

KANAMA BOZUKLUĞU OLAN HASTALARA YAKLAŞIM

Arzu DENİZBAŞI*

Özet:

Acil servislerde kanama ister travma sonucu ister spontan olsun ağrı ve ateşten sonra en sık rastladığımız aktif sorundur. Bu sorunun kökeninde travma öyküsü olmadığı zaman hastanın kanama pıhtılaşma durumunu değerlendirip ona göre hızlı tedavi etmek gerekir. Hastanın kanamaya eğilimli olup bir de travmaya maruz kalması dramatik sonuçlar yaratmaktadır. Kanama ve pıhtılaşma ajanlarının çalışma düzeninde çok hassas bir denge mevcuttur (1- 8). Bu denge nin yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi durumda bozulması tedavinin imkansız olduğu bir tabloya bile neden olabilir. Ayrıca tedavi amaçlı olarak hastaların kullandığı antikoagulan ilaçlar hem travmatik hem de spontan kanamalar ile acil servise başvurmaktadırlar. Bu hastalarda intrakranial, gastrointestinal sistem kanamaları gibi gürültülü veya minor hematüri gibi sessiz ortaya çıkmaktadır (2-5). Bu yazımın amacı bu pıhtılaşma bozukluğu olan tablolara yaklaşımda gerekli acil yaklaşımı ilkelerini vermektir.

Kan, plazma içerisinde şekilli elemanlar ihtiva eden ve normal şartlarda damar içerisinde kaldığı sürece sıvı halini koruyan karmaşık bir yapı göstermektedir. Damar dışına çıktığında ise koagülasyon faktörleri, trombositler ve damar duvarının ortak çalışmalarıyla pıhtı adını verdiğimiz katı bir hal alarak kanamayı engelleyebilen çok önemli bir özelliğe sahiptir. Patolojik durumlarda damar içerisinde oluşan pıhtıya "trombus" adı verilirken (9), damardaki kan akımını yerel olarak engelleyen, ya da yerinden ayrılıp daha ileride emboli yaparak kan akımını durduran bir trombus oluşumuyla (tromboembolizm) ortaya çıkan hastalıklara da, "trombotik bozukluklar" adı verilir (10).

Tromboz gelişimi damar bütünlüğünün bozulması ve/veya damar endotel hücre uyarılması ile pıhtılaşma sistemindeki doku faktörü yolu ve trombositlerin uyarılması ile olmaktadır (11, 12), bu oluşumun önlenmesi, bütünlüğü bozulmuş bir damarda kanamayı durdurmaya sağlayan "hemostaz" adı verilen mekanizmalarla olmaktadır.

Hemostaz fizyolojik olarak pıhtı oluşumuna yol açan koagülasyon mekanizmaları ile pıhtı oluşumunu engelleyen anti-koagülasyon mekanizmaları arasındaki dengeden kaynakla-

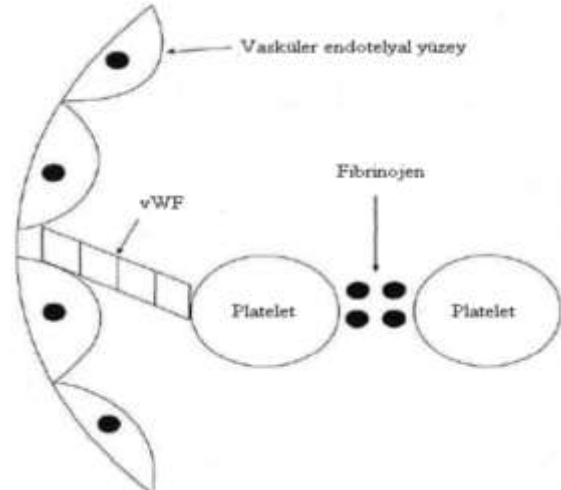
nır. Hemostaza katılan başlıca komponentler damar duvarı, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinolitik sistem faktörleridir (13).

Damarların intimal yüzeyi, endotel hücreleri ile çevrilidir. Bu hücreler, normal şartlarda, taşıdıkları antikoagulan özellikleri ile kanın akıcılığını güçlendirirler. Buna karşın, damar zedelendiğinde, endotel hücreleri aktive olur ve antitrombotik özellik protrombotik özelliğe dönüşür. Damar zedelenmesi, aynı zamanda, subendotel damar duvarındaki trombojenik yapıların, dolaşan kanla ilişki kurmasına da neden olur. Bu ilişki, trombositler ve fibrin içeren hemostatik plağın hızlı bir şekilde oluşması sonucunu doğurur (14). Normal hemostatik sistemi, trombosit tıkaçlarının oluşturulduğu primer hemostaz ve fibrin bağlarının oluşturulduğu sekonder hemostaz oluşturur.

