

## TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

### Heparine Bağlı Kanama

Heparine bağlı kanama riski, heparin dozu yükseldikçe veya heparin kesilip fibrinolitik tedavi verildiği zaman artar. Heparinin antidotu protamin sülfattır (1). Protamin sülfat, standart heparinin (SH) tamamını, DMAH'ların ise %30-70'ini nötralize eder. Bir miligram protamin sülfat yaklaşık 100 IU SH' i nötralize eder. Bu nedenle örneğin; i.v. bolus olarak 5000 IU heparin almış olan bir hastaya, 50 mg protamin sülfat verilmelidir. Anfraksiyone heparinin yarı ömrü 60-90 dakika olduğu için, hastaya SH infüzyonla verilmişse, protamin dozu hesaplaması, hastanın son 60-90 dakikada aldığı SH dozu dikkate alınarak yapılır. Örneğin sürekli infüzyonla 1250 IU/saat heparin alan bir olguda, son 2 saate alınan heparinin nötralize edilebilmesi için yaklaşık 25 mg protamin sülfat gereklidir.

Protamin sülfat bir kerede 50mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde verilir. Gerekirse infüzyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Subkutan yolla verilen SH'in nötralizasyonu için protamin infüzyonu, daha uzun sürede yapılmalıdır. Protaminin etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre SH ve DMAH'lerin etki sürelerinden daha kısa olduğu için ikinci bir uygulama gerekebilir. Aktive protrombin zamanına bakılarak, protamin sülfatın antikoagülan etkiyi nötralize edip etmediği kontrol edildikten sonra, ikinci bir uygulama yapılabilir (1).

Son 1 saatte verilen her 100 IU SH için gereken protamin sülfat dozu aşağıda gösterilmiştir.

- Heparin kesildikten sonraki;
- 30 dakika içinde uygulanacak ise: protamin sülfat 1,0-1,5 mg
- 30-60 dakika içinde verilecekse: protamin sülfat 0,5-0,75 mg
- 60-120 dakika arasında 0,25-0,375 mg uygulanır (1,2).

Ülkemizde 5000 IU/5 mL'lik protamin HCl formu bulunmaktadır. 1000 IU'si 10 mg protamin HCl içermektedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı gelişen kanamalarda, protamin sülfatın DMAH'ların anti-faktör Xa aktivitesini kısmen nötralize ettiği unutulmamalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin dozu eğer son sekiz saat içerisinde verilmişse 100 anti-faktör Xa'ya karşılık 1 mg protamin (maksimum 50 mg) verilerek nötralize edilir (1 mg enoksoparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU'ye eşdeğerdir). Eğer doz sekiz saatten daha önce verildiyse daha düşük doz protamin kullanılır. Kanama devam ediyorsa ikinci kez, 100 anti-faktör Xa'ya karşılık 0,5 mg protamin verilebilir (1).

Protamin sülfatın en sık görülen yan etkileri hipotansiyon ve bradikardidir. Bu nedenle yavaş uygulanmalıdır. Anafilaksiye de neden olabilir (1). Protamin allerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, toluidin mavisi (5 mg/kg, intravenöz yavaş olarak veya 0,2-0,3 gr oral) ve heksadimetrim bromür (heparinin miligramı kadar ve 1 mg/ml olacak şekilde 15 dakikada verilir) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir (3).

### K Vitamini Antagonistine Bağlı Kanama

K vitamini antagonisti (KVA) yani varfarin alan hastalarda INR düzeyi 4,5'i geçince kanama riski anlamlı olarak artmaktadır (4). Özellikle 65 yaş üstü, felçli veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar ve antiplatelet tedavi uygulananlarda (aspirin, klopidogrel vb.) kanama riski yüksektir.

K vitamini antagonisti kullanan olgularda; INR değerinin yakın takibi önemlidir. INR terapötik düzeyin üzerinde ise ve hastada kanama yoksa INR'yi düşürme stratejileri; KVA'da doz atlanması, sonrasında dozun tekrar ayarlanması ve K vitamini verilmesidir. K vitamini INR'nin normale dönme süresini kısaltmaktadır (2). Varfarine bağlı uzamış INR veya kanama durumunda öneriler Tablo 1'de verilmiştir (2,4,5).

Yüksek doz K-vitamini verilmesi en az bir hafta süre ile varfarin rezistansına neden olabilir. Bu nedenle yüksek doz K-vitamin sonrası, varfarinin devamının gerektiği durumlarda, K vitamininin etkisi geri dönene kadar, SH veya DMAH verilmelidir.

