

Warfarin kullanımından kaynaklanan gastrocnemius kası hematomu: Atipik yerleşimli hematomlarda genotip analizinin önemi

*The gastrocnemius muscle hematoma arising from warfarin use:
the importance of genotype analysis in hematomas of atypical localization*

Zuhal Arıtürk Atılğan,¹ Ebru Öntürk Tekbaş,¹ Serhat Atılğan,² Selma Yazıcı,³ Celal Yavuz⁴

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye;

²Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi, Diyarbakır, Türkiye;

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye;

⁴Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye;

Warfarin, arteriyel ve venöz trombozların önlenmesinde kullanılan antikoagülan etkili bir ilaçtır. Günümüzde, bu tip oral antikoagülan ilaçlar çeşitli endikasyonlar ile sıklıkla kullanılmakta ve nadiren hayatı tehdit eden düzeyde kanamalara da yol açabilmektedir. Gastrocnemius kası içine kanama genellikle travmaya bağlı olmasına karşın, çok nadiren de warfarin doz aşımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu yazıda, gün aşırı 1.25 mg gibi oldukça düşük dozda warfarin kullanımına bağlı gastrocnemius kası hematomu gelişen 41 yaşındaki bir kadın olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Koagülasyon; gen polimorfizmi; warfarin.

Warfarin is an effective anticoagulant which is used for the prevention of arterial and venous thrombosis. Currently, this type of oral anticoagulant drugs are often used with various indications and rarely leads life-threatening bleeding. Although bleeding into the gastrocnemius muscle, is usually associated with trauma, it may very rarely result from warfarin overdose. In this article, we report a 41-year-old female case with hematoma in the gastrocnemius muscle due to low doses (i.e. 1.25 mg) of warfarin every other day.

Key words: Coagulation; gene polymorphism; warfarin.

Warfarin oral antikoagülanlar içerisinde çeşitli endikasyonlarla sık olarak kullanılmaktadır. Warfarin bazen hayatı tehdit edecek kadar ciddi kanamalara neden olabilmektedir. Bu kanamalar genellikle doza bağımlı olup warfarin dozunun artmasıyla paralel olarak artar. Çok nadiren de warfarini metabolize eden karaciğer enzimlerindeki gen mutasyonlarına bağlı olarak düşük dozlarda bile ciddi kanamalara neden olabilmektedir.

OLGU SUNUMU

Üç yıl önce aort darlığı nedeniyle kapak replasmanı uygulanan bu nedenle oral antikoagülan kullanan 41 yaşındaki bayan hasta, adet kanamasının artması ve sol diz bölgesinde şiddetli ağrı yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Öz geçmişi sorgulandığında oral antikoagü-

lan (warfarin) dışında kanama yapabilecek herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde; genel durumu iyi ve şuuru açık, arteriyel kan basıncı 110/80 mmHg, nabız 96/dk ritmik olarak saptandı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde; kalp sesleri düzenli ve rahat duyulabilmekte ayrıca mekanik kapak sesi net olarak ayırt edilebilmekteydi. Ağız-mukoza muayenesinde diş etlerinde ve oral mukozada hafif ekimotik alanlar görüldü. Ekstremiteler muayenesinde ise sol dizde ve baldırda şişlik, hareket kısıtlılığı, ağrı ve yaygın ekimotik alanları belirlendi (Şekil 1). Diğer sistem muayenelerinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Elektrokardiyografi (EKG) normal sinüs ritminde olup hız 100/dk ve transtorasik ekokardiyografide sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (VEF) %65 olarak



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.183
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 18 Haziran 2010 *Kabul tarihi:* 27 Ağustos 2010

Yazışma adresi: Dr. Zuhal Arıtürk Atılğan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır, Türkiye.

