



Yoğun Bakımda Kanama Bozuklukları ve Tedavi

***Dr. Emre TEKGÜNDÜZ, **Dr. Teoman SOYSAL**

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Hematoloji BD,

**İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD

ABSTRACT

Uncontrollable hemorrhage is a significant cause of perioperative and critical care mortality, and is the second leading cause of death from trauma. Unexpected bleeding is a common diagnostic problem in the intensive care unit and patients with coagulopathy have a higher mortality rate than those without. A brief but very directed history, physical examination, and screening hemostatic investigations will help the physician to make a decision between systemic coagulopathy and local hemostatic failure. In this review we first presented clinical evaluation of the bleeding patient and interpretation of common tests of hemostasis and coagulation. Thereafter clinical approach to and management of the common bleeding disorders in critically ill patients were discussed. In this context disseminated intravascular coagulation, hemorrhagic complications of anticoagulant treatment, coagulopathy of liver, renal, and infectious diseases, perioperative bleeding and bleeding due to massive blood transfusions, and hereditary coagulation disorders were reviewed.

ÖZET

Kontrol edilemeyen kanama perioperatif dönem ve yoğun bakım mortalitesinin önemli bir nedenidir ve travmaya bağlı ölümlerden ikinci sırada sorumludur. Beklenmedik kanama yoğun bakım ünitesinde sık rastlanan bir tanınal sorundur ve koagülopatisi olan hastaların mortalitesi olmayanlara göre daha fazladır. Kısa fakat hedefe yönelik anamnez, fizik muayene ve tarayıcı hemostaz testleri hekime sistemik koagülopati ile lokal hemostaz yetersizliği arasında ayırım yapmakta yardımcı olur. Bu derlemede ilk önce kanamalı hastanın klinik olarak değerlendirilmesi ve sık kullanılan hemostaz ve koagülasyon testlerinin yorumlanmasını ele aldık. Sonrasında kritik hastalarda sık görülen kanama bozukluklarına klinik yaklaşım ve tedavi tartışıldı. Bu bağlamda yaygın damar içi pıhtılaşma, antikoagülan tedavinin kanama komplikasyonları, karaciğer, böbrek ve enfeksiyon

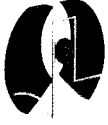
hastalıklarında görülen koagülopati, perioperatif ve masif kan transfüzyonuna bağlı kanama ve kalıtsal koagülasyon bozuklukları derlendi.

Kontrol altına alınamayan kanamalar perioperatif dönem ve yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Yoğun bakım ünitesinde izlenen 235 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada klinik koagülopati sıklığı % 13.6 bulunmuş ve koagülopatisi olan hastalarda mortalitenin anlamlı arttığı görülmüştür. Trombositopenisi olan hastaların % 54'ünde etyoloji saptanamamış, diğerlerinde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve masif transfüzyona sekonder trombositopeni önde gelen nedenler olarak izlenmiştir. Protrombin zamanı (PT) uzun olan hastalarda YDP % 12, karaciğer yetmezliği % 10 ve masif kan transfüzyonu % 10 sıklıkta saptanmıştır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) yüksekliğinin etyolojisinde ise % 33.3 heparin tedavisi, % 8.9 YDP, % 15.6 masif transfüzyon, % 11 heparin kontaminasyonu, % 2.2 K vitamini eksikliği saptanırken, hastaların % 28.9'unda etyoloji belirlenememiştir (2).

Yoğun bakımda görevli doktor çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkan beklenmedik kanama sorunlarının erken tespiti, doğru teşhisi ve soruna yönelik tedaviye hızla başlanması ya da kanamanın öngörülebildiği durumlarda gereken önlemlerin alınması sorumluluğu ile karşı karşıyadır.

Anamnez, Muayene ve Rutin Hemostaz Testleri

Kanama eğilimi olmayan veya bilinen kanama eğilimine yönelik yeterli tedavi almakta olan bir hastada hemorajik stres ile uyumsuz kanama beklenmedik kanama olarak adlandırılır (3). Doğru tanı hastanın yatağı başında klinik değerlendirilmesi ile mümkündür. Anamnez ve fizik muayeneye yeterli önem verilmeksizin istenen laboratuvar incelemeleri çoğu zaman sadece kafa karışıklığı yaratır. Bu durum ilişkisiz laboratuvar anomalilerinin saptanmasına veya anlamlı bir hastalığın varlığına karşın tarama



testlerinin negatifliğinden doğan hatalı güven duygusunun oluşmasına yol açabilir (4).

Kanamalı hastada anamnez ve fizik muayene bulguların değerlendirilmesi ile hemostazın hangi basamağının etkilendiği tahmin edilebilir (Tablo-1). Söz konusu anamnez ve muayene özelliklerinin tek tek ele alınması yerine bir bütün olarak değerlendirilmesi yoluyla yargıya varılması daha doğru bir yaklaşımdır. Hafif doğumsal kanama bozukluklarının erişkin döneme ya da hasta kanamayı kolaylaştıracak durumlarla karşılaşana dek sessiz kalabileceği unutulmamalıdır.

Tablo-1. Kanamalı Hastada Klinik Ayırım (8)

Bulgu	Koagülasyon bozukluğu	Damar duvarı ve trombosit bozukluğu
Peteşi	Nadir	Tipik
Derin hematomlar	Tipik	Nadir
Yüzeyel ekimozlar	Sık, genellikle büyük ve tek	Tipik, genellikle küçük ve multipl
Hemartroz	Tipik	Nadir
Gecikmiş kanama	Tipik	Nadir
Yüzeyel sıyrık ve kesilerden kanama	Minimal	Sürekli, genellikle yoğun
Hastanın cinsiyeti	Kalıtımsal formların % 80-90'ı erkeklerde görülür	Kadınlarda daha sık
Pozitif aile öyküsü	Sık	von Willebrand hastalığı ve herediter hemorajik telenjektazi hariç nadir

Basit hemostaz testleri ile yoğun bakım hastalarının tanı ve prognozu hakkında ön fikir edinmek mümkün olabilir (Tablo-2). Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada başvuru sırasında trombosit sayısı < 100000/mm³, INR > 1.36 ve/veya aPTT > 45 saniye olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu izlenmiş ve aPTT değerinin prognozu belirlemede daha değerli olduğu görülmüştür (5). Tarama testlerini yorumlarken her birinin sınırlamaları olduğunu, PT ve aPTT değerlerinin farklı koagülasyon faktörleri için duyarlılıklarının değiştiği ve sonuçların mutlaka öykü ve muayene ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği bilinmelidir. Bazı doğumsal kanama bozukluklarının rutin tarama testleri ile tanısı mümkün olmayabilir. Santral venöz kateterleri heparin ile kapatılan hastalarda kan örneklerinin kateterden alınması veya örneklerin bekletilerek çalışılması sonucu aPTT ve PT değerlerinde uzama ile sıkça karşılaşmaktadır. Öte yandan cerrahi, travma ve enfeksiyon gibi enflamatuvar süreçlerde F VIII düzeyinin artmasına bağlı olarak aPTT kısalabilir. Cerrahi girişim öncesinde hemostaz testlerinin normal olması hastada kanama riski bulunmadığı anlamına gelmez.

PT ve/veya aPTT değerlerinde uzama saptandığında faktör eksiklikleri ve inhibitör varlığı ayırımı açısından karışım testleri uygulanmalıdır. Hasta plazmasının normal plazma ile 1/1 karışımı sonucunda karışımında tüm pıhtılaşma faktörlerinin en az % 50 düzeyinde bulunacağı ve böylece faktör eksikliklerinde pıhtılaşma testlerinin normale döneceği varsayılır. 1/1 karışım ve inkübasyon ardından koagülasyon testleri halen uzun saptanıyorsa ortamda pıhtılaşma faktörlerinin biri veya birden fazlasına karşı inhibitör varlığından şüphe edilir.

