

Varfarin kullanan hastada travma olmaksızın gelişen alt ekstremitte kas hematomu ve VKORC1, CYP2C9 gen polimorfizmi ile ilişkisi

Nontraumatic muscular hematoma of lower extremity in a patient using warfarin and its relationship with VKORC1, CYP2C9 gene polymorphism

Sadık Volkan Emren,¹ Nihan Kahya Eren,¹ Serhan Özyıldırım,¹ Hale Bülbül,² Sadettin Uslu²

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Kardiyoloji Kliniği, ²Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Varfarin günümüzde en sık kullanılan oral antikoagülan ajandır. Varfarin yanıtı beslenme alışkanlıkları ve ilaçlar gibi çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerden de etkilenebilir ve bu da kanama riskini artırabilir. Bu yazıda, düşük doz varfarin kullanmasına rağmen sol alt ekstremitte travma olmaksızın hematom gelişen ve gen analizlerinde CYP2C9*2*3, VKORC1 AA ve VKORC1 TT gen polimorfizmi saptanan 79 yaşında bir erkek hasta sunuldu.

Anahtar sözcükler: Kanama; gen polimorfizmi; varfarin.

ABSTRACT

Warfarin is the most frequently used oral anticoagulant agent today. Warfarin response can be affected by environmental factors such as dietary habits and drugs as well as genetic factors, and this might increase bleeding risk. In this article, we report a 79-year-old male patient who developed nontraumatic hematoma of left lower extremity despite using low-dose warfarin, and whose genetic analyses revealed CYP2C9*2*3, VKORC1 AA and VKORC1 TT gene polymorphisms.

Keywords: Bleeding; gene polymorphism; warfarin.

Arteriyel ve venöz trombozların önlenmesinde oral antikoagülan tedavi oldukça önemlidir. Varfarin, günümüzde en sık kullanılan oral antikoagülan ajan olup terapötik aralığı oldukça dardır. Diyet ve ilaç gibi çevresel faktörlerin yanında genetik faktörler de varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyebilmektedir. Bu durum varfarin tedavisini zorlaştırmakta ve varfarine bağlı kanama riskini artırmaktadır.

Sitokrom P450 CYP2C9 polimorfizmi ve son yıllarda vitamin K epoksit redüktaz kompleks subunit 1 (VKORC1) gen mutasyonunun varfarin kullanan hastalarda sabit doz aralığına ulaşılmasını zorlaştırdığı ve kanama komplikasyonlarını artırdığı gösterilmiştir.^[1]

Bu yazıda düşük doz varfarin kullanmakta iken travma öyküsü olmaksızın sol alt ekstremitte kas hematomu gelişen ve yapılan genetik analizde CYP2C9*2*3, VKORC1 AA ve VKORC1 TT gen polimorfizmi saptanan bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yetmiş dokuz yaşında erkek hasta, kliniğimize sol bacakta şişlik ve morarma yakınması ile başvurdu. Hastanın öyküsünden öz geçmişinde diabetes mellitusu olduğu, koroner baypas ameliyatı geçirdiği, mitral darlığı ve atriyal fibrilasyonu (AF) olduğu ve 15 yıldır varfarin kullandığı, dört yıl önce varfarin kullanımına bağlı üst gastrointestinal sistemde kanama sorunu yaşadığı bunların yanı sıra sık doktor kontrolü ve diyet uyumunun iyi olmasına rağmen varfarin doz seviyesinin ayarlanmasında güçlük çekildiği öğrenildi. Hastanın son zamanlarda kullandığı günlük varfarin dozu 1.25 mg idi. Kardiyak oskültasyonda kalp sesleri aritmik, S1 sertleşmiş ve apikal odakta 3/6 şiddetinde diyastolik üfürüm vardı. Tüm ekstremitelerde nabızlar açıktı. Sol alt ekstremitte pelvik bölgenin hemen üstünden başlayıp ayak bileğine kadar uzanan ekimotik lezyonlar ve şişlik gözlemlendi (Şekil 1). Palpasyonla gastrokinemius



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2015.10141
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 15 Mart 2014 Kabul tarihi: 10 Temmuz 2014

Yazışma adresi: Dr. Sadık Volkan Emren, Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 35360 Basın Sitesi, İzmir, Türkiye.

