

## Mekanik Kalp Kapaklı Hastalarda Antikoagülan Kullanımı ve Warfarin Direnci

### Anticoagulant Usage for Mechanic Cardiac Valve Replaced Patients and Warfarin Resistance

Ergun Salman<sup>1</sup>, Kemal Eşref Erdoğan<sup>2</sup>, Muhammet Fethi Sağlam<sup>2</sup>, Mete Hidroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

#### Öz

**Amaç:** Mekanik kalp kapağı olan hastalarda Warfarin direnci olanlar tespit edildi ve bu hastalarda uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirildi.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya 2006-2014 yılları arasında INR takipleri yapılan mekanik kalp kapağı takılmış 40 hasta (18 kadın, 22 erkek; ortalama yaş 58,15) dâhil edildi. INR takipleri hedef düzey tutturulana kadar haftada bir kez daha sonra ayda bir yapıldı. Hedef INR olarak aort pozisyonundaki mekanik kapaklar için 2-3, diğer pozisyonlardaki mekanik kapaklar ve yüksek riskli hastalarda 2,5 – 3,5 değerleri uygulandı. Haftada 75 mg altı dozlarda Warfarin kullanan hastalar normal doz grubu, 75 mg ve üstü dozlarda Warfarin kullanan hastalar ise yüksek doz grubu olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların INR takip süreci 1 ay ile 28 yıl arasında değişiyordu (ortalama 10,22 yıl). Normal doz grubu olarak değerlendirilen haftada 75 mg'dan az Warfarin kullanan hasta sayısı 36 idi (%90). Yüksek doz grubu olarak değerlendirilen haftada 75 mg'dan fazla Warfarin kullanan hasta sayısı 4 idi (%10). Yüksek doz grubundaki hastalardan üçünde hedef INR değerleri coumadin doz artımı ile sağlandı, bir hastada ise Warfarin ile birlikte günde 300 mg asetil salisilik asit kullanılarak hedef INR düzeyine ulaşıldı.

**Tartışma:** Antikoagülan ilaç kullanan kişilerde Warfarin direnci sıklığı yaklaşık %5 dir. Warfarin dozunu etkileyen edinsel ve genetik faktörler vardır. Warfarin direnci ile karşılaşıldığında öncelikli olarak ayrıntılı bir şekilde hastanın ilaç alımına uyumu, eşlik eden hastalıklar, Warfarin ile etkileşen diyet ve ilaç alımı sorgulanmalı, bu faktörlerin mevcut olmadığı tespit edildiğinde genetik faktörler akla gelmelidir. Warfarin direnci tespit edilen hastalarda uygulanan tedavi doz artımı, kombine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ya da Warfarinin clopidogrel ve asetil salisilik asit ile kombine edilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Warfarin, Warfarin direnci

#### Abstract

**Objectives:** To evaluate the treatment choices applied to patients with mechanical heart valves who were determined as resistant to Warfarin.

**Materials and Methods:** The study comprised 40 patients (22 male, 18 female; mean age 58.15 years) who had been fitted with mechanical heart valves and were under International Normalized Ratio (INR) monitoring between 2006 and 2014. Until the target level was achieved, INR monitoring was applied once a week and thereafter once a month. The INR target values were applied as 2-3 for mechanical valves in the aorta position and as 2.5-3.5 for mechanical valves in other positions and for high-risk patients. Patients using a weekly dose of <75mg Warfarin were evaluated as the normal dose group and those using  $\geq$  75mg Warfarin were evaluated as the high dose group.

**Results:** The INR monitoring period of the patients ranged from 1 month to 28 years (mean 10.22 years). The normal dose group comprised 36 patients (90%) and the high dose group 4 (10%). In 3 of the high dose group, the target INR values were obtained with an increased dose of Coumadin and in 1 patient, the target INR level was reached with 300mg/day acetyl salicylic acid together with Warfarin.

**Conclusion:** Warfarin resistance in individuals using anti-coagulant medications has been reported at approximately 5%. There are acquired and genetic factors which affect the Warfarin dose. When Warfarin resistance is encountered, firstly the patient must be questioned in detail as to medication compatibility for concomitant diseases and interaction of diet or medications with Warfarin. When it has been determined that these factors are not present, then genetic factors should be considered. Increased treatment dose for patients determined as Warfarin-resistant should be a combination of Warfarin with low molecular weight heparin or combined clopidogrel and acetyl salicylic acid.

