'ının besin takviyesi aldığı ve reçeteli ilaç kullanan hastaların tahminen %20 ila %25'inin aynı anda diyet takviyesi kullandığını göstermektedir.¹⁰ Hastalar genellikle bu tür kullanımlarla ilgili bilgi vermemeyi tercih etmektedir.

Yaygın kullanılan *Ginkgobiloba*, *Ginseng*, *Omega 3*, *Kava Biberi*, *Ananas*, *Sarı Kantaron*, *Keten Tohumu*, *Kaz Ayağı*, *Üzüm Çekirdeği Özütü*, *Kırmızı Pancar*, *Java Eriği*, *Ebegümesi*, *Selvi Otu*, *Isırgan*, *Çiriş Otu* gibi besin takviyesi ya da besinlerin özellikle anti trombosit veya antikoagülan ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanımı sonucu kanama riskini artırabildiği

bilinmektedir. Bir tedbir olarak yeşil yapraklı bitkilerin bir porsiyondan fazla tüketilmemesi önerilmelidir.^{1,10-12} Öte yandan koagülan özellikleri olan *Civan perçemi*, *kaşıkotu*, *ökseotu* gibi besinlerin kullanımı sorgulanmalıdır. Kanamayı artıran bitkilerin bazıları Tablo. 2 ‘de gösterilmiş olup rutin işleyişte gözden kaçabilen bu durum mutlaka hasta ve yakınlarına sorulmalıdır.

Hastanın takibinden sorumlu tüm hekimler, hastanın kullandığı ilaçlarını, gıda takviyelerini anemnez ve sağlık bilgi sistemleri yardımıyla doğru bir şekilde öğrenmelidir. Hasta ve yakınları antikoagülan ilaçların kullanım sebebi, ne zaman alacağı, ilacın dozu, ilacını unuttuğunda nasıl davranacağı, etkileşime giren diğer ilaç ve gıdalar, aPTT ve INR takibinin yapılması ve önemi, fazla aldığı anda olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir.^{1,13,14}

Tablo-3: Kanamayı artıran bitkiler^{1,10-12,15}

Anason Papatya özü Arnika MontanaEksrakı Karanfil Melek otu Humus Sarımsak Zencefil Omega 3 yağ asitleri Kırmızı Biber Kimyon Kereviz Acı ağaç Maydanoz Karahindiba Meyan kökü Papatya At kestanesi Bohça otu Çarkıfelek çiçeği Çemen Dağ kestanesi	Panax ginseng Ginkgobiloba Keten tohumu Kırmızı yonca Geven otu Çemen Tan-shen (kırmızı çin adaçayı) Çuha çiçeği yağı Frenk inciri Isırgan otu Kaşıkotu Parmak otu Sinameki Su rezenesi Su yoncası Tatlı yonca Yabani turp Yabani havuç Yabani kıvırcık Yonca Zargan
--	--

Türk Toraks Derneği PulmonerTromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021’ den alınmıştır.¹

KAYNAKLAR

1. Antikoagülan Tedavi. İçinde, *Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021*. Optimus Yayıncılık; 2021:132. Accessed September 24, 2022. <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf>
2. Pranckeviciene G, Kadusevicius E, Putniene A. Influence of Coadministration of Antithrombotic Medicines, Warfarin, and NSAIDs on Heparin Safety: Data from a Prospective Observational Study. *JMCP*. 2013;19(6):478-486. doi:10.18553/jmcp.2013.19.6.478
3. Turaç N, Ünsal A. DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN UYGULAMASI. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 2020;23(1):169-175. doi:10.17049/ataunihem.553871
4. Huang Y, Li F, Li C, Liao X. Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Preventing Perinatal Venous Thrombosis: A Meta-Analysis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/1248577
5. Gaitanidis A, Breen KA, Christensen MA, et al. Low-Molecular Weight Heparin is Superior to Unfractionated Heparin for Elderly Trauma Patients. *Journal of Surgical Research*. 2021;268:432-439. doi:10.1016/j.jss.2021.06.074
6. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(2). doi:10.1002/14651858.CD001100.pub4
7. Vallerand A, Sanoski C. Heparin. In: *Davis's Drug Guide for Nurses*. Vol 16th ed. F.A. Davis Company; 2019.
8. Heparin - ClinicalKey. Accessed October 16, 2022. https://0210s86ae-y-https-www-clinicalkey-com.sbu.proxy.deepknowledge.io/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-289
9. Harder S, Thürmann P. Clinically Important Drug Interactions with Anticoagulants: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996;30(6):416-444. doi:10.2165/00003088-199630060-00002
10. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement–Drug Interactions. *afp*. 2017;96(2):101-107.

11. Xiong L, Qi Z, Zheng B, et al. Inhibitory Effect of Triterpenoids from Panax ginseng on Coagulation Factor X. *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*. 2017;22(4). doi:10.3390/molecules22040649
12. Sahagun MVB, Macadangdang Jr RR, Abogadie CC, et al. Anti-coagulant Activity of Flavonoids in Medicinal Plants from Philippine Flora: A Narrative Review. *AJBLS*. 2021;10(2):238-244. doi:10.5530/ajbls.2021.10.34
13. Töbü M. Antikaogulan Tedavi. 2007. https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_15.pdf
14. Antikoagulan İlaçların Güvenli Kullanımında Hemşirenin Sorumlulukları. Accessed October 24, 2022. http://www.hacettepehemsirelikdergisi.org/pdf/pdf_HHD_144.pdf
15. Abdallah L, Surakji I, Qawasme T, et al. In Vitro Activity of Some Medicinal Plants on Blood Coagulation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;19(3):330. doi:10.4274/tjps.galenos.2021.14603

H3)K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Prof.Dr. Okcan Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

En sık kullanılan K vitamini antagonistisi olan Warfarin, birçok ilaç ile etkileşime girebilmektedir. Bu ilaçlardan bazılarının günlük klinik pratikte sıkça kullanılan ilaçlar olması, warfarin kullanan her hastanın ve hastayı gören klinisyenin potansiyel ilaç etkileşimlerini akla getirmesini gerekli kılmaktadır.

Genel olarak bakıldığında kullanılan ilaçların K vitamini antagonistleriyle etkileşimi üç şekilde olmaktadır.

- a) Protrombin zamanında (PT/INR) uzama
- b) Antikoagülan etkinin azalması
- c) INR'den bağımsız olarak kanama riskinin artması

Aşağıda K vitamini antagonistleri ile etkileşebilen bazı ilaçlar ve etkileşim şekilleri belirtilmiştir. Unutulmamalıdır ki bu liste tam değildir ve etkileşebilen ilaçlar listesi sık güncellenmektedir. Dolayısıyla klinisyenin gerekli gördüğü hallerde olası ilaç etkileşimlerini uygun kaynaklardan kontrol etmesi yararlı olacaktır.

INR'yi Yükseltebilen İlaçlar

1) Antibiyotikler

- a) Penisilinler: Amoksisilin, Amoksisilin/Klavunat
- b) Florokinolonlar: Siprofloksasin, Levofloksasin, Moksifloksasin, Norfloksasin
- c) Makrolidler: Klaritromisi, Azitromisin, Eritromisin
- d) Sefalosporinler
- e) Metronidazol

f) Trimetoprim+Sulfometoksazol

f) Doksisiklin

2) Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar: 5-Fluorourasil, Tamoksifen, Imatinib, Kapesitabin

3) Kolesterol Düşürücü İlaçlar: Rosuvastatin, Simvastatin, Fenofibrat, Gemfibrozil, Fluvastatin, Lovastatin

4) Asetaminofen

5) Amiodoron

6) Antifungaller (Azol türevi): Flukonazol, Mikonazol

7) Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri: Sertralin, Fluvoksamin, Duloksetin, Fluoksetin, Venlafaksin

8) Simetidin

9) Omeprazol

10) Glukokortikoidler: Metilprednizolon, Prednizon

11) Androjenler: Testosteron, Metiltestosteron, Oksandrolon

12) Tramadol

13) Levotiroksin

INR'yi Düşürebilen İlaçlar

1) Antibiyotikler: Rifampin, Dikloksasilin, Griseofulvin, Nafsilin

2) Antiepileptikler: Karbamazepin, Fenobarbital, Fenitoin

3) Kolestramin

4) Azatioprin

5) Ritonavir

6) Sukralfat

7) K vitamini

8) Antitiroid ilaçlar: Metimazol

INR'den Bağımsız Olarak Kanama Riskini Artırabilen İlaçlar

1) Non-steroidantiinflatuar ilaçlar: İbuprofen, Ketoprofen, Naproksen

2) Antiplatelet ilaçlar: Aspirin, Dipyridamol, Klopidoğrel, Tikagrelor, Prasugrel

KAYNAKLAR

1. Juurlink DN. Druginteractionswithwarfarin: whatcliniciansneedtoknow. CMAJ. 2007 Aug 14;177(4):369-71.
2. Vazquez SR. Drug-druginteractions in an era of multipleanticoagulants: a focus on clinicallyrelevantdruginteractions. Blood. 2018 Nov 22;132(21):2230-2239.
3. Antikoagölan Tedavi. İçinde: Arseven O, Bingöl Z, Öngen GH, Uzun O, Okumuş NG.(ed) Türk Toraks Derneği PulmonerEmbolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2021. Optimus Yayıncılık, 2021.
4. WarfarinDrugInteractions. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?search=warfarin&usage_type=panel&source=panel_search_result&display_rank=2#di-analyze. Erişim tarihi: 03.10.2022

H4) YENİ ORAL ANTİ-KOAGULANLAR

Doç. Dr. Hilal ÖZKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Yaşlanan dünya nüfusu ile beraber kronik hastalıklar da hızla artmaktadır. Tüm dünyadaki ölümlerin %70'inin nedenini kronik hastalıklar oluşturmaktadır.¹Prevalansı artan kronik hastalıklarda kullanılan ilaç çeşit ve sayısı da artmakta, düzenlenen tedavilerde gıda, bitki ve ilaçlarla etkileşimler daha fazla önem kazanmaktadır.

Tromboembolik kökenli hastalıkların profilaksi ve tedavisinde kullanılan antikoagülanlardan yeni nesil olanların (YOAK), tedavide yıllardan beri sıklıkla yer alan K vitamini antagonistlerine üstünlüklerinden biri de bu etkileşimlerinin daha düşük/az olmasından kaynaklanmaktadır.²

YOAK'lar iki farklı etki mekanizmasına sahiptir. Direkt trombininhibisyonu ile etkinlik gösteren (Dabigatran) ve Faktör Xainhibisyonu ile etki gösterenler (Apiksaban, Edoksaban, Rivaroksaban ve Betriksaban) olmak üzere iki gruptur. Her iki grubun gıdalarla ve ilaçlarla etkileşim riski düşük olmakla birlikte CYP3A4³ ve P-glycoprotein (P-gp) üzerinden ilaçlarla etkileşime girmektedirler.⁴ Tablo-1'de YOAK'ların ilaç etkileşim mekanizması ve öneriler sıralanmıştır.

Tablo- 1:YOAK'ların ilaç etkileşim mekanizmaları ve öneriler^{5,6}

YOAK tipi	Etkileşen ilaç grupları	YOAK üzerine etkisi	Öneri
Apiksaban	CYP3A4 güçlü inhibitörü + P-gp inhibitörü	Konsantrasyonunda anlamlı artış	Dozu azaltın veya kullanmaktan kaçının
	CYP3A4 ılımlı	Konsantrasyonunda	Dozu değiştirmeden

	inhibitörü + P-gp inhibitörü	ılımlı artış	dikkatle kullanın Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanmaktan kaçının
	CYP3A4 güçlü indükleyici veya P-gp indükleyici	Konsantrasyonunda anlamlı azalma	Kullanmaktan kaçının
Dabigatran	P-gp inhibitörü	Konsantrasyonunda anlamlı artış	Kullanmayın veya böbrek fonksiyonuna göre dozu azaltın
	P-gp indükleyici	Konsantrasyonunda anlamlı azalma	Kullanmaktan kaçının
	Antiasitler	Konsantrasyonunda ılımlı azalma	Doz değiştirmeye gerek yok, 2 ilaç arası 2 saat aralık oluşturun
Rivaroksaban	CYP3A4 güçlü inhibitörü + P-gp inhibitörü	Konsantrasyonunda anlamlı artış	Kullanmaktan kaçının
	CYP3A4 ılımlı inhibitörü + P-gp inhibitörü	Konsantrasyonunda ılımlı artış	Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanmaktan kaçının
	CYP3A4 güçlü indükleyici veya P-gp indükleyici	Konsantrasyonunda anlamlı azalma	Kullanmaktan kaçının
Edoxaban	P-gp inhibitörü	Konsantrasyonunda anlamlı artış	AF: Dozu değiştirmeyin VTE: Dozu azaltın
	P-gp indükleyici	Konsantrasyonunda anlamlı azalma	Rifampin ile beraber kullanmayın.

Betriksaban	P-gp inhibitörü	Konsantrasyonunda anlamlı artış	Dozu değiştirmeden dikkatle kullanın Ciddi böbrek yetmezliğinde dozu azaltın. ⁷
--------------------	-----------------	---------------------------------	---

CYP3A4: Sitokrom P450 3A4, P-gp: P-glikoprotein

YOAK grubu antikoagulanlar P-gpsubstratıdırlar. Bu nedenle P-gp ve CYP3A4 enzimleri üzerinden etki eden ilaçlar etkinliklerini değiştirebilmektedir.³⁻⁵ CYP3A4 ve P-gp üzerinden etki eden ve ülkemizde kullanılan ilaçlar Tablo-2’de sıralanmıştır.

Tablo-2:YOAK’lar ile CYP3A4 ve P-gp üzerinden etkileşen ilaç sınıfları^{3,5}

CYP3A4 güçlü inhibitörleri	CYP3A4 ılımlı inhibitörleri	CYP3A4 güçlü indükleyicileri	CYP3A4 ılımlı indükleyicileri	P-gp inhibitörleri⁸	P-gp İndükleyicileri⁹
Klaritromisin Eritromisin Itrakonazol Ketokonazol Ritonavir Atazanavir Ceritinib Cobicistat Darunavir Idelalisib Indinavir Indinavir Mifepristone	Amiodaron Aprepitant Berotralstat Simetidin Conivaptan Crizotinib Siklosporin Diltiazem Duvelisib Dronedaron Fedratinib Fluconazole	Apalutamid e Carbamazepine Enzalutamid e Lumacaftor Mitotane Fenobarbital Fenitoin Primidon Rifampin (rifampisin)	Bexarotene Bosentan Senobamat Dabrafenib Dexametazon Dipiron Efavirenz Elagolix, estradiol ve noretindron tedavi paketi Eslikarbaze	Amiodaron Atorvastatin Azitromisin Boceprevir Bromokriptin Kannabidiol Kaptopril Karvedilol Klaritromisin	Karbamazepin n Klotrimazol Dexametazon n Fosamprenavir Indinavir Morfin Nelfinavir Fenobarbital Fenotiazin Fenitoin Prazosin

Nefazodone	Fosamprena		pin	Cobicistat	Retinoik asit
Nelfinavir	vir		Etravirine	Conivapta	Rifampin
Posakonazol	Fosaprepita		Lorlatinib	n	Ritonavir
Saquinavir	nt		Mitapivat	Siklospori	Saquinavir
Telitromisin	Fosnetupita		Modafinil	n	Spironolakto
	nt-		Nafcillin	Diltiazem	n
	palonosetro		Pexidartinib	Doxazosin	Tipranavir
	n		Rifabutin	Dronedaro	
	Imatinib		Sotorasib	n	
	Isavukonaz			Erytromisi	
	ol			n	
	Lefamulin			Felodipin	
	Letermovir			Fluvastatin	
	Netupitant			Indinavir	
	Nilotinib			Itrakonazol	
	Ribociclib			Ketokonaz	
	Verapamil			ol	
				Lapatinib	
				Lasmiditan	
				Ledipasvir	
				Letermovir	
				Linagliptin	
				Lomitapid	
				Lopinavir	
				Lovastatin	

				Meperidin	
				Metadon	
				Nikardipin	
				Paritaprevir	
				Pentazosin	
				Progesteron	
				Quercetin	
				Ranolazin	
				Rezerpin	
				Ritonavir	
				Saquinavir	
				Simeprevir	
				Simvastatin	
				Tacrolimus	
				Tamoxifen	
				Telaprevir	
				Velpatasvir	
				Verapamil	
				Voclosporin	
				Voxilaprevir	

KAYNAKLAR

1. WHO. Noncommunicable diseases 2021. https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1. (Erişim tarihi: 12.08.2022)
2. Öğün MN, Uygur U. Nöroloji klinik pratiğinde yeni oral antikoagulan ilaçların kullanımı. Kocaeli Tıp Dergisi 2016;5(1):69-72.
3. FDA. Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>. (Erişim tarihi: 12.08.2022)
4. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev 2017;31(4):193-203.
5. Chen A, Stecker E, A. Warden B. Direct Oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. JAMA 2020;9(13):e017559.
6. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Blood 2010;115(1):15-20.
7. Skelley JW, Thomason AR, Nolen JC, Candidate P. Betrixaban (Bevyxxa): a direct-acting oral anticoagulant Factor Xa inhibitor. P&T 2018;43(2):85-120.
8. Menon RM, Badri PS, Wang T, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. J Hepatol 2015;63(1):20-29.
9. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of p-glycoprotein (p-gp) inducers on exposure of p-gp substrates: review of clinical drug-drug interaction studies. Clin Pharmacokinet 2020;59(6):699-714.

İ-ANTİKOAGULANLAR VE ÖZEL GRUPLAR

İ1) GEBELİK VE EMZİRME

Op. Dr. Çağrı DÜZYOL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Kocaeli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

Gebelikle ilişkili venöztromboembolizm (VTE) gelişmiş ülkelerde doğrudan anne ölümünün başta gelen nedenlerinden biri olup¹, VTE riski sadece gebelikle dahi 4-5 kat artabilir. Tromboembolik bulgular gebeliğin fizyolojik değişimleriyle de karıştırılabileceğinden, VTE şüphesindeki gecikme ölümle sonuçlanabilir.²

ANTİKOAGÜLAN TERCİHİ

Genel bakış - Gebelikte antikoagülan seçimi fetusun güvenliğini ve annenin doğum süreci boyunca yaşayabileceği sorunlara (belirsiz doğum zamanı, doğum sancısı için nöroaksiyal anestezi gibi) odaklanmalıdır.

Heparinler- En sık kullanılan ajanlardır; plasentayı geçmez ve fetalantikoagülanmaruziyetine yol açmazlar.^{3,4}

a-Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) - Etkin ve kolay uygulanabilir olduklarından, son haftaları hariç, tüm gebelik seyri boyunca UFHe tercih edilirler.^{3,4,5} İyi belirlenebilir antikoagülan yanıt oluştururlar ve rutin takip gerektirmezler.⁶⁻⁸Heparinle indüklenen trombositopeni (HIT) ihtimali UFHe göre daha düşüktür. Plasentayı geçmezler ve fetustaantikoagülasyonu neden olmazlar.^{3,4}

b-Standart (anfraksiyone) heparin (UFH)-Masraflar ve ya hızlı nötralizasyon gerektirebilecek durumlar (sezeryangibioperatifgereksinimler, doğumeylemigibi) dikkatealınırsa, DMAH'e göre daha mantıklı alternatiftir. Ciddi düşük böbrek fonksiyonu olan bireylerde (kreatininklerensi<30 mL/min) tercihedilebilir; zira DMAH klerensi hemen hemen tamamıyla böbrek, UFH klerensi hem böbrek, hem karaciğer yoluyladır. Plasentayı geçmez ve güncel delillere göre fetusa zararlı etkisi belirlenmemiştir.⁹⁻¹¹

Heparin alternatifleri: Heparin için kontrendikasyon (HIT gibi) bulunması veya hastaya enjeksiyonunun mümkün olmaması haricinde, heparin olmayan antikoagülanlar gebelik boyunca uygulanmazlar.

a-Danaparoid- Düşük molekül ağırlıklı heparinoid (heparan türevi) olup, Kanada, Japonya, Avrupa ve Avustralya gibi birçok ülkede mevcuttur (ABD’de bulunmamaktadır). Plasentayı geçmez. Gebelikte kullanımına dair veri sınırlıdır. Genellikle HIT ile komplike olmuş gebelikler için saklanır.¹¹⁻¹⁵

b-Fondaparinux- Heparinin aktif kısmına yapısal benzer sentetik pentasakkariddir. Gebelikte kullanım tecrübesi çok sınırlıdır; plasentayı geçip geçmediği tartışmalıdır [16,17]. “TheAmericanCollege of ChestPhysicians” (ACCP) gebelik süresince Fondaparinux kullanımını, heparine karşı HIT gibi ciddi reaksiyonları olan ve Danaparoid alamayan bireylerle sınırlamayı önermiştir.¹⁵

c-Argatroban- Parenteral direkt trombin inhibitörüdür. Heparine karşı HIT gibi ciddi reaksiyon gösteren ve Danaparoid veya Fondaparinux kullanılamayan (ilacın bulunamaması veya alerjik reaksiyonlar) bireylerde önerilir.¹⁸⁻²⁰ Sürekli intravenöz infüzyon olarak verilir; etkinliği aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilir. Küçük molekül çapı ile plasentayı geçtiği düşünülür.²⁰

Gebelik süresince kaçınılan antikoagülanlar

a-Varfarin - Özellikle yüksek riskli bireyler (mekanik kalp kapağı bulunanlar gibi) istisna olmak üzere, gebelikte kullanımından kaçınılır. Diğer K-vitami antagonistleri gibi plasentayı geçer ve teratojeniktir. Bu açıdan en yüksek risk 6-12. gestasyonel haftalar arasındadır, ancak fetal kanamaya gebeliğin herhangi bir evresinde yol açabilir.^{9,10,21} Erken düşükler ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir; ancak ilacın kendisinden veya gebeliğe rağmen ilacın verilmesini gerektiren nedenden olduğu belirsizdir. Varfarin, fetal organogenezin büyük oranda tamamlanmış olduğu 2. trimesterde kullanılagelmiştir, ancak fetal kanama riski dezavantajdır.²²

b-Direkt oral antikoagülanlar (DOAK) - Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) olarak da bilinen bu gruptaki ajanlar oral direkt trombin inhibitörü olan **Dabigatran** ve Faktör-Xa inhibitörleri olan **Rivaroksaban**, **Apiksaban** ve **Edoksaban**’ı içerir. Hayvan deneyleri ve insan güvenilirlik ve etkinlik çalışmalarındaki yetersizlik nedeniyle hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.^{15,23,24}

NE ZAMAN DMAH?

