

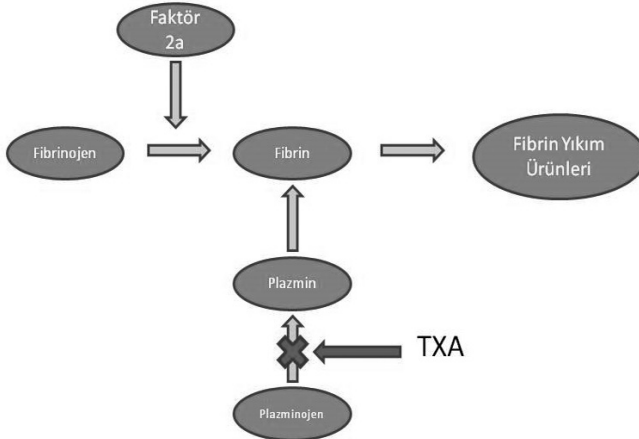
## BÖLÜM 10

# ACIL SERVİSTE TRANEKSAMİK ASİT (TXA) KULLANIMI

Çağrı Safa BUYURGAN<sup>1</sup>  
Akif YARKAÇ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İlk olarak 1962 ' de sentezlenen traneksamik asit; plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe eden bir lizin analogudur ve bu sayede fibrinoliz ve pıhtı bozulmasını engeller (şekil 1). Traneksamik asit birçok tedavi kılavuzunda tavsiye edilir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da temel bir ilaç olarak sınıflandırılır.



Şekil 1. TXA farmakolojisi

Son on yıl içinde TXA acil servis kullanımında birçok tedavi algoritmasına dahil edildi. Acil tıp klinisyenlerinin birçok hemorajik durum yönetiminde dikkate alarak kullanması gereken bir ilaç gibi görünse de, bu alanlarda güvenilir kullanım açısından ek yüksek kaliteli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kitabın bu bölümünde TXA'ın acil serviste yarar sağlayabilecek kullanımı, zararlı olabilecek kullanım alanları ve TXA ile ilgili bir takım çalışmalardan bahse-

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD., cagribuyurgan88@yahoo.com.tr

<sup>2</sup> Öğr. Gör. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD., akifyarkac@hotmail.com

dilecektir. İlgili birçok çalışma TXA kullanımına dair kanıta dayalı bir yaklaşım sağlamayı amaçlamaktadır. Böylece TXA uygulama yöntemleri ve önemli yan etkilerinden bahsedilerek, acil tıp klinisyenleri için hemorajik durumlarda bir algoritma oluşturulabilecektir.

Unutulmamalıdır ki TXA için FDA onaylı sınırlı kullanım alanları; hemofili hastalarında diş çekimi ve bu hastalarda ağır adet kanaması ile bunların kısa süreli önlenmesidir. Diş çekimi hastalarında yapılan sınırlı veriye sahip çalışmalar, hemofili hastalarının tipine göre spesifik faktör replasmanları ile birlikte verilen TXA'in; kan kaybını ve çekim sonrası kanamayı azaltabildiğini gösterdi. Oral kullanılan TXA'in ise idiyopatik menorajiyi azalttığını ve yaşam kalitesinde artışı sağladığını ortaya koydu.

## **YAN ETKİLER**

Traneksamik asit yan etkilerinde genellikle baş ve sırt ağrıları, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem bozuklukları ve görme bozuklukları gibi hafif yan etkilerden bahsedilebilir ki bunlar genelde iyi tolere edilen etkilere aittir. Daha az yaygın olmakla beraber nöbet, pulmoner emboli, derin ven trombozu, serebral tromboz gibi ciddi tromboembolik komplikasyonlar da görülebilir ki bu yan etkiler nadirdir ve TXA'in yüksek doz kullanımı ile orantılı risk artar. Nöbet nedeni; TXA'in santral sinir sistemindeki glisin ve gama-aminobütirat reseptörlerini yarışmalı olarak inhibe ederek nöbet eşikliğini azaltması ile ilgili olabilir.

## **Kullanmadan Önce Dikkat Edilmesi Gerekenler**

TXA uygulamasından önce sorgulanması gereken durumlar; daha önceden TXA'e karşı bilinen alerjinin olup olmadığı, bilinen kusurlu renk görüşünün varlığı, arteriyel veya venöz tromboembolizm öyküsünün olması ve aktif tromboembolik hastalıklardır.

TXA'in % 95'i idrar ile atılır. Her ne kadar böbrek yetmezliği olanlarda iyi çalışmış bir ilaç olmasa da; şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda makul bir uygulama ile böbrek dozu önerilir. Karaciğer yetmezliği olanlarda TXA uygulamasında herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. TXA'in gebelik kategorisi B'dir. TXA anne sütüyle bebeğe bir miktar geçebilir, ancak bu oran emziren bir anneye devamlı TXA kullanımını önerebilecek kadar düşük konsantrasyonlardadır.

