



Dabigatran Kullanımı Sonrası Yüksek INR ve aPTT'ye Bağlı Ciddi Üriner Kanama: Olgu Sunumu

Severe Urinary Bleeding Due to High INR and aPTT After Use of Dabigatran: A Case Report

Ferhat Işık, Ümit İnci, Abdurrahman Akyüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazî Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye.

Özet

Son yıllarda atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde warfarin yerine kullanılabilen yeni oral antikoagülan ilaçlar warfarin ile benzer antikoagülan etki ve bunun yanında daha az kanama görülmesi ile ön plana çıkmaktadırlar. Dabigatran, bu yeni kuşak oral antikoagülan ilaç grubunun öncüsüdür. Dabigatran kullanımı sonrası görülebilen kanamalar, önemli bir istenmeyen sonuçtur. Bu kanamalar klinik pratikte major veya minör kanama olarak karşımıza çıkabilmektedir. Artan yaş ile birlikte kanama sıklığı da artmaktadır. Doksan üç yaşında erkek hasta acil servise idrarda belirgin kanama şikayeti ile başvurdu. Hastada AF nedeni ile dabigatran kullanım öyküsü mevcuttu. Hastanın acil serviste bakılan aPTT (activated partial thromboplastin time) ve INR (international normalized ratio) düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Hastada kanama oluşturabilecek herhangi bir etyoloji saptanmadığı için bu durumun dabigatran kullanımına sekonder olabileceği düşünüldü. Dabigatran sonrası görülen kanamalarda tedavide hemodiyaliz ve/veya antidot uygulaması bilinmektedir. Bu olgumuzda amacımız, bahsedilen tedavi yöntemlerinin dışında hastaya konservatif tedaviler verilerek (genel destek tedavisi ve kan ürünleri) de kanama kontrolünün sağlanabileceğini göstermektir.

Anahtar Kelimeler: Dabigatran; atriyal fibrilasyon; üriner kanama.

Abstract

In recent years, new oral anticoagulant drugs have been used frequently instead of warfarin in the treatment of atrial fibrillation (AF). Although these drugs have similar anticoagulant effects to warfarin, bleeding is less common. Dabigatran is the first of these drugs. Bleeding that may occur after the use of dabigatran is an important undesirable consequence. Bleeding can be major or minor in clinical practice. The incidence of bleeding increases with age. A 93-year-old male patient was admitted to the emergency department with severe urinary bleeding. He was using dabigatran for atrial fibrillation (AF). It was observed that the patient's aPTT (activated partial thromboplastin time) and INR (international normalized ratio) levels in the emergency department were high. Since there was no cause for bleeding in this patient, it was thought that the bleeding was due to dabigatran. Hemodialysis and/or antidote giving are known in treatment for bleeding after dabigatran. In this case, our aim is to explain that bleeding control can be achieved by giving conservative treatments (general supportive treatment and blood products) to the patient apart from the treatment methods mentioned.

Keywords: Dabigatran; atrial fibrillation; urinary bleeding.

Giriş

Dabigatran etexilat, direk etkili bir trombin inhibitörü olan ve AF tedavisinde kullanılan yeni kuşak oral antikoagülan ajandır (1). Dabigatran tedavisi altında intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanamalar, cerrahi kanamalar veya minör kanamalar görülebilir. Karaciğer sirozu, hematolojik hastalıklar, K vitamini eksikliği, malignite gibi durumlar aPTT (activated partial thromboplastin time), PT (prothrombin time), INR (international normalized ratio) düzeylerini artabileceğinden kanama açısından ek risk oluşturur. Dabigatrana bağlı kanamalarda aPTT, PT, INR düzeyi ile dabigatran dozu arasında zayıf

bir doğrusal ilişki olduğu görülmüştür (2,3). Dabigatrana bağlı meydana gelen major kanamalarda daha önce mekanik kompresyon, kan ve sıvı replasmanları, protrombin kompleks konsantresi (PCC, Faktör II, VII, IX ve X içerir), hemodiyaliz gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktaydı (4,5,6,7). Son zamanlarda ise dabigatranın spesifik antidotu olan idaricuzimab verilmektedir. Birkaç dakika içinde etkisi görülmeye başlar ve 24 saate kadar etkinliği görülür (8). Bu olgumuzda dabigatran kullanımına bağlı gelişen ciddi üriner sistem kanamasına nasıl yaklaştığımız sunulacaktır.