Primer hemostaz

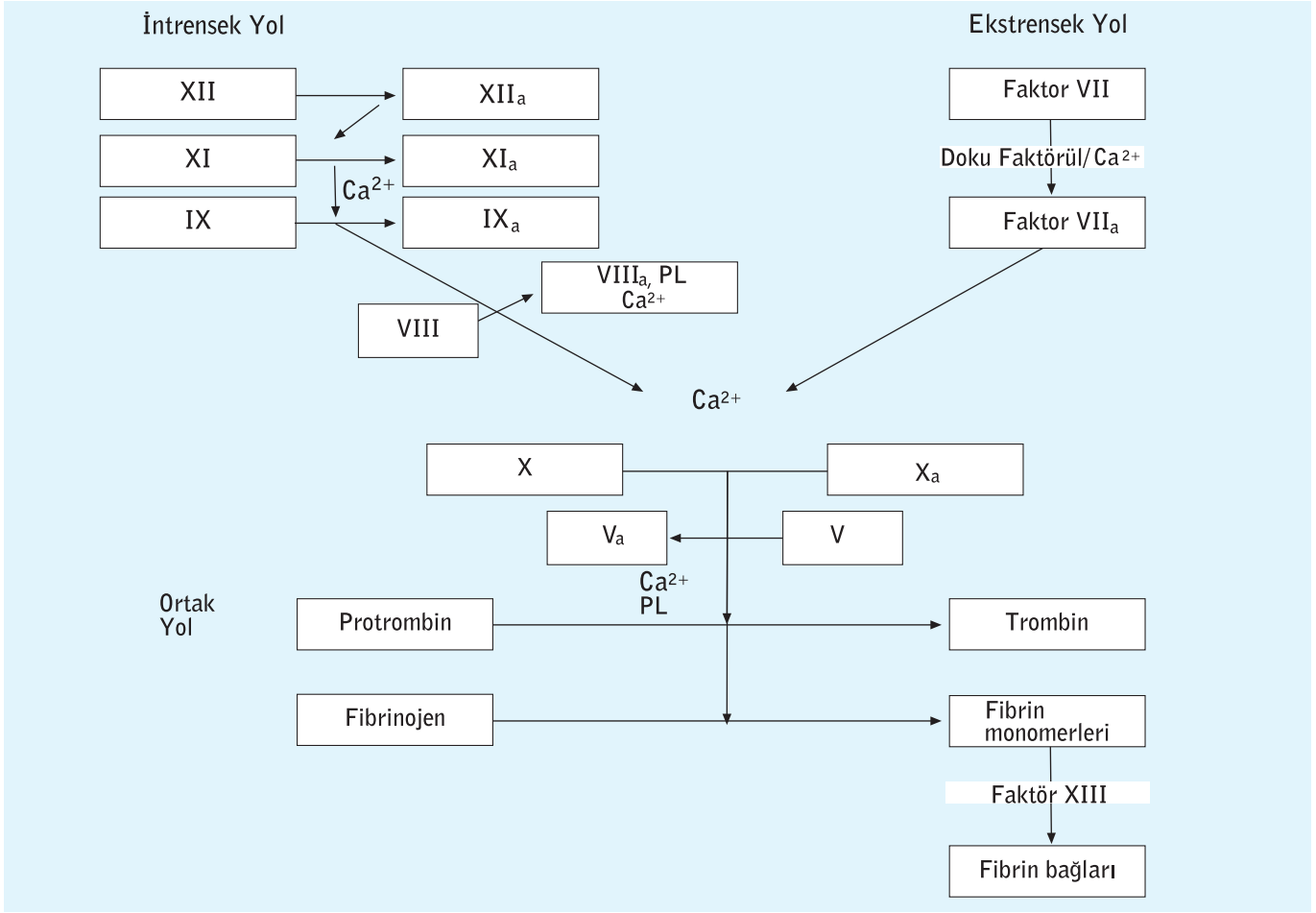
Trombositlerle vasküler subendotelial dokunun etkileşimi neticesinde, yaralanma bölgesinde trombosit plağı oluşur. Bu oluşum için, normal vasküler subendotel doku (kollajen), fonksiyonel trombositler, normal von willebrand faktör (trombositleri glikoprotein I_B aracılığı ile endotelyuma bağlar) ve normal fibrinojen (trombositleri glikoprotein II_B-III_A aracılığı ile birbirine bağlar) gerekir. (Şekil 1)

Şekil 1. Primer hemostaz (15).



* Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

Şekil 2. Sekonder hemostaz.



Sekonder hemostaz

Plazma koagülasyon proteinlerinin belirli bir düzen içinde seyreden mekanizmlarla oluşturduğu reaksiyonlar dizisidir (Şekil 2). Bu reaksiyonlar sonrasında ortaya çıkan çapraz bağlı fibrin, çözünmeyen yapıda olup, primer hemostaz ile oluşan trombosit plağının kuvvetlenmesini sağlar (15). Bu evre, ayrıca doku faktörü içeren hücrelerin dolaşımdaki kanla temasıyla da başlayabilir. Pıhtılaşma proteinleri dolaşımda zimojen denilen inaktif durumda bulunur. Pıhtılaşmanın başlamasıyla sınırlı bir proteolize uğrayarak aktif hale dönerler. Bu aktif proteinler diğer zimojenleri aktive eden bir zincirleme olayı başlatır. En sonunda fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı oluşur (16-19).

