

KOAGULOPATİLİ ÇOCUĐA YAKLAŞIM

DR SELİM GÖKÇE

GİRİŞ

- Artmış PT/INR ve Aptt--→ Otoantikoagule **X**

Artmış kanama riski **???**



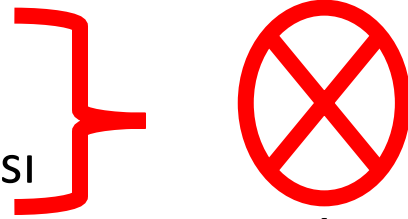
Yeniden dengelenmiş hemostatik sistem

- Artmış INR **≠** kanama riski
- Erişkin sirotiklerde kontrollere göre trombin üretimi benzer
- Sirotiklerde prokoagulan ve antikoagulan faktörlerde azalma
 - Tromboz riski de artmıştır (özellikle prot C'de azalma, vWBF ve f8'de artma)
- Pediatrik veri yetersiz

KARACİĞER HASTALIĞINDA NEDEN STANDART TESTLER KANAMA RİSKİNİ TAHMİN ETMEZ?

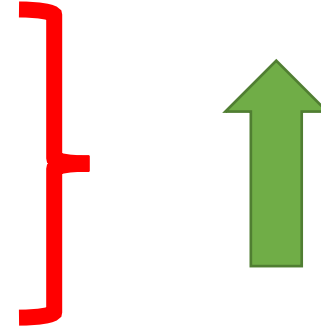
PT/INR VE PTT →

- Prokogaulanların etkisini ölçer.
 - İn vivo inhibitörler
 - Trombositlerin katkısı
 - Diğer hücrel komponentlerin katkısı
- Fibrin pıhtı oluşumunu ölçer. Sadece %5 trombin oluşumu yeterli. Ancak bu pıhtı oluşumun başlangıcıdır.
 - Kalan trombin ve fibrin formasyonunu ölçmez
 - Fibrinolizisi ölçmez
- INR
 - Laboratuar arası farklar
 - Aynı hastada farklı sonuçlar
 - Karaciğer hastalarında valide ve standardize edilmemiş



KARACİĞER HASTALIĞINDA NEDEN STANDART TESTLER KANAMA RİSKİNİ TAHMİN ETMEZ?

- KC biyopsisi sonrası kanama riski → %0.9-4.2
 - Standart testler ilişkili koagulopati kanama komplikasyonunu tahmin etmiyor.
- Erişkin sirotiklerde varis kanama riski
 - **CHILD-PUGH skoru,**
 - **İleri evre varisler, kiraz kırmızısı noktalanmalar,**
 - **Gastrik varis varlığı**
 - **Hepatik venöz basınç gradyanında artış**



.....Ancak serum fibrinojen, PT, PTT ve trombosit sayısının kanama riskini belirlemede etkinliği zayıf

Groszmann RJ et al. Gastroenterology 1990;99:1401–7. 26.

Duche M et al. Gastroenterology 2010;139:1952–60. 27.

Moitinho E et al. Gastroenterology 1999;117:626–31. 28.

Basili S et al. J Hepatol 1996;24:574–80.

KARACİĞER HASTALIĞINDA NEDEN STANDART TESTLER KANAMA RİSKİNİ TAHMİN ETMEZ?

- **Artmış INR'ye karşın tromboz gelişebilir**
 - Erişkin sirotik hastalarda venöz trombozda 1.74 kat artış, 1 ve 5 yıllık izlemde portal ven trombozu insidansı %4.6 ve %10.7 olarak belirlenmiştir.
 - Bir çalışmada son dönem karaciğer hastalığı olan pediatrik hastaların %10'u portal ven trombozu geliştirmiştir.
 - Erişkin Kronik karaciğer hastalarında profilaktik enoxaparin kullanımı (1 yıl)
 - Enoxaparin profilaksisi alanlarda PVT yok
 - Kontrol grubunda %17

Sogaard KK et al, AM J Gastroenterol 2009;104:96–101.

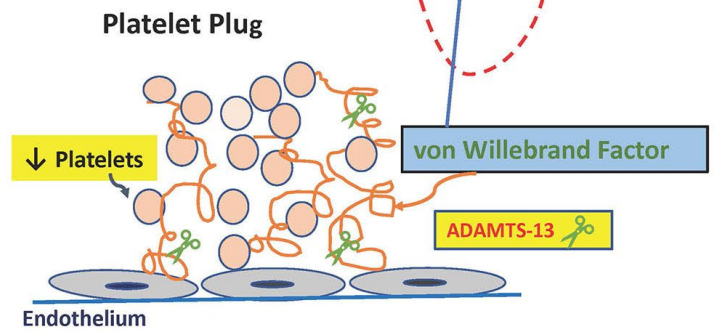
Nery F et al. Hepatology 2015;61:660–7.

AL-Holou S et al Pediatr Transplant 2010;14:132–7.

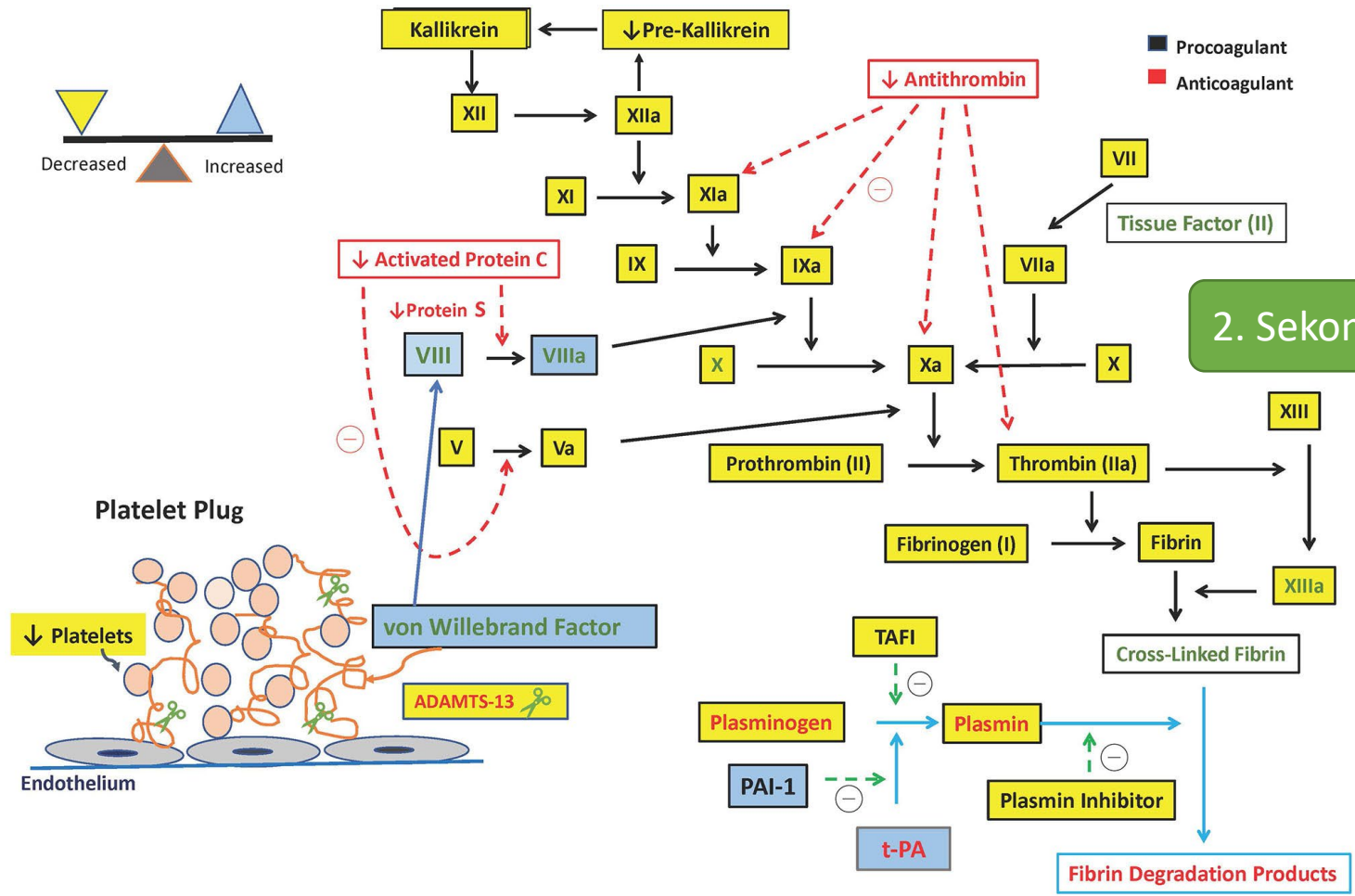
Villa E et al. Gastroenterology 2012;143:1253–60.

