

Trombofilik Araştırması ve Antikoagölan tedavi prensipleri

**Dr. Fevzi Altuntař
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi**

Trombofili

❖ Pıhtılaşmaya eğilim

❖ Akkiz veya edinsel

❖ Psikiyatri dahil tıbbın tüm dallarını kapsar!!!

Koagulasyon-Kanama / Trombozis-Fibrinolizis Dengesi

Prokoagulan Sistem

Antifibrinolizis

AntiKoagulan Sistem

Fibrinolizis

TROMBOZ

KANAMA

NORMAL KAN AKIMI

Konjenital Trombofili

APC–Rezistansı =25-40%

Protrombin 20210 =5-10%

Hiperhomosisteinemi=5-10%

Protein S eksik = 5%

Protein C eksik =2-3%

AT eksik =2-3%

Yüksek FVIII (>200%)= Sık değil

Disfibrinojenemi = Nadir

Hiperaktif platelet sendromu = Nadir

Bozuk fibrinolizis =Nadir

TFPI eksikliği =Muhtemel

Kazanılmış Risk Faktörleri

- ❖ Yaş
- ❖ Malignite-kanser
- ❖ Immobilizasyon
- ❖ Travma
- ❖ Cerrahi işlem:Post-op
- ❖ Gebelik
- ❖ Östrojen kullanımı
- ❖ Uzun mesafe uçuş
- ❖ Nefrotik sendrom
- ❖ Hematolojik Hastalıklar
- ❖ Hiperhomosistenemi
- ❖ FVIII, FIX, FXI yükseklikleri
- ❖ Antifosfolipid antikolarlar
- ❖ HIT antikoları

Pıhtı Kimde var? Kim.....

- ❖ Herkes D-Dimer sahip
 - ❖ Bazıları yüksek bazıları ise düşük düzeyde
- ❖ DVT/PE`de, D-Dimer düzeyi pıhtının büyüklüğüne bağlı olarak değişir
- ❖ **D-Dimer`de artış yoksa- genellikle DVT/PE YOKTUR**
- ❖ Sensitif D-Dimer ölçümü DVT/PE ekarte ettirir.

Hangi hasta taranmalı ?

- ❖ VTE aile hikayesi olanlar
- ❖ Tekrarlayan idiopatik trombozu olanlar
- ❖ Genç yaşta trombozu olanlar
- ❖ Belirgin risk faktörü olmadan tromboz gelişenler
- ❖ Arteriyal ve venöz tromboz
- ❖ Alışılmamış bölgelerde tromboz
- ❖ Kumadin ile ilişkili cilt nekrozu
- ❖ Purpura fulminans
- ❖ Tekrarlayan fetal kayıplar

Niçin yapmalıyım?

- ❖ **Antikoagülasyon sebep ile bağlantılı olabilir**
 - ❖ Örnek: LA daha yüksek INR gerektirebilir
- ❖ **Hiperhomosisteinemi**
 - ❖ Antikoagülyasyondan ziyade vitamin tedavisi
- ❖ **AT eksikliği**
 - ❖ Heparine yanıtızsızlık
 - ❖ AT konsantresi
- ❖ **Homozigot PC defekti**
 - ❖ PC konsantresi

Niçin yapmalıyım?

- ❖ Proflaksi yapmak için
 - ❖ aile hikayesi (+)
 - ❖ Yüksek riskli durumlarda;
 - ❖ Gebelik, Büyük cerrahi, Immobilizasyon, OK
- ❖ Genel popülasyon taraması faydalı değildir
- ❖ Yüksek riskli durumlarda çift vuruş (hit) fenomeni
 - Örnek: APCR ile LA, PS veya PC eksiklikleri

Hangi **test**
yapılmalı ?



