

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ERİŞKİN ACİL SERVİSTE VARFARİN
KULLANIMINA BAĞLI INR YÜKSEKLİĞİ OLAN
HASTALARA YAKLAŞIM:
BİR YILLIK GERİYE DÖNÜK TARAMA

DR. BERRİN YAVUZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ERİŞKİN ACİL
SERVİSTE VARFARİN KULLANIMINA BAĞLI INR
YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTALARA YAKLAŞIM:
BİR YILLIK GERİYE DÖNÜK TARAMA**

Dr. Berrin Yavuztürk

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Rıdvan Atilla

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen hocalarıma; tez danıŐmanım; Yrd. Doç. Dr. Rıdvan ATİLLA'ya, Doç. Dr. Sedat YANTURALI'ya, Doç. Dr .Gürkan ERSOY'a, Yrd. Doç. Dr. NeŐe ÇOLAK ORAY'a, Öğr.Görevlisi Uzm .Dr. Başak BAYRAM'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıŐtıđımız; asistan arkadaşlarıma, acil servis hemŐirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen annem Müslime YAVUZTÜRK, babam Mehmet YAVUZTÜRK ve sevgili kardeŐlerime teŐekkür ederim.

Dr. Berrin Yavuztürk

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

I.	Tablo ve Şekil Dizini	1
II.	Kısaltmalar	2
III.	Özet	3
IV.	İngilizce Özet (Summary)	4
V.	Giriş ve amaç	6
VI.	Genel bilgiler	8
VII.	Gereç ve Yöntem	32
VIII.	Bulgular	33
IX.	Tartışma	46
X.	Sonuçlar	50
XI.	Kaynaklar	52
XII.	Ek-1. Veri Kayıt Formu	58
XIII.	Ek-2. Etik Kurul Onam Formu	59

I. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1.	Hemostazın Başlangıç Testleri 9
Tablo 2.	Aşırı Pıhtılaşmaya Eğilimli Durumlar 15
Tablo 3.	Protein C ve Antitrombin Sistemlerinde Koagulasyon Proteinlerini Fonksiyonları 15
Tablo 4.	Varfarin Etkileşimleri 23
Tablo 5.	Cinsiyet va Yaş Karşılaştırması 34
Tablo 6.	INR düzeyi ve Major kanama ilişkisi 34
Tablo 7.	Acil Servisteki İlk INR düzeyi ile Kontrol INR düzeyi arasındaki ilişki 35
Tablo 8.	INR düzeyleri ile Kontrol INR düzeyi görme süreleri ile ilişkisi 35
Tablo 9.	Major Kanama varlığı ile Kontrol INR süreleri arasındaki ilişki 36
Tablo 10.	Major Kanama varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki 36
Tablo 11.	Major Kanama varlığı ile yaş arasındaki ilişki 37
Tablo 12.	Major kanama varlığı ile cinsiyetler arasında yaş ortalamalarının ilişkisi 37
Tablo 13.	Varfarin kullanım endikasyonuna göre INR düzeyleri 38
Tablo 14.	Varfarin kullanım endikasyonunagöre Major Kanama oranları 39
Tablo 15.	Hastaların INR düzeylerine göre aldıkları tedaviler 40
Tablo 16.	INR düzeyleri ile IV Sıvı tedavi grubu arasındaki ilişki 40
Tablo 17.	INR düzeyleri ile Vitamin K tedavi grubu arasındaki ilişki 41
Tablo 18.	INR düzeyleri ile Kan Ürünleri tedavi grubu arasındaki ilişki 41
Tablo 19.	Cerrahi müdahale yapılan hastalarda INR düzeyleri ve Major Kanama karşılaştırması 42
Tablo 20.	INR süreleri ile Acil Serviste kalış süreleri arasındaki ilişki 43
Tablo 21.	Major kanama varlığı ile Acil Serviste kalış süreleri arasındaki ilişki. 43
Tablo 22.	Sonlanım ile INR düzeyi ile Major Kanama varlığının ilişkisi 45
Şekil 1.	İkincil hemostaz yolları 10
Şekil 2.	Fibrinolitik sistem 11
Şekil 3.	Hemostazın diğer klinik inhibitörler ile etkileşimi 12
Şekil 4.	Varfarine bağlı kanamalarda INR yüksekliği ve major kanamaya göre tedavi şeması 25
Şekil 5.	Çalışma Akış Şeması 33
Şekil 6.	Hastaların Sonlanım Durumları 44

II. KISALTMALAR

AS	Acil Servis
DEUHAS	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
PT	Protrombin Zamanı
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
DVT	Derin Ven Trombozu
PE	Pulmoner Emboli
UFH	Unfraksiyone Heparin
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
tPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
AT	Antitrombin
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ES	Eritrosit Süspansiyonu
TDP	Taze Donmuş Plazma
ADP	Adenozin difosfat
TKS	Tam Kan Sayımı
KK	Kırmızı küre
PLT	Platelet
Hg	Hemoglobin
Htc	Hematokrit

III. ÖZET

Dokuz Eylül Hastanesi Acil Serviste Varfarin Kullanımına Bağlı INR Yüksekliği Olan Hastalara Yaklaşım: Bir Yıllık Geriye Dönük Tarama

Berrin Yavuztürk, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

AMAÇ: Bu çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine (DEUHAS) bir yıllık sürede Varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği ile başvuran hastaların demografik ve klinik profillerini çıkartmak, bu hasta grubu içinde majör kanaması olan veya olmayanların, acil servisteki klinik süreçlerini, tedavi ve sonlanımlarını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Geriye dönük bir yıllık dosya taraması olan çalışmamızın evrenini 01.08.2010 – 31.07.2011 tarihleri arasında DEUHAS'a başvuran ve INR bakılan tüm 18 yaş üstü erişkin hastalar oluşturdu. Hastalar INR düzeylerine göre gruplandı. Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden alınan veriler ile INR < 2 olanlar ve tedavi amaçlı olmayan maruziyetler (süpervarfarin vb.) çalışma dışı bırakıldı. INR ≥ 2 olanlar INR düzeylerine göre dört gruba alındı. Bu gruplarda başta major kanama olup olmadığı olmak üzere klinik süreçleri, tanı, tedavi ve sonlanımları araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya varfarine bağlı INR ≥ 2 olan 450 hasta alındı. INR 2-3 grubunda 242, INR 3-5 grubunda 120, INR 5-8 grubunda 50 ve INR ≥ 8 grubunda 38 hasta vardı. Bu gruplarda sırasıyla 40 (%16,5), 31 (%25,8), 17 (%34) ve 19 (%50) hastada toplam 107 major kanama (%23,8) saptandı (P 0.000). Varfarin kullanım endikasyonları içinde en sık nedeni atrial fibrilasyon (%43,6) ve mekanik kalp kapağı problemi (%30) idi. INR düzeyinin artması ile tedavi alması arasında anlamlı bir ilişki vardı (p = 0,000). Tedavi de INR düzeyinin düşük olması ile İV sıvı tedavisi yüksek olması da kan ürünleri tedavisi ile uyumlu iken; vitamin K tedavisi INR düzeyleri ile uyumlu değildi. Hastaların %70'i taburcu olurken, % 24,5'i servislere yatırıldı ve %3,1'i öldü. Terapötik INR düzeylerinde hem taburculuk hem ölüm anlamlı derecede yüksekti. Major kanama olması, hastaların sonlanıma doğrudan anlamlı bir etkide bulunmazken, acil servis içi ölümler, acil servis içi kalış süresi, servis ve yoğun bakım yatışları ile INR ≥ 8 olması arasında anlamlı ilişki vardı (p = 0.000).

SONUÇ: INR düzeyi ile major kanama, tedavi alımı, tedavi seçeneği, sonlanım, acil servis içi ölümler, acil servis içi kalış süresi ve servis ve yoğun bakım yatışları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Major kanama ile sadece kontrol INR süresi arasında anlamlı bir uyum bulundu.

ANAHTAR KELİMELER: Varfarin, INR, Antikoagülasyon, Major kanama

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Dr. Berrin Yavuztürk, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, Izmir, Turkiye

INTRODUCTION: In this research, we aimed to examine retrospectively the demographical and clinical profile of patients with high level of INR during warfarin treatment who presented to the Emergency Department of Hospital of Dokuz Eylül University (ED) in one year period. Also the clinical management and major bleeding characteristics were examined.

METHOD: The population of our research which is retrospective annual file scanning, includes adult patients with age over 18 presented to ED during a one year period. The patients were grouped according to their initial INR level. $INR < 2$, non-therapeutic exposure (Superwarfarin etc.) or increased INR due to other than warfarin treatment had been excluded from the study. Those, who had had $INR \geq 2$, divided into four groups according to their INR levels. In these groups, major bleeding, clinical process, diagnosis, treatment and outcomes were compared.

RESULTS: 450 patients were included to the study. The major bleeding were detected in 40 patients (16.5%) in INR 2-3 group, 31 (25.8%) in INR 3-5 group, 17 (34%) in INR 5-8 group, and 19 (50%) in $INR \geq 8$ group (total 107) ($p=0.000$). The most common clinical indications for anticoagulation were atrial fibrillation (43.6%) and mechanical valve diseases (30%). While the level of INR is low with IV liquid treatment is high also blood products treatment are compatible with; vitamin K treatment was not compatible with levels of INR. While %70 of the patients were discharged, %24.5 of them were admitted to the services and % 3.1 of them were dead. In the level of therapeutic INR, both discharge and death were high significantly. While having major bleeding did not have a significant effect to the patients outcome directly, there was a significant relation between $INR \geq 8$ and death, length of stay in the ED, admitting to clinics and intensive care ($p=0.000$).

CONCLUSION: A significant relation was found between level of INR and major bleeding, taking treatment, choice of treatment, outcome, death inside ED, the length of stay in the ED and admitting to clinics and intensive care.

Keywords: : warfarin, INR, anticoagulation, major bleeding

V. GİRİŞ VE AMAC

Son yüzyılda artan damarsal hastalıklar ve bunların komplikasyonlarına bağlı ölümlerin sebebi olarak damar içi tromboembolik olaylar başta gelmektedir. Tromboembolik patolojik süreçlerin ortaya konması ile tedavi prensipleri de bu çalışmalar ışığında düzenlenmektedir. Tedavi prensipleri olarak bilinen risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması yanında ve tedavi sürecinde çeşitli farmakolojik önlemlerin yeri tartışmasızdır. Günümüzde tromboembolik sürece yönelik en etkin farmakolojik tedavi trombo embolik süreçteki patolojik zincirin antikoagülan ajanlar kullanılarak kırılmasıdır.

Parenteral antitrombine bağımlı bir tedavi seçeneği olan heparin ve oral kullanılan varfarin iki temel antikoagülan ilaçlardır. Her iki antikoagülan ilacın etkililik güvenlik özellikleri oldukça iyi bilinmektedir. Heparin ve varfarin kullanımının en önemli sakıncaları kanamaya yol açmaları (güvenlik sorunu) ve laboratuvar izleminin (etkililik sorunu) gerekliliğidir. Heparinin molekül yapısının iyice anlaşılmasından sonra ve teknolojinin yardımı ile daha düşük molekül ağırlıklı heparinlerin elde edilmesi ile kanama riskinin az olduğu, laboratuvar izlemi gerektirmeyen (belli durumlar dışında) ve günde bir-iki kez deri altı yolu ile kullanılabilen düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) günlük yaşamımızda kullanıma sunulmuştur (1). Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin de etkililik-güvenlik özellikleri iyi bilinmektedir. Akut dönem antikoagülasyon için uygun adaylar olan heparin ve DMAH'lerin kullanımlarında hala belli sorunlar vardır. Oral antikoagülan olan varfarin yeterince akut etkili olmadığından, heparin ya da DMAH kullanımı ile yeterli antikoagülasyon sağlandıktan sonra uzun dönemde kullanılmaktadır. Venöz tromboembolinin tekrarlamasını engelleme veya atrial fibrilasyonu olan hastalarda iskemik inme profilaksisi gibi uzun dönem antikoagülasyonda hala tek seçenek olarak elimizde varfarin bulunmaktadır.

Varfarin, Coumadin®, Jantoven®, Marevan®, ve Waran® marka adlarıyla da bilinir ve oral antikoagülasyon ilacı olarak hayatı tehdit eden trombo emboli riski olan bazı hastalıklarda kullanılır. Bu hastalıklar venöz tromboembolizm, anti fosfolipid sendrom, atrial fibrilasyon, kardiyoversiyon, mitral kapak darlığı yada yetmezliği, mekanik prostetik kapaklar, bioprostetik kalp kapakları, periferal damar hastalıkları, miyokart infarktüsü ve kardiyomiyopatinin yanında pulmoner emboli ve derin ven trombozu olabilir ve oral antikoagülasyon bu hastalıklarda kullanılır (2).

Antikoagulan tedavi sırasında doz ayarlaması gerekir. Yüksek doz sıklıkla kanamaya düşük doz sıklıkla tromboza yol açabileceğinden, tedavide doz ayarlaması Protrombin Zamanı (PT) üzerinden (genellikle merkezler arası evrensel bir uyumu sağlamak için uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) olarak tanımlanarak) yapılır. Tromboz riski olan hastalarda kanamaya yol açmadan yeterli antikoagulan etki için 2.0-3.0 arası INR değeri yeterli kabul edilir. Prostetik kapak yada antifosfolipid sendromu için yapılan antikoagülasyonda INR 2.5-3.5 arasında olabilir. Hastanın risk durumuna göre INR nin 2-5 arasında tutulması hedeflenebilir (2). Ancak INR 5.0 ın üzerindeki değerlerde kanama riski katlanarak artar (3, 2) ancak hastalardaki kesin riski belirlemek zordur. Bazı hasta karakteristikleri örneğin, ileri yaş

kontROLSÜZ hipertansiyon, diyabet, böbrek yada karaciğer yetmezliği, geçirilmiş gastrointestinal ya da serebral kanama ve anti-platelet ilaçların kullanımı daha yüksek kanama riski ile ilişkilendirilir. INR si 10 dan fazla hastalarda kanama riski belirgin olarak artar (4). INR si 8 in altında olanlara tedavi verilip verilmemesi tartışmalıdır ve INR 5-8 arası olanlarda klinik riskler göz önüne alınır. INR si yükselen hastalar, kanaması olan ve olmayan ve kanaması olanlar da ciddi (major) yada ciddi olmayan (minör) kanamalar olarak sınıflanabilir.

Kanaması olmayan ama INR yüksekliği olan hastalarda, oral vitamin K, intravenöze tercih edilir ve 24 saatte eşit düzeltme oranına sahiptir (5).

Ciddi kanaması olmayan hastalar sadece Varfarin dozunun azaltılması yada bir süre kesilmesi ile kombine edilen vitamin K ile tedavi edilebilirler. İntravenöz vitamin K, oral vitamin K ya göre daha hızlı düzelmeye sağlar ve ciddi olmayan kanamalı hastalarda tercih edilebilir. İntravenöz vitamin K uygulamasından 6-8 saat sonra INR de belirgin düzelmeye gözlenir.

Ciddi (major) kanama, 6-8 saat içerisinde tam düzeltilmesi gereken uzuv ya da hayatı tehdit eden kanama olarak tanımlanır. Tedavide Varfarinin kesilmesi, vitamin K' nın eklenmesi ve Varfarin etkisinin geri döndürülmesi esasına dayanır. Varfarin etkisinin geri döndürülmesi taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantresi ve rekombinant Faktör VIIa kullanılarak (rVIIa) sağlanır (6, 6, 2). Ciddi bir kanamayı takiben yeniden Varfarin başlanan hastalarda ilk bir yılda yeniden kanama riskinin yüksek olduğu gösterildi (8, 9). Özellikle atrial fibrilasyonlu hastalarda aspirinin antikoagulan etkisinin yetersizliği ve derin ven trombozu olan ve metal kalp kapağı olan ve kafa içi kanama geçiren hastalarda da tromboz riskinin yüksekliği nedeniyle oral antikoagulan devamlılığı risk taşımaya devam etmektedir.

Terapötik INR seviyelerinde kanama olan hastalarda kanamanın başka kaynakları araştırılmalıdır. Terapötik seviyelerde olan bir hematüri antikoagulasyon etkisinden ziyade kanser gibi diğer mesane problemlerini akla getirmelidir.

Varfarin, tromboz ve tromboembolide, kan damarlarında pıhtılaşmaya karşı kullanılan bir ilaçtır. Varfarin tedavisinin ideal dozlarda yapılabilmesi protrombin zamanı (PT) üzerinden INR takibiyle yapılır. Varfarin ile tedavi edilen hastalarda yan etki olarak görülen major kanamalar çok yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir ve acil müdahale gerektirir.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisine Varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği ile başvuran hastaların demografik ve klinik profillerini geriye dönük olarak çıkartmak, majör kanaması olan veya olmayan bu hastaların acil servisteki klinik süreçlerini ve sonlanımlarını araştırmayı amaçladık.

VI. GENEL BİLGİLER

VI. A. Hemostaz

Kanamalı Hasta

Acil serviste görülen kanamaların çoğu travma sonucudur, lokal yaralar, kesiler ya da diğer yapısal lezyonlar ve travmatik kanamaların çoğunluğu normal hemostatik mekanizmalı hastalarda oluşur **(10)**.

Bu hastalarda, spesifik hemostaz değerlendirmeleri gereksizdir. Bununla beraber, bazı acil servis hastalarında bozulmuş hemostaz nedeni ile anormal kanama görülür. Bu hastaları tanımak öykü ve fizik bulgulara dikkat etmeyi gerektirir **(11, 12)**.

Genel anlamda, hastaların çoklu bölgede spontan kanamaları olduğunda, travmatize olmayan yerlerinden kanama olduğunda, travmadan birkaç saat sonra gecikmiş kanama olduğunda ve derin dokulara ya da eklemlere kanama olduğunda, kanama bozukluğu olasılığını dikkate almak gereklidir.

Konjenital kanama bozukluğunu tanımaya katkıda bulunan önemli öykü verileri, hastada ya da diğer aile fertlerinde olağandışı ya da anormal kanama ve herhangi bir dış çekimi, cerrahi girişim ya da travma sonrası aşırı kanama varlığı yada yokluğunu içerir **(13)**. Anormal kanamalı pek çok hasta edinsel bir bozukluğa sahiptir. Karaciğer hastalığı ve ilaç kullanımının (özellikle alkol, aspirin, NSAİ ilaçlar ve antiplatelet ajanlar, varfarin, antibiyotikler ve diğer salisilat içeren ürünlerin) sorgulanması faydalı olabilir **(11, 12)**. Sarımsak, ginseng, ginkgo biloba, zencefil ve vitamin E gibi ürünleri kapsayan birçok takviye ve bitkisel preparatlar da kanamaya yatkınlığı artırabilirler.

Kanamanın yeri hemostatik anormalliğin bir göstergesi olabilir. Peteşi, ekimoz, epistaksis, Gİ veya GÜ kanama veya ağır menstrüel kanamayı içeren mukokütanoz kanama, niteliksel veya niceliksel trombosit bozukluğunun karakteristik özelliğidir. Purpura sıklıkla trombositopeni ile ilişkilidir ve genellikle sistemik bir hastalığı gösterir. Eklem içine veya gecikmiş kanama yanında fasyal alanlar arası ve retroperiton içine gibi potansiyel boşluklara olan kanamalar koagülasyon faktör eksiklikleri ile en yakın ilişki içerisindeki kanamalardır. Mukokutanöz kanama ve derin boşluklara kanamanın her ikisini de gösteren dissemine intravasküler koagülasyon (yaygın damar içi pıhtılaşma) gibi rahatsızlığı olan hastalarda trombosit ve koagülasyon faktör anormalliğinin her ikisi de görülür.

Karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği anormal kanama potansiyelini arttıran iki durumdur, rutin hemostaz tetkiklerinde tutarlı ve ölçülebilir anormal sonuçlara neden olmayabilir.

