



## Bir Köpekte Şiddetli Burun Kanaması ile Seyreden Varfarin Toksikasyonu

Akın KIRBAŞ<sup>1</sup>✉, Yunusemre ÖZKANLAR<sup>1</sup>, Seçkin ÖZKANLAR<sup>2</sup>,

Mustafa Sinan AKTAŞ<sup>1</sup>

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Erzurum.

2. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı-Erzurum.

**Özet:** Bu olguda bir köpekte şiddetli burun kanaması ile seyreden varfarin toksikasyonunun bildirilmesi amaçlandı. Olgu materyalini burun kanaması şikayeti ve fare zehiri yeme anamnezi ile kliniğe getirilen 10 aylık erkek melez Alman Çoban ırkı bir köpek oluşturdu. Fiziksel muayenede, konjunktivalarda hiperemi, diş etlerinde ve dudak mukozalarında peteşiyal ve ekimotik kanamalar, şiddetli burun kanaması ve solunum güçlüğü bulguları tespit edildi. Koagülasyon parametrelerinden pıhtılaşma sürelerinde şiddetli uzama ve pıhtılaşma faktörlerinde azalma belirlendi. Hematolojik ve biyokimyasal analizlerde, nötrofili, trombositopeni, hiperfibrinojenemi ve karaciğer enzim aktivitelerinde artış tespit edildi. Tedavi amacıyla, 2.5 mg/kg dozda vitamin K<sub>1</sub> enjeksiyonuna başlandı. Tedavinin 3. gününde, burun kanamasının tamamen durmaması nedeniyle tam kan transfüzyonu yapıldı. İki hafta sonra köpeğin yapılan fiziksel muayenesinde, klinik bulguların ve fiziksel aktivitenin normal olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, varfarin toksikasyonu meydana gelen köpekte şiddetli burun kanaması, mukozalarda peteşiyal ve ekimotik alanlar, trombositopeni, pıhtılaşma sürelerinde uzama ve pıhtılaşma faktörlerinde azalma dikkati çekti. Ayrıca, vitamin K<sub>1</sub> uygulamasına ilave olarak tam kan transfüzyonunun tedavide önemli iyileşme sağladığı belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** Burun kanaması, Kan transfüzyonu, Köpek, Varfarin toksikasyonu, Vitamin K<sub>1</sub>

## Warfarin Toxication Accompanied by Severe Epistaxis in a Dog

**Abstract:** In this case, warfarin toxication manifested by severe epistaxis was reported in a dog. The material of the case was a 10-month-old German Shepherd-mixed breed dog referred to the clinic with complaints of epistaxis and the anamnesis of eating mice poison. In physical examination, the findings obtained were hyperemia in conjunctiva, petechia and ecchymosis in gingival and buccal mucosa, severe epistaxis and dyspnea. Of the coagulation parameters, marked prolongations in coagulation times and decreases in coagulation factors were detected. In haematologic and biochemical analyses, neutrophilia, thrombocytopenia, hyperfibrinogenemia, and increased activities of liver enzymes were observed. For the initial treatment, 2.5mg/kg dose of vitamin K<sub>1</sub> was administered. On the 3<sup>rd</sup> day of the treatment, a total blood transfusion was given because of epistaxis existing to some extent. After two weeks, clinical findings and physical activities of animal were quite normal. As a result, severe epistaxis, mucosal petechia and ecchymosis, prolongations of coagulation times and decreases in coagulation factors were noticed in dog suffered from warfarin toxication. Additionally, total blood transfusion as an adjunct to the vitamin K<sub>1</sub> administration provided a considerable improvement in the treatment.