Oral antikoagülanlardandönüş -Gebelik düşünen ve kronik dönemde Varfarin tedavisi altında olan bireyler Varfarininteratojenik etkisine karşı bilgilendirilmelidir; gebeliğin önlenmesi veya DMAH'a geçiş önerilebilir. Pozitif gebelik testi saptandığında, birkaç günlüğüne K-vitamini desteği de eklenerek, derhal DMAH'e geçilir.²⁵ DOAK tedavisi altındaki hastaların ise gebe kaldıklarını öğrendiklerinde terapötik doz DMAH tedavisine geçmeleri planlanmalıdır.²⁶

DMAH tedavisini başlatma - Kronik antikoagülan almayan ancak tromboprofilaksi gerektiren bireylerde, gebelik saptandığında başlanarak tüm antenatal dönem boyunca DMAH tedavisi sürdürülür.²⁷

GEBELİK SÜRESİNCE UYGULAMA

DMAH ve UFH sıklıkla subkutan uygulanır. Ancak, sabit bir antikoagülan etki sağlamak veya tedavinin çabuk sonlandırılmasını gerektirebilecek durumlarda (doğum eylemi, sezeryan gibi), UFH intravenöz de verilebilir. Enjeksiyonlar genellikle iyi tolere edilirse de bir başka heparin türevine geçişle genellikle düzelen morarma veya alerjik reaksiyonlar görülebilir.^{28,29}

Temel laboratuvar testleri - Tüm bireylerde bazal platelet sayımı bakılır. Gebelik sırasında HIT riski çok düşük olup, platelet takibi genellikle gerekli değildir. Ancak, tedavinin başlamasından ortalama 3 ile 4 hafta sonraki hematolojik parametrelerin (hemoglobin, hematokrit, platelet sayımı) kontrolü önerilir. Eğer platelet sayımı stabil ise, tekrarlayan tahliller gerekli değildir; zira takiben HIT gelişimi beklenmez. Ancak, herhangi bir heparin formu ile tedavi altındaki bireyde tromboz meydana gelirse, platelet sayımı mutlaka kontrol edilmelidir.³⁰

Tüm hastalarda bazal serum kreatinin değeri bakılır; azalmış böbrek fonksiyonu daha yakın takip veya DMAH yerine UFH kullanmayı gerektirebilir.

Dozlama ve laboratuvar takibi - DMAH gibi antikoagülanlar, tromboemboli riski ve istenen antikoagülasyon düzeyine göre değişen dozlarda uygulanabilir. Heparin ile antikoagülasyondozlaması üç başlıkta irdelenebilir:

a-Profilaktik doz: Düşük kanama ihtimaliyle tromboemboli riskini azaltmaya yarayan düşük doz.

b-Ara doz: Profilaktik dozun gebelikle kilo alımına uyarlanmış hali.

c-Tedavi dozu: Var olan tromboembolik hastalığın tedavisi için kullanılan doz.

DMAH için tedavi dozu kiloya göre, nadiren de anti-faktör Xa düzeylerine göre belirlenir. UFH için terapötik doz aPTT değerini bazal değerın 1,5-2,5 katı arasında tutacak şekilde ayarlanır.

DMAH ile UFH dönüşümünde kesin bir formül yoktur. Terapötik dozda DMAH'denUFH'e geçiş gereğinde (3. trimesterde akut pulmoneremboli gibi), kaba bir hesaplama, 12 saatte bir 1 mg/kg Enoksaparin (100 IU/kg) uygulanan birey için gerekli olacak UFH dozu 12 saatte bir 250 ünite/kg olacaktır.³²

Bu dozlamaların gebelikte onaylanmış olmadığını ve kliniğe göre karar verilmesi gerektiği bilinmelidir. Ardışık dozlar ilacın başlanması takip eden 6. saatte bakılan aPTT düzeyine göre ayarlanmalıdır.

a,b-Profilaktik ve ara doz

DMAH - Aşırı vücut ağırlığına uyarlanmak üzere sabit bir doz (günde bir subkutan olmak üzere 5000 ünite dalteparin veya 40 mg-6000 IU enoksaparin) kullanılır.

Profilaktik doz DMAH ile orta riskli bireylerde VTE'nin yeterince önlenemeyeceği endişesiyle, gebeliğin ilerlemesiyle DMAH dozu günde bir defa ve maksimum 1 mg/kg enoksaparin dozuna (ara dozlama) kadar artırılabilir. Ara doz, normal profilaktik dozdan daha yüksek, ancak iki seferden daha iyi tolere edilen tek enjeksiyonla sağlanır. Profilaktik veya ara doz DMAH için izlem gerekli değildir.^{32,33}

UFH -Subkutan 12 saatte bir, gebelik ilerledikçe artan dozlarla, ilk trimesterde 5000 ila 7500, ikinci trimesterde 7500 ila 10.000, üçüncü trimesterde 10.000 ünite (aPTT yüksekse ise azaltılarak) verilir.^{24,34} Gebelik boyunca her 12 saatte bir 5000 ünite subkutan kullanım da önerilebilir, ancak bazı çalışmalar plazma bu dozun olabileceğini bildirmiştir.^{35,39}

Kanama veya tromboz endişesi varsa aPTT ölçülebilir; ancak, profilaktik doz UFH'in izlenmesi genellikle gerekmez.

c-Terapötik doz

DMAH — Vücut ağırlığına dayalı olarak, DMAH terapötik dozları subkutan enjeksiyonla (her 12 saatte bir 1 mg/kg enoksaparin veya 100 ünite/kg dalteparin) uygulanır. Günde tek doz rejimler (enoksaparin 1,5 mg/kg veya 200 ünite/kg dalteparin) daha yüksek tepe ve daha düşük dip seviyelerinden kaçınmak için önerilmemektedir.

2018 Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) kılavuzuna uygun olarak rutin laboratuvar (anti-faktör Xa aktivite seviyeleri) izlemi önerilmemektedir. Ancak, derin ventrombozu veya pulmoneremboli durumlarında takip önerilebilir [5]. İstisna olarak, >100 kg bireyler için anti-faktör Xa aktivitesine göre doz ayarlanabilir; DMAH dozu, ilk dozdan 4-6 saat sonra bakılmaya başlanan pik anti-faktör Xa aktiviteleri 0,6 ile 1,2 ünite/ml civarında olacak şekilde titre edilir.²⁴

UFH — Subkutan enjeksiyonla, 12 saatte bir uygulanır ve aPTT'ye göre titre edilir. Bazı hastalarda enjeksiyondaki ilaç hacmi kabul edilemez derecede yüksek olabilir; bu durumda, daha konsantre heparin solüsyonları (20.000 U/mL içerenler gibi) kullanılabilir. Heparin, hızlı sonlandırma ihtiyacı muhtemel ise (yakın zamanda doğum, operasyon gereksinimi gibi) intravenöz uygulanabilir.

UFH, enjeksiyondan 6 saat sonra ölçülen aPTT ile izlenir. Kontrol veya başlangıç değeri ortalamasının 1,5 ila 2,5 katı arasında tutacak doza ulaşılan kadar günlük, terapötik aralığa geldiğinde ise 1-2 haftada bir aPTT izlemi yapılır.⁴⁰

TROMBOZ VE KANAMADAN KORUNMA

Antikoagülanlar, tromboembolik hastalık riski yüksek olan hastalara uygulanır ve bu risk, tedavi ile azaltılsa da devam eder; bilakis, gebelik sırasında artabilir. Antikoagülasyon tedavisi altındaki kişiler, tromboembolizm (bacak şişmesi, plöritik göğüs ağrısı, merkezi sinir sistemi semptomları) ve kanamanın belirti ve bulgularının farkında olmalı ve bunlar görüldüğünde klinisyenleriyle iletişime geçmelidirler.

DMAH veya UFH alan bir hastada aşırı kanama hususundaki endişeler, heparinler plasentayı geçmediğinden, fetus için geçerli değildir.⁵

Uygun dozlama ve izleme dışında kanama riskini azaltmaya yönelik şu stratejiler kullanılabilir:

Daha uzun antikoagülasyon gereğinde, doğumdan önce subkutan DMAH yerine UFH'e ve öngörülen doğumdan önce subkutanUFH'den intravenözUFH'e geçilmelidir. Doğum başlangıcında heparin sonlandırılır. Doğum planlı olacaksa (planlı sezaryan veya doğum indüksiyonu) azami antikoagülasyon kontrolü bu yolla sağlanabilir.

Heparin alan bir hastada erken doğum gelişirse, maternalheparinizasyonu tersine çevirmek için protamin sülfat kullanılabilir. Bununla birlikte, rutin destekleyici önlemlerle kanama kontrol altına alınabiliyorsa antepartumprotaminden kaçınmak en iyisidir.

Nöroaksiyel iğne veya kateter, ancak hastanın antikoagülasyonu nötralize olduktan sonra yerleştirmeli veya çıkarılmalıdır.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KOMPLİKASYONLARIYLA MÜCADELE

Heparin altında kanamanın tedavisi- Protamin sülfat, gebelikle ilgili olmayan ciddi veya şiddetli kanaması olan, yakın vajinal veya sezaryen doğum nedeniyle ciddi kanama riskli veya antepartum komplikasyonlar nedeniyle ciddi veya şiddetli kanama riskli hastalarda (plasentalabrupsiyon, plasenta previa, genişleyen subkoryonikhematom gibi) UFH'in etkilerini hızla tersine çevirmek için kullanılabilir. Heparinin devam eden subkutan emilimi tekrarlayan küçük dozlarda protamin gerektirebilir.⁴⁰

Kolaylıkla görülebilir minör kanamalar (lekenme gibi) antikoagülasyon nötralizasyonunu gerektirmez. Kanama tekrarlırsa, antikoagülasyona kanama durana kadar ara verilip, yeniden başlanabilir. Bunun kararı, kanama derecesi ve yerine göre, olgu bazlı olmak üzere hematolog ve obstetrisyen tarafından verilmelidir.

Venöztromboemboliprolifaksisi gerektiren kanamalı hastalar, gereğinde mekanik girişim veya vena kava filtreleri ile tedavi edilebilir.^{41,42}

Şüpheli HIT - İlaç tarafından antitrombosit antikorların indüklendiği, heparine karşı reaksiyondur. Diğer ilaca bağlı trombositopenilerden farklı olarak, HIT antikorları, yaşamı tehdit eden arteriyel ve venöztromboza neden olabilen trombosit aktivasyonuna neden olur.

Herhangi miktarda heparin alan herhangi bir hastada HIT oluşabilir; ancak gebelikte görülme sıklığı çok düşüktür.⁴³ DMAH'in HIT gelişme riskini artırma olasılığı UFH'e karşı daha düşük bildirilmiştir.⁶

Heparin altındayken trombositopeni gelişen hasta, trombosit sayısı ve tromboz ve/veya cilt değişiklikleri için HIT açısından klinik değerlendirmeyeyle takip edilmelidir. HIT için yüksek klinik şüphesi olanlarda heparin tedavisi derhal kesilmeli, heparin olmayan bir antikoagülan başlanmalı ve HIT açısından tetkik yapılmalıdır.

Hamilelik sırasında trombosit düşüşü beklenir ve HIT için inceleme gerektirmez. Beklenenden fazla trombosit düşüşü olan gebeler gerek HIT, gerekse diğer potansiyel trombositopeni nedenleri açısından değerlendirilmelidir.

Kemik kaybı -UFH'in uzun süreli kullanımı (birkaç haftadan fazla), kemik mineral yoğunluğundaki düşüşlerle ilişkilidir. Birkaç haftadan uzun süre UFH alan kişiler yeterli kalsiyum ve D vitamini alıyor olmalı ve düzenli ağırlık taşıma egzersizine (örneğin yürüme) teşvik edilmelidir. UFH yerine DMAH kullanılarak kemik kaybının engellenebileceği açık değildir.⁴⁴

DOĞUM SANCISI VE DOĞUM

En yüksek riskli durumlar (azalmış kardiyopulmoner rezerv ve yakın zamanda pulmoneremboli gibi) dışında doğum sırasında antikoagülasiyondan kaçınılmalıdır. 2018 ASH kılavuzu terapötik dozda DMAH almakta olan gebelerde, antikoagülan tedaviyi sonlandırarak planlı doğum önermekte olup, profilaktik doz DMAH alanlarda antikoagülan tedavinin sonlandırılmasını önermemektedir.⁵

UFH'egeçiş - Sınırlı istisnalar dışında (mekanik kalp kapağı olan hastalar gibi) ve özellikle erken doğum tehdidi veya erken doğumu gerektirecek obstetrik komplikasyonlar varsa,

DMAH 36. ila 37. haftadan önce UFH ile değiştirilir. Bu yaklaşım, son DMAH dozundan sonraki 24 saat içinde doğumun başlaması durumunda ilaca bağlı riskleri en aza indirir; nöroaksiyel anestezi alma şansını artırır.²⁴

Spontan doğum başladığında, planlanan doğum indüksiyonundan veya sezaryenle doğumdan 12 ila 24 saat önce (profilaktik doz için 12 saat, daha yüksek dozlar için 24 saat) subkutan DMAH veya UFH kesilir, ancak çok yüksek tromboembolik riskli (protez kalp kapağı, trombüslüatriyal fibrilasyon, doğumdan birkaç hafta önce pulmoner emboli gibi) hastalarda antikoagülasyon yapılmayan 24 veya 36 saatlik bir süre arzu edilmeyebilir.^{8,24}

Nöroaksiyel anestezi- Hasta antikoagüle edilmişse, nöroaksiyel anestezi teknikleri (spinal, epidural veya kombine) spinal veya epidural hematoma riski nedeniyle uygulanmamalıdır; antikoagülasyon, bu girişimlere izin vermek için doğumdan önce kesilir.⁴⁵

Antikoagülanın kesilmesi ile güvenli nöroaksiyel anestezi/analjezi arasındaki süreye ilişkin öneriler şunlardır:

a-Profilaktik doz DMAH - Son dozun üzerinden en az 12 saat geçtikten sonra.

b-Ara ve terapötik doz DMAH - Son dozun üzerinden en az 24 saat geçtikten sonra.

c-Profilaktik ve terapötik doz UFH - Tedavinin kesilmesinin ardından aPTT normale döndüğünde (aPTT testinin zamanlaması doza ve uygulama yoluna bağlıdır). Terapötik dozlarda fraksiyone olmayan heparin alan hastalarda, aPTT genellikle intravenöz uygulama durdurulduktan 6 saat sonra normale döner; ancak subkutan uygulama durdurulduktan sonra normale dönmesi 24 saat sürebilir.

Gelecekte, DMAH sonlandırılmasının ardından nöroaksiyel anestezinin ne zaman başlatılabileceğini belirlemek için tromboelastografinin (TEG) kullanılması mümkün olabilir.⁴⁶

Antikoagülana bağlı aşırı veya beklenmedik kanama olmadıkça nötralizan ajan (protamin gibi) uygulanmaz.

DOĞUM SONRASI VE EMZİRME

Doğum sonrası antikoagülasyona devam etme veya başlatma -Düşük tehdidi veya fetal kaybı önlemek için antikoagülasyon alan hastalar istisna olmak üzere, gebelikte antikoagülan tedavi alan hastaların çoğunda doğumdan sonra antikoagülasyon yeniden başlatılır.

a-Akut VTE (terapötik doz) - Akut venöztromboemboli (VTE) için halen aktif tedavi döneminde (ilk 3 ay) veya kronik dönem antikoagülasyonendike olan bireylerde (yüksek riskli trombofili gibi) gerek UFH, gerekse DMAH heparinterapötik dozlarda verilebilir. Varfarintedavisine başlama döneminde verilecekse, bu tedavilere en az 5 gün devam edilmeli ve uygun INR değerlerine ulaşılan kadar bir veya iki gün daha devam edilmelidir.

Nüks, progresyon veya komplikasyonlar açısından akut VTE en yüksek riskli gruptur; heparin veya türevlerinin mümkün olan en kısa sürede başlatılmasını gerektirir.

Karşılaştırmalı veriler çok sınırlı olduğundan, doğumdan sonra antikoagülasyona başlamak için ideal zaman klinik kanıya dayanmaktadır. Retrospektif bir çalışmada, doğumu takiben zaman geçtikçe (vajinal için >9,25 saat, sezaryen için >15,1 saat) kanama oranlarının azaldığı bildirilmiştir.⁴⁷Antikoagülasyonun yeniden başlatılacağı zamana karar verirken, antikoagülasyon için altta yatan endikasyon (VTE için akut tedavi veya profilaksi gibi) ve kanama risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. UFH veya DMAH, doğum sonrası önemli kanama veya travmatiknöraksiyelkateter yerleştirme olmadıkça, genellikle vajinal doğumdan 4 ile 6, sezaryen doğumdan 6 ila 12 saat sonra yeniden başlatılır.⁴⁸

Heparin tedavisi Varfarin, Fondaparinux veya Danaparoid ile, eğer verilmeye uygunsa, emzirmeyen annede DOAK ile de değiştirilebilir.²⁴

a-VTE profilaksisi- Vajinal doğumdan 6 ila 12, sezaryen doğumdan 12 ila 24 saat sonra profilaktik dozlarda UFH veya DMAH başlatılabilir. Sezaryen doğumu takiben antikoagülasyon başlanan hastalarda kanama çok düşük orandadır [48]. Doğum sonrası tromboprofilaksi için oral antikoagülasyon seçilirse, doğumdan hemen sonra varfarin başlatılabilir. Yalnız, bu hastalarda Varfarin tedavisi ikili antikoagülasyonu önlemek için en az 1 gün sonra başlatılmalıdır. Hasta çok yüksek trombotik komplikasyon riski altında değilse, terapötikINR'ye (>2,0) ulaşılnca heparin sonlandırılabilir.⁵

Doğum sonrası antikoagülasyonsüresi - Pıhtılaşmayı önlemeyi gerektiren nedene bağlıdır. Doğum sonrası erken dönemde devam eden yüksek VTE riski nedeniyle, profilaktikantikoagülasyon en az 6 hafta daha, terapötikantikoagülasyon en az 3 ay sürdürülmelidir.^{39,41}

Emzirme - Pek çok antikoagölan anne sütüne geçmediği için emzirme döneminde kullanılabilir. 2018 ASH kılavuzu, emzirme döneminde aşağıdaki antikoagölanların sürdürülmesini önermektedir:⁵

- a) DMAH,
- b) UFH,
- c) Fondaparinux,
- d) Varfarin veya diğer K vitamini antagonistleri,
- e) Danaparoid.

Vasküler endikasyonlar için düşük doz aspirine devam edilmesi de uygundur [15].

Yukarıda listelenen ajanların aksine, 2018 ASH ve 2012 ACCP (American College of Chest Physicians) kılavuzlarına uygun olarak emzirme sırasında aşağıdakiler kullanılmamaktadır:^{5,14}

a-Oral direkt trombin inhibitörleri (Dabigatran),

b-Oral direkt faktör Xa inhibitörleri (Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban).

KAYNAKLAR

1. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe*. Dec 2015, 11(4): 282-289.
2. Wiegers HMG, Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020, Vol. 14: 1–20.
3. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34:557.
4. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1987; 57:234.
5. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018; 2: 3317–3359.
6. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688.
7. Cosmi B, Hirsh J. Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9:612.
8. Litin SC, Gastineau DA. Current concepts in anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:266.
9. Howie PW. Anticoagulants in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13:349.
10. Rutherford SE, Phelan JP. Thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 1986; 13:719.
11. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149:2233.
12. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70:554.
13. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93:63.
14. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:7S.