## **Uygulama Sonrası Takip**

TXA uygulamasının ardından, hasta hemodinamik açıdan ve oluşabilecek tromboembolik olaylar açısından yakından takip edilmelidir. TXA yarı ömrü ortalama 2 ile 11 saat arasındadır ve etki süresi ilk dozdan ortalama 3 saat sonra başlar.

## **TXA Uygulama Yöntemleri**

TXA piyasada iv ve oral formlarda bulunmaktadır. İv yol travma hastalarında veya postpartum hemoraji gibi sistemik kanama durumlarında tercih edilir. Lokal kanama alanlarında; minimal sistemik absorpsiyon ve yan etki sağlaması nedeniyle topikal olarak uygulanabilir. IM uygulanan TXA, iv uygulanan ile benzer biyoyararlanım göstermiştir ve 15 dakika içinde terapötik konsantrasyonlara ulaşabilir. Damar yolu olmayan hastalarda ve ileri tıbbi bakıma erişimin sınırlı olduğu ortamlarda (örneğin savaş alanları) intraosseöz yol tercih edilebilir. Sivil hayatta kullanılabilmesi adına İM ve İO uygulama yolları için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

## **TRANEKSAMİK ASİT'İN ACİL SERVİSTE KULLANIM ALANLARI**

### **Postpartum Hemoraji**

Doğum sonrası kanama, dünya çapında anne ölümlerinin %27.1'inden sorumlu olan obstetrik acil bir durumdur.

Sıvı ve kan ürünü resüsitasyonuna ve uterotonik ajanlara ek olarak hemorajisi devam eden tüm hastalara DSÖ standart tedavi paketinin bir parçası olarak TXA'in erken kullanılmasını önerirken, American College of Obstetricians and Gynecologist ilk tıbbi tedavi başarısız olduğunda TXA'i önermektedir.

Doğum sonu kanamanın yönetiminde TXA'e ilişkin kanıtlar, büyük ölçüde, 193 hastanede doğum sonu kanaması olan kadınlarda uluslararası bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) olan Dünya Maternal Antifibrinolitik (WOMAN) çalışmasının sonuçlarından kaynaklanmaktadır. Hastalar, plasebo veya TXA 1 g iv 10 dakikada alacak şekilde ve kanama devam ederse 30 dakika sonra veya ilk 24 saat içinde isteğe bağlı bir tekrar dozu ile randomize edildi. Sonuçlar, tüm nedenlere bağlı ölüm veya histerektomi ile sonlanım noktasında fark olmadığını ortaya koydu. Araştırmanın Nijerya ve Pakistan gibi sınırlı kaynaklara sahip ülkelere yürütülmesi; gelişmiş tıbbi bakıma daha fazla erişimin olduğu ülkelere genellenilebilirliği sınırlandırmaktadır.

Fransa'daki PPK >800 mL olan ve yüksek doz TXA (1 saatte 4 g IV, ardından 6 saatte 1 g/sa) veya olağan bakım alan 144 kadında yapılan bir randomize kontrollü çalışma ile WOMAN çalışmasının bir meta-analizi, TXA ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde azalmış histerektomi oranı buldu. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve kanamaya bağlı ölüm grupları arasında farklı değildi. Her iki çalışmayı da içeren bir Cochrane Review, histerektomi, tüm nedenlere bağlı mortalite veya kanamaya bağlı ölüm oranlarında anlamlı bir fark bulamadı.

Klinik uygulama: Gelişmiş ülkelerde doğum sonu kanama tedavisinde TXA'nın yararı belirsizdir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır; ancak TXA'nın konvansiyonel tedavilere ek olarak uygulanması, mortalite üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği ve yan etkileri sınırlı görüldüğü için mantıklıdır.

## TRAVMA

Hemorajik şok, travma hastalarındaki ölümlerin %30 ila 40'ından sorumludur ve özellikle yaralanmadan sonra erken dönemde önemlidir. Kesin hemostaz sağlanana kadar kan kaybını kontrol etmek için uygulanan tedavi stratejisinin bileşenleri, kan ürünleri ile masif transfüzyonu ve TXA uygulaması gibi hemostatik tedavileri içerir.

