

BÖLÜM 34

İNTRAKRANİYAL KANAMASI OLAN HASTALARDA ANTİTROMBOTİK İLAÇLARIN ETKİSİNİN TERSİNE ÇEVİRİLMESİ

Adem AZ¹
Özgür SÖĞÜT²

GİRİŞ

Antitrombotik ajanlar, damar içinde pıhtı oluşumunu engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlardır. Böylece antitrombotikler, akut trombüsün önlenmesi ya da tedavisinde terapötik olarak kullanılabilirler. Farklı antitrombotik ilaçlar, farklı pıhtılaşma süreçlerini etkilemektedir. Antiplateletler, trombosit göçünü veya agregasyonunu sınırlarken; antikoagülanlar pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini ya da üretimini engelleyerek kanın pıhtılaşma yeteneğini bozarlar. Son olarak trombolitik ilaçlar, oluşan pıhtıyı eritmek için hareket ederler.

Antitrombotiklerin klinikte kullanımı, ilaçların ortaya çıkardığı risk ve faydalara dayalı bir karardır. Antitrombotik tedavi ile ilgili kritik endişe, kanama riskinin artması ya da mevcut kanamanın daha da kötüleşmesi ihtimalidir (1). Varfarin ile ilişkili intrakraniyal kanama insidansı %0,3 ile %2,0 arasında değişmektedir. Ayrıca, Varfarin kullananlarda travma dışı intrakraniyal kanama, herhangi bir antikoagülan kullanmayanlara göre 7-10 kat daha sık görülmektedir (2). Ek olarak, antitrombotik ilaç kullananlarda hematoma ve kanama alanının genişleme olasılığı, antitrombotikler ile ilişkisiz olarak spontan intrakraniyal kanama yaşayan vakalarla kıyaslandığında daha yüksektir ve antitrombotikler ile ilişkili kanaması olan hastalarda ölüm veya kötü klinik sonuç riskinde artış vardır (3,4). Piyasaya yeni antitrombotik ajanların girmesi, yaşlanan hasta popülasyonu ve antitrombotik ilaçların daha yaygın kullanımı

¹ Uzm. Dr., Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Acil Servisi, adem.aaz@gmail.com

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ozgur.sogut@sbu.edu.tr,

nedeni ile antitrombotiklere bağlı kanamaların gelecek yıllarda daha sık görülmesi beklenmektedir (5). Antitrombotikler ile ilişkili intrakraniyal kanaması olan hastalarda antitrombotik ajanların etkisinin tersine çevrilmesi hayati öneme haizdir. Antitrombotikler ile ilişkili intrakraniyal kanama son derece yıkıcı olsa da koagülopatinin erken dönemde tersine çevrilmesi hematomun ve kanama alanının genişlemesinin sınırlandırılmasına ve klinik sonlanımı iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Antitrombotikler ile ilişkili akut intraserebral, intraventriküler, subaraknoid, subdural veya epidural kanaması olan hastalarda antitrombotik etkinin geri döndürülmesi kritik önem arz etmektedir. Devam eden kanama ve kanama alanının genişlemesi; nörolojik bozulmaya, kafa içi basıncında artışa, kötü klinik sonlanıma ya da ölüme neden olabilir. Bu bölümde, intrakraniyal kanaması olan hastalarda antitrombotik ilaçların etkisinin tersine çevrilmesine yönelik tedavi önerileri, güncel rehberler ve literatür eşliğinde incelenecektir.

Acil Servis Değerlendirmesi

Semptomatik intrakraniyal kanaması olan hastalarda genellikle akut başlangıçlı nörolojik semptomlar görülür. Klinik sunum oldukça değişken olmakla birlikte kafa içi kanama belirtileri; nörolojik defisitler, afazi, nöbet ve hemipareziyi içerebilir. Ancak semptomlar her zaman bu kadar net değildir. Bazı hastaların nörolojik muayenesi normal olabilir ve kliniğe baş ağrısı, bulantı, kusma gibi müphem şikayetler ile başvurabilir (6). Acil servis değerlendirmesinin temel hedefi; mevcut semptomların kafa içi kanamadan kaynaklanıp kaynaklanmadığını ve saptanan kafa içi kanamanın antitrombotik ilaçlar ile ilişkisini olabildiğince hızlı bir şekilde belgelemektir. Böylece bir tersine çevirme tedavisinin gerekliliği ve gerekiyor ise antidotu belirlenir.