Hemostatik Sistem → 3 kolu var

1. Primer hemostaz



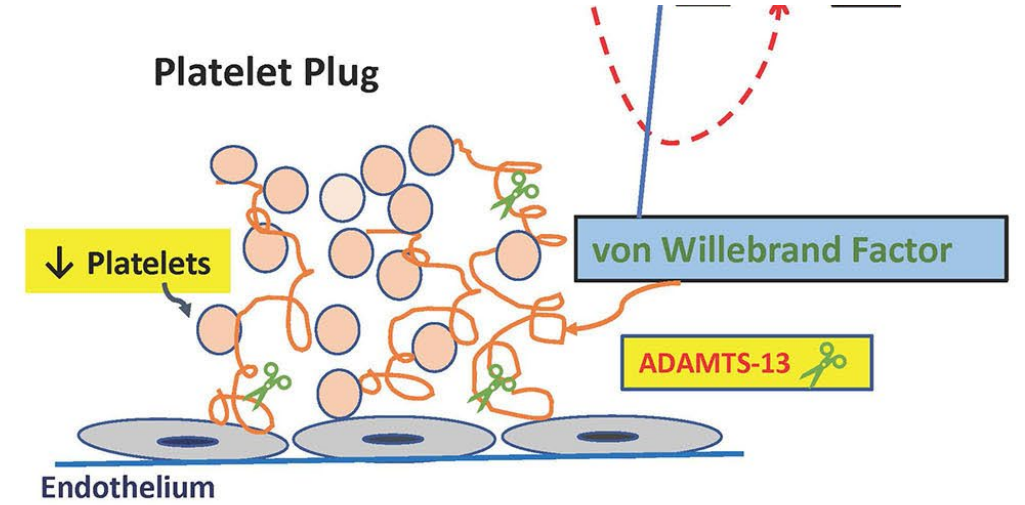
2. Sekonder hemostaz



3. Fibrinolizis

Primer hemostaz

- Doku faktörü başlatır
- Endotel hasarı → DF ekspozit olur
- Trombositler doku faktörünün faktör 7 ile kompleks oluşumunu kolaylaştırır. DF-VIIa → koagulasyon kaskadının başlaması



Başlangıç....

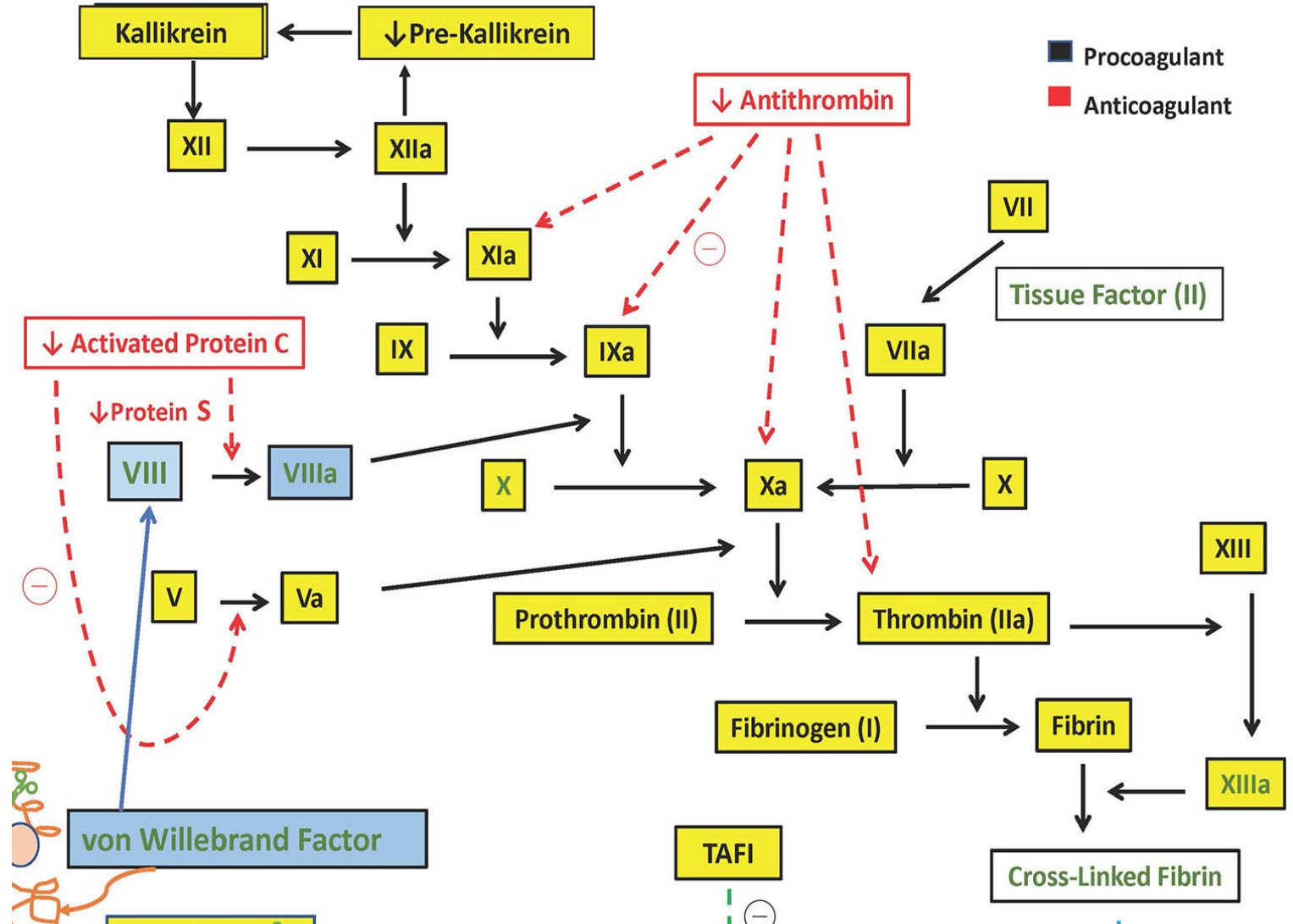
faktör 9-10 aktivasyonu ve trombin oluşumu.....>>

