

KontROLSÜZ WARFARİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN YAYGIN ALVEOLER HEMORAJİ: OLGU SUNUMU

Tülin AKAGÜN¹, Erdal GÜNGÖR¹, Elif AKDOĞAN², Yılmaz BÜLBÜL³, Mehmet SÖNMEZ²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Oral antikoagülan bir ilaç olan warfarin tromboembolik olaylarda tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılırken, aynı zamanda atriyal fibrilasyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklarda tromboemboliyi önlemek için de kullanılmaktadır. Warfarin tedavisinin en önemli yan etkisi kanamadır. Diffüz alveoler hemoraji (DAH), warfarin kullanımına bağlı kanamalar arasında nadir görülen bir komplikasyondur. Bununla beraber erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde hayatı tehdit eden bir durumdur. Bu olgu sunumunda kontrolsüz warfarin kullanımının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan DAH ve DAH'nin tanı ve tedavisi ile ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diffüz alveoler hemoraji, Warfarin

ABSTRACT

Diffuse Alveolar Hemorrhage Due to Uncontrolled Warfarin Therapy: Case Report

Warfarin; one of the most common oral anticoagulant drug is used for treatment of thromboembolic events and also for prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation and other cardiovascular diseases. The most important adverse effect is hemorrhage. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a rare complication of warfarin dependent hemorrhages. Nevertheless, it is a life-threatening disease if the treatment was not started as soon as possible. Our case represents DAH as a complication of uncontrolled warfarin therapy. We aimed to overview the diagnosis and treatment choices of DAH.

Key Words: Diffuse alveolar hemorrhage, Warfarin

GİRİŞ

Oral antikoagulan bir ilaç olan warfarin tromboembolik olaylarda tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılırken, aynı zamanda yüksek riskli cerrahi operasyonlarda, prostetik mekanik kalp kapağı varlığında, akut miyokard enfarktüsü ve atrial fibrilasyonda tromboemboliyi önlemek içinde kullanılmaktadır (1). Temel olarak K vitaminine bağlı faktörlerin karboksilasyonunu engelleyerek anti-koagulan etki gösteren warfarinin en önemli yan etkisi kanamadır. Warfarinin serum konsantrasyonu başlıca alınan gıdalar, ilaçlar olmak üzere birçok faktörden etkilendiği için alınan ilaç dozu ile ilacın serum konsantrasyonu ve terapötik etkisi arasında direkt bir ilişki saptanamaz. Ancak warfarin tedavisiyle sağlanan anti-koagulan etkinin yoğunluğuyla, hastalardaki kanama riski arasında belirgin bir ilişki izlenir. Yapılan çalışmalarda, anti-koagulan etkinliği değerlendirmek için kullanılan International Normalized Ratio (INR) değeri 3'ün üzerinde olduğunda kanama riskinin 5 kat arttığı belirtilmektedir. Gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda, hipertansiyon varlığında, renal ve serebrovasküler hastalıklarda warfarin tedavisine bağlı kanama riski daha da belirginleşmektedir (2). Warfarin kullanımına bağlı kanamalar arasında alveoler hemoraji görülme oranı oldukça nadirdir. (3). Bununla beraber erken tanı konulup uygun tedavi edilmediği takdirde hayatı tehdit eden bir durumdur

(4). Bu olgu sunumunda kontrolsüz warfarin kullanımının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan difüzyon alveoler hemorajinin (DAH) klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları sunulmuş olup DAH'nin tanımı ve tedavisi ile ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