Traneksamik asidin önceki çalışmalarında; cerrahi prosedürlerde kan kaybını azalttığı bulundu ve TXA için dönüm noktası niteliğindeki CRASH-2 klinik randomizasyonunun yürütülmesine yol açtı. CRASH-2, travma nedeniyle önemli derecede kanama riski taşıyan 20.000'den fazla hastada TXA ile plaseboyu karşılaştıran uluslararası bir RKKÇ idi. Traneksamik asit, yaralanma anından itibaren 3 saatten daha kısa bir süre içinde uygulandığında; başlangıç dozu 10 dakika içerisinde 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV olarak verildi ve bu dozlama stratejisi, standart bir TXA rejimi olarak geniş çapta benimsendi. TXA ile tedavi edilen hastalarda 28 günde tüm nedenlere bağlı mortalite ve kanamaya bağlı ölümlerde azalma görüldü. Yine aynı çalışmada, yaralanmadan 3 saat ve sonrasında uygulanan TXA'nın sağ kalımda hiçbir fayda göstermediği tahmin edilmiştir.

CRASH-2 çalışmasının bazı sonuçları, TXA'nın kanamaya bağlı ölümleri azaltmasının ardındaki mekanizmanın tam olarak anlaşılmadığını göstermektedir. Ayrıca araştırmacılar, vasküler tıkaçıcı olayları belirlemeye yönelik protokole dayalı bir yöntem tanımlamadıkları için de oluşabilecek yan etkilerin eksik bildirilmiş olabileceğini düşünmektedir.

'Traneksamik Asitin Acil Travma Resüsitasyonunda Askeri Uygulaması' (MATTERs) Çalışması, savaşla ilgili yaralanmadan sonra en az 1 ünite paketlenmiş kırmızı kan hücresi alan hastalarda TXA verilmesini; TXA verilmemesiyle retrospektif olarak karşılaştırdığında, TXA uygulamasını hastane içi düşük mortalitenin yanı sıra 48 saat içinde de daha düşük mortalite ile ilişkilendirildi. Bu sonuç, masif transfüzyona ihtiyaç duyan hastalarda en fazlaydı.

Hastane öncesi TXA kullanımı için en güvenilir veriler, kanama riski taşıyan 903 travma hastasında; hastane öncesi 1 gr iv TXA'nın 10 dakikada uygulanması ile plaseboyu karşılaştıran 'Tıbbi Hastane Öncesi Hava ve Kara Nakli Sırasında Traneksamik Asit Çalışması(STAAMP)'dan elde edilmiştir. Çalışmanın analizinden elde edilen bulgular, yaralanmadan sonraki 1 saat içinde TXA ile tedavi edilen ve

şok indeksi  $\geq 0.9$  olan hastalarda; 30 günlük mortalite, transfüzyon gereksinimleri ve çoklu organ yetmezliği insidansının daha düşük olduğunu göstermiştir.

Klinik uygulama: Traneksamik asit, kanama riski taşıyan travma hastalarında güvenli ve faydalı olabilir; yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde tedavi önerilir. TXA için uygun hastalar, hastane öncesi ortamda da TXA verilmesi açısından değerlendirilmelidir. Posttravmatik 3 saatten sonra verilen TXA zararlı olabilir ve uygulamadan kaçınılmalıdır.

### **TRAVMATİK BEYİN HASARI**

Travmatik beyin hasarı (TBH), travmaya bağlı ölümlerin %30'undan sorumludur ve ABD'de önde gelen sakatlık nedenlerindedir. Kafa içi basınç yönetimi; TBH hastalarında tedavi yönetiminde kritik odaktır, çünkü yüksek intrakranial basıncın artmış mortalite ve kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.

TBH hastalarında devam eden kanama intrakranial basıncı artırabilir ve bu hastalarda TXA'in kanama genişlemesini ve beyin herniasyonunu azalttığı varsayılmıştır.

Çok sayıda küçük çalışmadan elde edilen bulgular gerçekten de TXA ile kanama progresyonunun azaldığını ve klinik sonuçların iyileştiğini öne sürmüştür, ancak bu çalışmaların geçerliliği sınırlıdır.

Önemli bir çalışma olan CRASH-3 çalışması, izole kafa travması olan ve majör ekstrakranial kanaması olmayan hastalarda TXA'i (10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV) değerlendirdi. Plasebo-kontrollü bu çalışmada, kafa travmasına bağlı ölümün birincil sonucunu değerlendirmek için yaralanmadan sonraki 3 saat içinde 9202 hasta analiz için uygun bulundu. Bulgular TXA ve plasebo grupları arasında kafa travmasına bağlı ölümden hiçbir fark olmadığını ortaya koydu. Alt grup analizlerinde TXA'in, hafif ila orta şiddette TBH'lı (GKS 9-12) hastalarda kafa travmasına bağlı ölüm riskini azalttığı, ancak şiddetli TBH'da (GKS 3-8) veya ışık refleksi olmayan pupili olanlarda mortaliteyi azaltmadığı görüldü. Ek olarak, CRASH-3 çalışmasından önceki meta-analizlerden elde edilen bulgular, TXA'in TBH'lı hastalarda mortaliteyi azaltıp, kanama genişlemesini iyileştirebileceğini, ancak nörolojik sonuçlar veya beyin cerrahisi ihtiyacı açısından iyileşme sağlamadığını öne sürdü. CRASH-3'ü de içeren dokuz adet randomize kontrollü çalışmanın daha yakın tarihli bir meta-analizi, hematoma genişlemesinde azalmaya rağmen, TXA'in mortalite veya sakatlık üzerinde hiçbir yararı olmadığını buldu.