Tel: 0412 - 248 80 01 e-posta: zariturk@yahoo.com



Şekil 1. Sol bacakta gastroknemius kası hematomu.

belirlendi. Aort konumundaki yapay kapak fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Hemogram incelemesinde hemoglobulin (HB) 8.3 g/dl, hematokrit (Htc) %28.2, trombosit sayısı 538.000/mm³ olarak saptanırken, protrombin zamanının uzamış (PTZ: 147 sn, INR: 12.3) olduğu saptandı. Sol bacak ultrasonografisinde; popliteal fossada, medialde 14x47 mm boyutlu cilt altı yumuşak doku yerleşimli, içinde hiperekoik alanlar bulunan hematoma ile uyumlu kistik lezyon izlendi. Popliteal fossa inferiorunda ise gastroknemius kası medial başında, komşu kas dokusunda bası oluşturan 60x34x17 mm boyutlu kas içi hematoma ile uyumlu kistik ve hiperekoik alanları olan heterojen lezyon saptandı. İnceleme alanına giren bacak posteriorunda cilt-cilt altı doku kalınlığı ve ekojenitesi artmıştı. Bu bölgedeki lezyonlar yönüyle, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim

Dalı ile konsülte edilen hastaya cerrahi girişim düşünülmeyip konservatif tedavi önerildi. Tüm antikoagülan ve antiagregan ilaçları kesilen hastaya 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile 3 ünite taze donmuş plazma verildi. Hastanın takibinde INR değeri 3.1 kadar düştü ve iki hafta içinde hematoma rezorbe oldu. Hastanın oldukça düşük dozlarda warfarin kullanmasına rağmen (gün aşırı 1.25 mg/gün) koagülasyon parametrelerinin hedefin çok üstüne çıkması hastada gen mutasyonu olabileceği ihtimalini düşündürdü. Bu amaçla hastaya genotip analizi ve sitokrom P450: CYP2C9 gen moleküler analizi yapıldı. Hastanın CYP2C9*1*3 genotipinde olduğu yani CYP2C9 enziminin %5 kapasite ile çalıştığı belirlendi (Tablo 1). Hastaya, düşük dozda warfarin tedavisine başlanıp sürdürülmesi ve daha sık INR takibi yapılması gerektiği söylenerek sağlıklı olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Warfarin, kumarol türevi bir oral antikoagülan dır ve etkisinin tam olarak ortaya çıkması için en az 48-72 saat gereklidir. Biyoyararlanımı %100'e yakındır. Gastrointestinal sistemden emilimi için safraya gereksinim vardır. Plazmada %99 oranında albümine bağlanır, bundan dolayı renal eliminasyonu yavaştır. Plazma yarılanma süresi (t_{1/2}) 36 saattir.^[1] K vitamini, Vitamin K epoksit redüktaz (VKOR) enzimi ile aktif hale geçerek faktör 2, 7, 9 ve 10'u aktive eder ve koagülasyon kaskadını başlatır. Warfarin VKOR enzimini inhibe etmek suretiyle K vitamininin etkilerini antagonize etmektedir.^[2] Warfarin; atriyal fibrilasyonun eşlik ettiği kalp yetmezliği, venöz tromboemboli, protez kalp kapak hastalığı ve trombüs saptanan miyokard infarktüsü gibi pek çok durumda olası emboli riskini azaltmak

Tablo 1. VKORC1 ve CYP2C9 gen polimorfizmi analizi

VKORC1	GG	Düşük kumarin hassasiyeti
*1639G>A	GA	Orta kumarin hassasiyeti
	AA	Yüksek kumarin hassasiyeti
CYP2C9*1*1	R144C	Doğal tip
(CYP2C9*1*1)	1359L	Doğal tip
CYP2C9*1 VE CYP2C9*2	R144C	Heterozigot taşıyıcı
(CYP2C9*1*2)	1359L	Doğal tip
CYP2C9*2	R144C	Homozigot taşıyıcı
(CYP2C9*2*2)	1359L	Doğal tip
CYP2C9*1 ve CYP2C9*3	R144C	Doğal tip
(CYP2C9*1*3)	1359L	Heterozigot taşıyıcı
CYP2C9*3	R144C	Doğal tip
(CYP2C9*3*3)	1359L	Homozigot taşıyıcı
CYP2C9*2 ve CYP2C9*3	R144C	Heterozigot taşıyıcı
(CYP2C9*2*3)	1359L	Heterozigot taşıyıcı

VKORC1: Vitamin K epoksit redüktaz kompleks, alt ünite 1; CYP2C9: Sitokrom P450 2C9.