**Key Words:** Warfarin, Warfarin resistance

### Yazışma Adresi / Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Kemal Eşref Erdoğan  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi AD  
e-posta: kemal\_esref@hotmail.com.tr  
Geliş tarihi: 04.02.2015  
Kabul tarihi: 20.04.2015

### Giriş

Günümüzde birçok alanda antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Warfarin uzun süreli kullanımda tercih edilen oral yolla sık kullanılan bir antikoagülandır. Dikkat edilmesi gereken en önemli özelliği terapötik aralığının oldukça dar olması ve kişiden kişiye doz-cevap eğrisinin birbirinden farklı olmasıdır. Bu nedenle düşük dozda başlanıp kişideki etkisine göre dozu ayarlanmalıdır. Mekanik kalp kapağı takılan hastalar tromboembolik komplikasyonlardan korunmak için ömür boyu antikoagülan kullanmak zorundadır. Warfarin doz ayarlaması INR (International Normalized Ratio) ölçümü ile yapılır. Hastanın takılan kapak ve risk durumuna göre değişmek üzere INR değerinin 2-3,5 arasında olması istenir. INR ile yapılan Warfarin doz ayarlaması kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Bazı hastalarda çok düşük dozlar yeterli olurken bazı hastalarda ise çok yüksek dozlar gerekebilir. Çok yüksek dozlara rağmen hedef INR değeri tutturulamayan hastalar da olabilmektedir. Hedef INR 'nin sağlanması için haftada 75 mg ( bazı verilere göre 105 mg/ hafta veya 15 mg/ gün) üzerinde Warfarin'e ihtiyaç duyulduğu durumlarda Warfarin direncinden söz edilmektedir. Hastanın vücut ağırlığı, diyet değişimleri, hastalık durumu, kullandığı ilaçlar Warfarin dozajını etkileyen faktörlerdir. Birçok ilaçla etkileşime girmesi nedeniyle Warfarin alan kişiye bir ilaç eklenmesi ya da çıkarılması durumunda daha sık takip gerekmektedir.<sup>1-3</sup>

Warfarin etkisini vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerini ( F 2,7,9,10 ) bloke ederek gösterir. Warfarin antikoagülan etkisini vitamin K epoksit redüktaz ( VKOR ) enzimiyle kompetitif inhibisyon yaparak gerçekleştirir. VKORC1 geninin promotör bölgesinde meydana gelen 1639 G > A polimorfizmi sonucu Warfarin duyarlılığı gelişmekte doz gereksinimi artmaktadır.<sup>4-7</sup> Warfarin karaciğerde metabolize olmaktadır. Warfarinin eliminasyonunda Sitokrom P450C9 ( CYP2C9 ) görev almaktadır.<sup>4</sup> Sitokrom P450C9 farklı allellik varyantlara sahiptir. Kişiler arasında tedavi dozuna ait duyarlılık farkının bir sebebi de bu allellik farklılıktır. Yapılan çalışmalarda CYP2C9\*3 alellik varyantına sahip kişilerde eliminasyonun en yavaş olduğu ve dolayısıyla Warfarin ihtiyacının en az olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada 8 yıllık takip sürecinde mekanik kalp kapaklı hastaların kullandıkları Warfarin dozları incelenmekte, INR takibindeki mekanik kalp kapaklı hastalarda doz klasifikasyonu yapılmakta, Warfarin direnci tesbit edilen hastaların tedavi şekilleri irdelenerek gözden geçirilmektedir.

### Materyal ve Metot

Çalışmaya 2006-2014 yılları arasında INR takipleri yapılan mekanik kalp kapağı takılmış 40 hasta dahil edildi. Hastalara günde tek doz, mümkünse aynı saatte (akşam 20.00-22.00) Warfarin alması önerildi. INR takipleri hedef düzey tutturulana kadar haftada bir, daha sonra ayda bir yapıldı. Hedef INR olarak aort pozisyonundaki mekanik kapaklar için 2-3, diğer pozisyonlardaki mekanik kapaklar ve yüksek riskli hastalarda 2,5-3,5 değerleri uygulandı. Diş eti kanaması, burun kanaması olan ya da adet kanamasında artış olan hastalarda hedef INR 3 ve altına düşürüldü. Haftada 75 mg altı dozlarda Warfarin kullanan hastalar normal doz grubu olarak değerlendirildi. Haftada 75 mg ve üstü dozlarda Warfarin kullanan hastalar ise yüksek doz grubu olarak değerlendirildi.