15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
16. Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, et al. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 168:762.
17. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1876.
18. Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38:749.
19. Ekbatani A, Asaro LR, Malinow AM. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19:82.
20. Young SK, Al-Mondhiry HA, Vaida SJ, et al. Successful use of argatroban during the third trimester of pregnancy: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1531.
21. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315:1390.
22. Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie JW. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet* 1987; 41:566.
23. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1673.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e1.
25. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants- and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116: 651–658.
26. Desborough MJ, Pavord S and Hunt BJ. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: comment. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 194–195.

27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline 2015; No. 37a.
28. Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 131–139.
29. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 859–861.
30. Sagaram D, Siddiq Z, Eisenberger AB, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia during Obstetric Hospital Admissions. *Am J Perinatol* 2018; 35:898.
31. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296:935.
32. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011; 9:473.
33. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39.
34. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1869.
35. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:499.
36. Dahlman TC, Hellgren MS, Blombäck M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:420.
37. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010; 30:253.
38. Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of

- subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1240.
39. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011; 118: 5394–5400.
 40. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2 Suppl):e24S–e43S.
 41. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2019; 54: 1901647.
 42. Harris SA, Velineni R and Davies AH. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 354–360.e8.
 43. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401.
 44. Backos M, Rai R, Thomas E, et al. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999; 14:2876.
 45. Osterman MJ, Martin JA. Epidural and spinal anesthesia used during labor: 27-state reporting area, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59:1.
 46. Griffiths S, Woo C, Mansoubi V, et al. Thromboelastography (TEG®) demonstrates that tinzaparin 4500 international units has no detectable anticoagulant activity after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2017; 29:50.
 47. Côté-Poirier G, Bettache N, Côté AM, et al. Evaluation of Complications in Postpartum Women Receiving Therapeutic Anticoagulation. *Obstet Gynecol* 2020; 136:394.
 48. Freedman RA, Bauer KA, Neuberg DS, Zwicker JJ. Timing of postpartum enoxaparin administration and severe postpartum hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19:55.

İ2) YAŞLI

Doç. Dr. Hakan PARLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yaşlı bireylerde arteriyel embolilere ve inme gibi mortalite ve morbiditesi yüksek olaylara sebep olan atrial fibrilasyon (AF) ve hastanede yatmakta olan hastalardaki ana ölüm sebebi olan venöz tromboembolik olayların görülme sıklığındaki artış; bu hasta grubunda antikoagulan tedavinin, tüm komplikasyon risklerine rağmen ön planda tutulmasını sağlamıştır.¹

Antikoagulan tedavinin en yaygın görülen komplikasyonu kanamadır, ve hastalarda kanama riskli yaş ile birlikte keskin şekilde artmaktadır. AF'si olan ya da rekürren Pulmoner Emboli (PE) riski taşıyan yaşlı hastalarda antikoagulan tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan kanama riski, çözülmesi gereken bir problem olarak ortada durmaktadır.²

AF'de Antikoagulan kullanımı

Özellikle yaşlı hastalarda YOAK'ların kullanımı; warfarin gibi, vitamin K antagonisti olan antikoagulanlara göre çok daha güvenlidir ve en az onlar kadar da etkilidirler (Tablo-1).³ Klinisyenlerin kanamadan korkuları nedeni ile AF'si olan ya da PE riski taşıyan bireylerin çoğu antikoagulan tedavi almamaktadır, ve ne zaman YOAK ile antikoagulan tedavi başlanmakta ise de mu tedavi maalesef düşük dozlarda ilaç kullanımı nedeni ile yetersiz kalmaktadır. Yaşlı hastalarda, mortalite ve morbiditenin önlenabilir olan en önemli sebebi *yetersiz tedavidir*.¹

Tablo-1: YOAK'ları farmakolojik özellikleri ve dozları

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Hedef	trombin	FaktörXa	FaktörXa	FaktörXa
Yarı-ömür (saat)	12-14	9-13	8-15	9-14
CYP450 (%) ilemetabolizma	<2	57	<32	<5
Böbrekten Eleminasyonu	>80*	33**	25**	50**

syon				
İlaç etkileşimi	P-gp üzerine etkili ilaçlar	P-gp ve CYP3A4 üzerine etkili ilaçlar	P-gp ve CYP3A4 üzerine etkili ilaçlar	P-gp üzerine etkili ilaçlar
AF dozu	150 mg 2x1	20 mg 1x1	5 mg 2x1	CrCl >50-95 ml/dk ise 60mg 1x1
Dozazaltma kriterleri	CrCl 15-30 ml/dk ise 75mg 2x1	CrCl 15-50 ml/dk ise 15 mg 1x1	Yaş >80 Kg <60 ya da Cr >1.5 ise 2.5 mg 2x1	CrCl 15-50 ml/dk ise 30 mg 1x1
Yaşilişkilidoz ayarlaması	YOK	YOK	Yaş >80 Kg <60 Cr >1.5	YOK
Akut VTE dozu	DMAH'den sonra 150 mg 2x1	3 hafta 15 mg 2x1 sonra 20 mg 1x1	1 hafta 10 mg 2x1 sonra 5 mg 2x1	DMAH'den sonra 60 mg 1x1
Dozazaltma kriterleri	YOK	YOK	YOK	P-gp inhibitör kullanımı CrCl 15-50 ml/dk Kg <60 ise 30 mg 1x1
Yaşilişkilidoz ayarlaması	YOK	YOK	YOK	YOK
Rekürren VTE koruma dozu	150 mg 2x1	10 mg 1x1 ya da 20 mg 1x1	2.5 mg 2x1	60 mg 1x1
Dozazaltma kriterleri	YOK	YOK	YOK	P-gp inhibitör kullanımı CrCl 15-50 ml/dk Kg <60 ise

				30 mg 1x1
Yaşılışkilidozayarl ama	YOK	YOK	YOK	YOK

iv dozu idrarlabirliktebozulmadanatılankısım*

Günümüzde Guideline'lar, AF'si olan hastalardaki inme riskinin hesaplanmasında CHA₂DS₂-VASc (Tablo-2)⁴ skortlama sisteminin kullanılmasının kanama riskinin belirlenmesinde de faydalı olacağını bildirmektedirler.⁵

Tablo-2: inmeve major kanama için risk tahmini

İnme için risk faktörleri		skor	Major kanama için risk faktörleri		skor
C	KKY*	1	H	Kontrolsüz HT	1
H	HT**	1		SKB*****>160mmHg	
A₂	Yaş>75	2	A	Anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu	1
D	DM***	1	S	Inme	1
S₂	Inme/TIA	2	B	Kanama eğilimi	1
V	Vasküler hastalık	1	L	Labil INR	1
A	Yaş 65-74	1	E	Yaş>65	1
Sc	Cinsiyet (kadın)	1	D	Alkolya da ilaçlar (Aspirin ya da NSAID)	1

* konjestif kalp yetmezliği** hipertansiyon (SKB>140/90 mmHg)*** diyabet**** sistolik kan basıncı

CHA₂DS₂-VASc skoru özellikle yaşlı hastalarda iskemik inme riskini hesaplamada yol gösterici bir role sahiptir. Özellikle 75 yaş ve üstü bireylerde kan basıncı kontrolü sağlanmamış ve KB>160/90 mmHg ise oral antikoagulan başlamakta kaçınılmalıdır. Çünkü bu hasta grubunda antikoagulan tedaviden kazanacağımız fayda kanama riskinden daha az olacaktır. Aynı zamanda bu hasta grubunda daha önceden kullanılmakta olan antiagregan tedavinin de stoplanması önerilmektedir, çünkü bu hastalarda ek bir antiagregan kullanımının ek fayda sağladığı gösterilememiş, bunun yanında kanama riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bazı özel durumlarda antiagregan tedavi sonlandırılmayabilir. Bunlar; son 1 yılda akut koroner

sendrom geçirmiş ya da koroner stentleme ve koroner baypas geçirmiş hastalar, ya da son 3 ay içinde karotis artere veya periferik arterlere stent uygulanmış olan hastalardır.¹

Kılavuzların önerisi doğrultusunda bir değerlendirme yaptığımızda AF'si olan yaşlı hastalarda warfarin yerine YOAK kullanmak uygun olacaktır. YOAK seçimi yaparken hastanın karakteristik özellikleri, ilaç etkileşimleri, doz uygulama kolaylığı göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo-3). Kullanımda olan 4 YOAK ta kullanım kolaylığı açısından warfarine üstündür.

Tablo-3:Hasta özelliklerine göre AF hastalarının inmeden korunmasında YOAK seçimi

Hasta özellikleri	Düşünmemiz gereken	İlaç seçimi
Yaşlı hasta	Antikoagulant tedavide kolay ve kanamalı riski en az seviyede olmalı	YOAK > warfarin Apixaban, dabigatran 110mg, vedoxaban'da kanamalı riski warfarine göre daha düşük
Yüksek kanamalı riski	Endüştük kanamalı riski ile antikoagulan kullanımı	Apixaban, dabigatran 110mg, ya da edoxaban
GIS kanama öyküsü	Endüştük kanamalı riski ile antikoagulan kullanımı	Apixaban, edoxaban
Ciddi Böbrek yetmezliği	Renal klerensi düşük antikoagulanların kullanımı	Apixaban > rivaroxaban > edoxaban
dispepsi	GIS yan etkileri en az olan antikoagulan kullanımı	Apixaban, rivaroxaban, edoxaban
NG veya PEG ile beslenme	Oral ve enteral kullanımda biyoetkinlikleri benzer olan antikoagulanların kullanımı	Apixaban ya da rivaroxaban
İlaç alımından kaçınan hasta	Günde tek doz alınan antikoagulanların kullanımı	Rivaroxaban ya da edoxaban

VTE’deAntikoagulanKullanımı

Yaşlı hastalarda VTE görülme riski yaş ilerledikçe artmaktadır. AF’de olduğu gibi VTE hastalarında da kanama riski yüksek olduğu için warfarin kullanımında uygun olan INR düzeyi 2-3 aralığında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılamamakta ve yetersiz doz nedeni ile rekürrenslerle ya da pulmoner emboli tablosu ile karşılaşılmaktadır. RIETE çalışmasında warfarin ile tedavi edilmiş olan yaşlı VTE hastalarının %3.7’sinde 3 ay içinde mortal PE geliştiği bildirilmiştir.¹ Geldhof ve arkadaşları’nın⁶ çalışmasında bildirdikleri warfarin ile yapılan karşılaştırmalı YOAK çalışmaları Tablo-4’te gösterilmiştir.

Tablo-4:75 yaşveüstüakut VTE hastalarındaYOAK’ların etkinliğivegüvenilirliği

Çalışma	Karşılaştırma	>75y hasta sayısı	Rekürren VTE HR (%95 CI)	Major Kanama HR (%95 CI)	Major ve Minor Kanama
RECOVER I & II	Dabigatran Warfarin	259	0.65	0.91	0.76
EINSTEIN DVT & PE	Rivaroxaban Warfarin	1283	0.62	0.27	0.84
AMPLIFY	Apixaban Warfarin	768	0.5	0.23	NR
HOKUSAI	Edoxaban warfarin	1004	0.5	NR	0.83

Sonuç

Gerçek hayatta AF hastalarının yaklaşık yarısı 75 yaşın üstünde ve bunların da yarısı kadın hastalardan oluşmaktadır.⁷ Yaşlılarda YOAK kullanımının ne kadar faydalı ve güvenli olduğunu bildiren randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır ancak birçok çalışmada subgruplardan elde edilmiş olan güvenilir veriler bulunmaktadır.^{8,9} Bu verilerin ışığında YOAK’ların warfarine üstün olduğunu söyleyebiliriz.

RE-LY çalışmasında >75 yaşı hastalarda dabigatranla inme riskinin belirgin azaldığı, ROCKET-AF alışması ile rivaroxabanın warfarine göre daha düşük bir kanama riski ile inme riskini azalttığı, aynı şekilde ARISTOTLE alışması ile de apixabanın >75 yaşı hasta grubunda inme riskini azaltırken kanama riskinde bir artışa sebep olmadığı bildirilmiştir.¹⁰

Yaşlı hastaların oral antikoagulan tedavisinde dikkat etmemiz gereken en önemli husus hastanın gelişebilecek major kanama gibi komplikasyonlardan korunması için yetersiz dozlarda tedaviden sakınmamız gerektiğidir.

Güncel bilgilerimizin ışığında; yaşlı hastaların AF ve VTE tedavilerinde YOAK kullanımının güvenli ve etkili olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Chan NC, Eikelboom JW. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood*. 2019;133(21):2269-2278.
2. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J GeriatrCardiol*. 2017;14(3):195-203.
3. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: role of the direct oral antikoagulants. *Circ Res*. 2016;118(9):1409-1424.
4. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischemic stroke and bleeding in 182.678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-1510.
5. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR Jr. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis, clinical implications, and management strategies in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1173-1182.
6. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J*. 2014;12(1):21.
7. Van Ganse E, Danchin N, Mahe`l, et al. comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: the Nexos study. *Stroke* 2020;51:2066-2075.
8. Chao T-F, Chiang C-E, Liao J-N, et al. comparing the effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest* 2020; 157:1266-1277.
9. Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2019;132:749-757.
10. Rutherford O-CW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart* 2022;108:345-352.

İ3) PROTEZ KAPAK

Doç. Dr. Serkan KETENCİLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Kalp kapak hastalıkları koroner arter hastalığından sonra en sık görülen patolojilerindendir. Gelişmiş ülkelerde kalp kapak hastalıklarının en sık sebebi dejenerasyon iken gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalığıdır. Başlıca tedavi yöntemi kapak onarımı ya da prostetik kapak replasmanıdır. Prostetik kapaklar mekanik ve biyoprotez olarak iki ana gruba ayrılırlar. Biyoprotez kapaklarda kendi içerisinde; stentli veya stentsizbiyoprotezler, insan kadavra kaynaklı homogreft veya allogreftler, pulmoner kapak ve perikard orjinli otogreftler olarak sınıflandırılabilirler. Mekanik kapaklarda biliflet, monoliflet ve tarihsel önemi olan toplu kafesli kapaklar olmak üzere kendi içerisinde sınıflandırılabilirler. Ciddi kalp kapak hastalığına bağlı doğal kapak hemodinamisinin bozulduğu durumlarda prostetik kapak replasmanıendikasyonu doğar, çoğunlukla mitral ve aort kapak için replasman yapılmaktadır. Prostetik kapak seçiminde (mekanik veya biyoprotez) hastanın yaşam beklentisi, tercihi ve yandaş hastalıkları etkili olmaktadır.¹

Prostetik kapaklara bağlı morbidite ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonlar arasında; tromboemboli, endokardit, yapısal kapak disfonksiyonu ve hemoliz sayılabilir.²Tromboemboli en sık görülen komplikasyondur, kapağın kan akımında yarattığı staz-türbülant etkisi ve kapak materyelinintrombojenitesi sonucunda oluşur. Tüm bu sebeplerden dolayı antitrombotik tedavi, prostetik kapak replasmanı sonrası kilit rolü oynamaktadır. Replasman sonrası dönemde kullanılan başlıca ilaçlar şunlardır; vitamin-K antagonistleri (VKA), antiplatelet ilaçlar ve direk oral antikoagülanlar (DOAK). VKA'lar arasında en sık kullanılan molekül *warfarin*'dir, diğer VKA'lar arasında *asenokoumarol* ve *fenprocoumon* sayılabilir. Prostetik kapak replasmanı sonrası kullanılan bir diğer ilaç grubu da antiplatelet ilaçlardır, bunlar arasında; *aspirin*, *dipiridamol* ve *klopidogrel* bulunmaktadır.

Mekanik kapaklarda vitamin-K antagonistlerinin (Varfarin) kullanımı:

Mekanik prostetik kapaklarda tromboembolik komplikasyon riskini azaltmak için uzun süreli (ömür boyu) antikoagülasyon önerilmektedir. Mekanik kapak replasmanı sonrası majortromboemboli geçirme riski oral antikoagülan tedavi olmadan %4 civarı iken *warfarin* kullanımı ile bu komplikasyonun görülme riski %1'lere düşmektedir. *Warfarin*'in ötopatik aralığının dar olması, diğer ilaçlarla, alkol ve yiyeceklerle etkileşiminin olması sebebiyle kullanımı yakın monitörizasyon yani Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) takibi gerektirmektedir.³ Hedef INR düzeyleri kanama riskinin az olduğu ve tromboemboli gelişme oranlarının en düşük olduğu aralıktır bu da birçok çalışmada 1.5 ila 2.8 aralığına tekabül eder.⁴ Bununla birlikte hasta veya seçilen mekanik protez kaynaklı olarak tromboemboli riskinde değişiklikler görülebilir. Örnek olarak aortik pozisyonundaki mekanik kapağın trombojenitesi mitral pozisyonundakine göre daha düşüktür, bu sebeple daha düşük INR seviyeleri komplikasyon gelişme risklerini arttırmadan yeterli olabilecektir.⁵ Hasta kaynaklı sebeplerde trombojeniteyi arttırabilmektedir, atriyal fibrillasyon, önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve hiperkoagulopati durumları bunlardan bazılarıdır. Bu özelliği ya da özellikleri taşıyan hastalarda tromboemboli komplikasyonundan kaçınmak için daha yüksek INR düzeyleri gerekli olmaktadır. Trombojeniteyi etkileyen diğer bir ana faktör seçilen protez modelidir. Örnek olarak; bileşlet ve monobileşlet kapakların trombojenitesi toplu-kafesli kapaklara göre daha düşüktür. Her ne kadar toplu-kafesli kapaklar artık üretilmese de halen bu prostetik kapağın implante edildiği hastalar kontrollere gelmektedir.⁶ Yeni jenerasyon üretilen kapakların da trombojenitesi düşüktür. Replase edilen kapağın modeli, pozisyonu ve diğer risk faktörleri açısından hesaplanan INR aralıkları kılavuz önerilerine göre Tablo 1.'de belirtilmektedir.

Tablo-1:Hedef INR aralıkları

Kılavuz (yıl)	Hedef INR düzeyleri
AHA/ACC (2017)	On-X aort kapak: 1.5–2.0 AVR: 2.5 MVR/AVR + risk faktörleri ^a /AVR (eski model): 3.0
ESC (2017)	Düşük trombojenik kapaklar ^b : - AVR: 2.5

	- MVR ve/veya risk faktörleri^c: 3.0 (+0.5 orta derece trombojenik kapak)^d (+1.0 yüksek trombojenik kapak)^e
--	--

^aAtriyalfibrillasyon, önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü, sol ventrikülsistolikdisfonksiyonu ve hiperkoagulopati durumları.

^bCarbomedics, MedtronicHall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St. JudeMedical, On-X, SorinBicarbon.

^cÖnceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü, atriyalfibrillasyon, mitral darlık, sol ventrikülejeksiyon fraksiyonunun < 35%.

^dHakkında yeterince bilgi bulunmayan biliflet kapaklar.

^eLillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (toplu-kafesli), Bjork-Shiley,ve diğer monoliflet kapaklar.

Kısaltmalar: AHA/ACC: AmericanHeartAssociation/AmericanCollegues of Cardiology, ESC: EuropeanSociety of Cardiology, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, AVR: Aort kapak replasmanı, MVR: Mitral kapak replasmanı

Varfarin tedavisi ile etkin INR düzeylerine ulaşınca kadar *düşük molekül ağırlıklıHeparin* veya *unfraksiyoneHeparin* ile köprü tedavi yapılabilir. Her iki molekülünde etki süreleri hızlıdır. *UnfraksiyoneHeparin*monitörizasyon gerektirirken, *düşük molekül ağırlıklı Heparin* genellikle gerektirmez.

Mekanik kapak replasmanlı hastalarda efektif INR seviyelerine rağmen tromboemboli görülebilmektedir. Son zamanlarda oral antikoagülan tedavinin yanına antiplatelet (*aspirin*, *dipiridamol*, *klopidogrel*) bir ajan eklemenin tromboemboli riskini azalttığı yönünde yayınlar mevcuttur.

Biyoprotez kapaklarda vitamin-K antagonistlerinin (*Varfarin*) kullanımı:

Biyoprotez kapaklarda operasyon sonrası tromboembolik komplikasyonlar en sık ameliyat sonrası ilk üç ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Biyoprotez kapak replasmanı sonrası *aspirin* devam tedavide kullanımının tromboembolik komplikasyonları azalttığı yönünde kesin bir görüş birliği olmamasına rağmen pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.⁷ Bununla beraber, vitamin-K antagonistlerinin biyoprotez kapak replasmanlarından sonra eğer atriyalfibrillasyon gibi antikoagülan kullanımı gerektirecek başka bir patoloji yoksa ömür boyu antikoagülasyona gerek yoktur. Çünkü yapılan çalışmalar biyoprotez kapak replasmanı sonrası VKA ile antikoagülasyon veya antiplatelet tedavi arasında tromboembolik

komplasyonların görölme sıklığı açısından aralarında fark olmadığını göstermektedir. VKA ile tek başına tedavi ile *aspirin* ve *varfarin* ile antikoagölasyonun birlikte uygulandığı hastalarda tromboembolik komplasyonlar azalmakta fakat major kanamaların görölme sıklığı artmaktadır. Ayrıca biyoprotez kapak replasmanı sonrası dualantiplatelet tedavinin de (*aspirin+klopidogrel*) sadece *aspirin*'in kullanıldığı tedaviye ek bir üstünlüğü gösterilememiştir. Direk oral antikoagölânların (DOAK) biyoprotez kapak replasmanı sonrası kullanımları hakkında henüz kabul edilmiş bir öneri yoktur.