Yukarıda sayılan basit testler dışında bazı özel testlerle hemostazın genel olarak değerlendirilmesi mümkündür. CoaguChek monitörü hasta başında hızla uygulanan, tam kanın kullanıldığı ve eşzamanlı olarak PT ve PTT'nin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir cihazdır. Sistem özellikle PT değeri için daha güvenilir sonuç verir (6). Tromboelastogram (TEG) tam kanda koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerinin analizine olanak veren henüz standardizasyonu tamamlanmamış bilgisayar destekli bir cihazdır. Konvansiyonel koagülasyon testlerine üstünlüğü koagülasyonun in vivo gerçekleştiği tam kanda değerlendirilmesidir. TEG koagülasyonun kalitesini yansıtan trombüs oluşum hızını dikkate alır. (6).

Tablo-2. Kanamalı Hastada Basit Hemostaz Testlerinin Yorumlanması (8)

PT(↑), aPTT(-), Plt(-)

Sık: Edinsel F VII eksikliği (karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği veya warfarin tedavisinin erken dönemi)
Nadir: F VII inhibitörü; disfibrinojenemi; YDP; kalıtsal F VII eksikliği; bazı F X varyantları

PT(-), aPTT(↑), Plt(-)

Sık: F VIII, F IX ve F XI eksikliği veya inhibitörleri; vWH; heparin
Nadir: Lupus inhibitörü; bazı F X varyantları

PT(↑), aPTT(↑), Plt(-)

Sık: K vitamini eksikliği; karaciğer hastalığı; warfarin veya heparin tedavisi
Nadir: F X, V, protrombin veya fibrinojen eksikliği veya inhibitörü; hipoprotrombinemi ile giden lupus inhibitörü; YDP; disfibrinojenemi; primer fibrinoliz

PT(↑), aPTT(↑), Plt(↑)

Sık: YDP; karaciğer hastalığı
Nadir: Trombositopeniye neden olmuş heparin tedavisi

PT(-), aPTT(-), Plt(↑)

Sık: Artmış trombosit yıkımı; azalmış trombosit üretimi; hipersplenizm, hemodilüsyon
Nadir: Wiskott-Aldrich sendromu; Bernard-Soulier sendromu

PT(-), aPTT(-), Plt(↓)

Sık: Miyeloproliferatif hastalıklar

PT(-), aPTT(-), Plt(-)

Sık: Hafif vWH; edinsel trombosit disfonksiyonu (üremi)
Nadir: Kalıtsal trombosit disfonksiyonları, fibrinolitik hastalıklar, F XIII eksikliği, otoeritrosit sensitizasyonu; disfibrinojenemi; hafif faktör eksikliği (F VIII, IX, XI); trombosit prokoagülan aktivite bozuklukları

↑: artmış ↓: azalmış -: normal
YDP: yaygın damariçi pıhtılaşma
vWH: von Willebrand hastalığı



PFA-100 testi ile in vitro ortamda trombosit fonksiyonları değerlendirilir. PFA-100 testinin yalancı negatifliği % 6 düzeyindedir. Ancak test bozukse defektin yerinin saptanması için konvansiyonel testlere başvurmak gerekir çünkü PFA-100 trombosit defektinin niteliği hakkında kesin bilgi vermez. PFA-100 henüz sınırlı sayıda laboratuvarında uygulanmakla birlikte primer hemostaz hakkında kanama zamanına göre çok daha değerli bilgiler vermektedir (7).

Trombositopeni ve Trombosit Disfonksiyonuna Yaklaşım

Edinsel kanama bozukluklarının en sık nedeni olan trombositopeni çok çeşitli nedenlerle oluşur (Tablo-3). Trombositopenili hastada öncelikle pseudotrombositopeni dışlanmalıdır. Bu en sık antikoagülan olarak EDTA içeren kan örneklerinde trombositlerin kümelenmesi nedeniyle görülür ve pseudotrombositopeni olarak tanımlanır. Periferik yaymanın değerlendirilmesi veya sıtrahlı kanda sayımın tekrarlanması ile tanı konabilir. Pseudotrombositopeni saptanmayan ancak yakın zamanda kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, splenomegali ve hemodilüsyon gibi trombositopeniyi açıklayacak aşikar bir durumun varlığında ek incelemeler gereksizdir. Aksi takdirde kemik iliği biyopsisi ile megakaryositler değerlendirilmelidir. Megakaryosit sayısı azalmış izlenirse ilik aplazi ve infiltratif süreçler açısından değerlendirilmelidir. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normal veya artmışken iliğinin diğer elemanlarında patoloji saptanırsa primer hematolojik hastalıklar değerlendirmeye alınır. Kemik iliğinin tüm üyeleri normal ise hastada YDP, trombotik trombositopenik purpura, ilaçlar, sistemik lupus eritematozus ve idiopatik trombositopenik purpura gibi periferik trombosit yıkımı olasılıkları değerlendirilmelidir.

Trombosit sayısı normal olmasına karşın primer hemostaz defektlerine özgü kanama varlığında hastada öncelikle trombosit disfonksiyonu düşünülür (Tablo-4).

Kanayan hastada trombosit düzeyi $> 50000/\text{mm}^3$ tutulmalı, trombosit disfonksiyonundan şüphe ediliyorsa trombosit değerine bakılmaksızın replasman yapılmalıdır. Trombosit disfonksiyonu olmayan ve trombosit sayısı $> 80000/\text{mm}^3$ olan bir hastada kanamayı salt trombositopeni ile izah etmek uygun değildir. Trombosit transfüzyonu sonrası in vivo yanıt 10 dakika-1 saat içinde kontrol edilmelidir. 70 kiloluk bir insanda 1 aferez trombosit desteği ile ortalama $40000/\text{mm}^3$ düzeyinde trombosit artışı beklenir. Ancak posttransfüzyon yanıt genellikle ideal düzeyde olmaz ve 1 ünite aferez

Tablo-3. Trombositopeni Nedenleri (8)

Yapay Trombositopeni

Pseudotrombositopeni
Trombosit satalizmi
Dev trombositler

Trombosit Üretiminde Azalma

Megakaryosit hipoplazisi
İnefektif trombopoez
Trombopoez kontrol bozuklukları
Hereditör trombositopeniler

Trombosit Yıkımında Artış

İmmün yıkım
Otoimmün
İdiopatik
Sekonder: enfeksiyonlar, gebelik, kollajenozlar lenfoproliferatif hastalıklar, ilaçlar
Alloimmün
Neonatal trombositopeni
Posttransfüzyonel purpura
Nonimmün yıkım
Trombotik mikroanjyopatiler
Yaygın damar içi pıhtılaşma
Trombotik trombositopenik purpura
Hemolitik üremik sendrom
Anormal vasküler yüzeylerle temasa bağlı yıkım
Enfeksiyonlar
Masif kan transfüzyonu

Anormal trombosit dağılımı veya göllenme

Dalak hastalıkları (neoplastik, konjestif, infiltratif enfeksiyöz, idiopatik)
Hipotermi
Masif transfüzyona bağlı dilüsyon

Tablo-4. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları (8)

Kalıtısal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Adezyon kusuru
Bernard-Soulier sendromu
Agregasyon kusuru
Glanzman trombastenisi
Sekresyon bozuklukları
Granül eksiklikleri
- α granül anormallikleri
- Gri trombosit sendromu
- α granül anormallikleri
- Depo havuzu hastalığı
- Hermansky-pudlak sendromu
- Chédiak-Higashi sendromu
- Wiskott-Aldrich sendromu
- TAR sendromu (trombositopeni, radius yokluğu)
 α/g -granül eksikliği
Sinyal iletimi ve sekresyon bozuklukları
Araşidonik asit salınımında bozulma
Siklooksijenaz eksikliği
Tromboksan sentaz eksikliği
Tromboksan A2 reseptör anormalliği
Kalsiyum mobilizasyon kusuru
Trombosit koagülan aktivite bozukluğu
Karışık nedenler
Hereditör makrotrombositopeni/sensörinöral işitmekaybı

