



Kontrolsüz Warfarin Kullanımına Bağlı Ciltte Kanama: Olgu sunumu

Hasan Kara, Ayşegül Bayır, Ahmet Ak, Selim Değirmenci, Havva Serin

Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Kontrolsüz warfarin kullanımına bağlı ciltte kanama: Olgu sunumu

Antikoagülan tedavi, klinik tablo açısından geniş bir spektrum oluşturan tromboembolik hastalıkların profilaksi ve tedavisinde yaşamsal önem taşıyan bir tedavi yöntemidir. Antikoagülan tedavinin bazen hasta hayatını tehdit edebilen en önemli komplikasyonu kanamadır. Bu nedenle antikoagülan tedavinin tromboz veya kanamaya yol açmayacak şekilde planlanması, klinik ve laboratuvar takibinin titizlikle yapılması yaşamsal önem taşımaktadır. Oral antikoagülanlara bağlı cilt kanamaları çok nadir görülmektedir. Tedavide K vitamini, protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve taze donmuş plazma (TDP) ile antikoagülasyonun bir an önce tersine çevrilmesi önerilmektedir. Bu makalede, atrial fibrilasyon ve aort valv replasmanı (AVR) nedeniyle profilaktik olarak warfarin alımına bağlı ciltte kanama gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Warfarin, aşırı doz, ciltte kanama

ABSTRACT

Skin hemorrhage due to uncontrolled warfarin therapy: case report

Anticoagulant therapy is a vital method of treatment and prophylaxis of thromboembolic diseases which clinically have a wide spectrum. Sometimes the most important complication of anticoagulant therapy is bleeding that may threaten life. Therefore, it is vital that anticoagulant therapy be planned so that it does not lead to thrombosis or bleeding and clinical and laboratory follow-up should be performed carefully. Skin bleeding caused by oral anticoagulants rarely occurs. It is advised that the reversal of anticoagulation should be done with the treatment of vitamin K, prothrombin complex concentrate (PCC) and fresh frozen plasma (FFP) as soon as possible. In this article, a case, who developed skin bleeding caused by receiving warfarin as prophylaxis because of atrial fibrillation and aortic valve replacement (AVR), was presented.

Key words: Warfarin, overdose, skin hemorrhage

Bakırköy Tıp Dergisi 2015;11:170-172

GİRİŞ

Warfarin, arteriyel ve venöz tromboembolik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan oral bir antikoagülandır. Antikoagülan etkisini pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un aktivasyonu için gerekli K vitamini miktarını azaltarak gösterir. Antikoagülan yanıt çok değişken olup, ilaç metabolizmasında etkili enzimin genetik polimorfizmi, diyet ile alınan K vitamini miktarı, çeşitli ilaç, gıda ve bitkisel tedavilerden etkilenmektedir.

Warfarin kullanımının en önemli yan etkisi kanamadır. Kanama daha sık olarak intraserebral, cilt, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, adrenal glandlar, epidural aralık, peritoneal kavite ve subkonjunktival bölgede görülür (1). İdeal oral antikoagülasyon bireysel olarak uygun laboratuvar monitörizasyonu ile sağlanabilir. Parasetamol, amiodaron, eritromisin, flukonazol, fluoksetin, metronidazol, salisilatlar, sulfametoksazol, tamoksifen ve tiroid hormonu warfarinin antikoagülan etkisini artırırken; antitiroid ilaçlar, barbitüratlar ve karbamazepin ise azaltır (2). Erken tanı konulup tedaviye başlanmadığı takdirde, hızlı progresyon göstermekte ve hayatı tehdit etmektedir. Bu makalede, antikoagülan tedavi olarak oral warfarin kullanımına bağlı ciltte kanama gelişen ve konservatif tedavi ile düzelen bir olgu klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulmuştur.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Hasan Kara
Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Acil Tıp ABD, Konya

Telefon / Phone: +90-505-211-2473

Elektronik posta adresi / E-mail address: hasankara42@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 6 Ağustos 2012 / August 6, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Eylül 2012 / September 18, 2012

OLGU SUNUMU

81 yaşında erkek hasta acil servise vücudunda cilt döküntüsü şikayeti ile başvurdu. Hastanın öyküsünden geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve 4 yıl önce AVR nedeniyle oral antikoagülan (Coumadin® 5mg/gün) tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenede; hastanın arteriyel kan basıncı 160/90 mm/Hg, nabız 88/dk, solunum 16/dk, ateş 37.3°C idi. Çekilen EKG'de atriyal fibrilasyon mevcuttu. Başvuru anında acil serviste yapılan laboratuvar incelemelerinde; hemogloblin: 15.3mg/dl, hematokrit: %45.6, trombosit: 236000/mm³, lökosit: 17170/mm³ idi. Diğer biyokimyasal inceleme sonuçları normal iken (international normalized ratio) INR düzeyinin koagülometre cihazında 10.50 olduğu tespit edildi. Klinik bulgularla birlikte warfarin aşırı dozuna bağlı göğüs ve karında diffüz spontan cilt kanaması düşünülen hastaya 2 ünite taze donmuş plazma verildi (Resim 1,2,3).