Şekil 2. Sekonder hemostaz. Pıhtılaşma kaskadı olarak da bilinir. Ekstrensek (doku faktörü sistemi) ve intrinsek yol (kontakt yolak) şeklinde iki bağımsız yolağı vardır. Bağımsız iki yolak faktör 10' un aktiflenmesi ile başlayan ortak yol ile devam ederek fibrin bağlarını oluşturur (15).

Hemostatik Denge

Trombosit aktivasyonu ve fibrin oluşumu, eş zamanlı olarak gelişir ve hemostazı birbirinden bağımsız olarak etkilerler. Bu olayı, trombolizis aracılığı ile damar duvarı tamiri ve tıkanmış yerin rekanalizasyonu izler (14).

Aktif trombositlerin ve pıhtılaşma mekanizmasının birlikteliği patlama tarzında bir hemostatik cevabı oluşturulabilir ve bu da tromboza ve doku hasarına yol açabilir. Neyse ki aktif faktörlerin retiküloendotelial sistem tarafından temizlenmesi ve aktif prokoagulanların doğal antitrombotik maddelerle (antitrombin III, protein C ve S) kontrol altında tutulması sayesinde pıhtılaşma olayı aşırıya kaçmadan dengelenip düzenlenir (21).

Pıhtı oluşumu için devreye giren faktörler (Tablo 3) ile birlikte hemostaza katkı sağlayan, diğer önemli etken de K vitamini'dir. K vitamini yardımıyla normal koagülasyon sağlanmış olur.

K vitamini ve Koagülasyondaki rolü

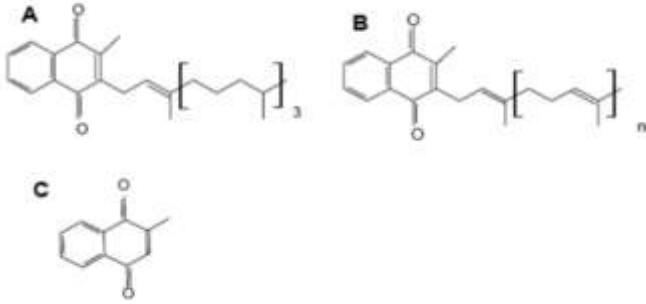
K vitamini, yağda çözülebilen ve canlılık için gerekli temel bir vitamindir (22). K vitamininin K-1 (Filokinon) ve K-2 (Menakinon) olmak üzere iki doğal formunun yanı sıra, K-3 (Menadion) olarak isimlendirilen sentetik türevi bulunmaktadır (23) (Şekil 3).

K vitamini, ana emilim yeri olan ince barsaktan lenfatik sisteme geçer. Optimal emilim için safra asidi ve pankreas sıvısı gerekir (25). Emilen K vitamini, lenfatikler içinde şilomikronlar yardımıyla vücutta en büyük oranda depolandığı

Tablo 1. Kanda pıhtılaşma reaksiyonlarının bileşenleri (20).