Edinsel Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

İlaça bağlı trombosit disfonksiyonu
Analjezikler
Antibiyotikler
Kardiyovasküler ilaçlar
Psikotrop ilaçlar
Üremi
Hematolojik hastalıklar
Paraproteinemiler
Miyelodisplastik sendrom
Akut nonlenfoblastik lösemi
Miyeloproliferatif hastalıklar



trombosit desteği sonrası 1. saatte $13000/\text{mm}^3$ trombosit artışı kabul edilebilir bir değerdir. Hipersplenizm, immün trombositopeni (İTP), YDP, trombotik trombositopenik purpura (TTP) tanılı olgularda trombosit desteğine yanıtın beklenenden az olabileceği hesaba katılmalıdır. Dahası TTP'de tedavi aracı plazmaferezdir ve yaşamı riske sokan kanamalar olmadıkça trombosit transfüzyonu önerilmez. Ağır trombositopenisi olan stabil hastalarda mikrovasküler bütünlüğün korunması için günde $7100/\text{mm}^3$ trombosit tüketildiği hesaplanmıştır. Yoğun bakım hastalarında trombosit tüketim hızı daha yüksek olabilir (8).

Karaciğer Hastalıklarında Koagülopati

Kronik karaciğer hastalıklarında izlenen portal hipertansiyona sekonder hipersplenizmin neden olduğu trombositopeni, pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalma, YDP, disfibrinojenemi, yetersiz alım veya kolestaza sekonder K vitamini eksikliği, α -2 plazmin inhibitörü azalması ve doku plazminojen aktivatörünün (tPA) karaciğerde klirensinin azalmasıyla dolaşımda daha uzun süre kalması sonucu fibrinolizin artışı kanamaya zemin hazırlar (9).

Hastalarda prognoz ile ilişkili olan PT, FVII'nin yarı ömrünün 5 saat gibi kısa olması nedeniyle aPTT'ye göre daha erken uzar.

Protein C, S ve antitrombin gibi doğal inhibitörlerin azalması, aktive pıhtılaşma faktörlerinin dolaşımdan yeterince uzaklaştırılmaması ve tüketilen koagülasyon faktörlerinin yerine konamaması nedeniyle kronik YDP tablosuna sık rastlanır fakat tanısının konması bazen çok zor olabilir. F VIII düzeyi parankimal ve kolestatik karaciğer hastalıklarında artarken YDP'da azalır ve bu ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Sirozlu hastaların % 65'inde hipersplenizm ve trombopoetin üretiminde azalma sonucu trombositopeni görülür. Etanol toksisitesi ve alkolik hastalarda sık rastlanan folat eksikliği megakaryositleri olumsuz etkileyerek trombositopeniye katkıda bulunabilir. Ancak trombosit sayısı nadiren $< 30000/\text{mm}^3$ olur.

Fibrinojen düzeyleri yapım eksikliği, ve bazen tabloya eşlik edebilen YDP nedeniyle düşüktür. Ayrıca fibrinojenin anormal glikolizasyonu sonucu hastaların % 60-70'inde disfibrinojenemi olur. Böylesi durumlarda PT ve aPTT'ye oranla trombin zamanında (TT) daha belirgin uzama görülebilir. Fibrinojen düzeyinin < 100 mg/dl olması kötü prognoz göstergesidir.

Tabloya eşlik eden K vitamini eksikliği PT ve aPTT düzeylerindeki uzamayı arttırabilir. İzole K vitamini eksikliğinde TT ve fibrinojen normaldir. F V düzeyi normal, F VII düzeyi düşük ise K vitamini eksikliği akla gelmelidir.

Kanamayı kolaylaştırıcı birçok neden olmasına karşın hastalarda varis kanamaları, cerrahi girişim ve karaciğer biyopsisi dışında kanama nadirdir. Tedavi semptom bazlı ve etyolojiye yönelik olmalıdır.

Dekompanse karaciğer hastalığında hayat kurtarıcı girişimler dışında mümkün olduğunca operasyonlardan kaçınılmalıdır. Birçok çalışma karaciğer biyopsisi sonrası kanama riskini öngörmede PT ve aPTT yetersiz bulunmuştur. Karaciğer hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 1.3-2 düzeylerindeki PT INR değerlerinin yeterli hemostaz için gerekli F II, F V ve F VII düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9). TDP desteği ile PT'nin tamamen normale dönmesi beklenmez. K vitamini eksikliğinde 5-10 mg K1 vitamini genellikle yeterli olur. Perioperatif kanamalarda YDP ve üriner sistem kanaması olmayan hastalarda antifibrinolitikler kullanılabilir.

Karaciğer hastalarında rekombinant F VIIa (rFVIIa) endikasyon dışı kullanılmaktadır. rFVIIa sayesinde normalde girişim için kontrendikasyon taşıyan hastalarda laparoskopik karaciğer biyopsisi güvenle uygulanmıştır (10). PT'yi düzeltici dozlar inhibitörlü hemofili hastalarında kullanılan dozların % 25-50'sidir (25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$). İlacın etki süresi 4-8 saat olduğundan acil girişimlerde ve daha etkin yöntemler için zaman kazanmak amacı ile standart tedavi yöntemleri ile birlikte kullanımı uygundur (9).

K Vitamini Eksikliği

Yoğun bakım ünitelerinde K vitamini eksikliğinin % 20 sıklıkta izlendiği ve bunun klasik risk faktörleri olmaksızın da gelişebileceği bildirilmiştir (2). Safra asiti metabolizmasını bozan tüm patolojiler K vitamini eksikliğine yol açabilir (9). K vitamini F II, VII, IX, X, protein C ve S'in posttranslasyonel modifikasyonu için gereklidir. Klinik pratikte sıkça kullanılan warfarin antikoagülan etkisini K vitamini sentezini bozarak yapar. F VII'nin yarı ömrü kısa olduğundan K vitamini eksikliğinde önce PT uzar. F II, VII ve X düzeylerinde anlamlı düşme olduğunda aPTT uzar.

PT INR > 1.5 veya PT uzaması > 3 saniye ise K vitamini replasmanı gerekir. K vitamini oral, sc, IM ve IV uygulanabilir. Ancak koagülopati zemininde IM yol riskli olduğundan 5 mg/gün oral veya 10 mg/gün sc 3-



5 gün süreyle uygulanır. 3 günlük tedavi sonrası PT düzelmedi ise yanıt şansı düşüktür. Ağır hepatoselüler yetmezliği olan hastalarda temel sorun koagülasyon faktörlerinin eksikliği olduğundan K vitamininin etkinliği sınırlıdır. Erişkinde K vitamini eksikliğine bağlı koagülopati 10-20 mg IV K1 vitamini desteği ile 12-24 saat içinde düzelmesi beklenir.

Renal Hastalıklarda Koagülopati

Üremik toksinlerin trombositlerde oluşturdukları salınım defekti, koagülasyon faktörlerinin kalitatif ve/veya kantitatif defektleri, trombosit-damar duvarı etkileşiminin bozulması, anemi, plazma nitrik oksit düzeylerinde artış gibi nedenlerle üremik hastalarda kanama eğilimi görülür.

