



Kumadin ve Türevleri ile Zehirlenmeler

Doç. Dr. Muhammet Gökhan Turtay
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD

Kumarin türevleri

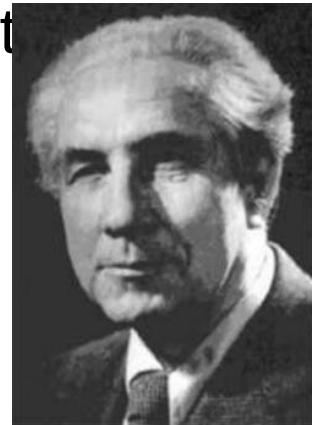
- Dikumarol
- **Warfarin ***
- Etilbiskumasetat
- Acenocoumarol *
- Phenprocoumon *
- **Süperwarfarinler (Rodentisit)**
 - 4-hidroksi kumarin
 - Brodifakoum (en sık)
 - Difenakoum
 - Kumafuril
 - Bromadolin

Tarihçe

- Oral antikoagülanların bulunuşu 20.yy başlarında
- Sığırların tatlı yonca yaprağı hastalığı (1920)
- Dicoumarol → (1941)
- Warfarin → (1948) Rodentisit olarak dicoumarol analoğu
- Wisconsin Alumni Research Foundation with Warfarin (Warf-arin)



Last JA, Toxicol Sci 2002.



Karl Paul Gerhard Link
(1901 – 1978)

Epidemiyoloji

- Warfarin
 - Toksisiteleri → sık (OAK olarak çok sık kullanılmaları ve özellikleri nedeniyle)
 - Yavaş ve gecikmiş etki
 - Eliminasyon geç, yarılanma ömrü uzun
 - Terapötik aralık dar
 - Çoklu ilaç ve diyet etkileşimi
 - Sık izlem, standart olmayan doz ayarlaması
 - Teratojenite
 - Daha çok görülen şekli intihar amaçlı değil tedavi amaçlı kullanımları sırasında

