

Dabigatran Kullanımına Sekonder Nadir Görülen Ciddi Koagülopati

Rare Severe Coagulopathy Secondary Due to Dabigatran Use

Sema Uçak Basat¹ ORCID NO: 0000-0002-6479-1644, Rıdvan Sivritepe² ORCID NO: 0000-0003-0547-1883, Damla Ortaboş¹ ORCID NO: 0000-0002-9767-7709, Ecem Sevim¹ ORCID NO: 0000-0001-6458-9844

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

Geliş Tarihi/Received: 24.07.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 03.10.2021

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

Rıdvan Sivritepe

Bahçelievler Mahallesi,

Adnan Menderes Bulvarı

No:31-33 Pendik İstanbul/Türkiye.

E-mail: dr.ridvansivritepe@gmail.com

Anahtar Sözcükler:

Antikoagülan İlaçlar

Atriyal Fibrilasyon

Böbrek Yetmezliği

Dabigatran

Kanama

Key Words:

Anticoagulants

Atrial Fibrillation

Dabigatran

Hemorrhage

Renal Insufficiency

International Congress of Internal Medicine (9-11 March 2017/ Athens/Greece) kongresinde EPP098 numarasıyla poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Dabigatran atriyal fibrilasyon varlığında oluşabilecek inemelerin önlenmesinde kullanılan oral direkt trombin inhibitörüdür. Vitamin K antagonistleri ve varfarin kullanımına kıyasla kanama yan etkilerinin daha az görülmesi ve laboratuvar takibi gerektirmemesi açısından güvenle tercih edilebileceği savunulmaktadır. Bu yazıda dabigatran kullanımına bağlı ciddi kanama bozukluğu gelişen 83 yaşındaki bilinen kronik renal hasar, epilepsi ve atriyal fibrilasyon tanıları olan bayan hasta sunuldu. Oral antikoagülan ilaçlar atriyal fibrilasyon olgularında sistemik tromboemboliler ve iskemik inemelerin önlenmesinde önem arz etmektedir fakat vakamızda olduğu gibi ciddi kanamalara yol açabilmektedir. Renal yetmezlik gibi hastalığı olan yaşlı hastalarda antikoagülan ilaçların doz ayarlanması dikkatlice yapılması gerekmektedir. Vakamız dabigatran kullanımına bağlı kanama ile protrombin zamanı ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanında belirgin uzamanın görüldüğü nadir vakalar arasında yer alması nedeniyle ilginçtir.

ABSTRACT

Dabigatran is an oral direct thrombin inhibitor used to prevent strokes that may occur in the presence of atrial fibrillation. Compared to using vitamin K antagonists and warfarin, it is argued that it can be safely preferred in terms of fewer bleeding side effects and not requiring laboratory follow-up. This case report presents an 83-year-old female patient with known chronic renal failure, epilepsy, and atrial fibrillation who developed severe bleeding disorder due to dabigatran use. Oral anticoagulant drugs are essential in the prevention of thromboembolism, but they can cause severe bleeding, as in our case. In cases such as renal insufficiency, the dose of anticoagulant drugs should be carefully adjusted. Our case is interesting because it is among the rare cases in which a significant prolongation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time are observed with bleeding due to dabigatran use.

Giriş

GirişDabigatran, valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda inme önlenmesinde onaylanmış yeni nesil bir oral direkt trombin inhibitörüdür (1). Antikoagülasyon derecesinin sıkça izlenmemesi ve gıda-ilaç etkileşimleri çok az olduğu için, varfarine kıyasla kullanım kolaylığı sağlar (1). Yine varfarin kullanımına kıyasla kanama yan etkisinin daha az görülmesi nedeniyle güvenle tercih edilebileceği savunulmaktadır (1). Ancak dabigatran direkt trombin inhibisyonunun yanı sıra faktör Xa inhibisyonu da yaparak Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve Uluslararası Düzeltme Oranında (INR) uzama ve bunun yanında vakamızda da olduğu gibi ciddi kanama bozukluklarına yol açabilmektedir.

