

Yüksek Doz Warfarin Kullanımı Sonucu Gelişen Yaygın Alveoler Hemoraji

Mehmet Selim Nural¹, Ahmet Baydın², Aydın Deniz Karataş², Muzaffer Elmalı¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZET

Yüksek Doz Warfarin Kullanımı Sonucu Gelişen Yaygın Alveoler Hemoraji

Warfarin, günümüzde yaygın olarak kullanılan oral antikoagulanlardan biridir. Kanama warfarinin yan etkilerinden birisi olmasına rağmen, yaygın alveoler hemoraji nadir görülmektedir. Burada sunulan olguda, mitral stenoz ve atrial fibrilasyon nedeniyle, profilaktik olarak kullanılan warfarinin aşırı dozda alınmasına bağlı hızlı bir şekilde yaygın alveoler hemoraji gelişmiştir. Elli üç yaşındaki erkek olgunun, klinik ve radyolojik bulguları aşağıda sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: alveoler hemoraji, warfarin, akciğer grafisi

Geliş tarihi: 03.02.2005

Kabul tarihi: 17.04.2005

ABSTRACT

Diffuse Alveolar Hemorrhage Due to Warfarin Overdose

Warfarin is one of the most common oral anticoagulant used today. Although bleeding is the primary adverse effect of warfarin, diffuse alveolar hemorrhage is a rare condition. Here we report the clinical and imaging findings of a 53 year-old male patient who rapidly developed diffuse alveolar hemorrhage after an overdose of warfarin for mitral stenosis and atrial fibrillation.

Keywords: alveolar hemorrhage, warfarin, chest x-ray

Received: 03.02.2005

Accepted: 17.04.2005

GİRİŞ

Warfarin, arteriyel ve venöz tromboembolik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan oral antikoagülandır. Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, warfarin kullanımı ile birlikte hemoraji riski artmaktadır. Warfarin kullanımına bağlı alveoler hemoraji gelişimi oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Erken tanı konulup tedaviye başlanmadığı durumda, hızlı progresyon göstermekte ve hayatı tehdit etmektedir.

Bu olgu sunusunda, warfarinin yanlış kullanımına bağlı yaygın alveoler hemoraji gelişen bir olgunun klinik, laboratuvar, akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları sunulmuştur.

OLGU

Hemoptizi yakınması ile acil servise başvuran 53 yaşında erkek hastanın, yapılan fizik muayenesinde; kan basıncı 120/80 mm/Hg, nabız 96/dk aritmik, solunum 25/dk, ateş 36.5 C° idi. Solunum sistemi muayenesinde yaygın raller saptandı.

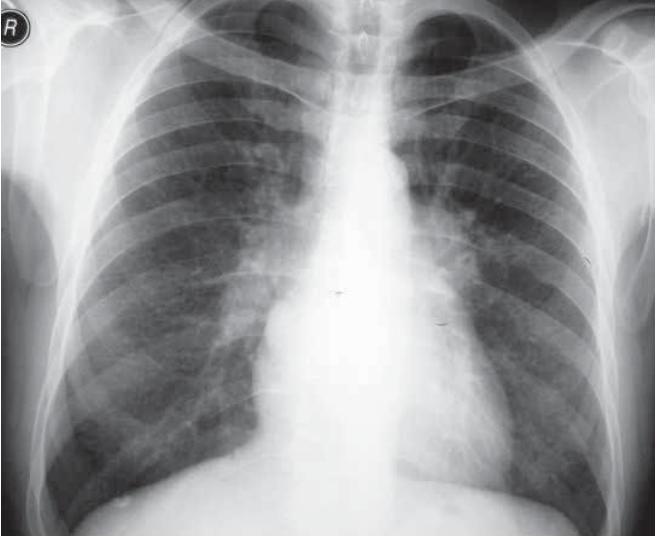
Hastanın öyküsünden, mitral darlığı ve atriyal fibrilasyonu olduğu, periferik emboli ve iskemik serebrovasküler hastalık geçirdiği ve bu nedenlerden dolayı profilaktik olarak oral antikoagülan kullandığı öğrenildi. Dosya bilgilerinden, 10 gün önce nefes darlığı yakınması ile kardiyoloji

polikliniğine başvuran hastaya, mevcut tedavisine devam etmesi önerilerek ilaçlarının yazıldığı tespit edildi. Hastaya kendi kurumundan eşdeğer ilaç olarak Orfarine® tablet verildiği ve hastanın iki farklı warfarin preparatını (Coumadin®, Orfarine®) aynı olduğunu bilmeden kullandığı saptandı.

