

Varfarin Doz Aşımına Bağlı Kanamalarda Hızlı ve Etkin Bir Tedavi Yöntemi: Plazma Kompleks Konsantresi

● Serhat Örün¹, ● Hüseyin Şahin¹, ● Mustafa Numan Erdem¹, ● Sercan Bıçakçı¹, ● Batuhan İlbey Başol¹, ● Elif Yeniay¹, ● Mehmet Demir¹

¹Namık Kemal University, Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, Süleymanpaşa / Tekirdağ, Turkey

Abstract

A 81 years old female presented with weakness, anorexia and black colored defecating. She uses warfarin for 5 years because of prosthetic heart valve. On clinical examination she had hypotension and melena. Blood tests revealed Hemoglobin: 5,14 g/dl and INR:12,08. Vitamin K, Prothrombin complex concentrate and Proton pump inhibitor was given as treatment in emergency service. The patient hospitalised in intensive care unit for further examination and treatment. Next day blood tests revealed Hemoglobin: 8,84 g/dl and INR:3,83. The patient with no active bleeding focus on gastroscopy and with no decrease in hemoglobin tests discharged from hospital on 2nd day of hospitalization. Low-molecular-weight heparin treatment started.

Warfarin is a drug that still needed for treatment of atrial fibrillation, mechanical heart valves, protein c-s deficiency and antiphospholipid antibody disease. Common pathology of these diseases is predisposition to embolism and thrombus formation. In the emergency services, we need to make decisions according to the patient while treating patients who have warfarin overdose bleeding. On the one hand to stop the bleeding to ensure the patient's hemodynamics, on the other hand, the risk of thromboembolism caused by the use of warfarin should not be ignored. Therefore, it is necessary to reduce the current INR level to the targeted INR level as quickly and safely as possible. In conclusion, we suggest that a timely and protocol-based approach to treat coagulopathy in patients with trauma and drug-induced coagulopathy may improve patients' prognosis.

Key words: acute bleeding, emergency service, warfarin overdose

Özet

81 yaşında kadın hasta halsizlik, iştahsızlık, siyah renkte dışkılama şikayeti ile acil servise başvurdu. Protez kalp kapağı nedeniyle 5 yıldır varfarin kullandığı öğrenildi. Hipotansif olan hastanın rektal tuşesinde melena vardı. Hastanın kan tetkiklerinde Hgb: 5.14g/dl, INR: 12.08 tespit edildi. Hastaya acil serviste tedavi olarak K vitamini, plazma kompleks konsantresi, ve proton pompa inhibitörü uygulandı. İleri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakıma yatırılan hastanın ertesi günkü kan tetkiklerinde Hgb: 8.84g/dl, INR: 3,83 tespit edildi. Gastroskopisinde aktif kanama odağı tespit edilmeyen ve hemoglobin değerinde düşme olmayan hasta hastaneye yatışının 2. gününde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlanarak taburcu edildi. Varfarin; atrial fibrilasyon, mekanik kalp kapağı kullanımı, protein C-S eksikliği ve antifosfolipid antibody hastalığı gibi durumlarda halen kullanımına ihtiyaç duyulan bir ilaçtır. Endike olduğu durumların ortak patolojisi trombüs oluşumuna ve embolilere aşırı yatkınlıktır.

Acil servislere varfarin doz aşımına bağlı kanaması olan hastalara müdahale ederken hastaya ve ihtiyaçlarına göre karar vermek gerekir. Bir taraftan hastanın hemodinamisini sağlamak için kanamayı durdurmak diğer taraftan da varfarin kullanımına neden olan alta yatan nedene bağlı tromboemboli riskini göz ardı etmemek gerekir. Bu nedenle mevcut INR seviyesini hedeflenen INR seviyesine mümkün olan en hızlı ve en güvenli şekilde indirmek gerekmektedir. Sonuç olarak travma ve ilaca bağlı koagülopatili hastalarda bu durumu düzeltmek için zamanında ve protokollü yaklaşımın hastaların prognozlarını iyileştirebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: acil servis, akut kanama, varfarin dozaşımı

Giriş

Varfarin, yaygın şekilde kullanılan bir antikoagülandır. K vitaminine bağlı faktörleri inhibe ederek etkiyen varfarinin güvenlik aralığı oldukça dardır. Uygun doz takibi için uluslararası normalize oran (INR) kullanılır ve doz aşımına bağlı en sık karşılaşılan komplikasyonu kanamadır. Varfarin doz aşımına bağlı kanamalar erken ve doğru müdahale edilmediğinde ise hayatı tehdit edici olabilir.