Tel: 0232 - 244 44 44 e-posta: vemren@hotmail.com



Şekil 1. Gastrokinemius kasında hematoma.

kası üzerinde hassasiyet saptandı. Bunun dışında diğer sistemler ile ilişkili kanama odağı saptanmadı. Hasta yakınmalarının 10 gün öncesinden başladığını herhangi bir travma yaşamadığını belirtti. Elektrokardiyografide ritim AF, kalp hızı 80/dk idi. Laboratuvar parametrelerinde hemoglobin değeri 5.7 gr/dL, koagülasyon parametrelerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) 113.3 sn, protrombin zamanı (PT) üst sınırın ölçülemeyecek derecede üzerinde tespit edildi. Bunun dışında kanama eğilimi oluşturabilecek hematolojik, metabolik veya vasküler hastalığı bulunmamaktaydı. Transtorasik ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %50, parasternal uzun eksen görüntüde sol atriyum çapı 60 mm, mitral kapakları kalın, kalsifik ve açılımlarının ciddi olarak kısıtlı olduğu, kapak alanının planimetrik olarak 1.1 cm² ve pulmoner arter basıncının 70 mmHg olduğu gözlemlendi. Ayrıca ciddi mitral darlığına orta derece aort yetmezliği eşlik etmekteydi. Tek taraflı ekstremitelerde şişlik ayırıcı tanısına yönelik akut venöz trombozun ekartasyonu amacıyla alt ekstremitede Doppler ultrasonografi çekildi. Venöz sistemde tromboz veya vasküler patoloji izlenmedi. Yüzeysel ultrasonografide sol alt ekstremitede gastrokinemius kası içinde kraniokaudal yönde 68 mm uzunluğunda 23 mm kalınlığında ve uyluk bölgesinde arkada kraniokaudal yönde 103 mm uzunluğunda 33 mm kalınlığında hematoma izlendi. Alt ekstremitede yüzeysel ultrasonografisinde bunun dışında patolojik bulgu gözlemlenmedi. Hastaya üç ünite taze donmuş plazma (TDP) tedavisi ve üç ünite eritrosit replasman tedavisi verildi. Kontrol hemoglobin değeri 8.8 gr/dL, PT 35.1 sn ve uluslararası normalizasyon oranı (INR) 3.12 olarak ölçüldü. Hastanın takiplerinde hemoglobin değerlerinde düşme gözlemlenmedi. Ancak hastaya hiçbir antikoagülan ajan verilmemesine rağmen bir gün sonra ölçülen INR değerinin tekrar 7'ye yükseldiği saptandı. Bunun üzerine iki ünite TDP tedavisi

uygulandı ve INR değeri 2'ye kadar geriledi. Hastanın geçmişinde gastrointestinal kanama öyküsünün olması, varfarin etkinliğini artırabilecek ilaç kullanımı veya diyet öyküsünün olmaması ve yakın INR takibi altında düşük doz varfarin kullanımına rağmen INR değerinin aşırı yüksek ölçülmesi, travma olmaksızın sol alt ekstremitede yaygın kas içi hematoma oluşması ve INR'nin normal değer aralığının sağlanmasına rağmen takipte tekrar aşırı yükselme izlenmesi nedeniyle hastada varfarin metabolizmasını etkileyebilecek gen polimorfizmi olasılığı düşünüldü. Hastada sitokrom CYP2C9 ve VKORC1 gen analizi yapıldı. Hastanın CYP2C9*2*3, VKORC1 AA ve VKORC1 TT gen polimorfizmine sahip olduğu tespit edildi. Hastanede yatışı süresince INR değeri 2'nin altına düştükten sonra hasta, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi ile takip edildi. İki haftalık süre sonucunda ekstremitedeki hematoma belirgin olarak kaybolan hasta, çok düşük doz varfarin ile antikoagüle edilerek taburcu edildi ve sık aralıklarla poliklinik takibine çağırıldı.