Bileşen	Amacı
Plazma Faktörleri	
I. Fibrinojen	Fibrinin öncülüdür
II. Protrombin	Fibrinojeni fibrine dönüştüren, faktör V, VII ve XIII' ü aktive eden ve trombomodüline bağlanınca protein C' yi aktive eden serin proteaz trombinin öncülüdür. Vit K'ya bağımlıdır.
V. Proakselerin	Faktör Va' ya aktive olunca, protrombini aktive eden faktör Xa/Va/fosfolipid kompleksinde enzim faktör Xa için kofaktör olarak görev yapar. Aktive olmuş protein C tarafından inaktive olan trombosit alfa granülozda bulunur.
VII. Prokonvertin	Doku faktörüne bağlanır ve sonra aktive olarak faktör IX ve X' u aktive eden faktör VIIa/doku faktörü kompleksinin enzim bileşenini oluşturur. Vitamin K' ya bağımlıdır.
VIII. Antihemofilik globülin	Faktör VIIIa'ya aktive olunca, faktör X'u aktive eden faktör IXa/VIIIa/ fosfolipid kompleksinde enzim, faktör IXa için kofaktör olarak görev yapar. Aktive protein ile inaktive olur. Faktör V ile ortak özellikleri vardır. Plazmada von willebrand faktörüne bağlı olarak dolaşır.
IX. Christmas faktör	Faktör IXa' ya aktive olunca faktör X' u aktive eden faktör IXa/VIIIa/ fosfolipid kompleksinde enzim olarak işlev görür. Vitamin K' ya bağımlıdır.
X. Stuart-Prower faktör	Faktör Xa' ya aktive olunca protrombini aktive eden faktör Xa/Va/ fosfolipid kompleksinde enzim olarak işlev görür. Vitamin K' ya bağımlıdır.
XI. Plazma tromboplastin öncülü	Faktör XIa' ya aktive olunca kalsiyum iyonları dışında, kofaktör gerektirmeyen bir reaksiyonda faktör IX' u aktive eder. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ile biyomoleküler kompleks olarak dolaşımda bulunur.
Prekallikrein, fletcher faktör	Temas aktivasyonunun resiprokal reaksiyonunda yer alarak faktör XIIa tarafından kallikreine aktive olur; kallikrein ise faktör XII' nin faktör XIIa' ya aktive edilmesini katalize eder. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ile biyomoleküler kompleks olarak dolaşımda bulunur.
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Faktör XI ya da prekallikrein ile biyomoleküler kompleks olarak dolaşımda bulunur. Negatif yüklü bir yüzeye emildiğinde faktör XI ve prekallikreini de yüzeye adsorbe eder.
XII. Hageman faktörü, temas faktörü	Negatif yüklü yüzeyler ya da kallikrein tarafından faktör XIIa' ya aktive olunca temas aktivasyon reaksiyonlarında prekallikrein ve faktör XI' i aktive eder ve in vitro olarak kanın pıhtılaşmasını tetikler.
Hücre yüzey faktörleri	
Doku faktörü, Doku tromboplastini	Perivasküler fibroblastlar, vücut ya da ortam sınırlarındaki epitel hücreleri (ör. Deri, amniyon ve GI ve GÜ sistemlerdeki epitel hücreleri) ve sinir sistemindeki gliyal hücreler gibi belirli doku hücrelerinin membranında kendiliğinden bulunan bir lipoproteindir. Patolojik durumlarda, aktive monositler ile makrofajlarda ve muhtemelen aktive damar endotelinde de gelişebilir. Bazı tümör hücrelerinde bulunur. Faktör VII' ye bağlanması, hemostazda kanın pıhtılaşmasını başlatan anahtar reaksiyondur.
Prokoagulan fosfolipid	Aktive trombositler ve başka dokulardaki hücrelerin yüzeyinde bulunan asit yapısında fosfolipid (öncelikle fosfatidil serin) Faktör X' un faktör IXa/VIIIa/ fosfolipid aktivatörü ve protrombinin faktör Xa/Va/ fosfolipid aktivatörünün bileşeni olarak işlev görür. Doku faktöründe lipid bölümü olarak işlev görür.
Trombomodülin	Trombinin endotel hücresi yüzeyinde bağlandığı bölümdür. Trombin trombomodüline bağlandığında kolayca protein C' yi aktive eder.

Şekil 3. K vitamini, (A) Filokinon (B) Menakinon (C) Mena-dion (24).



karaciğere taşınır (26). Bu şekilde depolanan K vitamini kendisine bağımlı proteinlerin aktifleştirilmesi reaksiyonlarında görev alır.

K vitamini normal protrombin zamanının sağlanması için gereklidir. Bunu karaciğerde inaktif olarak sentez edilen faktör II (protrombin), faktör VII (prokonvertin), faktör IX (plazma tromboplastin komponenti) ve faktör X'un (Stuart faktörü) aktifleşmesine katkıda bulunarak yapar. Bu faktörlerin aktif hale geçebilmeleri için, glutamik asit rezidülerinin K vitamininin kofaktör olduğu reaksiyon ile karboksillenmesi gerekir. K vitamini, bu reaksiyondaki görevi bittikten sonra Epoksit redüktaz ile eski "redükte" haline dönüştürülür (1). Oluşan bu döngü ile koagülasyon sağlanmış olur.

Antikoagülasyon tedavisi

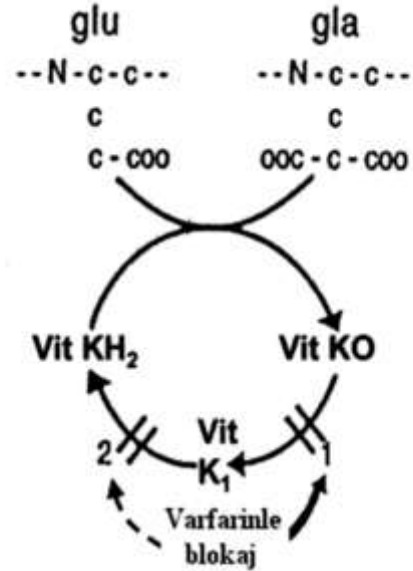
Klasik olarak, Virchow triadının komponentleri olan, kan stazı, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabilité durumu, trombüs oluşumu için gerekli olan ortamı yaratır (27). Antikoagulan tedavi ile oluşan trombüsün yayılımı ve embolizasyonu etkin bir şekilde engellenir. Bununla birlikte, bu tedavi ile trombolitik etki elde edilmez (28).

