



## ARAŞTIRMA MAKALESİ/ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5505/kt.2023.52261

KocaeliMedJ2023;12(1):99-108

# Warfarin Kullanım Öyküsü ile İntraserebral Kanama Hacminin İlişkisi

## Relationship between the Use of Warfarin and the Volume of Intracerebral Hemorrhage

 Gökhan Evcili<sup>1</sup>  Aykut Öztürk

<sup>1</sup>Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### ÖZET

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Warfarin en sık kullanılan antikoagülan ilaçlardan biridir. En ciddi advers etkisi kanama olarak bilinmektedir. Warfarinin spontan intraserebral kanama hacmi ve mortaliteyle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Spontan intraserebral kanama tanısı olan 184 hasta retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar antikoagülan kullanmayan, warfarin kullanan, aspirin kullanan, hem warfarin hem aspirin kullanan olarak dört gruba ayrıldı. Hastaların morbiditeleri, demografik özellikleri, uluslararası normalleştirilmiş değer (INR), serebral hemoraji hacimleri, hemoraji lokasyonları, ventriküle açılımları ve mortaliteleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Hastaların artan yaşı, diyabet ve dislipidemi hastalıkları kanama hacmi ile anlamlı derecede ilişkilidir. ( $p<0,05$ ) İntraserebral kanamalar en fazla talamik ve lobar bölgede olmuştur. Warfarin kullanan grup hem ilaç kullanmayan hem de aspirin kullanan gruba göre daha fazla kanama hacmine sahiptir. ( $p<0,05$ )

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Warfarin kullanımı toplumumuzda spontan intraserebral kanamalı hastalarda daha geniş hacimli hemoraji ve daha yüksek oranlı mortalite ile ilişkilidir. Warfarin dozunun ayarlanmasındaki zorluklar, ilaç ile gıda etkileşimlerine açıklığı ve genetik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bu sebeple warfarin kullanım öyküsü olan intraserebral kanamalı hastalara daha radikal yaklaşım tarzları geliştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** antikoagülanlar, aspirin, intraserebral hemoraji, warfarin

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Warfarin is one of the most commonly used anticoagulant drugs. The most serious adverse effect is known as bleeding. We aimed to examine the relationship of warfarin with spontaneous intracerebral hemorrhage volume and mortality.

**METHODS:** 184 patients with a diagnosis of spontaneous intracerebral hemorrhage were retrospectively screened and included in the study. The patients were divided into four groups as those who do not use anticoagulants, use warfarin, use aspirin, and use both warfarin and aspirin. The morbidity, demographic characteristics, cerebral hemorrhage volumes, hemorrhage locations and mortality of the patients were evaluated.

**RESULTS:** Increasing age of the patients, diabetes and dyslipidemia diseases were significantly associated with bleeding volume. ( $p<0.05$ ) Intracerebral hemorrhages were most common in the thalamic and lobar regions. The group using warfarin had a higher bleeding volume than the group using both drugs and aspirin. ( $p<0.05$ )

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Warfarin use is associated with larger volume hemorrhage and higher mortality in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage in our population. Difficulties in adjusting the dose of warfarin are due to its vulnerability to drug-food interactions and genetic differences. For this reason, more radical approaches should be developed for patients with intracerebral hemorrhage who have a history of warfarin use.