Trombüslü Hasta

Damar içi tromboza bağlı bir rahatsızlık derin ven trombozu veya pulmoner emboli gibi yüzünden acil servise başvuran bir hastanın altta yatan koagülasyona artmış eğilim durumu olasılığını düşündürür ve ergenler kadar genç bireylerde görülen erken koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom, koagülasyona artmış eğilim durumları ile bağlantılıdır. Bununla beraber, damar içi tromboz oluşumlarının hepsi olmamakla birlikte birçoğu artmış hemostaz yüzünden değilse de, çoğu damar duvarı yaralanmaları, lokal inflamasyon ya da vasküler staz gibi tromboembolik olayları başlatan lokal durumlara bağlıdır (14).

Koagülasyona artmış eğilim edinsel ya da genetik geçişli olabilir. Sık görülen edinsel koagülasyona artmış eğilim bozuklukları esansiyel trombositemi, polisitemia vera, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, antifosfolipid sendromu ve kanser (akut tromboz döneminde sıklıkla gizlidir) gibi hastalıkları kapsar. Kalıtsal koagülasyona artmış eğilim bozuklukları Faktör V Leiden, protrombin mutasyonları, hiperhomosisteinemi ile protein C, protein S ve antitrombin eksikliklerini kapsar. Kalıtsal koagülasyona artmış eğilim durumu olan hastalar venöz tromboza meyillidirler, oysaki edinsel bozuklukları olanlarda arteriyel ve venöz pıhtının her ikisi de görülebilir.

Protein C ve S, karaciğerde yapılan vitamin K bağımlı antihemostatik faktörlerdir ve bu proteinlerin eksikliklerine yol açan bozukluklar otozomal şekilde kalıtsal geçiş gösterir. Protein C trombin ile aktive olur ve protein S ile birlikte fibrin oluşumunu durdurmak ve fibrinoliz sürecini uyarmakta görev alır. Antitrombin aynı zamanda aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerini bloke eden antihemostatik bir proteindir. Artmış homosistein düzeyi de, tromboemboli için bilinen risk faktörüdür.

Koagülasyona artmış eğilim diyatezi için yapılan laboratuvar tetkikleri geniş biyolojik varyasyonlar gösterir ve laboratuvarlar arasında standardizasyon sağlamak zordur (Tablo 1). Koagülasyona artmış eğilim varlığından şüphelenilen hastaların, tetkik edilmesinin klinik faydası spesifik bozukluğa bağlıdır (14).

Tablo 1. Hemostazın Başlangıç Testleri

Hemostazın Başlangıç Testleri			
Tarama Tetkikleri	Referans Değer	Ölçülen Komponent	Klinik Bağlantı
Birincil Hemostaz			
Trombosit sayımı	150.000-300.000/mm ³	mm ³ 'teki trombosit sayısı	Azalmış trombosit sayısı (trombositopeni): kanama genellikle trombosit sayısı < 50.000/mm ³ oluncaya kadar bir problem değildir; sayı < 10.000/mm ³ olunca santral sinir sistemi kanaması dahil yüksek spontan kanama riski görülür; genellikle trombositlerin azalmış üretimi ya da artmış yıkıma bağlıdır. Artmış trombosit sayısı (trombositoz): sıklıkla inflamasyon veya maligniteye karşı bir reaksiyondur ve polisitemia vera'da oluşur, kanama ya da tromboz ile ilişkili olabilir
Kanama zamanı	Değişken Tipik olarak, bir BT modeli kullanımı ile 2,5-10 dakika	Trombositler ve subendotel arasındaki etkileşim	Uzamış BT nedenleri: Trombositopeni (trombosit sayısı < 50.000/mm ³) Anormal trombosit fonksiyonu (Von Willebrand Hastalığı, antiplatelet ilaçlar, üremi, karaciğer hastalığı)
İkincil Hemostaz			
Protrombin zamanı (PT) ve Uluslararası normelleştirilmiş oran (INR)	PT: 11-13 saniye; belirtece bağlıdır INR: 1,0	Ekstrinsik sistem ve ortak yolak- Faktörler VII, X, V, protrombin ve fibrinojen	Uzamış PT'nin en yaygın nedenleri: Varfarin (Vitamin K-bağımlı Faktörler II, VII, IX ve X'nun üretimini inhibe eder) Azalmış faktör sentezi ile birlikte olan karaciğer hastalıkları, Vitamin K-bağımlı faktörleri inhibe eden antibiyotikler (moksolaktam, sefamandol, sefotaksim, sefoperazon)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)	22-34 saniye Kaolin ile "Aktive olan" tromboplastin belirtecinin tipine bağlıdır	İntrinsik sistem ve ortak yolak- Faktörler XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombin ve fibrinojen	Uzamış aPTT'nin en yaygın nedenleri: Heparin tedavisi Faktör eksiklikleri (Uzamaya neden olması için faktör düzeyleri normalin %30'unun altında olmalıdır)
Fibrinojen düzeyi	Spesifik tetkiklere göre biraz değişkendir Tipik olarak 200-400 miligram/dL	Karaciğerde yapılan bir protein; normal pıhtılaşma kaskadının bir parçası olarak fibrine dönüştürülür	Düşük düzeyler dissemine intravasküler koagülasyonda görülür İnflamatuvar süreçlerde artar (akut faz reaktanı)
Trombin pıhtılaşma zamanı (TCT)	10-12 saniye	Fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşümü	Uzamış TCT nedenleri: Düşük fibrinojen düzeyi Anormal fibrinojen molekülü (karaciğer hastalığı) Heparin, fibrin yıkım ürünleri ya da paraprotein (multipl myelom) varlığı; bunlar dönüşüm ile etkilerler Bazen hiperfibrinojenemide görülür
"Karma test"	Değişken	Yukarıdaki yapılan tarama tetkiklerinden bir ya da daha fazlası uzama ile sonuçlandığında hastanın plazması (anormal), normal plazma ile karıştırılır ve tarama tetkiki ile tekrarlanır	Karıştırma tarama tetkiki sonucunu düzeltirse; bir ya da daha fazla faktör eksikliği vardır Karıştırma tarama tetkiki sonucunu düzeltmezse; dolusən bir inhibitör mevcuttur

Normal Pıhtılaşma

Normal hemostatik sistem, trombüs tıkaçı oluşumu (birincil hemostaz) ve trombüs tıkaçını güçlendiren çapraz bağlı fibrin üretimi (ikincil hemostaz) vasıtasıyla kan kaybını sınırlayan karmaşık bir süreçten oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar, oluşturulan fibrin pıhtının boyutunu sınırlayan ve böylece aşırı pıhtı oluşumunu önleyen fibrinolitik sistem tarafından zıt yönde düzene sokulur. Bu sistemlerin hepsinde doğuştan ve edinsel anormallikler oluşur. Etkilenmiş hastada aşırı kanama, aşırı trombüs oluşumu ya da her ikisi birlikte görülebilir.

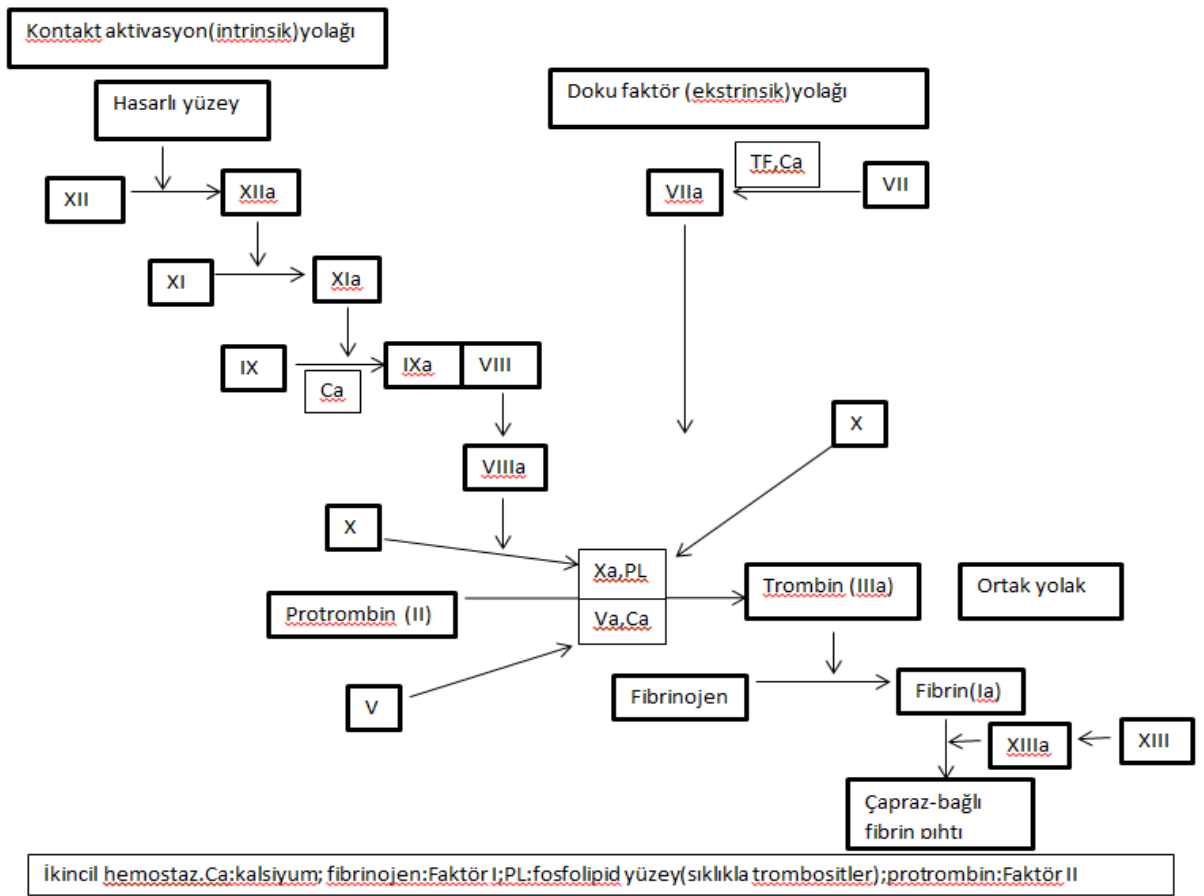
Birincil Hemostaz

Birincil hemostaz, yaralanma bölgesinde trombosit tıkaçı oluşumuna neden olan damar subendoteli ile trombosit arasındaki etkileşimdir. Bunun oluşması için gerekli bileşenler normal damar subendoteli (kollajen), fonksiyonel trombositler, normal VonWillebrand faktör (glikoprotein Ib aracılığıyla trombosit endotelyuma bağlar), ve normal fibrinojendir (glikoprotein IIb ve IIIa aracılığıyla trombositleri birbirine bağlar).

İkincil Hemostaz

İkincil hemostaz, plazma pıhtılaşma proteinlerinin sıkıca düzenlenmiş reaksiyonlarından oluşmaktadır. Son ürün, çözünmeyen ve birincil hemostazdaki trombosit tıkaçı oluşumunu güçlendiren çapraz bağlı fibrindir. Birincil hemostaz yaralanmadan 20 saniye içerisinde başlar, kısa ömürlüdür ve pıhtının stabilizasyonu için ikincil hemostaza ihtiyaç duyar.

İkincil hemostaz aynı zamanda koagülasyon kaskadı olarak da bilinir. Aktive olmamış pıhtılaşma proteinleri (faktörler) Romen rakamları ile tanımlanmıştır ve aktivasyonun ardından, aktive proteinler a ile belirlenir. İki adet aktivasyon yolu vardır (Şekil 1).



Şekil 1. İkincil hemostaz yolları

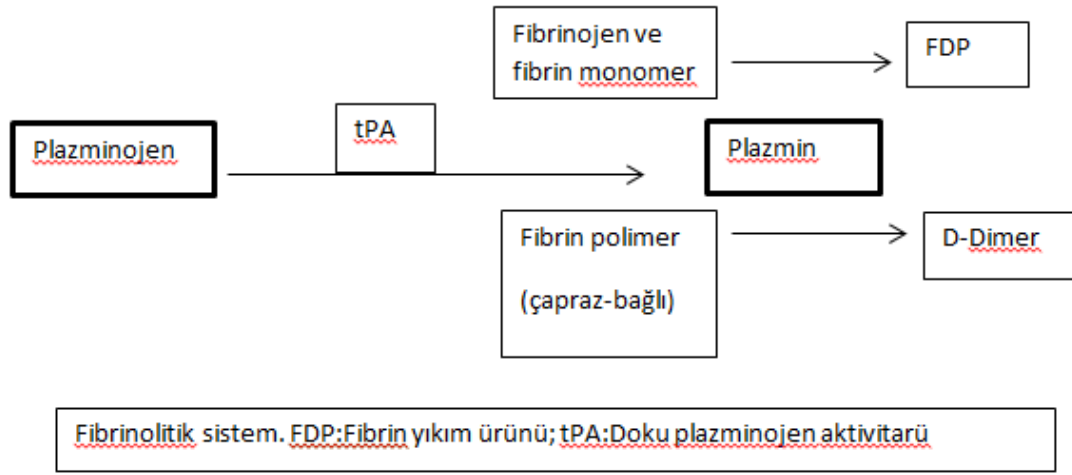
1. Kontakt aktivasyon yolu (intrinsik yolak)
2. Doku faktör sistemi doku faktör yolu (ekstrinsik yolak)

Bu yollar, Faktör X'un aktivasyonu basamağında birleşir. Faktör Xa, Faktör Va, fosfolipid ve kalsiyumun (trombinaz kompleksi) bileşimi, protrombinin trombine dönüşümünü, serbest Faktör Xa'dan daha verimli bir şekilde katalizler. Sırasıyla, trombin fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümünü

katalizler. Ortak yolak Faktör X aktivasyonundan çapraz bağlı fibrin oluşumuna kadar olan basamakları tanımlanır.

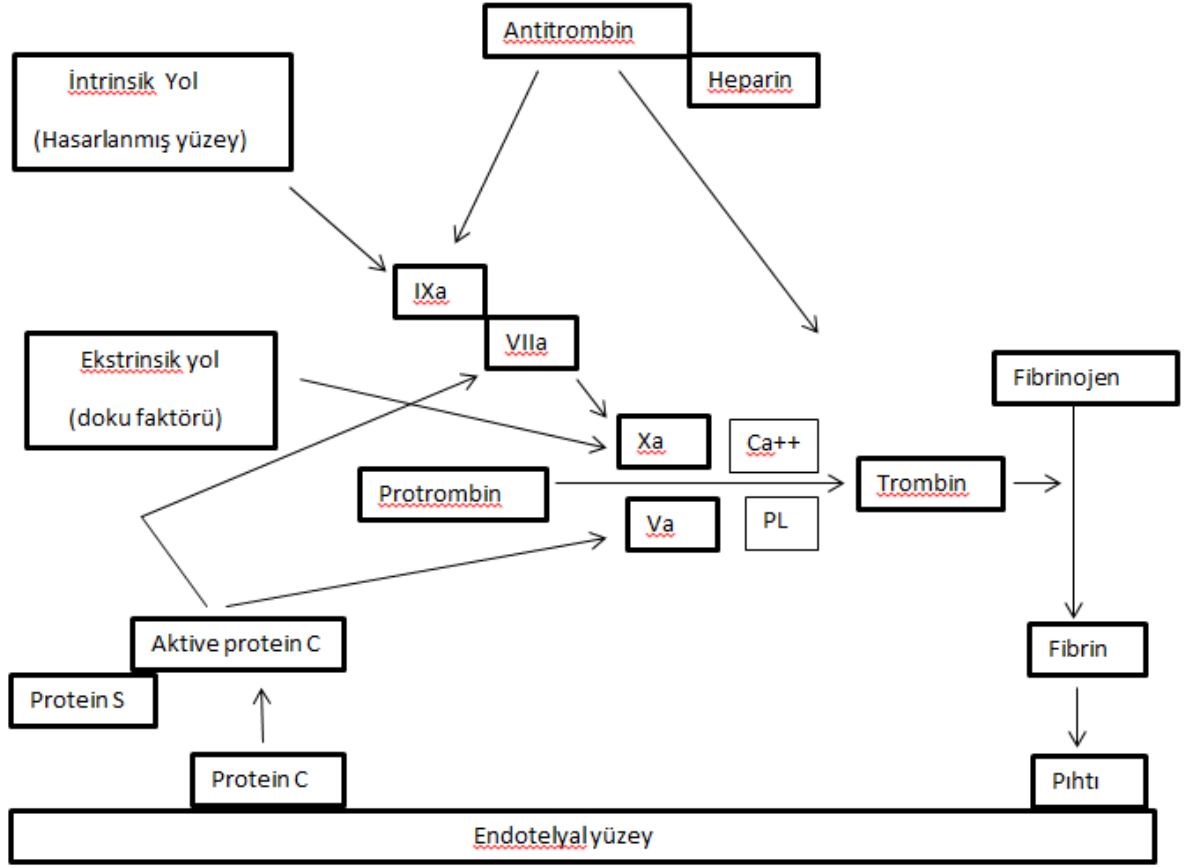
Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistem, oluşturulan fibrin pıhtılarının boyutunu sınırlayarak hemostatik mekanizmayı düzenler. Endotel hücrelerinden salınan doku plazminojen aktivatörü (tPA) fibrinolitik süreç için asıl fizyolojik tetikleyicidir. Karaciğerde sentezlenen ve fibrin pıhtı içine emilen bu tPA, plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin, fibrinojen ve fibrin monomerini fibrin yıkım ürünleri olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı parçalara ve çapraz bağlı fibrini D-dimer'e indirger (**Şekil 2**).



Şekil 2. Fibrinolitik sistem

Hemostazın klinik ile ilişkili diğer inhibitörleri antitrombin ve protein C-protein S sistemini kapsar (**Şekil 3**). Antitrombin, tüm serin proteaz pıhtılaşma faktörleri (Faktör XIIa, XIa, IXa ve trombin) ile kompleks oluşturan bir proteindir, böylece onların fonksiyonlarını inhibe eder. Heparin bu etkileşimi güçlendirir ve antikoagülan olarak kullanımının temeli budur. Protein C ve S karaciğerde üretilir ve vitamin K bağımlı faktörlerdir. Aktive protein C, hücre yüzeyine bağlı protein S'ye bağlanır, bu kompleks iki plazma faktörü Faktör Va ve VIIIa'yı inaktive etme ve onların pıhtılaşma kaskadındaki ortaklıklarını inhibe etme gücündedir. Faktör V'deki tek bir aminoasitin yer değiştirmesi olarak isimlendirilen bir durum olan Faktör V Leiden, aktive protein C'nin bağlanmasını ve Faktör Va'nın aktivitesinin inhibe edilmesini engeller. Bu nedenle, kalıtsal durumu olan hastalar uzamış trombojenik Faktör Va aktivitesine sahiptir. Faktör V Leiden ve antitrombin, protein C ve protein S eksikliği ya da bozuklukları potansiyel olarak artmış koagülasyona eğilim durumu yaratır ve hastaları venöz tromboza yatkınlaştırır.



Şekil 3. Hemostazın diğer klinik inhibitörler ile etkileşimi

VI. B. Edinsel kanama bozuklukları

Edinsel Kanama Bozuklukları

Kanamamanın normal düzenlenebilmesi trombositleri ve koagülasyon sistemini içeren kompleks bir süreçtir. Trombositlere ilgili kanamalara sıklıkla peteşi ve mukozal kanamalar ile görülürken, diğer koagülasyon bozuklukları spontan veya aşırı kanamalar ile ortaya çıkar. Genel olarak, önemli edinsel kanama bozukluğu yönetimi bir hematolog ile görüşülmelidir, çünkü tanı ve tedavide anlaşılması güç durumlar vardır

Edinsel Trombosit Bozuklukları

Dolaşımdaki trombositler kanamaya karşı önemli ilk savunmayı sağlar. Edinsel trombosit bozuklukları niceliksel (dolaşımdaki trombosit sayısının azalması ya da trombositopeni) ya da niteliksel (yetersiz fonksiyon gösteren trombositler) olabilir. Trombositopeni ile sonuçlanan niceliksel bozukluklar, azalmış üretim, artmış yıkım, dalakta sekestrasyon, trombositlerin kaybı veya bunların bir arada görülmesi nedeniyle olur (15). Trombosit sayısındaki belirgin azalma sıklıkla palpe edilemeyen peteşi varlığıyla

kendini gösterir. Bunlar genellikle alt ekstremitelerde ve kan akımının sınırlandırıldığı alanlarda görülür. Trombositopeniye özgü diğer bulgular purpura, mukozal kanama (gingival, epistaksis), menoraji, hemoptizi, hematüri ve hematokezyayı içerirken derin doku kanamaları ise daha nadirdir.

