

Antikoagülan ilişkili nefropati

Anticoagulant-related nephropathy

Halil Güner, Belda Dursun, Murat Yaşar Taş

Gönderilme tarihi:01.07.2020

Kabul tarihi:23.02.2021

Öz

Antikoagulan ilişkili nefropati, varfarin veya diğer antikoagulan ajanlarla antikoagülasyonun neden olduğu bir tür akut böbrek hasarıdır. INR>4 olduğunda antikoagulan ilişkili nefropati gelişim riskinin arttığı görülmektedir. Bu yazıda supratherapötik doz varfarin kullanımı sonucu akut böbrek hasarı gelişen bir olgu sunulmuştur. Atrial fibrilasyon nedeniyle varfarin kullanan, eşlik eden, obezite, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı tanıları olan 61 yaşında erkek hasta sol böğründe şişlik ve morluk ile acil servise başvurdu. Göğüs sol posterolateral duvarında hematomu olan hastanın laboratuvar analizlerinde INR:9,7 serum kreatinin seviyesi bazal değerinin 2 katının üzerinde (bazal değeri: 3,4 mg/dL, en yüksek: 6,2 mg/dL) saptandı. Hemoglobun 6,8 g/dL'ye kadar düştü. Varfarin kesilip INR güvenli aralığa çekilmesiyle hastanın serum kreatininini bazal düzeyine geriledi. Akut böbrek hasarı yapabilecek diğer nedenler dışlandı ve supratherapötik doz varfarin kullanımı olan hastada antikoagulan ilişkili nefropati geliştiği düşünüldü. Bu olgu komorbiditeleri fazla olan özellikle kronik böbrek hastalarında antikoagulan tedavilerin dikkatli takip gerektirdiğini göstermektedir. Antikoagulan kullanan hastalarda akut böbrek hasarı etiolojisinde antikoagulan ilişkili nefropati akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Antikoagulan, varfarin, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı.

Güner H, Dursun B, Taş MY. Antikoagülan ilişkili nefropati. Pam Tıp Derg 2021;14:518-521.

Abstract

Anticoagulant-associated nephropathy is a type of acute kidney injury caused by anticoagulation with warfarin or other anticoagulant agents. It appears that the risk of developing anticoagulant-associated nephropathy increases when INR>4. In this article, a case who developed acute kidney injury due to the use of a supratherapeutic dose of warfarin is presented. A 61-year-old male patient with comorbidities of obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, using warfarin due to atrial fibrillation, was admitted to the emergency room with swelling and bruising in his left flank. In the laboratory analysis of the patient who had hematoma in the left posterolateral wall of the chest, INR: 9.7 serum creatinine level was found above 2 times the baseline value (baseline value: 3.4 mg/dL, the highest: 6.2 mg/dL). Hemoglobin decreased to 6.8 g/dL. With the discontinuation of warfarin and decreaseing the INR to the safe range, the patient's serum creatinine regressed to the basal level. Other causes of acute renal injury were excluded and anticoagulant-associated nephropathy was thought to develop in the patient who used supratherapeutic dose of warfarin. This case shows that anticoagulant treatments require careful follow-up, especially in chronic kidney patients with high comorbidities. Anticoagulant-associated nephropathy should be kept in mind in the etiology of acute kidney injury in patients using anticoagulants.

Key words: Anticoagulant, warfarin, acute kidney injury, chronic kidney disease.

Guner H, Dursun B, Tas MY. Anticoagulant-related nephropathy. Pam Med J 2021;14:518-521.