Semptomatik akut intrakraniyal kanamalar yaşamı tehdit edici olarak değerlendirilir ve bu hastalarda antitrombotik etkinin tersine çevrilmesi, ilk beyin görüntülemesinde görülen kanamanın boyutuna bakılmaksızın endikedir (7). Sınırlı, kronik subdural kanaması olan ve kafa içi basınç artışı bulguları olmayan stabil hastalarda ise, antitrombotik etkinin tersine çevrilmesinin olası faydası ile antitrombotik tedaviye neden olan altta yatan tromboz riski dikkatlice değerlendirilmelidir. Antitrombotik tedaviyi tersine çeviren ajanların aynı zamanda protrombotik olmaları nedeniyle tersine çevirme tedavileri sadece kafa içi kanamanın görüntüleme yöntemleri ile belgelendiği hastalarda uygulanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ile doğrulama yapılmayan şüpheli kafa içi kanamalı hastalarda ampirik tersine çevirme tedavisi önerilmemektedir (7).

Tüm Antitrombotikler İçin Genel Önlemler

Tedavinin ana hedefi, antitrombotik etkinin tersine çevrilmesi ve mevcut hemorajinin daha fazla büyümesini sınırlamaktır. Çalışmalar kafa içi kanama sonrası ilk 24 saat içinde hematoma büyümesini; mortalite ve kötü klinik sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8). Bu nedenle hemen tüm vakalarda öncelikli olarak antikoagülan ve antitrombotik tedaviler kesilmelidir.

Yüksek kan basıncı intrakraniyal kanamalı hastalarda hematoma genişlemesi ve kötü klinik sonuç için önemli risk faktörüdür (9). Oral antikoagülan kullanan ve kafa içi kanaması olan hastalarla yapılan bir çalışmada, antikoagülan etkinin tersine çevrilmesi ile birlikte kan basıncı kontrolü sağlanmasının hematoma boyutunun küçülmesi ve hastane içi mortalitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bu nedenle intraserebral kanaması olan hastalarda sistolik kan basıncı hedefi 140 mmHg'nin altı, ek olarak subaraknoid kanamalı hastalarda 160 mmHg'nin altı olmalıdır. Akut durumda daha düşük kan basıncı hedefleri, hipoperfüzyon ve enfarktüs riskini artırır (11).

Antitrombotik ajanların kesilmesi ve tansiyonun kontrol altına alınmasına ek olarak diğer destekleyici bakım önerilerinin; örneğin: vücut sıcaklığının ve elektrolit dengesinin sağlanması ile hemodinamik durumun takibi ve hava yolu güvenliğinin sağlanması oluşturur. Son olarak trombosit transfüzyonları eş zamanlı antiplatelet tedavi gören hastalarda dahi intrakraniyal kanama durumunda genellikle endike değildir. Fakat şiddetli trombositopenisi olan (trombosit sayısı <100.000/mikroL) ve bilinen bir trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda trombosit transfüzyonu düşünülmelidir (12).

Spesifik Antitrombotikler İçin Tersine Çevirme Tedavileri

Ajanlara bağlı tersine çevirme stratejileri, hastanın hangi ilacı aldığına bağlı olarak değişiklik gösterir. Akut ve semptomatik vakalarda tersine çevirme mümkün olduğu kadar hızlı yapılmalı, ancak potansiyel olarak protrombotik ilaçların yüksek tromboz riski olan bir kişiye gereksiz yere verilmesini önlemek için sadece intrakraniyal kanama belgelendiğinde uygulanmalıdır.

