



Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2020;(4):1071-1081 // doi 10.5505/amj.2020.82085

VARFARİN DOZ AŞIMI OLAN OLGULAR İÇİN ACİL SERVİSTE PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ KULLANIMI: GERİYE DÖNÜK ÇALIŞMA

USE OF PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE IN THE EMERGENCY DEPARTMENT FOR CASES WITH WARFARIN OVERDOSE: A RETROSPECTIVE STUDY

 Filiz Baloglu Kaya¹,  Engin Ozakin¹,  Gizem Coşkun Yüksel¹
 Muhammed Evvah Karakilic¹,  Seyhmus Kaya²,  Mustafa Emin Canakci¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir.

²Eskişehir Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Filiz Baloğlu Kaya (e-posta: fbaloglu@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 26.10.2020 // Kabul Tarihi: 15.11.2020



Öz

Amaç: Çalışmanın amacı varfarin tedavisi alırken acil serviste (AS) International Normalized Ratio (INR) yüksekliği tespit edilen ve tedavide Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC) kullanılan olguları uygulama sonuçları ile birlikte değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışma 01.01.2013-31.07.2019 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis'inde geriye dönük olarak yapıldı. Varfarin tedavisi alırken AS'de INR yüksekliği saptanan, PCC uygulama endikasyonu olan 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler, INR değerleri ve bunların mortalite ile ilişkileri değerlendirildi. Hedef INR değeri 1,5 olarak belirlendi.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 106 olgunun yaş ortalaması 71 (28-97 aralığında) ve 59'u (%55,70) kadındı. Varfarin kullanım nedeni 42 (%39,60) olgu ile en sık atriyal fibrilasyondur. En sık PCC kullanım nedeni ise 48 (%45,30) olgu ile intrakraniyal kanama idi. Başvuru INR ortanca değeri 8,96 (Q-Q3: 5,06-15) idi. Başvuru INR değerleri ile PCC kullanma nedenleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,93$). PCC uygulaması sonrası kontrol INR ortanca değeri 1,43 (Q1-Q3: 1,26-1,91) bulundu. Olguların 49'unda (%46,00) hedef INR'ye ulaşıldığı görüldü. Olguların INR azalma oranlarının ortanca değeri 81 (Q1-Q3: 67-89) olarak belirlendi. 24 saatlik mortalite %1,97 iken 30 günlük mortalite %20,7 olarak saptandı. Başvuru ve kontrol INR değerleri ile mortalite arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0,06-0,09). Tromboembolik olaya rastlanmadı.

Sonuç: Varfarin doz aşımına bağlı kanaması veya kanama riski olan hastalarda kanamanın ciddiyeti dikkate alınarak tedavi verilmelidir. Varfarin kullanımına bağlı hayatı tehdit eden kanamalarda ve acil girişimlerde PCC kullanımı INR azalmasında etkin rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan, kanama, protrombin kompleks konsantresi.

Abstract

Objectives: The aim of the study is to evaluate the cases with warfarin therapy in which elevated International Normalized Ratio (INR) was detected and Prothrombin Complex Concentrate (PCC) was used for treatment at the Emergency Department (ED), and their treatment outcomes.

Materials and Methods: The study was conducted retrospectively at the ED of Eskişehir Osmangazi University Medical School between 01.01.2013-31.07.2019. Patients 18 years and older having Warfarin therapy who had elevated INR and PCC indication at the ED were included in the study. Demographics, INR levels, and their relationship with mortality were evaluated. The target INR was set as 1.5.

Results: The average age in 106 evaluated cases was 71 (range, 28-97) and 59 (55.70%) were female. The most common reason for warfarin use was atrial fibrillation (42 cases-39.60%). The most common reason for PCC use was intracranial hemorrhage (48 cases-45.30%). The initial median INR was 8.96 (Q1-Q3: 5.06-15). There was no statistically significant relation between initial INR and the reasons for PCC use ($p=0.93$). The control median INR was 1.43 (Q1-Q3: 1.26-1.91). Target INR was achieved in 49 cases (49.00%). The median drop levels in INR was 81 (Q1-Q3: 67-89). 24-hour mortality was 1.97% and 30-day mortality was 20.7%. There was no statistically significant relation between initial INR and mortality ($p=0.06-0.09$, respectively). No thromboembolic incident was encountered.

