

Varfarin Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar Nedeniyle Acil Servisten Yoğun Bakıma Yatırılan Olguların Analizi

The Analysis of Cases Admitted to Intensive Care Units from Emergency Department Due to Complications Related to Warfarin Treatment

Murat EROĞLU, Orhan ÇINAR, Erdem ÇEVİK, Levent YAMANEL, Murat DURUSU, Volkan İNAL, Bilgin CÖMERT

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç

Varfarin tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle başvuran olguların pek çoğu acil serviste başarı ile tedavi edilmekte, sadece küçük bir grupta yoğun bakıma yatış gerekli olmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakıma yatışı gereken bu grubun demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Acil servisimize başvuran varfarin tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakıma yatışı gerekli görülen 30 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, kanama bölgesi, komorbid hastalıklar, International Normalized Ratio (INR) düzeyleri, uygulanan tedaviler ve sonuçlar açısından değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 66.9 ± 12 idi; %57'si kadındı. Hastaların %80'i (n=24) 2 ve üstünde komorbid hastalığı mevcuttu. Ortalama INR düzeyi 9.46 olarak saptandı. INR düzeyi 5 hastada (%16.6) 5'in altında, 11 hastada (%36.6) 5-9 arasında, 14 hastada (%46.6) ise INR düzeyi 9-18 arasında saptandı. Kanama bölgesi en sık olarak 13 hastada (%43) gastrointestinal sistemde, 8 hastada (%26) genitouriner sistemde gözlemlendi. Hastaların 25'ine (%83) intravenöz K vitamini, 23'üne (%76) TDP (taze donmuş plazma), 13'üne (%43) eritrosit süspansiyonu tedavisi uygulanmıştı. İki olgunun ölümcül seyrettiği (%6.6) gözlemlendi, bu olguların sırasıyla INR değerleri 7.92 ve 7.15 idi. En sık gastrointestinal ve genitouriner sistem kanamaları görülmektedir. Yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların önemli bir kısmında K vitamini ve TDP kullanımına ihtiyaç duyulmuştur. INR düzeyleri ve mortalite arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, kanamanın yanında ileri yaş, komorbid hastalık ve yüksek INR düzeyleri de yoğun bakıma yatış kararı üzerinde etkili faktörler gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Antikoagülasyon; kanama; varfarin; yoğun bakım.

SUMMARY

Objectives

Most of cases that present to the emergency departments (EDs) due to complications related to warfarin therapy are successfully treated in the ED, except only for a small group for which admission to the intensive care units (ICUs) is required. In our study, we aimed to introduce the demographic and clinical characteristics of this group needed to ICU admission.

Methods

The records of 30 patients who presented to the Gulhane Military Medical Academy ED (Ankara, Turkey) and required admission to ICU due to the complications related to warfarin therapy were retrospectively reviewed. Patients were evaluated according to age, sex, bleeding region, comorbid diseases, INR (International Normalized Ratio) levels, treatments and outcomes.

Results

Average age of patients were 66.9 ± 12 and 57% of the patients were female. Eighty percent of the patients (n=24) had 2 or more comorbid disease. Average INR level have been determined as 9.46. INR levels were under 5 in 11 patients (16.6%), between 5-9 in 15 patients (36.6%) and between 9-18 in 14 patients (46.6%). The most common observed bleeding region was in gastrointestinal system with 13 patients (43%) followed by genitourinary system with 8 patients (26%). Intravenous vitamin K therapy in 25 patients (83%), FFP (fresh frozen plasma) therapy in 23 patients (76%) and erythrocyte suspension therapy in 13 patients (43%) have been provided. Mortality was observed in two patients (6.6%) and these patients' INR levels were 7.92 and 7.15, respectively. The gastrointestinal and genitourinary systems are most frequently seen bleeding sites. Vitamin K and FFP application were required for significant proportion of the patients who are admitted to ICU. No significant relationship between INR levels and mortality has been observed.

Conclusions

As a result, besides bleeding, old age, presence of comorbid disease and high INR levels seems to be important factors in the decision of admission to ICU.

Key words: Anticoagulation; bleeding; warfarin; intensive care.

4. Ulusal Acil Tıp Kongresi'nde sözlü olarak sunulmuştur (8-11 Mayıs 2008, Antalya).
Presented at the 4th National Emergency Medicine Congress (May 8-11, 2008, Antalya, Turkey).