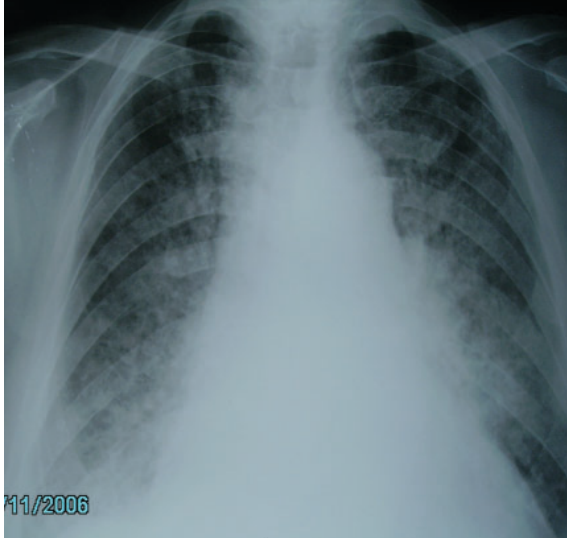
OLGU

Yetmiş üç yaşında erkek hasta kanlı balgam, nefes darlığı şikayetleri ile KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine başvurdu. Genel durumu orta-kötü olup, hastanın siyanoze ve bilincinin bulanık olduğu saptandı. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 110 dakika/aritmik, solunum sayısı 30/dakika ve vücut sıcaklığı 37°C idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde taş-aritmi ve solunum sistemi muayenesinde yaygın bilateral raller mevcuttu.

Hastanın özgeçmişinde bir böbreğine renal cell karsinomdan dolayı nefrektomi uygulandığı ve takiben kompanse kronik böbrek hastalığı geliştiği, aynı zamanda atriyal fibrilasyon tanısıyla oral anti-koagulan (warfarin) kullanmakta olduğu saptandı. Hastanın yaklaşık 5 gün önce hematemez, melena şikayetleri ile dış merkezde bir hastaneye başvurduğu ve üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı ile takip edilmekte olduğu öğrenildi. Epikriz bilgilerinden hastaya hastanede yattığı dönemde eritrosit süs-

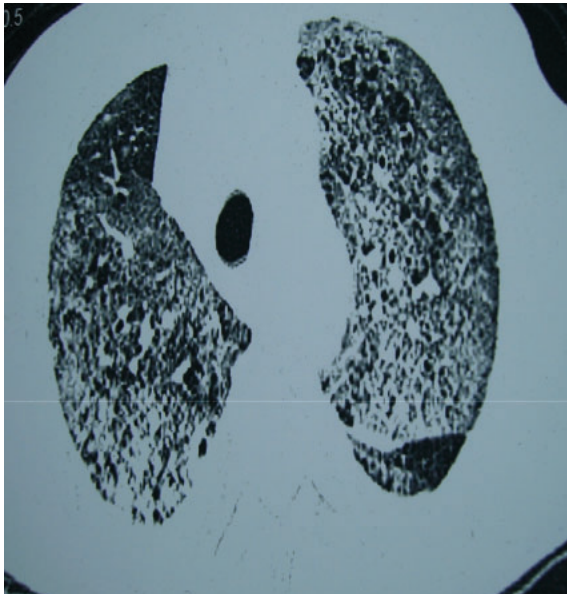
Tablo 1. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri

CBC		Biyokimya		Kan gazı		Koagülasyon parametreleri	
Hb (g/dL)	8.3	Glukoz (mg/dL)	119	pH	7.35	aPTT (20-40 sn)	39.6
Htc (%)	24	BUN (mg/dL)	116	pO ₂	59.8	INR	5.6
MCV (fL)	84	Kreat. (mg/dL)	4	pCO ₂	28.4	PT (11-14 sn)	53.1
Lökosit (mm ³)	9.700	Na (mEq/L)	135	HCO ₃	15.5		
Trombosit (mm ³)	184.000	K (mEq/L)	4	SO ₂	%90.4		
		ALT (U/L)	28				
		AST (U/L)	12				
		T.protein (g/dL)	5.9				
		Albumin (g/dL)	3.1				
		LDH (U/L)	1319				