Kalıtsal bozukluklar

- ❖ İlk olarak **APCR** araştırılmalı (pıhtılaşma tabanlı)
 - ❖ Pozitif ise teyit etmek ve tedavi kararı için genetik test
FV Leiden/ Cambridge/Hong Kong mutasyonu
 - ❖ Eğer negatif ise genetik test
- ❖ Protrombin Gen mutasyon G20210A
- ❖ AT – fonksiyonel ölçümü
- ❖ PC ve PS – fonksiyonel ölçümü
- ❖ FVIII – fonksiyonel ölçümü
- ❖ Homosistein düzeyi
 - ❖ Yüksek ise ondan sonra MTHFR
- ❖ Platelet agregasyon çalışması

Kazanılmış bozukluklar

- ❖ **Anti-fosfolipid antikor sendromu**
 - **Lupus Antikoagülan (IgG)**
 - **Antikardiolipin Ab (IgG, M ve A)**
 - **β_2 -Glikoprotein 1 (IgG, M ve A)**
 - **Antifosfolipidlerin Ab (IgG, M ve A)**
 - **Protrombin Ab**
- ❖ **HIT Ab ölçümü (ELISA)**
- ❖ **Platelet agregasyon çalışması**

**Hangi
yöntem
kullanılmalı ?**



Trombotik riskin laboratuvar deęerlendirmesi

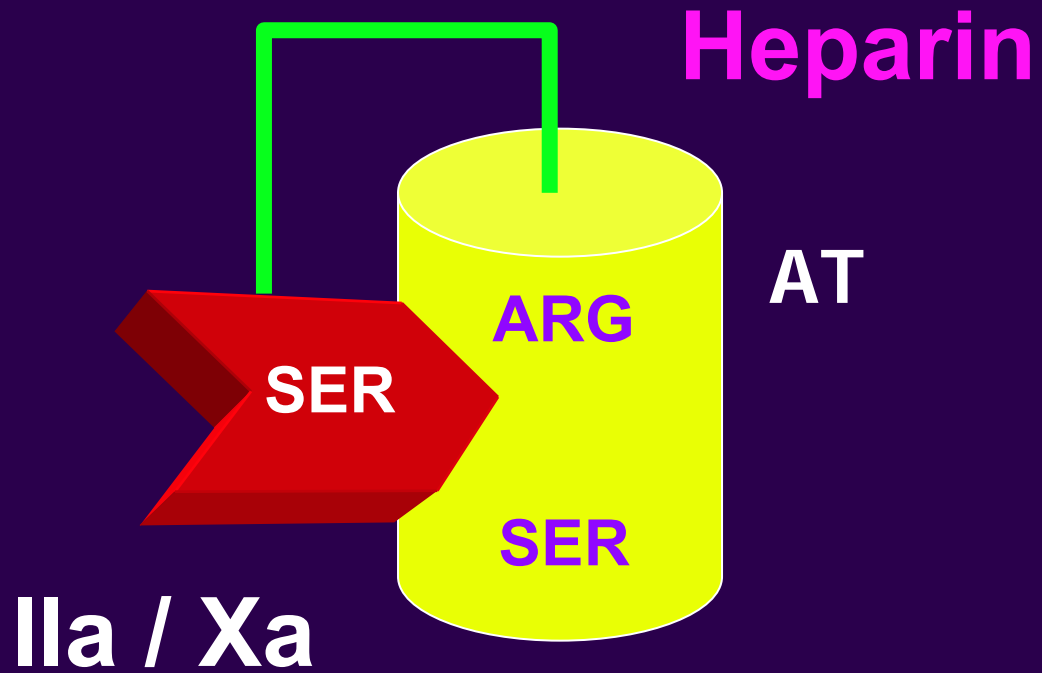
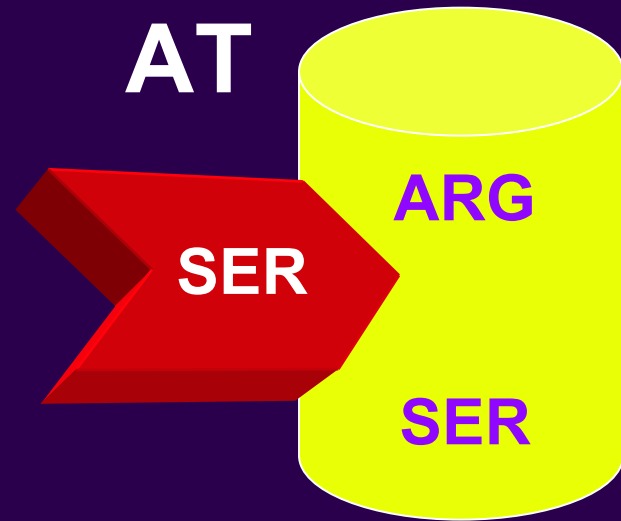
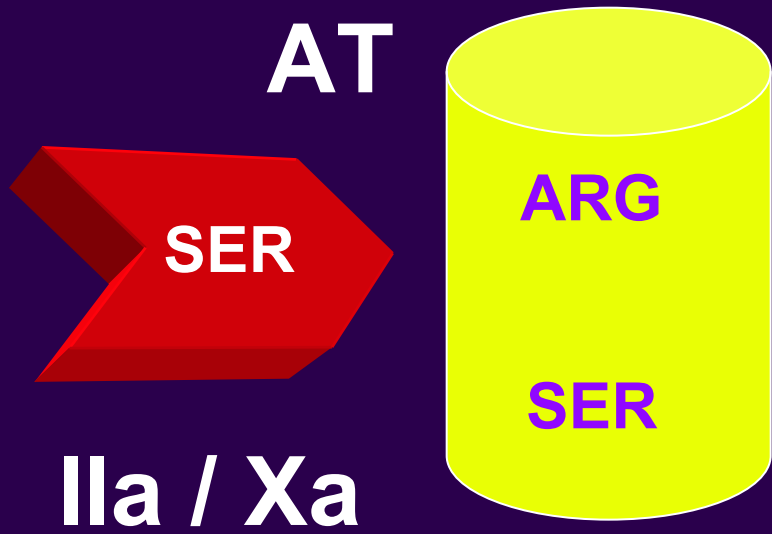
Risk Faktör	Laboratuvar ölçümü
Antitrombin Eksikliği	AT aktivite (kromojenik- FXa)
Protein C Eksikliği	Protein C aktivite (kromojenik)
Protein S Eksikliği	Protein S serbest Antigen (ELISA, LIA)
APC Rezistansı / Faktor V Leiden Mutasyonu	APC Rezistansı (aPTT); anormalse FV Leiden genetik testi
Protrombin Mutasyon G20210A	Genetik Test
Hiperhomosisteinemi (yüksek homosistein)	EIA, Mass Spec, HPLC; anormalse genetik test
Yüksek Faktor VIII Aktivite	Faktor VIII aktivite (kromojenik)
Lupus Antikoagulan	DRVVT pıhtılaşma yöntemi
Antikardiolipin Antikorları; IgG / IgM/ IgA	aCL IgG/IgM/IgA Antijen ELISA