**Keywords:** anticoagulants, aspirin, intracerebral hemorrhage, warfarin

**Kabul Tarihi:** 06.04.2023

**Correspondence:** Uzm. Dr. Gökhan Evcili, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

**E-mail:** gokhan.evcili@gmail.com

## GİRİŞ

İntraserebral kanama (ISK), her yıl yüz binde 24,6 insidansla önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir(1). ISK kendi başına önemli bir patoloji olmakla birlikte inme çatısı altında da değerlendirilmektedir. Hangi nedenle ve hangi düzeyde olursa olsun santral sinir sisteminin vaskülarizasyonunda meydana gelen patolojik değişiklikler “inme”adı altında geniş bir yelpaze ile karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi damarsal köken dışında bir sebebi olmayan, bulguların 24 saat veya daha uzun sürdüğü veya ölüme sebep olan, hızlı gelişen bölgesel (veya yaygın) beyin fonksiyon bozukluğu” şeklinde tanımlamıştır. Uluslararası Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (NINDS) ise inmeyi “serebral enfarkt, intraserebral kanama veya subaraknoid kanama gruplarından biri veya birden fazlasını içeren bozukluklar” olarak tanımlamıştır(2, 3). Antikoagülan ilaçların kullanımının nedenleri arasında yer aldığı ISK tüm inmelerin %10 ila %15’ini oluşturur ve akut nörolojik aciller arasında önemli bir yer tutar(4). İSK’den muzdarip tüm hastaların da %15’e varan bir bölümünde oral antikoagülan kullanım öyküsü vardır(5). Hastaların atriyal fibrilasyon, pulmoner emboli gibi sebeplerle iskemik inmeden korunmasını sağlamak amacıyla kullanılan ilaçların hemorajik inme ihtimalini de beraberinde getirmesi trajik bir ironidir. Hekimler sıklıkla bu farklı endikasyonlar için farklı antikoagülanlar arasında seçim yapma ikilemiyle de karşı karşıya kalmaktadır. Antikoagülan kullanımı birçok hasta için kesin gerekli olsa da bu gruptaki ilaçların kullanımındaki en önemli güvenlik sorunu intrakraniyal kanamadır.

Oral antikoagülanlar, özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere en sık reçete edilen, en fazla advers reaksiyona giren ilaç sınıflarından birisidir(6). Bu sınıfın başlıca ilaçlarından olan warfarinin etkinliği yüz güldürücü olsa da yan tesirleri ve ilaç etkileşmesi fazlalığı nedeniyle yakından takibi gereklidir. Warfarinin birincil olarak sitokrom (CYP) 2C9 enzimi ile metabolize olması 200’den fazla ilaç ile etkileşime girmesine sebep olmakta ve dozun bireyselleştirilmesi gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır(7). Warfarinin dozu uluslararası normleştirilmiş değer (INR) ile takip edilmektedir ancak gerek dozun ayarlanamaması gerek de sitokrom enzim inhibitörü ilaçlar, alkol ve besinler ile etkileşmesi sonucu mevcut INR değeri yükselebilmekte ve kanama gibi advers reaksiyonlara sebep olabilmektedir. Warfarinin İSK ihtimalini, hematoma genişliğini ve mortaliteyi arttırması olasıdır(8, 9). İSK insidansı, warfarin tedavisi alan hastalarda almayan hastalara kıyasla 7 ila 10 kat daha yüksektir(10). Warfarin ilişkili İSK tedavisinde INR’nin hızlıca düşürülmesini baz alan konvansiyonel hemostatik tedaviler prognozu değiştirmemektedir(11). Aynı zamanda warfarinin farmakodinamik etkisinin görülmesini sağlayan enzim olan vitamin K epoksit redüktaz kompleks subunit 1 (VKORC1) toplumlar arasında farklı genetik alellik göstermektedir. Bu da warfarin advers etkilerinin toplumsal olarak ele alınması gerekliliğini doğurmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sadece VKORC1 alleli kaynaklı olarak, hedeflenen INR değeri ile hastadaki mevcut INR değeri arasında %35 uyumsuzluk tespit edilmiştir(12). Bu sebeplerle warfarin İSK ilişkisi her ne kadar bilinse de bunun patofizyolojik ve

klirik süreci toplum özelinde de ortaya iyi konmalıdır. İntraserebral kanamalarda halihazırda yüksek olan mortalite ve morbidite oranına sebep olan risk faktörleri doğru belirlenebilirse tedavi stratejileri de buna göre şekillenecektir. Biz de bu çalışmamızda risk faktörlerinden biri olan, antikoagükan ilaçlardan en fazla kullanılan warfarinin hastanemizdeki İSK'lı olgularda kanama hacmi ve mortalite üzerindeki etkilerine bakmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hastalar ve çalışma dizaynı