Olgu Sunumu

Hastamız ve yakını bilgilendirilmiş olup, yakınından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Bilinen kronik böbrek yetmezliği, epilepsi, AF tanıları olan ve rutin hemodiyaliz (HD) programındaki 83 yaşında bayan hasta HD sonrasında gelişen bilinç bulanıklığı ve siyah renkte dışkılama şikayeti ile acil servisimize getirildi. Gastrointestinal kanama ve acil hemodiyaliz endikasyonlarıyla dahiliye kliniğimize yatırıldı. 2 ay önce AF nedeniyle varfarin kullanımına bağlı subaraknoid kanama ve yeni başlayan dabigatran 110 mg 1x1 peroral kullanım öyküsü olan hastanın muayenesinde genel durumu kötü bilinci konfüze, kalpte S1+ ve S2+ aritmik ve 2/6 üfürümü, akciğerler dinlemekle bilateral orta zonda kreptan ralleri, batında hafif hassa-

siyeti, rektal tuşesinde melenası, sol kol arteriyovenöz fistül skarı (2 yıldır inaktif), sol femoral bölgede kalıcı hemodiyaliz kateteri, bilateral pretibial 2+ ödemi mevcut idi. Vitallerinde kanbasıncı 100/60 mmHg, nabız:98 atım/dk, satürasyon: %92 ateş:36,9 °C. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Acil hemodiyaliz planlanan ve INR düzeyi 8,08 saptanan hastaya 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) ve 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) replase edildi. Replasman sonrasında bakılan kontrol hemoglobın 9,3 gr/dl' den 9,1 gr/dl' ye düşmesi üzerine hastaya 70 mL koagülasyon faktör kompleksi verildi. Takibinde hematokezyası gelişen hastanın yapılan gastroskopisinde bulbusta hemorajik ülseri tespit edilip skleroterapi uygulandı. Replasmanlar sonrasında ciddi yüklenme bulguları olan anürik hasta HD'ye alınması planlandı. Ancak diyaliz esnasında kalıcı kateteri çalışmayan hasta genel durumu kötüleşmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alındı, yeni kateter açılması nedeniyle anestezi ve reanimasyon bölümü ile konsulte edildi. 7 gündür dabigatran kullanılmamasına rağmen bakılan INR düzeyi: 2,1 ve aPTT: 117 sn gelmesi üzerine işlem yapılamadı. 3 ünite TDP replasmanı yapıp intravenöz 10 mg K1 vitamini yapıldı. Kontrol INR düzeyi 1,55 ve aPTT düzeyi 46 sn gelen hastaya 2 kez sağ femoral venden girişim denendi fakat başarılı olunamadı. İşlemin sonuna doğru femoral ven yerine femoral artere girildiği düşünülen hastada ciddi fışkırır tarzda kanama olması nedeniyle tekrar girişim yapılmadı. 11 saat kompresyon yapılan ve 6 ünite ES, 5 ünite TDP replase edilen ve kanaması devam eden hasta kalp ve damar cerrahisi (KDC) kliniği ile konsulte edildi. Ancak koagülopatisi olan hastaya girişim yapılamadı. Traneksamik asit infüzyonu ve kompresyon haricinde ek bir önerileri olmadı. Dabigatran antidotu olan idarucizumab ülkemizde olmadığından dolayı verilemedi. Totalde 18 saatlik kompresyona rağmen kanaması durdurulamayan hasta için KDC ile tekrar görüşüldü. Yüzeysel suture atıldı ve kompresyona devam

