

Klopidogrel ve Varfarinin Birlikte Kullanımında Klopidogrelle Bağlı Mukokutanöz Kanama: Olgu Sunumu

Mucocutaneous Bleeding Due to Clopidogrel in Use of Combination of Coumadin and Clopidogrel: A case report

Ali Ramazan Benli¹, Ufuk Turan Kürşat Korkmaz², Ekrem Karakaya³, Mustafa Köroğlu⁴, Habibullah Aktaş⁵, Didem Adahan¹

¹Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük

²Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

³Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

⁴Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

⁵Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye



Özet

Aile Hekimleri birinci basamakta sıklıkla dermatolojik lezyonlarla karşılaşmaktadırlar. Ayırıcı tanıda alerjik ve enfeksiyon gibi sık karşılaşılan durumların yanında koagülasyon defektleri de düşünülmelidir. Bu olguda aile hekimi polikliniğine döküntüler ile başvuran 67 yaşındaki erkek hastada ilaca bağlı gelişen cilt altı kanama konu edinilmiştir. Varfarin ve klopidogrelin birlikte kullanımı eşliğinde normal değerlerde INR tespit edilmesi üzerine döküntülerin klopidogrelle bağlı olabileceği değerlendirilmiş olup klopidogrelin kesilmesi ile lezyonların kaybolduğu gözlenmiştir. Antikoagülan ve antiagreganların birlikte kullanımının son yıllarda artması ile ilaca bağlı komplikasyonlarda artmıştır. Aile hekimleri, takip ettikleri hastaların kullandıkları ilaçların yan etkileri ve komplikasyonları konusunda dikkatli olmalıdırlar. Ayrıca dermatolojik lezyonları değerlendirirken sık görülen alerji ve enfeksiyonların yanında kanama diatezlerini de göz ardı etmemelidirler.

Anahtar Kelimeler: Mukokutanöz kanama, Varfarin, Klopidogrel, Aile Hekimliği

Abstract

Family doctors often encounter patients with dermatological lesions. With respect to differential diagnosis, allergy, infection and hemorrhage-coagulation defects are situations to consider. In this report patient, 67 yrs/male, applied to polyclinic with dermatological lesions in thigh. In detailed anamnesis it is seen that patient was taking warfarin medication as anticoagulant and clopidogrel medication as antiagregant because of aort and mitrale valves replacement. After consultations from dermatology, hematology and internal medicine it is accepted that lesions in thigh was due to hemorrhage of using clopidogrel and after ending clopidogrel medication, these lesions completely recovered. In recent years, due to different reasons anticoagulant and antiagregant medication treatment increased and new medical preparations are discovered. Family doctors frequently encounter patients who take these medications. We represent this case report to take attention to close following of patients regarding dermatological lesions and other hemorrhage complications and to remind that detailed anamnesis is very important in terms of diagnosis.

Keywords: Mucocutaneous bleeding, Warfarin, Clopidogrel, Family Practice

GİRİŞ

Tromboemboli (TE) günümüzde önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. TE açısından riskli hastalarda profilaksi amacı ile antitrombotik ilaçlar kullanılmaktadır (1). Antitrombotik ilaçlar, pıhtılaşma mekanizmalarını inhibe eden antikoagülanlar, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eden antiagreganlar ve trombüsü eriten fibrinolitikler olarak üç gruba ayrılmaktadır (2).

TE için yüksek riskli durumlarda bu ilaçların tek başına yeterli koruma sağlamadığı düşünülerek kombine tedavi (KT) seçeneği tercih edilmektedir. KT uygulandığında ise kanama yan etkisinde artış olmaktadır (3). Yan etkiler asemptomatik kanamadan hayatı tehdit edici kanamaya kadar değişen yelpazede görülebilmektedir. Bu durum, hayatı tehdit edici komplikasyonlarla sonuçlanabilir (4). Bu nedenle kullanılan ilaçların klinik sonuçlarını bilmek ve

komplikasyonlara yönelik tedaviye erken başlamak yaşamsal önem taşımaktadır. Bu olguda varfarin ve klopidogrel birlikte kullanımına bağlı ekstremiteler proksimal kısımlarda yaygın döküntü görülmesi üzerine KT'nin yan etkileri tartışıldı.