Conclusion: In patients, who have hemorrhage or hemorrhage risk due to warfarin overdose, treatment should be implemented considering hemorrhage. In life-threatening hemorrhages and emergency interventions related to warfarin, PCC has an efficient role in INR reduction.

Keywords: Anticoagulant, hemorrhage, prothrombin complex concentrate.

Giriş

Atriyal fibrilasyon ve mekanik kalp kapak ameliyatı olan hastalarda inme riskini azaltmak, venöz tromboemboli sonrasında tekrarlayan emboli oluşumundan korunmak ve genetik koagülasyon bozukluklarının tedavisi için vitamin K antagonistlerinin (VKA) kullanımı artarak devam etmektedir.¹ Bu durum en sık yan etki olan kanama ile karşılaşma oranlarını da arttırmaktadır. VKA grubunda yer alan ve yaygın olarak kullanılan varfarin ile ilişkili kanamalara literatürde yer verilmiş, komplikasyonlar sonucu acil servis (AS) başvurularının sıklığından bahsedilmiştir. Hayatı tehdit eden ya da ölümcül kanama riskinin %1-3 arasında olduğu bildirilmiştir.^{2,3}

Varfarin tedavi etkinliğinde takip parametresi olarak International Normalized Ratio (INR) kullanılmaktadır. INR değeri yüksekliği ile birlikte semptomu olmayan ya da eşlik eden kanama bulgusu olan hastalar sıklıkla AS'de değerlendirilmektedir. Ayrıca INR yüksekliği olan bu hastalara semptomu olsun ya da olmasın acil invaziv işlem uygulanması da gerekebilmektedir. Varfarin kullanımına bağlı antikoagülan etkinin geri döndürülmesi için INR düzeyinde hızlı düzelme sağlanması, uygulama süresinin kısa ve içerdiği faktör miktarlarının da normal plazmadan fazla olması gibi avantajları nedeni ile K vitamini bağımlı koagülasyon faktörlerini içeren Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC) kullanımı önerilmektedir.^{1,4-6}

Bu çalışmanın amacı varfarinin tedavisi altında iken AS'de INR yüksekliği tespit edilen ve antikoagülan etkinin geri çevrilmesi amacı ile endikasyonu dahilinde PCC kullanılan (hayatı tehdit eden ya da tehdit etme potansiyeli olan kanama bulunması ve acil invaziv girişim gerekliliği olması) hastaların geriye dönük olarak incelenmesi, hasta özellikleri ile birlikte PCC uygulama sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot

Çalışma tek merkezli ve geriye dönük olarak 01.01.2013- 31.07.2019 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servis'inde yapılmıştır (Etik kurul onayı 29.09.2020/23). Varfarin kullanımı sürecinde AS'de INR yüksekliği tespit edilen ve idaresi sırasında 4 faktörlü PCC (üçüncü kuşak olarak tanımlanan Cofact®) kullanılan, 18 yaş ve üzeri tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Olguların dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri olma
- Varfarin tedavisi alırken AS'de INR yüksekliği saptanması ve aşağıdaki nedenlerle PCC uygulanması
- Hayatı tehdit eden ya da tehdit etme potansiyeli olan kanama ile AS'ye başvuru
- Acil invaziv girişim gerekliliği olması

Olguların dışlanma kriterleri;

- Gebe olma
- Ek antikoagulan ilaç kullanımı
- Değerlendirme için gerekli olgu verilerine ulaşılamaması

Olguların demografik verileri, varfarin kullanım nedenleri, başvuru anındaki ile PCC uygulaması sonrası 15. dakikadaki INR değerleri (ürün monografında belirtilen süre)⁷, PCC kullanılma nedenleri ve hastanın klinik sonuçlanmasını içeren bilgileri dosya kayıtlarından alınmıştır. Bu parametreler ile 24. saat ve 30. gün mortalite arasındaki ilişki değerlendirmesi yapılmıştır. Doz aşımı değerlendirmesi için INR değerleri kullanılmıştır. Çalışmanın yapıldığı kurum laboratuvarında cihaz değerlendirmesi INR>15 olduğu durumlarda sonuç raporlaması rakamsal değer yerine *maksimum* ifadesi ile yapılmaktadır. Bu şekilde raporlanan olgularda başvuru INR değeri istatistiksel analiz için 15 olarak alınmıştır. Çalışma yapılan merkezde PCC uygulama dozları ürün monografında belirtilen şekilde yapılmıştır. Uygulama sonrası hedef INR değeri 1,5 olarak alınmıştır.⁷