Klinik uygulama: İzole TBH için rutin TXA kullanımı açısından yeterli kanıt yoktur; ancak TBH ve eşlik eden ekstrakranial travmatik kanaması olan hastalarda TXA uygulaması düşünülebilir. TXA'in hafif ila orta şiddette TBH'lı hasta sonuçları üzerindeki etkisi daha fazla araştırılmalıdır.

## SPONTAN KAFA İÇİ KANAMA

Hemorajik inme olarak da bilinen spontan kafa içi kanama, dünya çapındaki felçlerin %25'inden sorumludur. Bu inme alt tipi, intraserebral kanama (İSK) ve subaraknoid kanamayı (SAK) içerir. Tedavi; hastanın kan basıncı kontrolü, koagülopatisi varsa düzeltilmesi, kafa içi basınç yönetimi ve cerrahi müdahale yoluyla hemorajik ilerlemeyi durdurmaya yöneliktir. TXA ise bu hasta grubunda, koagülopati ile mücadele etmesi ve kanamanın yayılmasını engellemeye yardımcı olması amaçlı önerilmiştir.

İntraserebral kanamalarda uygulanan TXA çalışmalarından biri olan 'TICH-2' randomize kontrollü çalışmasında; intraserebral kanaması olan 2325 hastada TXA uygulaması (10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV) plaseboyla karşılaştırıldı. Traneksamik asitle tedavi edilen hastalar, plasebo alanlara kıyasla 90 günde benzer fonksiyonel duruma sahipti. TXA ile tedavi edilen hastalarda azalan hematoma genişlemesi ve 7. güne kadar daha az ölüme rağmen, 90 günlük mortalite grupları arasında benzerdi.

TICH-2 çalışmasını takiben daha küçük çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar, TXA'nin hematoma genişlemesi veya mortalite üzerinde bir faydasını gösterememiştir.

Anevrizmal SAK'lı hastaları değerlendiren retrospektif bir çalışma, TXA ile tedavi edilen hastalarda hastane içi mortalitenin daha düşük olmasına rağmen, TXA'nin 90 günlük yeniden kanama oranlarında veya fonksiyonel sonuçlarda iyileşme ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

'Subaraknoid Kanama Sonrası Ultra Erken Traneksamik Asit (ULTRA)' çalışması, anevrizmal subaraknoid hemorajide TXA kullanımının klinik sonuçları üzerindeki etkisini bugüne kadar araştıran en büyük çalışmadır. Bu çalışma, muhtemelen rüptüre bir anevrizmaya bağlı SAK'ı olan 955 hastayı değerlendirdi ve plaseboyu 10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV TXA ile karşılaştırdı. Traneksamik asitin; 6 ayda iyi fonksiyonel sonuç oranını, yeniden kanamayı veya tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını iyileştirmedeği görüldü.

Klinik uygulama: Küçük çalışmalar ve meta-analizler, TXA'nin intrakranial hemorajide; hematoma genişlemesini azaltabileceğini öne sürerken, daha detaylı randomize kontrollü çalışmalarda, iyi fonksiyonel durum veya mortalitede hiçbir fayda göstermediğini belirtmiştir. Benzer şekilde, subaraknoid hemorajide de TXA kullanımının belirgin faydası bulunmamıştır. Traneksamik asit her iki hasta popülasyonunda da önerilmemektedir.

## SİNDİRİM SİSTEMİ KANAMASI

Akut gastrointestinal kanama (GİK), acil servise yaygın başvuru nedenlerinden-  
dir ve %10'a yaklaşan mortalite riski taşır. GİK yönetiminde kan ürünü resüsi-  
tasyonu ve erken endoskopi önerilir. Gelişmiş tıbbi bakım ve endoskopik müda-  
haleye erişim tüm acil servis ortamlarında kolayca erişilebilir olmayabilir, bu da  
yardımcı tedavilere olan ilgiyi artırır.

GİK'lı hastalarda hemostatik bir ajan olarak TXA'e ilişkin erken araştırmalar  
1970'lere kadar dayanmaktadır.

