

# Antikoagölan Tedavide Karşılaşılın Sorunlar

**Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İç Hastalıkları Kliniği

# En sık karşılaştığımız sorunlar

- Varfarin: Terapötik aralığa ulaşma  
Doz aşımı
- Antikoagülan tedaviye bağlı kanama
- Kanama sonrası tekrar antikoagülan tedaviye başlama
- Cerrahi konsültasyonlar
- İleri yaş hastalarda antikoagülan tedavi

**Varfarin kullanan hastalarda terapötik hedefe hangi sıklıkta ulaşıyoruz?**

# Varfarin alan hastalarda koagülasyon testlerinin terapötik aralıkta kalma zamanı (TTR)

Engin Erdemođlu, Mehmet Uzunlulu, Aytekin Oğuz,  
Osman Köstek, Özge Telci Çaklılı

- 155 hasta, yaş: 68±12
- AF:%77.4, Protez kapak:%5.8, SVH:%13.5, DVT: %3.3
- En az 5 INR bakılmış
- **INR hedefine ulaşan hasta sıklığı: %51.7**
- **TTR ortalaması: %57.2**

# Klinik çalışmalarda TTR değerleri

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Time in Therapeutic Range (TTR)	% 64	%55	%62

Patel MR et al, NEJM 2011  
Connolly SJ, et al. NEJM. 2009  
Granger C et al, NEJM 2011

# Varfarin ile etkileşen ilaçlar

## Etkisini artıranlar

- Makrolid, penisilin, sefalosporin, kinolon
- Simvastatin, fluvastatin, fibratlar
- Asetaminofen, ASA, diklofenak,
- Lansoprazol, omeprazol, rantidin
- Amiodaron, propafenon
- L-Tiroksin
- Flukonazol, itrakonazol
- Fenitoin, valporat
- Fluksetin, sertralin

## Etkisini azaltanlar

- Rifampin
- Metimazol, PTU
- Azotiyopürin, siklofosfamid
- Prednizon
- Karbamazepin
- Griseofulvin
- Haloperidol
- Vitamin C
- Vitamin K

# Varfarin ile gıda etkileşimi

## Etkisini Azaltanlar

- Lahana
- Ispanak
- Yeşil şalgam
- Şeker pancarı
- Brüksel lahanası
- Brokoli
- Marul
- Soğan
- Maydonoz

## Etkisini Artıranlar

- Kırmızı biber
- Papatya
- Sarımsak
- Keten tohumu
- Zencefil
- Zerdeçal
- Yeşil çay
- Atkestanesi
- Kavak tomurcuğu

# Varfarin direnci

Hedef INR için haftalık 75 mgr veya 15 mgr/gün  
üzerinde varfarin dozuna ihtiyaç duyulması

Varfarin kullananlarda sıklık: %5

Varfarin doz değişimlerinin %50-60'ından sorumlu



# CYP 2C9 (Sitokrom P450) polimorfizmi

- En sık görülen genotip homozigot \*1/\*1
- Genel kullanımda olan dozlar bu hastalar için uygundur.
- Günlük ortalama **warfarin dozu gereksinimi** \*1/\*1'e göre
  - \*1/\*2 ve \*2/\*2 genotipi → **%17 daha düşük**
  - \*1/\*3, \*2/\*3 ve \*3/\*3 genotipi → **%37 daha düşük**

# VKORCI polimorfizm

## (Vitamin K epoksid redüktaz kompleksi-1)

- **AA** genotipi olanlarda **düşük doz** warfarin (~3 mg/gün)
- **BB** genotipi olanlarda **yüksek doz** warfarin (~7 mg/gün)
- AB genotipi olanlarda ara doz warfarin gereksinimi

# Kimlerde gen polimorfizmi bakılmalı?

- Varfarin dozu ile orantısız düşük veya yüksek INR değerleri
- Varfarin doz aşımı nedeniyle sık yatış yapılan
- Hedef INR değerine ulaşmak için haftalık 75 mgr (veya günlük 15 mgr) üzerinde varfarin kullanan olgular