Çalışmaya, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji servisinde 1 Ocak 2020 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında takip edilen spontan intraserebral kanama tanısı alan 108 erkek ve 76 kadın olmak üzere toplam 184 hasta dahil edilerek retrospektif olarak analiz edilmiştir. İntraserebral kanama tanısı Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği'nin 2015 yılında yayınladığı rehberine göre doğrulanmıştır(13). Çalışmaya subaraknoid kanama, epidural ve subdural hematoma, arteriyo-venöz malformasyona bağlı intraserebral kanama, vaskülit, travma, koagülopati, malignite gibi tanılarla hemorajik kanama tanısı olan hastalar dahil edilmemiştir. Dahil edilen hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet; tanıli hastalıklarından hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi; laboratuvar sonuçlarından INR değerleri taranmıştır. Hastalar antikoagülan ilaç kullanımı öyküsü açısından ilaç kullanmayan, aspirin kullanan, warfarin kullanan ve hem aspirin hem warfarin kullanan olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Farklı etken maddeli antikoagülan ilaç kullanan hastalar çalışmaya

dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların kanama sonrası bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinden kanama yeri, kanama hacmi, kanamanın ventriküle açılıp açılmadığı tespiti yapılmış, ilk 30 gün içinde surveyleri takip edilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde tasarlanıp hastanemizin klinik araştırmalar etik kurul onayı alınarak yapılmıştır(2022-117).

### Radyolojik Değerlendirme

Tüm hastaların kanama sonrası ilk 24 saat içindeki bilgisayarlı beyin tomografileri (BT) değerlendirildi. Bu değerlendirmede kanama lokalizasyonu, hacmi ve ventriküle açılım olup olmaması kaydedildi. Kanama lokalizasyonu; talamik, beyin sapı, lobe, serebellum, bazal ganglionlar, talamik ile bazal gangliyonlar, subkortikal ve pons olarak 8 sınıfa ayrıldı. Kanama hacmi ise hematoma kitlesinin eni(A) ve boyu(B) ile BT'de görüldüğü kesit sayısına göre belirlenen yüksekliğinin(C) birbiri ile çarpılıp, 2'ye bölünmesi ile bulundu ( $A \times B \times C / 2$ ). Hesaplanan kanama büyüklükleri sınıflandırılmadan, rakamsal değerleri ile de kaydedildi(14).

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS paket programı (SPSS Inc. SPSS for Windows. Version 26, Chicago) kullanılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, ilaç kullanımı, ek hastalıkları, kanama hacmi verileri ve kanamanın yeri değişkenlerini analiz etmek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Çalışma verileri değerlendirilirken sorularda numerik değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örneklem Kolmogorov Smirnov

testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, gruplar ikiden fazla ise normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare test kullanıldı. Uygulanan testlerin anlamlı sonuçlar vermesi durumunda hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için Student T ve Mann Whitney U testleri sonrasında grupların ortalamaları karşılaştırıldı. Kruskal Wallis H testi içinse DSCF (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner) metodu kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 184 hastanın %58,7'si (108) erkek ve %41,3 (76) 'ü kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması  $67.2 \pm 11,9$  olarak bulunmuştur. Yaş ortancası ise 67'dir. Yaş arttıkça kanama hacmi de istatistiksel olarak anlamlı derece artar. ( $p < 0,05$ )(tablo:1) Hastaların %90,2'sinde (166) HT var iken, %9,8'inde (18) HT yoktur. Hastaların %30,4'ünde (56) DM var iken, %69,6'ında (128) DM yoktur. %33,2'inde (61) hiperlipidemi bozukluğu var iken, %66,8'inde (123) hiperlipidemi bozukluğu yoktur. Buna göre; her üç ek hastalığı olanların da aspirin ve/veya warfarin kullanımı fazladır. Ayrıca, diyabeti olanların kanama hacmi ortalaması  $19,6 \pm 2,01$  iken, diyabeti olmayanların kanama hacmi

ortalaması  $14,1 \pm 1,32$ 'dir. Diyabeti olanların kanama hacimleri istatistiksel olarak daha fazladır. ( $p < 0,05$ ) Aynı şekilde hiperlipidemisi olan hastaların kanama hacimlerinin ortalamaları  $22,6 \pm 2,37$  iken, olmayanların ortalamaları ise  $12,4 \pm 1,07$ 'dir. Hiperlipidemisi olanların kanama hacimleri olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazladır. ( $p < 0,05$ )(tablo:1).

