

## **YUVARLAK MASA TOPLANTILARI -2**

## KOAGÜLASYON TESTLERİNİN OLGULARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

**Sebahat Özdem<sup>1</sup>, Güneş Ak<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir

Koagülasyon testleri hemostatik sürecin işleyişini değerlendirmek için kullanılmakta olup, klinik karar verme sürecinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu testlerin sonuçları, kanama ve trombozla giden hastalıkların taraması ve tanısında ve oral antikoagülan tedavi izleminde kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu testlerdeki hatalı laboratuvar sonuçları, hatalı klinik değerlendirmelere neden olarak, hastalar için son derece önemli riskler oluşturabilmektedir.

Hemostaz ve trombozun değerlendirilmesinde ilk basamakta protrombin zamanının (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), fibrinojen, D-Dimer ve trombosit sayımı yer alırken, ikinci basamakta karışım testleri, faktör ölçümleri, vWF Ag, trombosit fonksiyon testleri, aktive protein C direnci, antitrombin, protein C, protein S, anti-faktör Xa, lupus antikoagülan tarama ve doğrulama testleri yer alır. vWF ristosetin kofaktör, vWF kollajen bağlama testi, vWF-FVIII bağlama testi, vWF multimer analizi, faktör inhibitörleri ve nadir trombofilik mutasyonlar ise üçüncü basamak testler olarak sınıflandırılmaktadır.

**“Koagülasyon Testlerinin Olgularla Değerlendirilmesi”** başlıklı yuvarlak masa toplantısında koagülasyon testlerinde interferans kaynakları, hemostaz ve tromboz testleri, direkt oral antikoagülan kullanımında laboratuvar ve direkt oral antikoagülanların koagülasyon testlerine etkisi başlıkları altında olgular eşliğinde bilgi ve tecrübeler paylaşılacaktır.

Hemostaz laboratuvarları, antikoagülan içeren tüplerin kullanılması, her tüp için belli bir oranda kan alınmasının gerekliliği ve kan ile antikoagülanın düzgün bir şekilde karıştırılma zorunluluğu gibi nedenlerle preanalitik hataların en fazla yapıldığı klinik laboratuvarlardandır.

Bu laboratuvarlarda preanalitik değişkenler nedeniyle ortaya çıkan hatalı sonuçlar, klinikte yanlış değerlendirmelere sebep olarak, gereksiz ileri tetkiklerin istenmesine, uygun olmayan ilaç tedavilerine, cerrahi girişimlerin uygulanmasına, zaman kaybına ve hastada anksiyeteye neden olabilmektedir. Hatalı sonuçların ciddiyeti, hangi testin yapıldığına, gerçek sonuç ve rapor edilen sonuç arasındaki farkın büyüklüğüne ve ayrıca laboratuvar personeli ya da klinisyenin durumu fark edip etmemesine bağlı olarak değişmektedir (1). Koagülasyon testlerini etkileyen pek çok preanalitik değişken bulunmaktadır. Yuvarlak masa toplantısında bu değişkenlerden sık görülen “hasta örneğinin uygun olmayan tüpe alınması”, “eksik örnek hacmi” ve “hastanın hematokrit düzeyleri (2)” olgular eşliğinde tartışılacaktır.

Karışım testleri, sıklıkla APTZ ve nadiren PZ’deki uzamaların araştırılmasında ilk basamakta kullanılan testlerdir. Karışım testlerini uygulamanın amacı faktör eksikliklerini, dolaşımdaki inhibitörlerden ayırt etmek ve ileri tetkiklere yön vermektir. Karışım testlerinde temel prensip hasta plazmasının, normal plazma havuzu ile 1:1 oranında karıştırılması sonrasında uzamış olan tarama testinin tekrarlanmasıdır. Karışım testi sonucunda APTZ ya da PZ düzelirse faktör eksikliğinden; hala uzamış olarak saptanırsa, inhibitörden şüphelenilmeli ve sonuca göre koagülasyon faktör aktivite ve/veya inhibitör düzeyleri ölçülmelidir. Yuvarlak masa toplantısında kalıtsal kanama bozukluğu ve edinsel hemofili olan olguların sonuçları değerlendirilecektir.

APTZ kitlerinde kullanılan fosfolipitlerin kökeni, tipi ve konsantrasyonu kitler arasında farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar kitlerin faktör eksikliği ve lupus antikoagülan duyarlılığını etkilediği için, Tıbbi Biyokimya uzmanları olarak çalıştığımız laboratuvarında kullanacağımız APTZ kitini seçerken, hasta profilimize uygun kiti seçmeye dikkat etmemiz gerekir. Lupus antikoagülanları fosfolipit-bağımlı pıhtılaşma testlerinde reaktifteki fosfolipiti antagonez ederek, APTZ’nin uzamasına ve APTZ temelli

tek aşamalı faktör aktivitelerinin hatalı düşük çıkmasına neden olabilmektedir. Yuvarlak masa toplantısında lupus antikoagülan pozitif olan bir olguda APTZ kit seçiminin tanısal ve terapötik açıdan önemi tartışılacaktır.