# **Varfarin doz aşımı**

# Varfarin doz aşımı risk faktörleri

- Önerilen doz üzerinde ilaç kullanımı
- Etkileşen ilaç veya gıda kullanımı
- Genetik polimorfizm

- Malnütrisyon
- İshal
- Malabsorbsiyon
- KKY
- Hepatobiliyer hastalık
- Kanser
- Ateşli hastalıklar
- Hipertiroidizm

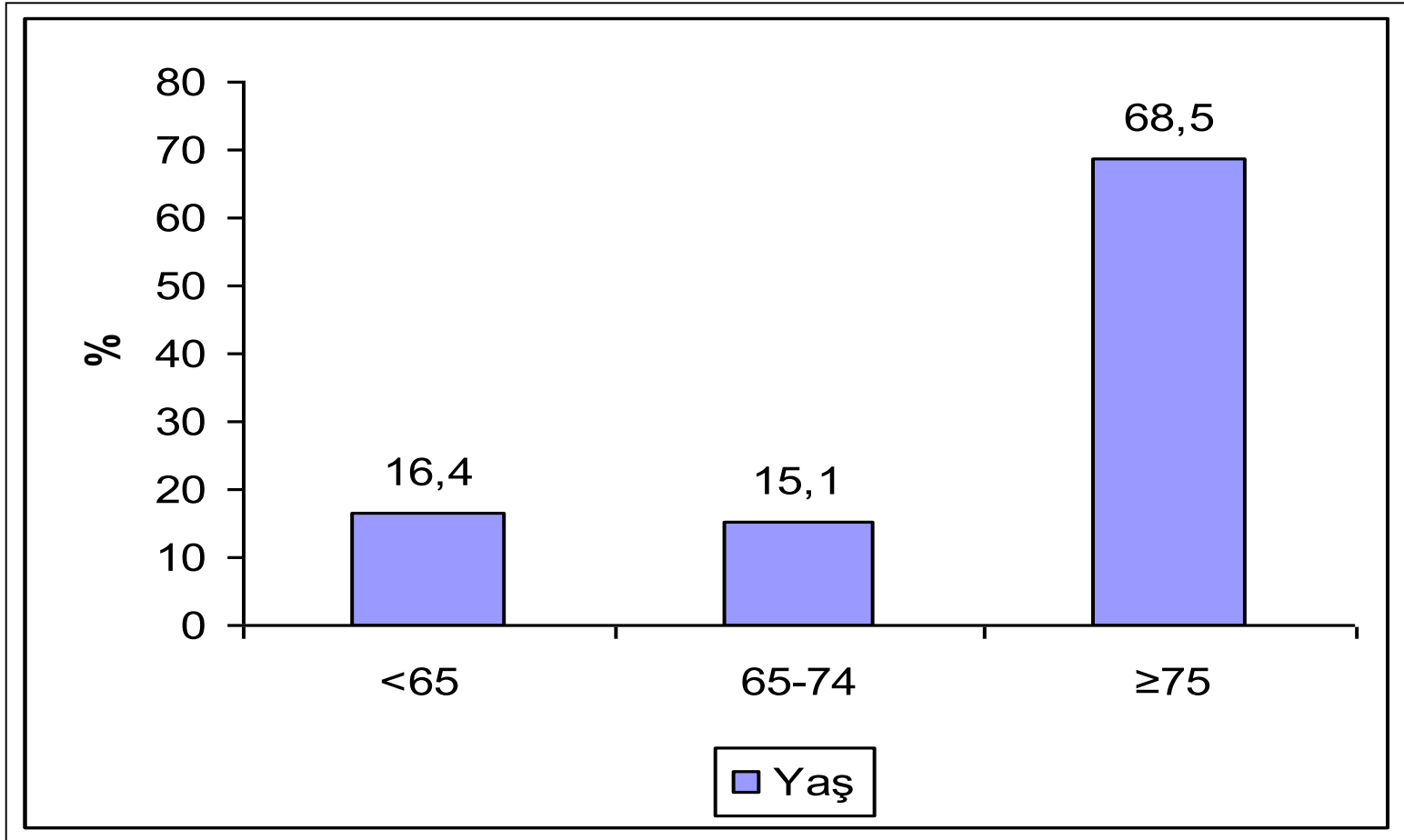
# Varfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastaların özellikleri