Her ne kadar konu protez kapak replasmanındaantikoagölân kullanımı ile ilgili olsa da kapak tamiri yapılan hastalar hakkında da şunlar söylenebilir. Eğer kapak tamiri mitral pozisyonda yapıldıysa ilk 3 ay *varfarin* ile antikoagölasyonu, devam tedavisine ise *aspirin* ile devam edilmesi önerilmektedir. Aort kapak tamiri yapılan vakalarda ise sadece *aspirin* yeterli olmaktadır.⁸

Varfarin (vitamin K antagonisti), mekanik kapak replasmanı sonrası oral antikoagölân tedavinin halen temel ilacıdır. Hedef INR düzeylerini optimum düzeylerde tutup beraberinde *aspirin* kullanımı yaygın bir tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir. Biyoprotez kapak replasmanı veya kapak tamirlerinde ise tromboembolik komplasyonları engellemek için kullanılan başlıca ilaç *aspirin*'dir.

KAYNAKLAR

1. M Singh, ZA Sporn, HV Schaff, PA Pellikka. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr, 73 (13) 1707–1718.
2. Duran BA, Ayuga MA, Jimenez VH, Falero JS. Recurrent prosthetic thrombosis: about a case. *Int J Clin Cardiol*. 2018;5(2).
3. PL Mar, R Gopinathannair, BE Gengler, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Am Fam Physician*. 2019;99(9):558-564.
4. Zhang H, Dong Y, Ao X, Zhu D, Dong L. Optimal oral anticoagulant therapy in Chinese patients with mechanical heart valves. *Eur J Pharm Sci*. 2020;144:105202.
5. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, et al. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1297-1305.
6. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141:1670–1680.
7. Etnel JRG, Huygens SA, Grashuis P, et al. Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12:e005481.
8. Aikins J, Koomson A, Ladele M, et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with prosthetic heart valves. *J Card Surg*. 2020 Dec;35(12):3521-3529. doi: 10.1111/jocs.15034.

I4) ÇOCUK

Op. Dr. Zeynep Gülben KÜK ÖZALP

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Antikoagülan (pıhtı önleyici) ilaçların kullanımı bebek ve çocuklarda kullanımı yetişkinlerle karşılaştırıldığında çok daha nadir olmakla birlikte bazı kalp ve damar hastalıkları, kalp ameliyatları sonrası, kan hastalıkları ve kanser gibi pıhtı oluşumuna yatkınlık oluşturan durumlarda pıhtı önleyici ilaçlar evde kullanım için reçete edilebilmektedir.¹

Pıhtı önleyici ilaçların etkinlik ve yan etki çalışmaları yetişkin hastalar üzerinde yapılmakta olup bebek ve çocuk hastalara ait veriler oldukça kısıtlıdır. Bu sebeple bu ilaçların kullanımı hastanın göreceği yarar ve zararlar göz önünde bulundurularak uzman hekimlerce reçete ve takip edilmektedir.^{2 3} Bu ilaçların çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklanması, uygulamasının yetişkinler tarafından dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir.

Pıhtı önleyici ilaçların ağızdan alınan tabletler ve cilt altına uygulanabilen enjeksiyon formları yetişkin hastalar için evde kullanıma uygun olarak hazırlanmakta olup bu ilaçların çocuk hastalarda kullanımı sırasında hastanın ağırlığına uygun olacak şekilde doz ayarlamasının yapılması gerekmektedir. Bu tür ilaçların hastaya fazla verilmesi kanama riskini artırmakta, az verilmesi ise pıhtı önleme etkinliğini düşürmektedir. Bebek ve küçük çocuklarda pıhtı önleyici tedavi hastanın hastane yatışı sırasında başlanarak etkinlik ve olası yan etkiler yatış sırasında izlenerek uygulanır. Bu hastaların büyümekte olmaları nedeniyle düzenli takip randevularına gelmeyen hastaların ilaç dozları yetersiz kalabilmekte ve hastalarda pıhtı oluşumuna bağlı istenmeyen sonuçlar izlenebilmektedir. Çocukların düzenli hekim kontrolüne getirilmeleri bakım verenlerinin sorumluluğunda olup kesinlikle ihmal edilmemelidir.

Pıhtı önleyici ilaçlar çok çeşitli olup bu kitapta önceki bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bu ilaçların çalışmalarının çocuk hastalar üzerinde yapılmaması, dolayısıyla da sonuçlarına ait verilerin oldukça kısıtlı olması neticesinde çocuk hastalarda kullanılmakta olan pıhtı önleyici ilaç sayısı kısıtlıdır. Çocuk hastalarda ağızdan kullanım için en sık kullanılan ilaç *varfarin sodyum* içeren tabletler olup büyük çocuklarda yeni nesil oral antikoagülan (pıhtı önleyici) ilaçlar da yavaş yavaş kullanıma girmektedir. Pıhtı önleyici ilaçların kısa süreli (birkaç hafta) kullanılmasının gerekli olduğu durumlarda *düşük molekül ağırlıklı heparinler*

olarak sınıflandırılan pıhtı önleyici ilaçları içeren kullanıma hazır enjektörler reçete edilmektedir. Bebek ve çocuk hastalarda en sık kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparinenoksaparin sodyumdur.²

Varfarin sodyum

Birkaç haftadan daha uzun süre pıhtılaşma önleyici ilaç kullanımı gerektiren durumlarda ağızdan alınan bir ilaç olan Varfarin Sodyum kullanılmaktadır.^{2 4} Varfarin sodyum içeren ilaçlar 5 mg ve 10 mg' lık tabletler şeklinde satılmakta olup ülkemizde çocuk hastaların kullanımına uygun oral süspansiyonlar satılmamaktadır. Bu sebeple çocuğunuza varfarin sodyum içeren ilaç reçete edildiğinde tablet formunda olan ilacı toz haline getirip içme suyu ile sulandırıp iyice karıştırdıktan sonra çocuğunuza vermeniz gerekmektedir. Doktor / hemşire/ eczacınız tarafından size ne kadar ilacın ne kadar su ile çözüleceğini, hastanıza ne kadarını vereceğiniz ayrıntılı olarak anlatılacak. Tarafınıza ayrıntılı notlar verilecek. İlacın kullanımını anladığınızdan emin olunuz.

Varfarin sodyumun kan sulandırıcı etkisi 2-3 günlük kullanımdan itibaren başlar. Bununla birlikte kullanılmaya başlandığı ilk birkaç gün etki mekanizmasından dolayı pıhtılaşmaya yatkınlık yapar. Bu sebeplerden dolayı varfarin sodyum tedavisi başlanan hastalara ilk bir kaç gün düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi de kombine olarak verilir. Bu tedavi bebek ve küçük çocuklarda hastane yatışı sırasında uygulanır. Büyük çocuklarda her iki ilaç birlikte reçete edilerek sık poliklinik takipleri ile düzenlenebilir.

Varfarin sodyumun etkinliği INR adı verilen bir kan tetkiki ile takip edilmektedir.⁵ İlaç dozunun ayarlanması sürecinde erken dönemde büyük çocuklarda 3 günde bir poliklinik takibi ile INR tetkiki yapılmaktadır. Uzun tatil dönemlerinde bu tetkik acil servislerde yapıp hekiminiz ile iletişime geçebileceğiniz şekilde plan yapılmaktadır. Bebek ve küçük çocuklarda bu tetkik erken dönemde hastane yatışı sırasında yapılmaktadır.

Varfarin sodyumun diğer ilaçlarla ve gıdalarla etkileşimi sıktır. Özellikle K vitamini içeren yeşil yapraklı sebzelerin çok tüketilmesi ilacın etkinliğini azaltır. İlaç ve gıda etkileşimleri ile ilgili ayrıntılı bilgi “**B3. K Vitamini Antagonisti (KVA)**”başlığında yer almaktadır.

Çocuğunuzun kullandığı ilaçları her gün aynı saatte vermeye özen gösteriniz. Varfarin sodyumu her zamanki saatinde veremediğiniz takdirde aynı gün içinde o günlük dozu verebilirsiniz; ancak ilacın uygulanması bir gün unutulmuş ise ertesi gün iki doz birden verilmemelidir. Rutin tek doz ile devam etmelisiniz.

Varfarin sodyum tedavisi almakta olan bir hastaya cerrahi bir girişim ya da diş tedavisi gibi işlemler planlanır ise kanama riskini azaltmak için işlemiden 5-7 gün önce ilacın kesilerek

yerine düşük molekül ağırlıklı pıhtı önleyici ilaçların başlanması; INR değeri normale döndükten sonra girişim yapılması gerekmektedir. Bu sebeple cerrahi işlemlerden/girişimlerden önce hem işlemi gerçekleştirecek hekimin hem de varfarin sodyum tedavisini düzenleyen hekimin bilgilendirilerek pıhtı önleyici tedavinin düzenlenmesi gereklidir.

Enoksaparin sodyum

Çocuk hastalarda enjeksiyon tedavileri yarattıkları ağrı ve acı dolayısıyla hekimler tarafından çok sık tercih edilmemekle birlikte fazla uzun olmayan, birkaç hafta süreli tedavi ihtiyacı olan hastalarda enoksaparin sodyum içeren pıhtı önleyici ilaçlar kullanılmaktadır. Bir diğer kullanım sebebi de hastanın çeşitli sebeplerle varfarin tedavisi alamayacak olmasıdır.

Enoksaparin sodyum içeren ilaçlar 2000 IU, 4000 IU, 6000 IU ve 8000 IU olmak üzere kullanıma hazır enjektörlerle satılmaktadır. Sıklıkla günde 2 doz, cilt altına enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Bebek ve küçük çocuklara uygulanması gerektiğinde enjektördeki ilacın ne kadarının ne şekilde uygulanacağına dair ayrıntılı bilgi doktor / hemşire / eczacı tarafından tarafınıza ayrıntılı şekilde anlatılacaktır.⁶ İlacın cilt altına uygulanması sırasında yanlışlıkla damara denk gelmesi sorun teşkil etmez, kanama halinde damar üzerine kanama durana dek kısa süre bası yapılması uygundur.

Yeni Oral Antikoagülanlar

Varfarin sodyumun sürekli INR takibi gerektirmesi, düşük molekül ağırlıklı heparin tedavilerinin enjeksiyon yöntemiyle uygulanması gibi olumsuz yönlerine karşın yeni oral antikoagülan ilaçlar ağızdan kolaylıkla alınabiliyor ve sık kan tahlili takibi gerektirmiyor. Yeni oral antikoagülanlar, bebek ve küçük çocuklarda verilerin yetersiz olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Bu grup ilaçlar ancak büyük çocukların uzun süreli pıhtı önleyici tedavi alması gereken durumlarda reçete edilmektedir.

Pıhtı önleyici ilaçların yan etkileri

Tüm pıhtı önleyici ilaçların en önemli yan etkisi kanamalardır. Bu kanamalar sıklıkla hafif dış eti kanaması, burun kanaması gibi durumlar olmakla birlikte mide - barsak sistemi kanaması, beyin kanaması, çok fazla miktarda adet kanaması şeklinde hayatı tehdit edecek boyutlarda olabilmektedir.⁷ Pıhtı önleyici ilaç kullanan çocuk hastaların ebeveynleri tarafından yakın takip edilmesi; dışkıının siyaha yakın renkte olması, dışkıda, tükürükte, kusma sıvısında kan görülmesi, basit yaralanmalarda olağan dışı kanama olması , ciltte

sebepsiz morlukların oluşması gibi durumlarda hekime başvurulması gerekmektedir. Trafik kazası, düşme, bir yere çarpma şeklinde başa ve/veya gövdeye sert darbe alınması halinde olası iç kanama durumu gözetilerek acilen hastaneye başvurulmalıdır.

Pıhtı önleyici ilaç kullanımı travma sırasında kanama riskini arttırmaktadır. Bu, açık yaraların olağan dışı kanaması olabileceği gibi gözle görünmeyen iç organ kanamaları şeklinde de gerçekleşebilmektedir. Bebek ve çocuk hastaların bu süreçte travmalardan korunması büyük önem arz etmektedir. Özellikle okul çocuklarının oyun ve spor sırasında gelişebilecek risklerden korunması amacıyla öğretmenlerinin bilgilendirilmesi, travmaya sebep olabilecek egzersizlerden muaf tutulması gereklidir. Büyük çocuklara kullanmakta oldukları pıhtı önleyici ilaçların kanama riski hakkında bilgilendirme yapılabilir, spor yapmak isteyen çocuklar yüzme ve yürüyüş gibi travma riski düşük sporlara yönlendirilebilir.

Pıhtı önleyici ilaç kullanımı sırasında nadiren karaciğer fonksiyonları bozulabilir, bu sebeple poliklinik takiplerinde belli aralıklarla kan tahlili ile karaciğer fonksiyonları değerlendirilmektedir. Kazayla fazla alınması halinde toksisiteye bağlı anormal kanamalar, karaciğer yetmezliği gibi durumlar gelişebilir. Mutlaka hekime başvurulmalıdır.⁸

KAYNAKLAR

1. Vajna EV, Alam R, So TY. Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population. [Cardiology and Therapy](#) volume 5, pages 19–41 (2016).
2. Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. [J Basic Clin Pharm](#). March 2014-May 2014; 5(2): 27–33.
3. Albisetti M. Use of Direct Oral Anticoagulants in Children and Adolescents. *Hamostaseologie* 2020; 40(01): 064-073.
4. Radulescu VC. Anticoagulation Therapy in Children. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(08): 877-885
5. Tilton C. et al. Pharmacist-managed Warfarin in Pediatric Cardiac Patients: Quality-improvement Study. *Universal Journal of Public Health* 6(2): 102-107, 2018
6. Wiltrout K. et al. Evaluation of a Pediatric Enoxaparin Dosing Protocol and the Impact on Clinical Outcomes. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* (2020) 25 (8): 689–696.
7. Palumbo J et al. Anticoagulation in pediatric cancer-associated venous thromboembolism: a subgroup analysis of EINSTEIN-Jr. *ADV-2022-008160R1*
8. Daei M, Abbasi G, Khlalili H, Heldari Z. Direct oral anticoagulant toxicity in children: an overview and practical guide. [Expert Opinion on Drug Safety](#). Published online: 09 Aug 2022

İ5) ONKOLOJİ HASTALARI

Op. Dr. İlhan ÖZGÖL

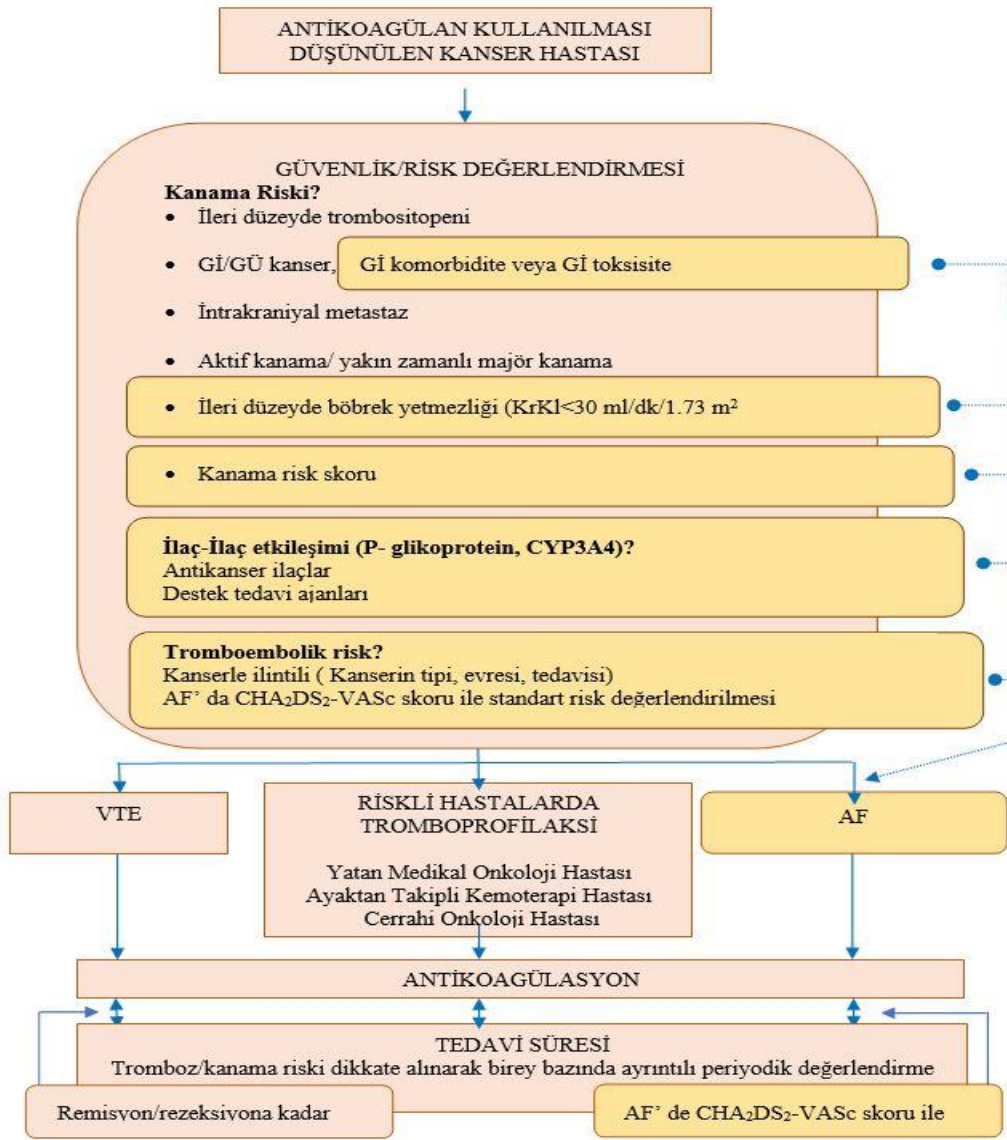
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Kanser hastalığı tromboz için önemli bir risk faktörüdür. Hastalığın kapsamı, kanser biyolojisi, bölgesel ve sistemik inflamasyon, kemoterapötikler, bireysel faktörler ve daha niceleri olmak üzere birbirleriyle ilişkili birçok faktörü içeren karmaşık mekanizmalar sonucunda tromboz gelişmektedir.

Arteriyel tromboz bazı kanser tiplerinde ve vaskülotoksik radyoterapi/kemoterapi kullanımlarında sıklıkla görülse de genellikle nadir görülür ve insidansı yaklaşık %1 dolaylarındadır.¹

Venöztromboz ise kanser hastalarında sık görülür. Kanser türüne göre değişmekle beraber, kanserli hastalar, olmayanlara göre ilk venöztromboemboli (VTE) atağı açısından 4-7 kat daha fazla risk barındırmaktadır.² Bu hastalar, kanser olmayan VTE'li hastalara göre üç kat daha fazla tekrarlayan VTE riski, iki kat daha fazla antikoagülan kullanımına bağlı kanama riski ve on kat daha yüksek ölüm riski ile karşı karşıya kalmaktadırlar.²

Arteriyel/venöztrombozun önlenmesi ve tedavisi konusunda, antikoagülan kullanılması düşünülen bir kanser hastası için etkin bir tedavi yönetimi sağlanmalıdır (Şekil 1). Birey bazında ayrıntılı kanama/tromboz riski, böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu, gastrointestinal emilim durumu, yatan/ayaktan ve medikal-cerrahi hasta tedavi durumu, ilacın uygulama kolaylığı, maliyet, laboratuvar izlem yükü, ilaç-ilaç etkileşimi, ilacın çevrilebilirliği, hasta tercihi vb durumlar özellikle dikkate alınmalıdır. Tabii, bu tedavi yönetiminde risk değerlendirme modellerini kullanmak, kılavuz önerilerine başvurmak, hiç kuşkusuz başarıyı kaçınılmaz kılacaktır (Her ne kadar bazı konularda fikir ayrılığı oluştada, antikoagülan tedavi yönetiminin birçok yönü üzerinde kılavuzların büyük ölçüde benzer tavsiyeleri sağladığı görülmektedir).



Gİ: Gastrointestinal, GÜ: Genitoüriner, K_{rk}l: kreatininklirensi, VTE: Venöztromboemboli, AF: Atriyalfibrilasyon,

Şekil 1: Antikoagülan kullanılması düşünülen kanser hastasında tedavi yönetimine ilişkin algoritma.

Hastanede Yatan Medikal Onkoloji Hastalarında VTE Profilaksisi

Hastanede yatan kanser hastalarında VTE’ yi önleme konusuna odaklanan randomize kontrollü çalışma yapılmamış olup kanıta dayalı önerilerde bulunmak adına da sınırlı veri mevcuttur.