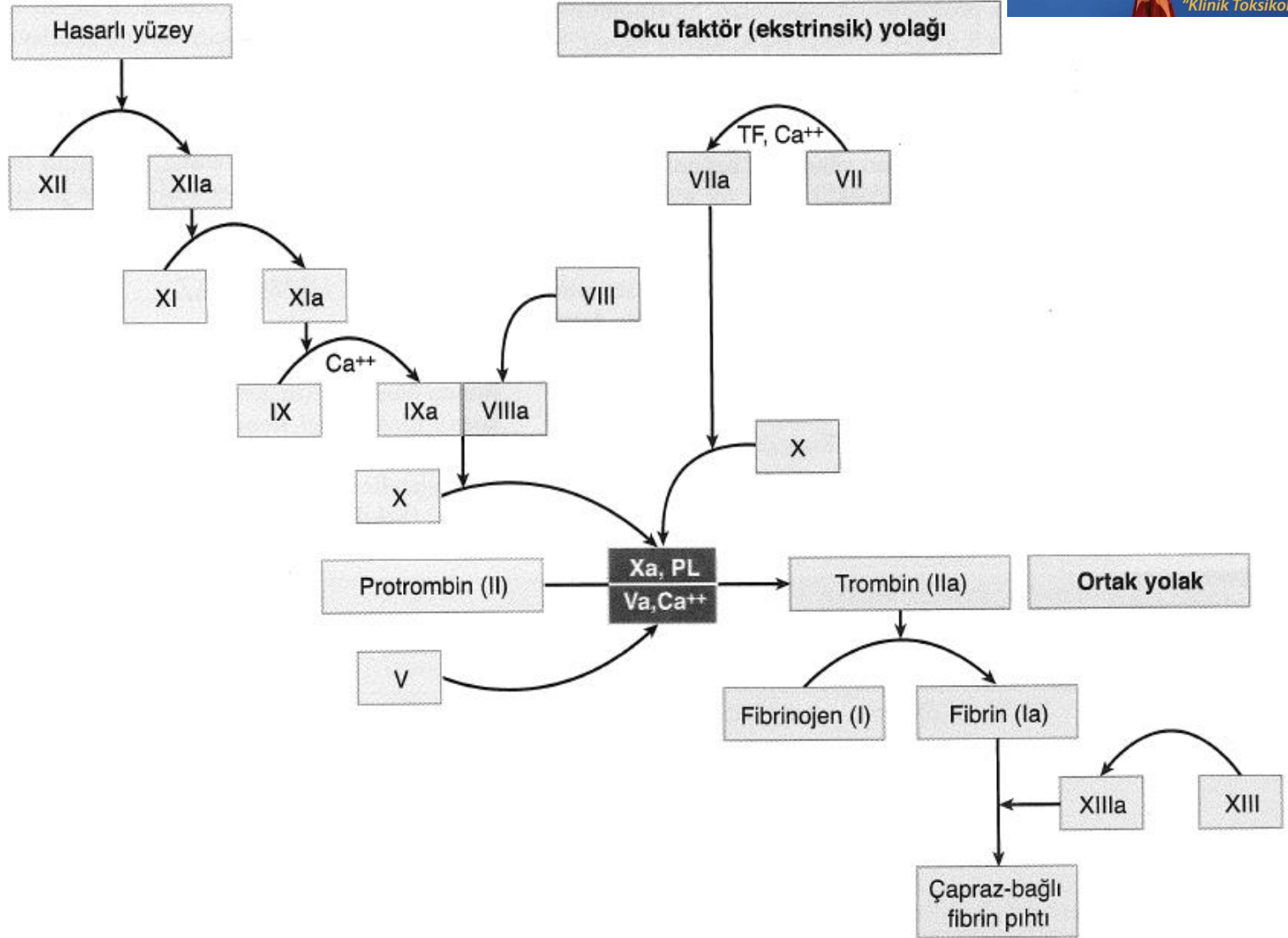
Epidemiyoloji

- Süperwarfarin zehirlenmesi
 - 16,000 vaka/yıl ↑ (USA) *
 - Kasıtlı alımları mortalite ↑
 - Kasıtlı olmayan alımları (Çocuklarda) → Toksisite ↓

* Park J, Korean J Intern Med 2014.



Kontakt aktivasyon (intrinsik) yolağı



Warfarin ve süperwarfarinler → Vit K bağımlı faktör 2, 7, 9, 10 sentezini önler

Farmakoloji

- Warfarin
 - Pik plazma konsantrasyonuna 1-9 h
 - Etkisinin görülmesi → 15 h sonra
 - En belirgin etkisi 24-48 h
 - Yarı ömrü 36-42 h
 - Yaklaşık %97'si plazma proteinlerine bağlanır
 - Hepatik P450 sitokrom enzimleri ile → metabolize
 - İdrarla atılır

Farmakoloji

- Süperwarfarinler
 - Etki mekanizmaları → aynı
 - Etkileri 100 kat↑
 - Uzun etkili
 - 5 günden uzun, 5-20 mg/gün'den fazla alımları → toksisite
 - Kasıtlı alımlarda koagülopati → 24-48 h içinde
 - Brodifakoumun y.ö. 120 gün → Tek bir oral alımın antikoagülan etkileri haftalar-aylar sonra
 - Kasıtlı veya tekrarlayan oral alımlar → Ciddi ka



Endikasyonları

- Warfarin → en sık kullanılan OAK
- Tromboembolik olayları engellemek
 - Prostetik kalp kapağı
 - Kr AF
 - AMI sonrası
 - Sol ventriküler mural trombüs
 - Geçirilmiş inmeli
 - DVT
 - Uzamış immobilizasyon



Başlama ve Takip

- 5 mg/gün
- İdame dozu → 2,5-10mg
- Başlangıçta protein C↓ → 24-36 h hiperkoagülopati → heparin
- Aşırı duyarlı kişiler belirlenmeli
- Vit K'dan fakir ve sabit diyet programı
- Hedef INR 2-3
- Ani kesilmesi ile → tromboza bağlı klinik olay insidansında artış ø
- Kontrol → Başlangıçta günlük(Amaç → Ayda

INR	Ayarlama
1.1-1.4	1.gün: WTHD (warfarinin total haftalık dozu'nun %10-20'sini ekle Haftalık: WTHD'nu %10-20 yükselt Geri dön: 1 haftada
1.5-1.9	1.gün: WTHD'nun %5-10'unu ekle Haftalık: WTHD'nu %5-10 yükselt Geri dön: 2 haftada
2.0-3.0	Değişiklik yok
3.1-3.9	1.gün: WTHD'nu %5-10 azalt Haftalık: WTHD'nu %5-10 azalt Geri dön: 2 haftada
4.0-5.0	1.gün: Warfarin verme Haftalık: WTHD'nu %10-20 azalt Geri dön: 1 haftada