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin, klinik uygulamada karşılaşılan problemlere rağmen günümüzde kullanılmakta olan antikoagulan tedavilerdir (29). Oral antikoagulanlar, epoksit redüktaz enzimini ve dolayısıyla gama-karboksilasyonu bloke ederek inaktif moleküllerin ortaya çıkmasına neden olur. Buna bağlı olarak aktif faktörlerin kan düzeyleri düşerek antikoagulan etki elde edilir (30).

Oral antikoagulanların çeşitli hastalık durumlarında klinik etkinlikleri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu grup ilaçlar;

- Birincil ve ikincil venöz tromboembolide,
- Protez kalp kapağı veya atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolide,
- Periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda ve tromboembolik olaylarda,
- Akut miyokard infarktüsünde (MI),
- İnme ve tekrarlayan infarktüste koruyucu olarak etkilidir (31).

Şekil 4. K vitamini siklusu ve beraberinde Vit K bağımlı koagülasyon proteinlerindeki glutamik asit rezidülerinin karboksilasyonu (32).



- KO - redüktaz - Varfarin Duvanlı**
- K - redüktaz - Varfarine relatif dirençli**

Varfarin ve kanamalı hastalardaki önemi

Acil servise kanama şikayeti ile gelen hastaların %12- 18 oranında antikoagüle hastalar olduğu ve bu hastaların kanama nedeniyle başvurdukları süreden hastaneden taburcu olana dek geçen sürenin antikoagüle olmayan hastalara göre en az bir kat daha uzun olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler olay riski taşıyan hastaların tedavisinde sık kullanılan bu ilacın reçete edilirken bu yarar/ zarar oranına dikkat edilmesi gerekmektedir (31).

Varfarin, kumarol türevi bir oral antikoagülandır. K vitamininin etkilerini antagonize ederek etki gösterir. Etkisinin tam olarak ortaya çıkması için en az 48 - 72 saat gereklidir. Sodyum tuzu şeklinde kullanılır. Biyoyararlanımı %100'e yakındır. Gastrointestinal sistemden emilimi için safraya ihtiyaç vardır. Plazmada %99 oranında albümine bağlanır. Bundan dolayı, renal eliminasyonu yavaştır. Plazma yarılanma süresi ($t_{1/2}$) 36 saattir. Varfarin tedavisi sırasında değişik derecelerde kanamalara ek olarak ürtiker, döküntü, dermatit, alopesi, ishal, deri nekrozu, pankreatit, sarılık ve ayak başparmağında morarma gibi yan etkilere neden olabilir. Gebelik döneminde, özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanıldığı takdirde teratojenik etkilidir. Plazmadan geçerek hemorajilere neden olabilir. Ayrıca, protein C seviyelerini düşürerek venöz tromboz ve hemorajik infarktüs yapabilir. Antidodu vitamin K₁ olup, tedavide taze donmuş plazma da (10-20 ml/kg) kullanılır (30).

Tablo 2. Varfarin ile etkileşen ilaçlardan bir kısım (35-38)

Varfarin etkisini arttıran ilaçlar		
Asetaminofen	Kinolonlar	Trisiklik anti depresanlar
Flukonazol	Amoksisilin*	Disulfiram
Kinidin	Kloksasilin*	Propafenon
Allopurinol	Prednizon*	Serotonin uptake inhibitörleri
Furosemid	Anabolik steroidler	Ranitidin*
Kinin	İzoniazid	Trimetop-sulfometaksazol*
Amiodaron*	Sulfinprezon	Heparin
Genfibrozil	Aspirin* (>1.5 g/G)	Eritromisin
İtrakonazol	Ketokonazol	Propranolol
Sulfonilure	Tamoksifen	Vitamin E
Sefalosporinler (sefaklor*)	Simetidin	Siklofosfamid
Tetrasiklin	Metronidazol	Omeprazol
Klofibrat	Tiroid hormonları	Mikronase
B. Varfarin etkisini azaltan ilaçlar		
	Kolestiramin	Ostrojenler
Alkol	Sukralfat	Vitamin K
Fenitoin*	Karbamazepin*	Fenobarbutal*
Rifampin	Griseofulvin	Kortikosteroidler
Barbiturat		

Tablo 3. Oral antikoagülan endikasyonları ve hedef INR değerleri (39).