**Key words:** Blood transfusion, Dog, Epistaxis, Vitamin K<sub>1</sub>, Warfarin toxication

## GİRİŞ

İnsan ve hayvanlarda özellikle de evcil ve yabani hayvanlarda kazara alınan hidroksikumarin bileşikler zehirlenmelere neden olmaktadır (Murphy, 2002; Valchev ve ark., 2008). Bu grubun birinci kuşak üyesi olan varfarin antikoagülant etki gösteren bir fare zehiri olup köpeklerdeki toksik dozu 20-300 mg/kg'dır (Murphy, 2002; Cope, 2004). Zehir içeren yemlerin alımı, ölü ya da zehirlenmiş farelerin yenmesi ve deri teması gibi çeşitli yollarla alındığında zehirlenmeler meydana gelmektedir (Valchev ve ark., 2008). Oluşan zehirlenmelerde burun kanaması, peteşiyal ve ekimotik kanamalar, pulmoner ödem, letarji, dispnö ve öksürük yaygın olarak gözlenen bulgulardır (Sheafor ve Couto, 1999a; Sheafor ve Couto, 1999b; Murphy, 2002; Valchev ve ark., 2008).

Vitamin K<sub>1</sub> antagonisti olarak etki gösteren varfarin karaciğerde protrombin (faktör II), VII, IX ve X'un sentezlerini ve bu faktörlerin kalsiyumla birleşerek etkinleştiği son aşama olan gamma-karboksilasyon tepkimesini engelleyerek kanın pıhtılaşma yeteneğini ortadan kaldırır. Bu etkinin devamında kapiller damarların çeperlerinde bozulmalara bağlı geçirgenlik artışı ve yaygın iç kanamalar meydana gelmektedir (Mount, 1988; Murphy, 2002). Vücuttaki K vitamini depoları tükendiğinde pıhtılaşma faktörlerinin etkinleşmesini sağlayabilecek miktarda vitamin K ara metaboliti şekillenmeyeceğinden pıhtılaşma süresi uzar (Sheafor ve Couto, 1999a; Cope, 2004). Bu durumda pıhtılaşma süreleri ile ilgili parametrelerden aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT), protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve parsiyel tromboplastin zamanında (PTT) uzama olduğu ifade edilmektedir (Green ve ark., 1978; Neff-Davis ve ark., 1981; Sheafor ve Couto, 1999a; Petteirino ve ark., 2004). Hematolojik profilde, anemi, nötrofili ve trombositopeni olduğu bildirilmektedir (Kerr, 1986; McInnes, 1993; Sheafor ve Couto, 1999b).

Varfarin toksikasyonlarında antidot olarak vitamin K<sub>1</sub> (phytonadione) uygulamalarının başarılı sonuç verdiği ve başlangıç olarak 2.5-5 mg/kg dozda subkutan yolla (SC) 7-14 gün süreyle uygulanmasının yeterli olduğu belirtilmiştir (Mount, 1988; Plumb, 2005). Hastalarda antikoagülant rodentisit toksikasyonuna bağlı kanamalarda tam kan veya plazma transfüzyonu yapılmasının pek çok araştırmacı tarafından faydalı olduğu bildirilmiştir (Kerr, 1986; McInnes, 1993; Sheafor ve Couto, 1999b; Petteirino ve ark., 2004; Park ve ark., 2011).

Bu raporda bir köpekte şiddetli burun kanaması ile seyreden varfarin toksikasyonunun bildirilmesi amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Olgu materyalini, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine (Protokol No: 2011/12) halsizlik, iştahsızlık, burun kanaması ve solunum güçlüğü şikayetleri ile muayene, teşhis ve tedavi amacı için getirilen 20 kg ağırlığında, 10 aylık erkek melez Alman çoban (mixed German Shepherd) ırkı bir köpek oluşturdu.

Anamnezden, köpeğin serbest olarak dolaştığı bölgede yaklaşık 1 hafta önce fare mücadelesi amacı için tane yem şeklinde fare zehiri kullanıldığı (Kapan; 1 gramda % 0.035 a/a warfarin sodyum, % 0.35 a/a malahit yeşili, % 0.15 a/a dihidru asetik asit, % 5.5 a/a buğday unu, % 43.965 a/a ince kırma buğday ve % 50 kalın kırma buğday bulunur. Başarı Tic. Ltd. Şti, Türkiye) ve hayvanın bu zehiri yediği öğrenildi.