OLGU

Aile hekimliği polikliniğine 67 yaşındaki erkek hasta, uyluk ön ve uyluk iç bölgelerinde döküntüler ile başvurdu (Şekil 1).



Şekil 1. Mukokutanöz kanamaya bağlı döküntüler

Hastanın altı yıl önce aort anevrizması ve mitral kapak yetmezliği nedeniyle aort ve mitral kapak replasmanı ile koroner by-pass ameliyatı geçirdiği öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde kalpte mekanik kapak sesleri ve cilt lezyonları haricinde bulgu yoktu. Hasta antikoagülan tedavi olarak varfarin 5 mg/gün ve antiagregan tedavi olarak 75 mg/gün klopidogrel kullanmakta idi. Varfarin doz ayarlaması için düzenli olarak takiplerini yaptırmakta ve bir yıldır herhangi bir şikayetinin olmadığı öğrenildi. Son altı aydır international normalization ratio (INR) değerleri istenilen aralıkta (2-3 arası) seyrettiğinden doz değişimi yapılmamış idi. Özgeçmişinde bu ilaçlara bağlı komplikasyon yoktu. Öncelikle kutanöz kanama komplikasyonu ve ayırıcı tanısında ilaç erüpsiyonu düşünülerek hasta acil servise yönlendirildi. Tetkiklerinde INR değeri 2.13 ve trombosit sayısı 186,000/ μ L tespit edildi. Hasta

acil serviste dermatoloji, hematoloji ve kardiyoloji bölümlerince değerlendirildi. Periferik kan yaymasında trombosit morfolojisi ve sayısı normaldi ancak trombositlerde kümeleşme görülmedi ve kanama zamanı uzamış (>15 dk) olarak saptandı. Değerlendirmeler sonucunda KT'ye sekonder mukokutanöz kanama tanısı konularak klopidogrel kesildi. Hayatı tehdit edici kanama olmaması ve antikoagülan kullanımını için mutlak endikasyon varlığı nedeniyle varfarine devam edildi. Hasta periyodik olarak ayaktan takip edildi. Takiplerde onuncu günde peteşilerinin solmaya başladığı, üçüncü haftada ise lezyonların tamamen kaybolduğu gözlemlendi. Bunun üzerine kardiyolog önerisi ile klopidogrel tedavisine tekrar başlandı. Hastanın aylık kontrolünde herhangi bir komplikasyonun olmadığı izlendi.

TARTIŞMA

Uzun yıllardan beri TE riski taşıyan hastalarda profilaksi ve tedavi amacı ile antitrombotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar sık kullanılanlar: asetil salisilik asit (ASA), klopidogrel, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler, varfarin ve yeni nesil antikoagülan şeklinde adlandırılan dabigatran, apiksaban ve rivaroksabandır (5). Bunlardan klopidogrel, trombosit-ADP reseptör antagonistidir. Bu etkisini, GPIIb/IIIa üzerinden antiagregan olarak gösterir. Vasküler endotel yaralanmalarından sonra ortaya çıkan trombosit adezyonunu azaltmaktadır. Oral yolla alımından sonra hızla emilir ve aktif metabolitleri bir saat içinde kan dolaşımında etkin seviyeye ulaşır. Biyoyararlanımı ilaç ve besinlerden etkilenmemekte olup; yaşa ve kiloya göre doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır (6). TE riski taşıyan hastalarda uzun dönem antikoagülyasyonda varfarin hala altın standarttır. Varfarinin etkisi, hastanın kullandığı ek ilaçlar, tükettiği yiyecekler, karaciğer enzim düzeylerinin yanında birçok bilinmeyen nedenle değişebilmektedir. Bunun için hedef INR