Endikasyon	Hedef INR
Pulmoner emboli	2,5
Proksimal Derin Ven Trombozu	2,5
Ven trombozu (baldır bölgesinde)	2,5
Tekrarlayan Venöz Tromboemboli - Varfarin kullanılmadığı sırada	2,5
Tekrarlayan Venöz Tromboemboli - Varfarin kullanımı sırasında	3,5
Semptomatik kalıtsal trombofili	2,5
Antifosfolipid sendrom	2,5
Non-romatizmal atrial fibrilasyon	2,5
Romatizmal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve tirotoksikozis varlığında oluşan atrial fibrilasyon	2,5
Kardioversiyon	2,5 / 3,0
Mural trombus	2,5
Kardiyomyopati	2,5
Mekanik prostetik kalp kapağı – Aort	2,5 / 3,0
Mekanik prostetik kalp kapağı – Mitral	3,0 / 3,5
Biprostatik kapak	Eğer antikoagüle ise, 2,5
Arteryal greft	Eğer antikoagüle ise, 2,5
Koroner arter trombozu	Eğer antikoagüle ise, 2,5

Varfarin ve diğer kumarin antikoagülanlar, etki mekanizmasını vit K bağımlı pıhtılaşma faktörleri (faktör 2,7,9,10) ile antikoagülan proteinlerin (protein C ve S) sentezini inhibe ederek gösterir. Bu etkiyi, K vitamini ve onun 2,3 epoksite forma dönüşümünü sağlayan siklusu engelleyerek gösterir (Şekil 4) (32,33).

Besinlerle alınan vit K1 varfarin - dirençli vitamin K redüktaz ile Vitamin KH2 ye indirgenir. Vit KH2 , oksitlenerek vit K epoksite (Vit K0) dönüşürken koagülasyon faktörlerinde-

ki glutamik asit rezidüleri de karboksillenir. Bu karboksilasyon aşamasıyla koagülasyon faktörleri 2,7,9,10 ve antikoagülan faktörler protein C ve protein S aktifleşir. Oluşan Vit K0 vitamin K0 redüktazın katalizlediği reaksiyonla vit K1' e indirgenir. Vitamin K0 redüktazın inhibisyonu yoluyla varfarin vitamin K1 ve vitamin KH2 oluşumu bloke edilmiş olur. Glutamik asit karboksilasyonu engellenir. vitamin K1 besin kaynakları yada terapotik olarak verilecek olursa varfarin etkisi bay-pas edilmiş olur (34).

Tablo 4. VKA antidotu olarak Vitamin K1 tedavi önerisi (50).

INR	KLİNİK	DOZ	TEK BAŞINA / İLAVE
>1,3	Hayati tehdit eden kanama	10 mg IV	İlave tedavi
>1,3	Ciddi kanama	10 mg IV	İlave tedavi
>9	Belirgin kanama yok	5-10 mg p.o	Tek başına tedavi
5,0 – 9,0	Belirgin kanama yok	<5 mg p.o	Tek başına tedavi

Birçok hastalığın tedavisinde ve yine birçoğunun da önlenmesinde endike olan varfarin, kullanımına dikkat edilmediği takdirde, hastalarda kanamayla ilişkili, ölümcül de olabilecek ciddi komplikasyonlar yaratabilmektedir. Bu problemlerin oluşumunu engellemek amacıyla, terapötik indeksi dar ve aynı zamanda birçok ilaç ile etkileştiği saptanılan (Tablo 4) varfarinin klinik takibinde INR değeri kullanılmaktadır.

Günümüze kadar önerilen INR düzeylerine ulaşmak üzere birçok varfarin tedavisi başlama protokolü uygulanmıştır. 10 mg'lık yükleme dozuyla başlanabildiği gibi (40-42), özellikle yaşlı hastalarda çok daha düşük dozlarda başlanmasını araştıran çalışmalar da (43-45) mevcuttur.

Kanamalı hastada acil tedavi yaklaşımı

Hastanın uzun süreli varfarin tedavisi olan hastalarda genel olarak 2,0 – 3,0 aralığında tutulmaya çalışılan INR değerlerinin düzenli olarak takibi ile, tedavi komplikasyon riskini en aza indirmek uygun yaklaşım tarzıdır. Günümüzde, izlem sırasında saptanan yüksek INR değerlerine komplikasyonun riskine göre müdahale edilmekte olup, doz atlama, tek başına ya da kombine olarak verilen K vitamini ve taze donmuş plazma tedavisi uygulanan yöntemlerdir (46,47). Ancak acil servise açık veya gizli kanama şikayetleri ile başvuran hastalarda hastanın durumuna acil tedavi gerekmektedir. Bu tedavi şeması sırasıyla;

1. Oksijen tedavisi başlayarak doku düzeyinde hipoksiyi düzeltmek
2. Güvenlik çemberini sağlayarak (Oksijen, IV yol ve monitörizasyon) hastanın ABC sini sağlamak
3. Hastada hipovolemi bulguları varsa kristaloit veya kolloid sıvılar ile dolaşımın devamlılığını sağlamak
4. Hastalarda nabız basıncı, santral venöz basınç, idrar çıkışı, kapiler dolma zamanı gibi parametreler ile dolaşım ve kardiyak dolma basınçlarını takip etmek
5. Hasta varfarin kullanımı nedeniyle antikoagüle ise etkiyi vitamin K analogları ile geriye döndürmek
6. Hastada eksik olan pıhtılaşma faktörlerini TDP veya faktör ekstraktları ile yerine koymak
7. Hastada anemi veya trombopeni mevcutsa gerekli tedaviyi uygulamak şeklinde sıralanabilir .

