

## Warfarin doz aşımına bağlı oluşan kanamalar

### *Bleedings caused by warfarin overdose*

Aylin Acar, Mustafa Hasbahçeci, Fatih Başak, Tolga Canbak, Müjgan Çalışkan, Orhan Alimoğlu

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ümraniye, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 17.01.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 19.04.2012

#### ÖZET

**Amaç:** Warfarin birçok hastalık tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Düşük değerlerde tromboz, yüksek değerlerde ise kanama riski artmaktadır. Bu yazıda warfarin doz aşımına bağlı kanamalı olguların demografik verileri, yatış süreleri, morbidite ve mortalite oranlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında kanama şikayeti ile başvuran, INR değeri 6 veya üzeri, warfarin kullanım öyküsü olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 23'ü (%64) kadın, 13'ü (%36) erkek olmak üzere toplam 36 hasta vardı. Yaş ortalaması 67,5 yıl (değer aralığı 43-84 yıl) idi. Ortalama ilaç kullanım süresi  $37.2 \pm 49.7$  ay olup, ortanca değer 24 ay idi. Hastaların altısında (%16.7) warfarin kullanımına ilk defa başlanılmış iken, üçünde (%8.3) yeni doz değişikliğine gidilmişti. INR kontrolleri düzenli olarak hastaların 18'inde (%50) gerçekleştirilmişti.

Hematüri ve hematemez / melena en sık görülen başvuru şekli idi. On bir hastaya (%30) eritrosit (ortalama 3,8 ünite) ve taze donmuş plazma transfüzyonu, 19 hastaya (%53) sadece taze donmuş plazma olmak üzere toplam 30 hastaya (%83) taze donmuş plazma transfüzyonu (ortalama 2,53 ünite) yapıldı. Kanamaya bağlı mortalite oranı ise % 5,5 olarak saptandı. Ortalama yatış süresi 3,3 gün (değer aralığı 1-8 gün) olarak gerçekleşti.

**Sonuç:** Warfarin kullanan hastalarda INR monitorizasyon dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Hastalara potansiyel komplikasyonlar ve INR takibinin önemi açısından yeterli bilgiler verilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Warfarin, doz aşımı, komplikasyon, kanama

#### ABSTRACT

**Objectives:** Warfarin is used in prophylaxis and treatment of many diseases. Low doses of warfarin increase risk of thrombosis and high doses increase risk of bleeding. In this study, we evaluated patients having warfarin-related bleedings in aspect of demographic data, duration of hospitalization, morbidity and mortality.

**Materials and methods:** Between dates of January 2010 and December 2010, patients with history of using warfarin and complaint of bleeding, whose international normalized ratio (INR) values 6 or above, were evaluated retrospectively.

**Results:** Twenty-three patients (64%) were female, and thirteen (36%) were male with a total number of 36 patients. The mean age is 67.5 years (range 43-84 year). Mean duration of drug use was  $37.2 \pm 49.7$  months with a median value of 24 months. In six patients (16.7%), warfarin use was initiated for the first time, three (8.3%) were going to change a new dose. INR checks on a regular basis in 18 patients (50%) were achieved.

Hematuria and hematemesis/melena were the most common forms of admission. Eleven patients (30%) had both erythrocyte (mean 3.8 units) and fresh frozen plasma transfusions. Thirty (83%) patients had fresh frozen plasma transfusions (mean 2.53 units), 19 of them had only fresh frozen plasma. Rate of mortality due to bleeding was 5,5%. The average of length of hospital stay was 3.28 days (range 1-8 days).

**Conclusions:** Warfarin users need careful INR monitoring. Patients should be informed about importance of INR monitoring and potential complications.