Spesifik antitrombotiklere yönelik tersine çevirme stratejileri *Nöroyoğun Bakım Derneği* (Neurocritical Care Society) ve *Yoğun Bakım Tıbbi Derneği* (Society of Critical Care Medicine) tarafından 2016 yılında hazırlanan "İntrakraniyal Kanamada Antitrombotiklerin Tersine Döndürülmesine Yönelik Kılavuz" (Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage) (13) ve *Amerikan Kalp Derneği* (American Heart Association) ve *Amerikan*

İnme Derneği (American Stroke Association) tarafından 2022 yılında hazırlanan “2022 Spontan İntraserebral Kanama Olan Hastaların Yönetimine Yönelik Kılavuz” (2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage) (11) kaynaklar alınarak incelenmiştir.

K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ (VARFARİN)

K vitamini antagonistleri ile antikoagülyasyona bağlı gelişen intrakraniyal kanama; K vitaminine bağımlı faktörlerin (faktör II [protrombin], VII, IX ve X) endojen üretimini sağlamak için pıhtılaşma faktörleri kaynağı ve ayrıca K vitamini ile tedavi edilmelidir (11).

Varfarine bağlı antikoagülyasyonun en önemli laboratuvar göstergeleri uzamış protrombin zamanı (PTz) ile artmış INR (Uluslararası Düzeltme Oranı; genellikle $\geq 1,4$) değeridir. K vitamini antagonistlerine bağlı intrakraniyal kanamayı takiben INR hedefimiz $< 1,4$ düzeyidir (13).

Uluslararası rehberler hedef INR değerine ulaşmak için öncelikli olarak 10 mg intravenöz (IV) K vitamini uygulanmasını önermektedir. INR değerinin kalıcı olarak hedef değere ulaşmasını sağlamak için K vitamini mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve diğer tersine çevirme ajanları ile dozlanmalıdır. K vitamini, anafilaksi riskini en aza indirmek için 1 mg/dk'dan daha hızlı olmayacak şekilde yavaş IV infüzyonla verilmelidir (14).

K vitamini antagonistlerinin etkisini tersine çevirmek için öncelikli tercih edilecek pıhtılaşma faktörleri kaynağı 4-faktörlü protrombin kompleks konsantresidir (PCC). PCC, K vitaminine bağlı faktörlerin (faktör II [protrombin], VII, IX ve X) küçük bir hacimde hızla uygulanabilmesini ve kısa sürede hedef INR'ye ulaşılmasını sağlar. Bu nedenle, 4-faktörlü PCC ilk tercih edilecek tersinir ajandır. PCC ile tedavi uygulamasında hastanın kilosuna göre ayarlanmış dozlar kurumsal protokollere göre yapılmalıdır. Ancak, PCC'nin etkisi geçici (saatler içinde) olduğu için K vitamini ile birlikte uygulanmalıdır (13,14).

PCC'nin olmadığı durumlarda ise taze dondurulmuş plazma (TDP) gibi bir plazma ürünü kullanılabilir. Bununla birlikte, TDP çok daha büyük bir uygulama hacmi gerektirir ve genellikle INR'nin normalleşme süresini geciktirir ve bu süre zarfında intrakraniyal hematoma genişlemesi devam edebilir. Ayrıca, TDP, transfüzyon reaksiyonları riski taşır (7).

PTz/INR düzeyi, PCC (veya TDP) uygulamasını takiben 30. dakika ve sonrasında ilk 24 saat boyunca her dört ila altı saatte bir ve ardından birkaç

gün boyunca günlük olarak kontrol edilmelidir. Tersinir ajan uygulamasından sonraki 24-48 saat içinde INR hala 1,4'e eşit veya daha yüksek ise, 10 mg K vitamini uygulamasının tekrarı ile ek PCC veya plazma dozları verilebilir (13).

