

Oral Antikoagülan Tedavi Esnasında Spontan Servikal Hematom

Dr. İdris KALKAN (1), Dr. Savaş TUNA (1), Dr. Müjdat Batur CANÖZ (2),
Dr. Hale KIZDANOĞLU (2), Dr. A.Naim KESKİN (3)

ÖZET

Oral antikoagülanların sık görülen ortak yan etkileri, aşırı dozda verildiklerinde spontan kanamalara yol açmasıdır. Ciltte purpura ve ekimoz şeklinde kanamalar ve ayrıca böbrek, gastrointestinal traktus ve diğer yerlerde kanama yapabilirler. Bu olguda aşırı dozda oral antikoagül (sodyum varfarin) kullanımı sonucunda oluşan spontan kanamaya bağlı boyunda kitle saptandı. Olgu dolayısıyla boyun kitlelerinin ayırıcı tanısı, oral antikoagülanların kullanımı ve komplikasyonları gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Oral antikoagülanlar, hematoma, boyun kitleleri

SUMMARY

Cervical Hematoma Formation During Oral Anticoagulant Therapy

Oral anticoagulants when they are used overdose lead spontaneous bleedings. They cause purpura and echimosis in the genitourinary and gastrointestinal tracts. In this case, after overdosage oral anticoagulant drug (sodium-warfarin) usage, a mass due to spontaneous bleeding at the neck was diagnosed. We evaluate differential diagnosis of neck masses, usage of oral anticoagulants and their complications.

Key Words: Oral anticoagulants, hematoma, neck masses.

OLGU SUNUMU

73 yaşında ev hanımı hasta acil dahiliye polikliniğine 3-4 gündür ortaya çıkan ve gittikçe büyüyen boyunda şişlik, morarma ve halsizlik yakınması ile başvurdu. Hastanın anamnezinden daha önce kalp kapak rahatsızlığı olduğu ve bunun için asetil salisilik asit 300 mg tb. hergün bir tane aldığı öğrenildi. İki ay önce ileus operasyonu geçirdiği ve artmış tromboemboli riski nedeniyle varfarin sodyum (coumadin 5 mg tb.) hergün bir tablet ve ayrıca diğer bir varfarin sodyum preparatı olan Orfarin 5 mg tb.'den de yanlışlıkla yine hergün bir tablet iki ay süreyle düzenli olarak kullandığı öğrenildi. Özgeçmişinde, soygeçmişinde özellik yoktu. İlaç, sigara, alkol vb. alışkanlığı yoktu. Sistem sorgulamasında nefes darlığı, ses

kısıklığı, çarpıntı, ödem, öksürük yoktu. Fizik muayenede TA: 100 / 60 mmHg, nabız dakikada 100 / aritmik bulundu. Axiller ateş: 36.8 derece idi. Genel durumu iyi; şuur açık, koopere, oryante idi. Çene altından boyun orta kısmına kadar orta hatta uzanan 3*5 cm yumuşak, ağrısız, üzeri ekimotik, kısmen mobil cilt altı kitle saptandı. Lenfadenomegali saptanmadı. Solunum sistemi muayenesinde normal bulundu. Dolaşım sistemi muayenesinde kalp tepe atımı aritmik, apekte koltuk altına yayılan 2/6 sistolik suflı duyuldu. Sindirim sistemi muayenesinde geçirilmiş operasyona ait insizyon izi gözlemlendi. Organomegali saptanmadı.

Laboratuvar incelemesindeki sonuçlar şu şekildeydi:

Glukoz :100 mg / dl	ALP : 212 U / L
Üre : 24 mg / dl	T. Kolesterol : 93 mg / dl
Ü. Asit : 5.9 mg / dl (2.4-5.7)	Trigliserid : 79 mg / dl
T.protein : 5.9 gr / dl (6.7-8.7)	Na :138 mmol / L
Albumin : 2.4 gr / dl (3.5-5.1)	K : 2.9 mmol / L
Globulin : 3.5 gr / dl	Sedimentasyon : 25 mm / h
AST : 22 U / L	Lökosit :10.160 / mm(3)
ALT : 22 U / L	Eritrosit : 3.460.000 / mm(3)
LDH : 212 U / L	Hemoglobin : 9.3 gr / dl
T. bilirubin : 1.82 mg / dl	Hematokrit : %28.5

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı (1),
Asistanı (2), Şefi (3).

D. bilirubin : 0.86 mg / dl
MCV : 82.4 fl
MCHC : 32.6 gr / dl
Trombosit : 219.000 ml

Periferik formül: %72 nötrofil
% 24 lenfosit
% 4 monosit

Tam idrar tahlilinde protein eser, 3-4 lökosit, 1-2 eritrosit saptandı.