**Key words:** Warfarin, overdose, complication, hemorrhage

## GİRİŞ

Warfarin birçok hastalık tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Oldukça dar bir terapötik pencereye sahip olmasından dolayı yeterli tedavi edici dozun ayarlanması her hastada mümkün olmamaktadır.<sup>1</sup> Uygulanan tedavinin etkinliğini göstermesi açısından International Normalized Ratio (INR) düzeyi 2-3 arası olacak şekilde doz ayarlamasına gidilmelidir. Düşük değerlerde tromboz, yüksek değerlerde ise kanama riski artmaktadır.<sup>2</sup> Warfarin toksisitesine bağlı oluşan kanamaların büyük bir çoğunluğu, önemli bir probleme sebep olmamakta, fakat majör ve hayatı tehdit edici kanamalara da rastlanabilmektedir. Gastrointestinal sistem, yumuşak doku ve üriner sistem bu tür kanamaların en sık görüldüğü yerlerdir. Tedavide sadece warfarin kullanımının kesilmesi ile büyük oranda warfarin aşırı dozu kontrol altına alınabilmektedir. Fakat riskli ya da aktif kanamalı hastalarda değişik medikal tedaviler gerekebilmektedir.<sup>2</sup>

Bu yazıda warfarin doz aşımına bağlı kanamalı olguların demografik verileri, yatış süreleri, morbidite ve mortalite oranlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise kanama şikayeti ile başvuran, INR değeri 6 ve üzeri, warfarin kullanım öyküsü olan 36 hasta çalışmaya alındı. Hastaların warfarin kullanımı için endikasyonu, ilaç kullanım süresi, hedeflenen INR değeri, düzenli INR kontrol aralığına uyum ve son INR değeri, doz değişikliği yapıp yapılmadığı kaydedildi. Hastalar demografik veri, başvuru şikayeti, komorbid hastalıkları, INR düzeyi, gereken transfüzyon miktarı, morbidite ve mortalite oranları ve yatış süreleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma lokal Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

## BULGULAR

Hastaların 23'ü (%64) kadın, 13'ü (%36) erkekti. Yaş ortalaması 67,5 yıl (değer aralığı 43-84 yıl) idi. On bir hasta (%31) kapak replasmanı, 10 hasta (%28) serebrovasküler olay, 8 hasta (%22) atrial fibrilasyon, 3 hasta (%8) venöz tromboembolizm ve

4 hasta (%11) diğer nedenlerle warfarin kullanmaktaydı. Ortalama ilaç kullanım süresi  $37.2 \pm 49.7$  ay olup, ortanca değer 24 ay idi. Hastaların altısında (%16.7) warfarin kullanımına ilk defa başlanılmış iken, üçünde (%8.3) yeni doz değişikliğine gidilmmişti. Hedeflenen INR değeri, 2.0-3.0 değer aralığında olmak üzere 2.5 idi. INR kontrolleri, ilaç kullanımına ilk defa başlananlar hariç, dört haftada bir düzenli olarak hastaların 18'inde (%50) gerçekleştirilmişti. Kanama nedeniyle hastaneye başvuru öncesi son INR değeri öğrenilebilen 10 hastanın (%27.8) dördünde hedeflenen INR değeri açısından tam bir uyum vardı. INR değeri, hedeflenen değer aralığı alt sınırından düşük olan üç hastanın (ortanca INR değeri 1.47) sadece birine doz artışı yapılmıştı. Hedeflenen değer aralığı üst sınırından yüksek INR değeri olan üç hastada (ortanca INR değeri 3.24) ise herhangi bir doz değişikliğine gidilmemişti.

Hematüri ve hematemez / melena en sık görülen başvuru şekli idi (Tablo 1).

Tüm hastalara parenteral K vitamini yapıldı. On bir hastaya (%30) eritrosit (ortalama 3,4 ünite, değer aralığı 2-5 ünite) ve taze donmuş plazma transfüzyonu, 19 (%53) hastaya sadece taze donmuş plazma olmak üzere toplam 30 hastaya ise taze donmuş plazma transfüzyonu (ortalama 2,63 ünite, değer aralığı 2-7 ünite) yapıldı. Altı hastada (%17) ise herhangi bir transfüzyon ihtiyacı olmadı.

**Tablo 1.** Hastaların başvuru semptomları

Başvuru Şekli	Hasta Sayısı *
Hematüri	11
Hematemez/melena	11
Ciltte ekimoz	6
Diş eti kanaması	2
Karın ağrısı	2
İntraserebral kanama	2
Diğer	3

\*: Bir hastada birden fazla semptom olmak üzere.