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Farklı ölçüm zamanlarındaki değerlerin karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olduğu durumda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon katsayıları, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma sürecinde AS'ye başvuran 489438 hastanın %0,02'si (n=113) dahil edilme kriterlerine uygun bulundu. Bu olgulardan PCC kullanım nedeni tespit edilemeyen 1 olgu ve INR kontrol değerlerine ulaşamayan 6 olgu

çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirmeye alınan 106 olgunun yaş ortalaması $71,37 \pm 12,97$ yıl (28- 97 yıl aralığında) idi. Olguların %55,70'i (n=59) kadındı. Varfarin kullanım nedeni en sık olguların %39,60'sında (n=42) saptanan atriyal fibrilasyon (AF) iken diğer nedenler sırası ile kalp kapak replasmanı, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay (SVO) ve derin ven trombozu/ pulmoner emboli (DVT/PE) olarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Varfarin kullanım nedenlerinin dağılımı

Kullanım Nedeni	n	%
AF	42	39,60
Kalp Kapak Replasmanı	29	27,40
KAH	17	16,00
SVO	8	7,50
DVT/ PE	6	5,70
Diğer	4	3,70
Toplam	106	100,00

AF: Atriyal fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler hastalık, DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner emboli

Tablo 2. Acil serviste protrombin kompleks konsantresi kullanım nedenleri

PCC kullanım nedeni	n	%
İntrakraniyal Kanama	48	45,30
Gastrointestinal Sistem Kanaması	34	32,10
Ürogenital Sistem Kanaması	5	4,70
Solunum Sistemi Kanaması	4	3,80
Diyaliz Kateteri İhtiyacı	6	5,70
Cilt ve Eklerine Kanama	3	2,80
Kas İçi Alana Kanama	3	2,80
Retroperitoneal Alan Kanaması	3	2,80
Toplam	106	100,00

En sık PCC kullanım nedenleri olguların %45,30'unda (n=48) saptanan intrakraniyal kanama (İKK) ve %32,10'unda (n=34) görülen gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları idi (Tablo 2). Başvuru nedeni travma olan olguların (3 olgu) hepsinde PCC kullanım nedeninin İKK olduğu görüldü. Olguların %19,70'ine (n=21) AS başvurularında 2'ser defa, 1 olguya ise 3 defa PCC uygulandığı görüldü.

Olguların %32,10'unda (n=34) başvuru INR sonucu en yüksek değer olan 15 olarak saptandı. Çalışma grubunda INR ortanca değeri 8,96 (Q1-Q3: 5,06-15) idi. PCC kullanma nedenleri ile başvuru INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p= 0,93). PCC uygulaması sonrası kontrol INR ortanca

değeri 1,43 (Q1-Q3: 1,26-1,91) olarak tespit edildi. Olguların %46,00'unda (n=49) hedef INR'ye ulaşıldığı görüldü. Olguların her birinin INR değerindeki azalma oranlarına (% değer) bakıldı. Tüm çalışma grubundaki INR azalma oranlarının ortanca değeri 81 (Q1-Q3: 67-89) olarak belirlendi.

Olguların %61,30'unun (n=65) yoğun bakım ünitesine (YBÜ), %27,40'ının (n=29) ise servise yatış endikasyonu olduğu, %11,30'unun (n=12) ise tedavi sonrası AS'den taburcu edildiği saptandı. AS'de takip ve tedavi sürecinde exitus olan olgu yoktu. YBÜ'ye yatış yapılan olgulardan 22'sinin takiplerinde exitus olduğu görüldü. Tüm çalışma grubunda 24 saatlik mortalite %1,97, 30 günlük mortalite ise %20,70 olarak saptandı. Exitus olan 22 olgunun PCC uygulanma nedenleri ise; %86,37 (n=19) İKK, %9,09 (n=2) GIS kanaması, %4,54 (n=1) acil diyaliz endikasyonu nedeni ile santral kateter takılması idi. Mortalite ile başvuru INR değerleri ve kontrol INR değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p değerleri sırası ile; 0,06- 0,09).