Trombosit seviyesi 10.000-20.000/mm³'e düştüğü zaman spontan kanama, özellikle kafaiçi kanama riski endişe verici olur. Kanama için ek risk faktörleri yaş, komorbid hastalıklar (örn., böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, bağ doku hastalığı, peptik ülser hastalığı, hipertansiyon), düşme riski ve yaşam tarzına bağlı aktivitelerdir. Birkaç istisnai hastalık süreci dışında, trombosit sayısı 10.000/mm³'ün altına düştüğü zaman trombosit transfüzyonu düşünülmelidir (diğer komorbid hastalıklar varsa daha yüksek) **(16)**.

Edinsel Koagülasyon Bozuklukları

Edinsel koagülasyon bozuklukları ilaçlar, altta yatan tıbbi hastalıklar ve otoimmün faktör inhibitörleri nedeniyle oluşabilirler.

Karaciğer Hastalığı

Karaciğerin akut ve kronik hastalıkları birçok hemostatik bozukluk ile ilişkili olabilir **(17, 18)**. Hepatositler, Faktör VIII hariç tüm koagülasyon faktörlerini ve ilgili düzenleyici proteinleri sentezlerler. Karaciğer parankimini etkileyen hastalıklar, vitamin K-bağımlı faktörler II (protrombin), VII, IX, X'un karboksilasyonu dahil olmak üzere bu faktörlerin sentezinde azalmaya sebep olurlar. Vitamin K yağda çözünen bir vitamin olduğu için, bozulmuş safra asidi metabolizması (örn., primer bilier siroz), intrahepatik veya ekstrahepatik kolestaz ve safra asit bağlayıcıları ile tedavi dahil, yağ da çözünen vitaminlerin emilimi ile etkileşen süreçler ile emilim bozuklukları görülebilir. Böylelikle, dekompanse karaciğer fonksiyonu olan hastalarda uzamış protrombin zamanı (PT) sık görülür.

Hafif ve orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar subklinik hemostatik bozukluklara sahiptir; buna karşın şiddetli karaciğer hastalığında ise hayatı tehdit edici kanamalar olabilir. Diğer taraftan, karaciğer hastalığı rutin hemostaz tetkiklerinde anlamlı ve ölçülebilen bozukluklar oluşturmayabilir **(19, 20)**.

Karaciğer hastalığı olan ve klinik olarak anlamlı bir kanaması olmayan koagülasyon laboratuvar değerleri bozulmuş hastalar sadece yakın takip gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı kanama veya girişimsel işlem ya da cerrahi gerektiren bir durum varsa koagülopatik durum tedavi edilmelidir. Yeterli hemoglobin düzeyini ve hemodinamik stabiliteyi devam ettirebilmek için eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır. Karaciğer hastalığı ve aktif kanaması olan tüm hastalara PO veya İV vitamin K verilmelidir. Koagülopatisi ve aktif kanaması olan ya da girişim gerektiren hastalar için, taze donmuş plazma koagülasyon faktörlerini geçici olarak yerine koymak için kullanılabilir.

Böbrek Hastalığı

Hemostaz anormallikleri, böbrek hastalığı olan hastalarda faktör anomalileri ile kalitatif ve kantitatif fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak sıklıkla görülür (21, 22). Klinik olarak anlamlı kanama, diyaliz ile indüklenen trombositopeni ile birlikte ara sıra görülebilir. Üremik toksinlerin birikimi, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna neden olabilir.

Bu hemostatik bozuklukların yönetimi, akut kanamanın hem önlenmesini hem de tedavisini amaçlar. Önleyici tedbirler dengeli beslenme; folat, vitamin B12 ve demir replasmanı; en uygun şekilde diyaliz; ve eritropoetin ile aneminin düzeltilmesini içerir. Akut kanama diyaliz, eritrosit transfüzyonu, desmopressin, konjüge östrojenler ve nadiren kriyopresipitat ve trombosit transfüzyonu ile tedavi edilebilir. Diyaliz trombosit fonksiyonlarını geçici olarak 1-2 gün için iyileştirir.

Dissemine İnvasküler Koagülasyon(DİK)

DİK, intravasküler fibrin oluşumu ile sonuçlanan koagülasyon sisteminin uygunsuz ve yaygın aktivasyonu ile karakterize edinsel bir sendromdur (23). Fibrinolitik sistem de eş zamanlı olarak aktive olur, fibrin pıhtılarının yıkımı, koagülasyon faktörleri tüketimi ve kanama ile sonuçlanır. DİK çok çeşitli rahatsızlık ile ilişkilidir; akut ve hayatı tehdit edici olabileceği gibi kronik ve kompanse de olabilir.

VI. C. Pıhtılaşma bozuklukları

Pıhtılaşma Bozuklukları

Hem venöz hem de arteriyel trombozun patofizyolojisinin anlaşılması son 50 yılda önemli ölçüde artmıştır. Venöz tromboemboli ve/veya arteriyel tromboz veya emboliye eğilim oluşturan kalıtsal ve edinsel durumlar hızla artan sayıda ortaya çıkartılmaktadır (Tablo 2)(Tablo 3). Virchow's triadı (hiperkoagülabilite, venöz staz ve endotel hasarı) uygunsuz tromboza yol açan çevresel nedenler ile genetik faktörlerin etkileşimi için kullanışlı bir model olmaya devam etmektedir. Çoğu hastada travma, cerrahi veya uzamış immobilizasyon gibi tetikleyici olaylardan sonra venöz tromboemboli gelişir. Bununla beraber, hiperkoagülabilite (aşırı pıhtılaşma eğilimi) ile sonuçlanan bir bozukluğu olan bir hastada çok az tetikleyici faktör ile veya hiç tetikleyici faktör olmaksızın ciddi bir trombotik durum gelişebilir. Bu, bazı araştırmacıların farklı risk faktörlerinin birbirini artıran etkisinin varlığını kabul etmesine yol açmıştır; ve bir hastanın riski "tromboz eşiği" seviyesine ulaştığında, uygunsuz trombüs gelişir. Hatta, bazı araştırmacılar trombozu olan tüm hastaların keşfedilebilecek aşırı pıhtılaşma eğilimine sahip olduklarına inanmaktadır. Aşırı pıhtılaşma eğilimi durumlarına neden olan en yaygın kalıtsal ve edinsel durumlar için başlangıç acil yaklaşımı benzerdir

Tablo 2. Aşırı Pıhtılaşmaya Eğilimli Durumlar

Aşırı Pıhtılaşmaya Eğilim Durumları	
Kalıtsal	<u>Edinsel</u>
Faktör V <u>Leiden</u> mutasyonuna bağlı aktive protein C direnci	<u>Antifosfolipit sendromu</u>
<u>Protrombin</u> gen mutasyonu 20210A	Gebelik
Protein C eksikliği	Oral <u>kontraseptifler</u> / hormon <u>replasman</u> tedavisi
Protein S eksikliği	<u>Malignite</u>
<u>Antitrombin</u> eksikliği	<u>Heparine bağlı trombositopeni</u>
<u>Hiperhomosisteinemi</u>	<u>Varfarine bağlı deri nekrozu</u>
	<u>Hiperviskozite sendromları</u>

Tablo 3. Protein C ve Antitrombin Sistemlerinde Koagülasyon Proteinlerini Fonksiyonları

<u>Protein C ve Antitrombin Sistemlerinde Koagülasyon Proteinlerinin Fonksiyonları</u>		
<u>Faktör</u>	<u>Fonksiyon</u>	<u>İlgili Bozukluklar</u>
<u>Protrombin (Faktör II)</u>	Fibrinojeni fibrine dönüştüren <u>trombin öncülü</u>	<u>Protrombin 2021A</u> mutasyonu
<u>Faktör V, aktive</u>	<u>Protrombini trombine dönüştürmek için Faktör Xa, kalsiyum ve fosfolipit ile kompleks oluşturur.</u>	Faktör V <u>Leiden</u> mutasyonuna bağlı aktive protein C direnci
<u>Protein C, aktive</u>	Aktive Faktör <u>Va</u> ve <u>VIIa'yı</u> ayırır.	<u>Konjenital protein C eksikliği</u> Faktör V <u>Leiden</u> mutasyonuna bağlı aktive protein C direnci <u>Yeni doğan purpura fulminans</u> <u>Varfarine bağlı deri nekrozu</u>
<u>Protein S</u>	Aktive protein C için <u>kofaktör</u> . Doku faktörü yolağı inhibitörü(<u>koagülasyonun ekstrinsik yolağını inhibe eden</u>) için <u>kofaktör</u> . Faktör <u>Va'yı</u> yıkımdan koruyan Faktör <u>Xa'ya</u> karşı etki eder.	<u>Doğumsal protein S eksikliği</u> <u>Yeni doğan purpura fulminans</u> <u>Varfarine bağlı deri nekrozu</u>
<u>Antitrombin</u>	<u>Trombin, Faktör Xa ve Faktör IXa'yı inhibe eder.</u> <u>Heparine bağlanır, artmış antitrombin aktivitesine neden olur.</u>	<u>Antitrombin eksikliği</u>
<u>Fosfolipitler</u>	Kan damarlarını kaplayan <u>endotelial hücrelerin hücre membranları</u> üzerinde bulunur. <u>Fosfolipitlere</u> bağlandığında <u>koagülasyon kaskadındaki</u> birtakım proteinlerin aktivitesi artar.	<u>Antifosfolipid sendromu</u>

VI. D. Transfüzyon tedavisi

Transfüzyon Tedavisi

Etkili ve güvenli kan transfüzyonu 20. yüzyılın başından ortalarına doğru koruyucu sıvılar geliştirildikten ve kan grup tipleri tanımlandıktan sonra başladı. Transfüzyon tıbbında devam eden ilerlemeler kan ürünleri replasmanının yararları ve riskleri hakkındaki fikirlerimizi geliştirdi (24). Şu anda, mevcut ürünler ayrıştırılmıştır, böylece belli bir faktörün veya kan komponentlerinin replasmanı sık yapılan uygulamadır. Tek bir faktör ve komponent replasmanında belirgin ilerlemeler olmasına rağmen, etkili bir şekilde hemoglobinin yerine geçecek ürün henüz klinik kullanım için mevcut değildir (25).

Acil serviste transfüzyon tipik olarak akut kan kaybı ve dolaşım şoku için yapılır. Tıbbi bakım ayakta tedavi hizmeti verilen alanlara kaydıka ve hastaneler daha kalabalık hale geldikçe, önceden yataklı alanlara yönlendirilen transfüzyon tedavisi için acil hekimleri sorumlu olabilmektedirler.

Transfüzyon tedavisi gerektiren hastalar sıklıkla hastaneye yatırılmasına rağmen, bu her zaman gerekli değildir. Transfüzyon reaksiyonlarının çoğu transfüzyon sırasında gerçekleştiğinden, yatış için başka bir neden olmadıkça, transfüzyon bittikten sonra hastayı acil servisten eve taburcu etmek genellikle güvenilirdir. Mevcut kan ürünleri, standardize edilmiş preparatlar veya "üniteler" kullanılarak temin edilmektedir.

Bir kan ürününün yanlış bir ünitesini, yanlış hastaya transfüzyon yapmanın sonucu ölümcül olabileceğinden, doğru kan ürününün doğru hastaya verildiğinden emin olmak için aşırı dikkat gösterilmelidir. Transfüzyon öncesi hastanın kimliği ve kanın doğrulanması için tipik olarak iki kişi kullanılır. Barkodlama gibi yeni geliştirilen elektronik teknolojiler, bir kişinin doğrulanmasının yanında alternatif olarak kullanılabilir (26).

Mevcut Kan Ürünlerinin Transfüzyonu

Eritrosit Transfüzyonu

Her bir ünite ES, %55-%88 hematokrite ve yaklaşık 250 mL hacme sahiptir. Normal bir erişkinde bir ünite ES transfüzyonu hematokriti %3 ve hemoglobini 1 gram/dL artıracaktır.

ES transfüzyonu için birincil neden oksijen taşıma kapasitesini artırmaktır (27, 28). Acil ES transfüzyonu için 2 endikasyon akut kan kaybı ve oksijen sunumunda bozulma ile beraber olan derin anemidir. Tüm hastalar için doğru olan bir transfüzyon eşliğini ayarlamak zordur(29, 30). Kronik anemisi olan hastalar kompensatuar mekanizmalar geliştirirler, böylece kronik anemi akut anemiden daha iyi tolere edilir. Tarihsel olarak, "10/30" kuralı transfüzyon tedavisinin amacını belirtir:10gram/dL hemoglobin ve %30 hematokrit. 1980'lerde, kan transfüzyonu yolu ile hastalık bulaşması hakkındaki

artmış endişeler, transfüzyon ihtiyacının ciddi bir şekilde yeniden değerlendirilmesinin gerektiğini hatırlatmıştır (31) .

Genel olarak, hemoglobin düzeyi <6.0 gram/dL olup kan transfüzyonundan yarar görmeyecek çok az hasta vardır. Aksine, hemoglobin düzeyi > 10gram/dL olup yarar görecektir çok az hasta vardır (32, 30). 6.0-10.0 gram/dL arasında hemoglobin varlığında, hastaya transfüzyon yapıp yapmamak klinik bir karardır. Çocuklardaki transfüzyon eşik değerleri daha yüksek olabilir ve aneminin etiyojisine bağlıdır.

Kırmızı küre replasmanı genellikle ES ile yapılır (28). Transfüzyonun aciliyetine göre, hastaların çoğunun kan grubuna (ABO ve Rh kan grubu tipi) bakılabilir ve verilmesi amaçlanan kan için çapraz karşılaştırma yapılır. Kan grubu yaklaşık 15 dakikada belirlenebilir, oysa kan grubu ve çapraz karşılaştırmayı yapmak yaklaşık 1 saat alır. Spesifik bir antikor testi tespit edilirse, çapraz karşılaştırma daha da uzun sürer ve hastadan ek kan örneği gerekli olur. Kritik hastalarda, O Rh-negatif kan grubu (genel verici) transfüzyonu yapılabilir çünkü bu kırmızı küreler majör kan grubu antijenlerini (A veya B) içermez. O Rh-pozitif kan grubu, O Rh-negatif kan grubu yoksa da kullanılabilir, ama kız çocukları ve doğurganlık potansiyeline sahip kadınlar için tercih edilen kan değildir. Bir ünite ES'nin etkisi az (hematokriti %3 ve hemoglobini 1 gram/dL artırır) ve genellikle klinik olarak önemsiz olduğu için, hematokriti %6 ve hemoglobin düzeyini 2 gram/dL yükseltmek için en az 2 ünite transfüzyon yapmak genel uygulamadır. Ancak, bireysel klinik karar ve hastanın tercihi değerlendirilmelidir. Transfüzyonla verilen her bir ünite, kendi komplikasyon riskini taşır, bu nedenle ara sıra sadece 1 ünite transfüzyon yapmak uygun olur. Çocuklarda, ES'nin 15mL/kg'sı, hematokriti %6 ve hemoglobin düzeyini yaklaşık 2gram/dL yükseltecektir (33).

Hacimce yaklaşık 250 mL olan bir ünite ES, genellikle 1-2 saat içinde verilir. Ancak, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda kan daha hızlı verilebilir.

Trombosit Transfüzyonu

Trombosit transfüzyonları ya kanamayı önlemek için profilaktik olarak ya da trombositopenisi olan hastalar aktif olarak kanyorsa tedavi amacı ile kullanılabilir (34, 35).

Bir dozluk bir aferez tek donör trombositin ünitesi veya her 10 kg için tek random donör trombosit süspansiyonu (erişkin için yaklaşık 6-8 random trombosit süspansiyonu) trombosit sayısını yaklaşık 50.000/mm³'e kadar yükseltir. Trombosit transfüzyonuna yanıt değişkendir; bu nedenle, trombosit düzeyleri 1 ve 24. saatlerde kontrol edilmelidir. Trombositlerin uygun olarak yükseltilmesindeki yetersizlik, altta yatan süreçten dolayı trombositlerin artmış tüketimi, devam eden kanamaya bağlı aktif tromboz, trombosit antikorlarına bağlı yıkım veya hipersplenizme bağlı sekestrasyon nedeni ile olabilir. Trombosit tüketen bir süreç olmadıkça verilen trombositler 3-5 gün yaşarlar.

Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu

Taze donmuş plazma (TDP) tam kanın eritrosit ve trombositlerden ayrılmasından ve alındıktan sonraki 8 saat içinde dondurulması ile elde edilen plazmadır (36). TDP'nin her bir ünitesi 200-250mL'lik hacme sahiptir ve yaklaşık olarak her bir koagülasyon faktöründen 1 ünite ve her mililitre başına 2 miligram fibrinojen içermektedir. TDP karaciğer yetmezliği, varfarin aşırı dozu, dissemine intravasküler koagülasyon ve kanayan hastalardaki masif transfüzyon gibi çoklu koagülasyon eksikliklerinde hızlı replasman için uygundur. Koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı kanama olduğu zaman da TDP kullanılabilir. TDP tedavisine yanıt protrombin zamanı(PT), uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ve aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTT) gibi koagülasyon sisteminin tetkikleri yapılarak izlenebilir. Ancak, TDP ünitelerinin kendisi 0,9-1,2 INR'ye sahiptir, böylece TDP transfüzyonu genellikle hastanın INR'sini 1,2-1,3 seviyesinin altına indirmeyecektir. INR'si az oranda artmış bir hastanın, gerçekçi olmayan 1,0 değerindeki INR hedefine ulaşmak için aralıksız olarak TDP vermek hatadır.

Kanamayan hastalara profilaktik olarak TDP verilmesi gerekli değildir ve koagülopatisi olan hastalara bazı girişimler için profilaksi yapmak her zaman zorunlu değildir.

TDP'nin çözülmesi yaklaşık 20-40 dakika alır ve bu süreç yapay ısıtıcılarla hızlandırılmaz. Travma merkezleri ve diğer uzmanlık hastaneleri acil bir durumda verilmek üzere önceden çözülmüş TDP ünitelerini saklayabilirler. Koagülopatinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesi gerekirse ve önceden çözülmüş TDP mevcut değilse, hazır olabilecek protrombin kompleks konsantreleri ve aktive rekombinant Faktör VII gibi alternatifler için bir hematolog veya transfüzyon tıbbı uzmanı ile görüş alışverişinde bulunun (37).

Verilen koagülasyon faktörlerinin fonksiyonel aktivitesi değişir, böylece TDP infüzyonu sonrası görülen spesifik koagülasyon faktörlerindeki artış da değişir. Genel olarak, 70 kg bir erişkinde 1 ünite TDP, koagülasyon faktörlerinin çoğunu %3-%5 artıracaktır. Erişkin bir kişiye 2 ünite TDP verme şeklindeki genel uygulama (yaklaşık 7-8 mL/kg), koagülasyon faktörlerini sadece %10 oranında artıracaktır ki bu birçok durumda klinik olarak önemsiz bir yarar sağlar. Koagülasyon faktör eksikliğinin klinik olarak uygun bir şekilde düzeltilmesi için, 15mL/kg'lık doz (veya 70 kg erişkin için 4 ünite) gereklidir.

Kriyopresipitat Transfüzyonu

Kriyopresipitat TDP'nin soğuk çözünmez protein fraksiyonudur. Kriyopresipitatın bir ünitesinin hacmi 20 ile 50 ml'dir ve yaklaşık 225 miligram fibrinojen ve 80 ünite Faktör VIII ve vWF içerir. Kriyopresipitat bir miktar Faktör XIII ve fibronektin de içerir. Hemofilide kullanılmak üzere üretilen rekombinant Faktör VIII'in geliştirilmesi ile kriyopresipitatın birincil rolü artık, fibrinojen veya vWF deplasmanıdır. Ciddi karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon ve dilüsyonel

koagülopatiyeye bağlı olarak fibrinojen düzeyini <100 miligram/dL olan kanayan hastalar, klinik sonuçların daha iyi olduğuna dair çok az kanıt var olmasına rağmen, kriyopresipitattan fayda görürler. Kriyopresipitatın dozu, her 5 kg için 1 ünite kriyopresipitattır ki fibrinojen düzeyini yaklaşık 75 miligram/dL yükseltecektir.