Geliş tarihi (Submitted): 20.01.2011 **Kabul tarihi (Accepted):** 21.03.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Murat Eroğlu. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Acil Tıp Anabilim Dalı, 06010 Ankara, Turkey

e-posta (e-mail): drmeroglu@yahoo.com

Giriş

Varfarin hem terapötik (örn: derin ven trombozu tedavisi, baypas greft devamlılığının sağlanması) hem profilaktik (örn: atriyal fibrilasyonda strokun önlenmesi) amaçlarla birçok endikasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında varfarin çok dar bir terapötik pencereye sahiptir ve esas olarak kanama üzere bir takım yan etkilere sahiptir.^[1] Hem yeterli bir şekilde trombozu baskılayacak hem de kanama komplikasyonlarından uzak duracak dozu reçete etmek için varfarinin kendine has farmakolojisini iyi bilmek gerekir. Varfarinin kompleks bir doz-cevap ilişkisine sahip olması güvenli ve etkili kullanımı zorlaştırır. Birçok endikasyon için varfarin dozu hastanın INR düzeyi 2-3 arasında idame ettirilecek şekilde ayarlanır.^[2-5]

Varfarin tedavisindeki hastaları hayatı tehlikeye sokan kanama komplikasyonlarından dolayı dikkatli bir şekilde takip etmek gerekir. Sistemik kanama olayları beyin, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistemi de içeren herhangi bir doku veya organda ortaya çıkabilir.^[5,6]

Varfarin tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle başvuran olgular acil servislerde değerlendirilerek tedavi edilme-ye çalışılmakta ancak bir kısmında yoğun bakıma yatış gerekli olmaktadır. Literatürde varfarine bağlı komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakımda takip edilen olgularla ilgili sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır.

Çalışmamızda yoğun bakıma yatışı gerekli görülen hastaların demografik ve klinik özelliklerini inceleyerek yatış kararı üzerinde etkili olabilecek faktörleri literatür eşliğinde incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, 2005-2008 yılları arasında yıllık hasta başvuru sayısı 110.000 civarında olan GATA Acil Tıp Anabilim Dalı'na varfarin tedavisine bağlı komplikasyon nedeniyle başvuran ve yoğun bakıma yatışı gerekli görülen hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma verileri Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi kayıtlarından elde edildi. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde varfarin intoksikasyonu nedeniyle takip edildiği anlaşılan olguların dosyaları araştırmacılar tarafından analiz edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, kanama bölgesi, yandaş hastalıklar, INR düzeyleri, uygulanan tedaviler ve sonuçlar açısından değerlendirildi.

Bulgular

2005-2008 yılları arasında yoğun bakımda takip edilen 30 olguya ait kayıtlara ulaşıldı. Bunların %43'ü (n=13) erkek, %57'si (n=17) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 66.9±12 idi ve %73'ü (n=22) 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların %50'sine (n=15) atriyal fibrilasyon, %10'una (n=3) derin ven trombozu, %10'una

(n=3) pulmoner emboli ve %30'una (n=9) kalp kapak hastalığı nedeniyle varfarin tedavisi başlanmıştı. Başvuru şikayetleri olarak hastaların %26'sında (n=8) idrar yaparken kan gelmesi, %36'sında (n=11) makattan kan gelmesi veya gaita renginde koyulaşma, %13'ünde (n=4) ciltte morarma, %10'unda (n=3) burun kanaması, %6.6'sında (n=2) kontrollerde yüksek INR tespit edilmesi ve %6.6'sında (n=2) eklem içine kanama mevcuttu. Hastaların %80'inde (n=24) 2 veya daha fazla sayıda yandaş hastalık mevcuttu. Ortalama INR düzeyi 9.46 olarak ölçüldü. INR düzeyi hastaların %16.6'sında (n=5) 5'in altında, %36.6'sında (n=11) 5-9 arasında, %46.6'sında (n=13) ise 9-18 arasında ölçüldü. Kanama en sık olarak hastaların %43'ünde (n=13) gastrointestinal sistemde, %26'sında (n=8) genitoüriner sistemde gözlemlendi. Hastaların %83'üne (n=25) intravenöz K vitamini, %76'sına (n=23) TDP, %43'üne (n=13) eritrosit süspansiyonu tedavisi uygulandığı gözlemlendi. İki olgunun ölümcül seyrettiği (%6.6) gözlemlendi, bu olguların sırasıyla INR değerleri 7.92 ve 7.15 idi. Ölüm nedeni olarak varfarin kanama komplikasyonları yanında yandaş hastalıkların da katkısının olabileceği düşüldü.