FAKTÖR Xa İNHİBİTÖRLERİ

Faktör Xa inhibitörleri (Apiksaban, Edoksaban veya Rivaroksaban) ile antikoagülasyon öncelikli olarak laboratuvar testleri ile değil, kanama (majör veya intrakraniyal) komplikasyonları ile değerlendirilmelidir. Bu nedenle tersine çevirme tedavileri de klinik gözlem ile takip edilir (13). Özellikle majör veya intrakraniyal kanaması olan hastalarda Andeksanet Alfa (faktör Xa inhibitörlerinin etkilerini tersine çeviren bir ajan) veya 4-faktörlü PCC tersine çevirme tedavilerinin temel yapı taşlarını oluşturur. Ek olarak faktör Xa inhibitörünün kesildiğinden emin olunmalıdır.

Oral kullanımda emilmeyen faktör Xa inhibitörleri aktif kömür kullanılarak gastrointestinal sistemden uzaklaştırılabilir. Aktif kömürün etkin olabilmesi için son alım saatinden itibaren ilk iki saatte oral olarak (50 gr) uygulanması gerekir (13). Apiksaban ve Rivaroksaban'ın gastrointestinal sistemden emilim süresi altı ila sekiz saate kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastalarda sekiz saate kadar aktif kömür uygulanabilir (15,16).

Andeksanet Alfa, faktör Xa inhibitörlerinin antikoagülan etkilerini hem direkt hem de dolaylı olarak nötralize etmek için tasarlanmış spesifik bir tersine çevirme ajanıdır. Faktör Xa inhibitörünün dozuna ve zamanlamasına bağlı olarak hastaya iki doz seviyesinden birinde verilir. Düşük dozda faktör Xa inhibitörü kullanan (örn., Rivaroksaban ≤ 10 mg, Apiksaban ≤ 5 mg, Edoksaban ≤ 30 mg) veya son ilaç alımının üzerinden sekiz saat veya daha fazla zaman geçen hastalarda 400 mg Andeksanet Alfa 15 dk içinde bolus olarak verilir ve 480 mg Andeksanet Alfa 4 mg/dk hızında infüzyon ile idame edilir. Yüksek dozda faktör Xa inhibitörü kullanan ya da son ilaç alımının üzerinden sekiz saatten daha az süre geçmiş olan hastalarda ise 800 mg Andeksanet Alfa 30 dk içinde bolus olarak verilir ve 960 mg Andeksanet Alfa 8 mg/dk hızında infüzyon ile idame edilir. Andeksanet Alfa, PCC ya da diğer prohemostatik ürünlerle birleştirilerek kullanılmaz (13,17).

Klinik çalışmalar 4-faktörlü PCC'nin faktör Xa inhibitörlerinin etkisini tersine çevirmek için Andeksanet Alfa'ya alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Apiksaban veya Rivaroksaban kullanırken intrakraniyal kanama

geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada 4-faktörlü PCC, hastaların %82'sinde iyi veya mükemmel hemostaz sağlamıştır. Ek olarak, PCC uygulaması sonrasında 14 gün içinde tromboz hastaların sadece %3,3'ünde meydana gelmiştir (18). Faktör Xa inhibitörlerinin etkisini tersine çevirmek için kullanılacak PCC dozu Varfarin'de olduğu gibi kilo bağımlı olarak hesaplanır. Faktör Xa inhibitör antikoagülasyonunu tersine çevirmek için Andeksanet Alfa ile PC-C'nin etkinliğini ve güvenilirliğini direkt olarak karşılaştırmalı değerlendiren randomize klinik çalışmalar sınırlıdır. Fakat ilacın özgüllüğü ve mevcut veriler göz önüne alındığında Andeksanet Alfa'nın öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir (19). Son olarak faktör Xa inhibitörleri antikoagülasyonu hemodiyaliz tedavisi ile sağlanamamaktadır.

DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ (DABİGATRAN)

Dabigatran antikoagülasyonu, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi laboratuvar değişikliklerine neden olsa dahi normal aralıktaki bir aPTT, tedavinin sonlandırılmasını değerlendirmek için yeterli değildir. Bu nedenle tersine çevirme tedavileri öncelikli olarak laboratuvar testleri ile değil, kanama takibi ile değerlendirilmelidir (13). İdarucizumab, Dabigatran için acil tersine çevirme ajanıdır. Ek olarak oral alımı takiben ilk iki saat içinde başvuran hastalarda oral aktif kömür (50 gr) verilmesi ve böbrek yetmezliği olan veya Dabigatran doz aşımı olan hastalarda, İdarucizumab mevcut değilse hemodiyaliz tedavisi önerilmektedir (13). Dabigatran ile ilişkili intrakraniyal kanaması olan fakat İdarucizumab'ın mevcut olmadığı durumlarda PCC, antikoagülasyonu tersine çevirme tedavisinde kullanılabilir.

İdarucizumab, Dabigatran için tersinir ajan olarak kullanılan monoklonal bir antikordur. Dabigatran kullanan hastalarda acil cerrahi/acil prosedürler için ve hayatı tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanamalarda uygulanabilir (20). Pollack ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada İdarucizumab'ın Dabigatran'ın neden olduğu antikoagülasyonu birkaç dakika içinde etkili bir şekilde tersine çevirdiği bildirilmiştir (21).

Uygulama dozu 5 gramdır ve tek bir flakon 2,5 gram ilaç içerir. Önerilen uygulama dozu, her biri 2.5 gr/50 mL idarucizumab iki ardışık infüzyon içeren (iki ayrı flakon olarak) ya da her iki flakonun şırınga yoluyla art arda enjekte edilmesi şeklinde tek seferde sağlanan 5 gr'dır. Tekrar dozlama genellikle gerekli değildir, ancak yüksek doz Dabigatran kullanımı ya da persistan aPTT gibi durumlarda önerilebilir (20,21). Dabigatran tedavisi, İdarucizumab uygulamasından 24 saat sonra başlatılabilir (21).

FRAKSİYONE OLMAYAN HEPARİN

Terapötik dozlarda fraksiyone olmayan Heparin ile ilişkili intrakraniyal kanaması olan hastalarda, Heparin'in farmakolojik etkisinin tersine çevrilmesi için Protamin Sülfat kullanılır. Protamin Sülfat, Heparin'in etkilerini tersine çevirmek için kullanılan bir ajandır. Fraksiyone olmayan Heparin'in doz aşımında kullanılabilirdiği gibi düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) antikoagülasyonunu da tersine çevirmek için kullanılabilir.

Tam doz Heparin infüzyonu sırasında intrakraniyal kanama gelişen hastalarda antikoagülasyonun acilen tersine çevrilmesi gerekirken, profilaktik sub-kutan Heparin'in rutin düzeltilmesi önerilmemektedir. Fakat aPTT önemli ölçüde uzarsa profaktik Heparin infüzyonu antikoagülasyonu tersine çevrilmelidir (13).

Kafa içi kanama mevcut olduğunda veya şüphelenildiğinde Heparin infüzyonlarının hemen kesilmesini takiben son 2-3 saat içinde verilen her 100 ünite Heparin için 1 mg Protamin Sülfat (maksimum doz 50 mg) uygulanması önerilmektedir (13). Hızlı infüzyon, özellikle yüksek dozlarda (örn. 50 mg) hipotansiyona neden olabileceğinden, Protamin Sülfat infüzyon hızı 20 mg/dk'yı geçmemelidir. İlk tedaviye rağmen aPTT yüksek kalırsa, 100 ünite Heparin başına 0,5 mg Protamin Sülfat tekrar uygulanabilir (13).

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) ile ilişkili intrakraniyal kanama nadir görülür. Fakat özellikle kanser rahatsızlığı veya beyin metastazı olan hastalarda ortaya çıkabilir. Terapötik doz DMAH ile ilişkili intrakraniyal kanamalarda, antikoagülasyonun tersine çevrilmesi önerilirken, profaktik doz DMAH alan ve intrakraniyal kanaması olan hastalarda DMAH'nin tersine çevrilmesi önerilmemektedir (13).