### Varfarine Bağlı Cilt Nekrozu ve Ekstremitte Gangreni

Varfarine bağlı cilt nekrozu veya ekstremitte gangreni nadir bir durum olup, genellikle varfarin tedavisinin başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra ortaya çıkar. Cilt altı yağ dokusundaki venül ve kapillerlerindeki yaygın tromboz veya ekstremitte venöz dönüşünde masif tıkanma sonucunda oluşur. Patogenezi tam anlaşılacakla birlikte protein C eksikliği veya daha nadiren protein S eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu genetik bozukluğu olmayan kişilerde de görülebilir (5,6).

Ömür boyu antikoagülan tedavi indikasyonu olan olgularda varfarine bağlı cilt nekrozunun tedavisi zordur. Her ne kadar bu olgularda varfarinin kontrindike olduğu kabul edilse de, uzun süre heparin tedavisi pratik olmadığı gibi, osteoporoz da neden olabilir. Bu tip olgularda tedavi dozunda parenteral antikoagülan koruması altında, düşük dozla tekrar varfarin (örn. 2mg) tedavisine başlanabilir. Varfarin dozu 1-2 haftada bir yavaş yavaş yükseltilecek istenen INR aralığına ulaşıldığında parenteral antikoagülan kesilir. Bu yaklaşım ile faktör II, IX ve X seviyelerinde düşme başlamadan protein C seviyelerindeki ani düşme önlenmiş olur ve bu yöntem ile cilt nekrozunun da tekrarlama riskine ilişkin olgu sunumları mevcuttur (6).

### Heparine Bağlı Trombositopeni (HIT)

Heparin alan hastaların %0,1-5'inde, IgG aracılığı ile immün trombositopeni gelişebilir (7,8). Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşur. Bu tromboembolik komplikasyonlar DVT, PTE, miyokard infarktüsü, inme, amputasyona kadar gidebilecek ekstremitte nekrozuna neden olan periferik arteriyel trombüslerdir. Mortalite trombotik komplikasyonlara bağlıdır ve %5-10 olarak bildirilmiştir (7,9). Trombüs gelişmeden sadece trombosit düşüklüğü ile seyreden tablo "izole HIT" olarak adlandırılır (8).

Heparine bağlı trombositopeninin erken başlayan, geçici olan benign trombositopeniden ayırt edilmesi gerekir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (ancak hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken

ortaya çıkabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğü saptanırsa HIT'den kuşkulmalıdır. HIT nadiren heparin tedavisinin kesilmesinden sonraki 3. hafta içinde de olabilir, buna geç başlangıçlı HIT denilmektedir (8). Yaşlı hastalar ve kadınlarda risk daha yüksektir. HIT görülme olasılığı, cerrahi hastalarda (özellikle ortopedik hastalarda) dahili hastalara göre, standart heparin alan hastalarda DMAH alanlara göre daha yüksektir (9,10).

Heparine bağlı trombositopeniden şüphelenilen hasta, tanı için öncelikle klinik skorlama modelleri kullanılabilir. *4T skoru* en sık kullanılan skorlama modelidir (Tablo 2). Bu skorlama modelinin negatif prediktif değerleri yüksektir (düşük klinik olasılıkta HIT olasılığı %0-3'dür), ancak pozitif prediktif değerleri düşük bulunmuştur (8-12).

Kesin tanı için trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Testin duyarlılığı yüksek (%100'e yakın) ancak özgüllüğü düşüktür. Yani negatif test HIT'i tamamen dışlarken, yanlış-pozitif sonuçlar sıktır. Serotonin salınım testi veya heparinle indüklenen platelet agregasyon testi gibi fonksiyonel testlerin ise hem duyarlılıkları hem de özgüllükleri yüksektir (8,9). Trombosit sayısı ne kadar düşük ise prognoz o kadar kötüdür (13,14).

**Heparine bağlı trombositopenide tedavi:** Tanıda ELISA testlerinin kullanılmaya başlaması ve trombosit faktör 4/heparin (PF4/H) antikorlarındaki yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle, günümüzde klinik pratikte, HIT'in aşırı tanısı (overdiagnosis) sorunu mevcuttur. Bu nedenle önerilen; tanıda öncelikle klinik olasılık skorlamalarının kullanılması, buna göre sonrasında laboratuvar incelemelerinin istenmesidir (10). Bu skorlamalara göre *düşük klinik kuşku* veya *düşük olasılık skoru* saptanan hastalarda laboratuvar incelemesi istenmesine ve heparin tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Ancak *orta ve yüksek klinik kuşku* veya *orta ve yüksek olasılık skoru* varlığında öncelikle tüm heparin ürünleri kesilmeli ve alternatif antikoagülanla tedaviye devam edilmelidir (10).