amacıyla kullanılmaktadır. Warfarin, antitrombotik yararlarına karşı dar terapötik aralığı nedeniyle bazı hastalarda hayatı tehdit eden ciddiyette kanamalara yol açabilmektedir. Genellikle kanamalar genitouriner, gastrointestinal, spinal ve intrakranial bölgede ve deride görülmektedir. Literatürde antikoagülan tedaviye bağlı retrofarengeal hematoma, rektus kası hematomu, spinal hematoma, özofagus hematomu gibi çok nadir yerleşim yerleri bildirilmiştir.^[3-5] Ancak bildiğimiz kadarıyla travma olmaksızın oral antikoagülan kullanımına bağlı gastroknemius kası hematomu hiç bildirilmemiştir. Hastanın öykü ve tıbbi kayıtlarından daha önce de birkaç kez kan transfüzyonu gerektirecek derecede kanama nedeni ile hastaneye yattığı ve son yatışında Htc değerinin %38 HB değerinin 12 mg/dl olduğu anlaşıldı. Bu kanamaların ortaya çıktığı dönemlerde hastanın gün aşırı 1.25-2.50 mg warfarin kullandığı öğrenildi. Çok düşük dozlarda bile hastada ciddi kanama tablolularının ortaya çıkışı bize gen mutasyonu ihtimalini düşündürdüğünden genotip analizi yapıldı. CYP2C9 (sitokrom P450 2C9) ve vitamin K epoksit redüktaz kompleks, alt ünite 1 (VKORC1) varyantları ile genotipine göre farklı seviyelerde warfarinin duyarlılığı gösterilmiştir.^[6,7] CYP2C9*1*3-VKORC1AB genotipinde enzim aktivitesinin %5 kapasite ile çalıştığı ve warfarine oldukça duyarlılık geliştiği bildirilmiştir.^[8] Bu bulgular ışığında hastamız çok düşük doz warfarin (haftada 3 gün 1.25 mg/gün) idame tedavisi ile sıklıkla INR takibinin yapılması önerilerek taburcu edildi. Yakın zamanda Epstein ve ark.^[9] tarafından Mayo klinikte yapılmış bir çalışmada; CYP2C9 ve VKORC1 genotipik varyasyonları olan hastalarda warfarin tedavisine başlanırken tahmini doz hesaplamasında genotip analizinin klinik etkinliği değerlendirilmiş ve kontroller ile karşılaştırılmış, sonuçta genotip analizi yapılan hastaların tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlarında %28, kanama veya tromboemboli riskinde %31 oranında düşüş sağlandığı bildirilmiştir. Bulgular warfarin tedavisi başlanacak her hastada genotip analizinin rutin yapılmasının tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışları %30 oranında azalttığını göstermektedir.

Sonuç olarak, sadece bir çalışmanın verilerine dayanarak genotip analizinin warfarin tedavisi başlanacak her hastada yapılması gerektiği kanısına varmak için erken olduğu söylenebilir. Ancak genotip analizinin bizim olgumuzda olduğu gibi oldukça düşük dozlarda ve özellikle atipik yerleşimli kanamaların görüldüğü has-

talarda yapılması gerektiği düşünülebilir. Ayrıca bizim olgumuzdan hareketle çok düşük dozlarda dahi kanama ihtimalinin olması nedeniyle hastaların yakın takibinin gerektiği ve kanamalarda gastroknemius kası gibi daha önce bildirilmemiş atipik yerleşimlerin olabileceği akıldatutulmalıdır.

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. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
2. Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, Wiley CL, Fortini A, Fisher PK, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1079-94.
3. Narcı H, Türk E, Uğur M, Karagülle E. Rectus Sheath hematoma mimicking acute abdominal pain. *Cukurova Med J* 2012;37:243-46.
4. Dabbert O, Freeman DG, Weis AJ. Spinal meningeal hematoma, warfarin therapy, and chiropractic adjustment. *JAMA* 1970;214:2058.
5. Yaşa MH, Çildağ S, Taşkın F, Şen S, Yükselen V, Karaman C ve ark. Kumadine bağlı olarak gelişen intramural özofagus hematomu: Olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:140-3.
6. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364:1144-53.
7. Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics* 2010;11:493-6.
8. Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, Watson MS, Flockhart DA, Gage B, et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 2008;10:139-50.
9. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-12.