DMAH alan ve intrakraniyal kanaması olan hastalarda antikoagülasyonun tersine çevrilmesi için 2016 kılavuzu Protamin Sülfat kullanımını önermektedir. Enoksaparin için eğer ilaç son sekiz saat içinde verildiyse uygulanan 1 mg Enoksaparin başına 1 mg Protamin Sülfat IV yavaş infüzyon ile uygulanmalıdır. Hayatı tehdit eden kanama devam ederse veya hastanın böbrek yetmezliği varsa, idame Protamin Sülfat dozu 1 mg Enoksaparin başına 0,5 mg olarak hesaplanmıştır (13). Connolly ve ark. (22)'nin 2019 yılında yayınladıkları AN-NEXA-4 çalışmasında, antikoagülasyonun tersine çevrilmesi için Andeksanet

Alfa'yı değerlendirmiş ve terapötik dozda DMAH kullanan bireylerde Andeksanet'in hemostazın sağlanmasında etkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada önerilen Andeksanet alfa dozu, 30 dakikada 800 mg IV bolus ve ardından 960 mg infüzyon uygulamasıdır (22).

FONDAPRİNÜKS

Fondaparinuks, Heparin'de bulunan doğal Pentasakarit'in sentetik bir analogudur. Fondaparinuks, antitrombine bağlanarak ve faktör Xa'nın seçici inhibisyonuna neden olarak etki gösterir.

Fondaparinuks antikoagülasyonu ile ilişkili kafa içi kanaması olan hastalarda tedaviye rehberlik eden ve mevcut hemostatik tedavilerin sonuçları iyileştirdiğini gösteren yüksek kaliteli veri mevcut değildir (23). 2016 kılavuzu bu hastaların yönetiminde PCC'lerin kullanımını önermektedir (13). Bununla beraber faktör Xa'nın katalitik olarak aktif olmayan bir formu olan Andeksanet Alfa, doğrudan faktör Xa inhibitörlerini sekestre edebilir ve Fondaparinuks gibi dolaylı faktör Xa inhibitörlerini tersine çevirmede etkili olabilir (24). Protamin Sülfat ise, Fondaparinuks koagülasyonunun tersine çevrilmesinde etkisizdir (13).

TROMBOLİTİKLER

Trombolitiklere bağlı intrakraniyal kanaması olan hastalarda antitrombotik etkinin tersine çevrilmesi için öncelikli olarak Kriyopresipitat kullanılması önerilmektedir. Kriyopresipitat'ın kontrendike olduğu veya temin edilemediği durumlarda ise antifibrinolitik ajanların kullanımını düşünülebilir.

Intrakraniyal kanaması olan ve son 24 saat için trombolitik bir ajan kullanan hastalarda trombolitik ilacın kesilmesi sonrasında pıhtılaşma testleri ve Fibrinojen düzeyi kontrol edilir ve Kriyopresipitat 10 ünite başlangıç dozunda IV olarak verilir. Antitrombotik etkiyi tersine çeviren ajanların uygulanmasından sonra Fibrinojen değeri 150 mg/dL'nin altındaysa veya kanama devam ediyorsa ek Kriyopresipitat dozu ya da antifibrinolitiklerin uygulaması düşünülmelidir. Bu hastalarda antifibrinolitik ajan olarak 10-15 mg/kg Traneksamik Asit 20 dakikada IV olarak verilebilir (13).

ANTİPLATELET AJANLAR

Baharoğlu ve ark. (25)'nin antiplatelet tedavi sonrası intrakraniyal kanama geçiren 190 hasta ile yaptıkları PATCH çalışmasında, katılımcılar iki gruba ayrıl-

mış ve ilk gruba standart hemorajik inme protokolü uygulanırken diğer gruba standart hemorajik inme protokolüne ek olarak profilaktik trombosit infüzyonu verilmiştir. Çalışma sonucunda standart hemorajik inme protokolüne ek olarak profilaktik trombosit infüzyonu verilen hastalarda artmış 3 aylık mortalite ve hastane içi ölüm oranı ile daha fazla nörolojik sekel görülmüştür. Ek olarak bu hastalarda hematoma büyümesinde artış daha fazla olmuştur (24). PATCH çalışmasına benzer şekilde 2016 kılavuzu trombosit inhibitörü tipi, trombosit fonksiyon testi, kanama hacmi veya nörolojik muayeneden bağımsız olarak, antiplatelet ile ilişkili intrakraniyal kanaması olan ve cerrahi girişim planlanmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonunu önermemektedir (13).