Hastanın fiziksel muayenesinde; şiddetli burun kanaması, konjunktivalarda hiperemi, diş eti ve yanak mukozalarında peteşiyal ve ekimotik kanamalar (Şekil 1), solunum güçlüğü, taşikardi (132/dk) ve taşipnö (56/dk) tespit edildi. Vücut sıcaklığının ise normal sınırlarda (39.0°C) olduğu belirlendi.

Anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar analizlerine göre varfarin toksikasyonu tanısı konulan

hastaya 7 gün süre ile günde 1 kez 2.5 mg/kg SC vitamin K (Libavit-K ampül; 1 amp (2 mL) 20 mg vitamin K (menadion sodiumbisülfid) içerir. Liba, Türkiye) uygulaması başlandı. Tedavinin üçüncü gününde burun kanamasının tamamen durmaması nedeniyle tam kan transfüzyonu yapıldı. Kan

uyuşmazlık testleri yapıldıktan sonra verici köpekten toplama poşeti (USP, CPDA-1, Baxter Healthcare Corporation, USA) içerisine alınan 350 ml kan hasta köpeğin *V. cephalica antebrachi'sinden* transfüzyon seti (PL 70, Polymed Medical, Czech Republic) kullanılarak verildi.



**Şekil 1.** Olgunun 1. günde klinik görünümü (kliniğe getirildiği gün). Burun kanaması ve diş eti ve yanak mukozalarında peteşiyal ve ekimotik kanama odakları görülmektedir.

**Figure 1.** Clinical appearance of the case on the 1<sup>st</sup> day (on the day referring to the clinic). Epistaxis and petechial and ecchymotic haemorrhages at gingival and buccal mucosa are seen.

**Tablo 1.** Olgunun koagülasyon test sonuçları

**Table 1.** Coagulation test results of the case

Parametreler	1. gün	3. gün	Referans Değerler
Faktör II (%)	135	142	
Faktör VII (%)	149	158	
Faktör IX (%)	140	144	
Faktör X (%)	120	128	
PT (sn)	>300	208	8.0-11.8*
INR	>10	0.77	
PTT (sn)	>60	8.1	10.7-16.4**
APTT (sn)	>120	>120	7.5-10.5*
FIB (mg/dL)	1164	815	200-400***

\*: Park ve ark., 2011, \*\*: Silverstein ve Hopper, 2009, \*\*\*: Meyer ve Harvey, 1998



**Şekil 2.** Olgu tedavisinin 3. gününde kan naklinden sonraki klinik görünümü. Burun kanamasının azaldığı ve diş eti ve yanak mukozalarındaki peteşiyal ve ekimotik kanamaların azaldığı görülmektedir.

**Figure 2.** Clinical appearance of the case on the 3<sup>rd</sup> day of treatment following the blood transfusion. Reduction of epistaxis and cessation of petechia and ecchymotic haemorrhages at gingival and buccal mucosa are seen.

**Tablo 2.** Olgunun hematolojik bulguları**Table 2.** Haematological findings of the case

Parametreler	1. gün	3. gün	Referans Değerler*
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	11.22	8.22	6.0-17.0
LYM ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.19	0.02	1.0-4.8
MON ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.50	0.32	0.15-0.135
NEU ( $10^3/\mu\text{L}$ )	10.52	7.88	3.0-11.5
EOS ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.02	0.01	0.1-1.25
BAS ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.00	0.00	<0.1
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	7.76	6.72	5.4-7.8
HCT (%)	50.54	43.64	37-54
HGB (g/dL)	17.6	15.4	13-19
MCV (fL)	65	65	62-74
MCH (pg)	22.7	23.0	22-27
MCHC (g/dL)	34.9	35.4	32-36
RDW (%)	19.3	19.3	12-15
PLT ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7	121	160-430
MPV (fL)	8.1	8.6	6.7-11.1