Akciğer grafisinde kalp torax indexi fizyolojik üst sınırdadır, akciğer parankiminde lezyon saptanmadı. Sinüsler açıktı.

Elektrokardiyografide hızı 100-120 arasında değişen yüksek ventrikül cevaplı atrial fibrilasyon saptandı. Hastanın daha önce yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu ve sistolik fonksiyonlarda orta derecede azalma, mitral annulusta kalsifikasyon, hafif mitral yetmezlik saptandı.

Hastanın sigara-alkol kullanımı, solunum yolunda obstruktif bulgular, ses kısıklığı, iyileşmeyen ülser, radyasyona maruz kalma öyküsünün olmaması ile malign bir kitleden çok benign bir kitle düşünüldü. Ayrıca boyun kitlesinin 3-4 gündür ortaya çıkmış olması nedeni ile neoplastik ve konjenital nedenlerden çok inflamatuvar kaynaklı olabileceği düşünüldü. Hastanın ateşinin, lökositozunun, lenfadenomegalisinin olmaması ve sedimentasyon, periferik formül, akciğer grafisinin normal bulunması ile inflamatuvar kaynaklı boyun kitlelerinden de tanıda uzaklaşıldı.

Hastamızdaki boyun kitlesinin ayırıcı tanısı için fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri dışında boyun ultrasonografisi yapıldı. Bilateral ekimoza komşu cilt ve cilt altı; ödemli görünümde ve minimal kalınlaşmış bulundu. Solid / kistik kitle saptanmadı. Torax ve boyun BT'de parafarengial hafif daralma ve bası dışında bulgu yoktu. Kulak Burun Boğaz kliniği ile yapılan kosültasyonda rima glottisin açık, dil kökünde hematom epiglot ve çevresi yapıların ödemli ve hemorajik görünümde olduğu, pasaj açık olduğundan acil müdahale gerekmediği söylendi, yakın takip önerildi.

Hastanın anamnezinden asetilsalisilik asit ve iki ay süre ile aşırı dozda varfarin sodyum kullanması birlikte değerlendirilerek oral antikoagülanların yan etkisine bağlı spontan dil kökünde kanama olduğu ve buna bağlı hematom geliştiği düşünüldü. Bunu doğrulamak amacıyla rutin hemostaz testleri yapıldı. Fibrinojen: 400 mg / dl (150-400), kanama zamanı: 3 dakika (2-6), pıhtılaşma zamanı: 9 dakika (12-14), protrombin zamanı (12-14 sn): 60 sn'nin üzerinde, INR 6 (1)'nin üzerinde, parsiyel tromplastin zamanı (32+ / -) 68.6 sn bulundu.

Protrombin zamanının uzamış olması kolestaz, malabsorbsiyon ve geniş spektrumlu antibiotik tedavisi anamnezinin yokluğunda vitamin K antago-

nistlerinin fazla miktarda alınımı düşündürdü.

Oral antikoagülan ilaçlar kesildi. Hastanın tedavisine başlandı. Bu amaçla hastaya 3 ünite taze donmuş plazma verildi. Konakion (fitomenadion) ampul 10 mg'dan toplam 40 mg IV injekte edildi. Kontrol protrombin zamanı 19.1 sn (12-14 sn), INR 1.85, parsiyel tromboplastin zamanı 34.9 (32+ / -4) sn bulundu. Hastanın durumu hızla düzeldi. Hastaya kalp kapak rahatsızlığı ve atrial fibrilasyon için tedavi verildi. Poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Boyun kitlelerinde genel bilgi olarak Skandalakis "7" ler kuralından bahsetmek uygun olur. Buna göre, kitle 7 günlükse inflamatuvar, 7 aylıksa neoplastik, 7 yıllıksa konjenitaldir. Çoğu olguda fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri ile tanı koymak zordur. Bu durumda endoskopi, radyolojik metodlar, mikrobiyolojik ve serolojik testler gerekir. Bu metodlarla tanı konamazsa ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) veya açık biopsi uygulanmalıdır. İİAB boyun kitlelerinde malign - benign ayırımı yapmak için oldukça önemli bir methoddur. Kolay uygulanabilir ve komplikasyon riski düşüktür. Doğru tanı oranı %90 - 95 arasındadır. İİAB ile tanıya gidilememişse açık eksizyonel biyopsi ve frozen section tedavinin planlanması için uygulanabilir. Hastanın yaşı başlangıçta önemli bir kriterdir. Çocuklarda inflamatuvar nedenli lezyonlar erişkinlere oranla daha sık görülürken, neoplastik nedenli boyun kitleleri daha seyreklerdir. Erişkinlere tek taraflı boyun kitlesi aksi ispat edilmedikçe neoplastik olarak kabul edilmelidir.