Vakaların 95'i (%51,6) aspirin ve warfarin kullanmamakta iken 52'sinin (%28,3) sadece aspirin, 30'unun (%16,3) sadece warfarin, 7'sinin (%3,8) ise hem aspirin hem de warfarin kullandığı belirlenmiştir (tablo:2).

Hastaların kanama hacimlerinin ortalama değeri,  $15,8 \pm 15,1$  olarak bulunmuş minimum değer 0,15 iken maksimum değer 90 olarak bulunmuştur. Median değeri ise 10 olarak bulunmuştur. 115 hastanın (%63,5) kanaması ventriküle açılmışken, 66 hastanın (%36,5) kanaması ventriküle açılmamıştır. Hematomun yerleşim yeri değerlendirildiğinde 87 hastanın (%47,3) talamik, 12 hastanın (%6,5) beyin sapı, 68 hastanın (%37) lobar, 10 hastanın (%5,4) serebellum, 3 hastanın (%1,6) bazal ganglion, 1 hastanın (%0,5) talamik ve bazal ganglion, 1 hastanın (%0,5) subkortikal, 2 hastanın (%1) ise pons yerleşimli olduğu görülmüştür.(Tablo:3) Buna göre; Lobar bölgedeki kanamanın ortalama hacmi  $22,8 \pm 2,14$  iken, talamik bölge kanamasının ortalama hacmi  $12,6 \pm 1,34$  ve beyin sapı kanamasının ortalama hacmi  $6,12 \pm 1,66$ 'dır. Dört ilaç grubunun da talamik ve lobar kanamalarının diğer bölgelere göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur( $p < 0,05$ )(tablo:1).

Tablo 1: İlaç Gruplarının Demografik ve Kanama Özellikleriyle İlişkisi ve Analizi

