

OLGU SUNUMU**CASE REPORT****RADYOLOJİK BELİRTİLERİN GEÇ DÖNEMDE ORTAYA ÇIKTIĞI VARFARİNE BAĞLI
İNTRASEREBRAL HEMORAJİ OLGUSU****Arzu ALDEMİR, Fatma AVŞAR, Selçuk ÇOMOĞLU****Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, ANKARA****ÖZET**

İntraserebral kanama, antikoagulan tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. Hastaların %50'sinde, kanama 12 ila 24 saat boyunca genişler ve antikoagulan etkinin en kısa zamanda geri çevrilmesi gerekir. Bu yazıda, mitral kapak replasmanı ve atrial fibrilasyon nedeniyle antikoagulan tedavi alırken inme geçiren, başlangıç radyolojik görüntülemesi normal olan, hastalık kliniğini açıklayabilecek radyolojik verilerin geç dönemde kontrol görüntülemesinde saptandığı, intraserebral hemoraji olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: İntraserebral kanama, varfarin, bilgisayarlı tomografi, nöroradyolojik bulgular

**A CASE OF WARFARIN ASSOCIATED INTRACEREBRAL HEMORRHAGE WITH DELAYED PRESENTATION
OF RADIOLOGICAL FINDINGS****SUMMARY**

Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most serious complication of oral anticoagulant therapy (OAT). In approximately half of anticoagulated patients with intracerebral hematoma, the bleeding evolves slowly over 12 to 24 hours, and emergency reversal of anticoagulation is necessary. In this article we represent a case of intracerebral hemorrhage while having anticoagulant medication as a treatment of mitral valve replacement and atrial fibrillation whose explanatory radiological findings exploited in latter controls despite having initially normal radiological screens.

Key Words: Intracerebral hemorrhage, warfarin, computerized tomography, neuroradiological findings

GİRİŞ:

Oral antikoagulanların değişik endikasyonlarda ve artan oranda kullanımı, günümüzde bu ilaçlara ait yararların yanı sıra yan etki görülme sıklığını da maalesef arttırmıştır (1-15). Bu yan etkiler içerisinde intraserebral hemorajiler en ciddi ve ölümcül olanı olarak kabul edilmektedir (2-4). Varfarinin indüklediği intrakraniyal kanama (VİİK) gelişme riski, varfarin kullanan kişilerde normal popülasyona göre ortalama 2-5 kat artmaktadır (5,16). Fokal nörolojik bulgular, bulantı, kusma, şiddetli baş ağrısı varfarin tedavisi alan bir hastada intraserebral hemorajiyi akla getirmelidir. Semptomların başlangıcı genellikle anidir ancak hastaların yarısında, klinik ve görüntüleme bulguları kanamanın ilerlemesi ile 6-24 saat içinde belirginleşir (5).

Bu makalede varfarin kullanırken mikst tip afazi ve fokal nörolojik defisit gelişen, ilk BBT normalken, kontrolünde geniş kanama alanı görülen olgu sunulmaktadır.

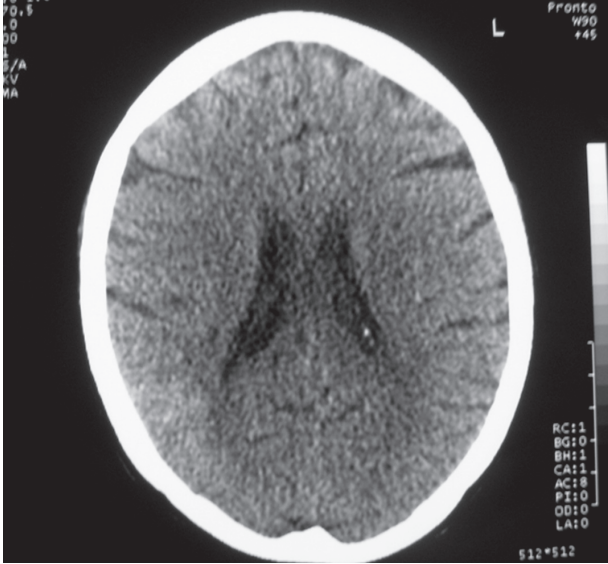
OLGU:

31 yaşında, sağ eli, bayan hasta, kliniğimize

sağ kol ve bacakta güçsüzlük ve konuşma güçlüğü şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünde, hastanın başvurudan 1 gün önce sağ kol ve bacakta uyuşma ve güçsüzlük yakınmalarının başladığı, bu yakınmaların ilerleyerek konuşma bozukluğunun eklendiği ifade edildi. Özgeçmişinde atrial fibrilasyon ve mitral kapak replasmanı öyküsü bulunan, bu nedenle de varfarin ve asetil salisilik asit kullanan hastanın başvuru sırasındaki INR düzeyi 4,6 idi.