Renal yetersizlikte anemi trombosit disfonksiyonuna katkıda bulunur. Hematokrit ≥ 27 olduğunda kanama zamanı kısalır, trombosit adezyonu düzelir, ADP ve kollajen ile trombosit agregasyonu artar. Hemodiyaliz kanama zamanını kısmen düzeltir ve potansiyel olarak kanama riskini azaltır. Arginin vazopressin (ddAVP) endotelial depolardan vWF salınımı ve trombosit membranında GpIb ve GpIIb/IIIa ekspresyonunu arttırarak hemostazı düzeltir. Randomize kontrollü bir çalışmada 0.3 µg/kg ddAVP infüzyonundan 1 saat sonra kanama zamanının kısaldığı, etkinin 6-12 saat sürdüğü gösterilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastalarda ddAVP ile volüm yüklenmesi riski olduğu unutulmamalıdır. Daha uzun süreli etki istendiğinde ve tekrarlayan kanamaları olan hastaların elektif cerrahisi öncesinde 5 gün süreyle 0.6 mg/kg IV dozda konjuge östrojen kullanılabilir. İlacın etkisi 6-8 saat içinde başlar ancak 7-10 gün sürer. Fibrinojen ve vWF açısından zengin olan kriyopresipitat ile kanama zamanı geçici olarak kısalabilir. 12-24 saat ara ile 10 ünite dozda uygulanır. Etkinin başlangıç ve süresi ddAVP'ye benzerdir (9).

Enfeksiyon Hastalıklarında Koagülopati

Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlarda YDP olmaksızın trombositopeni görülebilir. Bakteriyemi olgularının $> \% 65$ 'ine trombositopeni eşlik eder ve 1/3 vakada trombosit sayısı $< 50000/\text{mm}^3$ olur. Trombosit üretiminin baskılanması, periferde trombosit tüketiminin artması ve immun fenomenler trombositopeniden sorumlu olabilir. Başta HCV olmak üzere viral enfeksiyonlar ve vankomisin gibi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyaller immun trombositopeni yapabilir.

Enfeksiyonların seyrinde ortaya çıkan koagülopatilerin önemli bir bölümü YDP sonucudur. N.meningitidis, S.aureus, S.pneumoniae, N.gonore, M.tuberculosis,

S.typhimurium, Riketsia, Mikoplazma, Histoplazma, Aspergillus ve Malaria sıkça YDP yapar.

İntraoperatif ve Postoperatif Kanamalar

Operasyon esnasında ve sonrasında kanaması olan hastalarda en önemli nokta cerrahi ve sistemik koagülopatiyeye sekonder nedenler arasında ayırım yapılmasıdır. Postoperatif kanamaların en sık nedeni operasyon bölgesindeki damarların yetersiz cerrahi kontrolüdür. Sadece cerrahi bölgeden kanama, drenlerden kan gelmesi ve pansumanların kanlanması halinde cerrahi kontrol eksikliğinden şüphe edilmelidir. Sistemik koagülopatilerde ise yara yerinden sızıntı şeklinde kanama, operasyon bölgesi dışında peteşi, purpura ve ekimozlar ile kateter ve damar giriş yerlerinde kanamalar olur.

Cerrahi hastalarda hemostaz sonuçlarını değerlendirirken peroperatif ve erken postoperatif dönemde kristaloid ve kan ürünlerinin desteği nedeniyle oluşan hemodilüsyon ve tüketim nedeniyle koagülasyon faktörlerinin düzeylerinin ve trombosit sayısının azalabileceği unutulmamalıdır. İlk postoperatif haftada akut faz yanıtı sonucu F VIII, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyleri artar. Bu nedenle erken postoperatif dönemde kanayan hastada PT ve aPTT'nin değerlendirmesi güçtür.

Masif Kan Transfüzyonuna Bağlı Koagülopati

Total kan hacminin veya fazlasının 24 saat içinde kaybı masif kan kaybı adını alır. Bu hastaların tedavisi sırasında dilüsyonel koagülopatiyeye ek olarak YDP, hipotermi, asit-baz bozuklukları, sitrat entoksikasyonuna bağlı elektrolit sorunları gelişebilir. Öncesinde koagülopatisi olmayan hastada 1.5 kan volümü (ortalama 100 ml/kg) değişimi ile dilüsyonel koagülopati oluşur.

PT INR, aPTT bazale göre 1.5 kat uzun, fibrinojen $< 100 \text{ mg/dl}$, trombosit $< 50000/\text{mm}^3$ ve kanamanın devamı olası ise destek tedavisine başlanmalıdır. $\frac{1}{2}$ Kan volümü replasmanı sonrası testler tekrarlanmalıdır. YDP gelişmişse sadece koagülasyon faktörlerinin yerine konması durumu düzeltmez. Sistemik ve hepatik perfüzyonun sağlanması önemlidir.

Johansson ve ark. kendi merkezlerinde son bir yılda masif transfüzyon yapılan hastaların 1/3'ünde yetersiz transfüzyon desteği yapıldığını saptamışlar ve dengeli transfüzyon için 5 ünite eritrosit süspansiyonu veya tam kan, 5 ünite TDP ve 8 ünite trombosit süspansiyonu içeren akut transfüzyon paketi desteğini önermişlerdir.



Söz konusu paketin ortalama hematokriti % 30, trombosit değeri $80000/\text{mm}^3$ ve pıhtılaşma faktörleri konsantrasyonu % 50 olarak hesaplanmıştır (11).

Yaygın Damarıçi Pıhtılaşma (YDP)

YDP farklı etyolojiler (Tablo-5) ile ortaya çıkabilen ve dolaşımda yaygın fibrin oluşumu sonucu koagülasyonun sistemik intravasküler aktivasyonu ile karakterize bir durumdur. Unutulmaması gereken önemli bir nokta YDP'nin bir hastalık veya semptom değil mutlaka altta yatan bir hastalığa sekonder gelişen edinsel bir sendrom olduğudur. Patogenezin temelinde düzensiz ve aşırı trombin oluşumu yatmaktadır. Dolaşımda trombin oluşumunun ön planda olması büyük ve küçük damarlarda tromboz yoluyla organ disfonksiyonu ve iskemik nekroz yaparken, aşırı plazmin oluşumu sekonder fibrinoliz ile koagülasyon faktörlerinin tüketimine ve kanamaya neden olur. Trombin oluşumu hasar bölgesine sınırlı kalmamakta ve antikoagülan mekanizmalarla sınırlandırılmamaktadır.

Klinik bulgular primer hastalığa bağlı olarak değişir. % 70-90 hastada kanama, % 10-40 hastada tromboembolik olaylar izlenir (9). Tanı için hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi çok önemlidir. YDP nedeni olabilecek bir hastalığın olası olmadığı durumlarda sırf laboratuvar bulgularına dayanılarak tanı konulamaz.

Akut YDP'de en sık edinsel FV ve fibrinojen düşüklüğü olur. Ağır karaciğer yetmezliği dışında fibrinojen düzeyi $< 100 \text{ mg/dl}$ olan bir hastada hemen daima akut YDP söz konusudur ve bu durum kötü prognoza işaret eder. PT, aPTT ve trombosit sayısı tanı için önemli olmakla birlikte D-Dimer gibi yoğun trombin ve dolayısı ile fibrin oluşumunu yansıtan parametrelere bakılmaksızın YDP tanısı konmamalıdır.

D-Dimer düzeylerinin yakın dönemdeki cerrahi girişim, doku içine kanama, sirotik karaciğer hastalığı ve renal yetmezlik durumlarında yükselebileceği dikkate alınmalı, ek kanıt olmadıkça $< 2000 \text{ ng/ml}$ değerlerle YDP tanısı konmamalıdır.