\*: Meyer ve Harvey, 1998

**Tablo 3.** Olgunun biyokimyasal bulguları**Table 3.** Biochemical findings of the case

Parametreler	1. gün	3. gün	Referans Değerler*
AST (U/L)	70	77	23-66
ALT (U/L)	80	119	21-102
ALP (U/L)	1826	2027	20-150
GGT (U/L)	1	3	1.2-6.4
CK (U/L)	224	261	20-200
LDH (U/L)	85	56	45-233
DBİL (mg/dL)	0.30	0.15	0.01-0.49
TBİL (mg/dL)	0.56	0.35	0.10-0.50
CREA (mg/dL)	0.57	0.47	0.5-1.5
Üre (mmol/L)	6.16	4.49	1.67-3.33
CHOL (mg/dL)	230	156	135-270
TRIG (mg/dL)	63	54	20-112
GLU (mg/dL)	84	112	65-118
ALB (g/dL)	2.85	2.66	2.3-3.8
TP (g/dL)	6.26	5.84	5.4-7.7
Fe ( $\mu\text{g/dL}$ )	207	159	30-180
Ca (mg/dL)	8.24	8.85	9.0-11.3
Mg (mg/dL)	2.29	1.58	1.8-2.4
P (mg/dL)	3.45	4.02	2.6-6.2
Na (mmol/L)	134	130	141-152
K (mmol/L)	4.24	4.14	4.37-5.35
Cl (mmol/L)	94	96	105-115

\*: Turgut, 2000; Kaneko ve ark., 2008

Olgunun takibi için tedavinin 1. ve 3. (kan naklinden önce) günlerinde *V. cephalica antebrachi*'den koagülasyon parametreleri (faktör II, VII, IX, X, PT, uluslararası normal oran (INR), PTT ve APTT) için %3.2 sodyum sitrat içeren tüpe (Hema&Lab, Türkiye), hematolojik muayeneler [total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MON), nötrofil (NEU), eozinofil (EOS), bazofil (BAS), eritrosit (RBC), hemoglobün (HGB), hematokrit değeri (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobün miktarı (MCH), ortalama eritrosit hemoglobün derişimi (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit (PLT) ve ortalama trombosit hacmi (MPV)] ve fibrinojen (FIB) analizleri için K3 EDTA içeren tüplere (FL Medical, Italy), biyokimyasal analizler için ise [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrojenaz (LDH), direkt bilirubin (DBİL), total bilirubin (TBİL), kreatin (CREA), üre, kolesterol (CHOL), trigliserid (TRIG), glukoz (GLU), albümin (ALB), total protein (TP), demir (Fe), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), sodyum (Na), potasyum (K) ve klor (Cl)] antikoagülantsız tüplere (Vacutainer, BD, UK) kan örnekleri alındı.

Koagülasyon parametreleri nefelometrik yöntemle (Choppin ve ark., 2009) (Instrumentation Laboratory, ACL-TOP 700, USA), hematolojik muayeneler kan sayım cihazında (Abacus Junior Vet 5, Hungary) ve biyokimyasal analizler spektrofotometrik olarak (Autoanalyzer, Cobas 6000, Roche) belirlendi. Koagülasyon test sonuçları Tablo 1'de, hematolojik bulgular Tablo 2'de ve biyokimyasal parametreler Tablo 3'te sunuldu.

Pıhtılaşma faktörlerinde vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin 3. gününde 1. gününe kıyasla hafif artışlar belirlendi. Pıhtılaşma sürelerindeki şiddetli uzamaların da 3. günde ölçülebilir düzeylere geldiği görüldü. FIB seviyesinde 1. günde önemli artış olsa da vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin 3. gününde referans değerlerin üzerinde düşüş saptandı (Tablo 1).

Total lökosit sayısında 3. günde 1. güne kıyasla hafif düşme belirlendi. Ayrıca nötrofil sayısında da 3. günde 1. güne kıyasla önemli bir düşme gözlemlendi. PLT'de 1. günde şiddetli azalma belirlendi ve tedavinin 3. gününde önemli artış olmakla birlikte hala referans değerlerden düşük seviyede olduğu tespit edildi. RBC ve HCT değerlerinin 1. ve 3. günlerde referans değerler arasında olmakla birlikte 3. günde 1. güne oranla sayısal azalma vardı (Tablo 2).