Nörolojik muayenede bilinç açık, hafif uykuya eğilimli, sağ üst ve alt ekstremitelerde silik parezi, kısmi sensoriel ve ileri motor mikst tip afazi saptandı. Sistemik muayenesinde alt ekstremitelerde, 1,5 ay önce geliştiği öğrenilen purpura tipinde cilt lezyonları vardı. BBT'de silviyan fissür lokalizasyonunda hafif hiperdens subaraknoid kanama düşündürülen şüpheli görünüm tespit edildi (Resim 1). Kontrol amaçlı ikinci BBT'de de ilk görüntülerle benzer bulgular mevcuttu (Resim 2). Kraniyal MRG, hastanın kapak ameliyatlı olması ve operasyonu yapan ünitenin onay vermemesi nedeniyle yapılamadı. Subaraknoid kanama (SAK) şüphesi sebebiyle lomber ponksiyon planlandı, ancak koagülopati ve INR yüksekliğinin taze donmuş plazma verilmesine rağmen yeterince

düşürülememesi üzerine ertelendi. Ayrıca kan tablosunda pansitopeni (lökosit:2330/ μ l eritrosit: 3170/ μ l trombosit:129.000/ μ l) ve sedim (103/saat)yüksekliği mevcuttu. Hasta infektif endokardit açısından kardiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları bölümlerine konsulte edildi. İnfektif endokardit düşünülmemekle birlikte profilaktik ampicilin sulbaktam tedavisi önerildi.