Yakın zamanda YDP tanısı için uluslararası hemostaz-tromboz derneğinin (ISHT) YDP alt komitesi tarafından basit laboratuvar testlerine dayalı bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo-6). Skorlama sisteminin YDP için duyarlılığı % 91, özgüllüğü % 97 düzeyindedir. Skorlama sistemindeki her bir puan için mortalite odds oranı (OR) 1.29 bulunmuştur. Öte yandan her APACHE puanı için bu oran 1.07'dir (12).

Tablo-5. YDP Etiyolojisi (12, 13)

Akut YDP
Sepsis
Gram negatif bakteriler (endotoksin)
Gram pozitif bakteriler (mukopolisakaritler)
Viremler
HIV
Hepatit
Varisella
CMV
Hemorajik ateş yapan viruslar
Obstetrik sorunlar
Amniyotik sıvı embolisi
Plazenta ayrışması
Eklampsi
Salin ile indüklenmiş abortus
Akut lösemiler (AML-M3, AML-M4)
Travma (politravma, nörotravma, yağ embolisi)
Ağır yanıklar
Organ hasarı (pankreatit)
Ağır toksik ve immunolojik reaksiyonlar
Yılan ısırıkları
Uyuşturucu ilaçlar
Transfüzyon reaksiyonları
Transplant rejeksiyonu
Intravasküler hemoliz
Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
Minör hemoliz
Masif transfüzyon

Kronik YDP

Solid organ maliniteleri
Hematolojik hastalıklar
İdiyopatik miyelofibroz
Polistemia vera
Lokalize vasküler anomalilere bağlı YDP
Kassabach-Meritt sendromu
Büyük vasküler anevrizmalar
Hereditör hemorajik telenjektazi
Ağır karaciğer yetmezliği
Ölü fetus sendromu
Sistemik küçük damar hastalıkları
Reynauld fenomeni, Ağır diyabetik anjiyopati
Leriche sendromu, Otoimmün hastalıklara bağlı anjiyopati
Otoimmün hastalıklar
Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus, Skleroderma
Sjögren sendromu, Dermatomiyozit
Kronik enflamatuvar hastalıklar
Sarkoidoz, Crohn, Ülseratif kolit
Kardiyovasküler hastalıklar
Akut miyokard enfarktüsü
Damar içi cihazlar
İntraaortik balon pompası
LeVeen veya Denver şanti

Son zamanlarda aPTT testinin uygulanması sırasında ortamdaki ışık geçirgenliğinin zamana karşı yazdırılması sonucu elde edilen bifazik dalga formunun YDP gelişimi

Tablo-6.YDP Tanı Kriterleri (12)

- Hastada YDP nedeni olabilecek bir klinik durumun varlığını araştır. Böyle bir olasılık yoksa bu sistemi kullanma.
- Aşağıda belirtilenlere göre skorlama yap:
- trombosit sayısı: $> 100000/\text{mm}^3 = 0$
 $< 100000/\text{mm}^3 = 1$
 $< 50000/\text{mm}^3 = 2$
- D-Dimer düzeyi: $> 2000 \text{ ng/ml} = 2$
 $> 4000 \text{ ng/ml} = 3$
- PT'de uzama: $< 3 \text{ saniye} = 0$
 $> 3 \text{ ancak} < 6 \text{ saniye} = 1$
 $> 6 \text{ saniye} = 2$
- Fibrinojen düzeyi : $> 100 \text{ mg/dl} = 0$
 $< 100 \text{ mg/dl} = 1$
- Skor ≥ 5 : belirgin YDP; skorlamayı günlük tekrarlar
Skor < 5 : belirgin olmayan YDP'yi düşündürür
Skorlamayı 1-2 gün sonra tekrarlar



hakkında ön bilgi verebileceği ve bu yolla belirgin YDP gelişiminden yaklaşık 24 saat kadar önce riskli hastaların saptanabileceği gösterilmiştir. Günümüzde rutin kullanım alanı olmayan bu yöntem yakın gelecekte YDP açısından riskli hasta gruplarının önceden belirlenmesine ve gereken tedbirlerin zamanında alınmasına olanak sağlayabilir (14).

Primer tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Ölü fetus sendromu ve plazenta ayrışması gibi gebelik komplikasyonlarında primer patolojiye yönelik tedavi yeterli olabilir. Ancak sepsis ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi durumlarda uygun tedavi yapılmasına karşın YDP devam edebilir. Bu vakalarda ek olarak agresif destek tedavisi yapılmalıdır.

Kanama veya invaziv girişim gerekliliği olmayan hastalarda sadece laboratuvar parametrelerini düzeltmeye yönelik kan ürünü desteğinin endikasyonu yoktur (15). Amerikan Anesteziyoloji Derneği PT veya aPTT değerinin normalin > 1.5 katı yüksek olan ve mikrovasküler kanaması olan hastalarda TDP önermekte ve ampirik olarak 10-15 ml/kg TDP ile koagülasyon faktörlerinin düzeylerinin > 30 Ü/dl olmasının sağlanabileceğini belirtmektedir. Ancak yakın zamanda yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan retrospektif bir analiz koagülasyon taramalarının koagülasyon faktör düzeylerini iyi yansıtmadığını ve 33.5 ml/kg TDP dozları ile hedeflenen in vivo koagülasyon faktör düzeylerine daha yüksek oranda ulaşıldığını göstermiştir (16). Bu nedenle doz klinik duruma ve hastanın yanıtına göre kişiselleştirilmelidir. Diğer bir önemli nokta F VII'nin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle TDP infüzyonunun 6-12 saat ara ile tekrarlanması gereğidir. Bu ise intravasküler plazma hacmi genişlemiş olan hastalarında volüm yüklenmesi riski oluşturur. TDP ile volüm yüklenmesi tolere edilemezse trombosit ve TDP eşliğinde exchange transfüzyon yapılabilir. TDP uygulamalarında sık rastlanan hatalar TDP'nin yarılanma ömrünün dikkate alınmadan çok yavaş verilmesi ve koagülasyon parametreleri normale döndükten sonra ek TDP verilmemesidir. Bu nedenle TDP infüzyonu 1-2 saati aşmamalı, koagülasyon parametreleri sıkı izlenmeli ve her 6 saatte bir uygun dozda (örneğin 2-4 ünite) TDP tekrar verilmelidir.

Aktif kanama varlığında trombosit sayısı > 50000/mm³ tutulmalıdır (17). Kanaması olmayan hastalarda hedef trombosit değeri üzerinde görüş birliği olmamasına karşın trombosit sayısının > 20000/mm³ tutulması mantıklı görünmektedir. Fibrinojen düzeyi > 100 mg/dl olacak şekilde kriyopresipitat desteği verilmelidir (15). Kriyopresipitat desteğinden 30-60 dakika ve sonrasında

6 saat ara ile fibrinojen düzeyi kontrol edilmelidir. 1 Ü/5 kg kriyopresipitatın fibrinojen düzeyini 70 mg/dl arttırması beklenir. Yüklenme riski bulunan hastalarda protrombin kompleks konsantreleri (PCC) gibi koagülasyon faktör konsantreleri yararlı olabilir. Ancak PCC'nin FV içermediği ve geçmiş yıllara ait literatürde koagülopatiyi arttırma riski taşıdığı bilinmelidir. Koagülopatiyi alevlendirme riskinin günümüzde kullanılan PCC için geçerli olup olmadığı ise bilinmemektedir (12).

Koagülasyon sisteminin YDP patogenezindeki merkezi rolü nedeniyle tedavide çeşitli antikoagülanlar denenmiştir. Kontrolsüz vaka serilerinde hastaların heparin kullanımından fayda gördükleri bildirilmekle birlikte kontrollü çalışmalarda heparin tedavisinin klinik sonuçlar üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Ancak purpura fulminans, pulmoner embolizm ve akral iskemi gibi belirgin tromboemboli veya yoğun fibrin birikimi varlığında ve kronik YDP zemininde tedavi dozlarında heparin kullanılabilir (9, 12). Aynı şekilde faz III çalışmalar ile doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ile tedavinin hastalara sürvi avantajı sağlamadığı görülmüştür.