değerleri yakalansa bile aralıklı olarak INR düzeyleri ile doz titrasyonu yapılması gerekmektedir. Doz titrasyonu yapılmadığı durumlarda etkisiz varfarin kullanımına bağlı TE veya yüksek doz nedeni ile kanamalar az görülmemektedir (1, 5). Varfarinin etkisine bağlı kanamalarda, INR düzeyinde artma görülmektedir. Kanama olmadan INR düzeyinin yükselmesinde oral düşük doz K vitamini, kanama tespit edilen hastalarda ise intravenöz K vitamini önerilmektedir. Kanamanın şiddetine göre taze donmuş plazma tedaviye eklenmelidir. Gerekli durumlarda eritrosit süspansiyonu verilmelidir (7).

Antiagregan ve antikoagülan ilaçların birlikte kullanılması halinde, bu ilaçlar birbirlerinin etkisini potansiyalize edebilirler. Bunun sonucunda değişik lokalizasyon ve derecelerde kanamalar meydana gelebilir. KT kullanımına bağlı bir komplikasyon geliştiğinde hangi ilacın yan etkisinin olduğu önemlidir (8). Varfarin kullanan hastalarda terapötik aralığın dar olması nedeni ile ilk olarak bu ilacın doz aşımı düşünülür (7). Ancak bu olguda INR değeri normaldi. Yapılan tetkiklerde trombosit fonksiyon bozukluğu saptanması üzerine klopidogrel etkisinin aşırılığı düşünülmüş ve klopidogrel kesilerek hasta izleme alınmıştır. Bu olguda kapak replasmanının varlığı dolayısıyla antitrombotik tedavinin sonlandırılması halinde TE görülme riskinde mutlak bir artışa yol açacağından varfarin tedavisine devam edildi.

Klopidogrel özellikle düşük doz aspirini tolere edemeyen hastalar için iyi bir alternatiftir. ASA kullanıldığı her durumda antiplatelet etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca yan etki profili açısından da güvenilirdir (9).

Son zamanlarda yeni antikoagülan ajanlar (dabigatran, rivaroxaban, ximelagatran, apixaban) kullanıma girmektedir. Bu ilaçların ve bunların antiplatelet etkili ilaçlar ile kombinasyonu sonucu gelişebilecek kanama

komplikasyonları görülebilmektedir (10). Literatürde bu konuda yeterli veri olmadığından ileri çalışmalar yapma gerekliliği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of internal medicine*. 1994;121(9):676-83.
2. Kalyoncu Nİ. Antitrombotik ilaçlar: Antikoagülan ilaçlar, Antitrombotik (Antiplatelet) ilaçlar, Fibrinolitik (Trombolitik) ilaçlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Special Topics*. 2004;2(4):295-317.
3. Ambrose PG, Bhavnani SM, Grosse EJE, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(1):103-10.
4. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutrition reviews*. 1999;57(9):288-96.
5. Sarı C, Keleş T, Durmaz T, Köseoğlu C, Baştuğ S, Ayhan H, et al. Atrial fibrilasyon tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(3):614-22.
6. Arya V, Mahajan P, Saraf A, Mohanty A, Sawhney J, Bhargava M. Association of CYP 2C19, CYP 3A5 and GPII b/III a gene polymorphisms with Aspirin and Clopidogrel Resistance in a cohort of Indian patients with Coronary Artery Disease. *International journal of laboratory hematology*. 2015;37(6):809-18.
7. Baglin T. Management of warfarin (coumarin) overdose. *Blood reviews*. 1998;12(2):91-8.
8. Okutucu S, Evranos B, Aytemir K, Oto A. Üçlü Antitrombotik Tedavi. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 2010;8(3):178-83.
9. Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S. [Antiplatelet effect of clopidogrel]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1992;50(2):372-8.
10. Beyan C. Geleneksel ve Yeni Oral Antikoagülanlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*. 2016;9(4):68-75.