.....amplifikasyon

Sekonder hemostaz

Aktif koagulasyon faktörleri
Trombin

Fibrin formasyonu



Karaciğer Hastalığı

- Koagulasyon faktörlerinde %1-10 seviyelerine kadar azalma
(Akut KC>> Kronik KC)

Prokoagulan faktörlerde
azalma



Faktör II, V, VII, IX, X, XI, XIII

Antikoagulan faktörlerde
azalma



Antitrombin, Protein C ve S



- Hem karaciğer hem de endotelde sentezlenir
- Akut faz reaktanı

Karaciğer hastalığı

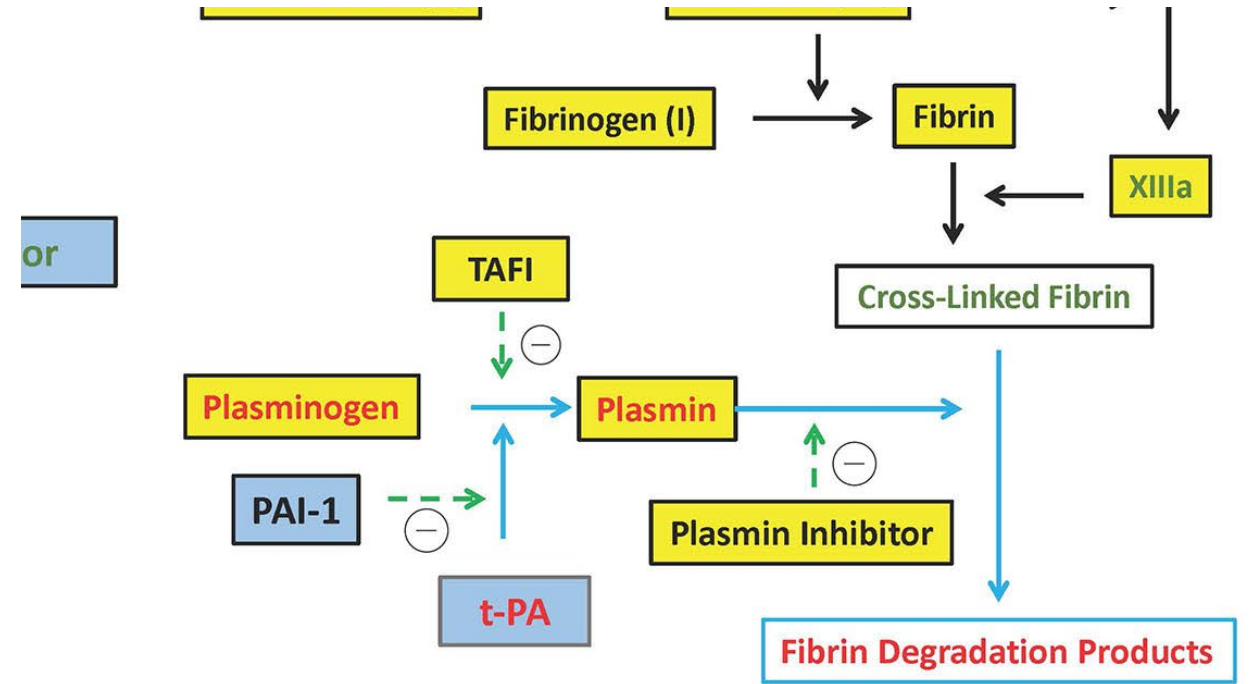
- Hipofibrinojenemi orta düzeyde
- Disfibrinojenemi veya anormal fonksiyon görülür (siyalic acid rezidülerinde artış fibrin polimerizasyonunu bozar)
- VİT K eksikliği (Kronik KC >> akut KC)-> eksikliği koagulopatiyi kötüleştirir. Nedenleri:
 - Beraberinde biliyer yollarda sorun
 - Antibiyotik
- Vit K ilişkili koagulopati ile Vit K ilişkisiz koagulopatiyi ayırmak önemli

Karaciğer Hastalığı

- Trombosit sayı ve fonksiyonlarında azalma (Kronik KC >akut KC)
- Trombopoietinde azalma
- Trombositlerin artmış tüketimi
- Endotel derive trombosit inhibitörlerinin üretiminde artış (prostosiklin ve nitrik oksit) → trombosit fonksiyonlarında bozulmaya katkı
- Trombositopeninin dengelenmesi
 - vWF proteininde artış (adezyon) ve ADAMTS-13 (pıhtı formasyonunu azaltır)
 - Platelet derive ekstraselüler veziküllerde artış (prokoagulan)

Fibrinolizis

- Trombozu sınırlanması
- Pıhtını yıkılması
- Vasküler devamlılığın korunması



Doku plasminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) ve aktive faktör XII plazminojeni plazmine çevirir.

Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), plasmin inhibitör (PI) ve trombinle aktive olan fibrinolizis inhibitörü (TAFI) ise plasminojenden plazmine dönüşümü inhibe eder

Fibrinolizis

- Karaciğer hastalığında t-PA'da artış, PI ve TAFI'de azalma hiperfibrinolizis ve kanama riskini artırır
- Plazminojende azalma ve PAI-1 de artış hipofibrinolizis ve pıhtı formasyonunu artırır.

