

Supervarfarinin cilt emilimi sonucu ortaya çıkan INR yüksekliği ve vitamin K eksikliği: Olgu sunumu

Adem BAHADIR*, Ömer AKCA*, İskender BÜLBÜL*, Rabia KAHVECİ*, Adem ÖZKARA**

ÖZET

Supervarfarin günümüzde tarımsal ilaçlamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle fare zehirlerinde yüksek miktarlarda bulunmakta olup, koruyucu önlemler alınmazsa zehirlenmelerle karşılaşılabilir. Literatürde supervarfarinin özkıym amaçlı oral alımıyla ilgili birçok zehirlenme ve kanama olgusu bildirilmiştir. Supervarfarinin, olgumuzda olduğu gibi cilt emilimiyle entoksikasyonuna dair olgulara enderdir. Ayrıca, yetişkinlerde K vitamini eksikliğine de pratikte pek sık rastlanmamaktadır. Bu olguda ender bir zehirlenme yolu olan cilt emilimi ile supervarfarin entoksikasyonu sonrası saptanan INR yüksekliği ve K vitamini eksikliğinden söz edilecektir.

Anahtar kelimeler: Supervarfarin, K vitamini eksikliği, INR yüksekliği, rodentisit, brodifacoum

SUMMARY

Supervarfarin intoxication via skin exposure causing high INR levels and vitamin K deficiency: A case report

Supervarfarin is commonly used for agricultural pesticidal purposes. It is found in higher concentrations especially in rodenticides and may cause intoxications. The literature reveals several cases of supervarfarin intoxication after oral intake for suicidal purposes, however lesser number of cases with supervarfarin intoxication have been reported after skin exposure. Besides, vitamin K deficiency is rare in adults. This case report presents a case with supervarfarin intoxication causing high INR levels and vitamin K deficiency after skin exposure.

Key words: Supervarfarin, vitamin K deficiency, high INR levels, rodentisit, brodifacoum

GİRİŞ

Tarım alanında yüksek verim almak ve ürün kalitesini artırmak için birçok tarımsal ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçların başında pestisitler olarak tanımlanan zararlı organizmalara karşı etkili ajanlar gelmektedir. Bu ajanlar, gerekli sağlık koruyucu önlemler alınmaz ise insan sağlığı için de zararlı olabilmektedir. Günümüzde ilaçlama işlemi bilinçli bir şekilde yapılmaya çalışılsa da hâlen iş sağlığı ve güvenliği tam olarak sağlanamamıştır. İşçiler koruyucu ekipmanları önemsememekte ve bilmeden sağlıklarını riske atmaktadırlar. Bu olgumuzda, tarımsal ilaçlama yaparken koruyucu ekipman kullanmayan ve bunun sonucunda supervarfarin entoksikasyonu sonrası burun kanaması ve vücudunda multipl ekimoz ile gelen bir olgudan söz edilecektir.

OLGU

Altmış bir yaşında kadın hasta son üç gündür artan vücutta morluklar ve devam eden burun kanaması yakınmalarıyla polikliniğe başvurdu. Hastanın son iki yıldır 3-4 ayda bir yineleyen vücutta morluklar ve 2-3 gün süren burun kanaması yakınmaları oluyormuş. Hasta bu yakınmalarının yüksek tansiyondan olabileceğini düşünüp kan basıncı ölçümü yaptırmış. Kan basıncı değerleri normal olan hasta, bu yakınmalarından dolayı hekime başvurmamış. Hastanın anamnezinde herhangi bir kronik hastalığının olmadığı ve ilaç kullanmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde bu yakınmalarla ilgili bir özellik saptanamadı. Fizik muayenesinde vücutta farklı lokalizasyonlarda, özellikle sağ diz ve sol dirsekte olmak üzere yaklaşık 2X2 cm boyutlarında çok sayıda eki-

