

K Vitamini, Taze Donmuş Plazma, Protrombin Kompleks Konsantresi Ne Zaman, Hangisi?

Dr. Öğr. Gör. Abdurrahman YILMAZ
Uşak Üniv. Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

K Vitamini

- K vitamini, pıhtılaşma proteinlerinin aktif formlarının sentezinde etkili, normal koagülasyonun sağlanmasında hayati öneme sahip yağda eriyen esansiyel bir vitamindir.
- Danimarkalı bilim adamları Henrik Dam ve Edward Adelbert Doisy 1929 yılında, suni diyetle beslenen civcivlerin bağırsaklarında, deri altı yağ dokusunda ve beyinlerinde kanamalar oluştuğunu saptamışlar.
- Çalışmalarının sonucunda 1943 yılında K vitamininin doğal şeklini izole ederek Nobel ödülünü almışlardır. K vitamini, ismini 'Koagülan' kelimesinin baş harfinden almıştır.

- K vitamini, hepatik hücreler içinde karboksilaz enziminin aktivitesi için ve bu nedenle, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X ve protrombinin aktivasyonu için gereklidir. Doğal antikoagülan proteinler S ve C ayrıca aktiviteleri için K vitamini gerektirir.

- Sağlıklı bir ocuk veya yetişkinde K vitamini eksikliği nadirdir.
- K vitamini eksikliği riski olan hastalar; uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, safra veya pankreatik sekresyon bozuklukları, bağırsak mukozasının yaygın hastalığı veya rezeksiyonu dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle yağ malabsorpsiyonu olanlarda bulunur.

K Vitamini Eksikliğinin Klinik Belirtileri Ve Semptomları

- Kolay morarma,
- Mukozal kanama
- Splinter hemorajiler
- Melena,
- Hematüri
- Bozulmuş koagölasyonun belirtileri meydana gelir.

- K vitamini eksikliği, protrombin zamanı (PT) ve INR de uzamaya neden olur. Daha ağır K vitamini eksikliğinde, parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) de etkilenebilir. PIVKA-II seviyeleri (K vitamini yokluğunda indüklenen proteinler) K vitamini eksikliğini saptamak için PT'ye göre daha duyarlıdır* ve K vitamini eksikliğine yatkınlığı olan hastaları izlemede yardımcı olabilir.

- Yenidoğanda, olgunlaşmamış karaciğer fonksiyonu ve vitamin K'nin plasenta veya anne sütünden düşük transferi nedeniyle K vitamini eksikliği yaygındır. Eğer doğumda K vitamini profilaksisi uygulanmıyorsa, bebek daha önce yenidoğanın hemorajik hastalığı olarak bilinen K vitamini eksikliği kanaması (VKDB) açısından risk altındadır. Bu bozukluk, yenidoğanlarda tipik olarak yaşamın ilk haftasında gelişen kutanöz, gastrointestinal ve intrakraniyal kanama ile ilişkilidir.
- VKDB'nin geç bir formu, genellikle sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde olmak üzere sekiz aya kadar görülebilir.
- VKDB'yi önlemek için, standart tedavi doğumda uygulanan K1 vitamini 0.5 ila 1 mg intramüskülerdir.

K Vitamini Tedavisi

- $INR \geq 1,5$, hayatı tehdit edici kanama : 10 mg Vit K1 iv yavaş infüzyon (20 ila 60 dakikada) eğer INR yüksekliği devam ederse 12-saat aralıklarda tekrarlayan dozlarda yapılabilir.
- $INR \geq 2$, önemli ancak hayatı tehdit edici olmayan kanama : 5 – 10 mg Vit K1 iv.
- Herhangi INR, minör kanama : Kanama riski yüksek veya $INR > 4,5$ ise 1-2 mg oral veya 0,5 – 1,0 mg Vit K1 iv.

- INR 4,5 – 10 arasında, kanama yok :
- Genelde Vit K1 gerekmez ancak hastanın kanama riski yüksek ise, 2.5 - 5 mg oral vitamin K1
- INR > 10, kanama yok : 3,0 – 5,0 mg Vit K1 oral veya iv.