Yeniden dengenin
sağlanması

- Akut KC hastalığı için yeniden denge kurulmuş olmakla beraber kronik KC hastalığında fibrinolizis genellikle normal hatta hiperfibrinolizis yönündedir

Fibrinolizis

- DIC? Ya da KC aracılı koagulopati?→
 - Çakışmalar var
 - Beraber olabilir
- Akut KC hastası septik ve hipotansif ise DIC geliştirebilir
- DIC
 - Fibrinolizis ve fibrinogenolizis ve trombin üretimi vardır
 - D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri artmıştır
 - FVIII azalmıştır

Sonuç olarak karaciğer hastalarını otoantikoagule düşünmemek gerekir. Hatta akut KC hastalarında tromboza eğilim daha önemlidir

Akut karaciğer hastalığında hemostaz

Hemostaz	Anti-hemostatik	Hemostatik
Primer hemostaz: trombositlerin aktivasyonu ve damar duvarı ilişkisi	↓Trombosit sayısı ↓Trombosit fonksiyonu ↓Trombopoietin ↑Nitrik oksit ve prostasiklin	↑vWF ↓ADAMTS-13
Sekonder hemostaz: türetim üretim ve inhisyonu	↓Faktör II, V, VII, IX, X, XI, XIII ↓Fibrinojen Disfibrinojenemi	↓Protein C ve S ↓Antitrombin ↓Heparin cofaktör ↑Faktör 8
Fibrinolizis: fibrinin uzaklaştırılması	↓Plasmin inhibitör ve TAFI ↑	↓Plasminojen ↑PAI-1
Sonuç	KANAMA	TROMBOZ
Tedavi	Vit K, Protrombin kompleks konsantresi, Faktör VII, TDP, Trombosit, Kriyopresipitat	Antikoagulasyon

Hemostatik Testler

- PT/INR → sınırlamalar

- Sadece prokoagulanları değerlendirir.
- Trombositler, in vivo inhibitörler, fibrinolitik enzimler ve diğer hücresel komponentlerin katkısını ölçemez
- Fibrin formasyon ve lizisi hakkında bilgi sağlamaz

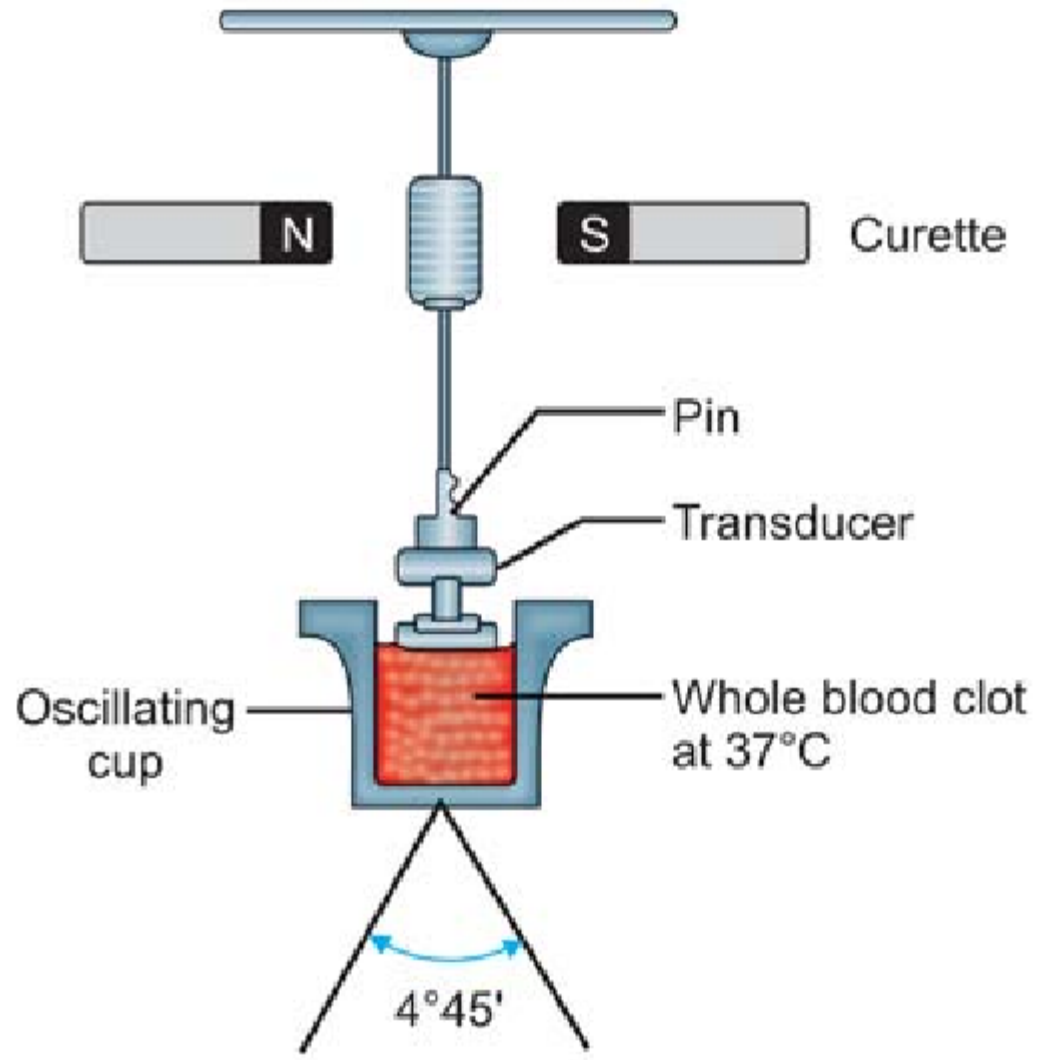
Sonuç olarak koagulan ve antikoagulanlarda paralel düşüklük nedeniyle kanama riskini belirlemede tahmin değeri düşüktür

KC biyopsisinde kanama riski %0.91-4.2'dir ve koagulopati göstergeleri kanama komplikasyonunu tahmin etmez