Tartışma

Antikoagülanları kullanmak için verilecek karar tromboembolizm için azalmış risk ve hemoroji için artmış risk arasındaki dengeye dayanır.^[7]

Varfarinin farmakokinetik profili çok karışıktır ve arzu edilen seviye olan 2-3 arasında INR'nin idamesi için sıkı takip gerekir. Bu sınırlar dışındaki değerlere sahip hastalarda ölüm düzeyi daha fazladır. Uzamış INR seviyelerinin arzu edilen sınırlara hızla düşürülmesinin klinik kanama vakalarında azalmayla alakalı olduğunu belirten yeterince çalışmaya ulaşılamamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalar varfarine bağlı koagülopatisi olan ancak kanaması olmayan vakaların takibinde kanama riski açısından yüksek INR'nin belirteç olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir.^[8,9]

INR düzeylerinin kanama ciddiyeti ile ilişkisinin zayıf olduğunu bildiren literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.^[9-11] Denizbaşı ve ark.^[9] hasta sonuçları veya kanamanın ciddiyeti ile INR düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemediklerini ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Levine ve ark.^[10] protrombin zamanı hedeflenen terapötik sınırlarda bile olsa majör kanamanın sıklıkla oluştuğunu ve majör kanama veya kanama oranı ile antikoagülan etki arasında açık bir bağlantı olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bunların aksine Palareti ve ark.^[11] da INR'deki artışla kanama riskinin arttığını iddia ettikleri çalışmalarında 7'den büyük INR değerinde kanama riskinin INR'nin 2-2.9 arasında olduğundan 40 kat ve 3-4.4 arasında olduğundan 20 kat fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda INR düzeyleri ile kanama ciddiyeti arasında bir ilişki tespit edemedik. Ölümcül seyreden 2 hastanın

da INR düzeylerinin 10'un altında olması dikkat çekici bulunmuştur.

Yandaş hastalıklarla varfarin komplikasyonları arasında çeşitli bağlantılar kurulmuş olup çoğunlukla yandaş hastalıkların komplikasyon riskini artırdığı yönündedir. Makris ve ark.^[12] hipertansiyon, geçmişe ait gastrointestinal kanama öyküsü, önceki serebrovasküler olaylar ve antikoagülan tedavinin son zamanlarda başlanmış olmasını kanama açısından yüksek riskle bağlantılı bulmuşlardır. Levine ve ark.^[10] da majör kanamanın iskemik serebrovasküler hastalığı ve venöz tromboembolizmi olan hastalarda özellikle belirgin olduğunu ve en önemli risk faktörlerinin hipertansiyon, ülser, kanser, önceki cerrahi müdahaleler vb olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %80'inde 2 veya daha fazla sayıda yandaş hastalığın bulunması, hasta yaş ortalamasının yüksek olması ve kronik hastalıkların ileri yaşlardaki artmış sıklığına bağlanmıştı. Bu çalışmada yandaş hastalıkların varfarin komplikasyon riskini etkilediği tam olarak değerlendirilememle birlikte sonuçlarımızın literatürle uyumlu olarak yandaş hastalıkların riski artırdığını destekler nitelikte olduğunu düşündürmektedir.

Varfarin komplikasyonları ile yaş arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır.^[12-16] Fihn ve ark.^[13] yaşın, varfarin kullanan hastalarda kanama komplikasyonu için önemli bir belirleyici risk faktörü olmadığını fakat 80 yaş ve üzerinin hariç tutulması gerektiğini ifade etmişlerdir. MacMahan ve ark.^[14] da hastanın yaşını kanamanın bağımsız bir risk faktörü olarak görmediklerini ifade etmişlerdir. Fakat bunların aksine birçok çalışma yaşlı insanların kanama komplikasyonları açısından genç insanlara göre daha fazla risk taşıdığını ifade etmektedir.^[12,15,16] Çalışmamızda yoğun bakıma yatırılan hastaların %73'ü (n=22) 65 yaş ve üzerindedir. Bu durum, literatürde bazı çalışmalarda belirtilen ileri yaşın varfarin komplikasyonlarına daha eğilimli olduğu bilgisi ile uyumlu olmakla birlikte yine de yaşın tek başına bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenemez.

Literatürde varfarin komplikasyonlarının sıklığı açısından cinsiyet farkını bildiren çok fazla yayın yoktur. Ancak, Makris ve ark.^[16] dişi cinsiyeti daha riskli bulmuşlardır. Çalışmamızda da kadın hasta sayısı fazla olmasına rağmen dişi cinsiyetin varfarin komplikasyonu bakımından baskın olduğu düşünülmemelidir.