Varfarin; protein C'de azalma ve buna bağlı hiperkoagülabilité yaptığından dolayı, heparine bağlı trombositope-

**Tablo 1.** K vitamini antagonisti kullananlarda yüksek INR düzeyi ve/veya kanama komplikasyonunda tedavi yaklaşımı

Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak ≤4,5 ve ciddi kanama yok	Varfarin dozunu azalt veya atla, INR'yi daha sık kontrol et, INR terapötik aralığa geldiğinde, öncekinden daha düşük varfarin dozuyla devam et, terapötik aralığın çok az üstünde ise doz azaltımı gerekemeyebilir.
10> INR >4,5 ve ciddi kanama yok	INR terapötik aralığa dönene kadar varfarini kes, INR'yi her gün kontrol et, terapötik aralığa ulaşıncaya kadar dozu dikkatle ayarla. Eğer daha hızlı düzelmeye isteniyorsa, örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmeyi hızlandıracaktır düşünülerek verilebilir. Ancak bu durumda rutin kullanımının yararına ilişkin yeterli kanıt yoktur.
INR >10 ciddi kanama yok	Varfarin tedavisini kes ve vitamin K (5-10 mg i.v yavaş infüzyon ile) ver. INR'yi günlük kontrol et ve gerektikçe yeniden vitamin K ver. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda varfarine devam et.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Varfarin tedavisini kes. Dört faktörlü protrombin kompleks konsantrisi (PCC) ve vitamin K (5-10 mg i.v yavaş infüzyon ile) ver. PCC, taze donmuş plazma (TDP)'ya tercih edilmelidir. Vitamin K, rekombinan faktör VIIa (rVIIa) ya tercih edilmelidir. Vitamin K gerektiğinde 1 2 saatte bir tekrarlanabilir.

ni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler SH ile çapraz reaksiyona girebildiklerinden kullanılmaları önerilmez (15). Ciddi trombositopeni

varlığında, sadece kanama varsa veya yüksek kanama riskli girişimsel bir işlem yapılacaksa trombosit infüzyonu verilmelidir (8).

**Tablo 2.** Heparine bağlı trombositopeni olasılığının değerlendirilmesi için 4T skoru

	Puan		
	2	1	0
Trombositopeni	• Trombosit sayısındaki düşme >%50 ve en az $\geq 20 \times 10^9/L$ (son 3 günde cerrahi geçirmemiş olması)	• Trombosit sayısındaki düşme %30-50 ama son 3 günde cerrahi varlığı, ya da • Platelet sayısındaki düşme >%30-50 ve en az $\geq 10-19 \times 10^9/L$	• Trombosit sayısındaki düşme <%30 • En az $< 10 \times 10^9/L$
Trombosit sayısında azalmanın zamanı	• 5-10. günler arasında belirgin azalma • Son 30 günde heparin almış olanlarda ilk günden trombosit sayısında azalma	• 5-10 günler arasında net olmayan azalma (eksik veri nedeniyle) -ancak şu an değer düşükse, • İlk günden düşme başladıysa (son 31-100 günde heparin almış olanlarda) >10 günden sonra trombosit sayısında azalma	• Trombosit sayısında 4 günden önce düşme (son 100 gün içinde önceden heparin almamış hastada)
Tromboz varlığı veya diğer komplikasyonlar	• Doğrulanmış yeni trombozlar, • Enjeksiyon yerinde cilt nekrozu, • IV SH bolus uygulamasından sonra akut sistemik anafilaktik reaksiyon, • Adrenal hemoraji	• Progresif veya rekürren tromboz, • Enjeksiyon yerinde nonnekrotizan (eritematöz) cilt lezyonları, • Kanıtlanmamış şüpheli yeni tromboz	• Yok
Trombositopeninin diğer nedenleri	Başka bir neden yok	Başka bir neden olabilir	Başka bir neden var

Klinik olasılık skoru: 6-8: yüksek; 4-5: orta; 0-3: düşük

**Tablo 3.** HIT'de alternatif antikoagülan tedavi

	Argatroban	Lepirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Atılım yolu	Karaciğer-safra	Böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarı ömrü	40-50 dk	2-3 saat	24 saat	17-20 saat
Bolus	Gerek yok	Gerek yok	<60 kg: 1500 U 60-74 kg: 2250 U 75-90 kg: 3000 U >90 kg: 3750 U	Gerek yok
Başlangıç dozu	i.v. infüzyonla 2,0 mcg/kg/dk	15-30 mg 2 x 1 subkutan, sabit doz	i.v. infüzyonla ilk 4 saat 400 U/st, sonraki 4 saat 300 U/saat, sonra 150-200 U/saat	Subkutan <50 kg: 5 mg/gün 50-100 kg: 7,5 mg/gün >100 kg: 10 mg/gün
Böbrek yetmezliğinde başlangıç dozu	Doz ayarına gerek yok	V/Y*	V/Y*	CrCl 30-50 mL/dk: dikkatle kullanılmalı  CrCl <30 mL/dk: kontrindike
Karaciğer yetmezliğinde başlangıç dozu	0,5-1,2 mcg/kg/dk	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok
Monitorizasyon	İnfüzyonun 2. saatinde aPTZ bakılır	Gerek yok	55-90 kg aralığı dışındaki olgularda ve böbrek yetmezliğinde anti-Xa aktivitesi bakılmalıdır	Böbrek yetmezliğinde anti Xa aktivitesi bakılabilir
Hedef	aPTZ'nin başlangıç değerinin 1,5-3 katı olması (maksimum aPTT: 100 sn)	-	-	V/Y*
Doz ayarlanması	Hedef aPTZ'ye ulaşmak için doz 0,25-0,5 mg/kg/st olarak artırılıp, azaltılabilir. Her doz değişiminden 2-4 st sonra aPTZ kontrol edilmelidir.	-	Anti-Xa aktivitesi 0,5-0,8 U/mL olacak şekilde ayarlanmalıdır	-
Maksimum doz	10 mcg/kg/dk	60 mg	V/Y*	10 mg/g