Aspirin veya Adenozin difosfat inhibitörü ile ilişkili intrakraniyal kanaması olan ve cerrahi girişim planlanan hastalarda ise kılavuz trombosit transfüzyonunu koşullu olarak önermektedir. Buna göre, planlanan trombosit transfüzyonundan önce trombosit fonksiyon testi yapılarak trombosit işlevi normal sınırlar içinde olan hastalarda trombosit transfüzyonundan kaçınılması; anormal trombosit işlevi olan ya da cerrahi prosedür öncesinde testi sonuçlanmamış hastalarda ampirik trombosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Ek olarak, trombosit transfüzyonu planlanan hastalarda tek doz 0,4 µg/kg Desmopressin'in IV olarak verilmesi tavsiye edilmektedir (13).

KAYNAKLAR

1. Christensen MA, Cooper CM. Developing Guidelines for the Reversal of Anticoagulant and Antithrombotic Agents in the Setting of Intracranial Hemorrhage. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2016;48(5): 256–259. doi:10.1097/JNN.0000000000000210
2. Le Roux P, Pollack CV Jr, Milan M, et al. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121 Suppl: 1–20. doi:10.3171/2014.8.paradigm
3. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(8): 880–884. doi:10.1001/archinte.164.8.880
4. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63(6): 1059–1064. doi:10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83
5. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2): 116–121. doi:10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b
6. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *Journal of Stroke*. 2017;19(1): 3–10. doi:10.5853/jos.2016.00864
7. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, et al. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(2): 529–536. doi:10.1161/STROKEA-HA.118.023840
8. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(1): 1–5. doi:10.1161/01.str.28.1.1

9. Divani AA, Liu X, Di Napoli M, et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(8): 2023–2029. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025514
10. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *The Journal of the American Medical Association*. 2015;313(8): 824–836. doi:10.1001/jama.2015.0846
11. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7): e282–e361. doi:10.1161/STR.0000000000000407
12. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*. 2009;145(1): 24–33. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x
13. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocritical Care*. 2016;24(1): 6–46. doi:10.1007/s12028-015-0222-x
14. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis Research*. 2002;108(1): 25–30. doi:10.1016/s0049-3848(02)00402-4
15. Australian Product Information. XARELTO® (rivaroxaban). (12/08/2022 tarihinde <https://resources.bayer.com.au/resources/uploads/PI/file9466.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
16. Bristol Myers Squibb. ELIQUIS® (apixaban). (12/08/2022 tarihinde https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf adresinden ulaşılmıştır).
17. Momin JH, Candidate P, Hughes GJ. Andeksanet Alfa (Andexxa®) for the Reversal of Direct Oral Anticoagulants. *Pharmacy and Therapeutics*. 2019;44(9): 530–549.
18. Panos NG, Cook AM, John S, et al. Factor Xa Inhibitor-Related Intracranial Hemorrhage: Results From a Multicenter, Observational Cohort Receiving Prothrombin Complex Concentrates. *Circulation*. 2020;141(21): 1681–1689. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045769
19. Cohen AT, Lewis M, Connor A, et al. Thirty-day mortality with andeksanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*. 2022;3(2): e12655. doi:10.1002/emp2.12655
20. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019;94(6):697–709. doi: 10.1002/ajh.25475.
21. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(6): 511–520. doi:10.1056/NEJMoa1502000
22. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andeksanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(14): 1326–1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
23. Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfusion Medicine*. 2012;22(2): 108–115. doi:10.1111/j.1365-3148.2011.01125.x
24. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Medicine*. 2013;19(4): 446–451. doi:10.1038/nm.3102
25. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038): 2605–2613. doi:10.1016/S0140-6736(16)30392-0