edildi. Suture edilen hastanın iki saatlik kompresyon sonrasında kanaması durdurulabildi. INR'si düşürülemediğinden dolayı diyalize alınamayan anürik ve sıvı yüklenmesi olan hastaya yeni kateter girişimi denenemedi. Hastada ortak yolu etkileyebilecek hem Protrombin zamanı (PT) hem aPTT'yi uzatabilecek karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon ve varfarin kullanımı gibi bir durum olmadığından dolayı mevcut koagülopatisi dabigatran kullanımına sekonder olduğu düşünüldü. Takip ve tedaviler sonrasında INR'si 1,26 ve aPTT: 36 sn gelen hastaya görüntüleme eşliğinde kalıcı kateter takıldı. Totalde 41 günlük yoğun bakım takip ve tedavileri sonrası klinik stabilizasyon sağlanan hasta kalıcı kateteriyle haftada 3 gün HD programına devam edilerek ve poliklinik kontrolleri önerilerek eksterne edildi. Hastadan yakınından olgu sunumu için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Tartışma

Dabigatran nonvalvüler AF tanısı olan hastalarda embolik inmenin önlenmesi amacıyla kullanılan bir kompetitif direkt thrombin inhibitörüdür (1). Dabigatran kullanımına bağlı olası kanamada kullanılacak ajan ve kanama komplikasyonları ile ilgili çok fazla tecrübeye sahip olmayışımız bu konudaki en büyük endişe kaynağıdır. Dabigatran, CYP 450 metabolizmasına girmeyen, ilaç-gıda etkileşimi olmayan ve pıhtılaşma parametrelerinin laboratuvar takibi gerektirmeyen bir farmakokinetik profile sahiptir (1). Dabigatran, Amerikan Kalp Derneği tarafından 2011 yılında varfarine alternatif olarak kullanıma girmiştir (2). Dabigatranın etki mekanizması klasik antikoagülanlardan farklıdır (1,2). Yarılanma ömrü yaklaşık 15 saat olan dabigatran intravenöz uygulamadan sonra büyük bir kısmı idrar ile atılır (3). Bu süre renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 34 saate kadar çıkabilir (4).

Atriyal fibrilasyonu olan 18113 hasta üzerinde yapılan ve dabigatran ile varfarinin karşılaştırıldığı RE-LY çalışma-

Tablo 1. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Parametre	Referans aralığı	Parametre	Referans aralığı
Kreatinin: 8,67 mg/dl	0,7-1,4	International Normalized Rate (INR): 8,08	0,8-1,3
Potasyum: 7,1 mmol/l	3,5- 5,5	APTT:113,4 sn	25-40
Sodyum:134 mEq/l	135- 148	Prothrombin zamanı:52,6 sn	11-16
Kan üre azotu: 258 mg/dl	5-23	Aktivasyon: %14	70-130
Prokalsitonin:9,79 ng/ml	<0,1	pH: 7,28	7,35 - 7,45
İndirekt bilirubin: 0,52 mg/dl	0,2-0,7	Karbondioksit Basıncı: 23,2 mmHg	35 -45
Total bilirubin: 0,63 mg/dl	0,2-1,2	Bikarbonat: 13,6 mmol/L	22-26
Kalsiyum: 9,8 mg/dl	8,5-10,5	Oksijen Basıncı: 73,2 mmHg	83-108
Alanin aminotransferaz:10 U/L	<31	Laktat:1,2mol/L	0,3-1,3
Aspartat aminotransaminaz:31 U/L	<31	Lökosit: 7,54 K/uL	4,0- 11,0
Gamma glutamil transferaz: 12 U/L	<32	Hemoglobın: 9,3 gr/dl	11,5- 16,0
Alkalen fosfataz: 49 U/l	25-100	C Reaktif Protein: 3,1 mg/dl	<0,8
Fosfat: 7,7 mg/dl	2,4-4,4	Albumin: 3,2 g/dl	3,5-5