2020'de 'Akut Gastrointestinal Kanaması Olan Hastalarda 24 saatlik Yüksek  
Doz Traneksamik Asit İnfüzyonunun Ölüm ve Tromboembolik Olaylar Üzerin-  
deki Etkileri (HALT-IT)' adlı çağır açan çalışma, 15 ülkede bulunan 12.000'den  
fazla hastada GİK'da TXA'in faydasını değerlendirdi. Bu çalışmada plasebo grubu  
dışındaki hastalara; TXA 1 g IV, ardından 24 saatte 3 g IV infüzyon şeklinde veril-  
di. Kanamaya bağlı ölüm oranı; gruplar arasında benzerdi, TXA ile tedavi edilen  
hastalarda ise venöz tromboemboli ve nöbet oranları anlamlı olarak daha yüksek  
bulundu. Yüksek oranda yan etki görülmesi; diğer çalışmalara göre bu çalışmada  
kullanılan TXA dozunun daha yüksek olması ile bağlantılı olabilir; ancak yan etki  
profilinin daha net belirtilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Alt GİK'da ise; TXA kullanımını spesifik olarak değerlendiren az sayıda çalış-  
ma vardır ve bu çalışmaların sonuçları belirsizdir ancak ortak fikir iv TXA kulla-  
nımının mortalitede iyileşme sağlamadığı yönünde olmuştur.

Üst GİK'lı yaklaşık 13.000 hastayı içeren sekiz çalışmanın meta-analizi TXA'in,  
yan etkilerde bir artış olmaksızın, azalmış yeniden kanama oranı ve ameliyat ihtiya-  
cı ile ilişkili olduğu sonucuna vardı ancak mortalite oranı veya kan transfüzyon  
gereksinimine dair anlamlı bir ilişkisini bulamadı.

Klinik uygulama: Traneksamik asit, GİK'lı hastalarda faydalı olmamakla bera-  
ber zararlı olabilir.

## EPISTAKSİS

ABD'de yaklaşık her 200 acil servis başvurusundan biri, burun kanaması kaynak-  
lıdır. Vakaların çoğu kendi kendini sınırlayıp konservatif önlemlerle düzelirken,  
yaklaşık %6'sı epistaksis için ek tedavi ve girişim gerektirir. Epistaksis için kon-  
vansiyonel tedavi seçenekleri arasında topikal vazokonstriktörler ve hemostatik  
tedaviler, elektro/kimyasal koterizasyon ve anterior nazal tampon yer alır. Nazal  
tampon yaygın olarak kullanılsa da, sıklıkla ağrılıdır ve yakın takip gerektirir.

Topikal TXA; ağrısı daha az, minimal sistemik absorpsiyon ile sonuçlanan ve invaziv olmayan, düşük maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Epistaksis için topikal uygulanan TXA'e olan ilgi, anterior epistaksisli 216 hastada TXA'i (pamuğa batırılmış ve kanayan burun deliğine uygulanan 500 mg) anterior nazal tamponla karşılaştıran tek merkezli bir randomize kontrollü çalışmanın yayınlanmasıyla arttı. TXA ile tedavi edilen hastalar, 10 dakika içinde daha iyi kanama kontrolü, 2 saat içinde daha yüksek oranda taburculuk ve 24 saat içinde daha az yeniden kanama gösterdiler. Bu çalışmada TXA'in faydalı olabileceği sonuçları, epistaksis tedavisinde TXA'in yaygın olarak kullanılmasını teşvik etti. Antiplatelet ajan kullanan epistaksis hastalarında da gerçekleştirilen benzer randomize kontrollü çalışmalar yararlı sonuçlar göstermiştir.

NoPAC çalışması da dahil olmak üzere sekiz çalışmanın meta-analizi, TXA ile tedavi edilen 1299 epistaksisli hastanın, erken hemostaz sağlama olasılığının 3.5 kat daha fazla olduğunu ve 24-72 saatte yeniden kanama olasılığının daha düşük olduğunu bulmuştur. Yazarlar, TXA'in standart tedavilere kıyasla daha iyi kanama durdurma oranı olduğu sonucuna varmışlardır.

Klinik uygulama: Burun kanamasında TXA'in yararı, yan etkisinden daha fazla görünmektedir. Bu nedenle, burun kanaması tedavisinde diğer standart tedavilere ek olarak, TXA kullanımının dikkate alınması mantıklıdır.