TARTIŞMA

Varfarin AF'li hastalarda inmenin önlenmesinde etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. Ancak varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin çevresel ve genetik pek çok faktörden etkilenmesi nedeniyle tüm bireylerde sabit dozda kullanımı mümkün değildir. Varfarin tedavisi alan kişiler arasında oldukça geniş doz değişkenliği gözlenmektedir. Aynı kişide bile zaman içinde sık doz değişikliği gerekebilmektedir. Bu değişkenliğe katkıda bulunan etkenler arasında yaş, vücut boyutu, K vitamini kullanımı, eş zamanlı hastalıklar, ilaçlar ve genetik faktörler sayılabilir.^[1]

Varfarin vücutta etkisini vitamin K epoksit redüktaz (VKOR) enzimini inhibe ederek göstermektedir. Bu enzim K vitamini redükte ederek vitamin K (H₂) formuna dönüştürür. Redükte vitamin K (H₂) ise gama karboksilaz enzimine kofaktör görevi yaparak koagülasyon faktörlerinden 2, 7, 9 ve 10'un sentezlenmesinde rol oynar. Dolayısıyla varfarin, karaciğerde koagülan aktivitesi düşük proteinlerin sentezlenmesine neden olarak antikoagülan etki göstermektedir. Vitamin K epoksit redüktaz kompleks subunit 1 (VKORC1) gen mutasyonunun varfarinin farmakodinamiğini etkilediği saptanmıştır. Bir çalışmada VKORC1 geni ile ilişkili 1173CT, 3730GA olmak üzere iki adet gen polimorfizmi bildirilmiştir.^[2] 1173 TT genotipi taşıyıcıların CC ve CT taşıyıcılarına göre daha düşük varfarin doz gereksinimine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca 3730GG genotipine sahip olanların da daha düşük doz varfarin gereksinimine sahip oldukları bildirilmiştir.^[3]

Varfarinin vücutta metabolizması sitokrom P450 CYP2C9 enzimi ile gerçekleşmektedir. Sitokrom P450 CYP2C9 lokusu üzerinde oluşan genetik polimorfizimlerin varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebildiği gösterilmiştir.^[4] Exon 3 pozisyon 144'te sisteinin arginin ile yer değiştirdiği CYP2C9*2 ve exon 7 pozisyon 359'da lösinin izolösin ile yer değiştirdiği CYP2C9*3 gen varyantlarının varfarinin hidrosilasyonunda bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[5] CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 geninin sırasıyla, CYP2C9*1 enzim tipinin %12'si ve %5'i oranında enzim aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir.^[5] Her iki alel de varfarin doz gereksiniminde azalmaya, daha uzun zamanda sabit doz seviyesine ulaşmaya, tedavi süresinin başlangıcında ve devamında daha yüksek oranda kanama komplikasyonlarının görülmesine neden olmaktadır.

Sanderson ve ark.^[6] daha önce yayınlanmış dokuz çalışmanın meta analizini yapmış ve CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 aleline sahip olan bireylerde daha düşük varfarin ihtiyacı olduğunu ve bu alelin her ikisine sahip olanlarda (CYP2C9*2*3) kanama riskinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Türk toplumunda CYP2C9*2*3 alel sıklığı %1.7, VKORC1 AA alel sıklığı ise %2.7 oranında izlenmiştir.^[7] Bu çalışmada her iki alelin beraber görülme oranı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Elde edilen sıklıklara göre olgumuzun bu her iki alele sahip olması toplumda oldukça nadir görülen bir durumdur.^[8]

Hastamızın öz geçmişinde varfarin kullanımı ile ilişkilendirilmiş gastrointestinal kanama öyküsü olması, düşük doz varfarin kullanmakta iken travma öyküsü olmaksızın sol alt ekstremitede hematoma gelişmesi, ayrıca TDP tedavisi sonrası INR değerinin terapötik aralığa gelip varfarin verilmemesine rağmen tekrar yükselmesi varfarine hassasiyeti artıracak gen polimorfizmi olasılığını düşündürdü. Nitekim hastamızın genetik analiz sonucunda CYP2C9*2*3 ve VKORC1 AA ve VKORC1 TT gen polimorfizmine sahip olduğu tespit edildi. Hastamızın hem VKORC1 hem de CYP2C9 ile ilgili genetik polimorfizmine sahip olması, varfarin tedavisi altında iken kanama komplikasyonu açısından oldukça yüksek riskli olduğuna işaret etmektedir.