## Bulgular

40 hastanın 18'i kadın, 22'si erkek idi. En genci 35, en yaşlısı 82 yaşında idi (ortalama yaş 58,15). Hastaların 22'sine mitral kapak replasmanı, 12'sine aort kapak replasmanı, 5'ine aort+mitral kapak replasmanı, 1 hastaya ise aort+mitral+triküspit kapak replasmanı yapılmıştı. Hastaların INR takip süreci 1 ay ile 28 yıl arasında değişiyordu (ortalama 10,22 yıl). Normal doz grubu olarak değerlendirilen haftada 75 mg'dan daha düşük dozlarda Warfarin kullanan hasta sayısı 36 idi (tüm hastaların %90'ı). Bu grupta en düşük dozda Warfarin kullanan haftada 12,5 mg ile 56 yaşında mitral kapak replasmanlı bir kadın hasta idi. En yüksek dozda Warfarin kullanan ise haftada 70 mg ile 43 yaşında mitral kapak replasmanlı bir erkek hasta idi. Ayrıca bu grupta kronik böbrek yetmezlikli haftada 3 gün hemodiyalize giren 2 hasta vardı. Bunlardan biri haftada 40 mg Warfarin kullanan 62 yaşında mitral kapak replasmanlı bir kadın diğeri de haftada 15 mg Warfarin kullanan 49 yaşında aort kapak replasmanlı bir erkekti. Bu grupta en çok kullanılan doz miktarı haftada 35 mg idi (9 hasta, tüm hastaların % 22.5'i). Bu grupta kullanılan dozlar ile kullanan hasta sayıları Tablo 1' de gösterildi.

Yüksek doz grubunda 4 hasta vardı (tüm hastaların %10' u). Bunlar mitral kapak replasmanlı 54 yaşında bir erkek hasta ( kullandığı doz miktarı 75 mg/hafta ), aort kapak replasmanlı 59 yaşında bir erkek hasta ( kullandığı doz miktarı 85 mg/hafta ), aort kapak replasmanlı 50 yaşında bir erkek hasta (kullandığı doz miktarı 95 mg/hafta) idi. Bu hastalarda hedef INR değeri coumadin doz artımı ile sağlandı. Haftada 105 mg Warfarin kullanan aort kapak replasmanlı 38 yaşındaki erkek hastada ise hedef INR değerine Warfarin ile birlikte günde 300 mg asetil salisilik asit kullanılarak ulaşıldı. Warfarin+ASA kullandığı için gastroprotektif tedavide başlandı.

**Tablo 1.** Normal doz grubundaki hastalarda kullanılan dozlar

Kullanılan doz (mg/hafta)	Hasta sayısı
12.5	1
15	3
17.5	1
20	1
22.5	2
25	1
27.5	3
30	2
32.5	2
35	9
37.5	2
40	2
47.5	1
50	2
52	1
60	2
70	1

## Tartışma

Mekanik kapak replasmanları sonrası kapakta tromboz ve tromboembolik olayları önlemek için kullanılan Warfarinin etkinliğini, güvenilir doz aralığını saptamak ve takip edebilmek için INR ölçümleri yapılmaktadır. Hedef INR'ye ulaşmak için kullanılan Warfarin dozunu etkileyen faktörler edinsel ve genetikdir. Edinsel faktörler; vücut ağırlığı, diyet değişimleri, aktif hastalık durumu, kullanılan diğer ilaçlar, eşlik eden karaciğer ve böbrek hastalıkları, enteral beslenme, bozulmuş absorpsiyon ve hızlı eliminasyon gibi enteral sebepler ve K vitamini alımındaki değişikliklerdir.<sup>8-10</sup> K vitamininden zengin besinlerin aşırı tüketimi INR değerini azaltırken K vitamini eksikliği INR değerini artırmaktadır.

Hedef INR' nin sağlanması için haftalık 75mg ( bazı veriler 105 mg/hafta veya 15 mg/gün) üzerinde Warfarine ihtiyaç duyulduğu durumlarda Warfarin direncinden söz edilmektedir. Antikoagulan ilaç kullanan kişiler arasında Warfarin direnci sıklığı yaklaşık % 5'dir. Yukarıda belirtilen edinsel faktörler Warfarin direncinde rol oynamaktadır. Çalışma hastalarımızda karşılaştığımız Warfarin direnci sıklığı %10 idi. Hastalarda eşlik eden karaciğer ve böbrek hastalığı, aktif hastalık, enteral bozukluklar yoktu.