	İlaç yok	Aspirin	Warfarin	Aspirin + Warfarin	Toplam	İlaç grubu ile karşılaştırma	Kanama hacmi ile karşılaştırma	
<b>n</b>	95	52	30	7	184			
<b>Kadın cinsiyet</b>	42 (%44,2)	21 (%40,4)	9 (%30)	4 (%57,1)	76 (%41,3)	0,448 Ki-kare	0,992 Kruskal Wallis	
<b>Yaş (yıl)</b>								
Ortalama	64,9	67,4	74,6	65,1		<0,001 Kruskal Wallis	0,002 Spearman korelasyon	
%95 güven aralığı	62,6-67,2	64,0-70,8	71,5-77,7	49,5-80,8				
<b>Ek hastalık</b>								
Hipertansiyon	80 (%84,2)	49 (%94,2)	30 (%100)	7 (%100)	166 (%90,2)	0,035 Ki-kare	0,163 Mann Whitney	
Diabetes Mellitus	16 (%16,8)	22 (%42,3)	16 (%53,3)	2 (%28,6)	56 (%30,4)	<0,001 Ki-kare	0,009 Mann Whitney	Var ortalama 19,6 +- 2,01 Yok ortalama 14,1 +- 1,32
Hiperlipidemi	22 (%23,2)	18 (%34,6)	19 (%63,3)	2 (%28,6)	61 (%33,2)	<0,001 Ki-kare	<0,001 Mann Whitney	Var ortalama 22,6+- 2,37 Yok ortalama 12,4+- 1,07
<b>Kanama Yeri</b>						<0,001 Ki-kare	0,001 Kruskal Wallis	DCSF pairwise karşılaştırmasına göre;
Talamik	49 (%51,6)	29 (%55,8)	6 (%20,0)	3 (%42,9)	87 (%47,3)			Talamik-Lober (Talamik ortalaması: 12,6+-1,34
Beyin sapı	8 (%8,4)	4 (%7,7)	0 (%0)	0 (%0)	12 (%6,5)			Lober ortalaması: 22,8+-2,14
Lober	27 (%28,4)	17 (%32,7)	21 (%70,0)	3 (%42,9)	68 (%36,9)			<b>p: 0,002)</b>
Serebellum	6 (%6,3)	2 (%3,8)	2 (%6,7)	0 (%0)	10 (%5,4)			Beyin sapı-Lober (Beyin sapı ortalaması: 6,12+-1,66
Bazal ganglion	2 (%2,1)	0 (%0)	1 (%3,3)	0 (%0)	3 (%1,6)			Lober ortalaması: 22,8+-2,14
Talamik ve bazal ganglion	1 (%1,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,5)			<b>p: 0,016)</b>
Subkortikal	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14,2)	1 (%0,5)			
Pons	2 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,0)			
<b>Ventriküle açılım</b>						<0,001 Ki-kare	<0,001 Mann Whitney U	Var ortalama 25,5+- 2,23 Yok ortalama 10,2+- 0,904
Var	21 (%22,1)	19 (%36,5)	25 (%83,3)	1 (%14,3)	66 (%35,9)			
Yok	71 (%74,7)	33 (%63,5)	5 (%16,7)	6 (%85,7)	115 (%62,5)			
Bilinmeyen	3 (%3,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%1,6)			
<b>Kanama hacmi (ml)</b>						<0,001 Kruskal Wallis		İlaç yok-Warfarin (W:10,07 p: <0,001) Aspirin-Warfarin (W:7,02 p: <0,001)
Ortalama	9,5	15,9	34,6	19,1				
%95 güven aralığı	7,78-11,2	11,4-20,5	29,2-40,1	29,8				
<b>Yaşama durumu</b>						<0,001 Ki-kare	<0,001 Mann Whitney U	Hayatta ortalaması 9,23+-0,946 Ex ortalaması 26,9+- 1,90
Hayatta	75 (%78,9)	36 (%69,2)	1 (%3,3)	4 (%57,1)	116 (%63)			
Ex	20 (%21,1)	16 (%30,8)	29 (%96,7)	3 (%42,9)	68 (%37)			

**Tablo 2: Hastaların Antikoagülan Kullanım Dağılımı**

Antikoagülan kullanımı	Hasta sayısı	Yüzde oranı	Toplam yüzde
Yok	95	51.6 %	51.6 %
Aspirin	52	28.3 %	79.9 %
Warfarin	30	16.3 %	96.2 %
Aspirin + Warfarin	7	3.8 %	100.0 %

**Tablo 3: Kanama Yeri Lokalizasyonları**

Kanama yeri	Hasta sayısı	Yüzde oranı	Toplam yüzde
Talamik	87	47.3 %	47.3 %
Beyin sapı	12	6.5 %	53.8 %
Lober	68	37.0 %	90.8 %
Serebellum	10	5.4 %	96.2 %
Bazal ganglion	3	1.6 %	97.8 %
Talamik + Bazal ganglion	1	0.5 %	98.4 %
Subkortikal	1	0.5 %	98.9 %
Pons	2	1.1 %	100.0 %

INR değerlerinde ise INR takipleri olan hastaların ise ortalama INR'lerinin  $4.93 \pm 2.18$ , maksimum değer 9 minimum değer ise 1.42 olduğu görülmüştür. Kanama hacmi ile ilaç kullanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Buna göre; warfarin kullananların kanama hacimleri hem ilaç kullanmayanlara göre hem de sadece aspirin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür ( $p < 0,05$ )(tablo:1). Diğer değişkenler kontrol edildikten sonra warfarin kullanımı olan hastaların kanama hacimleri 2.22 (karekökü) puan arttığı görülmektedir.