Varfarin tedavisinin en önemli komplikasyonu kanamadır. Varfarin ile tedavi edilen hastalarda majör kanama oranları %1-2 daha fazla bulunmuştur.^[9] Minör kanama oranları ise plasebo grubuna göre %8-15 daha fazladır.^[9] Kanama komplikasyonu genellikle genitouriner, gastrointestinal, spinal intrakraniyal ve deride görülmektedir.^[9] Literatürde varfarin kullanımına bağlı sol alt ekstremitede hematoma oldukça nadir olarak bildirilmiştir.^[10]

Sakakibara ve ark.^[11] mekanik kalp kapağı nedeniyle varfarin kullanan dört hastada alt ekstremitede hematoma bildirmişlerdir. İki olguda travma olmaksızın hematoma gelişmiştir. Bu olgularda doğrudan bir nedene bağlanmasa da; spontan kanamanın karaciğer hasarına bağlı olabileceği protrombin zamanında uzama, eş zamanlı benzobromaron ve aspirin kullanımına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu olgu sunumunda hastaların gen polimorfizmi ile ilgili bir bilgi verilmemiştir. Atılğan ve ark.^[10] varfarin kullanımından kaynaklanan travma olmaksızın gelişen gastrokinemius kası hematoma gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Bu olguda VKORC1 ve CYP2C9 gen polimorfizm analizi yapılmış, CYP2C9*1*3 -VKORC1AB genotipinde enzim aktivitesinin %5 düzeyinde çalıştığı gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca atipik bölgede gerçekleşen spontan kanamanın varfarinin etkisini artıran genetik polimorfizmlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Anderson ve ark.^[7] uygun varfarin dozunun belirlenmesinde genetik değerlendirmenin etkinliğini ve kanama komplikasyonunu önlemedeki rolünü araştırdıkları çalışmalarında, varfarin tedavisi verilecek hastaları iki gruba randomize etmişler ve bir gruba genotip analizi yaparak varfarin dozunu düzenlemişler, diğer gruba ise standart doz varfarin vermişlerdir. Varfarin dozu farmakogenetik analiz rehberliğinde düzenlenen hastalarda, doz değişiminin daha az yapıldığını ve sabit doz seviyesine daha erken ulaşıldığını tespit etmişlerdir. Ancak çalışma sonucunda terapötik aralığın üstüne çıkma açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Varfarin doz ayarlanmasının farmakogenetik test rehberliğinde yapılması hem maliyeti artırmakta hem de klinik işleyişi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle günümüzde varfarin başlanacak hastalarda rutin gen analizi yapılması önerilmektedir.

Olgumuz, varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkileyen üç gen polimorfizmine de sahip olması ve atipik bölgede spontan kanama gelişmesi nedeniyle oldukça ender görülebilecek bir olgudur. Günümüzde varfarin kullanan hastalarda her ne kadar rutin genetik analiz yapılması önerilmese de varfarin tedavisi almakta iken kanama öyküsü olan, varfarinin düşük doz kullanılmasına rağmen INR değerinin terapötik aralıkta tutulmasında zorlanılan veya atipik bölgelerde kanama gelişen olgularda varfarin metabolizmasını etkileyen gen polimorfizmleri akla getirilmeli ve hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir. Varfarinin terapötik etkinliğini artıran gen polimorfizmine sahip olgularda daha sık INR takibi yapılmalıdır. Ayrıca bu hastalarda endikasyonlar dahilinde yeni oral antikoagülan ajanların kullanılması da düşünülebilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
2. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-9.
3. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-9.
4. Steward DJ, Haining RL, Henne KR, Davis G, Rushmore TH, Trager WF, et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3. *Pharmacogenetics* 1997;7:361-7.
5. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994;4:39-42.
6. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7:97-104.
7. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.
8. Silan C, Dogan OT, Silan F, Kukulguven FM, Asgun HF, Ozdemir S, et al. The prevalence of VKORC1 1639 G>A and CYP2C9*2*3 genotypes in patients that requiring anticoagulant therapy in Turkish population. *Mol Biol Rep* 2012;39:11017-22.
9. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:293-300.
10. Atılğan Z, Tekbaş E, Atılğan S, Yazıcı S, Yavuz C. Warfarin kullanımından kaynaklanan gastrocnemius kası hematoma: Atipik yerleşimli hematomlarda genotip analizinin önemi. *Türk Gogus Kalp Dama* 2012;20:929-31.
11. Sakakibara Y, Aikawa S, Enomoto Y, Osaka M, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al. Lower extremity hematoma as a complication of warfarinization in patients with artificial heart valves. *Jpn Heart J* 1999;40:239-45.