NCCN(Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı), hastanede yatan tüm hastalarda herhangi bir kontrendikasyon bulunmaması halinde farmakolojik VTE profilaksisi önermektedir.³ Profilaktikantikoagülasyon doz bilgileri Tablo 1’ de gösterilmiştir.⁴

ASCO (Amerika Klinik Onkoloji Derneği), VTE için ek risk faktörleri olup hastanede yatan kanserli hastalar için farmakolojik profilaksi önermektedir. Kemoterapi ya da kök hücre nakli için başvuran hastalarda profilaksi önermemektedir.⁵

Tablo- 1: Hastanede yatan medikal onkoloji hastalarında VTE profilaksisi

İlaç	Standart doz ^{a,b}	Böbrek Dozu	Obezite dozu (VKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) ^c
Deltaparin	5000 ünite s.c. günlük (kategori 1)	KrKl<30 ml/dk ise kullanmaktan kaçının	Günlük 7500 ünite s.c. veya Her 12 saatte bir 5000 ünite s.c. veya Günlük 40-75 ünite /kgs.c.
Enoksaparin	40 mg s.c. günlük (kategori 1)	KrKl<30 ml/dk ise günlük 30 mg önerilir	Her 12 saatte bir 40 mg s.c. veya günlük 0.5 mg/kg s.c.
Fondaparinux	2.5 mg s.c. günlük (kategori 1) < 50 kg olan hastalarda kullanmaktan kaçının	KrKl<30 ml/dk ise günlük 30 mg önerilir	Günlük 5 mg s.c
UFH	5000 ünite s.c. her 8-12 saatte bir (kategori 1)	Standart dozda kullan	Her 8 saatte bir 7500 ünite s.c

a) Risk faktörlerine ek olarak, hastanede 6 günden fazla yatış, hareketsiz/yatak istirahati > 3gün, ≥ 40 yaş olan hastalar,

b) Hastanede kaldığı süreç veya 6-14 gün süre ile ya da tam hareket halinde oluncaya kadar,
c) Öneri desteği için yetersiz, sınırlı bilgi. Önerilen dozlar kanser olmayan hasta popülasyonundan elde edilmiştir.

VKI: Vücut kitle indeksi, KrKl: Kreatininklirensi, s.c.:Subkutan, UFH: Unfraksiyoneheparin

Ayaktan Takip Edilen Medikal Onkoloji hastalarında VTE Profilaksisi

Kemoterapi alan ayaktan takipli kanser hastaları VTE için yüksek risk altındadır.⁶

NCCN, yeni kemoterapi rejimine başlanan yüksek riskli kanser hastalarına 6 aya kadar apiksaban veya rivaroksaban önermektedir. Multiplmiyelomlu yüksek riskli hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya K vitamini antagonisti (KVA), düşük riskli hastalara ise günlük 81–325 mg aspirin kullanılmasını ya da profilaksi uygulanmamasını tavsiye etmektedir.³ Profilaktik antikoagülasyon doz bilgileri Tablo 2’ de gösterilmiştir.⁴

ASCO, tüm ayaktan takipli kanser hastalarına rutin farmakolojik profilaksi önermemektedir. Ancak yeni bir sistemik kemoterapi rejimine başlanması durumunda, kanama açısından önemli bir risk faktörü ve ilaç etkileşimi yoksa yüksek riskli hastalar için apiksaban, rivaroksaban veya DMAH ile profilaksinin önerilebilir olduğunu ifade etmektedir. Diğer yandan, kemoterapi ve/veya deksametazon ile talidomid veya lenalidomid bazlı rejimler alan multiplmiyelom hastalarına aspirin veya DMAH ile profilaksi önerilmelidir demektedir.⁵

Tablo-2: Ayaktan takipli medikal onkoloji hastalarında VTE profilaksisi^{d, e}

İlaç	Standart doz ^d	Böbrek Dozu	Diğer Doz Modifikasyonları
Apiksaban^f	Günde iki kez 2,5 mg p.o.	KrKl<30 ml/dk ise kaçının	Trombosit sayısı < 50000/µl ise ağırlık< 40 kg ise kaçının
Rivaroksaban^g	Günde bir kez 10 mg p.o.	KrKl<15 ml/dk ise kaçının	Trombosit sayısı < 50000/µl ise kaçının.
Deltaparin^h	Günlük 200 ünite/kg s.c. x 1 ay, sonra 150 ünite/kg s.c. x 2	KrKl<30 ml/dk ise kaçının	Trombosit sayısı < 50000/µl ise ağırlık< 40 kg ise kaçının

	ay		
Enoksaparin^h	Günlük 1 mg/kg x 3 ay, sonra Günlük 40 mg s.c.	KrKl<30 ml/dk ise kaçının	Trombosit sayısı 50000-75000/ μ l ise günlük 0,5 mg/kg s.c. Trombosit sayısı < 50000/ μ l ise kaçının.

KrKl: Kreatininklirensi, s.c.:Subkutan, p.o: Peroral

d) Tromboz açısından yüksek risk bulunduran hastalar (> 18 yıl, Khorana VTE Risk Skoru ≥ 2 , kemoterapiye ilk başlangıç). En az 6 ay veya risk devam ettiği sürece profilaksiye devam edilmelidir.

e) Multiplmiyelom hastaları için tromboprofilaksisi önerileri (MultiplMiyelom için NCCN Rehberine bak) .

f) Apiksban midede, proksimal ince bağırsakta ve kolonda emilmektedir. Bu bölgelerde anlamlı rezeksiyonu bulunan hastalarda ilaç Emilimi yetersiz olabilir.

g) YOAK' larprimer olarak midede ve ince bağırsak proksimalinde emilmektedirler. Bu bölgelerde anlamlı rezeksiyonu bulunan hastalarda bu ilaçların kullanımı uygun olmayabilir.

h) İlerlemiş, rezeksiyonu mümkün olmayan pankreas veya metastatik pankreas kanserli hastalarda veriler deltaparin ve enoksaparin kullanımını desteklemektedir (Maraveyas A. EurJKanser 2012; Pelzer U. et al. J ClinOncol 2015).

Hastanede Yatan Cerrahi Onkoloji Hastalarında VTE Profilaksisi

Büyük kanser cerrahisi geçiren kanserli hastalar VTE için yüksek risk altındadır. NCCN, bu hastalar için profilaksi önermektedir.³ Profilaktikantikoagülasyon doz bilgileri Tablo 3' de gösterilmiştir.⁴

ASCO, profilaksi önerilmesini, profilaksinin en az 7-10 gün sürdürülmesini ve farmakoprofilaksikontrendike olmadıkça tek başına mekanik profilaksinin önerilmemesini tavsiye etmektedir. Tüm kılavuzlar,profilaksinin operasyon öncesi başlamasını, yüksek riskli abdominal ve/veya pelvik kanser cerrahisi geçiren hastalarda uzun süreli (4 haftaya kadar) profilaksi yapılmasını önermektedir.^{7, 8, 5}

Tablo-3: Hastanede yatan cerrahi onkoloji hastalarında VTE profilaksisi

İlaç	Standart Doz ^{i,j}	Böbrek Dozu	Obezite dozu (VKİ ≥ 40 kg/m ²) ^c
Deltaparin	Cerrahi öncesindeki akşam 5000 ünite s.c. sonrasında günlük 5000 ünite s.c veya Cerrahiden 1-2 saat önce 2500 ünite s.c. ve cerrahiden 12 saat sonra ve daha sonra günlük 5000 ünite s.c. veya Postoperatif 1. Gün başlanması	KrKl<30 ml/dk ise kullanmaktan kaçının	Günlük 7500 ünite s.c. veya Her 12 saatte bir 5000 ünite s.c. veya Günlük 40-75 ünite /kgs.c.
Enoksaparin	Cerrahiden 10-12 saat önce 40 mg s.c. ve sonrasında günlük 40 mg s.c. veya cerrahiden 6-12 saat sonraki ilk dozdan sonra günlük 40 mg s.c.	KrKl<30 ml/dk ise günlük 30 mg önerilir	Her 12 saatte bir 40 mg s.c.
Fondaparinux	Cerrahiden sonraki ilk 6-8 saatte olmayacak şekilde günlük 2,5 mg s.c. < 50 kg olan hastalarda kullanmaktan kaçının.	KrKl 30-49 ml/dk ise dikkatli olun, KrKl< 30 ml/dk ise kaçının	Günlük 5 mg s.c
UFH	Cerrahiden 2-4 saat	Standart dozda	Postoperatif 8 saatte

	öncesinde 5000 ünite s.c. sonrasında her 8 saatte bir 5000 ünite s.c.	kullan	bir 7500 ünite s.c.
^{f,k} Apiksaban	Cerrahiden 30 dk önce 5000 ünite UFH s.c sonrasında potopertif birinci gün de olmak üzere her 8 saatte bir 5000 ünite UFH s.c. ve daha sonra 12 saatte bir 2,5 mg p.o.apiksaban kullanılması önerilir	KrKl< 30 ml/dk ise kaçının	Doz ayarlaması için yeterli/ulaşılabilir veri yok

c) Öneri desteği için yetersiz, sınırlı bilgi. Önerilen dozlar kanser olmayan hastalardan elde edilmiştir. f) Apiksaban midede, proksimal ince bağırsakta ve kolonda emilmektedir. Bu bölgelerde anlamlı rezeksiyonu bulunan hastalarda ilaç emilimi yetersiz olabilir. i) Elektif olarak planlanmış açık abdominal veya pelvik kanser cerrahisi geçiren hastalardan elde edilen veriler ışığında öneri getirilmiştir (> 45 dakika cerrahi süre, > 40 yaş). j) 7-10 gün süre ile ya da tam hareket halinde oluncaya kadar tromboprofilaksi. k) Sadece jinekolojik onkoloji hastaları için geçerli. Epidural anestezi kateteri çekildiğinde araştırmacının takdirine bırakılarak apiksaban başlatıldı. Profilaksi süresi 28 gündü. KrKl: Kreatininklirensi, s.c.:subkutan, p.o.: peroral, UFH: Unfraksiyoneheparin

Hastanede Yatan Onkoloji Hastalarında VTE Tedavisi

Genel olarak, Gİ veya genitoüriner (GÜ) maligniteleri olmayan, yeterli renal ve karaciğer fonksiyonu (NCCN) olan, önemli ilaç-ilaç etkileşimleri olmayan kanama riski düşük hastalarda yeni oral antikoagülanlar (YOAK)' lar önerilmektedir. DMAH, Gİ veya GÜ maligniteleri veya önemli ilaç-ilaç etkileşimleri olan hastalarda tercih edilmektedir. Hafif böbrek yetmezliği, hafif kilo artışı veya hafif düzeydeki vücut kitle indeksi artışlarında antikoagülasyon bakımından özel ayarlama yapılması gerekmemektedir.

Daha şiddetli böbrek yetmezliği, anormal vücut ağırlığı, proksimal Gİ cerrahi operasyon öyküsü ve ilaç emilimini etkileyebilecek hastalığı olanlar (oral kullanım yerine parenteral tedavi tercih edilerek DMAH kullanılması önerilmektedir) ile diğer trombositopenivb özel durumu olanlarda dikkatli değerlendirme yapılması gerekmektedir. Aşağıdaki Tablo 4'te NCCN 2020 kılavuz önerileri gösterilmiştir.³

Tablo-4: Hastanede yatan onkoloji hastalarının VTE tedavisi

- Apiksaban (kategori 1), en az 5 günlük parenteralantikoagülyasyondan sonra edoksaban (kategori 1) veya Gİ malignitesi olmayan hastalarda DMAH yerine rivaroksaban (kategori 2A) tercih edilir.
- Gİ malignitesi olan hastalarda DMAH (dalteparin kategori 1) YOAK' lara tercih edilir.
- Dabigatran (en az 5 günlük parenteralantikoagülyasyondan sonra), apiksabana, edoksabana, rivaroksabana veya uygun olmaması/ bulunmaması durumunda DMAH' a alternatif olarak kullanılabilir (kategori 2A).
- $KrKl < 30$ ml/dk olan VTE'li hastaların başlangıç tedavisinde DMAH yerine UFH tercih edilir (kategori 2B).
- $KrKl < 30$ ml/dk olan VTE'li hastalarda fondaparinuxs kullanımı kontrendikedir ve $KrKl 30-50$ mL/dk olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- $KrKl < 30$ ml/dak olan VTE' li hastalarda dabigatran, edoksaban ve rivaroksaban kullanımı kontrendikedir. $KrKl < 25$ ml/dk ise apiksaban kullanımı da kontrendikedir.
- Klinik olarak anlamlı karaciğer hastalığı olan hastalarda apiksaban ve edoksaban kullanımı kontrendikedir(toplambilirubinin değeri $> 1,5 \times NÜS$ veya transaminazlar $> 2 \times NÜS$).Kandaki karaciğer transaminaz değeri $\geq 3x NÜS$ ise dabigatran ve rivaroksaban kullanımı kontrendikedir.
- Apiksaban ve rivaroksaban, güçlü CYP3A4 ve P-glikoprotein indükleyici/inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.
- Dabigatran ve edoksaban, güçlü P-glikoprotein indükleyici/inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.
- Bireysel tromboz ve kanama riski, böbrek ve karaciğer fonksiyonu, yatan /ayaktan hasta tedavi durumu, FDA onay durumu, uygulama kolaylığı, maliyet, laboratuvar izlem yükü, ajanın çevrilebilirliği ve hasta tercihleri dikkate alınarak antikoagülyasyon

ilaç seçimi yapılmalıdır.

- Kanama riski düşük ancak uzuv kaybı veya antikoagülasyona rağmen kalıcı, ileri düzeyde semptom riski olan hastalarda DVT için kateter yardımcı farmakomekaniktrombolizis düşünülebilir (kategori 2A).
- Düşük kanama riskli, hemodinamik olarak unstabilpulmoneremboli (PE) hastalarında sistemik/ kateter yardımcı trombolizis (kategori 2A) veya embolektomi (kategori 2B) düşünülebilir.
- Tanıdan sonra, 1 ay içerisindeki akut VTE süresince, antikoagülasyonkontrendike ise İVK filtresi (geri alınabilir olanlar tercih edilir) düşünülebilir. Hastanın antikoagülasyonutolere etmesi durumunda filtrenin alınması önerilir (kategori 2A).
- Tesadüfen saptanan PE hastaları, semptomatikPE'ye benzer şekilde tedavi edilmelidir (kategori 2A).
- Kanserin aktif olduğu veya hastanın tedavi altında olduğu sürece antikoagülasyonun uygulanması önerilir. Risk-fayda değerlendirilmesine devam edilmesi önerilir (kategori 2A).
- UFH tedavisi altındayken tekrarlayan VTE durumunda, HIT, antifosfolipid sendromunun düşünülmesi (UFH anti-Xa seviyesine bak), UFH dozunun artırılması veya DMAH/ YOAK' a geçilmesi önerilir (kategori 2B).
- DMAH tedavisi altındayken tekrarlayan VTE durumunda, HIT düşünülmesi, günde iki kez olacak biçimde injeksiyona geçilmesi, ya da DMAH dozunun artırılması veya fondaparinux / YOAK'a geçilmesi önerilir (kategori 2B).
- Fondaparinux tedavisi altındayken tekrarlayan VTE durumunda, HIT düşünülmesi veya UFH, DMAH veya YOAK'a geçilmesi önerilir (kategori 2B).
- Varfarin tedavisi altındayken tekrarlayan VTE durumunda, DMAH, UFH, fondaparinux veya YOAK'a geçilmesi önerilir (kategori 2B).
- YOAK tedavisi altındayken tekrarlayan VTE durumunda, DMAH veya fondaparinuxa geçilmesi önerilir (kategori 2B).

Gİ: Gastrointestinal, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, YOAK: Direk oral antikoagülan, K_{Cr}Gl: Kreatininklirensi, VTE:Venöztromboemboli,UFH: Anfraksiyoneheparin (standart heparin), NÜS: Normal aralık üst sınır değeri, FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi, DVT: Derin ventrombozu, PE: pulmoneremboli, HİT: Heparin ilişkili trombositopeni (NCCN 2021 güncellemesinde, Kanserle ilişkili VTE hastaları için, VTE risk değerlendirme modelleri ve multiplmiyelom hastaları için kılavuz kapsamlı bir şekilde revize edilmiştir (NCCN.org

adresinden ulaşılabilir). Ayrıca profilakside kullanılan antikoagülan dozları güncellenerek yeni klavuza eklenmiştir).

Bu bilgilere ek olarak Avrupa Damar Cerrahisi Derneği (ESVS 2021) ve Amerikan Hematoloji Derneği (ASH 2021) kılavuz önerilerine bakıldığında; ESVS kılavuzları daha geleneksel bir yaklaşımla kanser hastalarında ilk basamak tedavi olarak DMAH' i önerirken ASH kılavuzları başlangıç tedavi olarak YOAK' ı tavsiye etmektedir. Her ikisinde de Gİ tümörlerde YOAK' ların dikkatli kullanılması önerilmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: Kanserli hastaların VTE tedavisinde ESVS ve ASH önerileri

ESVS (European Society of Vascular Surgery) ⁹	ASH (American Society of Hematology) ¹⁰
Kansere bağlı oluşan VTE vakalarında DMAH önerilir (Kategori 1A)	Başlangıç tedavide (ilk 7 gün) YOAK (apiksaban veya rivaroksaban) veya DMAH kullanılabilir
Üç aylık DMAH'den sonra, uzatılmış tedavi için oral antikoagülana geçilmesi önerilir (kategori 1C)	Kısa süreli VTE tedavisinde (3-6 ay), YOAK (apiksaban, edoksaban veya rivaroksaban) DMAH ve KVA' ne tercih edilir.
Seçilmiş hastalarda, tümör gastrointestinal ve genitoüriner sistemde değil ise onaylanmış bir YOAK tüm aşamalarda kullanılabilir (kategori 2A)	Aktif kanser ve VTE varlığında, YOAK veya DMAH ile 6 ay sonrasında tedavi önerilir.

DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin; YOAK: Yeni oral antikoagülan; KVA: K vitamini antagonisti.

ESVS: Avrupa Damar Cerrahisi Derneği; ASH: Amerikan Hematoloji Derneği; VTE: Venöztromboemboli

Ulusal kılavuz önerilerine bakıldığında; kansere bağlı VTE vakalarında DMAH^{9, 11, 12} ve YOAK (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban)^{9, 11, 12, 13, 14} kullanılması önerilmektedir (çok güçlü tavsiye I).Bu önerilerin yanında Gİ sistem tümörü olan seçilmiş hastalarda öncelikli olarak apiksabanı tercih edilebileceği ifade edilmektedir.

AtrialFibrilasyonlu (AF) Onkoloji Hastalarında Antikoagölan Kullanımı

Kanser hastalarında atriyalfibrilasyon (AF) sık görölmektedir.¹⁵ Kanser ve AF birlikteliği, artan prokoagölan etki nedeniyle yüksek sistemik tromboemboli/inme riskini beraberinde getirmektedir. Bu riskten kaçınmak için; tromboembolik risk, kanama riski, ilaç-ilac etkileşimi, hasta tercihleri ve ilaç erişimi dikkate alınarak yüksek kanama riski yok ise (Şekil 1), antikoagölan olarak, orta-ileri mitral darlık veya mekanik kalp kapak protezi yoksa (varlığında KVA tercih edilir) ve kullanımı uygun ise YOAK (uygun değil ise DMAH tercih edilir) tedavide kullanılır (kategori 2a).¹⁶

KAYNAKLAR

1. Marcello Di Nisio, Noemi Ferrante, Beatrice Feragalli, et al. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thrombosis Reserch*. 2011 Apr;127(4):382-383. doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.001
2. Michael B Streiff. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):196-205. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.196.
3. NCCN Guideline on Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1. 2020. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed August 29, 2020.
4. Michael B Streiff, Bjorn Holmstrom, Dana Angelini, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Oct 15;19(10):1181-1201. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047.
5. Nigel S Key, Alok A Khorana, Nicole M Kuderer, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
6. Jean M Connors. Prophylaxis against venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2014 Sep 25;371(13):1263–1264. doi: 10.1056/NEJMc1408866.
7. Chiara Alessandra Cella, Giovanni Di Minno, Chiara Carlomagno, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist*. 2017 May;22(5):601-608. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
8. Nick van Es, Marcello Di Nisio, Gabriella Cesarman, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica*. 2017 Sep;102(9):1494-1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060.
9. Stavros K Kakkos, Manjit Gohel, Niels Baekgaard, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
10. Gary H Lyman, Marc Carrier, Cihan Ay, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in

patientswithcancer. *Blood Adv.* 2021 Feb 23;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.