Etkileşim

Önem	Protrombin Zamanı ya da INR Üzerindeki Etki*
Majör	
Vitamin K malabsorbsiyonu veya diyetteki eksiklik	↑
Vitamin K fazlalığı	↓
Bağırsak bakterilerinde azalma (antibiyotikler)	↑
Varfarin emiliminde azalma	↓
Varfarin metabolizmasında değişiklik (sitokrom P-450)	↑ veya ↓
İlaç etkileşimleri	↑ veya ↓
Diğer	
Azalmış pıhtılaşma faktörü üretimi (karaciğer hastalığı)	↑
Pıhtılaşma faktörlerinin metabolizmasında artış (ateş)	↑
Şaşırtıcı teknik ve laboratuvar faktörler (örn., flebotomi, elle taşıma, tromboplastin ayırıcıları)	↑ veya ↓

Etkinliğini arttıran ilaçlar

Allopurinol	Kinin
Amiodaron	Kinolonlar
Amoksisilin	Klofibrat
Anabolik steroidler	Metronidazol
Asetaminofen	Omeprazol
Aspirin	Propranolol
Disulfiram	Ranitidin
Eritromisin	Sefalosporinler
Flukonazol	SSRI
Furosemid	Sulfonilure
Genfibrozil	Tetrasiklin
Heparin	Tiroid hormonları
İzoniazid	TCAD
Ketokenazol	Vitamin E

Etkinliğini azaltan ilaçlar

Barbiturat
Etanol
Fenitoin
Fenobarbutal
Griseofulvin
Karbamazepin
Kolestiramin
Kortikosteroidler
Ostrojen
Rifampin
Sukralfat
Vitamin K

Etkileşim

- Warfarinle aşırı antikoagülasyon en sık nedenleri
 - Diğer ilaçlarla etkileşim
 - Yanlış doz uygulamaları
 - K vitamini eksikliği
 - Diare
 - Kalp yetmezliği
 - Ateş yüksekliliği
 - Bozulmuş karaciğer fonk



Klinik

- Kanama (Ekimoz, hematüri, hematokezya,...)
 - Bir yıl içinde major kanama riski %0.5-7
 - HT, anemi, önceki SVO, GİS lezyonları, böbrek hastalığı → Risk ↑
 - Yaşlılarda daha sık ve dikkatli takip
 - En ciddi komplikasyon → İntrakranial kanama
- Açıklanamayan koagülopati → Süperwarfarin intoks (?) *
- Cilt nekrozu
- Yan etkileri
 - Alopezi
 - Dermatit
 - Ürtiker

* Dashti-Khavidaki S, J Res Pharm Pract 2014, Spahr JE, Am J Hematol 2007.



Klinik

- Cilt nekrozu
 - Tedavi başlangıcından 3-8 gün sonra
 - Yüzeyel küçük damarların trombozu nedeniyle
 - Warfarini kes
 - Parenteral antikoagülana geç
 - K₁ Vitamini
 - Protein C ve S eksikliğini araştır
 - Malign hastalığı olanlarda daha↑



Klinik

- Baş ağrısı
- Baş dönmesi
- Priapizm
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Karın ağrısı
- Mor parmak sendromu (Purple toe)



Tetkik

- Ayırıcı tanı için (Tüm kanama boz)
 - PTZ ve INR
 - aPTT
 - Trombin zamanı
 - Fibrinojen
- Bu testler pıhtı oluşumu ve tüketim koagülopatisi arasındaki problemleri saptar

PT normal, PTT uzamış, Kanama var Faktör VIII, IX, XI eksikliği Von Willebrand Hastalığı
PT normal, PTT uzamış, Kanama yok Faktör XII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininogen eksikliği Inhibitör sendromu
PT uzamış, PTT normal Faktör VII eksikliği Warfarin Tedavisi (Erken) Vitamin K eksikliği (İlimli) Karaciğer Hastalığı (İlimli)
PT ve PTT uzamış, trombin zamanı normal, fibrinojen normal Faktör II, V, IX ve vitamin K (ciddi) eksikliği Warfarin Tedavisi (Geç)
PT ve PTT uzamış, trombin zamanı anormal, fibrinojen normal Heparin Etkisi Disfibrinojenemi
PT ve PTT uzamış, trombin zamanı anormal, fibrinojen anormal Karaciğer Hastalığı Yaygın damar içi pıhtılaşma Fibrinolitik Tedavi

Tetkik

- INR takibi → Başlangıçta 4 h'de bir sonra 12-24 h'de bir
- Akut alımlarda ve süperwarfarin zehirlenmelerinde → INR testleri alımdan 12-24 h sonra yükselmeye başlar, 36-72 h içinde en yüksek düzey
- Yüksek doz warfarin → aPTT↑