Taze Donmuş Plazma (TDP)

- ✓ Tam kan ünitelerinin bağışlanmasından sonra 8 saat içinde tam kandan ayrılıp -18°C / -30°C dondurularak hazırlanır, dondurulduktan sonra 1 yıl içerisinde tüketilmelidir.
- ✓ İçinde koagülasyon faktörlerini ve diğer kan proteinlerini içerir.
- ✓ Bir ünite TDP yaklaşık 200- 250 ml'dir. 600 ml Jumbo boylarıda bulunmaktadır.
- ✓ 37°C de eritildikten sonra 24 h içinde kullanılmalı, tekrar dondurulmamalıdır.

TDP TRANSFÜZYONLARI

- Antikorlar ve eritrosit antijenleri içerir bu yüzden ABO uyumu gerektirir.
- Başlama dozu 10- 15 ml/kg dır.
- Sağlıklı yetişkinlerde 2-3 ml/kg/saat verilir.
(1,5 saatte 1 ünite)
- Kalp yetmezliği olanlarda ise 1ml/kg/saattir.
Sonrasında hasta yeniden değerlendirilir.
- İyonize kalsiyumu düşüreceği için saatte 200 ml' den hızlı transfüzyon yapılmamalıdır.

➤ TDP Endikasyonları

- Kanama diyatezi
- Warfarin ilişkili kanamalarda
- Kalıtsal FV eksikliğinde
- Uzamış INR de
- Karaciğer transplantasyonunda ve karaciğer yetmezliklerinde
- Protein ve besin kaynağı olarak (albumin eksikliğinde)
- K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörü eksikliğinde
- Masif transfüzyon protokolünde
- DIC
- TDP bazı durumlarda kalıtsal faktör XI eksikliğinin yönetimi için kullanılabilir.

Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)

- 3 faktörlü ve 4 faktörlü formları vardır. (FVII)
- K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri kombinasyonudur. (F2,7,9,10)*
- Yeterli miktarda Protein C, S ve antitrombin içerir**
- Normal plazmanın yaklaşık 25 katı faktör içerir.*
- Eksik pıhtılaşma faktörlerinin replasmanında ve INR'nin düzeltilmesinde hızlı ve etkili bir yöntemdir.**

*Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. Thromb Res 2004; 113:371.

**Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. Thromb Res 2007; 121:9.

PCC

- PCC'lerin içerisinde bulunan protein C ve S, trombin jenerasyonunun aşırı yükselmesini önlemekle birlikte trombotik riski azaltmaktadır.
- Antitrombin; koagülasyon faktörlerinin üretim aşamasında ve intravasküler uygulamada, aktivasyonu önlemek veya azaltmak için ilave edilir.
- Hemofili B'li hastaların tedavisinde geliştirilmiştir.*

*POOL JG, GERSHGOLD EJ, PAPPENHAGEN AR. HIGH-POTENCY ANTIHAEMOPHILIC FACTOR CONCENTRATE PREPARED FROM CRYOGLOBULIN PRECIPITATE. Nature 1964; 203:312.2-Sorensen

* Clinical review PCC evolution of safety and thrombogenicity. Cnical care 2011:15.201

* Jerroid H. Levy MD. Perioperatif Hemostatik Management of patient treated with Vit k antagonist. Anestegiology 2008:109-26

* Helstein P. et al. PCC's.indications, contraindications and risks. A task force summary. Thrombosis research 1995;95:S3.S6

PCC Endikasyonları

-FDA (U.S. Food and Drug Administration)

- K vitamini antagonistlerine bağlı oluşan akut kanamalarda antikoagülasyonun acil düzeltilmesinde.

-EMA (European Medicine Agency)

- K vitamini eksikliği veya oral antikoagülan doz aşımının neden olduğu protrombin kompleks faktör eksikliğine bağlı olarak gelişen kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisinde.

- PCC'ler değişken miktarlarda IgA içerir. IgA eksikliği, anti-IgA antikorları ve daha önce belgelenmiş reaksiyonları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- PCC'ler protrombotik bir risk taşırlar ve sadece terapi yararının bu riski aştığı durumlarda uygulanmalıdır.**

**Hellstern P, Halbmayer WM, Köhler M, et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. Thromb Res 1999; 95:S3.

**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:e44S.

Hastalar INR Yüksekliği Nedeni İle Kanaması Durumunda

- Kanama Sebebini Tanımlamaya Ve Hafifletmeye Çalışmak

- Antikoagölan Etkinin Şiddetini Azaltmak

Önceliğimiz Olmalıdır.