sında, dabigatran kolunda inme ve sistemik emboli oranı daha düşükken majör kanama oranları her iki grupta benzerdi (5). Dabigatrana bağlı majör kanama geçiren ve kanaması kontrol altına alınan hastaların %57'sinde dabigatrana devam edilmiş (5). Ancak bizim hastamızda renal fonksiyon bozukluğu olduğu ve ciddi advers olay yaşandığından dolayı ilaca devam edilmedi. Aynı çalışmanın subanalizinde renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kanama komplikasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). İlaç başlanmadan önce hastaların glomerüler filtrasyon hızları hesaplanıp bizim hastamızda olduğu gibi 15 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan durumlarda ilacın başlanmaması gerekir. Dabigatran kullanan hastalarda doz ayarı ve antikoagülasyon derecesini ölçmeye yarayan biyokimyasal parametrelerin kullanımı yaygın değildir. Trombin zamanı ve ekarin pıhtılaşma zamanı dabigatran kullanımında antikoagülasyonun derecesini ölçmekte kullanılan parametrelerdir (7). Dabigatran tedavisinin protombin zamanı ve INR düzeyini etkilemediği belirtilmektedir (3). Ancak bizim hastamızda hem INR (8,08) hem aPTT (113,4 sn) hem de PT (52,6 sn) uzamıştır.

Dabigatran ile ilişkili kanama yönetiminde güncel kılavuzlar TDP veya paketlenmiş alyuvar hücrelerinin replase edilmesini önermektedirler (8). Bunun yanında kanamayı kontrol etmek için girişimsel işlemler de kullanılabilir (9).

Yazarlık Katkısı: Fikir/Hipotez: SUB, RS Tasarım: RS Veri toplama/Veri işleme: RS, DO, ES Makalenin hazırlanması: SUB, RS, DO, ES

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Hasta Onayı: Olgu sunumu için hastanın yakınlarından alınmıştır.

Kaynaklar

- 1- Antonijevic NM, Zivkovic ID, Jovanovic LM et al. Dabigatran- Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab* 2017;18:622-635.
- 2- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1330-1337.
- 3- Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:47-59.

Ancak, bizim vakamızda TDP kullanımı hastamıza pek fayda sağlamadı. Dabigatranın en korkulan komplikasyonu, intrakraniyal, spinal, perikardiyal ve gastrointestinal sistem kanamalarıdır (8,9). Yapılan çalışmalarda varfarine göre bu kanamalar dabigatranda daha az görülmesine rağmen dabigatranın antidotunun kullanımının kısıtlı olması bu kanamaları daha komplike hale getirmektedir (5). TDP veya paketlenmiş alyuvar transfüzyonuna rağmen durdurulamayan kanamalarda acil hemodiyaliz düşünülebilir (8,9). Ancak bizim hastamızda olduğu gibi koagülasyon parametrelerinde bozukluk olan hastalarda bu çok mümkün olmayabilir. Yine acil durumlarda dabigatran inhibitörü olan idarucizumab kullanılabilir (10).

Sonuç olarak dabigatran kullanımı AF olgularında sistemik tromboemboliler önlenmesinin uzun dönem tedavisinde önem arz etmektedir fakat böbrek yetmezliği gibi kronik hastalık tanısı olan yaşlı hastalarda antikoagulan ilaçların doz ayarlanması dikkatli yapılması gerekmektedir. Antikoagulan tedavi başlanmadan önce inme için bakılan risk skorlarının tek başına yeterli olmayacağı, karşıt skordardan en az bir tanesinin hesaplanması ve kanamaya meyil durumu dikkatlice değerlendirilmesi kanaatindeyiz. Vakamız kanama ile beraber PT ve aPTT değerlerinde belirgin uzamanın görüldüğü nadir vakalar arasında yer alması nedeniyle ilginçtir.

Hakem Değerlendirmesi: İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

- 4- Hu A, Niu J, Winkelmayr WC. Oral Anticoagulation in Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis and Atrial Fibrillation. *Semin Nephrol* 2018;38:618-628.
- 5- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- 6- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970.

- 7- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017;151: 127-138.
- 8- Kaide CG, Gulseth MP. Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. *J Emerg Med* 2020; 58:217-233.
- 9- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042-3067.
- 10- Gottlieb M, Khishfe B. Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran. *Ann Emerg Med* 2017;69:554-558.