Alihan Oral, Mehmet Uzunlulu, Aytekin Oğuz, Semih Başçı

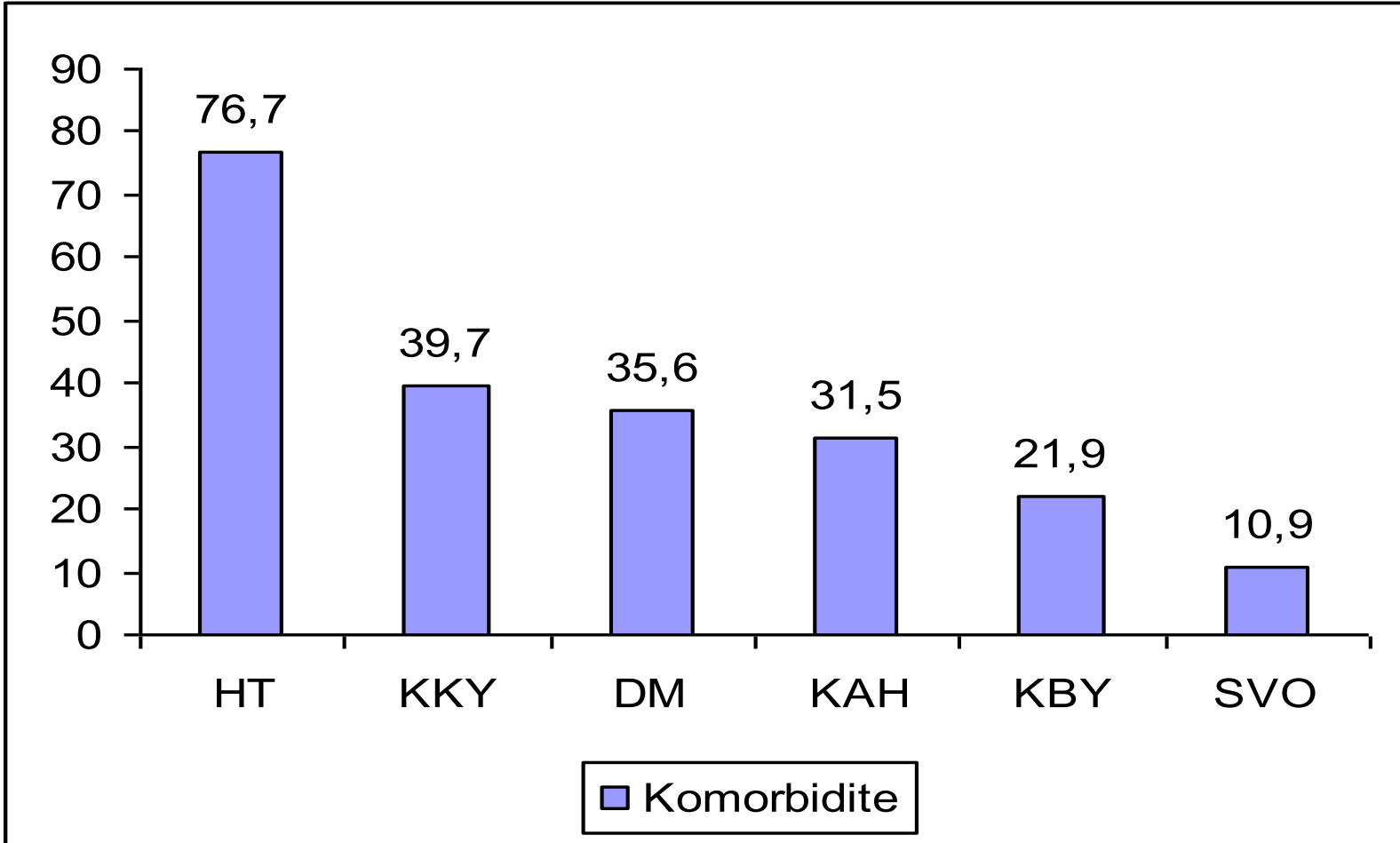
- **73 hasta (43 kadın, 30 erkek), ortalama yaş: 74,9**
- **Endikasyon: AF:%65.8, SVH:%13.7, Protez kapak:%20.5, DVT: %8.2**