Boyun kitlelerinin sınıflandırılması, etyoloji, lokalizasyon, kaynak aldığı doku gibi çeşitli özellikler göz önünde tutularak yapılabilir. Bu sınıflandırmalar, lezyonu araştırırken belli bir disipline uyulmasına ve ayırıcı tanıya katkıda bulunabilir.

A) Etiyolojiye göre ;

- 1- İnfeksiyon kaynaklı
- 2- Konjenital
- 3- Neoplastik
- 4- Etiyolojisi bilinmeyen
- 5- Noninflamatuvar, nonneoplastik benign yüzeyel kitleler

B) Kaynaklandığı dokuya göre ;

- 1- Kas dokusu
- 2- Yağ dokusu
- 3- Fibröz doku
- 4- Deri kaynaklı
- 5- Embriyojenik
- 6- Mukozal defektler
- 7- Tiroid - paratiroid

- 8- Vasküler
- 9- Tükrük bezleri
- 10- Nöral - nöroendokrin
- 11- Kartilaj - kemik dokusu
- 12- Nonspesifik
- 13- Çeşitli nedenler
 - a- Amiloidoz
 - b- Hematom
 - c- Yabancı cisim

Bir boyun kitlesinde en önemli sorun bu kitlenin malign olup olmadığını, eğer malign ise primer veya metastatik olup olmadığını, eğer metastatik ise primerin nerede olduğudur. Boyun kitleleri arasında en sık inflamatuvar lezyonların ikinci ve üçüncü sırada da konjenital ve neoplastik lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Kitlenin malign olma olasılığını arttıran bazı faktörler vardır. Bunlar :

- 1- Hastanın 40 yaşın üzerinde olması
- 2- Fazla sigara ve alkol alımı
- 3- Kitlenin ağrısız olması
- 4- Solunum yollarında obstruktif bulgular
- 5- Üç haftadan uzun süren ses kısıklığı veya boğaz ağrısı
- 6- İyileşmeyen ülser
- 7- Radyasyona maruz kalma öyküsü

Oral antikoagülanlar karaciğerde yapılan K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan protrombin, Faktör VII, IX, X sentezinin esas olarak son (karboksillenme) basamağını önlemek suretiyle etki yaparlar ve bu şekilde dolaylı antikoagülan etki gösterirler. Koagülasyonun hemen inhibisyonu gereken durumlarda işe yaramazlar; etkileri tedaviye başladıktan sonra en az 24 saatlik bir latent sürenin ardından belirmeye başlar. Aynı şekilde, tedavi kesildikten sonra etkileri hemen kaybolmayıp birkaç gün daha devam eder.

Bu ilaçların antikoagülan etkisi doza bağımlı olarak gelişir. Antikoagülan etkinin ve dolayısıyla dozun yeterli olup olmadığını plazmada protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu ölçmeye olanak veren testlerle kantitatif olarak değerlendirilir. İlaçların güvenlik indeksi dar olduğu ve dozun biraz fazla olması bile spontan kanamalara neden olduğu için dozun iyi titre edilmesi ve izlenmesi gerekir.

Değerlendirme; protrombin (PZ) ve uluslararası normallenmiş oran (INR) üzerinden yapılır. Eğer söz konusu testi yapmak için yeterli laboratuvar olanak yoksa oral antikoagülanlar kesinlikle kullanılmamalıdır.

Oral antikoagülanlar kimyasal yapılarına göre kumarin türevleri ve indandion türevleri olarak iki gruba ayrılır. Kumarin grubu ilaçlar arasında en fazla

tercih edilen ve en fazla denenmiş olan ilaç sodyum varfarin (coumadin) dir.

Oral antikoagülanların sık görülen ortak yan tesirleri; aşırı dozda verildiklerinde spontan kanamalara neden olmalarıdır. Ciltte purpura ve ekimoz şeklinde kanamalar, ayrıca böbrek, gastrointestinal traktüs ve diğer yerlerde kanama yapabilirler. Ülserli mukoza ve cilt bölgelerinde daha kolay bir şekilde kanamalar oluşturabilirler. En sık görülen kanama şekillerinden biri hematuridir.