Halil Güner, Arş. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: gunerhalil@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3301-7066>) (Sorumlu Yazar)

Belda Dursun, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: belda.dursun@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3235-0577>)

Murat Yaşar Taş, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mrtysrts07@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-1459-1836>)

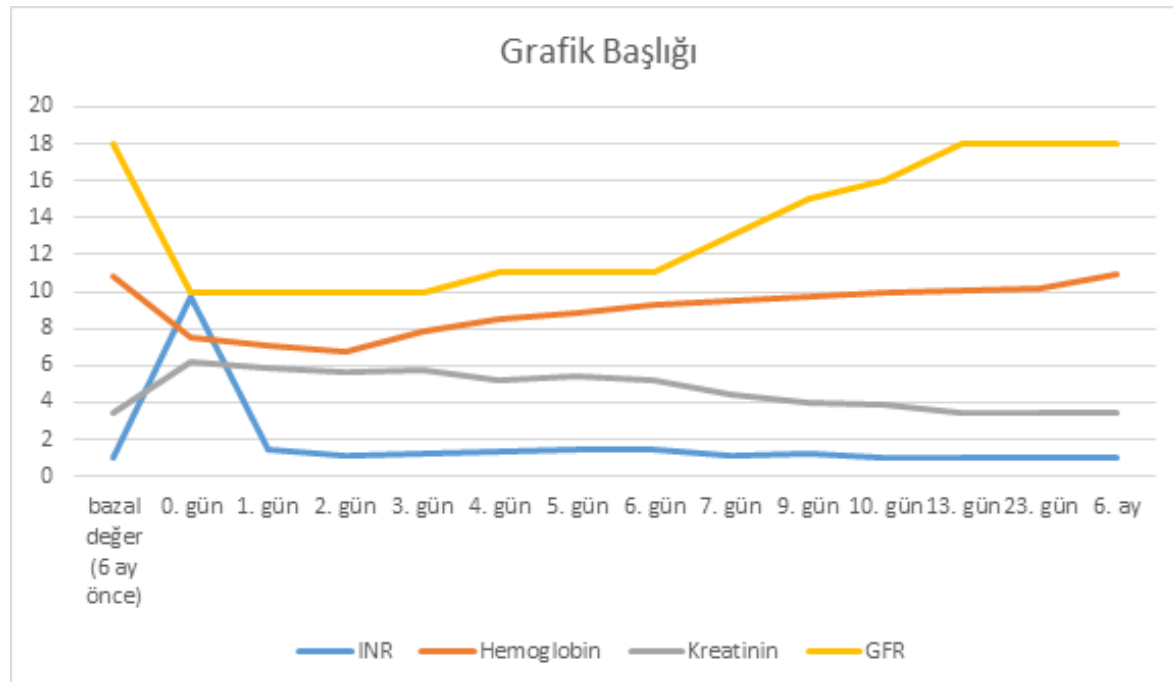
Giriş

Antikoagulan ilişkili nefropati (AİN), varfarin ve diğer antikoagulanlara bağlı gelişen akut böbrek hasarı (ABH) durumudur. Atriyal fibrilasyon nedeniyle varfarin ve diğer oral antikoagulan ilaçlarla antikoagulasyonu sağlanan hastalarda ABH önemli bir sorun olmaktadır. Varfarin kullanan ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde %26'ya varan oranda ABH gelişimi bildirilmiştir [1]. Üstelik AİN, artan mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir [1-3]. Antikoagulan tedavi alan hasta sayısının fazla olması ve bu hastalara her gün yenilerinin eklenmesi AİN önemini artırmaktadır. Bu yazıda yüksek doz varfarin kullanımı sonucu ABH gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

61 yaşında erkek hasta sırtının sol yanında şişlik ve morluk yakınmasıyla acil servise başvurdu. Obez, 15 yıldır hipertansiyon, 11 yıldır KBH, 5 yıldır Tip 2 diabetes mellitus, 2 yıldır atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastanın 5 mg varfarin yanı sıra 300 mg allopurinol, 4 mg doksazosin, 40 mg furosemid, 600 mg gemfibrozil, 12,5 mg karvedilol kullanımı mevcuttu. Varfarin doz düzenlemesi için kardiyoloji polikliniğinde yakın INR takibi önerildiği ancak hastanın buna uymadığı öğrenildi. Fizik muayenede bilinci