Biyokimyasal muayenelerde tedavinin 3. gününde AST, ALT ve CK enzim seviyelerinde 1. güne nazaran hafif artışlar vardı. ALP enzim seviyesinde ise 1. ve 3. günde önemli artışlar dikkati çekti. Diğer parametrelerde ise önemli patolojik değişiklikler tespit edilmedi. Serum elektrolitlerinde hafif değişiklikler tespit edilmesine karşın referans değerlere yakın bulgular elde edildi. Ca<sup>++</sup> seviyesindeki 1. ve 3. günde değerlerin düşük ve Fe<sup>++</sup> seviyesinde 1. günde değeri yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

Tedavinin 3. gününde olguda burun kanaması, diş eti ve yanak mukozalarındaki peteşiyal ve ekimotik kanamalarda azalma görüldü. Buna ilaveten solunum güçlüğünün olmadığı, solunum ve nabız frekansının fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu tespit edildi (Şekil 2). Ayrıca, kan transfüzyonundan yarım saat sonra iştahın arttığı görüldü.

Tedavinin 7. gününde belirgin bir klinik iyileşme görülen olguda burun kanamasının durduğu, peteşiyal ve ekimotik kanamaların olmadığı gözlemlendi. Bunun yanında solunum güçlüğünün ortadan kalktığı, solunum ve nabız frekansının fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu belirlendi (Şekil 3).

Tedavinin sonlandırılmasından iki hafta sonra (21. günü) kontrole getirilen köpeğin genel klinik muayenesinde solunum ve nabız frekansının fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu, solunum güçlüğü, burun kanaması, diş eti ve yanak mukozalarında peteşiyal ve ekimotik kanamaların olmadığı ve fiziksel aktivitenin normal olduğu tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 3. Olgunun tedavinin 7. günündeki klinik görünümü

Figure 3. Clinical appearance of the case on the 7<sup>th</sup> day of treatment of the treatment



Şekil 4. Olgunun tedaviden iki hafta sonraki klinik görünümü

Figure 4. Clinical appearance of the case two weeks after treatment

## TARTIŞMA

Varfarin karaciğerde vitamin K epoksit redüktazı inhibe ederek vitamin K'nın yeniden kazanımını engeller ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesini azaltır (Mount, 1988; Sheafor ve Couto, 1999a). Köpeklerde pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri ile ilgili referans değerler bulunmamakla birlikte, insanlara kıyasla aktivitelerinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Kaneko ve ark., 2008). Vitamin K'ya bağımlı pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'nin yarılanma ömürleri sırasıyla 41, 6.2, 13.9 ve 16.5 saat olduğu ve faktör VII'nin en kısa sürede yarılandığı belirtilmektedir (Mount, 1988; Turgut, 2000). Varfarin toksikasyonunda faktör VII aktivitesinin hızlı bir şekilde kaybolması, koagülasyon panelindeki parametrelerden PT'nin uzaması nedeni ile iç ve dış kanamalar şekillenmektedir (Turgut, 2000; Petterino ve ark., 2004). Olgunun kliniğimize getirildiği gün pıhtılaşma faktörlerinde belirlenen değerlerin tedavinin 3. gününde yaklaşık olarak %3-7 oranında arttığı, özellikle de faktör VII'deki artışın tedavinin 3. gününde daha belirgin olduğu görüldü.

Varfarin toksikasyonlarında ekstrinsik yoldaki defektleri belirlemek için PT ve intrinsik yoldaki defektlerin değerlendirilmesinde APTT birlikte kullanılmaktadır (Kerr, 1986; Mount, 1988; Smith ve

ark., 2005; Park ve ark., 2011). Ayrıca klinik görünümün, hastalığın seyri ve tedavinin değerlendirilmesi açısından önemli olduğu çeşitli araştırmacıların bildirimlerinden (Sheafor ve Couto, 1999a; Cope, 2004) ve sunulan olgudan anlaşılmaktadır.

Anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar analizlerine göre varfarin toksikasyonu teşhisi konulan olguda tedavinin 1. gününden itibaren klinik iyileşmenin görülmesi uygulanan vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir. Varfarine maruz kalıdıktan sonra 96. saatten 1 haftaya kadar olan sürede PT ve APTT'de uzamaların olduğu bildirilmektedir (Green ve ark., 1978; Neff-Davis ve ark., 1981; Kerr, 1986). Ayrıca toksikasyondan sonra vitamin K<sub>1</sub> uygulamasının 24. ve 72. saatlerinde pıhtılaşma sürelerinin düzelmeye başladığı belirtilmektedir (Neff-Davis ve ark., 1981; Petterino ve ark., 2004; Park ve ark., 2011). Sunulan olguda 1. günde pıhtılaşma sürelerinde şiddetli uzamaların olmasına rağmen 3. günde bu uzamaların ölçülebilir düzeylere döndüğü gözlenmiştir. Olgunun klinik iyileşmesinin yavaş olmasının ve pıhtılaşma sürelerinin de uzun seyretmesinin bir nedeninin, zehire maruz kalıdıktan sonra geçen sürenin uzun olmasına (1 hafta) ve iç kanamaların

oluşma ihtimaline bağlı olduğu söylenebilir. Ayrıca, alınan zehir miktarının yüksek olduğunu da tahmin etmek mümkündür. Klinik semptomların ortaya çıkışının, alınan zehir miktarı ve üzerinden geçen süre ile paralellik gösterdiği bildirilmektedir (Sheafor ve Couto, 1999a; Cope, 2004). Sunulan olguda varfarini aldıktan birkaç gün sonra hayvanda şiddetli burun kanamasının başlaması, solunum güçlüğü, taşikardi, taşipnö, konjunktivalarda hiperemi, dış eti ve yanak mukozalarında peteşiyal ve ekimotik kanamaların oluşması toksik dozda zehrin alındığını göstermektedir.

Varfarin toksikasyonu olgularında anemi, nötrofili, trombositopeni ve hiperfibrinojenemi olabileceği (Kerr, 1986; McInnes, 1993; Sheafor ve Couto, 1999b) ve bu olgularda lenfositopeni, nötrofili ve monositozun bulunduğu bir stres lökogramının gelişebileceğini bildirilmektedir (Petterino ve ark., 2004). Tablo 2'den anlaşılacağı üzere bu olguda 1. günde WBC'nin nötrofili yönünde seyretmesi ve tedavinin 3. gününde nötrofil sayısının normale dönmesi, bunun yanında 1. günde FIB düzeyinin yüksek seyretmesi ve tedavinin 3. gününde önemli oranda azalma görülmesi olgudaki bulguların bildirimlerle (Kerr, 1986; McInnes, 1993; Sheafor ve Couto, 1999b; Petterino ve ark., 2004) uyum içerisinde olduğunu göstermektedir. 1. günde olguda görülen mukozal kanamaların anemiye neden olmadığı ve vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin etkinliğine rağmen hafif kanamanın devam etmesi nedeniyle 3. günde 1. güne kıyasla eritrosit sayısında hafif bir düşme görülmekle birlikte bu düşmenin referans değerler arasında olduğu anlaşılmıştır. Olguda şiddetli anemi oluşmaması nedeniyle kemik iliğinde yanıt oluşmadığı için MCV ve RDW değerlerinde de değişiklik gözlenmemiştir. Varfarin toksikasyonunda çeşitli düzeylerde trombositopeni gelişebileceği bildirilmektedir (McInnes, 1993; Lewis ve ark., 1997). Bu olguda da 1. gün görülen şiddetli trombositopeninin vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin 3. gününde orta şiddette gerilediği gözlenmiştir. Şiddetli trombositopeni gelişen olgularda mukozal yüzeyler-

de peteşiyal ve ekimotik kanama odaklarının ve beraberinde burun kanamasının gelişebileceği bildirilmiştir (Mount, 1988; Sheafor ve Couto, 1999a; Callan, 2005). Bu bildirimlerle uyumlu olarak olgunun kliniğe getirildiği 1. günde şiddetli burun kanaması, dış eti ve yanak mukozalarında peteşiyal ve ekimotik kanamalar belirlenmiştir.