Hastanın 10 gün önce yapılan laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 14.1mg/dl, hematokrit: %42, lökosit: 9600/mm³, trombosit: 238000/mm³ ve biyokimyasal inceleme sonuçlarının normal sınırlarda olduğu tespit edildi. Ancak "international normalized ratio" (INR) kontrolü yapılmadığı belirlendi. O tarihte yapılan ekokardiografik incelemede; mitral kapak alanı: 2.0cm², transmitral pik gradiyent: 6-7 mmHg ve sol atrium çapı: 50 mm olarak tespit edildi. Akciğer grafisinde ise; her iki akciğerde interstisyel gölge koyuluklarında artma dışında bir bulgu mevcut değildi (Şekil 1).

Başvuru anında acil serviste yapılan laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 9.4 mg/dl, hematokrit: %27, trombosit: 247000/mm³, lökosit: 21800/mm³ idi. Diğer biyokimyasal inceleme sonuçları normal iken, PT, PTT ve INR düzeyinin koagülometre cihazında değerlendirilemeyecek kadar yüksek olduğu tespit edildi. Arter kan gazı incelemesi sonuçları; pH: 7.18, pCO₂: 71.2 mmHg, pO₂: 67.5 mmHg, HCO₃⁻: 21.6 mmol/L idi. Akciğer grafisinde; her iki akciğerde santralden periferik doğru, simetrik, yaygın, alveoler dansite artımları mevcuttu (Şekil 2). BT

Yazışma Adresi: Dr. Muzaffer Elmalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Samsun-Türkiye, Tel: +90 362 4576000, e-posta: muzafe@superonline.com



Şekil 1. 10 gün önce çekilen akciğer grafisi. Her iki akciğerde santral pulmoner vasküler yapılar da dolgunluk ve interstisyel gölge koyuluklarında artma



Şekil 2. Acile başvurduğu zaman çekilen akciğer grafisi. Her iki akciğerde santralden periferik doğru, simetrik, yaygın alveoler dansite artımları

incelemesinde de her iki akciğerde perihiler alanda daha yoğun olarak izlenen birleşme eğiliminde yaygın alveoler infiltrasyon alanları ve yer yer buzlu cam dansiteleri vardı (Şekil 3).

Klinik ve radyolojik bulgularla, warfarin aşırı dozuna bağlı yaygın alveoler hemoraji tanısı konulan hastaya intravenöz olarak 10 mg K₁ vitamini (Phytomenadion) ve 2 ünite taze donmuş plazma verildi. Tedavi sonrasında bakılan INR düzeyi 2.02, PT: 23.4 sn ve PTT: 43.4 sn olarak tespit edildi. Ancak solunumun yüzeyselleşmesi ve takipne gelişmesi nedeniyle genel anestezi altında entübe edilerek solunum cihazına bağlandı. Solunum cihazı; Continuous Mandatory Ventilation (CMV) modunda, dakikadaki solunum sayısı 16, Tidal volümü 8 mL/kg, I:E oranı 1:2 olacak şekilde ayarlandı. Hasta solunum cihazına bağlandıktan sonra istenilen tidal volüme ulaşıldı. Hasta solunum cihazına bağlandıktan sonra arteriyel oksijen saturasyonu %75–80 arasında seyretti. On iki saat sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde; kontrol INR: 1.67, hemoglobin: 7.8 mg/dl, Hct: %23.5, trombosit: 203000/mm³, lökosit: 15300/mm³ idi. Hemoglobin düzeyinin düşük olması üzerine hastaya iki ünite kan transfüzyonu yapıldı. Transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi 8.1 mg/dl'ye yükseldi. Genel durumunda iyileşme gözlenmeyen hasta, ikinci gün eksitus oldu.

TARTIŞMA

Yaygın alveoler hemoraji; alveoler septalardaki kapiller harabiyetine bağlı olarak alveoler boşluklar içine oluşan kanamanın ya da daha proksimal hava yollarından kaynaklanıp aspire edilen kanın alveollerde toplanmasıyla gelişen ve bunun sonrasında dispne, hemoptizi, anemi ve radyolojik

olarak akut dönemde bilateral alveoler dansite artımları ile karakterize olan bir durumdur [1,2]. Alveoler hemorajiye yol açan nedenler immün kaynaklı olabileceği gibi (vaskülit, kollajen vasküler hastalıklar) nonimmün (enfeksiyon, venöz pulmoner hipertansiyon, hemostatik bozukluklar, toksik ajanlar, ilaçlar, üremi) kaynaklı da olabilir. Olgumuzda ise, alveoler hemorajinin nedeni, mitral darlık ve atrial fibrilasyon nedeniyle profilaktik olarak kullanılan oral antikoagülanın (warfarin) aşırı dozda alımı idi.

Antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama, en önemli komplikasyon olup %2–10 oranında görülür. Kanamaların görüldüğü yerler; %21 yumuşak doku, %15 gastrointestinal sistem, %15 üriner sistem, %35 burun ve farinks, %4 intrakraniyal, %3 toraks, %2 intraoküler, %1 retroperitoneum ve %0.5 eklemlerdir [3]. Oral antikoagülan kullanımına bağlı yaygın alveoler hemoraji gelişmesi oldukça nadir görülen bir komplikasyondur ve literatürde bununla ilgili çok az yaygın vardır [4,5].

Hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde yaygın alveoler dansite artımları alveoler hemorajiyi düşündürmekle birlikte, bu özellikler alveoler hemorajiye özgül değildir. Hemoptizili bazı hastalarda alveoler hemoraji bulunmazken, alveoler hemorajili bazı hastalarda ise asinüsler içerisindeki kanamanın proksimal hava yolları ile serbest bağlantısı bulunmadığından masif kanamalarda bile hemoptizi yoktur [1].

Alveoler hemoraji öksürük, hipoksemi ve belirgin solunum yetersizliğiyle sonuçlanabilir [6,7]. Bu klinik tablo akut solunum sıkıntısı sendromunda da görülebilir [8]. Bu nedenle alveoler hemorajinin akut solunum sıkıntısı sendromundan ayırt edilmesi gerekir. Avrupa ve Amerika Yoğun Bakım ve Toraks Dernekleri tarafından, 1994 yılında, akut solunum sıkıntısı sendromu, vasküler permeabilite



Şekil 3. Toraks BT. Akciğer parankim penceresinde karina düzeyinden geçen aksiyel kesitte her iki akciğerde perihiler alanda daha yoğun olarak izlenen birleşme eğiliminde yaygın alveoler infiltrasyon alanları ve yer yer yama tarzı buzlu cam dansiteleri görülmektedir.

artışı ile seyreden, akut ve persistan akciğer inflamasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre akut solunum sıkıntısı sendromunun üç klinik özelliği vardır; 1. Sol atriyum basıncında artmayı gösteren bulguların olmaması, 2. Parsiyel arteriyel oksijen basıncının, solunan havadaki fraksiyone oksijene oranının 200 mmHg veya daha düşük olması, 3. Radyolojik olarak yaygın bilateral infiltrasyondur.

Olgumuzdaki sol atrial dilatasyon, hafif mitral stenoza sekonder olarak, ciddi olmayan kronik basınç yükselmeye bağlıdır. Hafif mitral stenozu olan ve atriyumu büyük hastalarda sıklıkla dispne yakınması olur. Ancak, yakınmalar iyi kalp hızı kontrolü ve kontrollü diüretik tedavisi ile sınırlı tutulabilir. Bu ilaçlarla tedavi olan hastalarda kapak alanı değişmeden kısa süre içinde akciğer ödemi gelişmesi; ancak iskemi, hipertansiyon gibi diastolik fonksiyonlarda akut bozulmaya yol açabilecek durumlarda mümkündür. Olguda başvuru sırasında kan basıncının ve kalp hızının normal sınırlarda olması ayrıca parsiyel arteriyel oksijen basıncının, solunan havadaki fraksiyone oksijene oranı 241 mmHg olması nedeniyle akut solunum sıkıntısı sendromu düşünülmüdü.

Radyolojik olarak direkt akciğer grafisinde, alveoler hemorajide izlenen yaygın alveolar infiltrasyon; pulmoner ödem, lipoid pnömoni, alveoler proteinozis, pnömosistis karini pnömonisi gibi durumlarda da görülebilmektedir. Hastanın aşırı warfarin kullanım öyküsü, klinik ve radyolojik bulgular ile birleştirildiğinde alveoler hemoraji sonucuna varıldı. Bu tanının daha objektif olarak ortaya konulması bronkoskopi ve yapılacak bronkoalveoler lavaj ile sağlanabilir. Ancak hastanın genel durumu ve seyri bu tetkiklerin yapılmasına olanak vermemiştir. Klinik bulgu,

semptomlar ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ayrıca tanıda oldukça önem kazanmaktadır.