Acil servislere varfarin doz aşımına bağlı INR yüksekliği olan hastalarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Acil hekimi varfarin kullanan hastada mevcut INR seviyesini ihtiyaç duyulan seviyeye hangi tedavi yöntemleri ile indirebileceğini ve kanaması olan kritik hasta yönetimini bilmelidir. Bu olguyu sunmaktaki amacımız varfarin doz aşımına bağlı kanaması olan bir hastanın yönetiminden edindiğimiz tecrübeyi paylaşarak varfarin intoksikasyonlarıyla ilgili güncel literatür eşliğinde farkındalık oluşturmaktır.

Corresponding Author: Serhat Örün **e-mail:** serhatorun@gmail.com

Received: 25.10.2019 • **Accepted:** 24.03.2020

Cite this article as: Orun S, Sahin H, Erdem MN, Bicakci S, Basol BI, Yeniay E, Demir M. Varfarin doz aşımına bağlı kanamalarda hızlı ve etkin bir tedavi yöntemi: plazma kompleks konsantresi. Eurasian J Tox. 2020;2(2):47-49

Olgu Sunumu

81 yaşında kadın hasta halsizlik, iştahsızlık, siyah renkte dışkılama şikâyeti ile acil servise başvurdu. Anamnezinde şikayetlerinin 3 gündür devam ettiği, uygunsuz antibiyotik ve ağrı kesici kullandığı, protez kalp kapağı nedeniyle 5 yıldır varfarin kullandığı öğrenildi. Vital bulgularında tansiyon arteriyel:60/40mmHg, nabız:102 atım/dk idi. Fizik muayenede cilt soluktu, akciğerlerde dinlemekle ronküsler mevcuttu, rektal tuşesinde melena tespit edilen hastanın genel durumu ortaydı. Hastanın kan tetkiklerinde Hgb: 5.14g/dl, Hct: %17.4, platelet: 551000 μ L, Ptz: 123.8sn, Aptt: 100.4sn, INR: 12.08 tespit edildi. Varfarin alımı durdurulan hastaya tedavi olarak K vitamini 1 mg iv infüzyon, plazma kompleks konsantresi (PCC) 40mg iv infüzyon ve proton pompa inhibitörü (PPI) 80mg iv puşe uygulandı. Bir saat sonra kontrol amaçlı alınan kan tetkiklerinde Ptz: 21.5sn, Aptt: 36.5sn, INR: 1.89 ölçüldü. İleri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakıma alınan hastaya 3 ünite eritrosit infüzyonu ile birlikte 10mg/saat PPI infüzyonu başlandı. Ertesi günkü kan tetkiklerinde Hgb: 8.84g/dl, INR: 3,83 tespit edildi. Gastroskopi uygulanan hastada aktif kanama odağı tespit edilmedi, takibinde Hgb: 9.5g/dl Hct: %31.2 olan hastanın hemoglobin değerlerinde düşüş olmadı. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlanan hasta hastaneye yatışının 2. gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Varfarin; atrial fibrilasyon, mekanik kalp kapağı kullanımı, protein C-S eksikliği ve antifosfolipid antibody hastalığı gibi durumlarda halen kullanımına ihtiyaç duyulan bir ilaçtır. Endike olduğu durumların ortak patolojisi trombüs oluşumuna ve embolilere aşırı yatkınlıktır.

Acil servislerde varfarin doz aşımına bağlı kanaması olan hastalara müdahale ederken hastaya ve ihtiyaçlarına

göre karar vermek gerekir. (Tablo 1) Bir taraftan hastanın hemodinamisini sağlamak için kanamayı durdurmak diğer taraftan da varfarin kullanımına neden olan altta yatan nedene bağlı tromboemboli riskini göz ardı etmemek gerekir. Bu nedenle mevcut INR seviyesini hedeflenen INR seviyesine mümkün olan en hızlı ve en güvenli şekilde indirmek gerekmektedir.