Varfarine Bağlı Kanamanın Veya Koagülopatinin Tersine Çevrilmesinde 3 Yaklaşım Kullanılır.

- Varfarin Tedavisinin Kesilmesi
- Vitamin K Verilmesi (Oral yada IV)
- TDP, PCC Veya Rekombinant Faktör VIIa Verilmesi

GİS Kanamalı Hastalarda Acil Antikoagülasyonun Düzeltilmesinde PCC Tedavisi

- *Ciddi kanama olgularında, mümkün olan en hızlı şekilde, yani dakikalar içinde, INR'nin normale döndürülmesi gerekmektedir.
- **PCC, INR'yi dakikalar içinde düzeltebilir.

*Pernod G. et al, French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding), Thrombosis Research 2010;126 :e167–e174

**Masotti L. et al., The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy, International Journal of Stroke & 2011 World Stroke Organization 2011; 6:228--40

Oral Antikoagülan Kullanımına Bağlı İntrakranial Kanamalar

- Tüm intrakranial kanamaların %15'i oral antikoagülan kullanımına bağlı gelişmektedir¹.
- Oral antikoagülan kullanımının en majör kanama komplikasyonu ise intrakranial kanamalardır² (%70 intraserebral , %30 subaraknoid boşluğa) ²

1. Imberti D. et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage, *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:259–65

2. Masotti L. et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy, *International Journal of Stroke & 2011 World Stroke Organization* 2011;6, 228–40

İntrakraniyal Kanamalı Hastalarda Acil Antikoagölasyonun Düzeltmesinde PCC Tedavisi

- Kanamanın durdurulması için gerekli medikal tedavinin temel unsuru **koagülopatinin hızla düzeltilmesidir.**
- PCC uygulaması; intrakraniyal kanamalı hastalarda acil antikoagölasyonun düzeltilmesinde etkili, hızlı ve güvenli tedavi sağlamaktadır.

İnf. Öncesi INR	15. Dk INR	1.Saat INR	3.Saat INR	5.Saat INR
5,14	1,20	1,24	1,22	1,21

- *PCC acil durumlarda, (örneğin acil cerrahi veya şiddetli kanamalarda) koagülopatinin hızlı düzeltilmesinde güvenle kullanılabilir.

İntrakraniyal Kanamalı Hastalarda PCC Tedavisi

- PCC uygulamasının avantajı; INR'nin ortalama 1.5 altında tutulması ve infüzyondan sonra 96. saate kadar INR'nin aynı seviyelerde korunmasıdır.*
- 48. Saaten sonra başka bir hemostatik ajan yada kan ürünü ihtiyacı duyulmamıştır. **

*Imberti D. et al. PCC for Urgent Anticoagulation Reversal in Patients with Intracranial Haemorrhage. Pathophysiol Haemost Throm 2007; 36:259-65

**Rahat A Abdoellakhan Et al, Randomised controlled trial protocol to evaluate a fixed dose prothrombin complex concentrate against the variable dose in vitamin K antagonist related bleeding, BMJ 2018

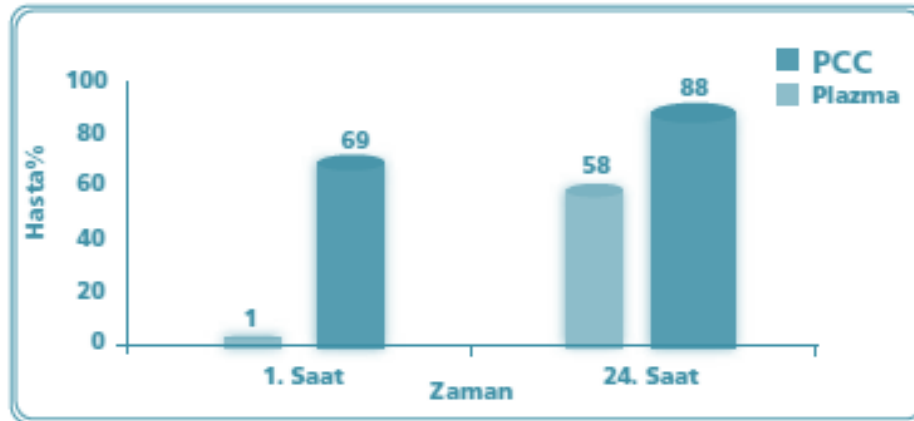
Karaciğer Hasarına Bağlı Kanamalarda PCC Uygulaması