11. Thomas L Ortel, IgnacioNeumann, WalterAgeno, et al. AmericanSociety of Hematology 2020 guidelinesformanagement of venousthromboembolism: treatment of deepveinthrombosisandpulmonaryembolism. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
12. George Kirkilesis, Stavros K Kakkos, Ioannis A Tsolakis. Editor'sChoice - A SystematicReviewand Meta-Analysis of theEfficacyandSafety of Anticoagulation in theTreatment of VenousThromboembolism in PatientswithCancer. *Eur J VascEndovascSurg.* 2019 May;57(5):685-701. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.11.004.
13. GiancarloAngelli, Cecilia Becattini, GuyMeyer, et al. ApixabanfortheTreatment of VenousThromboembolismAssociatedwithCancer. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
14. WalterAgeno, Maria CristinaVedovati, AnderCohen, et al. BleedingwithApixabanandDalteparin in PatientswithCancer-AssociatedVenousThromboembolism: ResultsfromtheCaravaggioStudy. *ThrombHaemost.* 2021 May;121(5):616-624. doi: 10.1055/s-0040-1720975.
15. DimitrosFarmakis, John Parissis, GerasimosFilippatos. Insightsintoonco-cardiology: atrialfibrillation in cancer. *J AmCollCardiol.* 2014 Mar 18;63(10):945-53. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
16. Alexander R Lyon, Teresa Lopez- Fernandez, Liam S Couch, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncologydeveloped in collaborationwiththeEuropeanHematologyAssociation (EHA), theEuropeanSocietyforTherapeuticRadiologyandOncology (ESTRO) andthe International Cardio-OncologySociety (IC-OS). *EurHeart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

İ6) ANTİTROMBOSİTER İLAÇLAR İLE BİRLİKTE KULLANIMI

Op. Dr. Mustafa Cüneyt ÇİÇEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi

Son yıllarda antikoagülan ve antitrombositer ilaçlara yenilerinin de eklenmesi ile beraber her iki grubun birlikte kullanımı dünya çapında giderek artmıştır. Özellikle aynı anda birden fazla kardiyovasküler hastalığın birlikteliğine bağlı artan trombotik riskleri azaltmak için kombine tedaviler tercih edilmektedir. Antikoagülan ve antitrombositer ilaçların birlikte kullanımı ile yapılan antitrombotik tedavi beraberinde asemptomatik kanamadan hayatı tehdit edici kanamaya kadar çok ciddi riskleri taşır.¹Bu grup hastaları takip eden aile hekimleri antitrombotik ilaçlara dair bilgilere hakim olmalı, yan etkilerini iyi bilmeli dolayısıyla da olası karşılaşılabilecekleri istenmeyen klinik durumları yönetebilmelidirler.

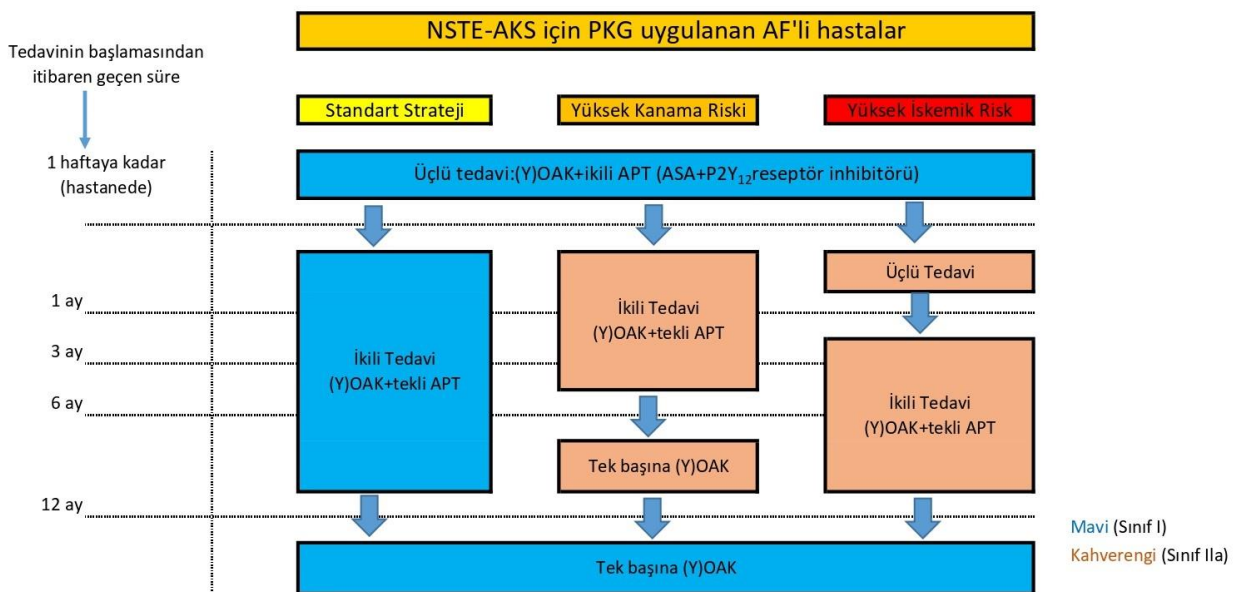
Antiplatelet ve antikoagülan ilaçlar pıhtılaşma sisteminin farklı basamaklarını hedef alırlar. Aspirin, klopidoğrel ve tikagrelor gibi ilaçlar trombositagregasyonunun inhibitörleridirler. Vitamin K antagonistleri, faktör X inhibitörleri (apixaban, edoxaban, rivaroxaban), dabigatran ve parenteralantikoagülanlar fibrin oluşumunu inhibe eder.²Antiplatelet ve antikoagülan ilaçlar farklı endikasyon ve dozajlarda kullanılmaktadırlar. Antitrombotik ilaçlar, kalp de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel dolaşımdaki trombozu önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Antiplatelet ilaçlar, akut koroner sendromun başlangıç tedavisi dahil tüm aterosklerotik koroner, serebral ve periferik arter hastalıklarının uzun dönem tedavisinde etkilidirler. Antikoagülan ilaçlar ise atriyal fibrilasyona bağlı tromboembolinin ve venöztromboembolinin önlenmesinin yanı sıra kalp kapağı protezi olan hastalarda kullanılmaktadır.³

Bazı özel durumlarda güçlü bir klinik etki oluşturmak için antikoagülan ve antitrombositer tedavi kombinasyonu gereklidir. Burada önemli olan antitrombotik ilaç rejimini oluştururken her iki grup arasında optimum dengeyi sağlamak önemlidir. Bu amaçla son yıllarda spesifik klinik durumlara özel antitrombotik tedavilerin kombinasyonuna ilişkin yaklaşımlarla ilgili çalışmaların sayısı artmıştır. Bu çalışmaların sonuçları ise kılavuzlara yansımıştır. Kombinasyon tedavisi için endikasyonları olan en önemli klinik senaryolar ve tedavi yaklaşımları aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1. Atriyalfibrilasyonun eşlik ettiği koroner arter hastalığında kombine antitrombotik tedavi yaklaşımı:

Atriyalfibrilasyonlu koroner arter hastaları en yaygın kombine antikoagülan-antiagregan kullanımının olduğu gruptur. Bu alanda son on yılda Avrupa ve Amerika kökenli çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin güncel kılavuzunda atriyalfibrilasyon tespit edilen hastalarda koroner arter hastalığı açısından tarama yapılması önerilmektedir. Özellikle de bu hastalarda CHA2D-VAS2c skorunun inme riskinin belirlenmesi amacı ile yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Atriyalfibrilasyonlu koroner arter hastalığında kombine antitrombotik tedavi yaklaşımı ile ilgili Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son kılavuzunda önemli değişiklikler vardır.⁴ Perkütan koroner girişim yapılmış ST segmentyükselmesizmiyokard enfarktüsü veya akut koroner sendromlu hastalarda iskemi riski yüksek değil ise oral antikoagülan, asetilsalisilik asit ve P2Y12 inhibitöründen oluşan üçlü antitrombotik tedavi 1 hafta (sınıf I), iskemi riski yüksek ise 1 ay ile sınırlandırılmıştır (sınıf IIa). Bu hastalarda daha sonra oral antikoagülan ve tercihen P2Y12 inhibitörü olan klopidoğrel ile ikili antitrombotik tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir (sınıf IIa). Bir yılın sonunda ise sadece oral antikoagülan ile tekli tedaviye geçilmesi vurgulanmaktadır (Şekil 1). Stabil koroner arter hastalığı olan veya elektif perkütan koroner girişim yapılan kronik koroner arter hastalarında asetilsalisilik asit kullanımı 1 hafta ile sınırlandırılmış olup ikili tedavi 6 ay boyunca önerilmektedir (sınıf Ib).



Avrupa Kardiyoloji Derneği 2020 non-STEMI Kılavuzundan faydalanılarak hazırlanmıştır.
*NSTE-AKS: ST segmentelevasyonu olmayan akut koroner sendrom, PKG: perkütan koroner girişim, AF: atriyalfibrilasyon, YOAK: yeni oral antikoagülan, OAK: oral antikoagülan, APT: antiplatelet tedavi, ASA: asetilsalisilik asit.*⁴

Şekil-1: Atriyalfibrilasyon ve akut koroner sendrom birlikteliğinde antitrombotik tedavi algoritması

2. Kronik ekstremitte tehdit edici iskemi hastalarında kombine antitrombotik tedavi yaklaşımı:

Yüksek mortalite ve amputasyon riski olan bu hasta grubunda klinik seyir kötüdür. Kılavuzlar kronik ekstremitte tehdit edici iskemi tedavisinde antiagregan ve antikoagülanın birlikte kullanımında daha agresif olunması gerektiğini vurgulamaktalar. Nitekim, Periferik Arter ve Ven Hastalıkları- Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021, uzun dönem mortalite ve morbiditeyi azaltmak üzere, kanama riski düşük olan kronik ekstremitte tehdit edici iskemi hastalarında asetilsalisilik asit (100 mg) ve düşük doz rivaroksaban (2.5 mg) kullanılmasını önermektedir (sınıf IIa).⁵

3. Antifosfolipid antikor sendromunda antitrombotik tedavi:

Antifosfolipid antikor sendromu, antikoagülan ve antitrombositer tedavinin birlikte nadir kullanıldığı otoimmün bir hastalıktır. Genellikle vitamin K antagonistleri trombotikantifosfolipid antikor sendromu için standart tedavidir.⁶ Yeterli tedaviye rağmen tekrarlayan arteriyeltrombozu olan hastalarda, diğer potansiyel nedenler değerlendirildikten sonra düşük doz asetilsalisilik asit eklenmesi düşünülebilir.⁶

Kombine antikoagülan ve antitrombositer kullanımında kanama ve tromboz arasındaki dengenin yönetimi

Antikoagülan ve antitrombosit ilaçların birlikte kullanımı koroner arter hastalığı, atriyalfibrilasyon ve venöztromboemboli dahil olmak üzere kardiyovasküler rahatsızlıkları olan hastalarda yaygındır. İdeal bir ilaç dozajı ve bunların kombinasyonunu seçmek için her bir hastanın trombotik ve kanama riskini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu amaçla CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorumları sistemleri kullanılabilir.⁷Antitrombotik tedavi hasta açısından dinamik bir süreci kapsar bu yüzden risk sınıflandırması düzenli aralıklarla

yapılması gerekir. Dolayısı ile antiplatelet ve antikoagölan ilaçların birlikte kullanım süresi boyunca, tromboz ve kanama riski arasındaki denge yakından takip edilmiş olunur.

Kombine antitrombotik kullanan hastaları takip eden doktorlar ise özellikle hastanın kanama riskini daha da artıracak bir ilaç (non-steroidantiinflamatuar ilaçlar gibi) reçete edilip edilmediğini kontrol etmeleri önem arz eder. Yine bu hasta grubunda diğer P2Y₁₂ inhibitörleri yerine klopidoğrel kullanımı, warfarine göre direkt oral antikoagölanların tercihli kullanımı ve kanama riskini azaltmak için proton pompa inhibitörü tedavisinin kullanımı dahil olmak üzere ek stratejiler geliştirilebilir.⁸

Bu hastaların hastaneden taburculukları sonrası düzenli aralıklarla kontrollerinin yapılması gerekir. Hastaların ayaktan periyodik kontrolleri sırasında yapılan laboratuvar testleri ile kullanılan antitrombotik tedaviler yeniden gözden geçirilebilir.⁴ Terapötik doz aralığı dışında olan antitrombotik ilaçların dozu yeniden ayarlanır. Kanama gibi acil durumlar haricinde gelişmiş laboratuvar tahlillerinin rutin kontroller sırasında yapılmasına gerek yoktur. Bunun yerine tüm sağlık kuruluşlarında rahatça yapılabilen aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) veya temel trombosit fonksiyon testleri gibi standart laboratuvar testleri tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lucà F, Giubilato S, Fusco SAD, et al. The Combination of Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapies: Stay One Step Ahead. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020; 25: 391-398.
2. Espinola-Klein C. When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs? *Hamostaseologie* 2022; 42: 73-79.
3. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth* 2016; 117 Suppl 2: ii74-ii84.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289-1367.
5. Polat A. Periferik Arter Hastalığı. İçinde: Bozkurt K (ed). Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti., 2021.
6. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res* 2021; 198: 213–221.
7. 7 Floyd CN, Ferro A. Indications for anticoagulant and antiplatelet combined therapy. *BMJ* 2017; 359: j3782.
8. Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020: 642-648.

J- ANTİKOAGULAN KULLANAN BİREY VE YAŞAM ÖNERİLERİ

J1) HASTA EĞİTİM MATERYALİ

Doç. Dr. Güzin Zeren ÖZTÜRK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Antikoagülan ilaçlar dar etki spektrumuna sahip ilaçlardır. Birçok besin ve ilaç grupları ile etkileşime girerler. En sık görülen yan etkisi kanamadır. Tromboemboli, tedavinin yetersiz olduğu durumlarda görülür. Tedavinin başarısını sağlamak ve oluşabilecek yan etkileri önlemek için hastaların eğitime ve düzenli olarak doktor kontrolüne ihtiyaçları vardır. Antikoagülan tedavide kullanılan ajanlar heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, varfarin ve yeni nesil oral antikoagülanlardır. Hastalar işlem sonrası hastaneden taburcu edilmeden önce antikoagülan ilacı ve kullanımı konusunda eğitim almalıdırlar. Biz bu bölümde hastayı eve gönderirken vermemiz gereken hasta eğitiminden bahsedeceğiz.

Heparin:

Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparine göre daha fazla kanamaya yol açacağı için İV sandartheparin ancak yatan hastada uygulanabilir. Heparin tedavisinde hastanın aPTT düzeyleri takip edilmeli, hastanın vital bulguları düzenli olarak tespit edilmelidir.

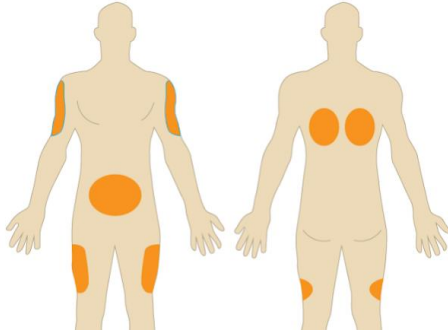
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin:

Düşük molekül ağırlıklı heparin oral antikoagülan varfarin tedavisine geçişte, gebeliğin ilk üç ayında, protez kapağı olan ve ileri derecede karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanır.

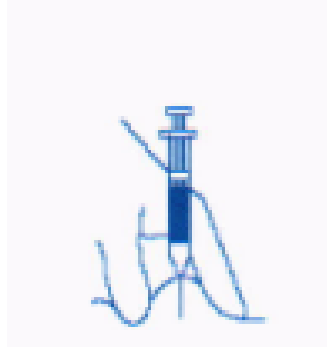
Uygulama öncesi: Heparin uygulanacak bölgeye dezenfektan olarak alkol uygulandıktan sonra kuruması beklenmelidir. Alkol bölgesel olarak oradaki kılcal damarlarda vazodilatasyona yol açarak cilt altı kanamaya yol açabilir

Uygulama şekli: Subkutan olarak tek başına uygulanmalıdır. Subkutan heparin göbek deliğinin çevresindeki 5 cm² lik alanın dışına alt karın bölgesine veya yara olmayan uyluk ya da üst kol dış bölgesinden uygulanabilir.¹

Uygulama yapılacak bölgeler Şekil-1’de verilmiştir. SC heparin enjeksiyonunda doku, aktif olmayan elin baş ve işaret parmakları ile kavranmalı ve kas tabakasından ayrılarak yükseltilmelidir. Bireyin SC tabakasının kalınlığına göre deri gerdirilmeli veya en az 2 cm kadar yükseltilmelidir (Şekil-2). Eğer SC tabaka çok kalın ise ciltgerdirilmelidir.



Sekil-1: Uygulama Bölgeleri ¹



Şekil-2: Uygulama Şekli¹

Uygulama anında: Enjektörün içindeki heparin subkutan dokuya yavaş yavaş verilmelidir. Hızlı verildiği takdirde ekimoz ve şiddetli ağrıya sebep olur. İlacın tamamını verdikten sonra aynı giriş açısıyla geri çıkılmalıdır.

Saklama koşulları: Buzdolabında yumurtalık rafında saklanmalıdır.

Uyarı: Diyetteki değişiklikler özellikle de K vitamini içeren besinler APTZ değerini değiştireceği için diyetle sabit düzeyde tutulmasının önemlidir. Alkol ve antikoagülanın birlikte alınması gastrointestinal kanamaya yol açacağından alkol alınmamalıdır. Bazı ilaçlar ile etkileşimi nedeniyle hekime her ne nedenle başvurursanız başvurun mutlaka Düşük molekül ağırlıklı heparin kullandığınızı bildirin.

Varfarin:

Eğitim verirken, hastalara mutlaka takip kartı verilmelidir. Takip kartında hasta kimlik bilgileri, ilaç kullanmaya başladığı tarih, hedef INR düzeyi, kullandığı ilaçlar, ilaç kullanım nedeni, laboratuvar test sonuçları, ilaç dozu, kontrol sıklığı bilgileri doldurulmalıdır. Antidotu K vitamini dir. Günlük K vitamini ihtiyacı erişkin için 70-140 (ortalama 100) mcg ve bu miktar sakıncalı değildir.

İlaç uygulama şekli: İlacı her gün aynı saatte tek seferde bir bardak su ile ağızdan alınmalıdır. Besin ve ilaçlarla çabuk etkileşime girdiği için her gün öğlen ve akşam yemeği arasında saat 16 gibi alması önerilir. Hastaya doktorun önerdiği doz haricinde ilaç kullanmaması

gerektiği hatırlatılmalıdır. Hasta eğer bir gün ilaç almayı unutmuşsa ertesini gün yine normal dozunu almaya devam etmelidir. Unuttuğunu takip kartına not alınmalıdır. Eğer  nerilen dozdan daha fazla miktarda ilaç kullanımı mevcutsa hasta acile yönlendirilmelidir.

Saklama koşulları: İlaç, buzdolabında yumurtalık rafında saklanmalıdır.

Takip parametreleri: Hasta aylık olarak kontrole çağırılmalı, ilaç durumu sorgulanmalıdır. Varfarin kullanan hastada; kendiliğinden gelişen kanamalar, morluklar, durdurulamayan/uzun süren kanamalar, diş eti kanaması, hematemez, melena, hematokezya, olağan dışı baş ağrısı, adet kanamalarında olağan dışı artış, adet dışı kanama, idrarda kan varlığı sorgulanmalıdır.

Beslenme:

Varfarin pek çok besin grubu ile etkileşime girmektedir. A  veya tok karına alınabilir

Varfarinin etkisini azaltan besinler: Yeşil yapraklı sebzeler (brüksel lahanası, ıspanak, marul, brokoli, semizotu, pazı, yeşil çay, leblebi, yoğurt, şalgam, karaciğer) Varfarin kullanan hastalar bu besinlerin tüketimini sınırlandırmalı ve ilaç ile birlikte almamalıdır.²K vitamini içeren yeşil yapraklı sebzeleri günde 1 porsiyondan (bir avuç dolusu yaklaşık 120 gr) fazla tüketilmemelidir. Yüksek oranda K vitamini içeren Nohut, 4 yemek kaşığından fazla tüketilmemelidir. Karnabahar, bezelye, brokoli günde 2 porsiyondan fazla tüketilmemelidir.

Varfarin kullanan hastada INR değerini yükselten portakal ve kiraz için günlük 1 porsiyonu aşmamak gerekiyor. Yeşil  ay da ayda 3 fincandan fazla tüketilmemelidir. Greyfurt gibi C vitamini içeriği yüksek gıdalardan kaçınılmalı, adaçayı tüketilmemelidir.

Yoğurt bağırsaktan K vitamini yapımını arttırır bu nedenle varfarin kullanana bireylerin fazla yoğurt yemesi uygun değildir.

Kabızlık ve ıkınmaktan kaçınılmalıdır.

Uyarı:

Hastanın INR düzeyi 5 ve üzerinde ise hiçbir şikayetiolmasa bile doktora başvuru yapmalıdır. Araç içi araç dışı kaza, ev kazaları, şiddetli kafa çarpması, yüksekte düşme gibi i  kanamaya sebep olabilecek durumlarda da hastaneye başvuru yapılmalıdır. Hastalar, kesici delici alet ile küçük çaplı yaralanmalarda en az 5 dk boyunca kesi yerine temiz bir bez veya pamuk ile

kompress yapmalıdır. Hastalar endoskopi, kolonoskopi ve cerrahiden en az 48 saat öncesinde kesilmelidir. Girişime dek tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edilir.

Varfarin kullanan hasta hangi sporları yapabilir?

Varfarinkulanan hasta kanama gelişme riski olan boks, karate gibi sporlar haricinde diğer ağır olmayan sporları yapabilir.