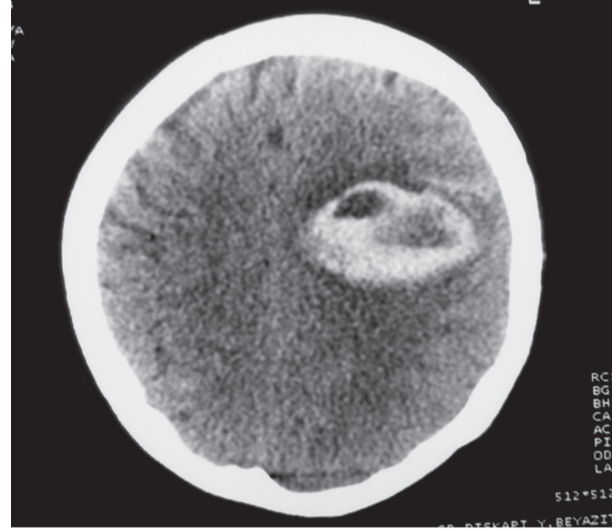
Resim 1



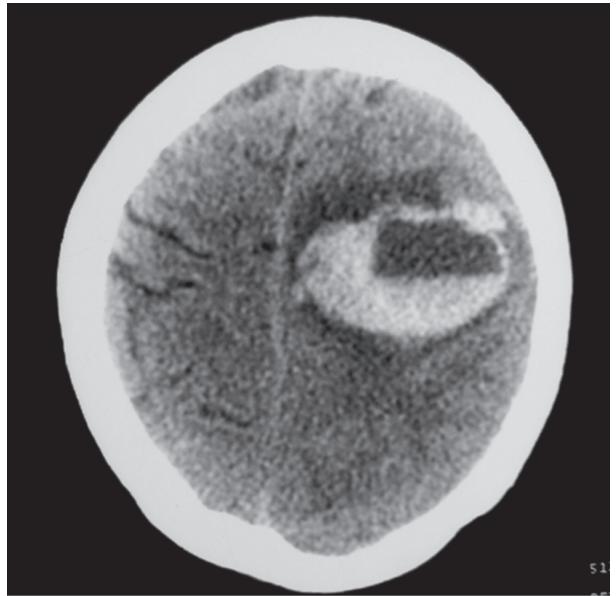
Resim 2

Takibinin 48.saatinde nörolojik bulguları kötüleşen hastanın muayenesinde bilinç uykuya meyilli, baş ve göz sola deviyeye hale geldi, sağ üst ve alt ekstremiteler 2/5 kas gücüne ilerledi. BBT’de sol fronto-parietalde yerleşimli 7 kesitte izlenen, en büyük çapları 5x2,5 olan, seviye veren parankimal hematoma izlendi (Resim 3,4). Hastanın almakta olduğu antiödem deksametazon tedavisine,

mannitol 1gr/kg/gün dozunda eklendi. Nörolojik muayenesinde ilerleme devam eden hasta, takibinin 10. gününde kaybedildi.



Resim 3



Resim 4

TARTIŞMA

Yaşam süresinin uzaması ve varfarin kullanım endikasyonu içeren başta kalp hastalıkları olmak üzere çeşitli hastalıkların artan sıklığı, varfarin nedenli beyin kanama oranlarını arttırmıştır. Farklı çalışmalarda değişik oranlar bildirilmekle beraber, intraserebral hemorajilerin %6-24’ünde neden olarak VİİK bildirilmektedir (8,11,17-20).

Warfarin kullanan hastalarda hemorajik inme gelişme riski yıllık %1-1.5 oranlarında (2) değişmekte olup, kanamalar parankimal, subdural, epidural veya subaraknoid yerleşimli olabilir (2,12-15,21,22). Kanama alanı lokalizasyonları, spontan intraserebral kanama ile benzerlik göstermektedir.

Warfarine bağlı beyin kanamalarının patofizyolojik yönüne yönelik yapılmış araştırmalarda çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmuşsa da, en çok warfarinin vasküler duvarda minör travma ve burada gelişen hasara yönelik tamir mekanizmalarında neden olduğu inhibisyon sorumlu tutulmuştur (5). Etkisini küçük-orta çaplı damarlardan daha çok geniş çaplı damarlarda göstermektedir (5).

Warfarin kullanımına bağlı intraserebral hemoraji olgularının yaklaşık yarısı ilk 30 gün içinde hayatlarını kaybederler (5,7-10,17,23-25). VİİK klinik ve prognostik özellikleri intraserebral hemoraji nedeni olan diğer etyopatogenetik unsurlardan bazı farklılıklar gösterir. Burada kanamanın aktif fazı daha uzun süreli, dolayısıyla radyolojik özellikleri değişken olabilmektedir. Nörolojik bulgular ve görüntüleme bulguları aktif kanamanın devam etmesi nedeniyle ilk 24 saatte ilerleyici özellik gösterebilir (5). BBT'de kana ait hiperdens alanın yanı sıra hava-sıvı seviyesi şeklindeki radyolojik görünüm önemli bir tanısal ipucu olarak değerlidir(10,16). Olgumuzda silviyan fissür lokalizasyonunda görülen şüpheli SAK görünümü, mikst tip afazi ve hemiparezi kliniğini açıklamıyordu. 10 saat sonra çekilen kontrol BBT'de bir farklılık bulunmaz iken, klinik belirtilerin progresyonu eş zamanlı olarak yapılan BBT'de sol fronto-temporal subkortikal-kortikal yerleşimli sınırları kısmen belirgin, ovoid şekilli kanama görüntüsü saptandı. Mevcut kanama alanı, büyüklüğü ve yerleşim yeri ilk geliş nörolojik muayene bulgularını açıklar özellikle olduğundan, nüks kanama olarak kabul edilmedi.

Kanama anındaki INR yüksekliği ve warfarin kullanım süresi, önemli parametreler olarak prognoz, mortalite ve hematoma progresyonu açısından belirleyici olmakla beraber, hastaların pek çoğunda şaşırtıcı biçimde kanama sırasında INR terapötik aralıkta bulunabilir (7,8,18,23,26). Başvuru sırasındaki INR değeri 3'ün üzerinde olan hastaların 2/3'ünde hastalık mortal seyretmektedir (18). Ayrıca hematoma hacmi ve şift etkisi de kötü prognozla ilişkilidir. Hastamızın da başvuru sırasındaki INR değeri 4,6 idi.