Koagülasyonun en önemli fizyolojik inhibitörü olan antitrombinin tedavideki yeri yoğun olarak araştırılmıştır. Antitrombin sepsiste koagülasyon ve enflamasyonun baskılanmasında rol oynar (18). Çeşitli çalışmalarda antitrombin kullanımı ile laboratuvar parametrelerinde kısmen düzelmeye, YDP süresinde kısalma ve hatta organ fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür. Ancak geniş ölçekli, çok merkezli, randomize bir çalışmada sepsisli hastalarda antitrombin-III konsantresi kullanımı ile mortalitede anlamlı azalma izlenmemiş ve subgroup analizinde heparin kullanmayan hastalarda klinik seyirin daha iyi olduğu gözlenmiştir (12). Messori ve ark. sepsis (n=56) ve diğer endikasyonlar ile antitrombin kullanılan 216 yoğun bakım hastasının dahil edildiği çok merkezli, prospektif, gözlemsel çalışmalarını o zamana kadar sepsisli hastalarında antitrombin kullanımı ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmaların meta analizi ile birlikte değerlendirmiştir. Meta analiz ile uyumlu olarak kendi çalışmalarında da sepsis tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında antitrombin kullanımı akılcı bulunmamıştır (19).

Sepsisli hastalarda aktive protein C (APC) etkisinin araştırıldığı bir faz III çalışma ilacı kullanan grupta mortalitenin anlamlı azalması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. APC kullanan hastalarda daha az organ disfonksiyonu gelişmekte ve ISTH-YDP skorlama sistemine göre YDP tanısı alan hastalar tedaviden daha



belirgin fayda görmektedir. APC kullanımı ile rölative mortalite YDP'nin eşlik etmediği sepsisli hastalarda % 18, YDP ile birlikte olan sepsis varlığında % 38 oranında azalmaktadır. İnsan kökenli rekombinant APC ağır sepsis ve eşlik eden ikiden fazla organ yetmezliğinde birçok ülkede lisanslı olarak kullanılmaktadır (12).

Antikoagülan Tedavi Sırasında Görülen Kanamalar

Antikoagülan tedavinin en önemli ve korkulan komplikasyonu majör kanamadır. Kanama intrakranyal veya retroperitoneal ise, ölüme neden oluyorsa, hospitalizasyon veya transfüzyon ihtiyacı doğuruyorsa majör kanama olarak adlandırılır (20). Kanama riski hastanın yaşı, kanamayı kolaylaştırıcı komorbid durumların varlığı (anevrizma, hipertansiyon, aktif peptik ülser vb.), eşzamanlı kullanılan ilaçlar (aspirin vb.), antikoagülan tedavi endikasyonu, daha önce geçirilmiş kanama öyküsü, antikoagülan tedavinin yoğunluğu ve süresi, çalışmada kanama epizodunun tanımlanması gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Günümüzde antikoagülan tedavinin kullanım alanları ve tedavide kullanılan ilaç spektrumu oldukça genişlemiştir. Bu bölümde kumarin türevi oral antikoagülanlar (warfarin), anfraksiyone heparin (UFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (LMWH) kullanımı sırasında görülen kanama komplikasyonları ele alınacaktır.

Warfarin

Warfarinin etkisi genetik faktörler (sitokrom P450 2C9 mikrozomal enzim polimorfizmi gösterenlerde artmış etki), diyet ve birlikte kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Geniş prospektif çalışmalarda warfarin kullanan hastalarda fatal kanama riski % 0.1-1/yıl ve majör kanama riski % 0.5-6.5/yıl olarak saptanmıştır (21). Warfarin kullanımında kanama riskini arttıran çeşitli faktörler tanımlanmıştır (Tablo-7). Hedeflenen düzeyin üzerinde INR değerleri ile karşılaşıldığında veya kanama halinde yapılması gerekenler Tablo-8'da özetlenmiştir (12, 14, 17, 22).

Tablo-7. Warfarin kullananlarda kanama riskini arttıran durumlar (21)

- Yaş (ileri yaş)
- Cinsiyet (kadınlar)
- Oral antikoagülan tedavinin ilk 1 yılı
- Hedeflenen INR düzeyinin yüksek olması
- Mevcut INR düzeyinin yüksek olması
- Arteriyel hastalık endikasyonu ile ilaç kullanımı
- Geçirilmiş gastrointestinal kanama
- Serebrovasküler hastalık
- Hipertansiyon
- Alkolizm
- Karaciğer hastalığı

INR düzeyi hedeflenenin üzerinde olan hastalarda warfarinin kesilmesi ile ortalama 3 gün içinde terapötik düzeye inileceği ve terapötik INR düzeyi bulunanlarda ilacın kesilmesi sonrası INR'nin ancak 3-5 günde normale döneceği hesaba katılmalıdır (21).

K vitamininin oral kullanımı ile antikoagülan etkinin kaldırılması genellikle 24 saat içinde gerçekleşirken IV yol ile INR düzeyi 4-6 saat içinde anlamlı olarak kısalabilir. Bu nedenle K vitamininin uygulama şekline klinik durumun aciliyetine göre karar vermek uygun olacaktır.

Acil durumlarda TDP kullanılması önerilmekle birlikte günlük pratikte 70 kilogramlık bir hasta için gereken ortalama 1000 ml TDP'nin temin edildikten sonra eritilerek hastaya infüzyonunun 2 saatten kısa sürede tamamlanması gerekir. Bir diğer seçenek olan protrombin kompleks konsantresi ile içeriğinde bulunan her bir koagülasyon faktöründen 500-1000 üniteyi 20 ml karışım içinde uygulamak mümkündür. F VII'nin yarı ömrü 6 saat olduğundan eşzamanlı K vitamini uygulanmalıdır. Hayatı tehdit edici kanaması olan ve ortalama INR düzeyi 5.8 bulunan 29 hastanın PCC uygulamasından 15 dakika sonra ortalama INR değeri 1.3'e düşmüştür (21).

rFVIIa'nın oral antikoagülan aşırı kullanımına bağlı kanamalarda lisanslı kullanım endikasyonu yoktur. Ancak 20-90µg/kg dozlarında kullanımının etkili olduğunu gösteren küçük olgu serileri vardır (10, 22).

Tablo-8. Warfarin Aşırı Dozuna Yaklaşım (23)

INR < 5; ciddi kanama yok

Dozu azalt veya bir dozu atla, daha sıkı izle. INR terapötik düzeye geldiğinde daha düşük dozla başla. Terapötik düzeyi minimal aşan INR değerlerinde doz azaltımı gerekmez.

INR ≥ 5, < 9; ciddi kanama yok

Sonraki bir veya iki dozu atla, daha sıkı izle. INR terapötik düzeye geldiğinde daha düşük dozla başla. Kanama riski artmış ise bir doz atla ve 1-2.5 mg oral K1 vitamini ver. Daha hızlı etki gerekiyorsa INR'nin 24 saat içinde normale döneceği beklentisi ile ≤ 5 mg oral K1 vitamini ver. INR halen yüksekse ek olarak 1-2 mg oral K vitamini uygula.

INR ≥ 9; ciddi kanama yok

Warfarini kes. INR değerinin 24-48 saat içinde anlamlı düşeceği beklentisiyle 5-10 mg oral K1 vitamini ver. Daha sıkı izle, gerekirse ek K1 vitamini ver. INR terapötik düzeye geldiğinde daha düşük dozla başla.