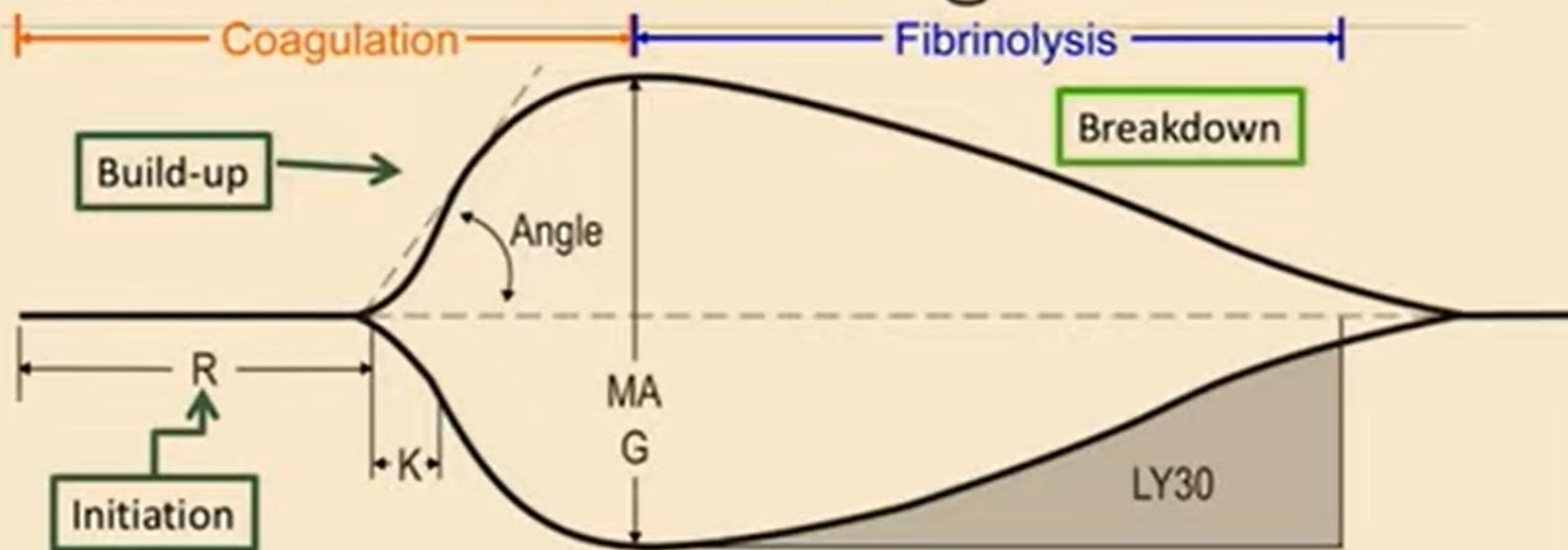
- Karaciğer hastalarında INR ölçümünde Laboratuvarlar arasında değişkenlik %26

Hemostatik Testler

- Viscoelastik hemostatik testler (VHT) → yeniden dengelenmiş hemostatik durumu daha iyi ölçer. Çünkü
 - Pıhtı formasyonu
 - Pıhtı direnci
 - Pıhtı stabilitesini (trombositlerin katkısını da hesaba katarak)
- VHT-> Tromboelastrogram (TEG) ve Rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) gibi
 - Fibrin oluşumuna kadar geçen süre
 - Pıhtı oluşum hızı
 - Pıhtının gücü
 - Pıhtının lizisi
 - Sepsis ilişkili heparinoidlerin koagülasyona etkisini
.....ÖLÇER



The basic TEG tracing



R = Reaction time to first clot formation

K = fibrin cross-linkage, fibrinogen function

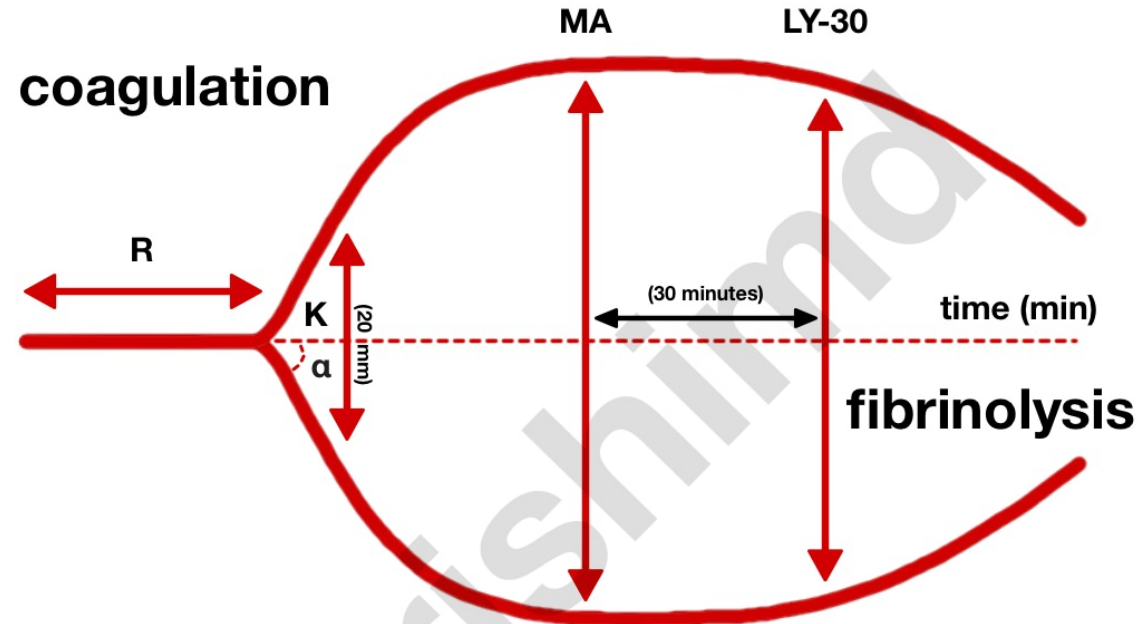
Angle = fibrinogen function

MA (mm) = clot strength, most reflects platelets

G = MA converted to kdynes/cm^2

LY30 = Lysis 30 minutes after MA reached

THROMBOELASTOGRAPH



TEG	ROTEM	Description	Normal	Abnormality: Cause	Treatment
Reaction Time (R value)	Clotting Time (CT)	Time till initiation of fibrin clot formation	5 - 10 min	↑ R value: ↓ factors	FFP protamine
K value	Clot Formation Time (CFT)	Time to achieve 20 mm clot on assay representing thrombin-platelet interaction	1 - 5 min	↑ K/CFT value: ↓ fibrinogen	Cryoprecipitate Fibrinogen
α-angle	α-angle	Rate at which fibrin cross-linking occurs	45 - 75°	↓ α angle: ↓ fibrinogen	Cryoprecipitate Fibrinogen
Maximum Amplitude (MA)	Maximum Clot Firmness (MCF)	Maximum strength of clot	50 - 75 mm	↓ MA/MCF: ↓ platelet count and/or function	Platelets DDAVP
LY-30	Clot Lysis (CL)	Degradation of clot 30 minutes after MA/MCF	0 - 10%	↑ LY-30/CL: ↑ clot breakdown	TXA Amicar

THROMBOELASTOGRAPHY (TEG) by Nick Mark MD

ONE

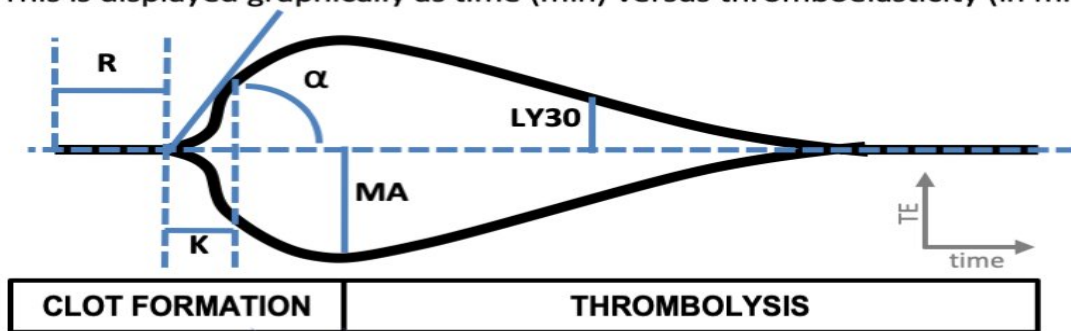
onepagericu.com
@nickmark

Link to the most current version →



General Principle

- A small cuvette is rotated to simulate sluggish venous flow and stimulate clot formation.
- The resistance to rotation due to the mass of the clot is measured, which allows the kinetics of clot formation to be assessed.
- This provides information about clot formation and breakdown, and also reflects problems with coagulation cascade and platelet function.
- This is displayed graphically as time (min) versus thromboelasticity (in mm).