Tedavide temel yaklaşım antikoagulan etkiyi en

kısa sürede geriye çevirmek, hemostaz değerlerini normale yeniden getirmektir. Bunun için geçmişte sadece taze donmuş plazma (TDP) ve K vitamini gibi klasik yöntemler uygulanırken, son yıllarda VİİK'da INR değerlerinin hızla normalize edilmesi gerektiği üzerinde durulmakta, bu amaçla başta acil cerrahi endikasyonlu olgular olmak üzere tüm olgulara protrombin kompleks konsantresi ve rekombinant faktör VIIa şeklindeki alternatif tedaviler, tek başına veya kombinasyonlar halinde önerilmektedir. Antikoagülan tedaviye başlamanın zorunlu olduğu durumlarda, en erken 2. günden sonra başlanması ve daha çok heparin içerikli tedavilerin kullanılması uygun görülmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparin, yada normal heparin kullanımı ile hematoma çapında ilave bir artış gözlenmediği bildirilmiştir (27).

Sonuç olarak; olgumuzda olduğu gibi, tomografinin hemorajiyi saptamada yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, warfarinin indüklediği hemorajilerde bazen radyolojik görüntüler klinik belirtilerden daha geç dönemde görülebilmektedir. Bu bakımdan oral antikoagülan kullanan ve inme geçirmiş olgularda, özellikle de klinik belirtilerde ilerleme olduğunda vakit geçirilmeden tekrarlayan kontrol radyolojik incelemeler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Smith P, Arneson H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and re-infarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1990;323:147-52.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1996;156(4):409-416.
3. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87:144-152.
4. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Van den Broecke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1993;153:1557-1562.
5. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke.* 1995;26:1471-1477.
6. Ichikawa K, Yanagihara C. Sedimentation level in acute intracerebral hematoma in a patient receiving anticoagulation therapy: an autopsy study. *Neuroradiology.* 1998;40:380-382.
7. Neau JP, Couderq C, Ingrand P, Blanchon P, Gil R, VGP Study Group. Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11:195-200
8. Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res.* 2002;108:31-36.
9. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med.*

2004;164:880-884.

10. Sjalander A, Engstrom G, Berntorp E, Svensson P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med.* 2003;254:434-438.
11. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. The increasing burden of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [abstract]. *Stroke.* 2006;37:623
12. Mattle H, Kohler S, Huber P, Rohner M, Steinsiepe KF. Anticoagulation related intracranial extracerebral hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:829-837.
13. Iizuka J. Intracranial and intraspinal hematomas associated with anticoagulant therapy. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1972;15:15-25.
14. Synder M, Renaudin J. Intracranial hemorrhage associated with anticoagulation therapy. *Surg Neurol.* 1977;7:31-34.
15. Franke CL, De Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AAW, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke.* 1990;21:726-730.
16. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA.* 2003;290:2685-2692.
17. Berwaerts J, Robb OJ, Jeffers TA, Webster J. Intracerebral haemorrhages and oral anticoagulation in the north of Scotland. *Scott Med J.* 2000;45:101-104.
18. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? a decision analysis. *Stroke.* 2003 Jul;34:1710-1716.
19. Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, Brandt L, Saveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:601-607.
20. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a populationbased study. *Stroke.* 2002;33:1190-1195.
21. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994;120:897-902.
22. Dawson I, van Bockel JH, Ferrari MD, van der Meer FJM, Brand R, Terpstra JL. Ischemic and hemorrhagic stroke in patients on oral anticoagulants after reconstruction for chronic lower limb ischemia. *Stroke.* 1993;24:1655-1663.
23. Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke.* 2001;32:2567-2574.
24. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke.* 2006 Jan;37:256-262. Epub 2005 Dec 8.
25. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol.* 1997;42:857-865.
26. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-1026.
27. Aguilar M., Hart G., Kase S., Freeman D., Hoeben J., Garcia C., Ansell J., Mayer A., Norrving B., Rosand J., Steiner T., Wudicks M., Yamaguchi T., Yasaka M. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. *Mayo Clin Proc.* January 2007;82(1):82-92
28. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet.* 1994;1:499-503.
29. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-2870.
30. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57