Warfarin direncinin bir başka nedeni de genetik faktörlerdir. Sitokrom CYP2C9 ve VKORC1 sistemlerindeki değişikliklerin Warfarine bağlı doz değişimlerinin % 50-60'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir.<sup>11</sup> Özellikle VKORC1 haplotipleri doz değişimlerinde CYP2C9 polimorfizmlerine göre 3 kat daha fazla rol oynamaktadır. Warfarin direnci olgularında genetik testlerin rolü önemli kabul edilmekle birlikte Warfarin tedavisi alanlarda genetik testlerin yararı klinik çalışmalar ile kanıtlanamamıştır. Kosaki ve arkadaşları VKORC1 polimorfizminin Warfarin cevabı üzerine etkisini araştırmışlar ve 1173C>T heterozigot polimorfizmine sahip bireylerin T/T homozigot bireylere göre daha çok Warfarin ihtiyacı olduğunu saptamışlardır.<sup>12</sup> Nowak-Gottl ve arkadaşları ise yaptıkları çalışma sonucu Warfarin dozunu belirleyen en önemli faktörün yaş olduğunu, CYP2C9 ve VKORC1 (-1639G>A ) genotiplerinin doz değişikliği üzerinde çok az etkisi olduğunu belirtmişlerdir.<sup>13</sup> Marusic ve arkadaşları 80 yaşında bir hastada günlük 20 mg'a kadar çıkarılan Warfarin dozu sonrası INR de artış olmadığını görmüşler, Warfarin direnci olabileceği düşünülerek bakılan VKORC1 gen mutasyonunun 1173C>T-C/C ve -1639G>A-G/G allellerinin mevcut olduğunu görüp Warfarini keserek acenocoumarol başlamışlar ve istenilen INR düzeyleri elde etmişlerdir.<sup>14</sup> Bodin ve arkadaşları da bildirdikleri olguda günlük 45 mg'a kadar çıkarılan Warfarin dozuna rağmen olguda INR nin istenilen düzeye çıkarılamaması nedeni ile bakılan VKORC1 geninin çok nadir görülen T383G mutasyonunu tesbit etmişler, mutasyon tespit edildikten sonra tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam etmişlerdir.<sup>15</sup> Çalışmamızda hedeflenen INR değerleri doz artımı ve kombine ASA tedavisi sağlandığından genetik testlere gerek olmamıştır.

Warfarin direnci ile karşılaşıldığında öncelikli olarak ayrıntılı bir şekilde hastanın ilaç alımına uyumu, eşlik eden hastalıklar, Warfarin ile etkileşen diyet ve ilaç alımı olup olmadığı sorgulanmalı, bu faktörlerin mevcut olmadığı tespit edildiğinde genetik faktörler akla gelmelidir. Genetik faktörler nedeni ile görülen Warfarin direncinde uygulanan tedavi genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ya da Warfarinin clopidogrel ve asetil salisilik asit ile kombine edilmesidir. Biz olgularımızın üçünde yüksek doz Warfarin ile hedef INR dozunu tutturduk. Bir olgumuzda ise Warfarini asetil salisilik asit ile kombine ederek hedef INR düzeyine ulaştık.

Aile hekimliği uygulamalarında, antikoagulan tedavi alan hastaların takibi giderek daha çok önem kazanmaktadır.

## Kaynaklar

1. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119:344-70.
2. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Puller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8-21.
3. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22-38.
4. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of Warfarin :regulatory, scientific and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:45-51.
5. D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: pharmacogenetics. Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood Rev* 2008;22:127-40.
6. Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Müller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 2007;5:1-6.
7. Orsi FA, Annichino Bizzacchi JM, de Paula EV. VKORC1 V66M mutation in African Brazilian patients resistant to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2010;126:206-10.
8. Vaquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-induced Warfarin resistance. *Ann Pharmacother* 2008;42:1118-23.
9. Dickerson RN, Garmon WM, Kuhl DA, Minard G, Brown RO. Vitamin K-independent Warfarin resistance after concurrent administration of Warfarin and continuous enteral nutrition. *Pharmacotherapy* 2008;28:308-13.
10. Carr ME, Klotz J, Bergeron M. Coumadin resistance and the vitamin supplement 'Noni'. *Am J Hematol* 2004;77:103.
11. Demirbağ R. Warfarin kullanan hastalarda genotip tayini istenmeli mi? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010;38:283-4.
12. Kosaki K, Yamagishi C, Sato R. 1173C>T polymorphism in VKORC1 modulates the required Warfarin dose. *Pediatr Cardiol* 2006;27:685-88.
13. Nowak –Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D. In pediatric patients ,age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes *Blood* 2010;116:6101-5.
14. Marusic S, Gojo-Tomic N, Franic M, Bozina N. Therapeutic efficacy of acenocoumarol in a Warfarin-resistant patient with deep venous thrombosis: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1265-6.
15. Bodin L, Horellou MH, Flaujac C. A vitamin K epoxide reductase complex subunit -1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1533-5.