Ciddi kanama

Warfarini kes, 10 mg IV K1 vitaminini 20 dakikada perfüze et. K1 vitamini 12 saat ara ile tekrar edilebilir. Klinik gerekliliğe göre 15 ml/kg TDP, 25-50 Ü/kg PCC* ve rFVIIa kullanılabilir.

Hayatı tehdit eden kanama

Warfarini kes, 10 mg IV K1 vitaminini 20 dakikada perfüze et. 25-50 Ü/kg PCC* veya rFVIIa kullan. INR düzeyine göre gerekirse tedaviyi tekrarla.

TDP: taze donmuş plazma

PCC: protrombin kompleks konsantresi

rFVIIa: rekombinant F VIIa

*: INR 2-3.9 ise 25 Ü/kg; INR 4-5.9 ise 35 Ü/kg; INR ≥ 6 ise 50 Ü/kg uygulanması önerilir



Warfarin tedavisi alan ve girişim planlanan hastalarda operasyonun getireceği kanama ve tromboz riski arasında denge kurulmalı, yaklaşım bu esaslara göre belirlenmelidir (Tablo-9).

Tablo-9. Warfarin kullanmakta olan hastaların invaziv girişimlere hazırlanması (23)

Düşük tromboembolizm riski*

Cerrahiden 4 gün önce warfarini kes, INR düzeyinin normale gelmesini sağla. Postoperatif dönemde profilaktik amaçla düşük doz UFH (5000 Ü sc) veya LMWH uygula. Eşzamanlı olarak warfarini yeniden başla. Alternatif olarak düşük doz UFH veya LMWH preoperatif profilaksi amacı ile uygulanabilir.

Geçici tromboembolizm riski

Cerrahiden 4 gün önce warfarini kes, INR düzeyinin normale gelmesini sağla. Preoperatif 2 gün önce profilaktik amaçla düşük doz UFH (5000 Ü sc) veya LMWH başla. Postoperatif dönemde düşük doz UFH veya LMWH ile birlikte warfarin başla. Bazıları bu durumda daha yüksek doz UFH veya tam doz LMWH önerirler.

Yüksek tromboembolizm riski**

Cerrahiden 4 gün önce warfarini kes, INR düzeyinin normale gelmesini sağla. Preoperatif 2 gün önce profilaktik amaçla düşük doz UFH (5000 Ü sc) veya LMWH başla. UFH sc yolla ayaktan başlanabilir. Hasta yatırıldığında IV infüzyona geçilerek infüzyon operasyondan 5 saat önce sonlandırılabilir. Ayrıca sc UFH veya LMWH ile devam edilerek operasyondan 12-24 saat önce antikoagülasyonun kesilmesi de mümkündür.

Düşük kanama riski

Warfarin tedavisinin dozunu azaltarak operasyona INR 1.3-1.5 olacak şekilde gir. Bu INR düzeyi jinekolojik ve ortopedik cerrahi hastalarında yapılan randomize çalışmalarda güvenilir bulunmuştur. Warfarin dozu operasyondan 4-5 gün önce azaltılabilir ve postoperatif dönemde doz tekrar artırılabilir. Gerekirse preoperatif dönemde profilaktik amaçlı düşük doz sc UFH veya LMWH uygulanabilir.

*: son 3 ayda venöz tromboemboli geçirmeyenler, inme veya diğer risk faktörleri olmayan atriyum fibrilasyonu hastaları ve aort lokalizasyonunda çift yapraklı mekanik kalp kapağı bulunan hastalar düşük tromboemboli riski taşır.

** : son 3 ayda venöz tromboemboli geçirenler, mitral pozisyonunda mekanik kalp kapağı olanlar ve eski model kalp kapağı (top/kafes) taşıyan hastalar yüksek tromboemboli riski taşır.

UFH: anfraksiyone heparin, LMWH: düşük molekül ağırlıklı heparin

Dental girişimlerde warfarin tedavisi kesilmeksizin traneksamik asit veya ε-aminokaproik asit içeren gargaralar ile lokal kanama kontrolü uygun olur.

Minör cerrahi girişim planlanan hastalarda uygulanabilecek güvenli ve kolay bir nomogram önerilmiştir. Buna göre hastanın kullanmakta olduğu warfarin dozu % 100 kabul edilirse operasyon öncesi 4, 3 ve 2. günlerde ilaç % 50 dozda uygulanır. Operasyondan 1 gün önce % 100 dozda ilaç alan hastaya postoperatif günün akşamında % 200 dozda warfarin verilir. Operasyon sonrası 2. günden itibaren hasta eskiden kullanmakta olduğu sürdürme dozunu almaya devam eder (24).

Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Heparin molekül ağırlığı, antikoagulan etki ve farmakokinetik özellikler açısından heterojen özellikler gösteren dallanmış glikozaminoglikanlardan oluşan bir yapıdır ve asıl etkisini antitrombin üzerinden gösterir.

Doğal form UFH'in kimyasal veya enzimatik yöntemlerle depolimerizasyonu sonucu oluşan formlar DMAH olarak adlandırılır. UFH trombin ve F Xa'yı aynı oranda inhibe ederken DMAH ön planda F Xa inhibisyonu yaparlar. UFH için anti-F Xa/anti-F Ila oranı 1 iken LMWH'lerde bu oran 2-4 arasındadır.

Heparine bağlı kanama riski doz, trombolitik veya glikoprotein IIb/IIIa tedavilerinin eşzamanlı uygulanması, cerrahi, travma ve invaziv girişimler ile eşlik eden hemostatik defektlerin bulunmasına göre değişiklik gösterir.

Heparin kullanımı sırasında gelişen kanamalarda destek tedavisine ek olarak antiheparin tedavi uygulanmalıdır. Balık sperminden elde edilen protamininin 1 miligramı 100 Ü heparini nötralize etmektedir. Heparinin bolus enjeksiyonundan hemen sonra gelişen kanamalarda her 100 Ü heparin için 1 mg protamin verilir. Heparinin sürekli IV uygulamasında ise son birkaç saat içinde uygulanmış olan toplam doz dikkate alınmalıdır. 1250 Ü/saat heparin perfüzyonu uygulanan bir hastada kanama gelişmesi halinde yaklaşık 30 mg protamin yeterli olur. Protamin tedavisinin etkinliği aPTT ile kontrol edilmelidir. Protamin uygulaması sırasında hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir. Yan etki olasılığını azaltmak için protamin infüzyonu > 3 dakika içinde uygulanmalıdır. Daha önce protamin insülin kullanmış hastalar, vazektomi geçirenler ve bilinen balık alerjisi olanlarda antiprotamin antikor gelişme riski bulunduğundan alerjik reaksiyon olasılığı daha yüksektir. Anafilaksi riski bulunan hastalara protamin öncesi antihistaminik ve kortikosteroid ile premedikasyon yapılabilir.

LMWH etkinliğin değerlendirilmesi için sc uygulamadan 4 saat sonra anti-F Xa düzeyine bakılmalıdır. Anti-F Xa düzeyinin rutin olarak izlenmesi önerilmez. Ancak vücut ağırlığı > 150 kilo veya vücut kitle endeksi > 50 kg/m² olanlar ve renal yetmezliği bulunanlarda anti-F Xa düzeyinin izlenmesi uygun olur (25). > 30 ml/dakika kreatinin klirensi düzeyleri kanama açısından güvenli görülmektedir.