Kaynaklarda (Kerr, 1986; Mount, 1988; Sheafor ve Couto, 1999a; Murphy, 2002) şiddetli anemi ya da şiddetli trombositopeni gelişen olgularda 20 ml/kg dozda tam kan transfüzyonu ya da 9 ml/kg dozda taze ve donmuş plazma transfüzyonlarının yapılmasının gerektiği belirtilmektedir. Sunulan olguda tedavinin 3. gününde hafif düzeyde burun kanamasının olduğu, dış eti ve yanak mukozalarındaki peteşiyal ve ekimotik kanamalarda azalma görülmesine rağmen klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirildiğinde vitamin K<sub>1</sub> tedavisine ilave olarak total kan transfüzyonu yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüş ve 350 ml tam kan transfüzyonu yapılmıştır. Kan transfüzyonundan sonra belirgin iyileşme gözlenen hastada tedavinin yedinci gününde kanamanın olmadığı ve klinik iyileşmenin belirgin olduğu görülmüştür. İki hafta sonra kontrole çağırılan köpeğin muayenesinde klinik bulguların ve fiziksel aktivitenin tamamen normal olduğu tespit edilmiştir. Varfarin toksikasyonlarında vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin 2.5 mg/kg dozda SC uygulama ile başlanıp ağız yolu ile 1-2 hafta süre ile uygulanmasının yeterli olduğu vurgulanmaktadır (Bahri, 2005; Plumb, 2005). Bu olguda şiddetli trombositopeni gelişmesine karşılık şiddetli anemi oluşmaması, daha önceki bildirimlerle (Lewis ve ark., 1997; Petterino ve ark., 2004) uyumlu olarak PLT ile HCT arasında bir korelasyonun olmayabileceğini göstermektedir.

Petterino ve ark. (2004), varfarin toksikasyonunda karaciğer enzim aktivitelerinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Tablo 3 incelendiğinde tedavinin 1. gününde AST ve ALT düzeyleri normal değerlerde iken 3. günde referans aralığının hafif üstünde olduğu görülmektedir. ALP düzeylerinde ise hem 1. gün hem de 3. günde