**Tablo 1: Çeşitli klinik ortamlarda traneksamik asit kullanımı için kanıta dayalı öneriler**

Klinik Durum	Literatürde Açıklanan Doz Rejimi	Klinik Fayda Durumu
Travma	10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV Yaralanmadan sonraki 3 saat içinde ver, 3 saatten sonra zararlı olabilir	Muhtemelen faydalı
Doğum sonu kanama	10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV Doğumdan sonra 3 saat içinde ver	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>
Travmatik beyin hasarı	10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV Yaralanmadan sonraki 3 saat içinde ver	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>
Epistaksis	200–500 mg pamuğa batırılır ve kanayan burun deliğine uygulanır veya nazal atomizer ile uygulanır	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>
Hemoptizi	10 dakikada 1 gr IV, ardından 8 saatte 1 gr IV veya 10–20 dakikada nebulizörle 500–2000 mg; nebulizörde çökelmeyi azaltmak için 5 mL sodyum klorür %0,9 ile seyreltilir	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>



Orofaringeal veya lokalize kanama	250–500 mg kompresyon gazlı bezine batırılır ve oral/lokal kanama için kanama alanına uygulanır Tonsillektomi sonrası kanama için nebulizör yoluyla 250–1000 mg; nebulizörde çökelmeyi azaltmak için 5 mL sodyum klorür %0,9 ile seyreltilebilir	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>
Tromboliz kaynaklı majör kanama	1 g IV 10 dakikada	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>
ACEI kaynaklı anjiyoödem	1 g IV 10 dakikada	<b>Yararlı olup olmadığı belirsiz</b>
İntraserebral kanama	10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV	Faydalı olma ihtimali düşük
Subaraknoid hemoraji	1 g IV, ardından anevrizma tedavisine kadar 125 mg/saat veya 24 saat süreyle	Faydalı olma ihtimali düşük
Sindirim sistemi kanaması	1 g IV, ardından 24 saatte 3 g IV	<b>Yararlı değil, zararlı olabilir</b>

## HEMOPTİZİ

Hemoptizi, solunum yollarında kanamaya yol açan çeşitli hastalıkların bir belirtisidir. Genellikle masif olmayan ve masif veya yaşamı tehdit edici olarak tanımlanır. Acil servise başvuran hastanın tıbbi değerlendirmesinden önceki kan hacmi kaybını ölçmek genellikle zordur. Masif olmayan hemoptizi yönetimi, genellikle lokal vazokonstriktörler ve hemostaz sağlayan tıbbi müdahaleleri içerirken, masif hemoptizinin tedavisi ise öncelikle hava yolu kontrolü, bronkoskopi ve endoskopi ile invaziv müdahaleyi içerir.

Hemoptizi tedavisi için nebulizasyon yoluyla TXA uygulanması literatürde giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Birçok vaka raporu ve vaka serisi, hemoptizi ve eşlik eden bronşektazi, pulmoner emboli, pulmoner hemorajisi olan ve sistemik tromboliz sonrası kanayan hastalarda nebulize TXA ile kanamanın başarılı bir şekilde durdurulduğunu göstermiştir. Kullanılan dozlar, 10 ila 20 dakikada 500 ila 2000 mg aralığındaydı ve uygulamalar; seyreltilmemiş veya %0.9 sodyum klorür ile seyreltilmiş nebül tedavisinden oluşuyordu. 2018'deki bir randomize kontrollü çalışmada, hemoptizili hastalarda intravenöz TXA araştırılmıştır. Masif olmayan hemoptizisi olan 66 hastada; iv TXA'in (10 dakikada 1 g IV, ardından 8 saatte 1 g IV) hemoptiziyi 2. güne kadar hiçbir yan etki kaydedilmeden azalttığını buldu. Japonya'da masif olmayan hemoptizi ile başvuran 9933 eşleştirilmiş hasta çiftinin

retrospektif bir incelemesi, iv TXA'in, TXA uygulanmamasına kıyasla daha düşük mortalite, daha kısa hastane kalış süresi ve daha düşük sağlık maliyetleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur.

Klinik uygulama: Sınırlı kanıtlar, masif olmayan hemoptizi için nebülize ve iv TXA'in güvenli ve etkili olabileceğini düşündürmektedir; TXA'i masif hemoptizinin tedavisine dahil etmek de makuldür.

### **OROFARİNGEAL VE LOKALİZE KANAMA**

TXA literatürde akut orofaringeal kanamanın tedavisi için de yer almıştır. Diş çekimi sonrası kanama şikayeti ile başvuran ve warfarin kullanan 37 hastada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, TXA emdirilmiş gazlı bezle kompresyon tedavisinin 24 saatlik kanama kontrolünde ve hemostaz sağlama süresinde daha iyi olduğu görüldü. Nebülize TXA'in yetişkinlerde ve çocuklarda tonsillektomi sonrası kanamada da faydalı olduğu bildirilmiştir.

Lokalize kanamaların yönetiminde topikal TXA kullanımı ile ilgili çeşitli vaka raporları da vardır. Bu vakalarda bildirilen en yaygın doz ve formülasyon, gazlı beze batırılmış ve kanama bölgesine uygulanan 500 mg iv TXA idi. Vaka örnekleri içerisinde; hemofili hastasında meme başı piercing uygulaması sonrası kanama, arteriovenöz fistül bölgesi kanaması ve girişimsel işlem sonrası rektal kanama yer almaktaydı.