\*V/Y: Veri yok, HIT: Heparine bağlı trombositopeni

Alternatif antikoagülanlar direkt trombin inhibitörleri olan argatroban ve lepirudin, non heparin düşük molekül ağırlıklı sülfatlı glikozaminoglikan olan danaparoid ve sentetik sülfatlı pentasakarid olan fondaparinukstur. Son yıllarda lepirudin ve danaparoidin üretimi ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Ülkemizde ise bu ilaçlardan sadece fondaparinuks bulunmaktadır. Bu ilaçlar içinde sadece argatroban tamamen hepatik yolla elimine edildiği için böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilmektedir. Bu ilaçların klinik pratikte kullanımına ait doz ve öneriler, Tablo 3'te verilmiştir (8-10).

Trombosit sayısı normale ulaştığında ( $>150 \times 10^9/L$ ) tedaviye düşük doz (5 mg) varfarin eklenir. Kombine tedaviye 5 gün devam edilir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına varfarin ile devam edilebilir (8).

Gebe bir hastada HIT geliştiğinde öncelikle danaparoid tercih edilmelidir. Danaparoid bulanmadığı durumlarda ikinci tercih olarak lepirudin veya fondaparinuks kullanılabilir. Özgeçmişinde HIT hikayesi olan bir kişide akut bir trombüs geliştiğinde böbrek fonksiyonları normale tedavi dozunda fondaparinuks başlanmalı ve varfarine geçilerek tedaviye devam edilmelidir (8).

#### Yeni Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanama

Yeni oral antikoagülan alan hastalarda ilaca bağlı kanama riski 75 yaş üzerinde, çok sayıda ek ilaç kullananlarda, beraberinde antitrombosit ilaç alanlarda, altta yatan böbrek veya hematolojik hastalığı olanlarda artmaktadır. Yarılanma ömürleri oldukça kısa olan bu ilaçlar altında kanama olduğunda, öncelikle ilaç kesilmelidir. Sonrasında antikoagülasyon düzeyinin belirlenmesi gerekir. Bu konuda PT, aPTZ veya INR yardımcı değildir. Dabigatran için "trombin süresi (TS)" veya "ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT)" bakılabilir. Rivaroxaban için anti-faktör Xa düzeyi bakılması önerilmektedir. Her iki ilacın da kesin antidotu halen bulunmamaktadır.

Minör kanamalarda ilacın kesilmesi yeterlidir. Majör kanama durumunda protrombin kompleks konsantrisi (PCC) verilebilir. PCC taze donmuş plazmaya göre daha etkilidir. Direkt trombin inhibitörlerine bağlı kanamada aktive PCC (FEIBA)'nin ve diyalizin etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Diyalizin faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamada ilaç düzeyini azaltmada etkili olmadığıdır (16). Öte yandan, direkt trombin inhibitörü olan dabigatran, diğer YAOK'lardan farklı olarak proteinlere bağlanmazlar. Bu özellikleri nedeniyle dabigatranla oluşan majör kanamalarda diyaliz yapılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,

- 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e245-435.
2. The Handbook of Critical Care Drug Therapy, ed. Susla GM. 2000;358-9.
3. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000:584-617.
4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e152S-84S.
5. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1983;49:251.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e44S-88S.
7. Warkentin TED, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995;332:1330-5.
8. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e495S-530S.
9. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2013;368:737-44.
10. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:541-63.
11. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006;4:759-65.
12. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2007;21:589-607.
13. Ahmet I, Majdet A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia. Diagnosis and management update. Postgrad Med 2007;83:575-82.
14. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. Historical perspective. Blood 2008;112:2607-16.
15. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996;335:1816-28.
16. Whalley D, Skappak C, Lang E. The need to clot: A review of current management strategies for adverse bleeding events with new oral anticoagulants. Minerva Anestesiol 2014;80:821-30.