Kanamamın ventriküle açılmasıyla ilaç kullanım durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ) Buna göre ilaç kullanmayanlarda kanamamın ventriküle daha az açıldığı görülmüştür. Kanama hacmi değerlendirildiğinde ventriküle açılan kanamaların

ortalama hacmi  $25,5 \pm 2,23$  iken, açılmayan kanamaların ortalama hacmi ise  $10,2 \pm 0,90$ 'dır. Yani ventriküle açılan kanamaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük kanamalar olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ )(tablo:1).

Sağkalım takibinde hastaların 116'sı (%63) ü hayatta iken 68'i (%37) vefat ettiği görülmüştür. Hayatta olanların istatistiksel olarak ilaç kullanmama durumlarının daha fazla olduğu bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ) Yaşama durumu ile kanama hacmi değerlendirildiğinde; hayatta olanların kanama hacimlerinin ortalaması  $9,23 \pm 0,946$  iken, hayatını kaybedenlerin kanama hacimlerinin ortalaması  $26,9 \pm 1,90$  'dır. Hayatını kaybeden hastaların kanama hacimleri yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktür ( $p < 0,05$ )(Tablo:1).

## TARTIŞMA

İnteraserebral kanama (İSK), inmenin iskemik inme ile beraber en yaygın iki nedeninden biridir ve genellikle ciddi morbidite veya mortaliteye yol açan bir hastalıktır(15). İskemik inme daha fazla görülmesine rağmen İSK daha ölümcül seyretmektedir(16). Yapılan bir meta analiz çalışması İSK geçiren hastaların %40'ının 1 ay içinde, %54'ünün ise 1 yıl içerisinde hayatını kaybettiğini ortaya koymuştur(17). Bununla birlikte İSK genetik farklılıklara bağlı olarak görülme sıklığı da toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Asya kökenlilerde insidansı daha fazla olan İSK için en önemli risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara ve ilaç kullanım öyküsüdür(15). Risk faktörü olan ilaçlar arasında sempatomimetik, antitrombotik ajanlar yer alsa da antikoagülan ilaçlar uzak ara ön plana çıkmaktadır. Antikoagülanla ilişkili intrakraniyal

kanama, spontan intraserebral kanamaya kıyasla daha büyük hematoma hacmine ve daha kötü klinik prognoza sahiptir(18). Antikoagülanla ilişkili serebral kanamalarda antikoagülasyonun hızlı bir şekilde tersine çevrilmesini gerektirir. Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği'nin güncel kılavuzları, uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) acil olarak düzeltilmesi için taze donmuş plazma veya protrombin kompleks konsantresi kullanımını desteklemektedir(19). Ancak K vitamini, pıhtılaşma faktörleri gibi tedavi yaklaşımları da warfarine bağlı İSK mortalitesinin K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlara bağlı İSK mortalite sıklığından daha fazla olmasını engelleyememektedir(11,20). Dabigatran, rivaroksaban gibi K vitamini antagonisti olmayan yeni nesil ajanların kullanımı yaygınlaşsa da warfarin ilişkili İSK'nın sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde artmaktadır ve diğer İSK'lara göre %35 daha yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir(21).

Bu çalışmanın sonuçları İSK' lı hastalarda warfarin kullanma öyküsünün daha geniş hacimli ve daha mortal kanama ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Daha geniş hacimli kanama warfarin kullananlarda daha fazla görülmekle kalmaz aynı zamanda hastane seyri de daha kötü olmaktadır. Warfarin kullanımı tahmin edilebilir ve değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olması sebebiyle bu hastaların antikoagülan ilaç kullanımının takibinin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha ortaya çıkarmıştır. Warfarin metabolizmasında önemli bir role sahip olan hepatik CYP2C9 ve VKORC1 enzimleri toplumlar arası farklı allellikler göstermektedir. CYP2C9 düzeyi farmakogenetik olarak