- **Kumadin dozu: 4.1 mg/gün**
- **INR ortalaması: 7.23**
- **CHA2DS-VASC skoru: 2.85**
- **HASBLED skoru: 3.6**
- **Mortalite: %0**

# 10 hastadan 7'si $\geq 75$ yaş

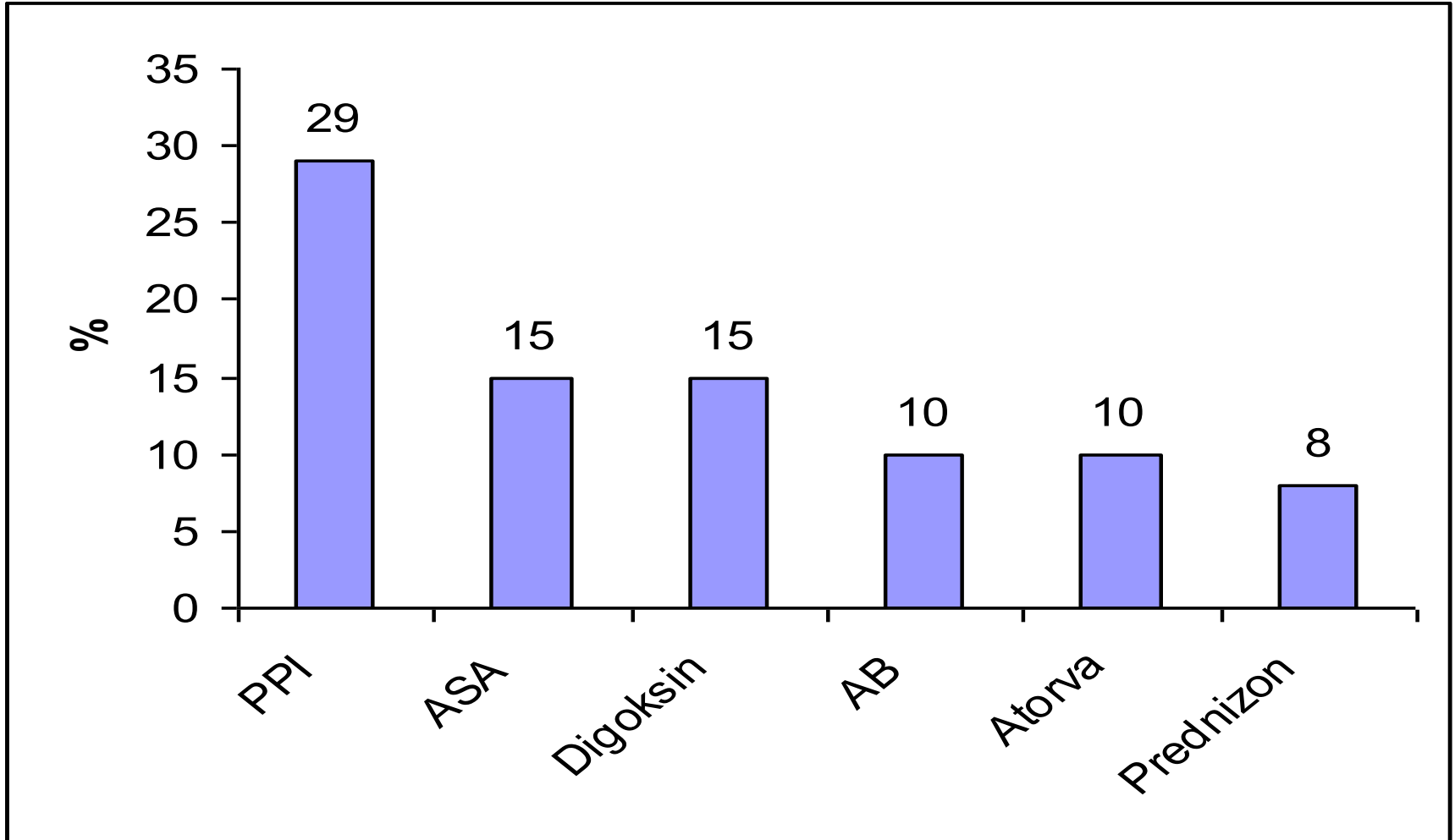


# Komorbidite sıklığı yüksek

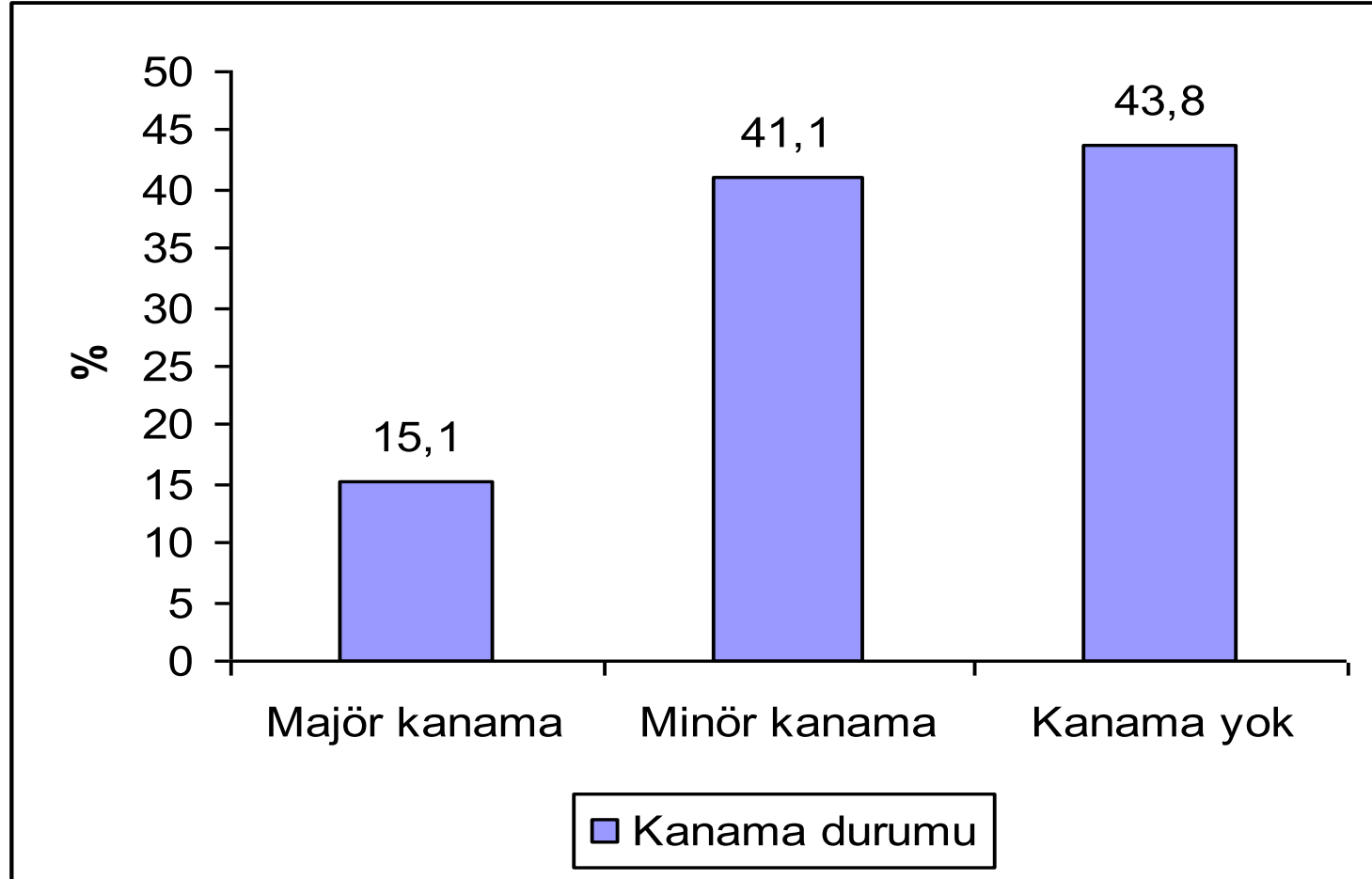




# Varfarin ile etkileşen ilaç kullanımı



# Kanama sıklığı



# Çalışma sonuçları

- Kumadin doz aşımına bağlı mortalite yok
- Çoğunluğu 75 yaş ve üzeri
- Komorbidite sıklığı yüksek
- PPI, aspirin ve digoksin kullanımı fazla
- Majör kanama INR düzeyinden bağımsız

# **Antikoagölan kullanımına bağlı kanamaya yaklaşım**

# Kanama tanımlaması

- Majör kanama
  - ❖Ölümcül kanama
  - ❖Hayati öneme sahip kritik organ kanaması
  - ❖Hg>2 g düşüş veya >2 ü eritrosit veya kan transfüzyon ihtiyacı
- Minör kanama

# OAK bağlı kanamalara yaklaşım-1

- **İlacın kesilmesi**
  - ❖ Son dozun ne zaman ve hangi dozda alındığı