Ne zaman yapmalıyım ?

- ❖ **Tanı nadiren tedaviyi etkilemektedir**
- ❖ **Bazı testler akut post-trombotik olaylardan ve tedaviden etkilenir**
 - ❖ örnek: AT, PC ve PS
 - ❖ Heparin: **AT düzeyini azaltır**
 - ❖ Kumadin: **PC ve PS antijen ve aktivite düzeyini azaltır**
- ❖ **Akut trombotik olay geçtikten sonra (6 ay),**
 - ❖ **Oral antikoagülan kesilir**
 - ❖ **En az 10 gün sonra**
 - ❖ **Gebe değilse ve OC almıyorsa**

Heparin

- ❖ Heparin **anti-trombin** üzrinden etki gösterir (direkt antikoagülan).
- ❖ IV heparin injeksiyonu hemen antikoagülan etki gösterir.
 - ❖ Hızlı antikoagülan etki istendiğinde tercih edilir.
 - ❖ Heparin yarılanma ömrü **3 saat**.
 - ❖ aPTT heparinden 3 saat sonra ölçülür.
- ❖ Terapötik aralık normal düzeyin 2-2.5 katıdır.
- ❖ Heparin etkisini değerlendirmek için aPTT testi yapılır:
 - ❖ Numune bir sonraki doz yapılmadan bir saat önce alınmalıdır.



Niçin Heparin/OAK Overlap ?

- ❖ FVII T/2 = 6 saat ve
- ❖ FII T/2 = 72 saat
- ❖ Protein C T/2= 3-5 saat (kısa)
- ❖ Düşük Protein C düzeyi geçici hiperkoagulabl duruma yol açar.
- ❖ Trombozda artış veya cilt nekrozuna yol açabilir.