Tetkik

- Hemogram (WBC↑, Hb↓)
- Biyokimya
- EKG
- TİT
- Gaytada gizli kan
- Bilinç bozukluğu veya antikogölan + kafa travması *
→ BT
- Karın ağrısı → USG, batin tomografisi

* *Correcting excess anticoagulation after warfarin, UpToDate 2015.*

Tetkik

- Faktör 2, 7, 9, 10 düzeyleri
- Vitamin K düzeyi
- Warfarin düzeyi
- Kumarin türevleri düzeyi

Tedavi

- Akut aşırı alımı olan hastalarda → antikoagülan etki için 36-48 h beklenilmeli
- Alımdan birkaç saat sonra başvuran hastalar → gastrik lavaj Ø → Kanama riskini↑
- Kontrendikasyon yoksa → Aktif kömür

Tedavi

- Normal salin (20 ml/kg) (Hipotansif, taşikardik)
- Kan tranfüzyonu
 - Kan kaybı
 - Aktif kanama (Hemodinamik olarak unstabil)
 - Unstabil olması beklenen
- Kan ürünleri → Eritrosit susp, TDP, Protrombin kompleks, rF-VIIA



Tedavi

- TDP tedavisine INR yanıtı arasında büyük değişkenlik (+)
- Hayatı tehdit edici kanama
 - K₁ vitamini (Fitonadion) (İV)
 - TDP (15 mL/kg)
 - Protrombin kompleks konsantreleri veya rF-VIIA
 - Acil durumlarda 4 faktörlü Protrombin kompleks konsantreleri → TDP'den daha fazla önerilmektedir *

* Correcting excess anticoagulation after warfarin, UpToDate 2015



Tedavi

- K₁ vitamini
 - Kronik antikoagülasyon gerektirmeyen koagülopatinin (INR↑) → düzeltilmesi için
 - Sc yol etkinliği↓ kullanılmamalı, oral yol tercih edilmeli *
 - Yeterli faktör aktivasyonu → birkaç saat (Akut ve ciddi kanamalarda dikkat)

* *Correcting excess anticoagulation after warfarin, UpToDate 2015.*



Tedavi

- K_1 vitamini
 - OAK ilaçlara karşı geçici rezistans yapar
 - K vitamini tedavisi → tekrar warfarinle etkili koagülasyonda birkaç gün – birkaç hafta süren zorluk yapar
 - Stabil hastalarda K_1 vitamini uygulamadan önce → uygun uzmana danış
 - Altta yatan tıbbi durum halen belli oranda antikoagülasyon gerektiriyorsa → heparin



Tedavi

- K₁ vitamini (İV)
 - Anaflaksi riski taşır, rutinde kullanılmamalı
 - Bu riski azaltmak için <1 mg/dak dozunda seyreltilerek yavaş inf.
 - Hayatı tehdit eden kanama
 - INR > 20
 - İntihar amaçlı aşırı doz warfarin
 - Rodentisit (Brodifacoum) zehirlenmelerinde