Plazmadan Elde Edilen Diğer Ürünler

İV. uygulama için kullanılan immünglobulin, viral olarak virülansı azaltılmış, havuzlanmış bir İgG ürünüdür. İV. immünglobulinin belirlenmiş endikasyonları idiyoPATİK trombositopenik purpura, pediYatrik insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu, birincil humoral immün yetmezlik, Guillain-Barre sendromu ve Kawasaki hastalığı veya otoimmün bozukluklar gibi birkaç yeni ve henüz onay alınmamış tedavilerdir. Endikasyonuna göre doz ve uygulama değişir. Yan etkiler özellikle İgA eksikliğinde (göreceli olarak nadir) olan anafilaksi; febril reaksiyonlar; başağrısı; ve böbrek yetmezliğidir. Bazı hastalar hepatit C ve sitomegalovirüsa karşı geçici pozitif seroloji geliştirirler.

Albümin, viral olarak inaktive edilmiş, saflaştırılmış, normalde dolaşımdaki proteinin % 50'sini ve plazma onkotik basıncının % 75'ini oluşturan plazma proteindir. Azalmış onkotik basıncı olan hastalardaki albümin transfüzyonu onkotik basıncı artırır, ancak albümin hızla damar dışı alana dağılır. Maliyeti ve kristaloidlere karşı kanıtlanmış etkinliğinin olmaması nedeniyle, hacim resüsitasyonu için albümin kullanılmasının avantajı yoktur (38, 39).

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

Kan Transfüzyonlarının Komplikasyonları

Tüm transfüzyonların %20'si kadarında çeşitli istenmeyen reaksiyonlar gelişebilir (24, 28, 35). Bu reaksiyonların çoğu minör olmasına rağmen, bazıları hayatı tehdit edicidir. Kritik hastalarda transfüzyon reaksiyonlarını tanımak zor olabilir; bu nedenle, transfüzyon sırasında hastanın durumundaki beklenmeyen değişikliklere dikkat edilmelidir. Doğrulanmış veya şüphelenilen herhangi bir transfüzyon reaksiyonunda iki önemli ilk adım (1) hemen transfüzyonu durdurmak ve (2) transfüzyon ürünü hakkında kan bankası ile irtibata geçmektir. Kan bankası hekimi, şüphelenilen transfüzyon reaksiyonunun yönetiminde önemli bir kaynak olabilir. Komplikasyonun ilk bulgusunda mevcut transfüzyonu durdurmak önemli bir basamak olmasına rağmen, uzun bir süre için tüm transfüzyonlardan vazgeçmek, doğrulanmış veya olası transfüzyon reaksiyonunun yönetiminde yapılan yaygın bir hatadır. Tipik olarak, hemolitik reaksiyonlar veya transfüzyona bağlı akut akciğer yaralanması gibi transfüzyon reaksiyonları, tek bir ünite ile tek bir hasta arasındaki spesifik etkileşime bağlıdır. En şiddetli reaksiyon gelişen hastalar dahi, hastaya uygun karşılaştırma yapılmış ise sonraki kan ürünlerini güven ile alabilirler. Aslında, bir transfüzyon reaksiyonu hastanın durumunu kötüleştirirse bile, klinik olarak transfüzyon endikasyonu olan bir hasta kan ürününe daha fazla ihtiyaç duyacaktır. Transfüzyon reaksiyonunun yönetimindeki ilk basamaklardan birisi yeniden kan grubu bakmak ve çapraz karşılaştırma yapmak için yeni bir örnek almaktır, böylece transfüzyon mümkün olduğunca çabuk olduğu yerden devam edebilir.

VI. E. Antikoagülanlar, Antitrombosit ajanlar ve Fibrinolitikler

Antikoagülanlar, Antitrombosit Ajanlar Ve Fibrinolitikler

Antitrombotik tedavi ST-segment yükseklikli miyokard infarktüsü (STEMI), ST-segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI), kararsız anjina, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), geçici iskemik atak ve iskemik inme dahil hem arteriyel hem de venöz tromboembolik durumlar için standarttır. Ayrıca, antitrombotik ajanlar, tromboz için risk altındaki hastaları tıkaçıcı vasküler olaylardan korumaya yardımcıdır. Ne var ki bu ajanların aynı zamanda hayatı tehdit edici potansiyelesahip, öncelikle ciddi kanama gibi komplikasyonları da vardır. Bu bölüm antitrombotik ajanları gözden geçirmeyi, etki mekanizması, endikasyonları ve kontrendikasyonları, ek olarak kullanımları ile ilişkili akut kanama komplikasyonlarının değerlendirme ve yönetimini sunar.

Antikoagülanlar

Varfarin

Klinik Farmakoloji

Oral antikoagülanlar (1)zaten var olan durumda trombozun ilerlemesini durdurmak (DVT’de olduğu gibi), (2)trombotik hastalığı olan hastalarda emboli riskini azaltmak (örn.;DVT veya sol ventriküler mural trombüs), ve (3)durumları nedeniyle risk faktörleri olan hastalarda trombüs oluşumunu önlemek (örn.; uzamış immobilizasyon, prostetik kalp hastalığı veya venöz hastalık) için kullanılır.Bir hidroksikumarin bileşiği olan sodyum varfarin, Kuzey Amerika’da en yaygın kullanılan oral antikoagülandır (40). Bağırsaktan çabucak emilir, 90 dakikada pik plazma konsantrasyonuna ulaşır ve dolaşımında 36 ile 42 saat yarı ömrü vardır. Varfarin albümine bağlanır, karaciğer tarafından metabolize edilir ve idrar ile atılır. Varfarin Kvitamininin aktivasyonunu engeller ve böylece koagülasyon faktörleri II, VII, IX, X’nun hepatik karboksilasyonuna engel olur. Bu vitamin K bağımlı kofaktörler olmadan, ekstrasik koagülasyon yolağı bloke olur. Varfarin antitrombotik proteinler olan C ve S sentezini de bloke eder; aktive protein C (protein S ve fosfolipid kofaktörler ile birlikte) koagülasyon kaskadının faktörleri Va ve VIIIa proteolizisini yapar. Böylece, varfarin hem antitrombotik etkiye (faktör II, VII, IX, ve X inhibisyonu sayesinde) ve trombotik etkiye (proteinler C ve S inhibisyonu sayesinde) sahiptir; ancak idame tedavi sırasında baskın etki antikoagülasyondur.

Varfarin dozu, protrombin zamanının (PT) standardize edilmiş ölçümü olan uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ölçümleri kılavuzluğunda, birçok vaka için arzulanan terapötik aralığı 2-3 olacak şekilde ayarlanır(40.Varfarin emilimi ile etkilenen ilaçlar ve yiyecekler, albümine bağlanma veya hepatik metabolizma varfarin aktivitesinde derin etkilere neden olabilir. Teratojenik olduğu için varfarin gebelikte kontrendikedir (özellikle 6-12. gebelik haftaları sırasında) ve fetal hemorajiye neden olabilir.

Protein C kısa yarı ömre sahiptir (8 saat), ve plazma seviyesi varfarin başladıktan sonra hızla düşer. Vitamin K –bağımlı koagülasyon faktörlerinin yarı ömürleri Faktör VII için yaklaşık 7 saat ile protrombin (Faktör II) için yaklaşık 60 saat arasında değişir. Varfarin tedavisi başlangıcında, protein C(bir antitrombotik protein) seviyelerinin düşmesi ve etkilenen dört koagülasyon faktörü (protrombotik proteinler) seviyelerinin düşmesi arasındaki gecikme evresi, 24-36 saat süren geçici artmış trombogenez durumu ile sonuçlanır.Varfarin tedavisi başlangıcındaki bu hiperkoagüle evre beraberinde sağlanan yeterli parenteral antikoagülan (örn.; heparin)ile hafifletilir.Faktör X ve II nisbeten uzun yarı ömürlü olduğu için, 2 gün boyunca arzu edilen INR düzeyi elde edilinceye kadar heparin kesilmemelidir.Bu nedenle, ani damar içi pıhtılaşmaya bağlı katastrofik komplikasyon riski olan itaatsiz hastalar-oral antikoagülanı bırakan mekanik protez kalp hastalığı olan bir hasta gibi sadece varfarin tekrar başlama talimatları ile kolaylıkla taburcu edilmemelidir.

Ayrıca varfarin çekilmesi süresince protrombotik ribaunt vardır. Tedavinin kesildiği ilk 4 gün süresince, faktörler VII ve IX, protein C ve S'den daha hızlı yükselir, koagülasyonun başlatıcıları ve inhibitörleri arasında dengesizlikle sonuçlanır. Bu potansiyel hiperkoagüle durum biyokimyasal olarak görünür olmakla beraber prospektif çalışmalar varfarin tedavisinin ani kesilmesi ile bu sürede kademeli azaltılması karşılaştırıldığında tromboza bağlı klinik olay insidansında artış göstermemiştir. Varfarin kesilmesinin ardından meydana gelen tromboembolik olaylar, kesilme metodundan daha çok altta yatan durum ile ilişkilidir.

Komplikasyonlar ve Yönetimi

Varfarin tedavisinin iki majör komplikasyonu kanama ve cilt nekrozudur. Kanama riskini etkileyen en önemli faktör antikoagülan tedavinin yoğunluğudur. Birçok amaç için, hedef INR 2.0-3.0 arasıdır, INR 2.5-3.5 arası olacak şekilde genellikle daha yoğun antikoagülasyon gerektiren mekanik kalp kapağı ve antifosfolipid antikör sendromu olan hastalar hariçtir. INR 3.0-4.5 aralığında olduğunda klinik olarak anlamlı kanama riski artar, ve eğer INR >5.0 ise kanama olaylarında katal bir artış olur. Cilt nekrozu öncelikle (sadece değil) protein C eksikliği olan hastalarda meydana gelir. Bu komplikasyon genellikle tedavi başlangıcından 3-8 gün sonra gelişir ve yüzeysel küçük damarların trombozu nedeni ile olur. Tedavi varfarinin kesilmesi, istenen antikoagülasyon için parenteral antikoagülan uygulanması, vitamin K uygulanması ve protein C ve S eksikliğini araştırılmasını içerir.

Varfarin tedavisi sırasında kanama için tanımlanmış risk faktörleri hipertansiyon, anemi, önceki serebrovasküler hastalık, Gİ lezyonlar ve böbrek hastalığıdır. İlerlemiş yaş ve varfarine bağlı kanama arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yaşlı bireylerde antikoagülan tedavi için başka aday yoksa tek başına yaş, varfarin kısıtlamasını gerektirmez, fakat yaşlı hastalar daha sık ve dikkatli takip gerektirir. Varfarin aktivitesini artıran ilaçlar ve antitrombosit ilaçlar kanama riskini artırabilir.

Varfarin ve ilaç etkileşimleri çok sayıda ve karmaşıktır (**Tablo 4**). Acil hekimleri varfarin tedavisi alan hastaları acil servisten taburcu ederken yazılan yeni ilaçları olası etkileşim açısından dikkatlice gözden geçirmelidir. Bu ilaçların acil servis taburculuğunda sık reçete edilmesi nedeni ile kanama riskini arttırdığı için aşağıdaki ilaçlardan genellikle sakınılmalıdır: NSAİ ilaçlar, sulfo içeren ilaçlar (örn.; sulfometoksazol), makrolidler (azitromisin hariç) ve florokinolonlar. Hepatik sitokrom P450 aktivitesini indükleyen ilaçlar varfarin metabolizmasını artırabilir ve etkisini azaltabilir. Etkisini göstermesi birkaç gün aldığından aşağıdaki ilaçlar acil servis taburculuğu sırasında dikkatli ve yakın takip ile reçete edilmelidir: barbitüratlar, antikonvülzanlar (örn.; fenitoin, karbamazepin, primidon), antibiyotikler (örn.; dikloksasilin, nafsilin, rifampin), ve antipsikotik veya sedatifler (örn.; haloperidol, trazodon).

Tablo 4. Varfarin İlaç Etkileşimleri

<u>Varfarin etkileşimleri</u>	<u>Protrombin Zamanı ya da INR Üzerindeki Etki</u>
Önem	
Majör	
Vitamin K <u>malabsorbsiyonu</u> veya diyetteki eksiklik	↑
Vitamin K fazlalığı	↓
Bağırsak bakterilerindeki azalma(antibiyotikler)	↑
<u>Varfarin emilimine azalma</u>	↓
<u>Varfarin metabolizmasında değişiklik(sitokrom P-450)</u>	↑ veya ↓
<u>İlaç etkileşimleri</u>	↑ veya ↓
Diğer	
Azalmış pıhtılaşma faktörü üretimi(karaciğer hastalığı)	↑
Pıhtılaşma faktörlerinin metabolizmasında artış(ateş)	↑
Şaşırtıcı teknik ve <u>laboratuvar faktörler(örn., flebotomi, elle taşıma, tromboplastin ayırıcıları)</u>	↑ veya ↓

↑ : protrombin zamanı(PT) veya uluslararası normalleştirilmiş oran(INR) uzaması.

↓ : PT veya INR azalması

Varfarin kullanan hastalar INR uzaması ile birlikte kanadığında iki genel prensip önemlidir: (1) kanama sebebinin tanımlamaya ve hafifletmeye çalışmak ve (2) antikoagülan etkinin şiddetini azaltmak. Klinik belirgin bir kanama olmadan INR’de ılımlı yükselme olan bir hastada, varfarinin kesilmesi, dikkatli izlem ve periyodik ölçüm en güvenli yolu oluşturmaktadır (41, 42). Bunun aksine, INR belirgin şekilde yükseldiğinde veya klinik olarak anlamlı kanama olduğunda tersine çevirme önerilmektedir (41, 43, 44). Tersine çevirmenin hızı ve derecesi terapötik antikoagülasyon gerektiren hastalarda tekrarlayan tromboemboli riski açısından dengelenmelidir. Örneğin, aşırı antikoagülasyon yapılmış prostetik mitral kapağı olan bir hasta, hızla ve tamamen supratherapötik antikoagülasyona çevrilirse ölümcül tromboz gelişebilir.

Varfarine bağlı koagülopatinin tersine çevrilmesinde üç yaklaşım kullanılır (41, 45, 46).

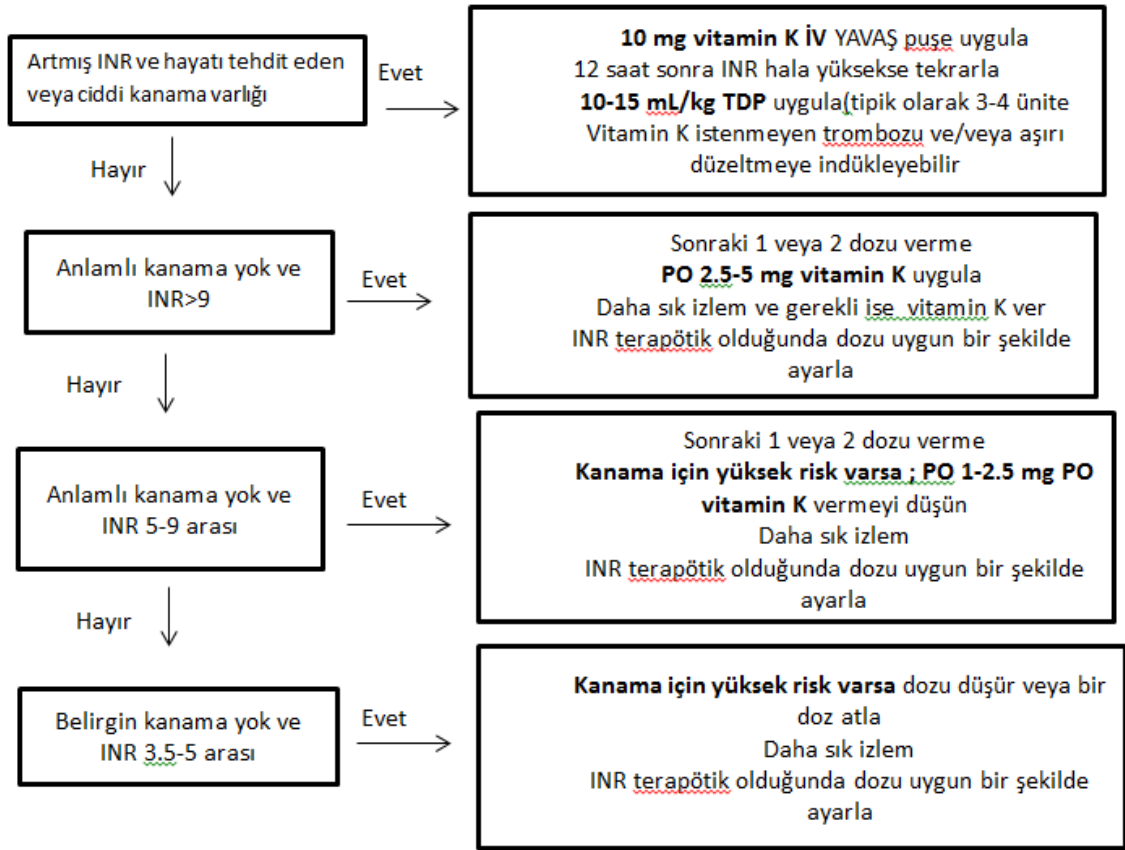
- (1) varfarin tedavisinin kesilmesi;
- (2) vitamin K verilmesi (PO, SC veya İV);
- (3) taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi veya rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) verilmesidir.

Asemptomatik olup INR seviyesi varfarine bağlı 5-9 arasına yükselen hastalarda oral vitamin K INR’yi subkütan vitamin K’den daha hızlı düşürür. Bu hastalar için, oral 1.0-2.5 miligram vitamin K, 16 saat içinde INR’de ölçülebilir düşüş elde etmeyi, ikinci günde terapötik seviyeyi sağlar (43, 44). INR seviyesi >10 olan asemptomatik hastada da oral 2 miligram vitamin K etkilidir, fakat INR’de düşüş daha

uzun sürer (47). Bununla beraber düşük doz oral vitamin K terapötik antikoagülasyon gerektiren hastalar için küçük de olsa risk taşır, acil hekimine stabil hastalarda antikoagülasyonu tersine çevirmek için vitamin K kullanmadan önce uygun uzmana danışılması önerilmektedir.

İV vitamin K nadir fakat ciddi, doz bağımlı olmayan anafilaksi riski taşır ve terapötik aşırı antikoagülasyonun rutin tersine çevrilmesinde kullanılmamalıdır. Devamlı antikoagülasyon gerektiren hastalar için İV uygulama ayrıca, oral ve subkütan kullanım ile ilişkilendirilmemiş aşırı düzeltme riski taşır. İV vitamin K hayatı tehdit eden kanama veya INR >20, varfarin (intihar amaçlı aşırı doz) veya rodentisit (örn.;brodifacoum) alımı ile zehirlenmiş semptomatik hastalar ile sınırlandırılmalıdır. Genellikle, bu hastalar uzun dönem terapötik antikoagülasyon gerektirmez ve tersine çevirme tekrarlayan tromboz riski taşımaz. Bu “süpervarfarin” rodentisitler ile zehirlenmiş hastalar, bu ajanların uzun yarı ömürleri nedeni ile birkaç ay boyunca günlük 100 mg gibi yüksek doz vitamin K tedavisine ihtiyaç duyabilirler.

Terapötik aşırı antikoagülasyonu ters çevirmenin en hızlı yolu, TDP, konsantre protrombin kompleksi veya rFVIIa kullanılarak yapılan koagülasyon faktör infüzyonudur (47,46). INR değerleri ile pıhtılaşma faktör aktivitesi arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır: 1.7-1.8 arasındaki INR normal pıhtılaşma faktör aktivitesinin yaklaşık %30’una karşılık gelir (46). Bu seviyede normal erişkin plazma hacmi olarak 35mL/kg kullanılarak, 10-15mL/kg TDP dozunun koagülasyon faktörlerini eski haline getirmesi beklenir. Ne var ki, varfarin aşırı antikoagülasyonu tedavisi için TDP infüzyonuna INR yanıtı analiz edildiğinde bu muhtemel ilişki arasında büyük değişkenlik bulunmuş ve varfarine bağlı aşırı antikoagülasyon için TDP dozunun büyük ölçüde ampirik olduğu sonucu çıkarılmıştır (48). Bunun tersine, antikoagülasyon tedavi endikasyonu ne olursa olsun, TDP ile antikoagülasyonun tersine çevrilmesi çoğunlukla kanamayı kontrol eder ve genellikle kısa süreler için güvenlidir (46). Hayatı tehdit eden kanaması olan hastalar ve hızlı, tamamıyla tersine çevirme gerekenlerde protrombin kompleks konsantresi veya olanak dahilinde rFVIIa daha güvenilir ve tercih edilir (45, 46).