Klinik uygulama: Mevcut sınırlı kanıtlara dayanarak, topikal ve nebülize TXA, orofaringeal kanamanın tedavisi için bir seçenek olabilir. Lokalize kanama tedavisi için de topikal TXA uygulaması düşünülebilir.

### **TROMBOLİZ KAYNAKLI MAJOR KANAMA**

Trombolitik ajanlar, fibrinin parçalanmasını sağlamak üzere; plazminojenin plazmine dönüşümünü aktive ederek pıhtı bozulmasına yol açar.

Alteplaz ve tenekteplaz; acil serviste miyokard enfarktüsü, masif pulmoner emboli ve akut iskemik inme gibi durumların tedavisinde kullanılan en yaygın trombolitiklerdir. Her iki ajan da aynı etki mekanizmasını paylaşır; bununla birlikte, tenekteplaz daha çok fibrine özgündür ve daha uzun bir etki süresine sahiptir. Trombolitik kaynaklı intraserebral kanama için tercih edilen geleneksel tedavi yöntemleri ilk 24 saat içinde önemlidir ve bu süreçte TXA'in zıt etki mekanizması, alteplazın etkisine karşı koyarak ve teorik olarak koagülopatiyi stabilize ederek hematoma genişlemesini önleyebilir. Bu nedenle kılavuzlar, TXA'i tromboliz ile indüklenen intraserebral kanama için ikinci basamak bir ajan olarak önermektedir.

Alteplaz kaynaklı tromboliz sonrası major kanamanın tersine çevrilmesi için kanıtlanmış TXA kullanımı; pulmoner kanama, perikardiyal tamponad ve intraparakranial kanama olmak üzere üç vaka raporuyla sınırlıdır.

Tenekteplaz ile indüklenen major kanama yönetiminde ise TXA kullanımına ilişkin herhangi bir literatür mevcut değildir.

Klinik uygulama: Alteplaz kaynaklı major kanamayı tersine çevirmede TXA kullanımının kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, intraserebral kanama gibi spesifik kanama durumlarında, TXA kullanımı mantıklıdır. Tenekteplaz ile indüklenen intraserebral kanama tedavisinde TXA kullanımını düşünmek mantıklı olabilir; ancak bu öneriyi destekleyecek yeterli veri yoktur.

## **ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜNÜN NEDEN OLDUĞU ANJİYOÖDEM**

ACE inhibitörleri, ABD'de 40 ila 79 yaş arası yetişkin hastalar arasında en sık reçete edilen ilk beş ilaç arasında listelenmiştir. ACE inhibisyonu, vasküler geçirgenliği değiştirip inflamasyona yol açan, vazoaktif bir peptit olan bradikinin birikimi ile sonuçlanır. ACE inhibitörü kaynaklı anjiyoödem, tedavi edilen hastaların %0.1 ila %0.7'sini etkileyen ve tüm anjiyoödem vakalarının %30'unu oluşturan nadir bir yan etkidir.

Hava yolu stabilizasyonu, tedavi yönetiminin birincil odak noktası olmaya devam etmektedir. Acil servise anjiyoödem ile başvuran hastalar, alerjik reaksiyon ve anafilaksinin ampirik tedavisi için genellikle histamin hedefli ilaçlar ve steroidlerle tedavi edilir; bununla birlikte, bu tedavilerin ACEI kaynaklı anjiyoödemde yararlı olması muhtemel değildir. Kalıtsal anjiyoödemde, C1 esteraz inhibitörü gibi bradikinin hedefli tedavilere ilişkin kanıtlar kesin değildir ve bunların ACEI kaynaklı anjiyoödemde kullanımları tartışmalıdır. Ayrıca, bu ajanların yüksek maliyetli olması ve yaygın bulunmaması rutin kullanımını engellemektedir. ACEI kaynaklı anjiyoödem tedavisinde taze donmuş plazma (TDP) kullanılabilir ve diğer hedefli tedavilerden daha az maliyetlidir ancak TDP kullanımı aşırı duyarlılık reaksiyonları riski taşımaktadır.

Traneksamik asit, kalıtsal anjiyoödemde profilaktik yönetiminde ikinci basamak bir ajandır ve bradikinin üretimini engellemek için kallikrein-kinin yolundaki rolü nedeniyle ACEI kaynaklı anjiyoödemde ucuz bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. Şiddetli ACEI kaynaklı anjiyoödemli olan 33 acil servis hastasının retrospektif bir incelemesi, hastaların %81.8'inin TXA ile tedavisinden sonra anlamlı iyileşme gösterdiğini ve entübasyon gerektiren hiçbir ölüm, yan etki veya anjiyoödem tablosunda ilerleme meydana gelmediğini buldu. Yine ACEI kaynaklı anjiyoödemli hastalarla alakalı yakın zamanda yayınlanan retrospektif bir inceleme, TXA alan 16 hastadan 14'ünün entübasyon gerektirmediğini gösterdi; kalan iki hasta ise TXA uygulamasından önce entübe edildi. TXA uygulanan hastalardan biri hariç tümü tedaviyi 10 dakikada 1 g iv formda aldı ve hiçbirinde yan etki saptanmadı.