Varfarine bağlı kanama olayları beyin, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistemi de içeren herhangi bir doku veya organda ortaya çıkabilir. Çalışmamızda kanama olaylarının en sık gastrointestinal sistemde olduğunu gözlemledik. Literatürde birçok çalışmada benzer şekilde en sık kanama bölgesinin gastrointestinal sistem olduğu belirtilmiştir.^[9,14,17,18] Levine ve ark.^[10] ise varfarine bağlı kanama komplikasyonunun en sık intrakraniyal bölgede olduğunu ileri sür-

müşlerdir. Çalışmamızda, intrakraniyal kanamalı olguların başka bir serviste takip edilmesi nedeniyle bu olgularla ilgili orantısız değerlendirme yapılamamıştır.

Rehberlerde varfarine bağlı koagülopatili hastalarda uzamış INR düzeyleri için K vitamini etkili bir tedavi olarak önerilmekte olup kanaması olmayan hastalarda düşük doz oral K vitamininin INR düzeylerini genel terapötik sınırlar içerisine hızlı ve güvenilir bir şekilde getirdiği ifade edilmektedir. Ayrıca majör kanaması olan hastalarda intravenöz K vitamini ve TDP tedavisi önerilmektedir.^[19] Çalışmamızda hastaların rehberlerde belirtilen endikasyonlara göre K vitamini ve beraberinde TDP veya eritrosit süspansiyonu ile tedavi edildiği tespit edilmiştir.

Literatürde farklı tedavi ajanlarını öneren araştırma mevcuttur. Dentali ve ark.^[8] majör veya hayatı tehdit edici kanamalı hastalarda intravenöz K vitamini ve koagülasyon faktörleri verilmesini önermişler ancak en uygun doz ve koagülasyon faktör tipi konusunda kesin bir bildirimde bulunmamışlardır.

Makris ve ark.^[16] varfarine bağlı koagülopati nedeniyle yoğun bakımda takibi yapılan hastalarda taze donmuş plazma ve pıhtılaşma faktör konsantrelerinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında pıhtılaşma faktör konsantrelerini daha etkili bulmuşlardır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup dosya kayıtlarından ulaşılabildiği kadarıyla hasta verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yalnızca yoğun bakımda takip edilen olgular değerlendirilmiş olup, majör varfarin komplikasyonu olmasına rağmen başka servislerde takibi gereken olgular değerlendirme dişi kalmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlı olması, hasta özellikleri, kanama komplikasyonları için predispoze edici faktörler ve daha birçok etken farklılıklar gösterebileceğinden dolayı, elde edilen sonuçlardan genel değerlendirme yapılabilmesi için daha geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Varfarin komplikasyonları nedeniyle yoğun bakıma yatırılan hastalara ileri yaş, yandaş hastalık ve yüksek INR düzeylerinin de yüksek oranda eşlik ettiği gözlenmiştir. Kanama en sık gastrointestinal sistemde ikinci sırada genitoüriner sistemde meydana gelmiştir. Yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların önemli bir kısmında K vitamini ve TDP kullanımına ihtiyaç duyulmuştur.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmiş(lerdir)tir.

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;4:179-84.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest* 2004;126:204-33.
3. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician* 1999;59:635-46.
4. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:2125-28.
5. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding During Warfarin and Aspirin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 1999;159:1322-8.
6. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;324:1865-75.
7. Hylek ME, Singer DE. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Outpatients Taking Warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
8. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006;4:1853-63.
9. Denizbaşı A, Ünlüer EE, Güneysel O, Eroğlu S, Koşargelir M. Complications of warfarin therapy and the correlation of the outcomes with international normalized ratio levels. *Eur J Emerg Med* 2006;13:47-8.
10. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest* 2004;126:287-310.
11. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A ve ark. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
12. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271-80.
13. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH. The Risk for and Severity of Bleeding Complications in Elderly Patients Treated with Warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:970-9.
14. MacMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13:311-6.
15. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
16. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency Oral Anticoagulant Reversal: The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma and Clotting Factor Concentrate on Correction of the Coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.
17. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991;229:351-5.
18. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A Multicomponent Intervention To Prevent Major Bleeding Complications in Older Patients Receiving Warfarin. *Ann Intern Med* 2000;133:687-95.
19. Dentali F, Crowther MA. Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;266-70.