- Kronik karaciğer rahatsızlıklarında, koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin düşük seviyeleri nedeniyle sıklıkla spontan kanamalar görülebilir.*
- Hemostatik dengenin hızlı sağlanması gerekmektedir.*
- PCC, karaciğer hastalığı olan hastalarda eksik olan faktörleri yüksek oranda içermektedir.*

- Lorenz R. et al., Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003; 15 (1):15-20
- Pierre Albaladejo, Charles-Marc Samama, Pierre Sié, Sophie Kauffmann, Vincent Mémier, Pierre Suchon, Alain Viallon, Jean Stéphane David, Yves Gruel, Lorenn Bellamy, Emmanuel de Maistre, Pauline Romegoux, Sophie Thoret, Gilles Pernod, Jean-Luc Bosson, on behalf of the GIHP-NACO Study Group; Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology* 2017;127(1):111-120. doi: 10.1097/ALN.0000000000001631.

PCC-TDP Tedavisi ve INR Değerleri

- *İnfüzyon başladıktan 1 saat sonra, PCC grubundaki hastaların %69'unun INR'si ≤ 1.3 iken plazma grubunda hiçbir hasta hedef değere ulaşamamıştır.
- *İnfüzyonun başlamasından 24 saat sonra ise PCC grubundaki hastaların %88'inin, plazma grubundaki hastaların ise %58'inin INR'si ≤ 1.3 olarak korunmuştur.



PCC-TDP Tedavisi ve Volüm Yükü

- *Uygulanması gereken hacim miktarının; TDP grubunda PCC'den yaklaşık 9 kat fazla olduğu,
- *TDP grubundaki hastalarda, PCC grubu hastalara oranla, 3 kat daha fazla hacim aşırı yüklenmesi (overload) olduğu saptanmıştır.
- **Uygulanan plazma volümü, PCC volümünün 8 katından daha fazladır.*
- **PCC ile düşük infüzyon volümü transfüzyon ile ilişkili yüklenmeyi engellemektedir.*

*Refaai MA et al. Increased risk of volume overload with plasma compared with four factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. Transfusion 2015; doi:10.1111/trf.13191

** Sarode R et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding. Circulation 2013;128:1234-1243

Antikoagülasyonun Etkili ve Hızlı Düzeltilmesi

- *INR > 2.0 aktif kanaması olan veya acil cerrahi girişime ihtiyacı olan hastalarda PCC uygulanmış, Tedavi sonrası ortalama 1.2 INR'ye ulaşılmış ve bu değerler 24 saat için de korunmuştur.

PCC

- Varfarin tedavisi alan kanamalı veya invaziv girişim uygulanacak hastalarda kullanılması endike olduğu gibi,
- 1) Çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği bulunan hastalarda kanama, operasyon öncesi veya masif transfüzyon durumunda
- 2) TTP'li hastalarda
- 3) Konjenital veya edinsel koagülasyon faktör eksikliklerinde faktör konsantrelerine ulaşamadığı durumlarda da kullanılır

UpToDate®

- INR >2 ise ve hastada ciddi kanama mevcut ise hızlı ve aynı etki için ve daha az yan etki için PCC yi TDP den öncelikli olarak seçiyoruz.

Klasik doz INR > 6 ise 50 unite/kg.

- Hasta şiddetli devam eden kanama için masif transfüzyon yapılıyorsa veya PCC yok ise Taze Donmuş Plazma (FFP) verilebilir

- Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. This topic last updated: Apr 20, 2016.

Tedavi Potokolleri

American College of Emergency Physicians (ACEP);

- Klinik olarak belirgin kanaması olan ve varfarin tedavisi alan hastalarda antikoagülasyonun düzeltilmesinde;
- Varfarin tedavisinin kesilmesi
- K vitamini
- Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC) veya taze donmuş plazma uygulanması önerilir.