  - ❖ İlacın yarılanma ömrü
- **Acil tarama testleri**
  - ❖ Hemogram, kreatinin
  - ❖ INR, TZ, PTZ, aPTZ, fibrinojen
- **İlaç düzeylerini gösteren testler**
  - ❖ ECT, dTT, Anti Xa aktivitesi

# OAK bağlı kanamalara yaklaşıım-2

- ❖ Kanama odağının belirlenmesi
- ❖ Lokal hemostatik girişimler
- ❖ Hemodinamik stabilizasyon
- ❖ İlaç etkisinin ortadan kaldırılması
  - Antidot
  - Aktif kömür
  - Hemodiyaliz
  - Tek veya birden fazla faktör (TDP, PCC, FVIIa)

# Varfarin doz aşımına yaklaşım

INR DEĞERİ	YAKLAŞIM
4.5-10 Kanama bulgusu yok	<b>Kanama riski varsa K vitamini (oral 1 mg, i.v. 0.5 mg)</b> 24-48 saat sonra INR kontrol
>10 Kanama bulgusu yok	<b>K vitamini (oral 2.5-5 mg veya i.v. 0.5-1 mg)</b> 24 saat sonra INR kontrol
<b>Terapötik düzeyin ↑</b> Kanama bulgusu var	<b>K vitamini i.v. 1-10 mg</b> <b>Majör kanamada TDP veya PCC</b> 6 saatte bir INR kontrol



# YOAK'lara bağlı minör veya majör kanama

Hemostaz normalleşme süresi	12-24 saat (dabigatranda 48 saate kadar uzayabilir)
Minör kanama	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokal hemostatik önlemler</li><li>• Sıvı replasmanı</li><li>• Gerekirse eritrosit/trombosit transfüzyonu</li><li>• TDP (plazma genişletici olarak)</li><li>• Hemodiyaliz (dabigatran)</li><li>• Tranekzaminik asit veya desmopressin</li></ul>
Majör kanama	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ek olarak;</li><li>• PCC: 25 ü/kg</li><li>• Aktive PCC: 50 IU/kg</li><li>• Aktive FVIIa: 90 µg/kg</li></ul>

# Antikoagölan tedaviye bağlı majör kanamalara genel yaklaşım

- Mortalite yüksek
- Terapötik aralıkta dahi oluşabilir (INR: 2.0-3.5)
- İlk yaklaşım antikoagölan stoplanması
- Hızlı ve sabit INR kontrolü ve bunun en az 72 saat sürdürülmesi
- Tedavi sonrası antikoagölasyon kararı için bireysel yaklaşım (risk-yarar)