Hemofilide tedavi seçeneklerinin artması, hastaların laboratuvar izleminde yeni zorlukları da beraberinde getirmiştir. Hemofili hastalarında faktör aktivite ölçümü yapan laboratuvarların hastaya hangi tedavinin uygulandığı konusunda, laboratuvarında faktör analizinde kullanılan mevcut yöntemin, söz konusu tedavinin doğru ölçümünü sağlayıp sağlamadığı konusunda bilgi sahibi olması gerekir. Yuvarlak masa toplantısında laboratuvarında kullanılan kit ve yöntem seçiminin, güncel hemofili tedavisi alan hastaların izlemindeki önemine değinilecektir.

Tromboz test sonuçlarının değerlendirilmesinde uygun test istemi, test istem zamanı ve hastaların kullandığı antikoagülan tedaviler büyük önem taşımaktadır. Yuvarlak masa toplantısında akut trombotik bir olaydan hemen sonra istenen tromboz testlerinin sonuçları olgu eşliğinde tartışılacaktır.

Yaklaşık 70 yıldır tromboembolizm tedavisinde, oral antikoagülan olarak K vitamini antagonistleri (VKA) kullanılmaktadır. VKA'ların kullanımındaki avantajları; ucuz olması, oral yolla kullanımı, koagülasyon sisteminde değişik noktalara etki etmesi, antikoagülan etkinin ölçülebilir olması ve antidotunun bulunmasıdır. Bu özellikleri VKA'ların uzun yıllar tromboembolizmdeki tedavinin temel taşı olmasını sağlamıştır. Ancak dar terapötik aralığa sahip olması, etkisinin yavaş ortaya çıkıp yavaş ortadan kalkması, metabolizmasını ve etkisini belirleyen enzimler olan CYP2C9 ve VKOR-C1'in polimorfizmleri, gıda ve diğer ilaçlarla etkileşimlerinin sık olması, INR takibi gerekliliği ve kanama riski gibi dezavantajlara da sahip olması nedeniyle (3) yeni antikoagülan ilaçların araştırılması gündeme gelmiştir. Bu araştırmaların sonucunda son dekatta direkt trombin inhibitörleri ve direkt FXa inhibitörlerini kapsayan ve doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAC) olarak adlandırılan yeni oral antikoagülanlar kullanıma girmiştir. DOAC'ların kullanımında ortak düşünce, sabit bir dozda öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtları olduğu ve K vitamini antagonistleri ile kıyaslandığında çoğunlukla laboratuvar izlemi gerektirmedikleridir (4-6). Bu ilaçlar etkilerinin daha hızlı başlaması ve yarılanma ömürlerinin kısa olması gibi avantajlara da sahiptir ve bu avantajlar DOAC'ların tromboemboli tedavisinde ve profilaksisinde giderek daha fazla kullanılmasına neden olmaktadır. Ancak DOAC'ların antikoagülan aktivitenin değerlendirilememesi, tedaviye başlamadan önce ve devam eden tedavi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ihtiyacı ve kısa etki süreleri nedeniyle tam etkinliği sağlamak için gerekli sıkı hasta uyumu gibi önemli sınırlamaları da mevcuttur. Laboratuvar izlemine genel olarak gerek olmadığı düşünülse de belirli klinik durumlarda ve belirli hasta popülasyonları için laboratuvar testleri, gerçek DOAC konsantrasyonunu (kantitatif) veya DOAC'ın varlığını (kalitatif) bilmek hasta yönetimi için giderek daha önemli hale gelmiştir (5,7). Yuvarlak masa toplantısında DOAC'ların kullanımında laboratuvar ihtiyacı, DOAC'ların rutin koagülasyon testleri üzerindeki interferansları olgular eşliğinde değerlendirilecektir.

#### Kaynaklar:

1. Favaloro, E.J., (Addock) Funk, D.M., Lippi, G. "Pre-analytical Variables in Coagulation Testing Associated With Diagnostic Errors in Hemostasis" *Labmedicine* 2012;43 (2); 1-10.
2. Marlar, R.A., Potts, R.M., Marlar, A.A. "Effect on Routine and Special Coagulation Testing Values of Citrate Anticoagulant Adjustment in Patients With High Hematocrit Values" *Am J Clin Pathol* 2006;126: 400-405.
3. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107 (12): 1692-1711.
4. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos Jet al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolys* 2016; 41: 15-31.
5. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1128-1139.

6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e44S-88S.
7. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol.* 2019;41 Suppl 1:33-39.
8. Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: milestones in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jan;51(1):91-7. doi: 10.1515/cclm-2012-0387. PMID: 23093271.
9. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* 2020 May 12;4(9):2111-2118.
10. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* Vol. 43 No. 3/2017.