Kanama için yüksek risk : Yaş > 75, antitrombotik ilaç kullanımı, çoklu ilaç kullanımı, karaciğer veya böbrek hastalığı, alkolizm, yakın zamanda olmuş cerrahi ve travma

Şekil 4. Warfarine bağlı Kanamlarda INR yüksekliği ve Major kanamaya göre tedavi şeması

Rivaroksaban

Rivaroksaban uzun etki süresine sahip oral emilebilen direkt Faktör Xa inhibitörüdür, bu nedenle bu ajan günde bir defa uygulanır (49). 2010 itibarıyla, A.B.D.'de değil ama Kanada ve Avrupa'da kullanımı onaylanmıştır. Kalça ve diz replasman cerrahisini takip eden venöz tromboemboli profilaksisi için günde bir kez 10 miligram PO kullanılır (50).

Heparinler ve Polisakkaritler

Fraksiyone Olmayan Heparin

Fraksiyone olmayan heparin (UFH) moleküler ağırlıkları 3 ile 50 kD arasında değişen ve çoğu ticari preparatlarda ortalama moleküler ağırlığı 12-14 kD olan heterojen polisakkarid karışımlarıdır. UFH'in antikoagülasyon özelliği antitrombin'e (AT, geçmişteki adlandırılmasıyla antitrombin III) bağlanmasını gerektirir ve dolayısıyla heparinler "indirekt" pıhtılaşma önleyiciler olarak tanımlanırlar (51, 52). UFH-AT kompleksi, ekstrinsik ve ortak yollardaki birçok aktif faktörle (Xa, IXa, XIa, ve XIIa ve trombin)

etkileşime giriyor olsada, heparinin birincil pıhtılaşma önleyici özelliği trombin ve Faktör Xa'nın inhibisyonuna dayanır. Koagülasyonun heparinle inhibisyonu sakkarid zincirinin uzunluğuna bağlıdır; öyle ki, daha kısa zincir uzunluğu (<18 sakkarid birimi) göreceli olarak daha yüksek anti-Faktör Xa aktivitesine sahipken daha uzun zincir uzunlukları nispeten daha güçlü trombin(IIa) inhibisyonu etkisi gösterirler. Zincir uzunluklarındaki bu yüksek değişkenlik, UFH'nin doz-yanıt ilişkisinin öngörülemez doğasıyla muhtemelen ilişkilidir.

UFH parenteral verilmelidir ve yarı ömrü (30-150 dakika) doza ve veriliş yoluna bağlıdır. Ağırlığa dayalı İV UFH dozaj protokolleri, terapötik bir etki sağlamak ve akut tromboembolik vakalarda artan trombozu engellemek için en güvenilir yaklaşımı sunarlar (52).

UFH tahmin edilemeyen bir pıhtılaşma önleyici etki gösterir, sık izlem gerektirir, verimsiz şekilde vasküler endotele ve rastgele plazma proteinlerine bağlanır ve aslında trombosit zarındaki bir reseptör olan trombosit faktör 4 (PF4) ile etkileşime girerek trombositleri aktive eder. Trombinin heparince öngörülemeyen inhibisyonu, heparinin serum proteinlerine, makrofajlara ve endotel hücrelere kapsamlı ve spesifik olmayan şekilde bağlanması yüzünden düşen biyoyararlanıma dayandırılabilir. UFH'nin pıhtılaşma önleyici etkisi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile izlenebilir (52, 53). Bir çok amaç için, UFH için terapötik aralık, ya aPTT'nin "normal" değerinin 1.5-2.5 katı, ya da heparin düzeyinin protamin titrasyonu ile belirlenirse 0.2-0.4 ünite/mL, veya anti-Faktör Xa aktivitesi ile belirlenirse 0.3-0.7 ünite/mL olmasıdır. UFH, heparin konsantrasyonuna ve testte kullanılan tromboplastin ayırıcına bağlı olarak, PT ve INR'yi değişen miktarlarda artırabilir. Tipik olarak, UFH'nin terapötik konsantrasyonları, PT'yi genellikle 1 ile 5 saniye arasında artırır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DMAH antikoagülasyon tedavisinde önemli bir ilerlemeyi yansıtmaktadır (51, 52). UFH ve DMAH antikoagülasyon etkilerini AT'ye bağlanarak ve etkinliğini artırarak gösterirler. Bu etkileşim, heparin zincirlerinde rastgele konumlanan özel bir pentasakkarid dizisi aracılığıyla gerçekleşir.

DMAH böbrekler tarafından temizlenir ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda etken maddenin birikimine bağlı kanama komplikasyonları olabilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klirensi < 30mL/dak) uygun DMAH dozu belli değildir. Bu hastalara ya azaltılmış bir DMAH dozu (normal miktarın yaklaşık%50 'si kadar) verilmesi ya da onun yerine UFH kullanılması önerilir (52). Obez hastalarda yapılan çalışmalarda kesin bir sonuç elde edilememişse de, şu an geçerli öneri, obez hastalar için sabit ya da en fazla doz yerine kiloya dayalı DMAH dozunun uygulanmasıdır (52). Enoksaparin, dalteparin ve tinzaparin Kuzey Amerika'da en yaygın şekilde bulunabilen DMAH; DVT, PE ve AKS tedavisinde kullanılmaktadır.

Fondaparinux

Fondaparinux, AT'ye bağlanan ve onun Xa Faktörü'ne afinitesini artıran, ama trombine artırmayan sentetik bir pentasakkariddir (52). Fondaparinux subkütan enjeksiyon ile verilir ve kalça eklemi kırığı, kalça/diz ameliyatları ve abdominal ameliyatları takiben venöz tromboemboli oluşumunun önlenmesinde endikedir. Fondaparinux DVT ve PE tedavisi için de kullanılabilir.

Komplikasyonlar ve Müdahale

Fraksiyone Olmayan Heparin

UFH'ye dayalı en önemli iki komplikasyon kanama ve heparinle indüklenmiş trombositopeni'dir (HİT) (52, 54). UFH alan hastaların üçte birine kadar kanama komplikasyonları görülür ve %2-%6'sı ciddi kanama geçirir. Yakın zamandaki ameliyat veya travma, böbrek yetmezliği, alkolizm, malignite, karaciğer yetmezliği, ve Gİ kanama gibi eşlik eden koşullar ya da varfarin, fibrinolitikler, steroidler veya antitrombosit ilaçların eş zamanlı kullanılması ile ciddi kanama için artmış risk %20'ye kadar çıkar. UFH ile tedavi edilmekte olan hastalardaki kanama, aPTT seviyesine değil, durumun klinik ciddiyetine göre idare edilmelidir (52, 41). Heparine dayalı kanama her zaman supratherapötik bir aPTT ile ilişkilenebilir; bu yüzden UFH tedavisi sırasında kanama meydana gelirse, UFH verilmesi hemen durdurulmalıdır. UFH'nin yarı ömrü doza bağlı olsa da (30-150 dakika), pıhtılaşma önleyici etkisi 3 saat kadar sürebilir. Böylece, ciddiyeti nispeten düşük durumlarda gözlem uygun görülebilir ve seri aPTT kullanılarak tedaviye ne zaman yeniden başlanacağı belirlenebilir. Her ne kadar protamin UFH'nin pıhtılaşma önleyici etkisini tersine çevirebilirse de (1 mg İV protamin, son 3 saat içinde verilmiş olan 100 ünite UFH'yi etkisiz kılar), protaminin olumsuz etkileri önemlidir. Protamin 1-3 dakika içerisinde yavaşça İV verilmelidir ve miktarı 10 dakikalık bir süre için 50 miligramı geçmemelidir. Ancak, protaminin yarı ömrü kısa olduğu için (7 dakika), ikinci bir müdahaleyi gerektiren bir heparin ribaundu oluşabilir. Subkütan verilmiş heparinin etkisinin tersine çevrilmesi, mükerrer veya uzun süreli protamin verilmesini gerektirebilir. Alerjik reaksiyonlar mümkündür ve protamin verilen hastaların yaklaşık %0.2'sinde anafilaksi gelişir, önemli ölüm oranına sahiptir. Bu nedenle, protamin ciddi kanama komplikasyonları için saklanmalıdır.

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

Genel olarak, DMAH preparatları UFH'ye göre daha az kanamaya neden olur. DMAH'nin bildirilmiş diğer yan etkilere lokal cilt reaksiyonu, kaşıntı ve nadiren olan cilt nekrozu dahildir. Protamin, DMAH'nin trombin inhibisyonunu etkisiz kılarken, Faktör Xa inhibisyonuna etki etmez. Dolayısıyla, protamin DMAH'nin pıhtılaşma önleyici etkisini tamamen tersine çevirmeyecektir.

Hirudinler

Klinik Farmakoloji

Hirudinler ve hirudin analogları direkt trombin inhibitörleridir, heparine göre bir takım potansiyel avantajları vardır (52). Heparinin aksine direkt trombin inhibitörlerinin, diğer koagülasyon yollarını

veya fibrinolitik enzimleri inhibe etmeden, etkinlik için kofaktör olarak AT gerektirmeden ve PF4 veya plazma proteinleri ile etkileşmeden hem dolaşan ve hem de pıhtıya bağlı trombinin inhibe etme kapasitesi vardır. Bu nedenle, direkt trombin inhibitörlerinin UFH göre daha tahmin edilebilir antikoagülan etkileri vardır.

Komplikasyonlar Ve Yönetimi

Direkt trombin inhibitörlerinin birincil olumsuz etkisi kanamadır ve çoğunlukla kanama olayları girişimsel alanlardadır. Hirudin ve analoglarının yarı ömürlerinin nispeten kısa (< 2 saat) olması ve halen antidotunun mevcut olmaması nedeni ile, kanama yönetimi sadece İV infüzyonu kesmeyi ve beklemeyi, kanama inatçı ise TDP kullanılarak koagülasyon faktör replasmanı ile hastayı desteklenmeyi gerektirebilir.

Antitrombosit Ajanlar

Aspirin

Klinik Farmakoloji

Aspirin trombosit içinde araşidonik asiti tromboksan A2 'ye dönüşümünü katalizleyen enzim olan siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak bloke eder ve kan damarı duvarında prostasiklin sentezini uyarır (55). Aspirinin iskemik arteriyel yataklardaki net etkisi güçlü vazokonstriktör ve trombosit agregan ajanı olan tromboksan A2 ile vazodilatör ve trombosit agregan inhibitörü olan prostasiklin arasındaki dengeye bağlıdır. Aspirinin antitrombotik etkisi 30 miligram gibi düşük dozlarda bile görülebilir, fakat daha hızlı antitrombosit etki için, orta veya daha yüksek başlangıç dozları önerilir. Aspirin üst GI yoldan (enterik kaplı formül tüketilmediği takdirde) hızla absorbe edilir, 15-20 dakikada en üst kan konsantrasyonuna ulaşır ve 3-4 saatlik yarı ömrü ile dolaşır. Ancak, siklooksijenaz inaktivasyonu geri dönüşümsüzdür ve trombositlerin yaşam süresi ile sonlanır.

Komplikasyonlar Ve Yönetimi

Aspirin tedavisinin en sık yan etkisi üst GI irritasyonudur, hayatı tehdit eden GI kanama nadirdir (56). Antitrombotik tedavinin belki de en katastrofik komplikasyonu olan intrakranial kanama, tek başına aspirin tedavisi ile nadirdir (57, 58). Bazı hastalar aspirine belirgin duyarlıdır, şöyle ki düşük dozlarda bile belirgin bir şekilde uzamış kanama zamanı ve özellikle cerrahi veya travma ile ilişkili ciddi klinik kanama riskine neden olur. Üremi veya etanol ve aspirin kombinasyonu hastaların aspirin nedeniyle kanamasının başlaması için özellikle hassas olduğu iki durumdur.

Klopidogrel ve Tiklodipin

Klinik Farmakoloji

Klopidogrel ve tiklodipin adenosin difosfat (ADP) tarafından indüklenen trombosit aktivasyonunu seçici olarak inhibe eder (56). Bu ajanlara aynı zamanda "membran deforme edici" ajanlar olarak adlandırılır çünkü ADP reseptörünün geri dönüşümsüz inhibe edilmesi ile, fibrinojen reseptörü içeren trombosit membranının bitişik bölgesi deforme olur ve fibrinojen reseptörünü etkisiz hale getirir.

Klopidogrel Gİ sistemden hızla emilir ve geniş ölçüde metabolize olur. 600 miligram oral dozun tam antitrombosit etkisi 2 saatte sonuçlanır ve etki 48 saat kadar devam eder. Tiklodipin, nötropeni ve trombotik trombositopenik purpura gibi hematolojik problemler için önemli bir risk ile ilişkilidir.

Komplikasyonlar Ve Yönetimi

ADP reseptör antagonisti tedavisi alan hastalarda kontrolsüz kanama destekleyici tedavi ve trombosit transfüzyonu ile tedavi edilmelidir.

Silostazol

Silostazol trombosit agregasyonunu inhibe eden selektif bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve aynı zamanda direkt bir arteriyel vazodilatördür (56). Bu ilaç periferik arter hastalığına bağlı klodikasyon belirtilerinin yönetimi için kullanılır (59). Genel olumsuz yan etkiler başağrısı, ishal ve çarpıntı olarak sayılabilir.

Dipiradamol

Dipiradamol hem vazodilatör hem de antitrombosit ajandır (56). Trombosit metabolizması üzerine olan çok sayıda ve yarışan etkilerine bağlı olarak spesifik antitrombosit etkileri halen tartışmalıdır. Şu andaki tavsiyeler, inme ya da geçici iskemik atağın ikincil önlenmesi için aspirin ile kombine edilerek dipiradamol kullanımına dikkat çekmektedir (60). Genel yan etkiler başağrısı, başdönmesi, ateş basması ve karın ağrısını içerir.

Araştırılan Antitrombosit Ajanlar

Absiksimab, Eptifibatid Ve Tirofiban

Klinik Farmakoloji

Trombosit agregasyonu sırasında, fibrinojen glikoprotein trombosit yüzey Iİb-IIIa (GP Iİb/IIIa)reseptörüne bağlanır. Böylece, fibrinojen takılı GPIIb/IIIa reseptörleri ile birbirine bağlanan komşu trombositler, trombosit agregasyonu için son ortak yolu temsil eder. Kararsız anjina, NSTEMI ve PCI'a giden yüksek riskli AKS hastalarının tedavisi için şu anda üç parenteral GPIIb/IIIa reseptör iinhibitörü mevcuttur; absiksimab(monoklonal bir antikor), eptifibatid (siklik bir heptapeptid) ve tirofiban(bir peptid olmayan) (52). Bu ajanların tümü bir İV başlangıç yükleme dozunu (Absiksimab ve eptifibatid için bolus ve tirofiban için 30 dakika infüzyon) takiben sürekli İV infüzyon şeklinde uygulanır.

Komplikasyonlar Ve Yönetimi

GP Iİb/IIIa inhibitörleri alan hastalarda kanama komplikasyonları için artmış risk vardır (genellikle kateterizasyon veya koroner arter bypass cerrahisi ile ilgili) fakat artmış intrakraniyal kanama riski yoktur. GP Iİb/IIIa inhibitörleri tedavisi altındaki hastalarda majör kanamanın tedavisi, eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılmasını ve ihtiyaç olursa pıhtılaşma faktörlerinin yerine konulmasını gerektirir.

Fibrinolitikler

Mekanizmaları farklı olsa da, her bir fibrinolitik ajan en sonunda plazminojeni plazmine dönüştürür, daha sonra enzimatik olarak trombusun dışındaki fibrin bileşenini kırar (61). Şu anda onaylanmış fibrinolitik ajanlar streptokinaz, anistreplaz, alteplaz, reteplaz ve tenekteplazı içerir (62, 63).

Streptokinaz ve Anistreplaz(Birinci Kuşak)

Stereptokinaz, B-hemolitik streptokoklardan türetilmiştir, dolaşımdaki plazminojene bağlanır ve aktive eder, plazmine dönüştürür, bu da fibrine saldırarak trombus dağılmasına neden olur. Dolaşımdaki fibrinogen ayrıca plazminle indüklenen lizise uğrar, bir "sistemik fibrinolitik" durumu oluşturur. Stereptokinaz, yavaş infüzyon(genellikle 60 dakika içinde 1.0 ile 1.5 milyon ünite İV) şeklinde uygulanır ve serum yarı ömrü yaklaşık 23 dakikadır, ancak hastaların çoğunda, fibrinolitik etki 24 saate kadar devam eder. Uzamış sistemik fibrinolitik durum ve artmış kanama riski nedeniyle streptokinaz ile tedavi sonrasında heparin ile antikoagülasyon genellikle ertelenir (61). Anistreplaz, modifiye edilmiş bir aktif plazminojen-streptokinaz kompleksidir, streptokinaza benzer bir etkiye sahiptir, fakat belli başlı avantajı yavaş bir bolus(genellikle 5 dakikanın üzerinde 30 ünite İV) olarak uygulanabilmesidir ve yaklaşık 90 dakika serum yarı ömrü vardır.

Streptokinaz ve anistreplazın her ikisi de antijeniktir ve streptokinaz ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 6 'sında alerjik reaksiyon meydana gelir. Streptokinaza karşı antikorlar tedaviden yaklaşık 5 gün sonra gelişir ve 6 ay boyunca kalır; bu aralıkta streptokinaz veya anistreplaz ile yeniden tedavi önerilmez. Ek olarak, streptokinaz veya anistreplaz streptokok enfeksiyonu sonrası 12 ay içinde uygulanmamalıdır.

Alteplaz veya Doku Plazminojen Aktivatörü (İkinci Kuşak)

Alteplaz veya doku plazminojen aktivatörü, vasküler endotelial hücrelerinde bulunan doğal bir enzimdir, plazminojeni doğrudan aktif plazmine dönüştüren özel peptid bağı koparır. Alteplazın fibrin için bağlanacak alanları vardır, trombus içinde aktivite için spesifiteyi ve daha az sistemik fibrinolitik ortaya çıkartır. Alteplazın serum yarı ömrü < 5 dakikadır ve streptokinazdan daha kısa fibrinolitik durum oluşturur. Heparin genellikle alteplaz infüzyonunun tamamlanmasından kısa bir süre sonra uygulanır (61, 63). Streptokinaz ve anistreplazın aksine alteplaz antijenik değildir. Endikasyona bağlı olarak, alteplaz ağırlığa dayalı bir doz olarak 60 ile 90 dakika içinde İV infüzyon yolu ile verilir.

Reteplaz ve Tenekteplaz (Üçüncü Kuşak)

Reteplaz ve tenekteplazın her ikisi de, etkinliği ve güvenliği geliştirmek amacı ile esas alteplaz molekülünün değişikliklerinden türetilmiştir. Reteplaz yabani tip alteplaz molekülünün fibronektin parmak(yüksek afiniteli fibrin bağlama), epidermal büyüme faktörü ve kringle-1 (reseptör bağlayıcı) bölgeleri silinmiş olan bir delesyon mutantıdır. Bu değişiklikler, reteplazın yarı ömrünü, alteplazdan yaklaşık dört kat daha uzun olan, 18 dakikaya uzatmıştır, alteplazın infüzyon şeklinde uygulanmasının aksine reteplazın bolus verilmesine olanak sağlar (61, 63).

Tenekteplaz, daha uzun yarı ömrü, yüksek düzeyde fibrin özgülüğü ve uzun etki süresi olan bir ürün üretme niyeti ile alteplaz molekülünün dört farklı bölgesinde bulunan aminoasitlerin değiştirilmesi ile oluşturulmuştur. Tenekteplazın uzun yarılanma ömrü (yaklaşık 20 dakika) 5 ile 10 saniyede tek ağırlık dozunda bolus uygulamaya izin verir.