referans değerlerden yüksek olduğu dikkati çekicidir. Bu bulgular varfarin toksikasyonunda karaciğer hasarının olabileceğini bildiren literatürlerle (Valchev ve ark., 2008; Park ve ark., 2011) uyum içerisinde. Vücuttaki vitamin K düzeyinin düşmesi, kalsiyumun idrarla fazla atılmasına neden olduğundan serum kalsiyum düzeyinin azalabileceği ifade edilmektedir (Suttie, 1990; Binkley ve Suttie, 1995). Bu olguda Ca<sup>++</sup> düzeylerinin 1. ve 3. günlerde normalin altında olması, ancak 3. günde vitamin K<sub>1</sub> tedavisinin etkinliğinin bir belirtisi olarak artan bir oranla referans değerlere yaklaşması araştırmacıların bildirimleriyle (Knapen ve ark., 1989; Pastoureau ve ark., 1993; Binkley ve Suttie, 1995) uyumlu olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, sunulan olguda varfarin toksikasyonu oluşan köpekte şiddetli burun kanaması, mukozalarda peteşiyal ve ekimotik kanamaların olabileceği ve bu bulguların şiddetli trombositopeni, PT, PTT ve APTT sürelerinde uzama ve faktör II, VII, IX ve X düzeylerinde azalmalar ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bu olguların tedavisinde vitamin K<sub>1</sub> uygulamasına ilave olarak tam kan transfüzyonunun iyileşme de önemli katkılarının olduğu belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Bahri LE., 2005. Vitamin K. Comp. Cont. Ed. Pract. Vet., 27, 43-46.
- Binkley NC., Suttie JW., 1995. Vitamin K nutrition and osteoporosis. J. Nutr., 125, 1812-1821.
- Callan MB., 2005. Petechiae and ecchymoses. In "Text Book of Veterinary Internal Medicine", Eds., Ettinger SJ., Feldman EC., 6<sup>th</sup> edit., Saunders, Elsevier, USA.
- Choppin A., Irwin I., Lach L., McDonald MG., Rettie AE., Shao L., Becker C., Palme MP., Paliard X., Bowersox S., Dennis DM., Druzgala P., 2009. Effect of tecarfarin, a novel vitamin K epoxide reductase inhibitor, on coagulation in beagle dogs. Brit. J. Pharmacol., 158, 1536-1547.
- Cope RB., 2004. Small animal anticoagulant rodenticide poisoning. Aust. Vet. Pract., 34, 50-60.
- Green RA., White F., Osweiler GA., 1978. An evaluation of activated coagulation time in warfarin-intoxicated dogs. Vet. Clin. Pathol., 7, 9-11.
- Kaneko JJ., Harvey JW., Bruss ML., 2008. Clinical Chemistry of Domestic Animals, 6<sup>th</sup> edit., Academic Press., Burlington.
- Kerr MG., 1986. Treatment of warfarin poisoning. Vet. Rec., 119, 435.
- Knapen MHJ., Hamulyak K., Vermeer C., 1989. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. Ann. Intern. Med., 111, 1001-1005.
- Lewis DC., Bruyette DS., Kellerman DL., Smith SA., 1997. Thrombocytopenia in dogs with anticoagulant rodenticide-induced hemorrhage: eight cases (1990-1995). J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 33, 417-422.
- McInnes C., 1993. Anticoagulant rodenticide toxicity in a dog. Aust. Vet. Pract., 23, 160-162.
- Meyer DJ., Harvey JW., 1998. Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis, 2<sup>nd</sup> edit., WB Saunders, Philadelphia.
- Mount ME., 1988. Diagnosis and therapy of anticoagulant rodenticide intoxication. Vet. Clin. Small. Anim. Pract., 18, 115-130.
- Murphy MJ., 2002. Rodenticides. Vet. Clin. Small. Anim. Pract., 32, 469-484.
- Neff-Davis CA., Davis LE., Gillette EL., 1981. Warfarin in the dog: pharmacokinetics as related to clinical response. J. Vet. Pharmacol. Therap., 42, 135-140.
- Park C., Lim CY., Kim JH., Jang JI., Park HM., 2011. Successful therapy of coumatetralyl rodenticide induced pericardial effusion with pericardiocentesis in a dog. Can. Vet. J., 52, 165-168.
- Pastoureau P., Vergnaud P., Meunier PJ., Delmas PD., 1993. Osteopenia and bone-remodeling abnormalities in warfarin-treated lambs. J. Bone. Miner. Res., 12, 1417-1426.
- Petterino C., Paola B., Tristo G., 2004. Clinical and pathological features of anticoagulant rodenticide intoxications in dogs. Vet. Hum. Toxicol., 46, 70-75.



- Plumb DC., 2005. Phytonadione (vitamin K<sub>1</sub>). In "Veterinary Drug Handbook", Ed., Plumb DC., Ames., IA: Blackwell Publishing Professional.
- Sheafor SE., Couto CG., 1999a. Clinical approach to a dog with anticoagulant rodenticide poisoning. *Vet. Med.*, 94, 466-470.
- Sheafor SE., Couto CG., 1999 b. Anticoagulant rodenticide toxicity in 21 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 35, 38-46.
- Silverstein DC., Hopper K., 2009. *Small Animal Critical Care Medicine*, Saunders Elsevier.
- Smith JW., Day TK., Mackin A., 2005. Diagnosing bleeding disorders. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 27, 828-843.
- Suttie JW., 1990. Warfarin and vitamin K. *Clin. Cardiol.*, 13 suppl, 16-18.
- Turgut K., 2000. *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis*. 2. Baskı., Bahçivanlar., Konya.
- Valchev I., Binev R., Yordanova V., Nikolov Y., 2008. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals-a review. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 32, 237-243.