HEPARİN AŞIRI DOZAJINDA TEDAVİ

- ❖ Heparinle aşırı antikoagüle edilen veya kanaması olan hastalarda heparin kesilir.
- ❖ Heparini nötralize etmek için protamin sülfat kullanılır.
 - ❖ Her 100 U heparini nötralize etmek için yavaş infüzyon şeklinde 1 mg protamin vermek yeterlidir.
- ❖ TDP hemen verme!
 - ❖ Plazma AT kaynağı vazifesi göreceği için kanama artabilir.

DMAH

- ❖ DMAH'ler AT yoluyla **FXa'nın inaktivasyonunu** hızlandırır.
- ❖ DMAH'ler sabit dozda (kg başına) günde bir - iki kez cilt altı uygulanır.
- ❖ aPTT izlemi de gerekmez.
- ❖ DMAH'ler böbrekten atılır
 - ❖ Böbrek yetmezlikli hastalarda biyolojik yarılanma ömrü uzamıştır.
- ❖ Çok sayıda DMAH preparatları (enoxaparin, deltaparin ve tinzaparin) FDA onayı almıştır.
 - ❖ Halen bu preparatlardan birinin diğerine tercih edilmesi zor

DMAH

- ❖ DMAH'ler UFH ile karşılaştırıldığında avantajları;
 - ❖ Uygulama kolaylığı= Majör avantajı
 - ❖ Sabit dozlarda beklenen stabil antikoagülan cevabı
 - ❖ aPTT izleminin gerekmemesidir.
- ❖ Anti-FXa ölçümü ile etkinliği değerlendirilebilir.
 - ❖ Gebelik, KBY
- ❖ Genel tedavi edici aralık 0.5-1 ünite/mL'dir.
- ❖ Anti-FXa aktivitesi 1.0 U/ml'den yüksek ise aPTT de uzayabilir.

Oral Antikoagulan Tedavi

- **OAK** kc'de **vitamin K** metabolizmasını engeller
 - **FII, VII, IX ve X** azalmasının sonucu olarak uzamış PT sebep olurlar.
- Gözlenebilir antikoagulan etki **2 günden sonra** gözlenmesine rağmen **tam antikoagulan etki 4-5 gün** gecikir.
- Kumadin PT'de ölçülebilir değişikliğe yol açması **48-72 saat** alır (tedavinin **3-4 günü**).
 - Tedaviye başlandığında her gün PT testi yapılır
 - Antikoagulan doz terapötik aralığa ulaşılan kadar ayarlanır.
 - Ondan sonra tedavi boyunca haftalık-aylık PT testi tekrarı yapılır.

Warfarin

- ❖ Hızlı antikoagölasyon ihtiyaç olduğunda;
 - ❖ **Heparin başlanır**; yeterli antikoagölün düzey sağlandıktan sonra warfarin başlanır ve terapötik INR aralığı elde edilene kadar warfarin tedavisi ile birlikte verilir.
- ❖ Warfarin yükleme dozu gerekli değildir.
- ❖ Başlangıç dozu klinik duruma bağlıdır.
 - ❖ Hızlı antikoagölün ihtiyacı olan hastalara daha büyük dozlar
 - ❖ Yaşlı hastalar, kötü beslenme veya kc hastalığı olanlar veya kanama riski yüksek olanlarda daha düşük dozlar uygulanır.
- ❖ 4-5. günde terapötik düzeye ulaşılması için gerekli ortalama doz 5 mg/gün'dür.

“INR; protrombin zaman oranıdır. PT ölçmek için Orjinal WHO referans tromboplastini kullanılırsa elde edilen, hesaplanan bir orandır.”

Bu plazmalar
oral antikoagulan alan hastalardan elde edilir

PTR

=

$\frac{\text{PT (Hasta)}}{\text{PT (Kontrol)}}$

2.0

=

$\frac{24''}{12''}$

INR

=

PTR ISI

4.0

=

2.0^{2.0}

INR asla hemostazi
değerlendirmek için
KULLANILMAMALIDIR.
SADECE oral antikoagülan
tedavi takibi için
kullanılmalıdır.