Olguların %36,10'una (n=39) K vitamini (10 mg IV) uygulandığı, bu uygulama ile kontrol INR değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,575). Ayrıca dosya kayıtlarında tromboembolik olaya da rastlanmadı.

Tartışma

Çalışmamız üçüncü kuşak 4 faktörlü PCC'nin (Cofact®) acil serviste varfarin doz aşımına bağlı majör kanama ve acil girişim gereken durumlar için INR değerini düşürmede hızlı, etkin ve güvenli olduğunu göstermektedir.

Vitamin K antagonisti olan varfarin birincil ve ikincil tromboembolik olayların önlenmesinde etkin bir tedavi ajanıdır. Ancak aşırı antikoagülasyona bağlı olarak komplikasyonları da meydana gelebilmektedir. Önemli bir komplikasyonu olan kanamanın riski %1,70 olarak bildirilmiştir.⁸ Edinsel kanama bozuklukları içerisinde yer alan ve pek çok pıhtılaşma faktörünün eksikliği ile seyreden bu kanamalar basit bir klinik oluşturabileceği gibi hayatı tehdit eden durumlar da meydana gelebilir.

Varfarine bağlı antikoagülan etkiye ve dolayısı ile kanamalara karşı yaşlı hastalar gençlere kıyasla daha duyarlıdır. Varfarin kullanan 40 yaş üzeri hastalarda her dekad artışı ile birlikte majör kanama oranında da %46'lık artışın olduğu bildirilmiştir.⁹ Bu oranda yaş ile birlikte ek hastalıkların da etkisi bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olguların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 71,37±12,97 yıl (28- 97 yıl aralığında) idi.¹⁰ Literatürde hastaların cinsiyet dağılımı ile ilgili anlamlı farklar bildirilmemekle birlikte çalışmamızdaki olguların %55,70'i kadındı.

Varfarin kullanım endikasyonları genel olarak DVT ile PE profilaksi ve tedavisi, embolik olaylarla seyreden AF tedavisi, kalp kapak protezlerinin tedavisi, koroner kalp hastalığı ek tedavisi olarak sıralanmaktadır.¹¹ Varfarin

kullanım endikasyonu en sık AF olarak literatürde belirtilmesine karşın bizim çalışma grubumuzla benzer hastaların varfarin kullanım endikasyonlarının dağılımına ait yeterli bilgiye literatürde rastlamadık.^{12,13} Olgularımızda varfarin kullanım endikasyonlarına bakıldığında %39,00 AF, %28,30 kalp kapak replasmanı, %16,00 koroner arter hastalığı, %7,50 SVO, %5,70 DVT/PE olduğu saptandı.

Varfarine bağlı gelişen kanamanın alanlarına bakıldığında en sık karşılaşılanlar GIS ve intrakraniyal alanlardır.¹⁴ Retrospektif yapılan bir çalışmada her iki alan için de kanama oranı %25,7 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Çalışmamızdaki olgularda %45,30 oranı ile en sık intrakraniyal alanda kanama saptanır iken, ikinci sırada %32,10 oranında GIS kanaması ile karşılaşılmıştır. Çalışma grubunda literatür ile benzer alanlarda en sık kanama izlenmiş, ancak oranları daha fazla saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı kurumun inme merkezi olması, ayrıca endoskopik girişimlerin 7/24 yapılabilmesi bu grup hastaların daha fazla AS'ye yönlendirilmesine ve bu oranlara ulaşılmasına neden olmuş olabilir.

Varfarinin etkin kullanımı için takip parametresi olarak kullanılan INR düzeylerinin dar bir aralıkta tutulması gerekmektedir. Ancak hastaların %70'inde bu değerin teröpatik aralıkta olduğu görülmektedir.¹⁵ Kanama riski için en önemli etken tedavi düzeylerinin üzerinde olan INR seviyesidir. INR düzeyi 2,0-2,9'dan 3,0-4,4'e çıktığında kanama riskinin 2 kat, 4,5-6,0 olduğunda ise 4 kat arttığı belirtilmiştir. INR düzeyinde her 0,5'lik artış ise majör (sıklıkla intrakraniyal alana) kanama riskini 1,43 oranında arttırmaktadır.⁹ Çalışmamızda başvuru INR ortanca değerinin 8,96 olduğu, olguların %32,1'inin (n=34) INR değerinin de >15 olduğu saptandı.