Diğer ilaçlarla etkileşim: Tablo-1 de ilaç ve maddelerin listesi bulunmaktadır.

Tablo-1:Varfarin etkisini arttıran ve azaltan ilaç ve maddeler

<i>Varfarin Etkisini Arttıran</i>	<i>Varfarin etkisini azaltan ilaçlar:</i>
parasetamol, bazı antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, eritromisin, sulfonamidler), karboz, setaminofen, amiodaron, simetidin, kortizon, etoposid, flukanazol, lovastatin, kinidin, trisiklikantidepresanlar, E vitamini, tiroid hormonu,	Anti-tiroid ilaçlar, askorbik asit, azatioprin, barbitüratlar, karbamazepin, doğum kontrol hapı, sprinolakton, teikoplanin, merkaptopürin, antihistaminikler

Alkol ve Varfarin kullanımı: Düşük veya orta miktarlarda (günde bir veya iki porsiyon) alkolün INR üzerinde önemli etkileri olması olası değildir. Alkol tüketen kişiler, alımını günde 1 ila 2 porsiyon ile sınırlamalıdır. Bir porsiyon 1 bira (12 ons), 1 bardak şaraba (5 ons) veya 1,5 ons alkollü içkiye eşittir. Varfarin tedavisi gören kişiler, INR'yi etkileyebileceği ve yaralanma ve ciddi kanama riskini artırabileceğinden, kısa bir süre içinde (örneğin, tek bir öğünde) aşırı miktarda alkol almaktan kaçınmalıdır.²

Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar:

Heparinin uygulama zorluğu ve varfarinin etki spektrumunun dar olması ve kanama gibi istenmeyen yan etkilerin sıkça görülmektedir. Bu nedenle valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda, diz ve kalça artroplastisinden sonra venöztromboemboliyi önlemek için,

iskemik kalp hastalığında yeni nesil oral antikoagölan (YOAK) ilaçlar kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların antidotu yoktur

YOAK tedavisine başlamadan önce:

- En az yılda bir, eğer 75 yaş üzeri iseniz ya da böbrek hastalığınız var ise daha sık olarak,
- Susuz kaldığınızda ya da böbreklerinizde yeni bir hastalık geliştiğinde daha sık olarak böbrek fonksiyonlarınızın takibi gereklidir.

İlaç uygulama şekli: İlacınızı her gün aynı saatte ağızdan almaya özen gösterin. Günde bir kez reçete edildi ise sabah ya da akşam, hangi saatte almanız kolay olacak ise o saatte alın. Günde iki kez reçete edildi ise 12 saat ara vererek almaya özen gösterin.

Eğer YOAK ilacınızı günde bir kez alıyor iseniz ve unuttuysanız:

- On iki saatten kısa süre içerisinde unuttuysanız hemen alınız.
- On iki saatten uzun süre içerisinde unuttuysanız hemen almayınız. Bir sonraki alma zamanınızı bekleyiniz ve bir sonraki dozda çift doz almayınız.

Eğer YOAK ilacınızı günde iki kez alıyor iseniz ve tek dozunu unuttuysanız:

- Altı saatten kısa süre içerisinde unuttuysanız hemen alınız.
- Altı saatten uzun süre içerisinde unuttuysanız hemen almayınız. Bir sonraki alma zamanınızı bekleyiniz ve bir sonraki dozda çift doz almayınız.

Saklama koşulları: İlaç oda ısısında serin bir yerde saklanabilir.

Takip:YOAK 'lar için her ay PTZ, aPTT takibine gerek yoktur. İzlem 6 ayda bir böbrek fonksiyon testleri ve hemogram ile yapılmalıdır.

İlaç etkileşimleri: YOAK 'larla kullanımına dikkat edilmesi gereken ilaçlar Tablo-2 de gösterilmiştir. Alkol kullanılması önerilmez.

Tablo-2:YOAK ‘larla Kullanımına Dikkat Edilmesi Gereken İlaçlar

YOAK ‘larla Kullanımına Dikkat Edilmesi Gereken İlaçlar
Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
Lopinavir, ritonavir, sakonavir
Siklosporin, takrolimus
Verapamil (sadece dabigatran için)
Varfarin, enoksaparin, dalteparin, klopidoğrel, ticagrelor, prasugrel, aspirin
Aspirin, ibuprofen, naproksen, diklofenak, meloksikam, selekoksib
Amiodaron, diltiazem
Klaritromisin, rifampisin
Karbamazepin, fenitoin

Uyarı:

Hastalara cilt altı morluklar, kendiliğinden gelişen aktif kanamalar (burun, diş eti, gastrointestinal sistem) konusunda farkındalık eğitimi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1- Kumadin Kullanım Rehberi https://www.thd.org.tr/THD_Halk/?sayfa=kk Erişim tarihi: 30.09.2022

2- Russell D Hull, David A Garcia, Sara R Vazquez Patient education: Warfarin (Beyond the Basics)

Web sitesi: <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-beyond-the-basics?search=warfarin&topic> Erişim tarihi: 30.09.2022

3-Yeni oral antikoagölan ilaçlar ile yaşamak hasta kılavuzu

Web sitesi :https://www.thd.org.tr/THD_Halk/?sayfa=kk Erişim tarihi: 30.09.2022

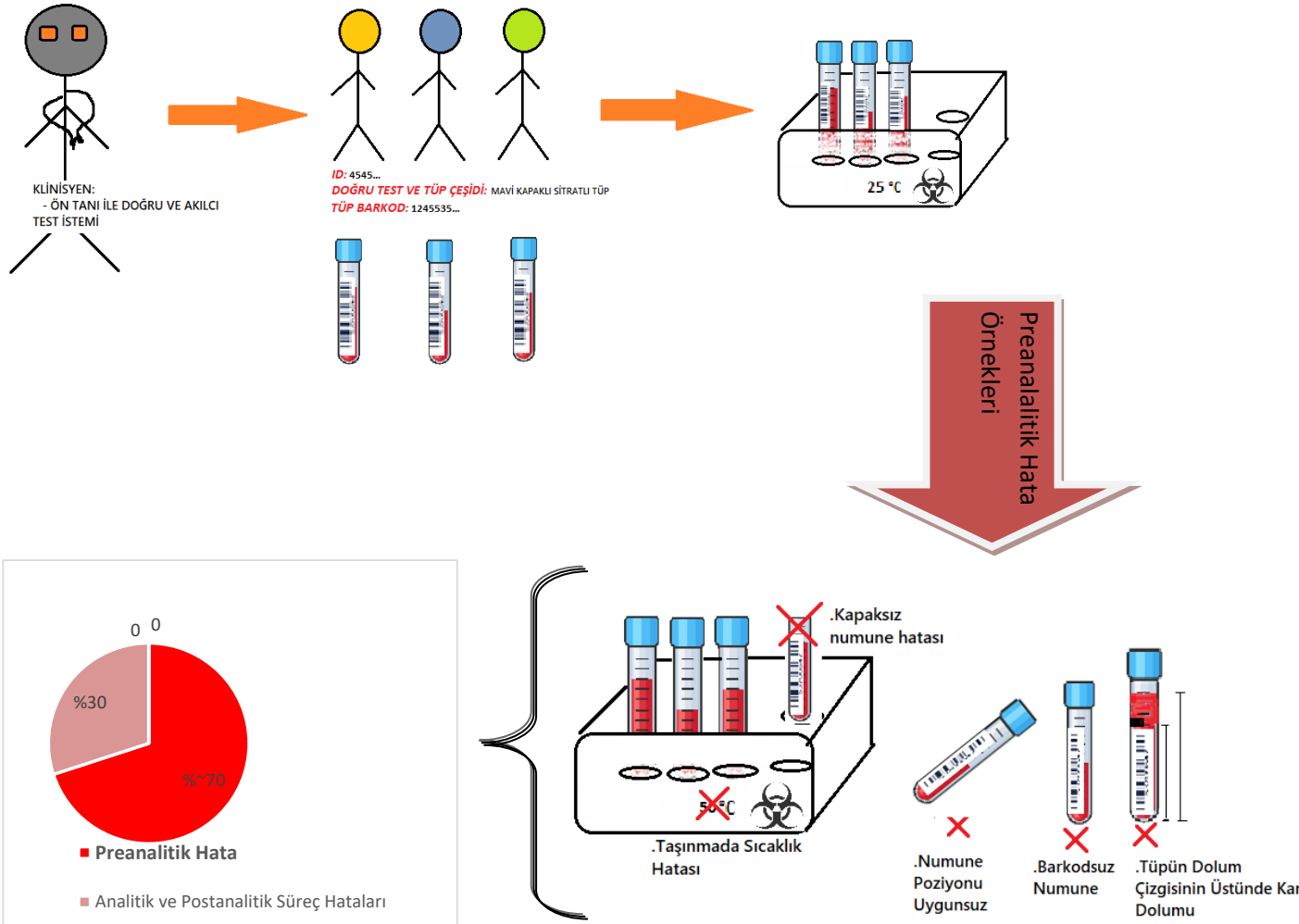
K. KOAGULASYON TESTLERİNDE ANALİZ ÖNCESİ HATA KAYNAKLARI

K) KOAGULASYON TESTLERİNDE ANALİZ ÖNCESİ HATA KAYNAKLARI

Prof. Dr. Alev KURAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Laboratuvar test süreçlerinde klinik muayene ve anamnez sonucu klinisyen hekimin aklında oluşan ön tanıya yönelik doğru testlerin istenmesi ve bu testlerin doğru hastadan doğru zamanda alınması, doğru örneklerin, uygun taşıma koşulları ile laboratuvara teslim edilmesi süreçlerini kapsayan pre-preanalitik ve preanalitik evre olarak isimlendirilen süreçlerin klinisyen ve laboratuvar hekiminin iş birliği ile yürütülmesi önemlidir. Laboratuvar hatalarının yaklaşık %67-70 kadarı bu süreçlerden kaynaklanmaktadır.



Akılci test istemi prosedürleri içinde uygun zamanda testistemek, hem sonucun

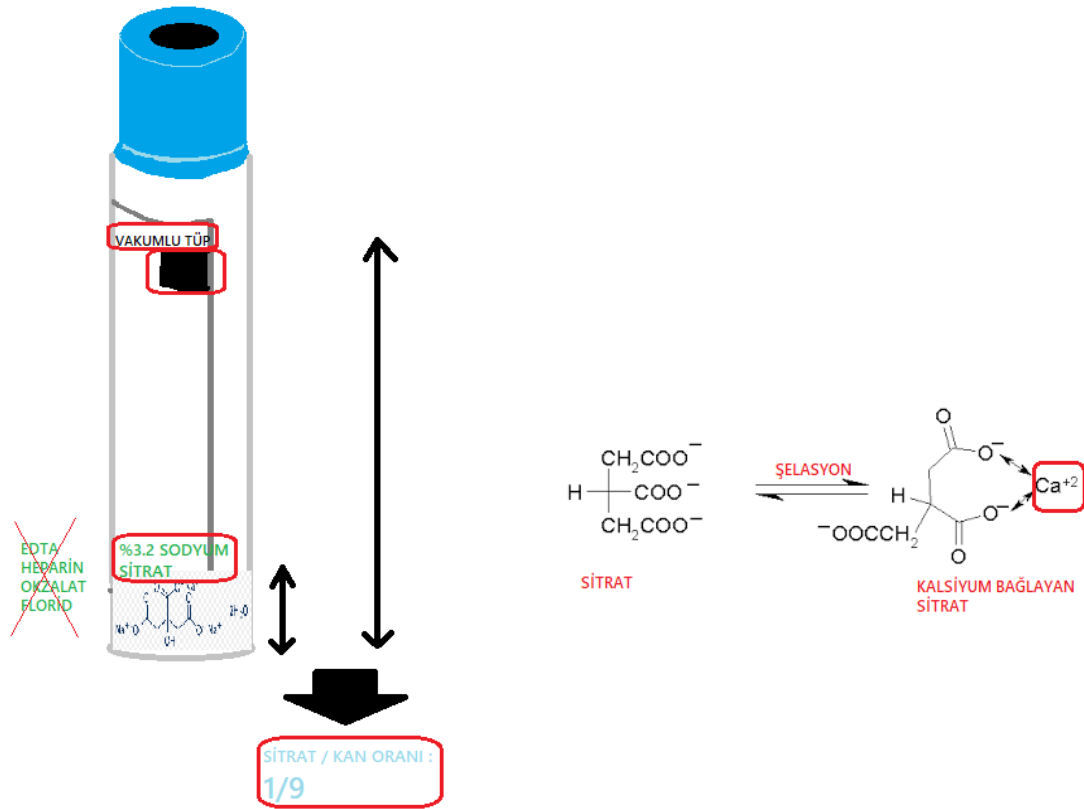
doğruluğunu artıracak hem de gereksiz test tekrarlarını önleyecektir. Örneğin trombotik bir olay geçiren hastada çok kısa süre içinde test yapılması doğal antikoagülanların hızlıca tükenmesi sebebiyle hatalı değerlendirmelere yol açacaktır. Yine antikoagülan tedavi sırasında istenen testler anormal trombofili test sonuçlarının büyük bir oranının sebebidir.^{1,2,3} Koagülasyon testlerinde kullanılan plastik tüpler, polietilen tetrafitalat (PET) gibi poliesterler, polietilen ve polipropilen (PP) gibi poliolefinler, poliakrilik, politetrafloroetan, polisiloksan, polivinilklorid, poliakrilonitril ve polistrenden üretilirler.⁴

Bazı plastik tüpler koagülasyon testleri için, buharlaşmayı engelleyici çift katmanlı yapıya sahiptir; iç PP katman sitrat çözeltisinin buharlaşmasını en aza indirirken, dıştaki PET, tüp dolumunun daha kolay gözlenmesini sağlar. PP ve PET bileşimli çift katman tüplerin raf ömrünü uzatırken aynı zamanda antikoagülan haciminin korunmasını da sağladığı için önerilmektedir.⁵

Koagülasyon testlerinin çalışılmasında en sık kullanılan antikoagülansitrattır. Tüp içindeki sitrat, çözünür bir kompleks oluşturmak için plazmada var olan kalsiyumu hızla bağlayarak pıhtı oluşumunu engeller. Pıhtılaşma temelli testlerde, reaksiyon ortamına kalsiyum eklenmesinin ardından, pıhtı oluşumu için geçen süre takip edilerek raporlanır. Bu nedenle koagülasyon testleri için kullanılan tüplerdeki sitrat konsantrasyonu, pıhtılaşma temelli testlerin sonucunu etkileyebilecek ana değişkenlerdendir.^{6,7}

Koagülasyon testleri için önerilen antikoagülan %3.2 ya da %3.8 'lik sodyum sitrattır.⁴ Analiz sırasında eklenen kalsiyumu %3.8' liksitrata içeren tüpler daha fazla bağlayacağı için pıhtılaşma süresi daha uzayacaktır. EDTA, heparin, okzalit gibi diğer antikoagülanlar hiçbir şekilde kullanılamazlar.

Koagülasyon testlerinde kan antikoagülan oranı oldukça önemlidir. Bu oran 9:1 olmalıdır. Tüpe alınan kan hacmi yetersiz olursa oran bozulacak ve testlerin pıhtılaşma süreleri uzayacaktır. O yüzden kan alırken üretici firmanın önerdiği dolum çizgisine kadar kan alınması önemlidir. Vakumlu kan alma tüplerinin kullanıldığı yerlerde tüp erken çekilmemelidir. Uygun dolum hacmi üreticiye göre değişmekle birlikte genellikle tüpün yarısına denk gelmektedir. %90 'dan az dolum hatalı yüksek INR sonuçlarına yol açabilir. Aynı şekilde gereğinden fazla doldurulmuş kan alma tüpleri de sonuçlarda yanlış değerlendirmeye yol açacağından az veya fazla kan alınmış tüpler reddedilmeli, analiz yapılmamalıdır.⁸ Flebotomistlere bu konuda çok iş düşmektedir. Belirli periyodlarla (6 ayda bir) flebotomistlere eğitim verilmelidir.



Flebotomistvenöz kan alırken kan alma iğnesinin ölçü numarasını hastadan alınacak kan miktarı, hastanın yaşı ve hastanın ven çapına göre belirlemelidir. Koagülasyon testleri için 19-21G ölçü numaralı kan alma iğneleri kullanılması uygundur. Çocuklar ve ince vene sahip bireyler için daha küçük ölçü numaralı (>21G) iğneler kullanılabilir. >25G ölçü numaralı iğneler hemolize ve trombosit aktivasyonuna sebep olabilir. O yüzden uygun seçilmiş iğne ölçüsü önemlidir. Kan alırken mümkün olan en az hasar ile kan alınmalı, intravenöz kateter varsa en uzak bölge tercih edilmelidir.⁹

Diğer laboratuvar testleri ile birlikte koagülasyon test istemi yapılan hastalarda farklı özellikteki tüplere kan alma sırası son derece önemlidir. Damara girdikten sonra, koagülasyon testlerini etkileyecek olan pıhtı aktivasyonu ile oluşacak mikro pıhtılardan ve diğer katkı maddesi içeren tüplerden bulaşma olasılığını en aza indirmek için, sitratlı tüplere kan numunesi ilk sırada alınmalıdır. Hastada kan kültürü istemi varsa ikinci sırada alınmalıdır.⁹

Alınan tüpler kan ile antikoagülanın iyice karışması için 5-6 kez alt üst ederek nazikçe karıştırılmalıdır. Şiddetli karıştırma veya sallama hemolize ve trombosit aktivasyonuna yol açacağı için sakınılmalıdır.⁸

Koagülasyon testleri için venöz kan alımından sonra, numuneler mümkün olan en kısa sürede(

<4saat) oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılmalıdır. Numune transferi sırasında aşırı sıcaklıklardan (yüksek ve düşük) kaçınılmalıdır.^{8,10}

Hematokrit değeri de sonuçları etkileyen önemli bir değişkendir. Yüksek olduğu durumlarda 9:1 oranı azalacağı için plazma içindeki sitrat konsantrasyonu artar pıhtılaşma sürelerinin uzamasına neden olur. Hematokrit değeri> 55 olan hastalarda düzeltme yapılmalıdır.¹¹

Hemoliz, ikter ve lipemi tam kandaki plazma içeriğine, test prensibine vecihaz özelliğine göre ışık geçişini interfere ederek koagülasyon testleri sonuçlarındadeğişikliklere sebep olur.⁸

Postür değişikliklerinin de koagülasyon testleri üzerine etkisi vardır. Yatar pozisyondan oturur pozisyona geçmek fibrinojen ve protrombin zamanını azaltırken, aktive protrombin zamanını artıracaktır. Bu değişimler gereksiz ilaç dozu değişimlerine yol açabilir (12).

Kan alma işleminin, lipemiinterferansından kurtulmak için 8-12 saatlik açlık sonrası, en az 24 saat öncesinde ağır egzersiz yapılmamış olması ve yine en az 2 saat öncesinde sigara içilmemiş olması koşulları sağlandığında yapılması idealdir. Sigara içiminin,trombositagregasyonunu artırabileceği bildirilmiştir.¹³

Koagülasyon test sonuçlarını değerlendirirken hastanın kullandığı ilaçların laboratuvar uzmanınca bilinmesi de sonuçların değerlendirilmesi açısından önemlidir. Örneğin Protein-C, Protein-S ya da faktör analizleri yapılacaksa oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavileri ortalama 2 ay öncesinde kesilmelidir. Ayrıca gıda takviyesi, bitkisel ilaçların da diğer biyokimyasal testleri etkilediği gibi koagülasyon testlerini de etkileyebileceği akılda tutulmalı ve klinikle uyumsuz bir sonuçla karşılaşıldığında mutlaka sorgulanmalıdır.

Klinisyen ile laboratuvar uzmanının işbirliğianaliz öncesi döneme ait hata kaynaklarının azaltılması ve hasta güvenliğinin artırılması açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Türk Biyokimya Derneği Koagülasyon Testlerinde Preanalitik Evre Kılavuzu. 2020, ISBN: 978-605-87229-8-9
2. Favaloro EJ, Mohammed S, Pati N, Ho MY, McDonald D. A clinical audit of congenital thrombophilia investigation in tertiary practice. *Pathology*. 2011;43(3):266–272. doi:10.1097/PAT.0b013e328344e5fc.
3. Nikolac N, Supak-Smolčić V, Simundić AM, Celap I; Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(3):242–254. doi:10.11613/bm.2013.031
4. Bowen RA, Remaley AT. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24:31–44. doi:10.11613/BM.2014.006
5. Flanders MM, Crist R, Rodgers GM. A comparison of blood collection in glass versus plastic Vacutainers on results of esoteric coagulation assays. *Lab Med* 2003;34:732-5. doi:10.1309/BMQHCD6B8984RLA3
6. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:768–781.
7. Chantarangkul V, Tripodi A, Clerici M, Negri B, Mannucci PM. Assessment of the influence of citrate concentration on the International Normalized Ratio (INR) determined with twelve reagent-instrument combinations. *Thromb Haemost*. 1998;80:258–262.
8. CLSI H21 A5 Guideline, Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline-Fifth Edition, January 2008.
9. Türk Biyokimya Derneği Venöz Kan Alma Kılavuzu. 2015, ISBN 978-605-87229-34.
10. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:576–585. doi:10.1055/s-0032-1319768

11. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol* 2006;126:400–405. doi:10.1309/RRQKT-2JEYV33D19D
12. Lippi G, Salvagno GL, Lima-Oliveira G, Danese E, Favaloro EJ, Guidi GC. Influence of posture on routine hemostasis testing. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:716–719. doi:10.1097/MBC.0000000000000326.
13. Blombäck M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, et al. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:855–858. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02401.x

L) KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNDE ANALİTİK YÖNTEMLER VE İTERFERANSLAR

L) KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNDE ANALİTİK YÖNTEMLER VE İTERFERANSLAR

Doç. Dr. Fatih YEŞİLDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Koagülasyon süreci primer hemostaz, sekonder hemostaz ve fibrinoliz evrelerini kapsayan bir dizi biyokimyasal reaksiyondan oluşmaktadır. Kanama diyatezinden trombofiliye uzanan birçok koagülasyon sistemi patolojisinin tanısı veya tedavi takibinde, koagülasyon evrelerinin değerlendirilebilmesi için ayrı ayrı laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Klinik kararlar açısından bu testlerin yerinde ve doğru kullanımı kritik öneme sahiptir.