tiplendirildikten sonra warfarin dozu belirlenmiş dahi olsa hastaların %48'inde optimal doza ulaşamamıştır(22). Bunun en büyük sebepleri arasında bireyin karaciğer fonksiyonu, komorbiditeleri, kullandığı ilaç ve bitkisel ürünler ile gıdalar ve alkol yer almaktadır(23). Warfarin kullanımının yönetimi klinik pratikte protrombin zamanı (PT) ve INR düzeylerinin takibi ile yapılmaktadır ancak terapötik aralıkta da advers reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Warfarinin sebep olduğu ciddi advers reaksiyonların başında İSK ve hematomez gibi kanamalar yer almaktadır(24). Warfarin İSK riskini 2 ila 10 kat arasında arttırma ihtimaline sahiptir(8, 10). Yine bizim çalışmamızla uyumlu olarak meydana gelen İSK vakalarında hematoma hacminde artış warfarin ile ilişkili bulunmuştur(8). Warfarin sadece İSK ihtimalini arttırmakla kalmaz aynı zamanda mekanizması tam olarak bilinmeyen bir patofizyolojiyle ölüm riskini de iki katına çıkarır(10). Warfarin kullanan hastaların kanama ile hastaneye ilk başvuru anında daha geniş hacimli hematoma sahip olmaları bu ölüm oranıyla ilişkilendirilebilir(25). Yapılan bir meta analizde sadece hematoma hacminin değil mevcut hematomdaki her 1 ml hacim artışının mortalite oranını %1 arttırdığı gösterilmiştir(26).

Yaş, komorbidite ve hematoma boyutu gibi hematoma yerleşim yeri de hastanın prognozunun göstergelerinden biridir. Özellikle beyin sapı yerleşimli kanamalar daha kötü seyretme eğilimindedir(27). Warfarin kullanımının kanama lokasyonu üzerine etkisi net değildir. Aslında bu çalışmanın verileri warfarin kullanan hastaların İSK açısından risk altında olduğundan daha çok kanama sonrası daha fazla

risk altında olduğunu ve daha radikal tedavilere ihtiyaç duyulduğunu hatırlatmaktadır. İSK mortalitesi yüksek bir hastalıktır ve artan yaş ile birlikte kanama yeri ve hacmi en önemli prognostik faktörlerdir(28). Ancak bu faktörler değiştirilemez nitelikte olup buna karşın warfarin ilişkili koagülopati etkisinin sonlandırılması üzerine stratejiler tedavinin odak noktası olabilir.

Klinisyenler İSK riski yüksek olan hastalara antikoagülan seçerken bu gruptaki ilaçların potansiyel farklılıklarına hakim olmalıdır. Bununla birlikte düzenli ölüm verilerinin bulunmayışı, epidemiyoloji alanındaki genel çalışma eksikliğinin bir sonucu olarak ülkemize özgü morbidite, ölüm oranları, risk faktörü dağılımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Hem İSK hem de warfarine bağlı yan tesir insidansı genetik farklılıklara bağlı olarak toplumsal değişkenlikler göstermektedir. Bu sebeple toplum özelinde warfarin gibi ilaçların advers etkilerinin çalışılması önemlidir. Warfarin kaynaklı İSK'nın arkasındaki kesin mekanizma belirsizliğini koruduğundan dolayı yüksek risk altında olan hastaların takibi, tedavi başarısızlığı veya advers ilaç reaksiyonları ile ilişkili potansiyel riskleri en aza indirmek önemlidir. Özellikle warfarin kullanarak uzun süreli antikoagülasyon tedavisi gören hastaları tedavi eden doktorların, optimal yönetim stratejilerine karar verirken her hastanın bireyselleştirilmiş klinik özelliklerini dikkate alması önemlidir. Bu, bir hastanın spesifik komorbiditeleri göz önüne alındığında kullanıma devam edilmesine karşı herhangi bir kontrendikasyon olup olmadığının değerlendirilmesini, toksisiteyi en aza indirirken yeterli terapötik etkinliği yansıtan laboratuvar

değerlerine dayalı olarak uygun dozaj düzeylerinin belirlenmesini ve gerekirse olası ilerlemeyi gösteren erken belirtileri tespit etmek için görüntüleme çalışmaları yoluyla düzenli olarak izlenmesini içerir.