Varfarin doz aşımına bağlı hayatı tehdit eden ya da etme potansiyeli olan kanamalarda ve INR yüksekliği olup acil invaziv girişim gereken durumlarda hızla eksik pıhtılaşma faktörlerini yerine koymak gerekmektedir. Bu amaçla varfarin uygulaması kesilerek, hastanın uygunluğuna göre oral ya da intravenöz (IV) K vitamini, taze donmuş plazma (TDP), PCC ya da rekombinat faktörler (rFVIIa) kullanılmaktadır.^{1,15-18} Tedavide özgün koagülasyon faktörlerinin kullanılması hem etkinlik hem de yan etki oluşumu açısından tercih edilen bir yaklaşım halini almıştır. PCC'ler çeşitlerine göre değişmekle birlikte vitamin K bağımlı faktörler (II, VII, IX, X), doğal antikoagülan proteinler (antitrombin, protein C/S) ve heparin içeren ürünlerdir. PCC'ler içerdikleri faktör sayısına göre 3 ya da 4 faktörlü olarak sınıflandırılırlar. Ülkemizde 2015 yılından itibaren bu amaçla kullanılan ürün de (Cofact®/Sanquin-Hollanda) 4 faktörlüdür. PCC'ler plazmada bulunan miktarın yaklaşık 25 katı kadar faktör içermektedirler.¹⁵ Bu nedenle hastaya daha az volüm yükü oluştururlar. Kullanıma hazır formda olması, hastalık bulaş riskinin düşük olması, INR düzeyine etkisinin hızlı olması ek avantajları olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,5,6,15} Güncel kılavuzlar da oral antikoagülanlara bağlı ciddi kanamalarda PCC kullanımını önermekte, PCC yokluğunda TDP kullanılmasını önermektedir.¹⁶⁻²⁰

Majör kanaması olan hastalarla yapılan ve TDP ile PCC kullanımını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada PCC alan grupta infüzyon sonrası 30. dakikada hedef INR değerinin hastaların %62'sinde sağlandığı

görülmüştür.²¹ Ayrıca tek doz PCC uygulaması ile ortalama INR değerinin 3,1'den 1,6'ya düştüğü bildirilmiştir.²² PCC kullanımı sonrası INR<1,5 elde etme oranı kanamalı hastalarda %76,5, invaziv girişim gereken hastalarda %75,6 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda PCC uygulaması sonrası kontrol INR ortanca değeri 1,43 (Q1-Q3: 1,26-1,91) olarak tespit edildi. Olguların %46,00'ünde (n=49) hedef INR'ye ulaşıldığı görüldü. INR hedef değerlerine ulaşılan olgu oranı literatür de bildirilenlerden daha az olarak değerlendirildi. Bu sonuçta olguların klinik durumunu etkileyen diğer nedenler, ek ilaç kullanımları ya da ek hastalıkları etkin olmuş olabilir. Ek olarak literatürdeki bu çalışmalarda kontrol INR zamanı 30. dakika olarak alınmış iken, bizim çalışmamızda kullanılan değerler 15. dakikada alınan kontrol değerleridir. Zaman farkı oranları etkilemiş olabilir. Ayrıca olguların her birinin INR değerindeki azalma oranlarına bakıldığında ortanca değeri 81 (Q1-Q3: 67-89) olarak belirlendi. Hedef değere ulaşma oranı yüksek olmamasına karşın INR değerlerinde büyük oranda azalma sağlandığı görülmüştür. Çalışma grubumuza benzer olgularda PCC uygulaması sonrası INR azalma oranları ile ilgili literatürde yeterli veriye ulaşamadık. INR azalma oranlarının ve kliniğe etkisinin daha kapsamlı çalışmalarda değerlendirilmesi uygulamalar açısından yararlı olacaktır.