açık, oryante, koopere, solunum sesleri olağan, kardiyovasküler sistem muayenesi olağan, batin muayenesi olağan saptandı. Sol aksillada ekimoz, sol skapula lateralinde 10-15 cm boyutlarında, yeni gelişen şişliği mevcuttu. Vital bulguları kan basıncı 140/90 mmHg, nabız:90 atım/dk, ss:20/dk, oksijen saturasyonu: %96 idi. Laboratuvar tetkiklerde serum üre:135 mg/dL, serum kreatinin:6,2mg/dL, hemoglobin:7,5 g/dL, INR:9,7 saptandı. Bazal serum kreatininini 3,4 mg/dL olan hasta KBH zemininde gelişen ABH nedeniyle hospitalize edildi. Bazal hemoglobin değeri 10,8 g/dL olan ve takibinde hemoglobin 6,8 g/dL'ye kadar düşen hastaya 3 gün içinde toplam 4 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Çekilen tomografide göğüs sol posterolateral duvarında 17x7 cm boyutlu hematoma saptandı. Renal ultrasonografi normal saptandı. Varfarin kesildi ve INR monitorizasyonuna başlandı. Takibinde INR 1,2 düzeyine kadar geriledi. INR değerinin güvenli aralığa çekilmesiyle birlikte hastanın günler içerisinde kademeli olarak serum kreatinin değerinde gerileme izlendi (Grafik 1). Bu arada hastada enfeksiyon hipovolemi, nefrotoksik ajan ya da kontrast maruziyeti gibi ABH etiolojisinde yer alan nedenler dışlandı. Supraterapötik doz varfarin kullanımı olan hastada AİN geliştiği düşünüldü. Hematoma yönelik göğüs cerrahisi hematoma boşaltımı önermedi ve spontan rezolüsyonu



Grafik 1. Olgunun takibinde INR, hemoglobin, kreatinin ve GFR değişimleri görülmektedir

izlendi. Kontrol toraks BT de hematoma küçülme görüldü. Serum kreatinin geriledi ve izlemde bazal düzeyi olan 3,4 mg/dL civarında seyretti. Bu süreçte 300 mg asetilsalisilat ile takip edildi. Takibinde düşük doz antikoagulasyon ve düşük molekül ağırlıklı heparinizasyon için tekrar değerlendirilmesi planlandı.

Tartışma

Antikoagulanla ilişkili nefropati (AİN), varfarin veya diğer antikoagulan ajanlarla antikoagulasyonun neden olduğu bir tür akut böbrek hasarıdır (ABH) [1]. AİN için ana risk faktörü, varfarin veya diğer antikoagulanlar tarafından indüklenen orta veya şiddetli antikoagulasyondur. INR>4 olduğunda AİN gelişim riskinin arttığı görülmektedir. Diğer risk faktörleri altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve glomerülonefrit, özellikle nefrotik sendromdur [3-5]. Böbrek biyopsisi ile histopatolojik analiz ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda patogenezi başlatan olay, aşırı antikoagulasyonun neden olduğu glomerüler kanama gibi görünmektedir [2]. Glomerüler kanama, eritrosit silendirleri ile renal tübüllerde tıkanmaya, renal tübül içerisinde eritrofagositoz sonrası hemoglobinin yıkıma uğraması sonucu açığa çıkan hem ve demirin oksidasyonu ile de doğrudan tübüler hasara yol açmaktadır [6, 7]. Hastalar anormal derecede yükselmiş INR sonucu birkaç gün içinde (genellikle bir hafta içinde) ABH ile başvururlar. Mikroskopik ve daha az yaygın olarak, makroskopik hematüri olabilir. Hematüri geçici olabilir; ancak, başvuru anında hematüri olmaması AİN olasılığını dışlamak için yeterli değildir. Görüntülemeye karakteristik bir özellik yoktur ve böbrek ultrasonografisi normaldir [3-5]. Anlatılan olguda başvuru anında ve takibinde hematüri izlenmedi ve böbrek ultrasonografisi normaldi.