Karın ağrısı ile başvuran hastalardan birinde rektus kılıf hematoma, diğerinde ise jejunal segmentlerde hematoma saptandı. Ciltte ekimoz nedeniyle başvuran bir hastada yapılan boyun ultrasonografisinde eş zamanlı tiroid yerleşimli bir hematoma saptandı. Bir hasta (%2) intraserebral kanama

nedeniyle acil operasyona alındı. İki hastada kanama dışı nedenle kardiyopulmoner arrest, 1 hastada intraserebral kanama ve 1 hastada yaygın organ içi (intraserebral ve akciğer) kanama nedeni ile toplam 4 (%11) hastada mortalite görüldü. Kanamaya bağlı mortalite oranı ise %5,5 olarak saptandı. Ortalama yatış süresi 3,28 gün (değer aralığı 1- 8) gündü.

## TARTIŞMA

Warfarin hem terapötik hem profilaktik amaçlarla oldukça yaygın olarak kullanılan antikoagulan bir ilaçtır. Kullanılan miktarda, plazma warfarin düzeyi ve yan etki arasındaki denge iyi sağlanmalıdır.<sup>3</sup>

Warfarin kullanımı süresince gerek doz eksikliği ve gerekse doz aşımı ile karşılaşmamak için hastaların yakın monitorizasyonu gerekmektedir. INR düzeyi dengeli seyreden hastalarda daha uzun aralıklı INR kontrolleri önerilebilmekle birlikte, 4 haftalık süreler özellikle INR dengesi sağlanana kadar en uygun kontrol aralığı olarak düşünülmektedir.<sup>4</sup> Tedaviye ilk başlanıldığında hedef INR değeri ulaşılan kadar haftada 2-3 kez INR kontrolü yapılması da önerilmektedir.<sup>2,3</sup> Çalışma grubunu oluşturan hastaların warfarin kullanımları ve INR kontrol aralıkları değerlendirildiğinde warfarin kullanımına ilk kez başlanması, doz değişikliğine gidilmesi, planlanan INR kontrol aralıklarına uyumun olmaması ve elde edilen sınırdaki yüksek INR değerlerine yakın takip planlanmamasının warfarin doz aşımı için önemli faktörler olduğu sonucuna varılmaktadır.<sup>3</sup>

Hedeflenen INR değeri her bir hasta ve hastalık için farklılık göstermekle birlikte, orta şiddette bir antikoagülasyon yöntemi için INR değerinin 2.0-3.0 değer aralığında olması en çok kabul gören bir yaklaşımdır.<sup>2,4</sup> Stabilizasyon sonrası tromboemboli profilaksisinde, daha düşük değerler de önerilebilmektedir. Aynı şekilde, antikoagülasyon açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve bu hastalara daha agresif bir antikoagülasyon metodunun uygulanması önemli bir konudur.<sup>2</sup> Bu yüzden, warfarin tedavisi ve profilaksisi öncesi her bir hasta için hedeflenen INR değer aralığı belirlenmeli ve yakın monitorizasyon açısından hastalar uygun kontrol aralıklarında değerlendirilmelidir.

Yaşlılarda warfarin kullanımına bağlı kanama daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni yaş ile komorbid hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, vasküler ve endotel frajilitenin artmasıdır.<sup>5</sup> Ayrıca ileri yaşın ya-

nında kadın cinsiyet, gastrointestinal sistem kanama hikayesi, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, alkolizm ve kronik karaciğer hastalığı diğer risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır.<sup>6</sup> Kadın cinsiyet ve ileri yaş, çalışma grubundaki hastalar için tespit edilen önemli risk faktörleri olarak gözükmemektedir.