Başvuru nedeni travma olan olguların (3 olgu) hepsinde PCC kullanımının İKK olduğu görüldü. Travmada PCC kullanımı ile ilgili yeterli veri olmasa da travmatik beyin yaralanması olan olgularda INR değerlerinin efektif bir şekilde düşürüldüğü gösterilmiştir.²³⁻²⁴ Yine kılavuzlarda da travma hastalarında varfarin etkisini geri çevirmede PCC kullanımı önerilmektedir.¹⁸⁻²⁵

Olguların %19,70'inde (n=21) olguya 2'ser AS başvurusunda, 1 olguya ise 3 başvurusunda PCC uygulandığı görüldü. Tekrar eden PCC kullanım gerekliliği konusunda literatürde yeterli veriye rastlanmadı. Bu olgular için klinik durum değerlendirmesi ve varfarin kullanımı konusunda bilgilendirme yapılması tekrarlayan başvuruları, morbidite ile mortalite riskini azaltacaktır.

Varfarin doz aşımına bağlı genel mortalite oranı bir meta analizde %10,6 (%95 CI 5.9-16.6) olarak bildirilmiştir.²⁶ Varfarin kullanımı sonrası PCC endikasyonu olup uygulanan hastalarda ise 30 günlük mortalite %22,9 olarak bildirilmiştir.²² Çalışmamıza dahil edilen olgulardan AS'de takip ve tedavi sürecinde exitus olan yoktu. Ancak tüm çalışma grubunda 24 saatlik mortalite %1,97, 30 günlük mortalite ise literatürle uyumlu olarak %20,70 olarak saptandı. Exitus olan 22 olgunun PCC uygulanma nedenleri ise; %86,37 (n=19) İKK, %9,09 (n=2) GIS kanaması, %4,54 (n=1) acil diyaliz endikasyonu nedeni ile santral kateter takılması idi. VKA kullananlarda başlangıç hematom boyutunun ve genişleme hızının fazla olması artmış mortalitenin temel nedeni olarak gösterilmekte, başlangıç INR değeri yüksekliğinin de mortalite ile uyumlu olduğu belirtilmektedir.¹⁵ Ancak çalışmamızda başvuru ve kontrol INR değerlerine bakıldığında mortalite ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı (p değerleri sırası ile; 0,06-0,09). Varfarine bağlı İKK olgularında başvuru INR >3 ise olguların 2/3'ü fatal seyrettiği bildirilmiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda İKK olan hastalarda mortalite oranı %39,00 olup literatürden daha düşük bulunmuştur. Erken cerrahi müdahale gibi kanama sınırlayıcı

girişimler ve yoğun bakım uygulamalarındaki farklılıklar bunda etkin olmuş olabilir. Exitus olan olguların PCC uygulama nedenlerine ayrı ayrı bakıldığında İKK ve GIS kanamalı olgularda hedef INR değeri 1,5 olmasının mortaliteye anlamlı etkisi olmadığı görüldü (p değerleri sırası ile; 0,61- 0,15).

Varfarin doz aşımında hayatı tehdit eden kanama durumunda IV uygulanması önerilen K vitamini 1-2 saatte INR düzeyine etki etmeye başlarken, 4-6 saatte etki tepe noktasına ulaşır. Antikoagülan etkinin geri dönmesini engellemek adına kullanımı önerilmektedir.^{28,29} Dahil edilen olguların %36,10 (n=39) K vitamini (10 mg IV) uygulandığı, bu uygulama ile kontrol INR değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,575).