ORAL ANTİKOAGÜLAN TEDAVİDE ÖNERİLEN INR DEĞERLERİ

A. Koruma amaçlı

- ❖ Derin ven trombozu: 2.0-3.0
- ❖ Subklavyen ven trombozu: 2.0-3.0
- ❖ Pulmoner emboli: 2.0-3.0

B. Sistemik tromboembolik hadiseye karşı profilaktik amaçlı: 2.0-3.0

C. Atrial fibrilasyon: 2.0-3.0

D. Antifosfolipid antikor sendromu: 2.5-3.5 (birlikte aspirin 80-100 mg/gün)

E. Kalp kapak replasmanı

- ❖ Mekanik kapak: 2.5-3.5
- ❖ Organik kapak: 2.0-3.0

WARFARİNE BAĞLI KANAMALARDA TEDAVİ

- ❖ 1) **INR değeri 4-6 arası ve hastada kanama yoksa:**
 - ❖ İlaç dozu azaltılır veya birkaç gün kesilerek günlük INR takibi yapılır.
- ❖ 2) **INR değeri 6'nın üzerinde ve minör kanama varsa:**
 - ❖ İlaç kesilir ve
 - ❖ 1 mg dozunda i.v. K vitamini (Konakion ampul) uygulanır.
 - ❖ Kanama devam ederse doz 12 saat arayla tekrarlanır.
 - ❖ İlave olarak taze donmuş plazma verilebilir (10cc/kg).
- ❖ 3) **Majör kanama varsa:**
 - ❖ ilaç kesilir ve
 - ❖ 10 mg i.v. K vitamini uygulanır.
 - ❖ İlave olarak taze donmuş plazma verilir (10-20 cc/kg).
 - ❖ Protrombin kompleksi (Kaskadil flk) 8 saat arayla bir flakon uygulanabilir.

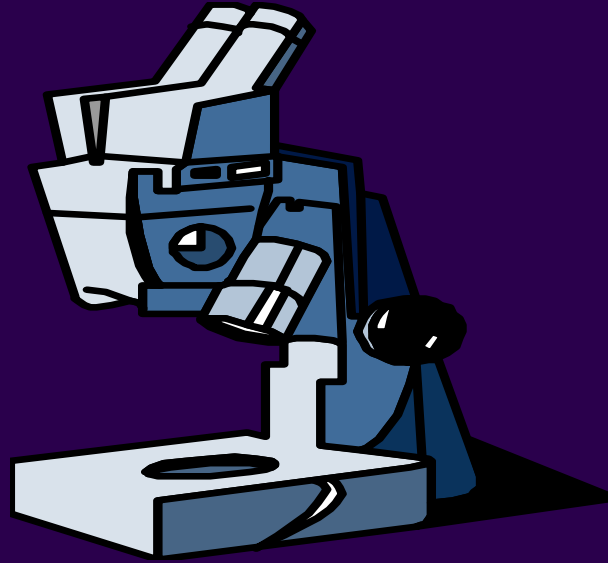
ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ALANLARDA CERRAHİ

- ❖ Cerrahi öncesi heparin kullanan hastalarda;
 - ❖ UFH= Operasyondan **6 saat önce** kesilmelidir.
 - ❖ DMAH = Operasyondan **24 saat önce** kesilmelidir.
- ❖ Acil operasyona alınacaklarda;
 - ❖ UFH için her **100 U heparini** nötralize etmek için yavaş infüzyon şeklinde **1 mg protamin** uygulanır.
 - ❖ Uygulama sonrası **aPTT değeri normal** sınırlara geldiyse hasta operasyona girebilir.
 - ❖ DMAH'lerin bilinen bir antidotu yoktur.
 - ❖ Bu hastalarda protamin kısmen fayda verebilir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ALANLARDA CERRAHİ

- ❖ Kumadin ve elektif cerrahi girişim;
 - ❖ Kumadin= 4-5 gün önceden kesilir ve
 - ❖ Heparine geçilir.
- ❖ Acil ameliyata alınacak olanlarda;
 - ❖ Kumadin hemen kesilir.
 - ❖ INR değerine göre;
 - ❖ Taze donmuş plazma
 - ❖ K vitamini (IV) uygulanabilir.
 - ❖ K vitamininin etkisi geç başlar.
 - ❖ Bu nedenle çok acil ameliyatlarda erken dönem için bir faydası olmaz
 - ❖ INR değeri 1.3'ün altına indirildiğinde hasta opere edilebilir.

Teşekkürler



faltuntas@erciyes.edu.tr