lerindeki çeşitli glutamat rezidülerinin gama-karboksilasyonunu bloke etmek şeklindedir (3,4). Antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama en önemli komplikasyon olup, %2-10 oranında görülür. Kanamaların görüldüğü yerler; intrakranyal alan, cilt, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, adrenal glandlar, epidural aralık, yumuşak doku, burun, farinks, peritoneal kavite, subkonjunktival bölge, toraks, intraoküler, retroperitoneum ve eklemlerdir (1,5). Diğer antikoagulanlarda olduğu gibi warfarin de genellikle kanama, ekimoz ve hematoma gibi deri lezyonları oluşturur. Sık olmasa da önemli bir deri reaksiyonunda cilt nekrozudur. Warfarin kullanan hastalarda ilk ilaç dozundan 3-6 hafta sonra ağrı, peteşi ve eritemle birlikte nekroz görülebilmektedir. Lezyon hızla ilerleyebilir ve hayatı tehdit edecek ölçüde yayılabilir. Cilt nekrozu daha çok yağlı dokunun fazla olduğu karn, üst bacak gibi bölgelerde oluşur. Warfarine bağlı nekrozlar geç dönemde de oluşabilmektedir. Histolojik olarak vas-



Resim 1



Resim 2



Resim 3

Bu dönemde DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) profilaksisine geçildi. Tedavi sonrasında bakılan INR: 6.23 olarak tespit edildi. On iki saat sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde; kontrol INR: 2.12 idi. Genel durumunda iyileşme gözlenen hasta önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Antikoagülan ajanlar çoğunlukla akut iskemik inme, derin ven trombozunda, pulmoner embolide, kalp kapak hastalıklarında, akut miyokard infarktüsünde ve atriyal fibrilasyonda kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan oral antikoagülan ajanlar warfarin, acenocoumarol ve fenindiondur. Warfarinin etki mekanizması karaciğer mikrozomlarında bulunan vitamin K 2,3 epoxid redüktaz aktivitesi ile birleşerek K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin (faktör 2,7,9,10), protrombin, C ve S protein-

küler veya perivasküler iltihap ve arteriyel trombüsün bulunmadığı fakat dermal kapillerler ve venüllerdeki fibrin ve trombüslere bağlı olarak deride infarktüs saptanmaktadır (6). Warfarinin ağır olmayan lezyonları ise makulopapüler, egzamatöz, pruritik, veziküler ve eritematöz döküntüler olabilmektedir. Ayrıca alopesi, anjiyo-ödem ve fototoksik reaksiyonlarda görülebilir (7). Olgumuzun özgeçmişinde yaklaşık 4 yıldır warfarin ile birlikte antiagregan gibi diğer ilaçların kullanım öyküsü mevcuttu. Bu nedenle olgumuzda oral antikoagülanların etkisini arttıran ilacın potansiyelize ettiği warfarin doz aşımına bağlı göğüs ve karın bölgesinde yaygın spontan 1-4mm cilt kanamaları mevcuttu. Ancak olgumuzda makulopapüler, egzamatöz, veziküler gibi warfarininin akut kullanımına bağlı kanama ile karışabilecek diğer cilt lezyonları mevcut değildi. Warfarin (Coumadin®) uygulaması sırasında hastaların bir yıl içinde majör kanama riski %0.5-7.0