Oral antikoagülanların aşırı dozda verilmesi sonucu kanama başladığında ilaç kesilir. Kanama ciddi sorun oluşturacak düzeyde ise aşağıdaki şekilde tedavi edilir:

- i- Taze dondurulmuş plazma ya da taze tam kan infüzyonu yapılır; bu uygulama, kanamanın hemen durdurulmasının gerektiği acil durumlarda önemlidir. Genellikle üç ünite plazma (veya protrombin konsantresi), protrombin zamanını kısa zamanda, 4-6 saat içinde düzeltir.
- ii- Hafif aşırı dozlarının durumunda 1-5 mg, ciddi durumlarda 20-40 mg fitomenadion (Konakion) (K1 vitamini) dilüe edilerek 1 mg / dk.'yı aşmayacak bir hızda injekte edilir. Kesilen oral antikoagülanın etkisi uzun devam edebileceği için ikinci bir injeksiyon yapılabilir. Protrombin zamanının düzelmesi ve hipokoagülabilitenin geçmesinden sonra primer hastalığa bağlı tromboembolik komplikasyon sorunu ortaya çıkar. Bu nedenle oral antikoagülan ilacı yeniden başlamak gerekebilir; K vitaminin uygulanması, oral antikoagülan ilaçlara karşı geçici rezistans oluşturduğundan ilacın dozu başlangıçta yüksek tutulur ve el altında heparin bulundurulur.

Kanamaya eğilimi yaratan bir lezyonun veya hastalığı olan olgularda antikoagülan tedavi yapılmamalıdır. Ayrıca unutkan veya konfü olan veya düzenli ilaç alabileceğinden şüphe edilen hastalarda da oral antikoagülanların verilmemesi gerekir.

Hastalarda büyük bir cerrahi girişim yapılacaksa oral antikoagülan ilacın yeterli bir süre önce kesilmesi gerekir. Diş çekme gibi ufak girişimler için tedavi kesilmez fakat doz azaltılarak Protrombin zamanı normalin 2 katının altına inmesi sağlanır.

Oral antikoagülan ilaçlar bazı ilaçlarla etkileşime girerler. Bu ilaçların bir kısmı oral antikoagülanların etkinliğini artırırken bazıları azaltmaktadır. Etkileşme sonucu varfarin ve benzeri antikoagülan ilaçların etkinliğini en fazla arttıran ilaçlar: Aspirin, Fenilbutazon ve Oksifenbutason'dur. Aspirin kumarin türevi oral antikoagülanları plazma albumin molekülleri üzerinden atarak serbestleştirilir; antikoagülan etkinin şiddetini artırır, süresini kısaltır.

Sonuç olarak; boyunda kitle yakınması ile bayyuran hastalardan iyi bir anamnez alınmalı ve dikkatli

bir fizik muayene yapıp gerekirse laboratuvar tetkikleri, radyolajik, endoskopik incelemeler en kısa sürede yapılarak tedaviye başlanmalıdır. Oral antikoagulan kullanan hastalarda bu ilaçların toksik / terapötik doz aralığının dar olduğu ve dozun biraz fazla olması bile spontan kanamalara neden olduğu için dozun iyi titre edilmesi ve dikkatle izlenmesi gerekir.

with mechanical heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 127-137

- 12- **Alexander R.W., Fuster V, Schlant R et all.** *Hurst's The Heart Volume I*; 1998 Ninth Edition: 1544-1546
- 13- **Braunwald E.** *Heart Disease .A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 1997; Fifth Edition: 1834-1836.

KAYNAKLAR

- 1- **Kriz-Kozak K, Lammle B.** 46-year-old woman with multiple hematomas and bleeding of the tongue: phen procouman poisoning. *Ther Umsch* 1999 sep; 56 (9): 541-3
- 2- **Garcia Callego FJ; Velert Villa MM.** Upper airway obstruction as a complication of acenocoumarol treatment. *Sangre (Barc)*, 1998; 43 (3) 223-6.
- 3- **O'Donnell JJ; Birkinshaw R; Horte B.** Mechanical airway obstruction secondary to retropharyngeal hematoma. *Eur J Emerg Med* 4 1997 ; (3): 166-8.
- 4- **Israel D, Sharma S, Fuster V.** Antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement. *Am Heart J* 1994; 127: 400--411
- 5- **Hess U; Br ucher BL; Cavallaro A; Hanning C; Stein HJ; Ott R.** Intramural esophageal hematoma after cardioversion. *Dis Esophagus*, 1997; 10 (3); 225-8.
- 6- **Hayashi, J. I., Nakazawa, S., Oguma, F., et al.** Combined warfarin and antiplatelet therapy after St. Jude Medikal valve replacement for mitral valve disease. *J. Am Coll Cardiol* 1994; 23 : 672.
- 7- **Canneigeter, S. C., and Rosendaal, F.R.:** Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89:635.
- 8- **Stein, P.D., Albert, J.S., Copeland, J., et all:** Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995; 108: 371.
- 9- **Freudenberger RS, Fuster V.** Fifty years of experience with antithrombotic therapy in cardiac disease: A 1996 approach based on pathogenesis and risk. *Mt Sinai J Med* 1996; 63: 342-358.
- 10- **Butchart E.** Rationalizing antithrombotic management for patients with mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 106-113.
- 11- **Piper C; Schulte H, Horstkotte D.** Optimization of oral anticoagulation for patients