K vitamini analogları

Vitamin K₁, vitamin K antagonist ajanın (VKA) etkisini geri döndürmek üzere de kullanılan sentetik ajan olup, subkütan (SC), intravenöz (IV), ya da oral olarak kullanımını sağ-

layan formları mevcuttur. Varfarin almakta iken, INR değeri olması gerekenden yüksek saptanan asemptomatik hastalarda; 1 mg'lık oral Vitamin K₁, INR'yi 1 mg'lık subkütanöz uygulanan Vitamin K₁'e göre daha hızlı düşürür. INR değeri 4,5 – 9 arası bulunan asemptomatik hastalarda kanama riskini düşürmek üzere 1 mg'lık oral Vitamin K₁ önerilir (48). Gerileme, uygulama sonrası 16 saat içinde belirgin değildir. İkinci gün, terapötik düzeye kadar düşen INR düzeyi saptanır. Bununla beraber, subkütanöz uygulanan Vitamin K₁ (1-2 mg), ölçülebilir değerlerdeki INR'yi sıklıkla 8 – 12 saat içinde geriletir (47). Ancak, gerek yapacağı etkinin önceden tahmin edilememesi, gerekse bazen saptanan etki gecikmesi sebebiyle subkütan uygulanması önerilmez (49). Bunun yanında, biliyer tıkanıklığı olanlarda yetersiz emilim sebebiyle oral kullanılması tercih edilmezken, ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda yetersiz koagülasyon faktörü üretimi sebebiyle hem oral hemde parenteral uygulama etkinliği sağlamaz. Intravenöz Vitamin K₁ ise, nadir fakat ciddi anafilaksi riski taşıdığından rutin uygulama yolu olarak önerilmez. Hayati tehdit edici kanama varlığında veya INR değerinin çok yüksek olduğu durumlarda, veyahut da intihar amaçlı olarak yüksek doz varfarin alındığı durumlarda tercih edilmelidir (47). Vitamin K₁ dozu kullanım önerileri Tablo 4'te verilmekte olup, uygulama sonrası INR değerinin tekrar düzenlenmesi için bir haftaya kadar varan süre gerekebilir (49).

Taze Donmuş Plazma (TDP) Uygulamaları

Yüksek INR değerlerini düşürmek için kullanılan diğer bir tedavi metodu da taze donmuş plazma (TDP) uygulamasıdır. Herşeye rağmen tekrar antikoagülasyon düşünülüyorsa, ya da hayati tehdit edici kanama varken INR de hızlı ve güvenli düşüş isteniyorsa endikedir (47). TDP, tam kandan santrifüj yoluyla veya aferez yöntemiyle elde edilir. Plazma toplandıktan sonra 6- 8 saat içinde dondurulur. TDP, bütün çözümlü koagülasyon faktörleri ve plazmayı içermekte olup, yaklaşık hacmi 250 ml'dir. 24 saat içinde transfüze edilmesi gereken erimiş plazmanın genel başlangıç dozu 10-15 mL/kg'dır.

Varfarin tedavisi alan kanamalı veya invaziv girişim uygulanacak hastalarda kullanılması endike olduğu gibi, Çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği bulunan hastalarda kanama, operasyon öncesi veya masif transfüzyon durumunda. Trombotik trombositopenik purpuralı hastalarda. Konjenital veya edinsel koagülasyon faktör eksikliklerinde faktör konsantrelerine ulaşılamadığı durumlarda da kullanılır (50).

Sonuç olarak kanama şikayeti ile başvuran hastalarda atlanmadan bakılması gereken testlerin başında kan gurubu, PT, PTT, INR gelir. Hastalarda bu test sonuçlarına göre tedaviye başlanmalıdır. Hemogram bakılması ve takipleri ancak bu testler ile beraber değerlendirilirse anlamlıdır. Kanama şikayeti ile başvuran hastalar acil önceliği olan ve hızlıca ABC bakışı ile stabilize edilmesi gereken hasta gurubudur. Bu hastaların yatış veya taburculuğuna karar verilirken kişni kan tablosu, aktif kanama varlığı, transfüzyon gereksinimi, ko- morbiditesi olan hastalıklar ve hastanın sosyal şartlarına göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