Warfarin kullanan hastalarda görülen kanamaların görülme sıklığı ile ilgili çok değişik oranlar bildirilmektedir. Hafif ya da şiddetli kanama görülme oranı %7,6 ile %16,5 arasında bildirilmekle birlikte, şiddetli ya da hayatı tehdit edici kanama oranı 1,3-2,7/100 hasta/yıl'dır. Diğer bir ifade ile warfarin kullanan 100 hastanın ortalama 1,3-2,7'sinde bir yıl boyunca şiddetli ya da hayatı tehdit edici kanama görülebilmektedir.<sup>7</sup> Warfarine doz aşımına bağlı kanama gelişen hastalarda en sık başvuru semptomları hematemez, melena, hematüri, ve yumuşak doku hematomlarıdır. İntakranial kanamalar daha az oranda görülmektedir.<sup>1,3</sup> Çalışmamızdaki başvuru semptom sıklığı, literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Warfarine doz aşımına bağlı kanama saptandığında, öncelikle çeşitli yöntemlerle warfarinin etkileri azaltılmalıdır. İlk yapılması gereken warfarin kullanımının kesilmesidir. Çoğu hastada tek başına warfarin kullanımının kesilmesi bile yeterli olabilmektedir.<sup>8</sup> Kanamanın devam ettiği ya da warfarine bağlı kanamanın daha çok görülme riski olan hastalarda taze donmuş plazma transfüzyonu yapılması en hızlı etki eden bir tedavi şeklidir. Bunun yanında oral ya da parenteral olarak K vitamini verilmesi de INR yüksekliğinin düşürülmesine etki etmektedir. Taze donmuş plazma transfüzyonu ile aşırı hacim yüklemesi yapılma ihtimali olan hastalarda, protrombin kompleks konsantrasyonlarının verilmesi de önemli bir alternatiftir.<sup>9,10</sup> Warfarin doz aşımı ile başvuran hastalarda nasıl bir tedavi uygulanacağı ile ilgili ACCP (American College of Chest Physicians) tarafından bir algoritma düzenlenmiştir.<sup>11</sup> Bu algoritmada hastanın INR seviyesi ile birlikte riski ve klinik durumu dikkate alınarak uygun tedavi seçeneği önerilerinde bulunmaktadır. Bu algoritmaya göre aktif kanamalı hastalara INR değerine bakılmaksızın taze donmuş plazma transfüzyonu ve K vitamini desteği önerilmektedir. Bu tedavi şekli çalışma grubunu oluşturan hastalara uygulanan tedavi ile uyumlu gözükmemektedir.

Sonuç olarak, warfarin kullanan hastalarda, her bir hastanın risk durumuna göre INR hedef değer aralığı belirlenmeli, hedeflenen INR değerine ulaşana kadar yakın INR kontrolleri yapılmalıdır. Hedef değer sonrası hastaların INR kontrollerine uyumu sağlanmalıdır. Olası bir doz aşımı durumunda kanama en önemli morbidite sebebidir. Öncelikle warfarin kullanımının kesilmesi, hastanın risk durumu ve kanamanın varlığına göre K vitamini, taze donmuş plazma transfüzyonu ve protombin kompleks konsantrasyonlarının verilmesi gerekmektedir. Hastalara potansiyel komplikasyonlar ve INR takibinin önemi açısından da yeterli bilgiler verilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Hamby L, Weeks WB, Malikowski C. Complications of warfarin therapy: Causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Eff Clin Prac* 2000;3(4):179-84.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126 (3 Suppl):204S-33S.
3. Anthony CJ, Karim S, Ackroyd-Stolarz S, et al. Intensity of anticoagulation with warfarin and risk of adverse in patients presenting to the emergency department. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):881-7.
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
5. Beyth RJ, Landefeld CS. Anticoagulants in older patients. A safety perspective. *Drugs Aging* 1995;6(1):45-54.
6. Ebell MH. Predicting the risk of bleeding in patients taking warfarin. *Am Fam Physician* 2010;81(6):780-4.
7. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29(2):171-81.
8. Spiess JL. Can I stop the warfarin? A review of the risks and benefits of discontinuing anticoagulation. *J Palliat Med* 2009;12(1):83-7.
9. Moyer TP, O’Kane DJ, Baudhuin LM, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84(12):1079-94.
10. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Critical Care* 2008;12(4):R105.
11. Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):179S-87S.