VII. GEREC ve YÖNTEM

VII. A. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması çalışmasıdır.

VII. B. Araştırmanın protokolü

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisinde yapıldı.

Veriler, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başkekimliğinden izin alınarak, Hastane bilgi sistemi aracılığıyla, INR kod numarası ve istenen tarih aralığı belirtilerek, INR bakılan hastalar, protokol no'ları ve INR değerleri tarafımıza gönderilmesi istendi .

01.08.2010 – 31.07.2011 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisine başvuran ve INR bakılan tüm 18 yaş üstü erişkin hastalar geriye dönük olarak tarandı. INR < 2 olanlar, tedavi dışı maruziyetlere bağlı (süper varfarin vb alımları) ve varfarin dışı INR ≥ 2 yüksekliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tedavi amaçlı Varfarin kullananlar ve INR ≥ 2 olanlar çalışmaya alındı ve INR değerlerine göre gruplandı (**Şekil 5**). Bu gruplar içinden major kanama olanlar ve olmayanlar olarak alt gruba ayrıldı. Her bir alt grupta istatistiksel karşılaştırma ve analiz yapıldı.

VII. C. Verilerin Kaydı

Çalışma formuna hastaya ait

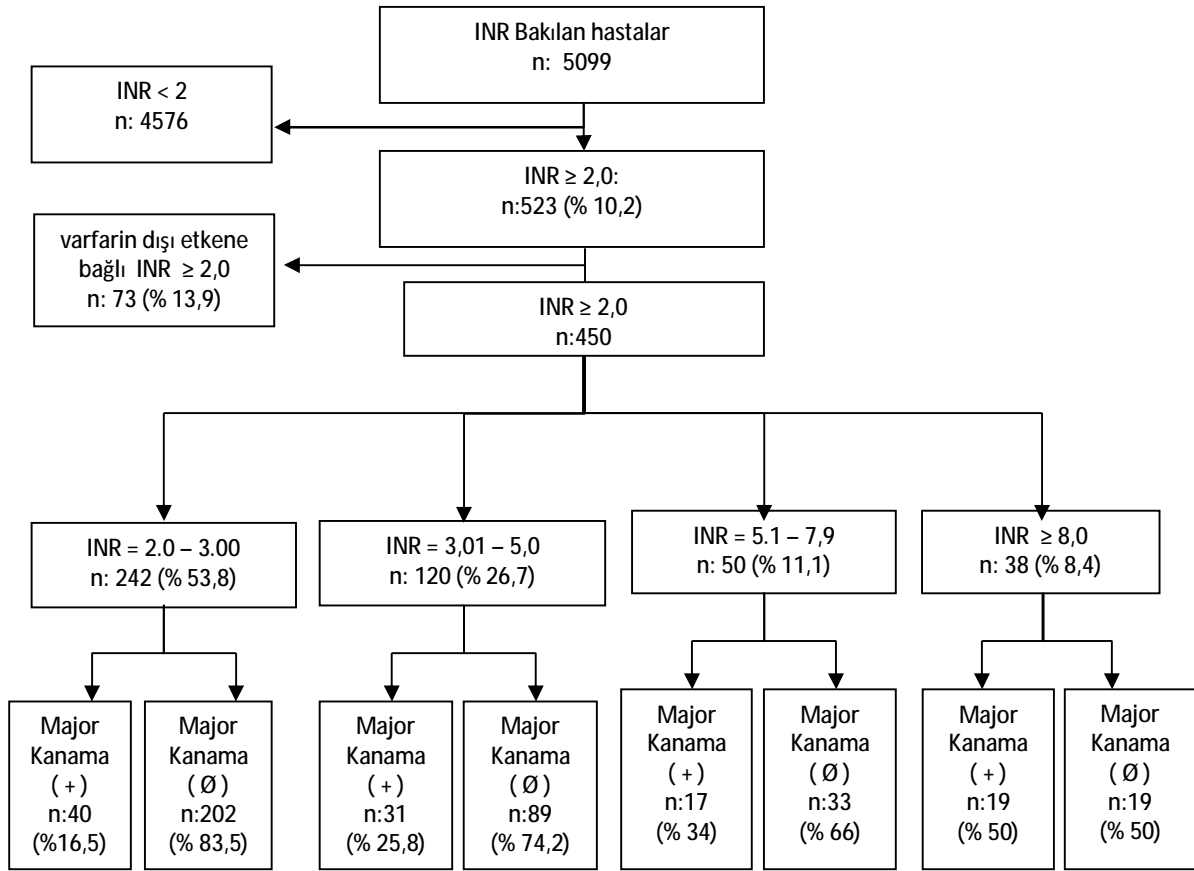
- i) Demografik veriler (adı, soyadı, dosya no, protokol no, yaşı, cinsiyeti),
- ii) Klinik bilgileri (antikoagülasyon endikasyonu, ilk INR Sonucu, ilk düzelen INR sonucu, fark: (unit), ilk INR saati, ilk düzelen INR saati ve süresi, major kanama varlığı ve gerekçesi; (ör. kafa içi, göğüs içi, GİS, üriner sistem, burun, farinks, yumuşak doku, diğer travma),
- iii) Tanısal testler (Biyokimyasal testler, Radyolojik Testler,),
- iv) Tedavi yaklaşımları (IV Sıvı, (ör. kristaloid, kolloid), Kan Ürünleri, (ör. TDP, ES/Tam kan), Vit K uygulaması (ör. Oral ya da intravenöz), cerrahi müdahale),
- v) Sonlanım (Taburcu, AS içi ölüm, Kliniğe yatış; Yoğun bakım yatış, Sevk, Kliniği izinsiz terk, 30 günlük yaşam, DEUHAS ta kalış süresi). (**Ek-1**)

VII. D. İstatistiksel Analiz

Veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0” programında kaydedildi. Grup içi karşılaştırmada Student t testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (paired t-test) ve bağımsız örnekleme testi (independent samples), ölçümlerin birbiriyle uyumunda Pearson Korelasyon Testi, ölçümle belirlenen parametrik koşullara uyuyorsa t analizleri, sayımla belirlenen verilerde ise ki-kare analizleri yapıldı. Gerekli verilerde Ortalama \pm Standart Sapma eklenerek gösterildi. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisine çalışmanın yapıldığı 01.08 2010 - 31.07.2011 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede toplam 85,835 başvuru oldu. Bu hastalardan 5.099'unda INR düzeyi istemi yapıldı. INR düzeyi törepatik düzeyin (< 2) altında olan 4,576 hasta çalışmadan çıkarıldıktan sonra geriye kalan 523 hasta da varfarin kullanımı araştırıldı. Bu hastaların içinden de 73 hastada varfarin dışı nedenler ile INR yüksekliği olduğu bulundu. Çalışmaya dahil edilen ve varfarine bağlı INR yüksekliği saptanan hasta sayısı toplam 450 oldu. Bu hastalar INR düzey aralıklarına göre 4 grupta incelendi (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışma Akış Şeması

Demografik verilerine bakıldığında; 251 hasta kadın (%55), yaş ortalaması kadınlarda 69 yaş ($\pm 13,1$) ve erkeklerde 67 yaş ($\pm 12,9$) bulundu. Yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p = 0.190$, CI [-0.81 – 4.06]) (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyet ve Yaş Karşılaştırması

Cinsiyet	n	Ortalama (yıl)	Standart Sapma ±	p	Güvenlik Aralığı [CI]
Kadın	251	69,29	±13,16	0.190	[-0,81 - 4,06]
Erkek	199	67,66	± 12,94		

Bu hastalar INR düzeylerine göre 4 ana gruba ayrıldı ve bu gruplardaki major kanama varlığı ya da yokluğu incelendi (**Tablo 6**). Major kanama varlığı ile INR düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ve INR düzeyi yükseldikçe major kanama görülme olasılığının arttığı bulundu ($p = 0.000$).

Tablo 6. INR düzeyi ve Major kanama ilişkisi

INR_Grup	MAJOR KANAMA n (Satır %)		TOPLAM
	VAR	YOK	n (Satır %)
1 INR 2.00 – 3.00 Sütun %	40 (% 16,5) % 37,4	202 (% 83,5) % 58,9	242 % 53,8
2 INR 3.01 – 5.00 Sütun %	31 (% 25,8) % 29	89 (% 74,2) % 25,9	120 % 26,7
3 INR 5.01 – 7.99 Sütun %	17 (% 34) % 15,9	33 (% 66) % 9,6	50 % 11,1
4 INR ≥ 8.0 Sütun %	19 (% 50) % 17,8	19 (% 50) % 5,5	38 % 8,4
TOPLAM	107 (% 23,8)	343 (% 76,2)	450
P = 0.000			

Acil Serviste 62 hastanın kontrol INR sonucuna ulaşıldı. Bu hastalar acil serviste ölçülen ilk INR düzeyine göre gruplanarak kontrol INR ortalamaları ile karşılaştırılarak incelendiğinde her INR grubunda da anlamlı derecede düşüş sağlandığı bulundu ($p = 0.000$) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Acil Servisteki İlk INR düzeyi ile Kontrol INR düzeyi arasındaki ilişki

INR_Grup		INR_ilk	INR_kontrol
1 INR 2.00 – 3.00	Ortalama	2,39	1,99
	n	242	5
	Standart Sapma ±	0,27	0,39
2 INR 3.01 – 5.00	Ortalama	3,70	2,29
	n	120	16
	Standart Sapma ±	0,54	0,68
3 INR 5.01 – 7.99	Ortalama	6,06	2,56
	n	50	13
	Standart Sapma ±	0,79	1,36
4 INR ≥ 8.0	Ortalama	8,46	2,55
	n	38	28
	Standart Sapma ±	0,80	1,37
TOPLAM	Ortalama	3,66	2,44
	n	450	62
	Standart Sapma ±	1,92	1,16

P = 0.000

Acil Serviste kontrol INR sonuçlarına bakılan 60 hastanın kontrol INR lerine bakılma süreleri ile INR düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Bu hastaların ilk INR düzeyleri ile aradan geçen süre saat cinsinden karşılaştırıldığında her INR grubunda da anlamlı bir fark olmadığı bulundu (p = 0.403) (Tablo 8).

Tablo 8. INR düzeyleri ile Kontrol INR düzeyi görme süreleri ile ilişkisi

	INR_Grup	Ortalama (saat)	n (%)	Standart Sapma ±	Varyans
1	INR 2.00 – 3.00	9,40	5 (% 8,3)	± 4,45	19,80
2	INR 3.01 – 5.00	7,79	14 (% 23,3)	± 5,38	28,95
3	INR 5.01 – 7.99	10,15	13 (% 21,6)	± 8,19	67,14
4	INR ≥ 8.0	6,86	28 (% 46,6)	± 5,29	27,97
	TOPLAM	8,00	60	± 6,00	36,00

P = 0.403

Acil Serviste kontrol INR sonuçlarına bakılabilen 60 hastanın Major Kanaması olup olmamasının kontrol INR sürelerine etki edip etmediği incelendi. Bu hastaların Major Kanama varlığı ile aradan geçen süre saat cinsinden karşılaştırıldığında Major Kanaması olanlarda INR düzeyinden bağımsız olarak anlamlı derecede kontrol INR bakılma süresinin daha erken bakıldığı bulundu (p = 0.022) (Tablo 9).

Tablo 9. Major Kanama varlığı ile Kontrol INR süreleri arasındaki ilişki

Major Kanama	n (%)	Ortalama (saat)	Standart Sapma	Ort. Std Hata
VAR	39 (% 65)	6,90	± 4,54	,728
YOK	21 (% 35)	10,05	± 7,75	1,69
P = 0.022				

INR si yüksek hastalarda Major Kanama nedenleri incelendi. INR düzeyinden bağımsız olarak Major kanama varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p = 0.17) (**Tablo 10**).

Yine INR düzeyinden bağımsız olarak Major kanama varlığı ile ortalama yaş arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldı. INR düzeyinden bağımsız olarak Major kanama olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. (p = 0.123) (**Tablo 112**).

Major kanama varlığı ile cinsiyetler arasında yaş ortalamalarının ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı. (p = 0.123) (**Tablo 12**).

Tablo 10. Major Kanama varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki

Major Kanama	Cinsiyet		Total n (Satır %)
	Kadın	Erkek	
VAR	49 (% 45,8)	58 (% 54,2)	107
Sütun %	% 19,5	% 29,1	% 23,8
YOK	202 (%58,9)	141 (% 41,1)	343
Sütun %	% 80,5	% 70,9	% 76,2
TOPLAM	251 (% 55,8)	199 (% 44,2)	450
P = 0.17 (Pearson ki-kare)			

Tablo 11. Major Kanama varlığı ile yaş arasındaki ilişki

Major Kanama	n	Yaş Ortalama	Standart Sapma ±	Güvenlik Aralığı [CI]
VAR	107 (% 24)	66,87	14,90	-5,07 - 0,60
YOK	343 (% 76)	69,10	12,42	
TOPLAM	450			
P = 0.123 (Pearson ki-kare)				

Tablo 12. Major kanama varlığı ile cinsiyetler arasında yaş ortalamalarının ilişkisi

Major Kanama	Cinsiyet	Ortalama (yaş)	n	Standart Sapma ±
VAR	Kadın	67,80	49	± 15,82
	Erkek	66,09	58	± 14,16
YOK	Kadın	69,65	202	± 12,45
	Erkek	68,31	141	± 12,39
TOPLAM			450	± 13,07
P = 0.123 (ANOVA)				

Çalışma grubunda varfarin kullanımına neden olan hastalıklar incelendi. Atriyal Fibrilasyon nedeniyle kumadinize edilen 196 hasta (%43) bu çalışmada en yüksek grubu oluştururken, Mekanik Kalp Kapağı olan 135 hasta (%30) ikinci sırada yer aldı. Varfarin kullanımı nedeni ile INR düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. ($p = 0.003$) (**Tablo 13**).

Varfarin kullanan hastalarda kullanım endikasyonu ile Major Kanama varlığı arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Major kanamanın en sık Atriyal Fibrilasyonu (40 hasta, %20) ve Mekanik Kapak Hastalığı olan hastalarda (33 hasta, %24) olduğu bulundu. Varfarin kullanım endikasyonu ile Major Kanama arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi. ($p = 0.146$) (**Tablo 14**).

Tablo 13. Varfarin kullanım endikasyonuna göre INR düzeyleri

	1 INR 2.00 – 3.00 n (Satır %)	2 INR 3.01– 5.00 n (Satır %)	3 INR 5.01– 7.99 n (Satır %)	4 INR ≥ 8.0 n (Satır %)	TOPLAM
Varfarin kullanım endikasyonu					
Atrial Fibrilasyon	109 (% 55,6)	51 (% 26,0)	17 (% 8,7)	19 (% 9,7)	196
Sütun %	% 45	% 42,5	% 34,7	% 50	% 43,7
Mekanik Kalp Kapağı	67 (% 49,6)	47 (% 34,8)	12 (% 8,9)	9 (% 6,7)	135
Sütun %	% 27,7	% 39,2	% 24,5	% 23,7	% 30,1
Pulmoner Emboli	22 (% 64,7)	3 (% 8,8)	6 (% 17,6)	3 (% 8,8)	34
Sütun %	% 9,1	% 2,5	% 12,2	% 7,9	% 7,6
Derin Ven Trombozu	10 (% 45,5)	6 (% 27,3)	3 (% 13,6)	3 (% 13,6)	22
Sütun %	% 4,1	% 5,0	% 6,1	% 7,9	% 4,9
Miyokart Enfarktüsü	15 (% 75)	3 (% 15)	2 (% 10)	0	20
Sütun %	% 6,2	% 2,5	% 4,1	% 0	% 4,5
Per. Damar Has.	3 (% 23,1)	7 (% 53,8)	3 (% 23,1)	0	13
Sütun %	% 1,2	% 5,8	% 6,1	% 0	% 2,9
Kardiyomiyopati	3 (% 75)	0	1 (% 25)	0	4
Sütun %	% 1,2	% 0	% 2	% 0	% 0,9
Diğer Kapak Hastalıkları	0	0	2 (% 100)	0	2
Sütun %	% 0	% 0	% 4,1	% 0	% 0,4
Anti Fosfolipid Sendrom	2 (% 100)	0	0	0	2
Sütun %	% 0,8	% 0	% 0	% 0	% 0,4
Bilinmiyor	11 (% 52,4)	3 (% 14,3)	3 (% 14,3)	4 (% 19,0)	21
Sütun %	% 4,5	% 2,5	% 6,1	% 10,5	% 4,7
TOPLAM	242 (% 53,9)	120 (% 26,7)	49 (% 10,9)	38 (% 8,5)	449*
Sütun %	% 100	% 100	% 100	% 100	(% 100)
* 1 hastada etiyoloji bulunamadı					
P = 0.003 (Pearson ki-kare)					

Tablo 14. Varfarin kullanım endikasyonuna göre Major Kanama oranları

Varfarin kullanım endikasyonu	Major Kanama		TOPLAM
	VAR	YOK	
Atrial Fibrilasyon Sütun %	40 (% 20,4) % 37,4	156 (% 79,6) % 45,6	196 % 43,7
Mekanik Kalp Kapağı Sütun %	33 (% 24,4) % 30,8	102 (% 75,6) % 29,8	135 % 30,1
Pulmoner Emboli Sütun %	10 (% 29,4) % 9,3	24 (% 70,6) % 7,0	34 % 7,6
Derin Ven Trombozu Sütun %	4 (% 18,2) % 3,7	18 (% 81,8) % 5,3	22 % 4,9
Miyokart Enfarktüsü Sütun %	5 (% 25) % 4,7	15 (% 75) % 4,4	20 % 4,5
Per. Damar Has. Sütun %	4 (% 30,8) % 3,7	9 (% 69,2) % 2,6	13 % 2,9
Kardiyomiyopati Sütun %	0 % 0	4 (% 100) % 1,2	4 % 0,9
Diğer Kapak Hastalıkları Sütun %	2 (% 100) % 1,9	0 % 0	2 % 0,4
Anti Fosfolipid Sendrom Sütun %	1 (% 50) % 0,9	1 (% 50) % 0,3	2 % 0,4
Bilinmiyor Sütun %	% 8 38,1 % 7,5	13 (% 61,9) % 3,8	21 % 4,7
TOPLAM Sütun %	107 (% 23,8) % 100	342 (% 76,2) % 100	449* (% 100) % 100
* 1 hastada etioloji bulunamadı			
P = 0.146 (Pearson ki-kare)			

Hastaların INR düzeyleri ile acil serviste tedavi alıp almama durumları incelendiğinde Acil Serviste INR yüksekliği saptanan hastaların 135 ine (%30) herhangi bir tedavi verildiği bulundu. INR düzeyi yüksek olan hastaların tedavi alma oranları daha fazla bulundu. (p = 0.000) (**Tablo 15**). INR si 8'in üstünde olan üç hastanın (%1) tedavi almadığı ve INR si 2- 3 arasında olan 36 hastanın (%26) ise tedavi aldığı bulundu.

Acil serviste INR yüksekliği saptanan hastalara verilen tedaviler üç grupta toplandı.

1. Sıvı tedavisi (Kristaloid yada kolloid)
2. Vitamin K tedavisi (oral yada IV)
3. Kan Ürünleri tedavisi (Taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu vb)

Tablo 15. Hastaların INR düzeylerine göre aldıkları tedaviler

Tedavi	1	2	3	4	TOPLAM
	INR 2.00 – 3.00 n (Satır %)	INR 3.01– 5.00 n (Satır %)	INR 5.01– 7.99 n (Satır %)	INR ≥ 8.0 n (Satır %)	
VAR Sütun %	36 (% 26,1) % 14,5	40 (% 29,9) % 33,3	24 (% 17,9) % 48,0	35 (% 26,1) % 92,1	135 % 29,8
YOK Sütun %	206 (% 65,4) % 85,5	80 (% 25,4) % 66,7	26 (% 8,3) % 52,0	3 (% 1) % 7,9	315 % 70,2
TOPLAM Sütun %	242 (% 53,7) % 100	120 (% 26,7) % 100	50 (% 11,1) % 100	38 (% 8,5) % 100	450 (% 100) % 100

P = 0.000 (Pearson ki-kare)

Acil serviste toplam 95 hastaya (%70,4) İV sıvı tedavisi verildiği bulundu. En fazla tedavi alan grubun en düşük INR değerine sahip olan grup olduğu bulundu. Özellikle INR değeri düşük kişilerde İV sıvı tedavisinin daha fazla tercih edildiği, INR değeri arttıkça İV sıvı tedavi oranının azaldığı bulundu. (p = 0.000) (Tablo 16).