ABH ve supratherapötik dozda varfarin birlikte (INR>4) görülen hastalarda AİN tanısı akla gelmelidir. Kesin tanı renal biyopsi ile konur. Ancak, biyopsi en azından başlangıçta antikoagulan tedavi alan hastalarda kanama riski yüksek olduğu için genellikle yapılmaz. Literatürde biyopsi yapıldığı bildirilen vakalarda ise histolojik olarak glomerüler hemoraji görülmektedir [4]. ABH'nin diğer nedenleri klinik özellikler ve laboratuvar testleri ile dışlanan

bir hastada, şiddetli bir pıhtılaşma bozukluğu varsa veya yakın zamanda saptanmış ise AİN teşhisi konulabilir. Anlatılan olguda da ABH yapabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra başvuru anında INR 9,7 olması ve koagulopatinin düzelmesiyle kreatinin değerinin gerilemesi tanı koydurucu olmuştur. Ayrıca olgunun tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, KBH gibi komorbiditelere sahip olması AİN gelişimini riskini arttırmıştır. Koagulopatinin düzeltilmesinden sonra serum kreatinin artmaya devam ederse veya bazal seviyenin üzerinde önemli ölçüde yükselmiş kalırsa, kesin tanı için bir biyopsi gerekebilir [5, 8]. AİN'yi önlemede en önemli olan antikoagulan dozun doğru ayarlanmasıdır. Bu, AİN'ye daha yatkın olan KBH olan hastalar için özellikle önemlidir.

Tedavide ise INR'nin terapötik ve güvenli aralığa getirilmesi esas olup ABH tedavisinin genel ilkeleri de eş zamanlı uygulanmalıdır. Sunulan olgu örneğinde olduğu gibi hastaların çoğunda, serum kreatinin, varfarin koagulopatinin düzeltilmesinden sonraki ilk birkaç hafta içinde hafifçe stabilize olur veya iyileşir. Bununla birlikte, bazı hastalarda böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi çok az veya hiç olmayabilir. Ancak atriyal fibrilasyon sıklığı ve giderek artan sayıda hastanın antikoagulan tedavi altında olması AİN önemini artırmaktadır. Özellikle KBH olan hastalarda antikoagulan tedavilerin yakın takibi ve hasta uyumu oldukça önemlidir. ABH ile gelen hastalarda antikoagulan kullanımı durumunda AİN etiyojide akılda tutulmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:1189-1196. <https://doi.org/10.2215/CJN.10921015>
2. Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. Nephrol Dial Transplant 2014;29:2228. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft380>
3. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int 2011;80:181. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.44>

4. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1121. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024>
5. Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:142. <https://doi.org/10.1159/000312877>
6. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1856. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010101110>
7. Schützer KM, Svensson MK, Zetterstrand S, Eriksson UG, Wähländer K. Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:903. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0849-7>
8. An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013;8:e57661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057661>

Hasta onamı açıklaması: Bu olguda antikoagulan ilişkili nefropati tanısına meslektaşlarımızın dikkatini çekmek amaçlanmıştır. Bu amaçla hastamızın tanı ve tedavi süreci ile ilgili bilgiler verilmiştir. Hastamızın kimlik bilgileri ya da fotoğrafı kullanılmamıştır. Hasta üzerinde bir deneysel çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla hasta onamı gerektirecek bir durum oluşmamıştır.

Bu olgu 19-21 Nisan 2018 tarihinde 7. Güncel Böbrek Hastalıkları, Hipertansiyon ve Transplantasyon Toplantısı'nda poster olarak sunulmuştur.

Yazarların makaleye olan katkıları

B.D. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Makalenin tartışma bölümü H.G. tarafından yazılmış, M.Y.T. ve B.D. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.