Explaining the numbers

- **R - reaction time** - latency until clot formation begins as defined by an amplitude of 2 mm (normal 3-9 min)
- **K - K value** - time from the end of R until the clot reaches 20mm – reflects speed of initial clot formation (normal 0.5 to 3 min)
- **α - alpha angle** - the angle tangent to the curve at K (normal 54-80 degrees)
- **MA - maximum amplitude** - reflects total clot strength (normal 51-78 mm)
- **Lysis time (LY30)** - % lysis after 30 min - reflects the fibrinolysis stage of clot development (normal 0-9%)

TEG guided resuscitation protocols

Advantage: Results available promptly: K, R within 5 minutes, MA and α-angle within 15 minutes, and LY30 within 45 minutes.

What do do?

- Increased R time => FFP
- Decreased α angle => cryoprecipitate
- Decreased MA => platelets (consider DDAVP)
- Fibrinolysis => tranexamic acid (or aminocaproic acid)

Specific Pathologies

NORMAL



ANTICOAGULANTS FACTOR DEFICIENCY

Delayed clot formation

- R prolonged
- α angle decreased
- K prolonged
- MA decreased



PLATELET BLOCKERS

Decreased clot strength

- R normal
- α angle normal
- K prolonged
- MA decreased



FIBRINOLYSIS

Accelerated clot breakdown

- R normal
- MA decreased
- LY30 markedly increased



HYPERCOAGULABLE STATE

Accelerated clot formation

- R decreased
- α angle increased
- K shortened
- MA increased



DIC (early)

Accelerated clot formation & breakdown

- R decreased
- α angle increased
- K shortened
- MA increased
- LY30 increased



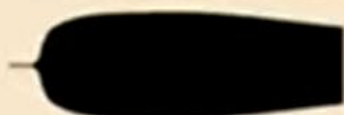
(late)