Tablo 16. INR düzeyleri ile IV Sıvı tedavi grubu arasındaki ilişki

INR Grup	IV_SIVI n (Satır %)		TOPLAM
	VAR	YOK	
1 INR 2.00 – 3.00 Sütun %	34 (% 94,4) % 35,8	2 (% 5,6) % 5,0	36 % 26,7
2 INR 3.01 – 5.00 Sütun %	32 (% 80,0) % 33,7	8 (% 20,0) % 20,0	40 % 29,6
3 INR 5.01 – 7.99 Sütun %	12 (% 50) % 12,6	12 (% 50) % 30,0	24 % 17,8
4 INR ≥ 8.0 Sütun %	17 (% 48,6) % 17,9	18 (% 51,4) % 45,0	35 % 25,9
TOPLAM Sütun %	95 (% 70,4) % 100	40 (% 29,6) % 100	135 % 100

Acil Serviste toplam 24 hastaya (%18) Vitamin K tedavisi verildiği bulundu. INR değeri 5 – 8 arasında olan grubun en fazla Vitamin K tedavisi aldığı bulundu. (p = 0.081) (Tablo 17).

Tablo 17. INR düzeyleri ile Vitamin K tedavi grubu arasındaki ilişki

INR Grup	Vitamin K n (Satır %)		TOPLAM
	VAR	YOK	
1 INR 2.00 – 3.00 Sütun %	4 (% 11,1) % 16,7	32 (% 88,9) % 29,1	36 26,9%
2 INR 3.01 – 5.00 Sütun %	4 (% 10,0) % 16,7	36 (% 90,0) % 32,7	40 % 29,9
3 INR 5.01 – 7.99 Sütun %	7 (% 30,4) % 29,2	17 (% 69,6) % 14,5	24 % 17,2
4 INR ≥ 8.0 Sütun %	9 (% 25,7) % 37,5	26 (% 74,3) % 23,6	35 % 26,1
TOPLAM Sütun %	24 (% 17,9) % 100	111 (% 82,1) % 100	135 % 100

Acil serviste toplam 78 hastaya (%58) Kan Ürünleri tedavisi verildiği bulundu. En fazla tedavi alan grubun en yüksek INR değerine sahip olan grup olduğu bulundu. (p = 0.000) (**Tablo 18**). Özellikle INR değeri yüksek kişilerde Kan Ürünleri tedavisinin daha fazla tercih edildiği, ancak düşük INR değerlerinde bile 8 hastaya (%22) Kan Ürünleri tedavisi verildiği bulundu.

Tablo 18. INR düzeyleri ile Kan Ürünleri tedavi grubu arasındaki ilişki

INR Grup	Kan Ürünleri n (Satır %)		TOPLAM
	VAR	YOK	
1 INR 2.00 – 3.00 Sütun %	8 (% 22,2) % 10,3	28 (% 77,8) % 49,1	36 % 26,7
2 INR 3.01 – 5.00 Sütun %	24 (% 60) % 30,8	16 (% 40) % 28,1	40 % 29,6
3 INR 5.01 – 7.99 Sütun %	14 (% 58,3) % 17,9	10 (% 41,7) % 17,5	24 % 17,8
4 INR ≥ 8.0 Sütun %	32 (% 91,4) % 41,0	3 (% 8,6) % 5,3	35 % 25,9
TOPLAM Sütun %	78 (% 57,8) % 100	57 (% 42,2) % 100	135 % 100

Çalışmamızda toplam 22 hastaya cerrahi müdahale yapıldığı bulundu. Cerrahi müdahale yapılan hastalar INR düzeyleri ve major kanama özelliklerine göre karşılaştırıldı. INR düzeyleri 2-3, 3 -5 ve 8'in üstündeki gruplarda major kanama ile cerrahi müdahale yapılma oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, INR düzeyi 5-8 arasında olan kişilerde major kanama ve cerrahi müdahale yapılma oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (**Tablo 19**).

Tablo 19. Cerrahi müdahale yapılan hastalarda INR düzeyleri ve Major Kanama karşılaştırması

INR Düzeyleri		Major Kanama	Cerrahi Müdahale		TOPLAM	P (Pearson ki-kare)
			VAR	YOK		
1	INR 2.00 – 3.00	VAR Sütun % YOK Sütun % TOPLAM	3 (% 7,5) % 60 2 (% 1) % 40,0 5 (% 2,1)	37 (% 92,5) % 15,6 200 (% 99) % 84,4 237 (% 97,9)	40 % 16,5 202 % 83,5 242	0.03
2	INR 3.01 – 5.00	VAR Sütun % YOK Sütun % TOPLAM	9 (% 29) % 100 0 % 0,0 9 (% 7,5)	22 (% 71) % 19,8 89 (% 100) % 80,2 111 (% 92,5)	31 % 25,8 89 % 74,2 120	0.00
3	INR 5.01 – 7.99	VAR Sütun % YOK Sütun % TOPLAM	2 (% 11,8) % 100 0 % 0 2 (% 4,0)	15 (% 88,2) % 31,3 33 (% 100) % 68,8 48 (% 96)	17 % 34,0 33 % 66,0 50	0.11
4	INR ≥ 8.0	VAR Sütun % YOK Sütun % TOPLAM	6 (% 31,6) % 100 0 % 0 6 (% 15,8)	13 (% 68,4) % 40,6 19 (% 100) % 59,4 32 (% 84,2)	19 % 50 19 % 50 38	0.01
TOPLAM			22 (% 4,9)	428 (% 95,1)	450	

Acil Serviste kalış süreleri incelendiğinde INR ≥ 2 olan hastaların genel olarak ortalama 12,7 (± 20) saat acil serviste kaldıkları, en kısa sürenin 1 saat ve en uzun sürenin 155 saat (> 6 gün) olduğu bulundu. INR süreleri ile acil serviste ortalama kalış süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p = 0.000$) (**Tablo 20.**). INR ≥ 8 olan 38 hastanın acil serviste ortalama 25 saatten fazla (1 günden fazla) kaldıkları ortaya çıktı. Ancak acil serviste kalış süresine major kanama varlığının etkilemediği bulundu ($p = 0.211$) (**Tablo 21**).

Tablo 20. INR süreleri ile Acil Serviste kalış süreleri arasındaki ilişki

INR Düzey grupları	n (%)	Ortalama (Saat)	Ort. Standart Sapma ±
1	INR 2.00 – 3.00	242 (% 53,7)	10,98 ± 18,12
2	INR 3.01 – 5.00	120 (% 26,6)	12,27 ± 18,77
3	INR 5.01 – 7.99	50 (% 11,1)	12,12 ± 16,85
4	INR ≥ 8.0	38 (% 8,4)	25,92 ± 33,79
	TOPLAM	450	12,71 ± 20,28

P = 0.000 (ANOVA)

Tablo 21. Major kanama varlığı ile Acil Serviste kalış süreleri arasındaki ilişki

Major Kanama	n (%)	Ortalama (saat)	Ort. Standart Sapma ±
VAR	107 (% 23,7)	14,85	± 20,83
YOK	343 (% 76,2)	12,04	± 20,09
Total	450	12,71	± 20,28

P = 0.211 (ANOVA)

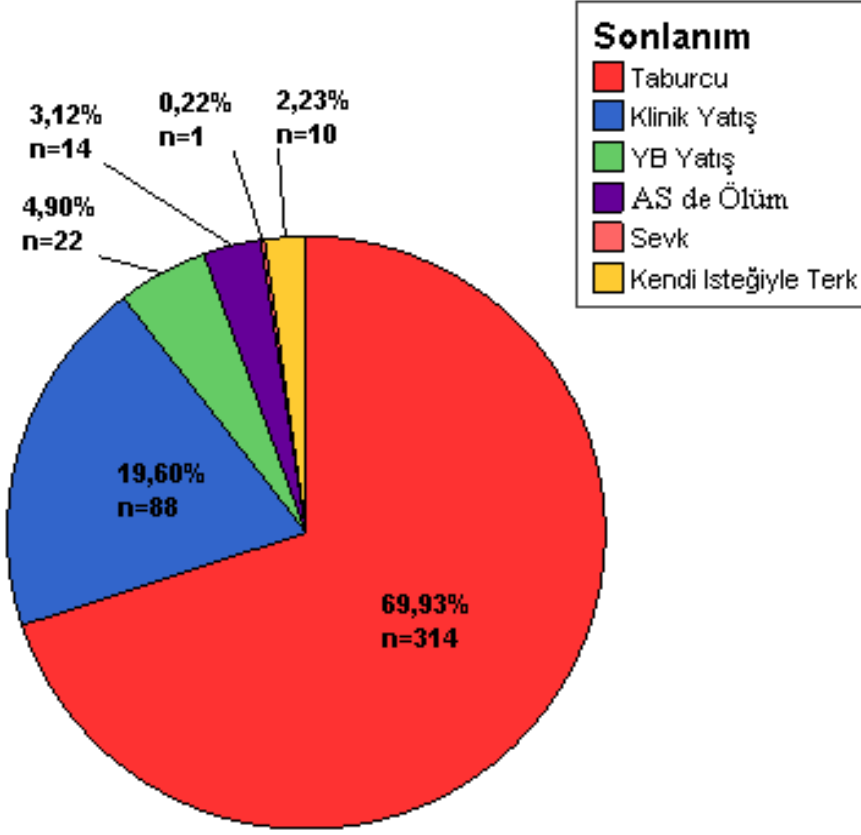
Çalışmamızda hastaların sonlanımları incelendiğinde toplam 314 hastanın (%70) taburcu olduğu, 110 hastanın hastaneye yatırıldığı, (%24,5), 14 hastanın öldüğü (%3,1) 11 hastanın (%2,2) kliniği izinsiz terk ettiği ve bir hastanın da dış merkeze sevk edildiği bulundu (**Şekil 6**).

Hastaların sonlanımlarına INR düzeylerini ve major kanama varlığının etki edip etmediğini araştırdık. Major kanama olması hastaların sonlanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, INR düzeyi ≥ 8 olan hastaların acil servis içi ölümleri, servis ve yoğun bakım yatışları kanamadan bağımsız olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. (**Tablo 22**). INR düzeyi 2 -3 arasında olanlarda taburculuk 176 hasta ile (%56) en fazla görülürken, acil serviste ölümler 5 hasta ile (tüm ölümler içinde %35,7) yine en fazla bu grupta görüldü. Ölümlerde ikinci sırayı 4 hasta ile (tüm ölümler içinde (%28,6) INR düzeyi ≥ 8 olan grup aldı.

Hastaneye yatırılan 110 hastanın analizi yapıldığında, 88 inin (%19,6) servislere ve 22'sinin (%4,9) yoğun bakımlara yatırıldığı bulundu. Yoğun bakıma yatırılan 22 hastadan, 17'sinin INR düzeyi < 5 altında ve 5'inin INR düzeyi ≥ 5 üstünde idi. Hastaların servislere ya da yoğun bakıma yatırılması ile INR düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı ve anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla, $p = 0,178$ ve $p = 0,154$).

Yoğun Bakımlara yatırılan hastaların 30 günlük yaşamları incelendiğinde, beş hastanın yoğun bakımda öldüğü bulundu. Bunlardan INR 3 – 5 arası olan arasında olan iki hasta koroner yoğun bakımda ve INR ≥ 8 olan 2 hasta dahiliye yoğun bakımda ve bir hasta da yine koroner yoğun bakımda öldü. INR

düzeyleri ve yatırıldıkları yoğun bakım (dahiliye ya da koroner) özellikleri ile 30 günlük yaşam oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p = 0,583).



Şekil 6. Hastaların Sonlanım Durumları

Tablo 22. Sonlanım ile INR düzeyi ve Major Kanama varlığının ilişkisi

		Major Kanama	Sonlanım n (Satır %)					Kliniği İzinsiz Terk	TOPLAM
			Taburcu	Klinik Yatış	YB Yatış	AS de Ölüm	Sevk		
1	INR 2.00 – 3.00 P=0,200*	VAR	29 (% 72,5)	11 (% 27,5)	0	0		0	40
		Sütun %	% 16,5	% 24,4					% 16,6
		YOK	147 (% 73,1)	34 (% 16,9)	8 (% 4)	5 (2,5%)		7 (% 3,5)	201
		Sütun %	% 83,5	% 75,6	% 100	100%		% 100	% 83,4
2	INR 3.01 – 5.00 P=0,051*	VAR	14 (% 45,2)	12 (% 38,7)	3 (% 9,7)	1 (3,2%)	0	1 (% 3,2)	31
		Sütun %	% 17,7	% 42,9	% 33,3	50%		% 100	% 25,8
		YOK	65 (% 73)	16 (% 18)	6 (% 6,7)	1 (1,1%)	1 (% 1,1)	0	89
		Sütun %	% 82,3	% 57,1	% 66,7	50%	% 100		% 74,2
3	INR 5.01 – 7.99 P=0,607*	VAR	14 (% 82,4)	2 (% 11,8)	1 (% 5,9)	0			17
		Sütun %	% 35,9	% 33,3	% 50				% 34
		YOK	25 (% 75,8)	4 (% 12,1)	1 (% 3)	3 (% 9,1)			33
		Sütun %	% 64,1	% 66,7	% 50	% 100			% 66
4	INR ≥ 8.0 P=0,019*	VAR	10 (% 52,6)	7 (% 36,8)	0	0		2 (% 10,5)	19
		Sütun %	% 50	% 77,8				% 100	% 50
		YOK	10 (% 52,6)	2 (% 10,5)	3 (15,8%)	4 (% 21,1)		0	19
		Sütun %	% 50	% 22,2	100%	% 100			% 50
TOPLAM			314	88	22	14	1	10	449*
* Pearson ki-kare									
** 1 hasta verisi eksik									

IX. TARTIŞMA

Bu çalışmada her hangi bir şikayetle DEUHAS'a başvuran ve varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği saptanan hastaların, demografik yapılarını, acil serviste uygulanan klinik yaklaşımlarını inceledik ve acil servisimizde varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği ile gelen hastalara standart bir yaklaşım protokolu uygulanmadığı sonucuna vardık.

Çalışma grubumuzu acil serviste ilk ölçülen INR düzeyine göre gruplandırdık. Bu gruplandırma literatürde birbirine yakın ancak farklı değerler ile yapılabilmektedir. Parkland Sağlık ve Hastane sisteminin Kan Kullanımı Değerlendirme komitesi INR düzeylerini terapötik düzeyin üstü ancak < 5, 5-9 arası ve ≥ 9 olarak üçe gruplandırmaktadır (7). Bunun yanında Hematolojide İngiliz Standartlarının Hemostaz ve Tromboz Çalışma grubunca hazırlanan standartlarda ise INR düzeyleri 2-3 arasında tedavi düzeyi olarak alınır; 3-5, 5-8 ve ≥ 8 olarak gruplanmaktadır. (2). Yine Avustralya Kızıl Haç Kan Cemiyeti INR düzeylerini benzer olarak gruplandırmaktadır (Baker 2004). Ortak noktalar INR düzeyinin 2-3 arasının ideal terapötik düzey olara kabul edildiği, INR düzeyinin 5 e kadar tehlikeli bulunmadığı ancak 5-9 arasında kanama varlığının önem kazandığı ve 9 dan sonra da kanama riskinin çok arttığı vurgulanmaktadır. Çalışmamızda referans olarak en güncel ve konsensus olarak en geniş grubu içerdiği için İngiltere de kullanılan standartları aldık. INR yüksekliğine acil serviste yaklaşımda da INR düzeyi ve kanama (özellikle major) varlığı tedavi seçeneklerinde belirleyicidir.

Çalışmamızda acil servisimize 01.08.2010 – 31.07.2011 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede başvuran hastaların yaklaşık % 6'sında INR düzeyi bakıldığını, bunların içinden de onda birinin INR yüksekliğine sahip olduğunu bulduk. Acil servise başvuran hastalarda INR düzey yüksekliği oranları bir çok farklı kaynaktan % 5'ten % 23'e kadar farklı oranlarda olabilmektedir. Literatürde acil servislere başvuran hasta profillerinin bu oranları etkileyebileceği belirtilmişse de çalışmamızda hastaların demografik profillerinin yaş ve cinsiyet açısından bir özellik göstermediğini saptadık. Acil servisimize genel olarak başvuran ve INR düzeyi ölçülen hastalarımızın uluslararası kaynaklarda verilen oranların içinde olduğunu bulduk.

Uluslararası literatüre göre klinik yaklaşımı belirleyici en önemli iki unsurdan bir diğeri olan major kanama varlığını da çalışmamızda araştırdık. Literatürde Ciddi (major) kanama 6-8 saat içerisinde tam düzeltilmesi gereken uzuv ya da hayatı tehdit eden kanama olarak tanımlanır (7, 5). Major kanamaya örnek olarak kafa içi ya da batin içi kanamalar gösterilebilir. INR yüksekliği saptanan hastalarımızın yaklaşık dörtte birinde (%24) major kanama varlığını bulduk. Bu hastalarda INR yüksekliği ile kanama sıklığının arttığı görüldü. Bunun yanında tedavi düzeyi olarak kabul edilen INR 2-3 arasında 40 hastamızda major kanama olduğu bulundu. Bu hastalar detaylı incelendiklerinde üriner sistem (ciddi hematüri), kafa içi ve gastrointestinal sistem kanamalarının olduğu görüldü. Tedavi düzeylerinde de major kanamalar görülebileceği farklı kaynaklarda belirtilmektedir (12, 3, 20, 21). Bunlara sebep olacak altta yatan hastalıkların özellikle hipertansiyon, anemi, önceki serebrovasküler olaylar, karaciğer ve

böbrek hastalıklarının risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (19, 62, 64). Bizim hastalarımızda böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından incelediğimizde gruplar arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamadık. Ancak major kanaması olan hastaların anemik değerlerde olduğunu bulduk. Bu hastalarda trombosit açısından anlamlı farklılıklar yoktu. Kanamayı dışarıda bırakarak INR düzeylerine göre incelediğimizde tüm gruplarda BUN değerlerinin arttığını kreatinin değerlerinin de arttığını ama 1,6 yı geçmediğini gördük. Tüm hastalarda bu oranlar bize prerenal azotemi varlığını göstermekte idi. Bunu da hastaların dehidrate kalmış olabileceğine yorumladık. Literatürde azalmış vücut sıvılarının INR değerlerini etkileyebileceği tartışılmaktadır (22). Tekrarlayan kusmaların vitamin K alımını azaltabileceği bu da INR nin düzeyinde artmaya yol açabileceğini iddia eden güncel bir çalışma da vardır (65).

Bir diğer yaklaşım da hastaların yaş ve cinsiyetlerinin major kanama sıklığı üzerine etki edip etmeyeceğidir; çalışmamızda yaş cinsiyet ve major kanama sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Major kanama varlığı acil serviste hastaların INR düzeylerinin değerlendirilmesinin endikasyonudur. Major kanama saptadığımız hastaların INR değerleri, kanama saptamadıklarımıza göre yaklaşık 4 saat kadar erken tekrar görüldü. Ancak hastaların yaklaşımlarında diğer önemli belirleyici olan major kanama varlığı ya da yokluğunun acil serviste kalış sürelerini etkilemediğini bulduk. Major kanama yokluğu ile varlığı acil servis kalış süre ortalamalarında sadece 2 saatlik anlamlı olmayan bir fark yarattı. Bu durum bize acil serviste kalış sürelerinin uzamasına hastaların klinik durumlarının ciddiyetinin değil, diğer başka sebeplerin etkileyebileceğini düşündürdü.