Oymak ve arkadaşlarının alveoler hemorajik sendromları değerlendirdikleri çalışmada, yaygın alveoler hemorajisi olan hastalarının hepsinde hemoptizi, anemi, alveoler ve/veya interstisyel infiltrasyon olduğu bildirilmektedir [9]. Olgumuzda da kısa dönem içerisinde hemoptizi ile birlikte anemi gelişmiş ve yaygın alveoler infiltrasyon oluşmuştur. Witte ve arkadaşlarının çalışmasında, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar, günlük akciğer grafisi ile takip edilmiş ve yaygın alveoler hemoraji geliştiği tespit edilen 39 hastanın, klinik ve radyografik bulguları değerlendirilmiştir. Bu hastaların 27'sinde, akciğer grafilerinde ilk olarak interstisyel tutulum olduğu ve ortalama 6 gün içerisinde bunların büyük çoğunluğunda yaygın alveoler infiltrasyon alanlarının geliştiği bildirilmiştir [10]. Olgumuzda da hemoptizi ve akciğer grafisinde alveoler tutulum gelişmeden 10 gün önce, nefes darlığı yakınması ve akciğer grafisinde interstisyel gölge koyuluklarında artma olduğu saptandı. Mitral darlığı olan hastalarda mitral darlığına sekonder pulmoner venöz konjesyona bağlı interstisyel belirginleşmeler olabileceği göz önüne alındığında, tek başına bu bulgunun anlamlı olmadığı düşünülebilir. Ancak antikoagülan kullanan hastalarda her zaman hemoraji riski olduğundan, klinik ve radyografik olarak yeni gelişen bulguların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, komplikasyonların erken tanınmasında çok önemlidir. Bununla birlikte olgumuzda INR düzeyinin çok yüksek olması ve ekokardiyografide mitral darlığın ileri evrede olmaması nedeniyle sekonder pulmoner ödem düşünülmüdü.

Kucher ve ark., zaman içerisinde warfarin kullanımına bağlı kanama gelişme insidansının gittikçe arttığını bildirmişlerdir. Kanama gelişen hastaların büyük çoğunluğunu, warfarin ile birlikte nonsteroid antiinflamatuvar, antiagregan v.b diğer ilaçları kombine kullanan kişilerin oluşturduğu bildirilmektedir [11]. Olgumuzda olduğu gibi ilacın kontrolsüz kullanımı ise çok büyük bir risk oluşturmaktadır.

Oral antikoagülanlar günümüzde çok sık kullanılmaktadır. İlacın dozu ve düzenli kullanımı hayati öneme sahiptir. Bu yüzden hasta ve yakınlarının ilacın yan etkileri konusunda çok iyi bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Oral antikoagülan kullanan veya pulmoner alveoler hemorajiyeye yol açabilecek risk altındaki hastalarda, yeni ortaya çıkmış klinik bulgular dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Dispne, hipoksi ve hemoptizi yakınması olanlarda, direkt akciğer grafisinde yeni ortaya çıkmış interstisyel ve alveoler dansite artımları uyarıcı olmalı ve yaygın alveoler hemoraji gelişebileceği göz önünde bulundurularak gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Primack SL, Miller RR, Muller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:295-300.
2. Albelda SM, Geftter WB, Ebstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. *Radiology* 1985;154:289-97.
3. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
4. Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest* 1992;102:1301-2.
5. Erdogan D, Kocaman O, Ofiaz H, Goren T. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: a case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:155-9.
6. Cordier JF. Alveolar hemorrhage. In: Grassi C; ed. *Pulmonary diseases*. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill Book Co; 1999:253-7.
7. Lynch PJ, Leatherman JW. Alveolar hemorrhage syndromes. In: Fischman A; ed. *Fischman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill Book Co; 1998:1193-210.
8. Gürsel G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2:96-107.
9. Oymak FS, Tokgöz B, Akgün H ve ark. Alveoler hemorajik sendromlar-klinik, patolojik ve radyolojik özellikler: ön bir olgu analizi. *Toraks Dergisi* 2002;3:52-8.
10. Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA et al. Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:461-4.
11. Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R et al. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol* 2004;94:403-6.