arasında değişmektedir ve bu risk antikoagülasyonun derecesiyle doğru orantılıdır. Özellikle hayatı tehdit eden kanamalarda tedavinin kesilmesi veya devam etmesine yönelik verilecek karar son derece önemlidir. Tedavinin devamı durumunda hastanın yeniden kanayabileceği, kesilmesi durumunda ise tromboemboli riski gözönünde bulundurulmalıdır. Tromboemboli riski yeniden kanama riskine göre çok düşüktür. K vitamini veya faktör replasmanının sadece warfarine bağlı major kanaması olan hastalarda endike olduğu belirtilmektedir. Antikoagülan kullanan hastalarda INR düzeyinin 6 veya daha fazla olması durumunda hemoraji riskinin arttığı bilinmektedir (4). Kucher ve arkadaşları zaman içerisinde warfarin kullanımına bağlı kanama gelişme insidansının gittikçe arttığını bildirmişlerdir. Kanama gelişen hastaların büyük çoğunluğunu warfarin ile birlikte nonsteroid antiinflamatuar, antiagregan gibi diğer ilaçları kombine kullanan kişilerin oluşturduğu bildirilmektedir (8). Olgumuzda cilt lezyonları dışında herhangi bir kanama bulgusu tespit edilmemiştir. Bununla birlikte koagülasyonun normale dönmesiyle birkaç gün içinde sıklıkla spontan rezolüsyon gerçekleşmiştir. Kanama komplikasyonu bulunan hastaların tedavisinde oral antikoagülanın kesilmesi, acil olmayan durumlar için K vitamini, acil olan durumlar için ise PCC gibi koagülasyon faktörü konsantreleri ve TDP içerir. Bizim olgumuzda olduğu gibi ciltte kanama şikayeti ile gelen hastalarda da K vitamini, PCC veya TDP ile bir an önce antikoagülasyon tersine çevrilmelidir. Minör kanamalarda sadece OAC'nin azaltılması antikoagülasyonun tersine çevrilmesinde yeterli olabilir. Ancak minör kanamalarda K vitamini verilecekse antagonistin plazma yarı ömrü ve etki süresi göz önüne alınmalıdır. K vitamini intravenöz uygulamalarda 4-6 saat, oral yolla alınması duru-

munda 24 saate kadar geçen sürede belirgin ancak tam olmayan INR yanıtı görülür. Majör kanamalarda OAC etkisinin tersine çevrilmesi için fonksiyonel koagülasyon faktörlerinin hızlı uygulanması ve geri dönüşümün güvenliğini mümkün olduğunca hızlı bir şekilde sağlamak gerekmektedir. Antikoagülasyonun hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi işlemi PCC'de TDP'ye göre daha başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir. PCC INR'nin daha hızlı normal hale getirilmesi koagülasyon inhibitörleri olan C ve S proteinlerini artıran K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri ile ilişkilidir. Bu faktörleri içeren PCC ürünleri OAC'nin acil tersine çevrilmesi sırasında tercih edilen seçenektir. PCC'nin TDP'ye göre diğer avantajları daha küçük infüzyon hacimleri içermesi, kan grubu testi gerektirmemesi ve virüslerin inaktive edildiği kan ürünleri içermesidir. TDP fonksiyonel K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin yerini alarak koagülasyonu kısmen düzeltilebilir ve bu durum zaman alan bir süreçtir. Ancak PCC 10-15 dakika içinde OAC etkisinin tersine çevrilmesini tamamen sağlar (9). K vitamini veya faktör replasmanının sadece warfarine bağlı major kanaması olan hastalarda endike olduğu belirtilmektedir. INR değeri yüksek ancak kanaması olmayan hastalarda warfarinin kesilmesi, INR değeri 5'in altında olan ve kanaması olan hastalara warfarinin kesilmesi ve takibinin yapılması önerilmektedir (10).

Oral antikoagülan ilaçların dozu ve düzenli kullanımı hayati öneme sahiptir. Bu yüzden hasta ve yakınları ilacın yan etkileri konusunda çok iyi bilgilendirilmelidir. Warfarin tedavisi alan ve cilt lezyonları olan hastaların ayırıcı tanısında oral antikoagülan doz aşımı düşünülmelidir. Bununla birlikte bu olgularda hayatı tehlikeye sokan durumlar hızlı geliştiği için bu durumun erken tanınması ve medikal tedavinin uygulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee NJ, Peckitt NS. Treatment of a sublingual hematoma with medicinal leeches: report of case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 101-103.
2. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1009-1015.
3. Hambleton J. Drugs used in disorders of coagulation. In: Katzung BG (ed). *Basic and clinical pharmacology*. New York; McGraw-Hill 2004; p. 543-560.
4. Visser LE, Bleumink GS, Trienekens PH, et al. The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. *Br J Haematol* 2004; 127: 85-89.
5. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328.
6. Sternberg MC, Pettyjohn FS. Warfarin sodium-induced skin necrosis. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 94-97.
7. Baker H, Levene GM. Cutaneous reactions to anticoagulants. *Br J Dermatol* 1969; 81: 236-238.
8. Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R, et al. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol* 2004; 94: 403-406.
9. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications – clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res* 2008; 122: 13-18.
10. Weber JE, Charles MJ, Pollack V. Anticoagulants, antiplatelet agents and fibrinolytics. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Eds). *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 6th ed. New York; McGraw-Hill 2004; p. 1354-1363.