*Sorumlu Yazar: Ferhat Işık, Diclekent Mahallesi, 616.sokak Boğaziçi Evleri A blok No: 4, Kayapınar

Diyarbakır 21070, Türkiye E-mail: frht_0316@hotmail.com Orcid: Ferhat Işık [0000-0002-1438-3327](https://orcid.org/0000-0002-1438-3327), Ümit İnci [0000-0002-7412-1222](https://orcid.org/0000-0002-7412-1222), Abdurrahman Akyüz [0000-0003-2491-6593](https://orcid.org/0000-0003-2491-6593)

Geliş Tarihi:08.12.2020, Kabul Tarihi:30.07.2021

Olgu

93 yaş, erkek hasta, bilinen kalp yetersizliği ve AF öyküsü mevcut idi. Dabigatran 110 mg 2x1, silazapril+hidroklorotiyazid ve metoprolol 50 mg 1x1 kullanmaktaydı. Hasta 06.06.2019 tarihinde acil servise idrarda belirgin kanama şikayeti ile başvurdu. Gelişinde hipotansif (kan basıncı 90/70 mmHg) ve taşikardik idi. Kalp hızı 120/dk ve AF ritmindeydi. Soluk görünümde olan hastanın hemoglobin düzeyi 4.9 gr/dL, hematokrit düzeyi 18.9, INR 4.36 ve aPTT değeri 103 saniye idi. Biyokimyasal parametrelerinde glukoz 119 mg/dL, üre 55 mg/dL, kreatinin 1.04 mg/dL, sodyum 139 meq/L, potasyum 4.25 meq/L, aspartat transaminaz (AST) 21 IU/L, alanin transaminaz (ALT) 10 IU/L idi. Kreatinin klirensi 62 ml/dk olarak hesaplandı. Hastanın ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %45, dejeneratif orta mitral yetersizliği ve tüm kalp boşlukları normalden geniş izlendi. Hastanın CHA2DS2-VASc (Chronic heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Sex category) skoru 4, HASBLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol) skoru 3 olarak hesaplandı.

Hastanın dabigatran dışında antikoagülan veya antitrombositler ilaç kullanma öyküsü yoktu. Ayrıca, INR ve aPTT yüksekliği yapabilecek aktif karaciğer hastalığı veya AST/ALT yüksekliği yoktu. Hematolojik bir hastalığı bulunmuyordu. Batın-pelvik ultrasonunda karaciğer ve her iki böbrek ile ilgili patoloji yoktu. Mesane içinde lümeni tamamen dolduran hematoma görüldü. Prostat volumü artmış izlendi. Üroloji konsültasyonu istendi. Mesane sondası takıldı ve mesane irrigasyonu yapıldı. İdrar torbasında gross hematurisi mevcuttu. Dabigatranın ekskresyonu için hemodiyaliz düşünüldü ve dahiliye konsültasyonu istendi. Fakat hasta hipovolemik olduğundan ve INR-aPTT değerinin çok yüksek olmasından dolayı hemodiyaliz yapılamadı. Dabigatran antidotu olarak bilinen idarucizimab, hastanemizde bulunmadığından ötürü hastaya verilemedi. Eritrosit süspansiyonu (ES) ve taze donmuş plazma (TDP) temin edildi. Koroner yoğun bakımda takipleri yapılan, kanaması görece olarak azalan ve idrar rengi düzelen hastanın INR si 2.53'e ve daha sonra 1.57'ye geriledi. Son bakılan aPTT değeri 35.9 olarak görüldü. Hemoglobin önce 7.4'e sonra 8.5'e yükseldi. Hematokrit düzeyi 29'a çıkarıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastanın kanama ile ilgili laboratuvar parametreleri

	Geliş	3. gün	7.gün
aPTT(sn)	103.0	75.9	35.9
INR	4.36	2.53	1.57
Hemoglobin(gr/dl)	4.9	7.4	8.5
Hematokrit	18.9	24.0	29.1

aPTT: Activated partial thromboplastin time, INR: International normalized ratio

Platelet düşüklüğü olmayan, kanama diyatezi kliniği ve öyküsü olmayan hasta için ek konsültasyon istenmedi. Kontrol ultrasonda mesane içindeki kanamanın düzeldiği ve mesanenin boş olduğu görüldü. Kontrol edilen laboratuvar tetkiklerinde patoloji yoktu. Kanaması olmayan hemodinamisi düzelen hastanın kalp yetmezliği tedavisi regüle edildi. Hastaya, tekrar olabilecek bir kanama olasılığı nedeni ile antikoagülan tedavi başlanmadı. 13.06.2019 tarihinde hasta taburcu edildi. 15 gün sonraki poliklinik kontrollerinde hastaya dabigatran dışında yeni bir oral antikoagülan tedavi başlandı.