British Committiee for Standards In Haematology (BCSH):

- Varfarin tedavisine bağlı majör kanamalarda;
 - 4 Faktörlü PCC (Protrombin Kompleks Konsantresi) ve 5 mg I.V. K vitamini uygulanması önerilir.
- Varfarin tedavisi alan hastaların acil cerrahi girişimlerinde;
- Cerrahi operasyon için 6-12 saat bekletilebilen hastalarda K vitamini ile INR seviyesinin düzeltilmesi önerilir.
 - Acil cerrahi operasyona alınacak ve antikoagölasyonun düzeltilmesi gereken hastalarda INR seviyesinin PCC ve K vitamini tedavisi ile düzeltilmesi önerilir.

American College of Chest Physicians (ACCP);

- Varfarin tedavisine bağlı hayatı tehdit eden kanamalarda veya intrakraniyal kanamalarda;
- Varfarin tedavisinin kesilmesi, PCC tedavisi ve 10 mg yavaş I.V. infüzyon şeklinde K vitamini verilmesi, INR seviyesine bağlı olarak gereğinde tedavinin tekrarlanması önerilir.
- Varfarin tedavisi alan hastaların çok acil olarak cerrahi veya diğer invazif işlemlerinde; Düşük doz (2.5 mg-5 mg) I.V. veya oral K vitaminine ek olarak PCC veya taze donmuş plazma tedavisi önerilir.

European Stroke Organisation (ESO);

- Antikoagülasýona bađlı intrakraniyal kanamaların tedavisinde INR seviyesinin normale çekilmesi ($INR < 1.5$) önerilir.
- I.V. K vitamini, PCC veya TDP tedavisinin uygulanması önerilir.

K Vit. Antagonisti Tedavisine Bağlı Gelişen Koagülopatinin Düzeltilmesi PCC -TDP

ETKİNLİK	PCC	TDP
Faktör II,VII, IX Ve X	FIX< 25 IU/MI (Yüksek)	Tüm Pıhtılaşma Faktörler,fibrinojen FIX< 1IU/MI (Düşük)
Konsantrasyonu/IU	(Stabil)	(Değişken)
Hedef INR Erişimi	Hızlı	Yavaş
Protein C - S	Evet	Evet

Ickx B.E. et al, Perioperatif management of patients receiving vitamin K antagonists, Canadian Journal Anesth 2006;53:6:113-22

Vang M.L. et al, Urgent reversalof vitamin K antagonist therapy, Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 507-16

Goldstein J.N. et al, warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage, Neurocrit Care 2008;9:277-83

K Vit. Antagonisti Tedavisine Bağlı Gelişen Koagülopatinin Düzeltilmesi PCC -TDP

Uygulama Hızı	PCC	TDP
Uygulanacak Hacim	Küçük (20-100 MI)	Büyük(10-30 MI/kg)
Form Zenginliği	10 – 20 MI	200 MI
Kullanım Öncesi Hazırlık Safhası	Kısa	Uzun (Çözme Ve Isıtma)
İnfüzyon Süresi	Kısa (2ml/Dk)	Uzun(1 Saat)

Ickx B.E. et al, Perioperatif management of patients receiving vitamin K antagonists, Canadian Journal Anesth 2006;53:6:113-22

Vang M.L. et al, Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy, Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 507-16

Goldstein J.N. et al, warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage, Neurocrit Care 2008;9:277-83

K Vit. Antagonisti Tedavisine Bağlı Gelişen Koagülopatinin Düzeltilmesi PCC -TDP

Risk	PCC	TDP
Viral İnaktivasyon- Solvent Deterjan - Nanofiltrasyon	Evet	Hayır
Kan Grubu Uygunluğu	Hayır	Evet
Hacim Yükleme Risk	Hayır	Evet
İnfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasar	Hayır	%8-25 Evet

Ickx B.E. et al, Perioperatif management of patients receiving vitamin K antagonists, Canadian Journal Anesth 2006;53:6:113-22

Vang M.L. et al, Urgent reversalof vitamin K antagonist therapy, Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 507-16

Goldstein J.N. et al, warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage, Neurocrit Care 2008;9:277-83

- PCC uygulaması, acil durumlarda Varfarin'e bağlı antikoagölasyonun düzeltilmesinde etkili bir tedavi yöntemidir.
- Ancak PCC bulunmuyorsa, TDP düşünülebilir. Fakat çeşitli nedenlerden dolayı TDP, antikoagölasyonun düzeltilmesinde en uygun tercih değildir.
- K vitamini de mutlaka tedavide eklenmelidir.

- Teşekkürler