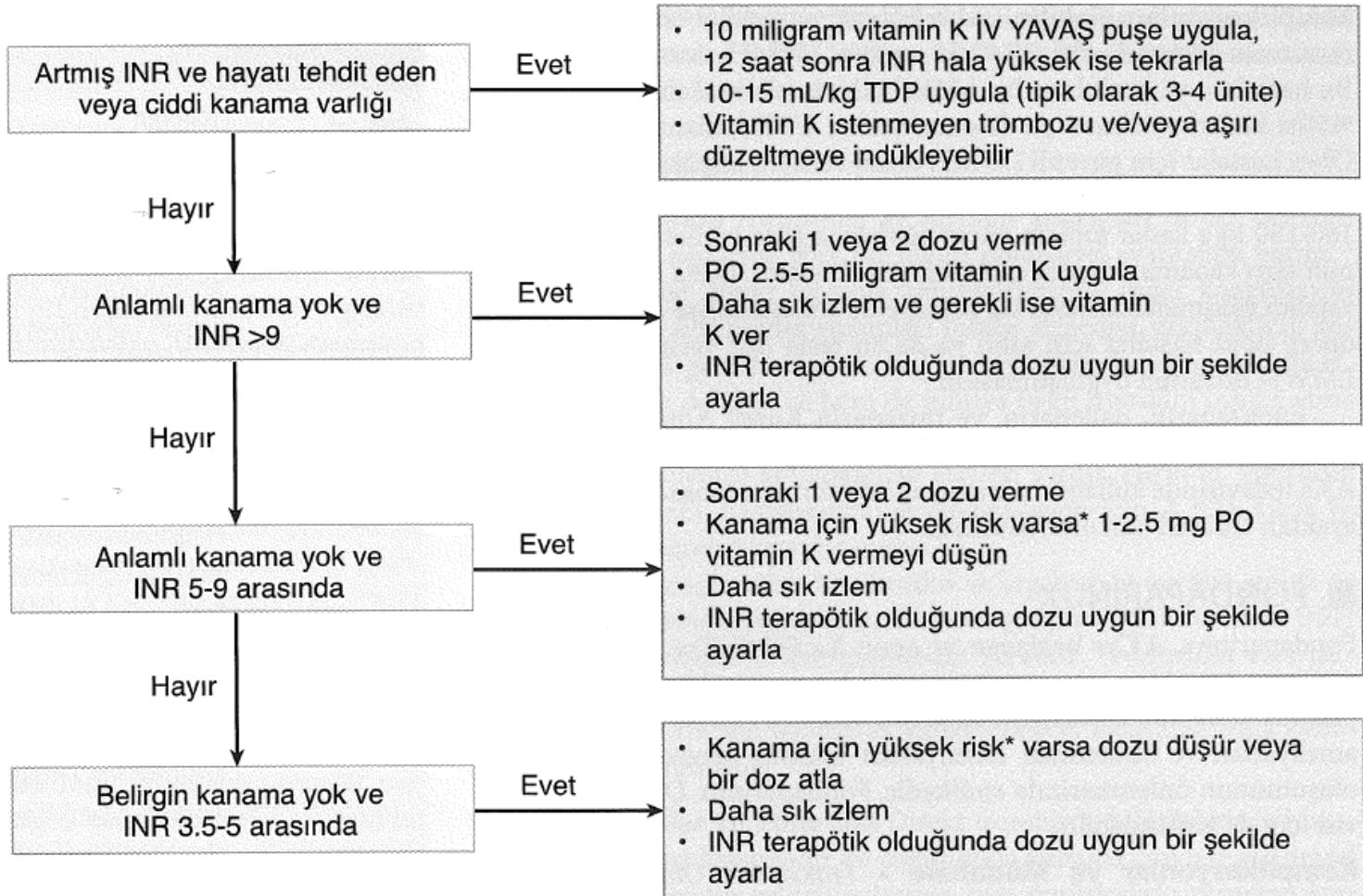


Tedavi

- Vit K antagonistleri ile oluşan aşırı antikoagülasyonun düzeltilmesi için 2008 American College of Chest Physicians (ACCP) klavuzlarının daha uygun olduğu belirtilmiştir *

* *Correcting excess anticoagulation after warfarin, UpToDate 2015.*

Tedavi



Tedavi

- Süperwarfarinlerin aşırı alımları
 - Tedavi → benzer
 - Tek doz, bir kez, kasıtlı olmayan warfarin içeren rodentisit alımlarında → Ted Ø
 - 48 h sonra kontrol INR (Bazı uzmanlar) *
 - Mide lavajı → Erken dönemde (dikkat..!)
 - Aktif kömür → İlk saat içinde en etkili

* Overview of rodenticide poisoning, UpToDate 2015.



Tedavi

- Süperwarfarinlerin aşırı alımları
 - Koagülopati gelişebileceği ön görülen hastalara → K_1 vitamini
 - INR normalin 2 katından↑
 - Kanama riski
 - K_1 vitamini → Erişkinlerde 20 mg/gün, çocuklarda 1-5 mg/gün) (po)



Tedavi

- Süperwarfarinlerin aşırı alımları
 - Koagülopati geliştiğinde → yüksek doz K₁ vitamini (500-800 mg/gün) *
 - Y.ö. göre yüksek K₁ vitamini ile → uzamış tedavi
 - Birkaç gün koagülasyon çalışmaları normal seyredene kadar → Takip
 - Takip süresi → haftalarca – aylarca (?) **

* Park J, Korean J Intern Med 2014.

** Spahr JE, Am J Hematol 2007.



Takip

- INR testi
- Point-of-care test (POCT) INR



*Garcia-Alamino JM, Cochrane Database Syst Rev 2010.
Dusse LM, Rev Bras Cir Cardiovasc 2012.*

Takip

- Travmaya karşı koruma (Enjeksiyon, katater,...)
- Konsultasyon
 - Zehir danışma merkezi
 - Psikiatri



Sevk

- Yoğun bakım ihtiyacı
- Pıhtılaşma testleri yapılamaması



Teşekkür ederim...!