Resim 1. Başvuru anında akciğer grafisi

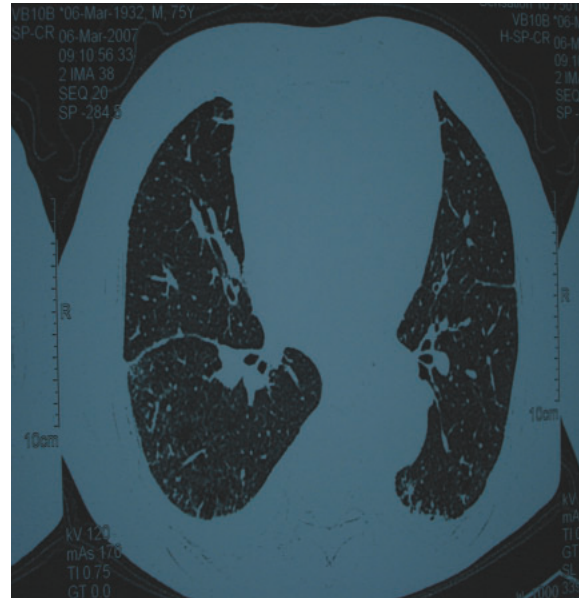
pansiyonu (ES), taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yapıldığı ve transfüzyona rağmen hemoglobininin yükselmediği gözlemlendi. Bu dönemde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde eroziv gastrit tespit edilmiş. Aktif gastrointestinal sistem kanaması izlenmeyen hastanın takiplerinde hemoptizi ve nefes darlığı şikayetinin geliştiği ve şikayetlerinin giderek arttığı belirtiliyor. Hastanın warfarin tedavisi kullanırken düzenli INR takibi yaptırmadığı ve 5 mg/gün dozunda düzenli olarak warfarin aldığı öğrenildi.



Resim 2. Başvuru anında HRCT

Hastanın acil servise başvuru anında yapılan tetkikleri Tablo 1’de belirtildiği gibiydi.

Posterio-anterior akciğer grafisinde her iki akciğerde santralden periferik doğru, simetrik, yaygın alveoler dansite artışı mevcuttu (Resim 1). Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi çekilen hastada her iki akciğer parankiminde perihiler alanlarda, üst ve alt loblarda santralde yoğunlaşan buzlu cam görünümü mevcuttu (Resim 2). Klinik ve radyolojik bulgularla kontrolsüz warfarin kullanımına bağlı yaygın alveoler hemoraji tanısı konulan hastaya intravenöz 10 mg K vitamini uygulandı ve 2 ünite taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Hipoksiyi düzeltmek için oksijen desteği sağlanan hastada, kronik zeminde akut böbrek yetmezliği geliştiği düşünüldü ve intravenöz sıvı desteğiyle yakın idrar çıkışı takibi sağlandı. Hastanın taze donmuş plazma infüzyonu ile koagülasyon testleri normale gelirken hipoksisinin devam ettiği ve hipoksik ensefalopati bulgularının mevcut olduğu gözlemlendi. Sürekli oksijen desteği ile oksijen saturasyonu normal değerlerde tutulmaya çalışıldı. Mevcut anemisini düzeltmek için toplam 4 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Hastanın bir hafta sonra oksijen desteğine ihtiyacı kalmadı, böbrek fonksiyon testlerinde düzelme sağlandı, HRCT bulguları düzeldi (Resim 3) ve 10 gün sonra taburcu edildi.



Resim 3. Tedavi sonrası HRCT

TARTIŞMA

Diffüz alveoler hemoraji, akciğerlerde alveolokapiller membranın ağır hasarının sonucu olarak küçük damarların yaygın intraalveoler kanamasıdır. Nadir olmasına karşın hayati öneme sahip bir klinikopatolojik tablodur. DAH, koagülasyon sistemini etkileyen doğumsal veya edinsel bozukluklara bağlı olarak, toksik madde inhalasyonu sonrası veya enfeksiyona sekonder görülebilir. Diffüz alveoler hemorajiye yol açan en sık sistemik hastalıklar, küçük damar vaskülitleri olarak da bilinen mikroskopik polianjitis ve Wegener granüloatozsidir. Nadiren Goodpasture sendromu ve sistemik lupus eritematosus de DAH'e neden olabilir (5,6). DAH, warfarin tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Mortalite oranları DAH'nin etyolojisi ve uygulanan tedaviye göre değişim göstermektedir (3,4). DAH alveoler infiltrasyon ve bunu takip eden hipoksemiyle seyreden akut klinik bir tablodur. Klinik bulguları nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, anemi, bilateral alveoler infiltrasyonlarla giden anormal akciğer grafisi bulguları ve hipoksidir (7). Hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde diffüz alveoler konsolidasyonlardan meydana gelen klinik ve radyolojik bulgular alveoler hemorajiyi düşündürmekle beraber spesifik değildir ve her zaman DAH tablosuna eşlik etmeyebilir. Hemoptizili bazı hastalarda alveoler hemoraji bulunmazken, alveoler hemorajili bazı hastalarda asinüsler içerisindeki kanamanın proksimal hava yolları ile serbest bağlantısı bulunmadığında masif kanamalarda bile hemoptizi saptanmaz (8,9). Alveoler hemoraji gelişen hastaların akciğer grafilerinde apeksleri tutmayan, bilateral alveoler konsolidasyonlar görülür. Alveoler hemoraji tekrarlamazsa infiltrasyonlar 3 gün içinde kaybolur ve yerini retiküler bir görünüme bırakır. Retiküler opasiteler daha sonra kaybolur, ancak tekrar eden kanamalar sonrası fibrozise ilerleyebilir (8,10). Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT), kısa zamanda doğru tanı koymak için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. HRCT'de aktif dönemde alveoler infiltrasyon, subakut dönemde yama tarzında buzlu cam alanları ve diffüz nodüller görülür. Bronkoalveoler lavaj (BAL) ile hemosiderin yüklü makrofajlar ve bol miktarda eritrositlerin gösterilmesi tanı için altın standarttır (3,11).