# Varfarine bağlı majör kanamada Vitamin K uygulaması

- **Yüksek doz:** 5-10 mg i.v. infüzyon (1mg/dk hızında)
- **Avantaj:**
  - Etki süresi uzun (12-24 saat)
- **Dezavantaj:**
  - **Etkisi yavaş, hızlı etkili ajanlarla kombine edilmeli**
  - Varfarin direnci
  - Anafilaksi

# PCC: Majör kanamada TDP'ye tercih?

- **İçerik:** FII-VII-IX-X, protein C ve S, heparin
- **INR veya kiloya dayalı doz:** 1500-2000 İU (100 İÜ/dk) non-inferiyor
- **Avantaj:** Çok hızlı etkili (10 dakika) TDP'ya göre
- **Dezavantaj:**
  - ❖ **Kısa-geçici etkili, mutlaka VitK ile eş zamanlı kullanılmalı**
  - ❖ Her yerde bulunmuyor
  - ❖ Protrombotik
  - ❖ 3 faktör içerenlerde TDP veya FVII ile kombinasyon gerekliliği

# TDP

- **Yüksek doz:** 4-8 ünite gerekebilir
- **Avantaj:**
  - Kolay ulaşılabilir, uzun dönem kullanım tecrübesi
  - Bütün koagülasyon faktörlerini içerir
  - Tromboz riski düşük
- **Dezavantaj:**
  - Geniş volümde verilmesi
  - Çözünme süresi uzun
  - Düzeltici etki yavaş ve kısa süreli

# GIS kanamada antikoagülasyon

- **Protez kapak hastalarında**
  - Endoskopi ile kanama kontrolü
  - Yoğun PPI
  - Kanama kontrol altına alınınca DMAH veya SH
  - **4 gün sonra durum stabil → OAK**
- **Non-valvüler AF**
  - Endoskopi ile kanama kontrolü
  - **4 gün sonra durum stabil → OAK**

# Oral antikoagölan alan hastalarda acil cerrahi girişime hazırlık

- **YOAK alan hasta:** Mümkünse son dozdan 12-24 saat sonrasına kadar beklemek
- **Varfarin kullanan hasta:** IV K vitamini ve gerekirse TDP ile  $INR < 1,5$  yapılmaya çalışılır.

Eğer hayati tehdit nedeniyle cerrahi beklenmeden yapılmak zorundaysa, majör kanama riski göz önüne alınarak, gerekli tedbirlerle hasta operasyona alınır.

# Elektif cerrahi girişime hazırlık

- **Majör cerrahi:**

- **Varfarin:** En az 5 gün önce kesilmeli (INR<1.5)

DMAH veya SH ile proflaksi

- **YOAK:** 2 gün önce kesilmeli

Dabigatran: GFR 50-80 mL/dk → 3 gün önce

GFR 30-50 mL/dk → 4 gün önce

- **Minör cerrahi:**

- **Varfarin:** 2-3 gün önce kesilmeli (INR<1.5)

Tromboz riskine göre DMAH veya SH ile proflaksi

- **YOAK:** 1 gün önce kesilmeli



# Cerrahi sonrası antikoagülan tedaviye nasıl başlayacağız?

- **Kanama riski yüksek**
  - **DMAH başlanması:** postop 6-12 saat sonra
  - **48-72 saat sonra OAK geçilmesi**
- **Kanama riski düşük:**
  - **Varfarin:** 12-24 saat sonra
  - **YOAK:** 6-8 saat sonra

# İleri yaş OAK için kontrendikasyon mu?

- Non-valvüler AF'nin ve
- Tromboembolik riskin en yüksek olduğu yaş grubu
- OAK bu grupta sınıf 1 endikasyon
- Tromboz ve kanama riski iyi değerlendirilmeli
- Düzeltilebilir risk faktörlerine yoğunlaşılmalı

# MESAJLAR

- Varfarin alan hastalarda ilaç ve gıda etkileşimi
- Varfarin direncinde gen polimorfizmi
- Gereksiz yüksek doz vitamin K kullanımına dikkat
- Majör/ölümcül kanamalarda PCC
- Kanama için risk-yarar değerlendirmesi
- Yaşlılarda düzeltilebilir risk faktörlerine odaklanma

# Teşekkürler