Koagülasyon Testleri ve Preanalitik Aşama

Analiz süreci tüm testlerde olduğu gibi aslında numune alımıyla başlar. Koagülasyon testleri için numuneler sitrat içeren mavi kapaklı tüplere alınır (%3.2 sodyum sitrat içeren tüpler tercih edilir). Platelet sayısının değerlendirildiği tam kan sayımı için ise EDTA'lı mor kapaklı tüpler kullanılır. Koagülasyon testlerinin doğru analizi için, numunenin antikoagulan içeren tüplere alınması ve kesinlikle pıhtılaşmaması gerekir. Pıhtılı numunelerden hiçbir surette koagülasyon testi çalışılmaz. Numune alımından analiz aşamasına kadar geçen işlemlerde herhangi bir hata olması durumunda, test sonucunun da hatalı olacağı unutulmamalıdır. Bu açıdan, koagülasyon test numuneleri için aşağıdaki hususlar önemlidir:^{1,2}

1. Kan numunesi alırken, önce mavi kapaklı tüpe numune alınır. Pıhtı aktivatörlü jelli tüplerden önce koagülasyon test numunesinin alınması önemlidir. Çünkü koagülasyon numunesi, pıhtı aktivatörüyle kontamine olursa, numunede koagülasyon kaskadı aktive olabileceği için sonuçlar hatalı çıkar. Yine bu yaklaşımla; mavi kapaklı tüpe, diğer numune tüplerinden kesinlikle numune aktarılmamalıdır.
2. Numunenin doğrudan vakumlu tüpe alınması gereklidir. Önce enjektöre alınıp, daha sonra koagülasyon tüpüne boşaltılan numunelerde, koagülasyon kaskadı aktive olabileceği için sonuçlar hatalı çıkar.
3. Numune alınması sırasında, doku çok fazla travmatize edilmemelidir. Çünkü bu durum pıhtılaşma yolaklarını aktifler ve daha alım aşamasında numunenin bozulmasına neden olur.
4. Antikoagulanlı tüpe numune alındıktan sonra, tüp 4-5 kez nazikçe alt üst edilerek sitrat ile kanın karışması sağlanmalıdır. Tüp çalkalanmamalıdır.
5. Sitratlı tüplerde numune miktarı çok önemlidir. Bu tüplerin dolum çizgisine kadar doldurulması gereklidir. Daha eksik doldurulması, pıhtılaşma bazlı testlerde sonuçların yüksek çıkmasına, daha fazla doldurulması ise sonuçların düşük çıkmasına neden olur. Bu tüplerdeki dolum çizgisi sitrat: kan oranı 1:9 olacak şekilde tasarlanmıştır.

6. İntravenöz mayi giden taraftan numune alınmamalıdır. Heparin veya antikoagulan içeren kanül veya kateterden numune alınması da hatalı sonuçlara yol açar.
7. Numune oda sıcaklığında bekletilmeli ve en geç 4 saat içinde santrifüj edilerek analize alınabilmesi için, numune hızlıca laboratuvara sevk edilmelidir.
8. Özellikle optik prensiple ölçüm yapılan sistemlerde, koagülasyon testleri hemoliz ve lipemi interferansından etkilenebilir.
9. Antikoagulan ilaç kullanımı olan hastalarda, istemi yapılacak testlerin doğru seçilmesi gerekir ve kullanılan ilaçların bu testler üzerindeki etkileri iyi bilinmelidir.

C. Primer Hemostaz Testleri

1. Kanama Zamanı (KZ)

Ivy metodu ile ölçüm yapılır. Hasta önkoluna 1 mm derinlik ve 10 mm uzunlukta insizyon yapılır. İnsizyon hattına filtre kağıdı hafifçe dokundurularak 20 saniyede bir kan silinir. Kanamanın tamamen durmasına kadar geçen süre kanama zamanıdır.^{3,4} Uygulayan teknisyenden doğrudan etkilendiği için, standardize edilmesi çok zordur. Günümüzde bu testin yerine çoğunlukla trombosit fonksiyon testleri tercih edilmektedir.

2. Trombosit Sayımı ve Periferik Yayma

Trombosit sayımı otomatize kan sayım cihazlarıyla empedans, optik ve akım sitometri teknikleriyle yapılır.³ Pıhtılı numunelerde, tüm hücre sayılarında olduğu gibi trombosit sayısı da düşük çıkacağı için, analiz yapılmaz. Trombosit sayısı düşük olan sonuçlarda periferik yayma da önerilir. Psödotrombositopeni ise numune tüplerindeki EDTA veya sitratla ilişkili olabileceği gibi; soğuk aglutinin, trombosit satellitizmi gibi durumlarla da ilişkili olabilir.^{3,4} Numunenin farklı bir antikoagulan içeren tüpe alınması veya soğuk aglutinasyonu engellemek için numune alındıktan sonra, çok hızlıca laboratuvara nakledilerek soğumadan analiz yapılması çözüm sağlayabilir.³⁻⁵

3. Trombosit Fonksiyon Testleri

Trombosit fonksiyon testleri, bekletilmemiş taze numuneyle çalışılır. Trombosit adhezyonu ve agregasyonunun değerlendirilebilmesi için kollajen, ADP, epinefrin, araşidonik asit, ristosetin gibi ajanlarla trombosit aktivasyonu sonrasında, primer hemostatik tıkaç oluşumu değişik metotlarla değerlendirilir.^{3,6}

Platelet fonksiyon analizörlerinde kullanılan kartujlardaki küçük bir yarıktan kan akışı takip edilerek; trombosit adhezyonu ve agregasyonu sonucu kan akışının durduğu, yani yarığın tıkanıp kapanma süresi ölçülür.⁴

Agregometri prensibinde ise; trombositlerin aktivasyonu sonucu kümelenerek çökmesi nedeniyle, numunenin ışık geçirgenliğindeki artışa göre veya trombositlerin aktive olarak

elektroda yapışıp kümelenerek empedans değişikliklerine neden olmasına göre, trombosit fonksiyonları değerlendirilir.⁴⁻⁶

Akım sitometri tekniği özellikle trombosit yüzeyindeki glikoproteinlerin (GPIIb/IIIa, GPIb/IX gibi) değerlendirilmesine olanak sağlar.³

Tablo 1: Kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarında laboratuvar testlerinde kullanılan agonistlere yanıtlar

Agonistler	von Willebrand Hastalığı	Bernard-Soulier Sendromu	Glanzman Trombastenisi
Kollajen	+	+	-
ADP	+	+	-
Epinefrin	+	+	-
Ristasetin	-	-	+

(+: yanıt var, -: yanıt yok)

4. Von Willebrand Faktör Antijeni/Ristasetin kofaktör (vWF Ag/RCo)

Antijen miktarı ELISA gibi immünolojik yöntemlerle ölçülür. vWF Ag ölçümü, vWF miktarı açısından fikir verirken; vWF: RCo sonucu ise vWF fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi verir. Dolayısıyla von Willebrand Hastalığı tanısında ve tiplendirmesinde önemlidir. Bu hastalıkta vWF eksikliği olabileceği gibi, vWF seviyesi normal olsa da fonksiyonel olmaması durumu da görülebilir.^{3,5} vWF, aynı zamanda FVIII için de taşıyıcı protein olarak görev yapması nedeniyle, sekonder hemostazda da görevlidir.³

D. Sekonder Hemostaz Testleri

1. Protrombin Zamanı (PZ/INR)

Hasta numunesi laboratuvara ulaştıktan sonra santrifüj edilerek, plateletten fakir plazma (PPP) elde edilir. Bu plazmaya, kalsiyum ve tromboplastin eklenerek pıhtı oluşma süresi ölçülür. Ölçüm optik veya mekanik prensiplerle yapılır. Protrombin zamanı, ekstremsel yol ve ortak yol ile ilgili (FII, FV, FVII, FX ve fibrinojen) bilgi verir.³

Test için kullanılan tromboplastin kiti, test üreticilerine göre farklılık gösterir. İnsan veya hayvan kaynaklı olması test sonucunda farklılıklara yol açabilir. Farklı laboratuvarlardan elde edilen PZ sonuçları arasında bu nedenle fark olabilir. PZ sonuçlarında standardizasyon olmaması nedeniyle, INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı) sonucu ayrıca raporlanır. INR sonuçları, tüm laboratuvarlardan elde edilen değişik PZ sonuçlarının, daha standart değerlendirilmesini sağlar.^{3,5} INR şu şekilde hesaplanır:

$$INR = (PZ_{hasta} / PZ_{normal})^{ISI}$$

ISI (Uluslararası Duyarlılık İndeksi), tromboplastin reaktifinin insan veya hayvan kaynaklı olmasına göre farklı üreticilerde farklı değerlere sahip olabilir.

2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Tromboplastin, doku faktörü ve fosfolipitlerden oluşur. Doku faktörü içermeyen hâli, yani parsiyel tromboplastin reaktifi, hasta numunesine eklenir. Bu karışım kaolin veya silika gibi yüzey temas faktörleriyle inkübe edilir ve sonra kalsiyum eklenir. Pıhtı oluşumuna kadar geçen süre, optik veya mekanik olarak ölçülür ve aPTT sonucu olarak raporlanır.³⁻⁵

aPTT sonucu, intrinsek yol ve ortak yol ile ilgili (FXII, FXI, FIX, FVIII, FV, FII, fibrinojen) fikir verir.³ Uzamış aPTT sonucunun, koagulasyon faktör eksikliği nedeniyle mi yoksa koagulasyon faktör inhibitörü nedeniyle mi olduğunu anlamak için, karışım testi yapılır. Hasta plazmasıyla, sağlıklı insanlardan alınan plazma karıştırılarak; aPTT ölçümü yapılır. Uzamış sonuç karışım sonrası düzeliyorsa, faktör eksikliği olarak değerlendirilir.³⁻⁵

3. Fibrinojen

Dilüe edilmiş hasta numunesine yüksek miktarda trombin eklenmesi sonrasında, pıhtılaşma ve fibrin oluşma hızı üzerinden fibrinojen miktarı ölçülür. Bu yöntem Clauss metodudur.³ ELISA gibi immünolojik yöntemlerle de analiz yapılır. Fibrinojen, koagulasyon faktörü (FI) olmasının yanında, aynı zamanda akut faz reaktanıdır.⁵

4. Trombin Zamanı (TZ)

Hasta PPP numunesine standart oranda trombin eklenerek, fibrinojenin fibrine dönüşme süresi yani pıhtılaşma süresi ölçülür.^{3,4} Sonuç trombin zamanı olarak raporlanır.

5. Faktör Testleri

Analizi yapılacak pıhtılaşma faktörünü içermeyen özel üretilmiş plazmaya, hasta plazması eklendikten sonra pıhtılaşma süresi takip edilerek, o koagulasyon faktörünün aktivitesi raporlanır. Kromojenik yöntem ise, hasta plazmasıyla, reaktif özel plazma karışımı sonrası bir dizi reaksiyon sonucunda ortaya çıkan son ürün olan aktif FX'un enzimatik aktivitesiyle substratını parçalaması ve renkli bileşik açığa çıkarması esasına dayanır.³⁻⁵ Rengin şiddetine göre faktör aktivitesi tayin edilir. Heparin kullanımında faktör aktiviteleri hatalı olarak düşük sonuçlanabilir.³

En sık görülen faktör eksiklikleri FVIII eksikliğinde görülen Hemofili A ve FIX eksikliğinde görülen Hemofili B'dir.³⁻⁵

E. Fibrinoliz Testleri

1. D-Dimer

Doku plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından plazminojenin plazmine dönüştürülmesi sonrası fibrinolitik süreç başlar ve plazmin fibrini parçalar. Fibrin yıkım ürünlerinden D-Dimer, çoğunlukla ELISA veya immüntürbidimetri gibi immünolojik yöntemlerle analiz edilir.³ Derin ven trombozu ve pulmoner embolide yükselmesi, tanıyı destekleyici bulgudur^{3,5}. RF varlığı D-Dimer testinde interferansa ve hatalı yüksek sonuçlara neden olabilir.³

tPA, plazminojen aktivatör inhibitör-1/2 (PAI-1/2), α 2-antiplazmin gibi spesifik testler de fibrinoliz aşamasını değerlendirmek için kullanılır.

F. Trombofili Değerlendirmesinde Koagulasyon Testleri

1. Protein C/Protein S

Protein C, aktiflenmiş FV ve FVIII'i parçalayarak, koagulasyonu sınırlandırır. Protein S ise Aktive Protein C (APC)'nin kofaktörüdür. İkisi de K vitamini bağımlı plazma proteinleridir. Eksikliklerinde tromboza yatkınlık artar.^{3,5}

Protein C fonksiyonel aktivite ölçümünde; bir çeşit yılan zehriyle (Russell's viper venom) Protein C aktiflenerek, pıhtı temelli metotlar (heparin interferansına daha açık) veya kromojenik metotlarla tayin yapılır. Protein C antijen ölçümünde ise, ELISA gibi immünolojik yöntemler kullanılır. Protein S için de benzer şekilde fonksiyonel ölçüm yanında, serbest ve total olarak antijen ölçümü vardır.³ Bu testler, Protein C/S eksikliğinin protein sentezinde azalma veya fonksiyonel eksiklik ayırımında önemlidir.⁵

FV Leiden mutasyonunda, faktörün yapısı değiştiği için, APC tarafından parçalanamaz. Tromboz riski artar. Tanıda APC direnci testi yapılır. APC içeren ve içermeyen ortamlarda pıhtılaşma süreleri kıyaslanarak direnç varlığı araştırılır.³⁻⁵

2. Antitrombin III

Heparin etkisini antitrombin üzerinden gösterir. Antitrombin; trombin (FIIa), FXa, FVIIa, FIXa, FXIa, FXIIa inhibisyonuyla koagulasyonu sınırlandırır.³ Eksikliğinde tromboza yatkınlık artar. Fonksiyonel aktivitesi FIIa veya FXa temelli kromojenik metotlarla ölçülür. Heparin ve yüksek miktarda FXa içeren ortama hasta plazması eklenince, numunedeki antitrombinin inhibe ettiği FXa'dan arta kalan FXa'nın kromojenik substratını parçalayarak oluşturduğu renk değişimi üzerinden aktivite ölçülür. Antijenik miktarı ise immünolojik metotlarla ölçülür.³⁻⁵

3. Lupus Antikoagulan

Antifosfolipit Sendromu; antifosfolipit antikorları, obstetrik patolojiler ve artmış tromboz riskiyle karakterize bir hastalıktır.³ Primer olarak görülebileceği gibi, SLE'ye (sistemik lupus eritematosus) sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Antifosfolipit antikorları; lupus antikoagulanları (LA), antikardiyolipinler ve anti beta-2 glikoprotein-1'dir. LA duyarlı aPTT

testi tanıda kullanılan tarama testlerinden biridir. Karışım testinde de LA varlığında aPTT sonucunda düzelme olmaz.³⁻⁵

G. Antitrombotik Tedavi Takibinde Koagulasyon Testleri

1. K Vitamini Anatagonistleri (KVA)

FII, FVII, FIX, FX, Protein C ve S; K vitamini bağımlıdır. Bu faktör ve proteinlerin aktiflenmesi için yapılarındaki glutamik asitin karboksillenerek, γ -karboksi glutamat oluşması sırasında K vitamini önemli rol oynar. KVA ise bunların aktiflenmesini önler. Ekstremsel yolak üzerindeki etkisinden dolayı, PZ ve INR ile takip edilir.^{3,5}

2. Standart Heparin (Unfraksiyone Heparin) (UFH)

Heparin, antitrombin üzerinden etki göstererek FIIa ve FXa inhibisyonu yapar. İntrensek yolak üzerindeki etkisinden dolayı, aPTT ile takip edilir.³ Kardiyak cerrahide yüksek doz heparin kullanımı nedeniyle aPTT ile anlık takip mümkün olmayabilir. Bu durumda selit veya kaolinle indüklenen aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) hasta başı testi kullanılır.⁵ Trombin Zamanı testi de UFH tedavisinde önemlidir. Kromojenik Anti-FXa testi de kullanılır.^{3,5}

3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Enoksaparin, tinzaparin, dalteparin DMAH olup; etkilerini çoğunlukla FXa inhibisyonu üzerinden gösterirler. Acil tarama için aPTT testi kullanılabilir ama en iyi takip kromojenik Anti-FXa ile yapılır.^{3,5} Test için hasta plazması, sabit miktarda FXa ve FXa'nın substratı karıştırılır. Numunedeki DMAH, bu karışımındaki FXa'nın bir kısmını inhibe eder. Açıkta kalan FXa ise substratını parçalayarak renkli bir bileşik oluşturur. Rengin şiddeti DMAH düzeyi ile ters orantılıdır.³

Fondaparinux sadece FXa inhibisyonu yapar. Kromojenik Anti-FXa ile takip edilir. aPTT testi fondaparinuxa duyarlı değildir.³⁻⁵

4. Yeni Oral Antikoagulanlar (YOAK)

Doğrudan trombini (dabigatran) veya FXa'yı inhibe eden (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban) direkt oral antikoagulanlar da kullanıma girmiştir.⁵

Dabigatran Trombin Zamanı testiyle takip edilebilir. Acil taramada aPTT kullanılabilir.^{3,5}

FXa inhibisyonu yapanların takibi ise kromojenik Anti-FXa ile yapılır. Acil tarama için rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban kullanımında PZ tercih edilebilir.³⁻⁵

5. Asetilsalisilik asit (ASA)

Siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonu ile Tromboksan A2 (TXA2) sentezini engeller. ASA etkinliği veya ASA direncinin değerlendirilmesi için araşidonik asit agonistiyle empedans agregometri veya ışık transmittans agregometri (LTA) testi yapılır.^{4,6} PFA sonuçları açısından ASA kullanımında kollajen epinefrin testi için kapanma süresinin artması beklenir.^{4,5}

6. ADP reseptör inhibitörleri

Klopidoğrel, tiklodipin, prasugrel ve tikagrelor ADP reseptörlerini (P2Y12) inhibe ederek antiagregan etki oluştururlar.^{3,4} Klopidoğrel'in etkinliği veya klopidoğrel direncinin

değerlendirilmesi için ADP agonistiyle LTA testi yapılır.³ PFA sonuçları açısından klopidoğrel kullanımında (ilaç direnci yoksa) kollajen ADP testi için kapanma süresinin artması beklenir.⁵

7. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban GP IIb/IIIa reseptörlerine bağlanır; vWF ve fibrinojenle yarışarak reseptöre bağlanmalarını engeller. Dolayısıyla trombosit agregasyonunu inhibe ederler.^{3,4} Çeşitli agonistlerle LTA testi yapılarak ilaç etkinliği değerlendirilir.

Tablo 2: Antitrombotik ilaç kullanımında laboratuvar takibi

VKA	UFH	DMAH	Trombinİnh ibitörleri	FXaİnhibitö rleri	ASA	ADP Res.İnh.	GP IIb/IIIa Res. İnh.
PZ	aPTT	Anti Xa	TZ	Anti Xa	LTA AA	LTA ADP	LTA

KAYNAKLAR

1. BenliAksungarFehime, Arslan Fatma Demet, AvcıEsinve ark. (2020). KoagölasyonTestlerindePrenanalitikEvreKılavuzu.
2. Barutçuoğlu B, Ak G. Koagölasyontestlerindeprenanalitikdeğişkenler. TürkKlinikBiyokimyaDergisi. 2020;18(1):50-60.
3. Rifai N. (2017). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Elsevier Health Sciences.
4. Favaloro E J, & Gosselin R C (Eds.). (2023). Hemostasis and thrombosis: methods and protocols. Springer Nature.
5. Keohane E, Otto CN &Walenga J (2019). Rodak's hematology: clinical principles and applications. Elsevier Health Sciences.
6. Dikmen ZG. Akbıyık F. Trombositfonksiyonbozuklukları. Turk J Biochem 2014; 39(4):567-570