Antikoagülan alımına bağlı DAH gelişiminde erken dönemde K vitamini ve TDP ile antikoagülan etki-

nin geri çevrilmesi hayat kurtarıcıdır (3). Etiyolojiye bağlı olarak tedavide yüksek doz steroid, immüno-supresif ilaçlar, plazmaferez uygulanabilir. Siklofosfamid ve diğer immüno-supresif ilaçlar, bu ilaçlarla tedavi gerektiren özgül bir tanı kanıtlanana kadar verilmemelidir. Alveoler hemorajide etyolojiye yönelik tedaviye ek olarak kortikosteroid kullanımının yararlı olduğu belirtilmekle beraber enfeksiyon varlığında steroidden kaçınılmalıdır, enfeksiyon olmadığı ispatlanana kadar geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir (11). Son yıllarda semptomatik bir tedavi olan rekombinan faktör VIIa'nın lokal intrapulmoner uygulanması ile hastalarda hemostatik etki sağlanmıştır, ancak FVIIa'nın lokal pulmoner etkisi ve güvenilirliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (7).

Sonuç olarak warfarin kullanmakta olan hastalarda nefes darlığı, hemoptizi, hipoksi ve direkt akciğer grafisinde infiltrasyon tespit edildiğinde DAH ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar arasında olmalıdır. DAH'nin tanısında gecikme olduğunda hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabileceği ve hastalığın erken döneminde uygulanabilirliği, temini kolay olan K vitamini ve TDP replasman tedavisinin hayat kurtarıcı olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 119: 8-21, 2001.
2. Deitcher S, Rodgers G. Thrombosis and antithrombotic therapy. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams-Wilkins, 2004: 1713-1758.
3. Erdoğan D, Kocaman O, Oflaz H, Goren T. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: a case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 20: 155-159, 2004.
4. Nural MS, Baydın A, Karataş AD, Elmalı M. Yüksek doz warfarin kullanımı sonucu gelişen yaygın alveoler hemoraji. *Toraks Dergisi* 7: 68-71, 2006.
5. Scriber J, Knolle J, Kachel R, Schuck R. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage. *Pneumologie* 60: 347-54, 2006.
6. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 13: 12-7, 2001.

7. Heslet L, Nielsen JD, Levi M, et al. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Critical Care* 10: R177, 2006.
8. Primack SL, Miller RR, Müller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: Clinical, pathologic, and imaging features. *AJR* 164: 295-300, 1995.
9. Cordier JF. Alveolar hemorrhage. In Grassi C. *Pulmonary Diseases*. McGraw-Hill Co, 1999: 253-257.
10. Cheah FK, Sheppard MN, Hansell DM. Computed tomography of diffuse pulmonary hemorrhage with pathological correlation. *Clin Radiol* 48: 89-93, 1993.
11. Oymak S, Tokgöz B, Akgün H ve ark. Alveoler hemorajik sendromlar- Klinik, patolojik ve radyolojik özellikler: Onbir olgu analizi. *Toraks Dergisi* 3:52-58, 2002.

Yazışma Adresi

Dr. Mehmet Sönmez
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
61080 TRABZON

Tel: (0.462) 377 53 67

Faks: (0.462) 328 07 04

e-mail: mesonmez@yahoo.com