Klinik uygulama: ACEI kaynaklı anjiyodemde TXA'è dair kanıtlar küçük retrospektif çalışmalarla sınırlı olsa da, TXA'in teorik olarak patogenezi hedef alması, ucuz olması, yaygın bulunabilmesi ve entübasyon riskinden kaçınmaya tercih edilebilmesi açısından tek doz iv TXA makul olabilir.

## SONUÇ

TXA, acil serviste karşılaşılan çok sayıda durum için tedavi algoritmalarına dahil edilmiştir ve klinik çalışmalar devam etmektedir. TXA'in bahsedilenler dışında klinik senaryolardaki faydası daha az nettir ve klinik muhakeme gerektirir. Tromboembolik komplikasyonlar ve nöbetler dahil, TXA ile ilgili ciddi yan etkiler nadirdir ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılanlardan daha yüksek sistemik dozlarla ilişkilendirilebilirler. TXA'den fayda görme olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulurken; TXA, acil tıp klinisyeni için birçok hastanın tedavisinde makul bir yardımcı gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675722001851?via%3Dihub>
- 2) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422504/>
- 3) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 183: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*, 130 (4) (2017 Oct), pp. e168-e186
- 4) World Health Organization (WHO). Updated WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage [Internet]. WHO, Geneva, Switzerland (2017) Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.WHO/RHR/17.21; [cited 2021 Dec 2]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259374>
- 5) H. Shakur, D. Beaumont, S. Pavord, A. Gayet-Ageron, K. Ker, H.A. Mousa. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2 (2018 Feb 20), Article CD012964
- 6) CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial, *Lancet.*, 376 (9734) (2010), pp. 23-32
- 7) A. Gayet-Ageron, D. Prieto-Merino, K. Ker, H. Shakur, F.- X. Ageron, I. Roberts, *et al.* Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*, 391 (10116) (2018 Jan), pp. 125-132
- 8) M. Faul, L. Xu, M.M. Wald, V.G. Coronado Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations, and deaths 2002–2006. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Atlanta, GA (2010)
- 9) S. Yokobori, T. Yatabe, Y. Kondo, K. Kinoshita, for the Japan Resuscitation Council (JRC) Neuroresuscitation Task Force and the Guidelines Editorial Committee, Y. Ajimi, *et al.* Efficacy and safety of tranexamic acid administration in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*, 8 (1) (2020 Dec), p. 46
- 10) E.S. Connolly, A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma, C.P. Derdeyn, J. Dion, R.T. Higashida, *et al.* Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.*, 43 (6) (2012 Jun), pp. 1711-1737
- 11) N. Sprigg, K. Flaherty, J.P. Appleton, R.A.S. Salman, D. Bereczki, M. Beridze, *et al.* Tranexamic

- acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*, 391 (10135) (2018 May), pp. 2107-2115
- 12) S.A. Hearnshaw, R.F.A. Logan, D. Lowe, S.P.L. Travis, M.F. Murphy, K.R. Palmer. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*, 60 (10) (2011 Oct), pp. 1327-1335
  - 13) I. Roberts, H. Shakur-Still, A. Afolabi, A. Akere, M. Arribas, A. Brenner, *et al.* Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 395 (10241) (2020 Jun), pp. 1927-1936
  - 14) R.N. Janapala, Q.K. Tran, J. Patel, E. Mehta, A. Pourmand. Efficacy of topical tranexamic acid in epistaxis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* (51) (2021 Nov 1), pp. 169-175
  - 15) Y.-S. Tsai, L.-W. Hsu, M.-S. Wu, K.-H. Chen, Y.-N. Kang. Effects of tranexamic acid on hemoptysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig*, 40 (9) (2020 Sep), pp. 789-797
  - 16) A. Solomonov, O. Fruchter, T. Zuckerman, B. Brenner, M. Yigla. Pulmonary hemorrhage: a novel mode of therapy. *Respir Med*, 103 (8) (2009 Aug), pp. 1196-1200
  - 17) Activase. (Alteplase) [package insert]. Genentech, Inc, San Francisco, CA (2015)
  - 18) TNKase. (Tenecteplase) [package insert]. Genentech, Inc, San Francisco, CA (2018)
  - 19) S. Hasara, K. Wilson, J. Amatea, J. Anderson. Tranexamic acid for the emergency treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Cureus*, 13 (9) (2021 Sep), Article e18116