Tartışma

Dabigatran eteksilat nonvalvüler AF tanılı hastalarda inme ve sistemik embolizmin riskini azaltmak için kullanılan bir antikoagülan ilaçtır. Yapılan çalışmalarda warfarin kadar etkili olduğu

ve kanama riski açısından ise warfarine kıyasla daha güvenli olduğu saptanmış olup farmakokinetiği kreatinin klirensi normal olan hastalarda tahmin edilebilir olduğundan etkin dozu kontrol etmek için herhangi bir laboratuvar incelemesine ihtiyaç duyulmamaktadır (9). Dabigatranın aPTT, INR ve PT üzerine her ne kadar çok sınırlı etkisi olduğu bilinse de bu vakamızda şaşırtıcı olarak INR nin ve aPTT' nin normalin üç katından daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmalarda belirtilen hemodiyaliz tedavisi hemodinamik instabilizasyon nedeni ile bu hasta için uygun görülmemiştir. Hastanın kullandığı dabigatran dozu (110 mg 2x1) yaşı ve kreatinin klirensi dikkate alındığında optimal miktardadır. Buna rağmen hastada mevcut kanama ve INR-aPTT yüksekliği yapabilecek dabigatrandan başka bir neden bulunamamıştır. Dabigatran düzeyinin ülkemizde çalışılmaması

nedeniyle kanda toksik dozda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Literatürde daha ziyade intrakraniyal kanama, cerrahi kanamalar ve gastrointestinal kanamalar gibi kanamalar ön planda olsa da nadir görülen abondan ürolojik kanamalar da görülebilmektedir. Hindistan'da yapılan üç vakalık bir seride ileri yaş hastalarda düşük doz dabigatran kullanımı sonrası ciddi hematüri geliştiği gözlemlenmiştir. Hastalara bizim olgumuzda olduğu gibi genel destek tedavisi ve kan ürünleri verilmiştir. Farklı olarak sadece traneksamik asit tedavisi de verilmiştir. Antidot tedavisi veya hemodiyaliz yapılmamıştır. Üç hastanın da bakılan INR ve aPTT değerleri olgumuzdan farklı olarak normal izlenmiştir (10). Bu vakamızda, hastanın stabil olmayan hemodinamik durumu ve INR-aPTT düzeylerinin yüksek olması nedeniyle hastamıza hemodiyaliz yapılamamıştır. Ancak, iki ünite TDP ve dört ünite ES tedavisi ile hastada kanama kontrolü sağlanmıştır. Ek olarak, antidot tedavisinin (idarucizimab) hastanemizde olmayışı bir kısıtlılık gibi görülse de uyguladığımız konservatif tedaviyle optimal bir sonuç aldığımız söylenebilir.

Sonuç

Olgumuzda, dabigatran kullanımına sekonder INR ve aPTT yüksekliği sebebi ile ciddi üriner kanama görülmüştür. Dabigatrana bağlı kanamalar olabilese de INR ve aPTT'nin yüksek olması sık görülen bir durum değildir. Hastadaki major kanama, konservatif tedavi stratejisi ile kontrol altına alınmıştır. Uyguladığımız bu strateji ile komplikasyon yönetiminin bu olgumuz için etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Çıkar çatışması: Yazarların bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Bilgilendirilmiş onam: Hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Yazar katkıları: Konsept, dizayn, literatür taraması ve yazmada FI, veri toplamada ve dizaynda AA, analiz ve yorumlamada Üİ görev almıştır.

Kaynaklar

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
2. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of

dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.

3. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.
4. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-3599.
5. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost* 2012;10:1830-1840.
6. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-268.
7. Paul S, Hamouda D, Prashar R, Mbaso C, Khan A, Ali A et al. Management of dabigatran-induced bleeding with continuous venovenous hemodialysis. *Int J Hematol* 2015;101(6):594-597.
8. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-3562.
9. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Cate HT, Verhamme P et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16(2):209-219.
10. Upinder K, Sankha Shubhra C, Sukdev M, Indrajeet Singh G. Severe haematuria of lower urinary tract origin with low dose dabigatran use in three Indian elderly patients: unresolved issues in the safety of novel oral anticoagulants. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9(1):89-91.