Çalışmamız, warfarinin toplumumuzda İSK ve hacmi üzerine etkisini göstermesi açısından değerli olup vaka sayısı ve vakaların retrospektif olarak değerlendirilmesi sebebiyle kısıtlılıklara sahiptir. Gelecek çalışmaların; warfarin dozlarına bağlı olarak, VKORC1 ve CYP2C9 gibi genetik faktörlerle desteklenmesi ve yeni nesil K vitamini bağımlı olmayan antikoagülanlarla karşılaştırılmasının antikoagülan ilaç seçimi ve idaresinde önemli katkıları olabileceği kanaatindeyiz.

### **Sonuç**

Sonuç olarak bu çalışma warfarin kullanan hastaların toplumumuzda İSK açısından risk altında olduğunu ve bu kanama gerçekleşmesi durumunda daha geniş hematoma hacmine ve daha kötü prognoza sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

**Finansal destek:** Yoktur.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Araştırmacıların Katkısı:** Tüm yazarlar çalışmaya katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

**Etik Kurul Onayı:** Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulunda çalışma onaylanmıştır (2022-117).

**Hasta onamı:** Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

### **KAYNAKLAR**

1. Ziai WC, Carhuapoma JRJCLLiN. Intracerebral hemorrhage. 2018;24(6):1603-22.



2. Disorders SrftNIoN, Stroke SJ. Classification of cerebrovascular diseases III. 1990;21(4):637-76.
3. Thompson DW, Furlan AJJNc. Clinical epidemiology of stroke. 1996;14(2):309-15.
4. Andrews CM, Jauch EC, Hemphill JC, Smith WS, Weingart SDJNc. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage. 2012;17(1):37-46.
5. Kuramatsu JB, Huttner HBJJoS. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. 2019;14(3):238-46.
6. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DSJJ. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. 2016;316(20):2115-25.
7. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart EJJot, thrombolysis. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. 2011;31(3):326-43.
8. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. 2008;71(14):1084-9.
9. Flibotte J, Hagan N, O'donnell J, Greenberg S, Rosand JJJN. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. 2004;63(6):1059-64.
10. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SMJAoim. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. 2004;164(8):880-4.
11. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AAJAon. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. 2008;65(10):1320-5.
12. Taşkin BD. CYP2C9 ve VKORC1 genetik polimorfizminin türk toplumundaki warfarin kullanan çocuklarda doz gereksinimlerine etkisinin araştırılması. 2012.
13. Hemphill III JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2015;46(7):2032-60.
14. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. 1996;27(8):1304-5.
15. An SJ, Kim TJ, Yoon B-WJJoS. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. 2017;19(1):3.
16. Keep RF, Hua Y, Xi GJTLN. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. 2012;11(8):720-31.
17. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJJTLN. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. 2010;9(2):167-76.
18. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahiriak S, Bernbaum ML, Giulivi A, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. 2012;43(7):1812-7.
19. Morgenstern LB, Hemphill III JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly Jr ES, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2010;41(9):2108-29.
20. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. 2019;132(5):596-604. e11.
21. Liotta EM, Prabhakaran SJJoS, Diseases C. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. 2013;22(7):1151-5.
22. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SEJJotACoC. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. 2011;57(5):612-8.
23. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. 2017;31(4):193-203.

24. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
25. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka RJS. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. 1998;29(6):1160-6.
26. Davis S, Broderick J, Hennerici M, Brun N, Diringer M, Mayer S, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. 2006;66(8):1175-81.
27. Wijdicks EF, Louis ESJN. Clinical profiles predictive of outcome in pontine hemorrhage. 1997;49(5):1342-6.
28. Mayer SA, Rincon FJTLN. Treatment of intracerebral haemorrhage. 2005;4(10):662-72.