- R prolonged
- α angle decreased
- K prolonged
- MA decreased

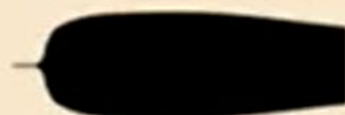


TEG analysis: Identifying the patterns

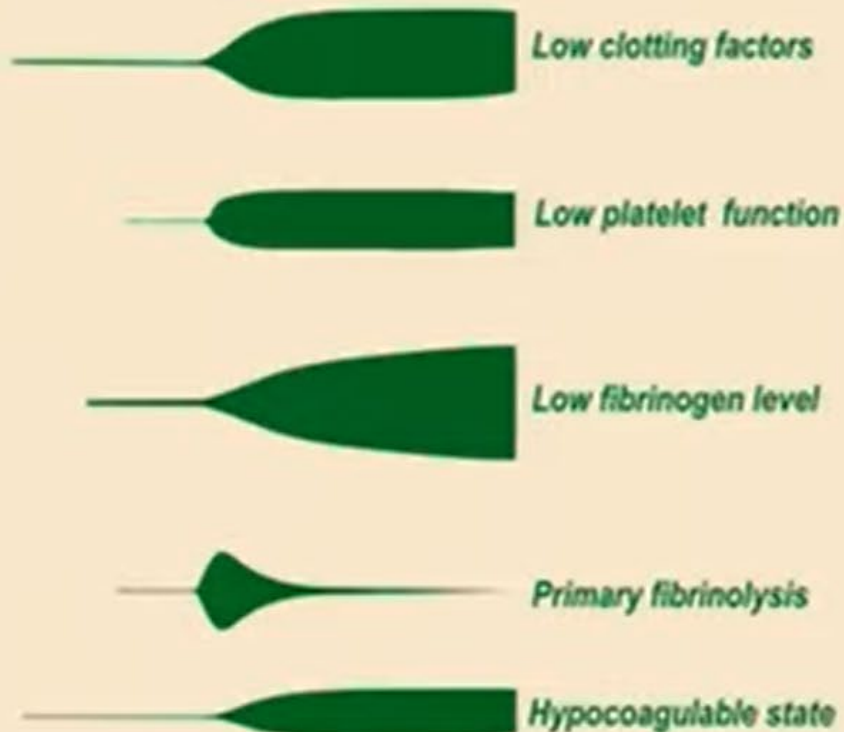
Normal Hemostasis



Normal Hemostasis



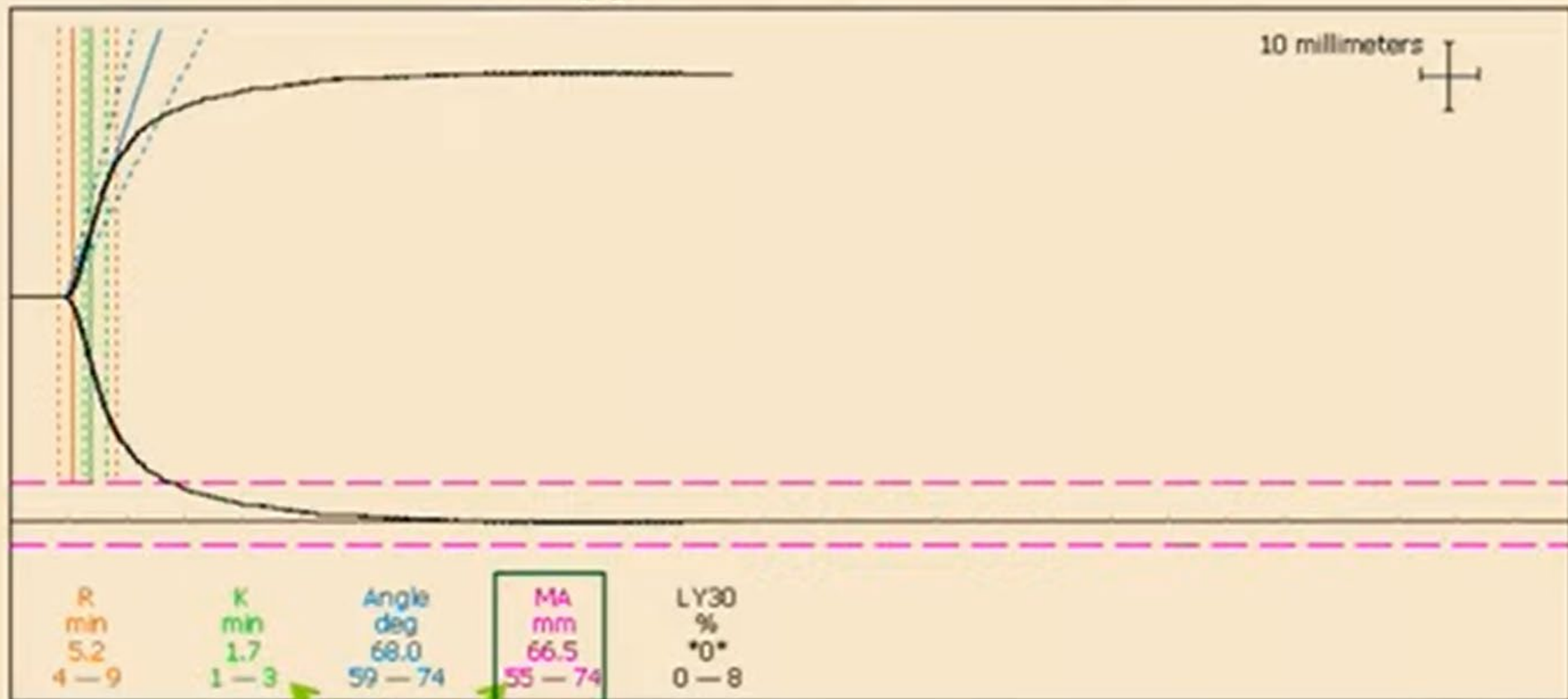
Hemorrhagic



Thrombotic



TEG tracing



Initiation

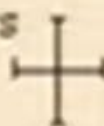
Build-up

Breakdown


Hemorrhagic

Low clotting factors

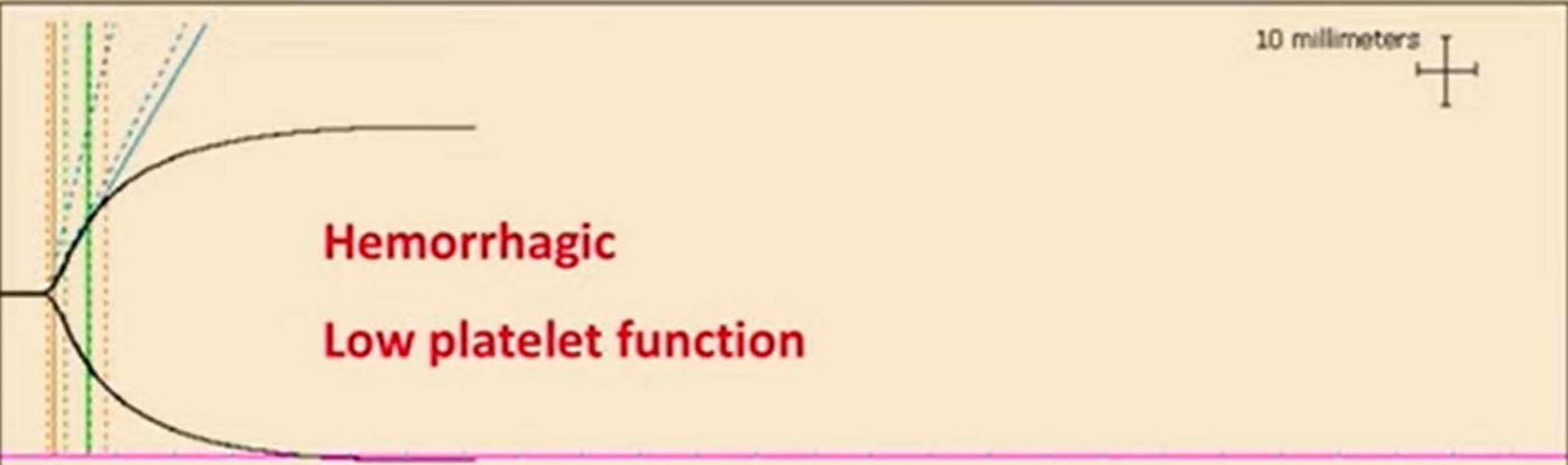
10 millimeters



R min	K min	Angle deg	MA mm	LY30 %
14.1	2.5	59.0	61.2	0.0
4 — 9	1 — 3	59 — 74	55 — 74	0 — 8

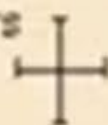
10 millimeters 

Hemorrhagic
Low platelet function



R min	K min	Angle deg	MA mm	LY30 %
4.6	2.8	55.6	48.3	*0*
4 — 9	1 — 3	59 — 74	55 — 74	0 — 8

10 millimeters



Hypercoagulable
Platelet hypercoagulability

R	K	Angle	MA	LY30
min	min	deg	mm	%
4.4	0.8	76.7	76.1	3.1
4 - 9	1 - 3	59 - 74	55 - 74	0 - 8

Hemostatik Testler

- Akut ve Kronik KC hastalarında TEG parametreleri genellikle normal limitlerdedir.
 - Erişkinlerde ortalama INR değeri 3.4 (1.5-9.6) iken TEG parametreleri normal sınırlarda bulunmuş
 - Hemostaz yaşla değişen gelişen bir süreç. Çünkü hemostatik proteinlerde yaşa bağımlı kantitatif ve kalitatif farklılıklar var.
 - 6 ay altı bebeklerde pıhtı formasyonu daha hızlı
 - FVIII yüksek
 - Protein C ve S düşük
 - 1 yaş altı trombin üretimi erişkinin yarısı
 - 3 ay altı bebeklerde ROTEM hiperkoagulabl durumu gösterir (PTve PTT yüksek)
 - >6 ay-> testlerin sonuçları yetişkinlerle benzer
- >6 ay çocuklarda VHA doğru ve güvenilir bilgi sağlar ve böylece transfüzyon pratiklerine kılavuzluk edebilir ve gereksiz kan ürünü verilmesini en aza indirebilir

Terapötik Yaklaşımlar

- Koagulopati ve kanama riski kronik ve akut karaciğer yetmezliklerinde farklı
 - Akut KC yetmezliklerinde portal HT ve trombositopeni hafif, kanama riski daha az
- Kronik karaciğer hastalığında anormal INR değerlerinin agresif tedavisi ağır sonuçlara neden olur. INR 2'yi düzeltmek için 1.5 L TDP gerekir (erişkin). Yine 1 Ü trombosit süsp trombin üretimini ve TEG üzerine etkisi anlamlı değildir.
 - Portal basınç ve dolayısıyla özofagus kanama/tekrar kanama riski artar
- Kanama yoksa agresif düzeltme önerilmez
- İnvazif işlemlerde TEG kılavuzluğunda düzeltme önerilir

Terapötik Yaklaşımlar

- Pediatrik akut KC yet-> transfüzyon kılavuzlar yok, eşik değerler belirlenmemiş
- Erişkin-> INR > 7 ve pıhtı formasyon zamanında uzama (TEG)-> TDP önerilir, INR 5-7 arasında tutulur
- Pediatrik akut KC yetmezliklerine spontan kanama görece ender, bu nedenle profilaktik TDP ve trombosit verilmesi önerilmez
- Profilaktik TDP-> prognostik değerlendirmeyi güçleştirir.