LMWH tedavisinin nötralizasyonu için ispat edilmiş bir yöntem yoktur. Protaminin etkisi heparinin molekül ağırlığı ile ilişkilidir ve protamin ile LMWH'in anti-F Xa etkisi yaklaşık % 60 oranında nötralize edilebilir. LMWH tedavisi sırasında kanama durumunda ilaç son 8 saat içinde uygulandı ise 100 anti-F Xa ünitesi başına (1 mg enoxaparin yaklaşık 100 Ü anti-F Xa aktivitesine sahiptir) 1 mg protamin verilmelidir. Kanama devam ederse 0.5 mg protamin/100 anti-F Xa dozunda uygulama tekrarlanabilir. LMWH uygulaması 8 saati aştı ise



protamin daha düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Kalıtıl Koagülopatilerde Kanama ve Tedavisi

Kalıtıl koagülopatiler içinde F VIII, F IX eksiklikleri ile von Willebrand hastalığı diğerlerine göre daha sık rastlanan hastalıklardır. İlk bulguları erişkin dönemde izlenebilir. Olguların yaklaşık yarısında ebeveynlerde bulunmayan de novo mutasyonlar sorumlu olduğundan aile anamnezinin negatif olması hemofili tanısını dışlamaz.

Tedavinin temelini eksik olan pıhtılaşma faktörünün klinik durumun gerektirdiği ölçüde yerine konması oluşturur (Tablo-10). Faktör konsantrelerinin temin edilemediği durumlarda TDP ve kriyopresipitat kullanılabilir. 1 Ü/kg F VIII konsantresi hastanın faktör düzeyini % 2, 1 Ü/kg F IX konsantresi ise % 1 artırır. 1 ml TDP 1 Ü F VIII ve 1 Ü F IX içerirken, 1 Ü kriyopresipitat 80-100 Ü F VIII içerir. Faktör konsantreleri bolus enjeksiyonla veya sürekli perfüzyon ile verilebilir. Sürekli perfüzyonda bolus enjeksiyon ile gerekli kan düzeyi elde edildikten sonra infüzyon pompası ile 2-4 Ü/kg/saat dozunda uygulama yapılır. F VIII'in yarı ömrü yaklaşık 12 saat, F IX'un yarı ömrü ise 24 saattir. Hemofililerde kanama tiplerine göre önerilen ideal faktör düzeyleri Tablo-11'de belirtilmiştir (26).

Tablo-10. Hemofili tedavisinde kanama tipine göre önerilen ideal faktör düzeyleri (26)

Kanama tipi	Hemofili A (İdeal düzey)	Hemofili B (%/doz(Ü/ml))
Eklemler kanaması	30-40/15-20	30-40/30-40
Kas içi kanama (İleopsoas hariç)	40-60/20-30	40-50/40-50
İleopsoas kanaması		
Hücum tedavisi	80-100/40-50	60-80/60-80
İdame tedavisi	30-60/15-30	30-60/30-60
Beyin kanaması		
Hücum tedavisi	80-100/40-50	60-80/60-80
İdame tedavisi	50/25	30/30
Boğaz ve boyun		
Hücum tedavisi	60-80/30-40	60-80/60-80
İdame tedavisi	50/25	30/30
Gastrointestinal	60-80/30-40	60-80/60-80
Göziçi kanaması	80-100/40-50	60-80/60-80
Renal kanama	40-50/20-25	30-40/30-40
Derin laserasyon	40-50/20-25	30-40/30-40
Cerrahi girişim		
Hücum tedavisi	0-100/40-50	60-80/60-80
İdame tedavisi	40-50/20-25	30/30

von Willebrand hastağında hemofiliden farklı olarak ön planda deri ve mukoza kanamaları olur. Kanamanın tipi ve şiddeti altta yatan moleküler bozukluğa bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastaların çoğunda kanamalar hafif olduğundan DDAVP (0.3 µg/kg), traneksamik asit (20-25 mg/kg po 3x1) ve östrojen gibi destekleyici ilaçlar ile kontrol altına alınabilir. DDAVP tip IIb von Willebrand hastalığında trombositopeniye neden olabileceğinden

kullanılmamalıdır. Hastaların yaklaşık % 20'sinde faktör konsantreleri kullanımına gereksinim olur. Tedavide önerilen faktör dozları ve hedef F VIII:C (faktör VIII koagülan aktivite) düzeyleri Tablo-11'de belirtilmiştir.

Tablo-11. vWH'nda önerilen faktör dozları ve hedeflenen F VIII:C düzeyleri (26)

Kanama tipi	Doz(Ü/kg)	İnfüzyon sayısı	İstenen düzey
Majör girişim	40/60	günde 1 kez	> 50 Ü/dl*
Minör girişim	30/60	günde 1 kez veya günün başı	> 30 Ü/dl*
Diş çekimi	20/30	tek doz	> 30 Ü/dl**
Spontan kanama	20/30	tek doz	> 30 Ü/dl

*: tedaviye iyileşme tamamlanuncaya kadar devam edilir

**: en az 12 saat süreyle uygulanır

KAYNAKLAR

1. Recombinant Factor VIIa for Control of Hemorrhage: (2003) Early Experience in Critically Ill Trauma Patients. Dutton RP, Hess JR, Scalea TM. Journal of Clinical Anesthesia; 15: 184-88.
2. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K et al. (1996) The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. British Journal of Haematology; 93: 460-63.
3. Teitel JM. (2000) Clinical approach to the patients with unexpected bleeding. Clin. Lab. Haem.; 22 (Suppl.1): 9-11.
4. Greaves M. (2004) Assessment of haemostasis. Vox Sang; 87 (Suppl.1): S47-S50.
5. Nilsson G, Astermark J, Lethagen S et al. (2002) The prognostic value of global haemostatic tests in the intensive care unit setting. Acta Anaesthesiologica Scandinavica; 46: 1062-67.
6. Samama CM, Ozier Y. (2003) Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. Vox Sang; 84: 251-55.
7. Harrison P, Robinson M, Liesner R et al. (2002) The PFA-100®: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. Clin.Lab.Haem.; 24: 225-32.
8. Wintrobe's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. (2004) 11th edition. Lippincott Williams&Wilkins.
9. Hematology, Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. (2005) 4th edition. Churchill Livingstone.
10. Aitken MG. (2004) Recombinant factor VIIa. Emergency Medicine Australasia; 16: 446-55.
11. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. (2005) Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? Vox Sang; 1-5.
12. Levi M. (2004) Current understanding of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology; 124: 567-76.
13. Bick RL. (2003) Disseminated intravascular coagulation: Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Hematol Oncol Clin N Am; 17: 149-76.
14. Toh CH, Giles AR. (2002) Waveform analysis of clotting test optical profiles in the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation (DIC). Clin.Lab.Haem.; 24: 321-27.
15. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. (2004) Guidelines for the use of fresh-



frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British Journal of Haematology*; 126: 11-28.

16. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U et al. (2004) Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *British Journal of Haematology*; 125: 69-73.

17. Guidelines for the use of platelet transfusion. (2003) *British Journal of Haematology*; 122: 10-23.

18. Wiedermann CH, Römisch J. (2002) The Anti-Inflammatory Actions of Antithrombin- A Review. *Acta Med. Austriaca*; 29: 89-92.

19. Messori A, Vacca F, Vaiani M et al. (2002) Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. *Critical Care*; 6: 447-51.

20. Levine MN, Beyth RJ, Kearon C et al. (2004) Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*; 126: 287S-310S.

21. Annotation. (2001) The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation. *British Journal of Haematology*; 114: 271-80.

22. Goodnough LT, Hewitt PE, Silliman CC. (2004) Joint ASH and AABB Educational Session. *ASH Education Book*.

23. Ansell J, Hirsch J, Poller L et al. (2004) The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*; 126: 204S-233S.

24. Marietta M, Bertesi M, Simoni L et al. (2003) A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery. *Critical Care*; 25: 127-30.

25. Hirsch J, Raschke R. (2004) Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. The Seventh ACCP on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*; 126: 188S-203S.

26. Özkan A. (2003) Kalıtsal Nedenli Koagülasyon Defektleri. Kanama ve Tromboza Eğilim. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyum Kitabı.