Çalışmamızın diğer bir önemli kısmı da acil serviste yapılan tedavi ile ilgili idi. INR yüksekliği ile başvuran hastalar INR düzeylerine ve kanamaları olup olmadığına göre üç aşamalı tedavi uygulanır. Öncelikle varfarin tedavisin kesilmesi ardından vitamin K verilmesi ve kan ürünleri transfüzyonu ile eksik koagülasyon faktörlerinin yerine konması tedavinin ana parçalarıdır. Tedavide iki ana hedef INR nin yükselmesi sonucu ortaya çıkabilecek kanamayı önlemek ya da azaltmak ve antikoagülasyon etkilerini azaltmaktır (64). Çalışmamızda gözlediğimiz tedavilerin sonuçlarını bu prensipler doğrultusunda inceledik. Tedavi düzeyinde INR si olan 36 hastanın ağırlıklı olarak IV sıvı aldıkları bulduk, ancak bu gruptaki 4 hastaya Vitamin K ve 8 hastaya da Kan ürünü olarak verilmesini daha detaylı inceledik. Kan ürünü verilen hastalardan 5 tanesi TDP, 2 tanesi eritrosit süspansiyonu ve 1 tanesi de hem eritrosit süspansiyonu hem de TDP aldığı görüldü. Bu hastanın detaylı dosya incelemesinde 74 yaşındaki erkek hastanın INR düzeyinin 2,63 ölçüldüğünü öyküsünde GIS kanaması ile geldiğini, laboratuvarında Hemoglobin değerinin 10,2 gr/dl olduğu bulundu. Hastanın tedavisinde sıvı yada vitamin K olmadan doğrudan kan ürünleri verildiği görüldü. Varfarine bağlı kanamalarda platelet değerlerinin de takip edilmesi önerilmektedir (35); ancak INR düzey gruplarımızda platelet değerlerinde anlamlı bir değişikliğe rastlamadık.

Acil servislerde antikoagulan etkileri geri çevirmenin en hızlı yolu hastaya koagülasyon faktörlerinin intravenöz yoldan verilmesidir (64). INR düzeyi ile pıhtılaşma faktör aktivitesi arasındaki etkileşimin doğrusal olmayan bir özellikte olduğunu hatırlarsak düşük INR düzeylerinde de alta yatan riskler varlığında kanama eğilimi artmaktadır (46). Çalışmamızdaki bu örnek hastada bunu doğrular niteliktedir ve acil servis yaklaşımı antikoagülasyonu hızlı geri çevirmek için yapılan kan ürünleri transfüzyonu ile doğru bir yaklaşım görülmektedir. Antikoagülasyon aktivitesini geri çevirmek için kullanılan bir diğer yöntem vitamin K ya bağlı koagülasyon faktörlerinin intravenöz verilmesidir. Bunun için son yıllarda üç faktör içeren protrombin kompleks konsantreleri (PCC) yada dört faktör içeren PCC ler bulunmaktadır. Üç faktörlü PCC ler Faktör II, VII, X u içerirken dört faktörlü PCC ler bunlara ilaveten Faktör IX u da içerir. Yapılan çalışmalarda acil servislerde dört faktörlü PCC lerin üç faktörlü PCC lere göre daha etkin olduğu ancak etkinlik ve yan etki açısından TDP ile farkı olmadığı gösterildi. (47,45). Bununla beraber PCC tedavisi hastanemiz acil servisinde çalışmanın yapıldığı dönemde uygulanmamakta idi.

Doğrudan oral yoldan verilebilen Faktör Xa inhibitör preparatı olan rivaraxabin in de varfarine bağlı koagülasyon etkilerini geri çevireceğine dair yayınlar literatürde bulunmaktadır (66). Özellikle cerrahi girişim öncesi kullanılabileceğine dair yayınlar vardır. Bu ajan Avrupa ve Kanada da kullanılmakta ancak ABD de henüz izin almamıştır. Ülkemizde de henüz bulunmayan bu ajan, PCC gibi bu çalışma süresi boyunca DEUHAS ta hiçbir hastada kullanılmadı.

Kan ürünleri ya da PCC ler major kanama yokluğunda ya da acil cerrahi girişim ihtiyacı yoksa gerekli görülmemektedir. Hastalarımızın 22 tanesi cerrahi girişim ihtiyacı duydu. Özellikle INR düzeyinin artması ve major kanama varlığının cerrahi girişim ihtiyacı için belirleyici olduğunu gösterdik. Bunun yanında INR düzeyi tedavi sınırlarında olan hastalardan major kanaması olmayan iki hastaya cerrahi girişim uygulandığı görüldü. Bu hastaların birisi 59 yaşındaki kadın hasta kardiyoloji servisine, diğeri de 65 erkek hasta göğüs hastalıkları bölümüne yatırıldı. Bu hastaların dosya incelemelerinde yapılan cerrahi girişimlerin hastaların koagülasyon bozukluğuna bağlı olmayan endikasyonları olduğu görüldü. Beklendiği gibi INR düzeyi > 8 olan hastaların üçte birine ise tedavi amaçlı cerrahi müdahale yapıldığı bulundu. Çalışmamızda hastaların sonlanımları incelendiğinde genel olarak hastaların %70'i acil servisten taburcu edildiğini bulduk. Literatürde bu oran ile ilgili kesin değerler yoktur ancak ölüm oranının %3'lerde olması genel literatür bilgileri ile uyumludur. Hastaneye yatırılan hasta oranlarında da bu uyum gözlenmektedir.

Çalışmamızda en dikkat çekici sonuçlardan birisi de daha sonra kısıtlılıklarda da bahsedeceğimiz gibi, DEUHAS ta varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliğine yaklaşım prensiplerinin belirli bir standart protokolda uygulanmamasıdır.

Literatürde birçok kaynak kesin sınırlarda olmamakla birlikte INR düzeyleri ve major kanama varlığında uygulanacak tedavi prensipleri konusunda belirli bir ortak görüş içerisindedirler. Ancak

çalışmamızda INR düzeylerinin ve major kanama varlığının tedavi planlamasında bazı hastalarda göz ardı edildiğini bulduk. Bunların tıbbi gerekçelerine de dosya kayıtlarında rastlayamadık. Bu nedenle örneğin INR düzeyi terapötik sınırdan ve major kanaması olmayan 8 hastanın neden yoğun bakıma yatırıldığını hatta 5 tanesinin acil serviste öldüğünü açıklayamazken, $INR \geq 8$ ve major kanaması olan 10 hastanın taburcu edildiğini de açıklayamadık. Bir olasılık hastanenin servislerinde boş yatak olmaması nedeniyle bu hastaların tedavi süreçlerinin acil serviste tamamlanmış olması olabilirdi. Ancak bu hastaların acil serviste kalış süreleri ortalama 17 saat idi ve en uzun kalan üç hasta 24, 32 ve 45 saat acil serviste kalmışlardı ve bu ortalama kliniğe yatırılan ya da acil serviste ölen hastaların ortalamasından farklı değildi.

Bu çalışmanın DEUHAS'e varfarin kullanımı ile başvuran ve INR yüksekliği saptanan hastalara bir yıllık bir sürede acil serviste yapılan yaklaşım özelliklerini yansıttığını düşünüyoruz. Özellikle yaklaşım prensiplerinin standart protokollere bağlanması ve bunların uluslararası kabul görmüş bilimsel kanıtlar ile desteklenmesiyle acil servisin hizmet standartlarını yükselteceğine inanıyoruz.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılığının başında geriye dönük bir arşiv taraması olması nedeniyle bazı verilere ulaşmakta güçlük çekmemiz oldu. Yine geriye dönük çalışma özelliği olması nedeniyle hastaların klinik süreçlerindeki bazı durumları (kendi isteği ile terk, tıbbi endikasyon olmadan yatış, kan ürünleri transfüzyonu vb) dosya kayıtlarının yetersizliği nedeniyle açıklamakta zorlandık. Bir başka önemli eksiklik çalışmada yapılan gözlemlerde hastalara uygulanan tıbbi tedavilerin belirli bir standart protokole uymamış olması idi. Bu nedenle bazı tedavileri standardize ederken ya da gruplarken zorlandık. Özellikle acil servisten kliniklere yatan hastaların klinik takip notlarındaki eksiklikler dosya taramasını zorlaştırdı.

X. SONUÇLAR

Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi DEUHAS a bir yılda oldukça fazla sayıda varfarin tedavisi alan hastanın başvurduğunun bulunmasıdır. Bu hasta grubu içerisinde INR düzeyi yüksekliği ile acil serviste yönetilen hastalarla ilgili olarak aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

Çalışmamızda;

- 450 hasta çalışmaya alındı.
- Yaş ya da cinsiyetin INR yüksekliği ve Major kanama ile anlamlı bir ilişkisi yoktu.
- Vakaların yaklaşık ½ sinin INR düzeyi tedavi sınırları içindeydi.
- Vakaların 4/5 ini INR düzeyi < 5 olan hasta grubu oluşturmaktaydı.
- Major kanama ile başvuran hastaların oranı yaklaşık ¼ idi.
- Major kanama varlığı ile INR düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- Acil serviste ilk INR düzeyine yapılan herhangi bir müdahale ile kontrol INR düzeyi anlamlı olarak düşmekteydi.
- Kontrol INR in düşme süresi 6,5 saat ile en hızlı INR ≥ 8 düzeyinde olurken genel ortalama 8 saatti.
- Major kanama varlığı ile kontrol INR süreleri arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- Varfarinin en sık kullanım endikasyonlarının Atrial Fibrilasyon ve Mekanik Kapak hastalıkları olduğu bulundu.
- Kullanım endikasyonları ile Major kanama sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
- Kullanım endikasyonları ile INR düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardı. INR < 5 olan hastaların Atrial Fibrilasyon ve Mekanik Kapak hastalıkları endikasyonu varken, INR > 5 olan hastalarda Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu oranları anlamlı olarak artmıştı.
- Tedavi alma ile INR düzeyi yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- IV sıvı tedavisi alma ile INR düzeyinin terapötik düzeyde olması arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- Vitamin K tedavisi ile INR düzeyi yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
- Kan ürünleri tedavisi alma ile INR düzeyi yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- Cerrahi tedavi alan 22 hasta oldu. INR düzeyleri 2-3, 3-5 ve 8'in üstündeki gruplarda major kanama ile anlamlı bir ilişki bulunurken, INR düzeyi 5-8 arasında olan grupta major kanama ve cerrahi müdahale arasında bir ilişki bulunmadı.
- Acil serviste en kısa bir saat ve en uzun 155 saat (> 6 gün) olmak üzere ortalama 12 saat kaldıkları bulundu.
- Acil Serviste kalış süresinin uzaması ile INR yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

- Acil Serviste kalış süresinin uzaması ile major kanama arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
- Sonlanımlara bakıldığında hastaların yaklaşık % 70 i taburcu oldu; %25'i yatırıldı ve %3'ü öldü.
- İlk INR düzeyi 2 -3 arası olan grupta hem taburculuk hem de ölüm oranları diğer INR düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
- Bu grubu ölümlerde INR düzeyi ≥ 8 olan grup takip etti.
- Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık beşte biri yoğun bakımlara yatırıldı.
- Servislere ya da yoğun bakıma yatırılma ile INR düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- Hastanede 30 günlük yaşam süreleri ile INR düzeyleri ve yatırıldıkları yoğun bakımın özelliği arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
- Acil servisimizde varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği ile gelen hastalara standart bir yaklaşım protokolu uygulanmamaktadır.

XI. KAYNAKLAR

1. Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M, Wahi R, Clarke M, et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:58-73.
2. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin — fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
3. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1853–63
4. Crowther MA, Garcia D, Ageno W, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Schulman S, Kovacs M, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K effectively treats international normalized ratio (INR) values in excess of 10. Results of a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2010 Jul;104(1):118-21.
5. Watson, H.G., Baglin, T., Laidlaw, S.L., Makris, M. & Preston, F.E. (2001) A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *British Journal of Haematology*, 115, 145–149.
6. Makris, M., Greaves, M., Phillips, W.S., Kitchen, S., Rosendaal, F.R. & Preston, E.F. (1997) Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thrombosis and Haemostasis*, 77, 477–480.
7. Holland, L., Warkentin, T.E., Refaai, M., Crowther, M.A., Johnston, M.A. & Sarode, R. (2009) Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion*, 49, 1171–1177.
8. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin-optimized outpatient follow-up study group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
9. White RH, McKittrick T, Takakuwa J, Callahan C, McDonnell M, Fihn S. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. National consortium of anticoagulation clinics. *Arch Intern Med* 1996;156:1197-201.
10. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA: Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Dec;13(6):680-5.

11. Sallah S, Kato G: Evaluation of bleeding disorders. A detailed history and laboratory tests provide clues. *Postgrad Med* 1998 Apr;103(4):209-10, 215-8.
12. Greaves M, Watson HG: Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2007 Jul;5 Suppl 1:167-74.
13. Lippi G, Franchini M, Guidi GC: Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(1):2-12
14. Merriman L, Greaves M: Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgrad Med J* 2006 Nov;82(973):699-704.
15. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, et al: Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:282-305.
16. Godeau B, Provan D, Bussel J: Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* September 2007 - Volume 14 - Issue 5 - p 535-556
17. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A: Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002;22: 83.
18. Peck-Radosavljevic M: Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Nov;26 Suppl 1:21-8.
19. Ng VL: Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med* 2009 Jun;29(2):265-82.
20. Thachil J: Relevance of clotting tests in liver disease. *Postgrad Med J* 2008 Apr;84(990):177-81.
21. Opatrny K: Hemostasis disorders in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997 Nov;62:S87-9.
22. Kaw D, Malhotra D: Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006 Jul-Aug;19(4):317-22.
23. Toh CH, Hoots WK: The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* March 2007; Volume 5, Issue 3, pages 604–606.
24. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP: Transfusion medicine: I. Blood transfusion. II. Blood conservation. *N Engl J Med* 1999;340(7):525-533.

25. Moore EE, Johnson JL, Cheng AM, et al: Insights from studies of blood substitutes in trauma. *Shock* 2005 Sep; 24(3) :197-205.
26. Dzik WH: New technologies for transfusion safety. *Br J Haematol* January 2007;Volume 136, Issue 2, pages 181–190.
27. Blajchman MA, Hebert PC: Red blood cell transfusion strategies. *Transfus Clin Biol* 2001 Jun;8(3):207-10.
28. Klein HG, Spahn DR, Carson JL: Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007 4;370(9585):415-26.
29. Crosby E: Reevaluating the transfusion trigger: How low is safe? *Am J Ther* 2002;9(5):411-6.
30. Tan IK, Lim JM: Anaemia in the critically ill: the optimal haematocrit. *Ann Acad Med Singapore* 2001 May;30(3):293-9.
31. McFarland JG: Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest*. 1999 May;115(5 Suppl):113S-121S
32. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogenic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD002042.
33. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS: Guidelines for assessing the appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* November 2002;Volume 42:Issue 11, pages 1398–1413.
34. Rebullia P: Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. *Rev Clin Exp Hematol* 2001 Sep;5(3):288-310; discussion 311-2.
35. Stroncek DF, Rebullia P: Platelet transfusions. *Lancet* 2007 Aug 4;370(9585):427-38.
36. Bianco C: Choice of human plasma preparations for transfusion. *Transfus Med Rev* 1999 Apr;13(2):84-8.
37. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al: Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):82-92.
38. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.

39. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001208.
40. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al: Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.
41. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN: Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
42. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al: Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 Mar 3;150(5):293-300.
43. Denas G, Marzot F, Offelli P, et al: Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. *J Thromb Thrombolysis* 2009 Apr;27(3):340-7.
44. Gunther KE, Conway G, Leibach L, Crowther MA: Low-dose oral vitamin K is safe and effective for outpatient management of patients with an INR>10. *Thromb Res* 2004;113(3-4):205-
45. Rosovsky RP, Crowther MA: What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008 ,2008 (1) : 36-38.
46. Schulman S: Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349:675-683
47. Lessinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B: Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008 Feb;83(2):137-43.
48. Frazee LA, Bourquet CC, Gutierrez W, et al: Retrospective evaluation of a method to predict fresh-frozen plasma dosage in anticoagulated patients. *Am J Ther* March/April 2008; Volume 15 - Issue 2 - pp 111-118
49. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM: New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). 2008 Jun;133(6 Suppl):234S-256S.

50. Turpie A, Lassen MR, Davidson BL, et al: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009 May 16;373(9676):1673-80.
51. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW: Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2008 May;99(5):807-18.
52. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al: Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):141S-159S.
53. Eikelboom JW, Hirsh J: Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006 Nov;96(5):547-52.
54. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S
55. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN: Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
56. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G: Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* Jun;133(6 Suppl):199S-233S.
57. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al: The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 776S, 2008. 2008 Jun;133(6 Suppl):776S-814S.
58. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373: 1849, 2009.
59. Sobel M, Verhaeghe R: Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):815S-843S

60. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):630S-669S.
61. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):588-636.
62. Peacock WF, Hollander JE, Smalling RW, Bresler MJ: Reperfusion strategies in the emergency treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2007 Mar;25(3):353-66.
63. Boden WE, Eagle K, Granger CB: Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol* 2007 Sep 4;50(10):917-29.
64. Slattery DE, Pollack Jr CV Anticoagulants, Antiplatelet Agents and Fibrinolytics. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RT, Meckler GD. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2011. pp.1500-8
65. Reaves AB, Clarke CJ, Tillman EM. Supratherapeutic international normalized ratio due to reduced vitamin K intake secondary to prolonged vomiting in a patient on warfarin. *Ann Pharmacother*. 2013 May 8. PMID: 23656750
66. Gussoni G, Di Pasquale G, Vescovo G, Gulizia M, Mathieu G, Scherillo M, Panuccio D, Lucci D, Nozzoli C, Fabbri G, Colombo F, Riva L, Baldo CI, Maggioni AP, Mazzone A. Decision making for oral anticoagulants in atrial fibrillation: The ATA-AF study. *Eur J Intern Med* 2013;24(4):324-32.

XII. EK 1. VERİ KAYIT FORMU

Warfarin Kullanımına Bağlı INR (International Normalized Ratio) Yüksekliği Olan Hastalara Yaklaşım:
Dokuz Eylül Hastanesi Erişkin Acil Serviste Bir Yıllık Geriye Dönük Tarama Araştırma Veri Formu

Demografik Bilgiler:					
Adı Soyadı					
Dosya No		Protokol No			
Yaş		Cinsiyet			
Klinik Bilgiler					
Antikoagülasyon endikasyonu: <i>(birden çok işaretlenebilir)</i>					
İlk INR Sonucu		Fark: (unit)	İlk INR	Saat:	Fark: (saat)
İlk düzelen INR			İlk düzelen INR	Saat:	
Major Kanama	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	MK Gerekçe	<input type="checkbox"/> Kafa içi <input type="checkbox"/> Göğüs içi <input type="checkbox"/> GIS <input type="checkbox"/> Üriner sistem		
Travma	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H				
Tanısal testler					
TKS <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	KK =	PLT=	Hg =	Htc =	
Biok <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	AST =	ALT =	BUN =	Kr =	
Rad <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> x-Ray	<input type="checkbox"/> USG	<input type="checkbox"/> BT	<input type="checkbox"/> MRI	<input type="checkbox"/>
Tedavi Yaklaşımları					
IV Sıvı <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> Kristaloit	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> Kolloit	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Kan Ü <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> TDP	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> ES/Tam kan	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Vit K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> IV		<input type="checkbox"/> Oral	Miktar:	
Diğer <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H					
Cerrahi müdahale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H				
Sonlanım					
<input type="checkbox"/> Taburcu	<input type="checkbox"/> AS de Ex	<input type="checkbox"/> Yoğun Bakım Yatış	<input type="checkbox"/> Servis Yatış	<input type="checkbox"/> Sevk	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> 30 gün yaşama <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H			
AS kalış süre: (sa)				

XIII. EK 2. ETİK KURUL ONAM FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/12-19	Tarih: 04.04.2013
	Yard.Doç.Dr.Rıdvan ATILLA'nın sorumlusu olduğu "Warfarin Kullanımına Bağlı INR (International Normalized Ratio) Yüksekliği Olan Hastalara Yaklaşım: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Serviste Bir Yıllık Geriye Dönük Tarama" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyî Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÖSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Kemal Kürşad GENÇ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes CÖNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	