Varfarin doz aşımına bağlı INR yüksekliğinin tedavisinde dikkat edilmesi gereken bir durum da rebound INR yükselmesidir. Kan dolaşımındaki varfarinin yarılanma ömrü 44 saate kadar uzayabilmektedir, K vitamininin yarılanma ömrü ise varfarinin yarılanma ömründen kısadır². Özellikle INR değeri 7'nin üzerinde olan asemptomatik veya orta dereceli kanaması olan hastalarda 18- 24 saat sonra K vitaminin tekrar dozları gerekebilir⁴. Bizim sunduğumuz vakada K vitamininin ek dozlarının yapılmasının rebound INR yükselmesini önleyebileceğini düşünmekteyiz.

K vitamini, taze donmuş plazma (TDP), PCC ve rekombinant faktör VIIa koagülopatiyi düzeltmek için kullanılabilir tedavi seçeneklerindedir. Travma ve ilaca bağlı koagülopatili hastaların müdahalelerinde ise koagülopatiyi düzeltmek için zamanında ve protokollü yaklaşım hastaların prognozlarını iyileştirebilir¹. Biz de PCC'nin aktif kanaması olmayan fakat varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği olan ve acil cerrahi veya girişimsel işlem gereken hastalarda zaman kazandırabileceğini düşünmekteyiz.

Varfarin kullanan hastalarda kanama riski, INR değerinin yüksekliği ile birlikte artmaktadır. Çeşitli ilaçlar, vitaminler, gıdalar ve bitkisel ürünler varfarin ile etkileşime girerek ilaç dozuna etki edebilir veya kanama riskini artırabilir. Bu nedenle varfarin kullanan hastalar iyi bilgilendirilmeli gerekirse sıkı INR kontrolüne tabi tutulmalıdır. Acil servislerde de varfarin etkisini uzatan ilaç kullanımına sekonder INR yüksekliği ve kanamaya sıkça rastlanmaktadır. Acil servis hekimlerinin varfarin kullanan hastalarda ilaç seçimine dikkat etmesi gerekli hallerde olası kanama riski ve varfarin doz ayarı için hastayı bilgilendirmesi gerekmektedir. Bizim

Tablo 1: Varfarin toksisitesine bağlı acil tedavi yaklaşımı

INR	Kanama durumu	Varfarin kullanım önerisi	Ek tedavi önerisi
<5	yok	Sıradaki 1 dozu atla	yok
5-9	yok	Sıradaki 1-2 dozu atla	K vitamini 1-2.5 mg p.o
9<	yok	İlacı kes	K vitamini 1-2.5 mg p.o
Seviye belirtilmek-sizin	var	İlacı kes	K vitamini 10 mg iv yavaş infüzyon + TDP 10-15 mg/kg ya da PCC

TDP: Taze donmuş plazma

PCC: Plazma kompleks konsantresi

sunduğumuz vakada da hastanın düzensiz sıklıkta non-steroid antiinflatuar (NSAI) ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. NSAI'ler gastrointestinal sistem kanamasını bu sistem içerisinde oluşturduğu ülser lezyondan yapabileceği gibi INR seviyesini artırarak da kanamaya neden olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak acil serviste varfarin kullanımına bağlı INR yüksekliğinin tromboembolik hadiselerin de riski göz önüne alınarak tedavisi gerekmektedir. Bu tedavi sırasında rebound INR yüksekliğinin unutulmaması gerekmektedir. Varfarin kullanan hastalarda ilaç önerirken doz etkileşimleri hatırlanmalı ve hastaya mutlaka güncel protokoller ile yaklaşımda bulunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Peralta R, Thania H, Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Sep 30. doi: 10.1097/MCC.0000000000000676
2. Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Intentional warfarin overdose. *Ther Drug Monit* 2003;25:715–22.
3. Berling I, Mostafa A, Grice JE, Roberts MS, Isbister GK. Warfarin poisoning with delayed rebound toxicity. *J Emerg Med*. 2017 Feb;52(2):194-196. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.05.068
4. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over warfarinization. *Br J Haematol* 2000;109:537–9.