TDP uygulanması ile karşılaştırıldığında trombotik komplikasyonların, transfüzyon reaksiyonlarının ve sıvı yüklemesine bağlı yan etkilerin daha az olması da varfarin doz aşımı olan olgularda PCC kullanımını destekleyen nedenler olarak sıralanmıştır.⁶ Retrospektif bir çalışmada varfarin kullanımı sonrası verilen PCC ile %7,1 trombotik komplikasyon bildirilmiştir.²² Dört faktörlü PCC kullanılan bir çalışmada ise trombotik komplikasyon oranı %1,8 (%95 CI 1.0-3.0) olarak bildirilmiştir.²⁶ Ayrıca PCC kullanımında yarar-zarar dengesi dikkate alınarak uygulama yapılması önerilmektedir.¹⁰ Çalışmaya dahil edilen olgularımıza ait kayıtlarda tromboembolik olaya rastlanılmadı. Uzun dönem klinik takiplerin yapılmamış olması ya da erken dönem exitus olan olguların komplikasyon için değerlendirilmeye alınamamış olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmanın retrospektif yapılması, tek merkezli olması ve PCC tedavisi sonrası mortaliteyi etkileyecek faktörlerin (olguların ek hastalıkları, kullandıkları ek ilaçları, kanama kontrolü için yapılan cerrahi uygulamalar, takipte verilen ek medikal tedaviler) değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, varfarin doz aşımına bağlı hayatı tehdit eden kanaması veya kanama riski olan hastalar ile acil hekimleri sık karşılaşmaktadırlar. Varfarin kullanım endikasyonu, kanamanın ciddiyeti ve antikoagülan yoğunluğundaki azalma hızı dikkate alınarak bu hastalar tedavi edilmelidir. Majör kanaması ya da acil girişimsel müdahale gereksinimi olan hastalarda hızla ilaç etkisinin geri çevrilmesi gereklidir. Bu amaçla kullanılacak 4 faktörlü PCC'ler kanama kontrol girişimleri ile birlikte uygulandığında etkin ve güvenlidir. Acil müdahale gereken durumlarda gerekli pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması için PCC kullanımını acil hekimlerinin hasta idaresinde yararlı olacaktır.

Çalışma, 15.Türkiye Acil Tıp Kongresi'nde (TATKON 2019) 21-24 Kasım 2019' da Antalya, Türkiye'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *J Emerg Med*. 2013 Jun;44(6):1201-10.
2. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL, Kulinski NM, Hutson KE, Thorson MA. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7-8):869-75.
3. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11):1234-43.
4. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004 Nov;57(11):1132-9.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.
6. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60.
7. Cofact Ürün Monografi. Centurion, 2012.
8. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications- clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res*. 2008;122 Suppl 2:13-8.
9. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis [published correction appears in *Med J Aust*. 2005 Jan 3;182(1):48]. *Med J Aust*. 2004;181(9):492-7.
10. Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, Páramo JA, Martínez Virto A, Quintana-Díaz M. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med*. 2019;29(4):268-74.
11. Özdoğan Ö. Warfarin: Farmakolojisi ve Kullanım Alanları. In: Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Çete Y (editor). 1st ed., İstanbul: Medikal Network. 2015:30-6. ISBN:978-975-98690-4-5.
12. Green L, Tan J, Morris JK, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica*. 2018;103:1-18.
13. Atmaca Temrel T, Şahin S, Şan İ. What Is The Success Rate of Patients Using Warfarin In Maintaining Their Target International Normalized Ratio Levels? *Ankara Medical Journal*. 2019; 19(2): 366-74.

14. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010;8(3):149-54.
15. Göksu E. Protrombin Kompleks Konsantreleri ve Uluslararası Kılavuzlardaki Yeri. In: Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Çete Y (editor). 1st ed. İstanbul: Medikal Network. 2015:19-29. ISBN:978-975-98690-4-5.
16. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust.* 2013;198(4):198-9.
17. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P; French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res.* 2010;126(3):e167-e74.
18. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin- fourth edition. *Br J Haematol.* 2011;154(3):311-24.
19. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
20. 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(2 Suppl):e152S-e184S.
21. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234-43.
22. Cruz JL, Moss MC, Chen SL, Hansen KM, Amerine LB. Retrospective evaluation of the clinical use of prothrombin complex concentrate for the reversal of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(4):378-82.
23. Matsushima K, Benjamin E, Demetriades D. Prothrombin complex concentrate in trauma patients. *Am J Surg.* 2015;209(2):413-7.
24. Safaoui MN, Aazami R, Hotz H, Wilson MT, Margulies DR. A promising new alternative for the rapid reversal of warfarin coagulopathy in traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Surg.* 2009;197(6):785-90.
25. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2010;14(2):R52.
26. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011;106(3):429-38.

27. Pekdemir M. Acil Tıpta Protrombin Kompleks Konsantresi Kullanımı. In: Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Çete Y (editor). 1st ed., İstanbul: Medikal Network. 2015:60-3. ISBN:978-975-98690-4-5.
28. Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. West J Emerg Med. 2019;20(5):770-83.
29. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020. (doi.10.1016/j.jacc.2020.04.053).