Terapötik Yaklaşımlar

- Sade INR'ye bakarak yaklaşım
 - Gereksiz transfüzyon
 - Sıvı yüklenmesi
 - Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı
 - Tromboz riski
- VHT'ler transfüzyon kararında daha doğru ve güvenilir-> erişkin travma hastalarında kullanımı transfüzyon ve mortaliteyi azaltmıştır.
- Ancak pediatrik KC yetmezliklerinde kullanımı ile ilgili kılavuzlar yok. Bu nedenle TEG veya ROTEM'in doğru yorumlanması ve akılcıca hareket ederek, ne zaman ve hangi kan ürününün (TDP, kriyopresipitat, trombosit, antifibrinolitik..) kullanılacağına karar vermek önemli

Terapötik Yaklaşımlar

- Trombositopeni: genellikle hafif
 - Yüksek riskli prosedürlerde transfüzyon önerilir (KC biyopsisi, intrakranyal basınç monitorizasyonu)
 - Destek için eşik değerler yok ancak genel kabul
 - KC biyopsisi -> trombosit <30000, INR >1.5
 - İntrakranyal basınç monitorizasyonu-> trombosit <50000, INR>1.5
- Vit K ve fibrinojen eksikliği düzeltilmelidir
 - Vit K PO/IV
 - Kriyopresipitat (fibrinojen, FVIII, FXIII, vWF ve fibronektin)-> TEG sonuçları da gözönünde tutularak fibrinojen normalin alt sınırında olacak şekilde tutulmalı (150 mg/dl)
 - 5 kg'a 1 ünite fibrinojeni 100 mg/dl artırır

Terapötik Yaklaşımlar

- İşlemler öncesi düşük volümlü preparatlar verilebilir
 - Protrombin kompleks konsantresi (FII, VII, IX, X)
 - Rekombinant aktive FVII (rFVIIa)
- Protrombin kompleks konsantresi-> 25 U/kg
 - İçinde doğal antikoagulan olmadığına tromboz konusunda dikkatli olunmalıdır
- rFVIIa-> 20-40 mcg/kg, işlemden 30 dk önce
 - Pahalı
 - Tromboz riski

Terapötik Yaklaşımlar

- Akut KC yetersizliğinde laboratuvar değerlerinin profilaktik amaçlı düzeltilmesi önerilmez
- Akut KC yetmezliklerinde amaç
 - Akut kanamanın yönetimi
 - Enfeksiyonu önlenmesi ve yönetimi
 - Üreminin önlenmesi ve yönetimi
 - Elektrolit dengesizlikleri ve hipogliseminin önlenmesi ve yönetim
 - Beyin ödemi ve ensefalopatinin önlenmesi ve tedavisi

Terapötik Yaklaşımlar

- Antifibrinolitik ajanlar-> aminokaproik asid ve transeksamik asid
 - Plazmini inhibe eder, fibrin yıkımını önler
 - Karaciğer travması ve transplantasyonda kan kaybını azaltır, ancak akut KC yetmezliğinde görülen kanamada etkinliği kanıtlanmamış. Ancak hiperfibrinolizis durumunda etkili olabilir
- Traneksamik asid-> kanama durumunda başlangıç dozu olarak 10 mg/kg IV verilir. Tromboz, DIC ve renal bozukluk öyküsü olanlarda dikkatli kullanım önerilir
- Enfeksiyonlar kanama riskini artırır. Endotoksinler ve sitokinler DIC tablosuna neden olabilir, trombosit fonksiyonlarını bozabilir. Uygun antimikrobiyal profilaksi ve tedavi önerilir

Terapötik Yaklaşımlar

- Renal yetmezlik karaciğer yetmezliği seyrinde görülebilir. Üremi trombosit fonksiyonlarını ve trombosit-damar duvarı ilişkisini bozabilir. Bu nedenle enfeksiyon ve üreminin önlenmesi ve tedavisi önem taşır
- Ciddi GI kanama nadir olmakla beraber H2 bloker ya da PPI özellikle yoğun bakımdaki hastada kanama riskini azaltabilir
- Kanama durumunda Hb'e göre transfüzyon eşik değeri için 7 gr/dl kabul edilir. Posttransfüzyon 7-9 gr/dl hemodinamik olarak stabil hastada yeterlidir

Terapötik Yaklaşımlar

- Katastrofik kanama enderdir
 - Bu durumda masif transfüzyon protokolü önerilir
 - Lab değerlerine göre
 - Trombosit
 - TDP
 - Kriyopresipitat
 - Protombin kompleks konsantresi
 - rFVIIa
 - Traneksamik asid

.....KULLANILABİLİR

Sonuç

- Pediatrik akut karaciğer yetmezliğinde pro ve antikoagulan sistemde değişiklikler nedeniyle yeni bir denge söz konusudur
- Akut KC yetmezliğinde kronik KC hastalarında görülen diğer risk faktörleri (varis, portal hipertansiyon) yoktur, bu nedenle spontan kanama riski düşüktür
- PT/INR gibi mevcut koagülasyon testleri kanama riskini değerlendirmede yetersizdir
- Profilaktik TDP kanama riskini düşürmez ve akut KC yetmezliğinde önerilmez
- Gereksiz transfüzyon
 - Sıvı yüklenmesi
 - Serebral ödem
 - Kafa içi basınç artışı

..... RİSKLERİNİ ARTIRIR VE PROGDNOSTİK DEĞERLENDİRMEYİ GÜÇLEŞTİRİR

Sonuç

- Koagulopati dikkatlice değerlendirilmeli ve yüksek riskli işlemler öncesi düzeltilmelidir
- VHT'ler kanama riskinin değerlendirilmesi, gereksiz transfüzyonun önlenmesi, komplikasyonların azaltılması ve daha iyi sonuçların elde edilmesi açısından daha değerli bilgiler verir

DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

KAYNAKLAR

1. Kawada PS, Bruce A, Massicotte P et al. Coagulopathy in Children With Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65:603-7
2. Bulut Y, Sapru A, Roach GD. Hemostatic Balance in Pediatric Acute Liver Failure: Epidemiology of Bleeding and Thrombosis, Physiology, and Current Strategies. *Front Pediatr* 2020;8; 618119
3. Nacoti M, Corbella D, Fazzi F et al. Coagulopathy and Transfusion Therapy in Pediatric Liver Transfusion. *World J Gastroenterol* 2016; 22:2005-23
4. Zellos A, Debray D, Indolfi G et al. Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: “Acute Liver Failure in Children”: Diagnosis and Initial Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74:45-56