- Süzer Ö. Farmakolojinin temelleri. s.381, 2. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002.
- Gunnar H N, Ingela B, Hans J. Anticoagulant treatment in primary health care in Sweden –prevalence, incidence and treatment diagnosis: a retrospectivestudy on electronic patient records in a registered population. BMC Family Practice 2003; 4: 3.
- Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology1998; 51: 674-681.
- Verheugt FW. Warfarin for ischemic heart disease. Cardiol Rev 2001; 9: 325-328.
- John F, Nicole G, Ravi S, Samuel Z. Major Bleeding Complications in a Specialized Antikoagulation Service. Am J Cardiol 2005; 96: 595-598.
- Goldman L, Ausiello D, Cecil Textbook of Medicine (Çev: Ünal S) s.162, 1. Cilt, 22. Basım, Güneş kitabevi, Ankara, 2006
- Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoaguant therapy: a practical guide. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4 (1): 43-55.
- Physicians' Desk Reference. pp. 1049-52, 58th Edition, Thomson PDR, Montvale, 2004.
- Payzin S. Antitrombotikler. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Özel Sayı 1: 20-4.
- Beers MH, Berkow R. Trombotik bozukluklar. The Merck Manual of diagnosis and Therapy (Çev: Keklikoğlu M) s. 918-21, 17.Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002.
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the begining of the new millenium. Semin Thromb Hemost 2000; 26 (suppl 1): 5-2.
- Hoffman Mionroe DM. A cell-based model of hemostasis. Tromb Haemost 2001; 85: 958-65.
- Taşkıran D, Hemostaz Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(26):1-8.
- Goldman L, Ausiello D, Cecil Textbook of Medicine (Çev: Ünal S) s.975, 1. Cilt, 22. Basım, Güneş kitabevi, Ankara, 2006.
- Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. American college of emergency physicians, Emergency medicine sixth edition, pp. 1322, McGraw-Hill, USA, 2004.
- Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Moleculer biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds).Williams Hematology. 6th edition, pp. 1409- 35, McGraw-Hill, New York, USA, 2001.
- Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th edition, pp. 1435- 51, McGraw-Hill, New York, USA, 2001.
- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ed, pp. 287- 331, Academic Press, San Diego, 2000.
- Mazza JJ. Manual of Clinical Hematology. Third edition, pp. 186- 95, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
- Beers MH, Berkow R. Trombotik bozukluklar. The Merck Manual of diagnosis and Therapy (Çev: Keklikoğlu M) s. 904, 17.Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002.
- Celkan T, Demirel A. Enfeksiyon ve koagülasyon. Türk pediatri arşivi 2005; 40: 59-60.
- Raju TN. The Nobel chronicles. Lancet 1999; 353:761.
- Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. Annu Rev Nutr 1995; 15:399-417.
- Terhi Koivu-Tikkanen, Determination of phyloquinone and mena quinones in foods by HPLC. 2001.
- Olson RE. The function and metabolism of vitamin K. Ann. Rev. Nutr. 1984; 4:281-337.
- Shearer MJ. Vitamin K. The Lancet 1995; 345(28): 229-234.
- Hamaad A, Tayebjee MH, Lip GYH. Ximelagatran: The future in anticoagulation practice. Br J Cardiol 2004; 11: 229-34.
- Turpie GG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Jay R, Gent M. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep venous thrombosis. Results of a randomized trial. Chest 1990; 97: 172-5.
- Stollberger C, Finsterer J, Langer T, Schneider B, Wehinger C, Hopmeier P, et al. Problems, interventions and complications in longterm oral anticoagulation therapy. J Thromb Thrombolysis 2002; 14: 65-72.
- Göz M, Warfarin-gıda etkileşmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi, Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2006;14(4): 320-324.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. Circulation 2003;107:1692-711.
- Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry 1978;17:1371-7.
- Stenflo J, Fernlund P, Egan W, et al. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71:2730-3.

34. Hirsh et al. Guide to Warfarin Therapy. *JACC* 2003;41 (9): 1633–52.
35. Kern WF. Hemostasis and thrombosis. *PDQ Hematology*. pp. 381-429, BC Decker Inc, London, 2002.
36. Schulman S. Oral anticoagulation. *Williams Hematology*. pp. 1777-1792, McGraw Hill, USA, 2001.
37. Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119:344-370.
38. Hirsh J, et al. Oral anticoagulants. *Chest* 2001;119:8-21.
39. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition –2005 update. *British Society for Haematology*, pp. 277–285, 2005.
40. Fennerty A, Dolben J, Thomas P, et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *BMJ* 1984;288: 1268–70.
41. Doeke CJ, Cosh DG, Gallus AS. Standardised initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomised trial, and risk factors for an excessive warfarin response. *Aust NZ J Med*. 1991;21:319 –24.
42. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1997;126:133–6.
43. American Geriatrics Society guideline. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1439 –45.
44. Hylek EM. Oral anticoagulants: pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2001;17:1–13.
45. Siguret V. et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: A safe and accurate regimen. *The American Journal of Medicine* 2005;118: 137-42.
46. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004 (suppl);126:204- 33.
47. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. American college of emergency physicians, *Emergency medicine sixth edition*, pp. 1354-8, McGraw-Hill, USA, 2004.
48. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:251.
49. Schulman S, Bijsterveld NR. *Transfusion Medicine Reviews* 2007;21(1):37-48.
50. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004 (suppl);126: 204-33.