Geliş tarihi: 05.03.2015

Kabul tarihi: 15.05.2015

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

**Çorum Hitit Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı

Yazışma adresi: Dr. Adem Bahadır, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Ankara

e-mail: adembahadir@live.com

moz saptandı. Ellerin plantar yüzünde mesleki olduğu düşünülen sıyrıklar ve yaralar vardı. Laboratuvar tetkiklerinde, hemogram ve biyokimya değerleri normal sınırlardaydı. Hemostaz değerlerinden, INR (international normalized ratio): 8,27 (referans aralık: 0,9-1,17), PT (protrombin zamanı): 68,8 (referans aralık: 10 sn - 12,7 sn) ve APTT (parsiyel tromboplastin zamanı): 68,5 (referans aralık: 27,2 sn - 36,5 sn) olarak saptandı. İleri tetkik için iç hastalıkları servisine yatırılan hastada K vitamini eksikliği olabileceği düşüncesiyle K vitaminine bağımlı faktörlerden, Faktör II, VII, IX ve X ve Protein C ile Protein S'nin aktivite tayinine yönelik testler istendi. Faktör aktivitesinde anlamlı düşüş saptanan hastaya K vitamini eksikliği ön tanısı konuldu. Ön tanıya yönelik olarak yinelenen detaylı anamnezde hastanın tarım işleriyle meşgul olduğu ve yılın belli zamanlarında böcek ve farelere karşı ilaçlama yaptığı, ilaçlamanın nasıl yapıldığı sorgulandığında da hastanın koruyucu önlemlere dikkat etmediği ve eldiven kullanmadığı öğrenildi. Hastadan ilaçlamada kullandığı ilacın ismi öğrenilerek araştırıldığında, ilacın yüksek dozda superwarfarin ve sınıf olarak brodifacoum içerdiği saptandı. Superwarfarinin bu yakınmalara yol açabileceği düşünülerek hasta tedavi için hematoloji bölümüne konsülte edildi. Konsültasyon sonucunda superwarfarinin oral alımıyla ilgili olguların olduğu, ancak deri emilimiyle pek karşılaşmadığı bildirildi ve tedavi için hastaya günlük K vitamini 1 X 1/4 oral başlanması önerildi. Hastanın takiplerinde hemostaz parametreleri tedrici olarak düştü. En son hemostaz değerleri INR: 1,02, PT: 13,3 sn ve APTT: 26,1 sn olarak saptandı. Laboratuvar parametreleri düzelen hasta takibinin yedinci gününde K vitamininden zengin diyet ve tarım ilaçlamalarında koruyucu önlemlere dikkat etmesi önerileriyle taburcu edildi. INR kontrolü için bir ay sonraya poliklinik randevusu verildi.

TARTIŞMA

K vitamini koagülasyon için gerekli bir kofaktör olup, normal trombotik yolun başlatılmasında yaşamsal öneme sahiptir. Pıhtı oluşumunda gerekli olan Faktör II, VII, IX ve X'un karaciğerde üretilmesi için K vitamini gereklidir. K vitamini kemik metabolizmasında, yumuşak doku kalsifikasyonunda, apopitozda ve hücre büyümesinde de etkili bir vitamindir ⁽¹⁾.

Yağda eriyen ve depolanabilen bir vitamin olduğundan K vitamini eksikliğine pratikte pek sık rastlanmamaktadır. K vitamininden fakir beslenmede bile sağlıklı kişilerde K vitamini depoları bir hafta yetebilmektedir. K vitamininden zengin gıdalardan (yeşil yapraklı sebzeler, lahanalar, ıspanak, pazı, maydanoz, semizotu, marul, karaciğer vb.) fakir diyet, K vitamini metabolizmasını etkileyen enzimsel bir defekt, warfarin kullanımı ve entoksikasyonlar sonucunda K vitamini eksikliği görülebilmektedir. K vitamini eksikliğine bağlı burun kanaması, hematüri, melena, ekimoz, eklem kanaması, intrakranial kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir. Warfarin, sefalosporinler, rifampisin, izoniazid, karbamazepin, fenitoin ve barbitüratlar gibi ilaçlar da K vitamini eksikliği yapabilirler ⁽²⁾. Özellikle warfarine bağlı K vitamini eksikliği olguları literatürde bildirilmiştir. Olgumuzda olduğu gibi warfarinden çok daha potent olan superwarfarinin entoksikasyonu da K vitamini eksikliği bulguları ile karşımıza çıkabilir.

Pestisitler; organoklorin insektisitler, antikolinesterazlar, karbamat esterleri, fungusitler, herbisitler, piretroid insektisitler, fumigantlar ve rodentisitler (warfarin) olarak sınıflandırılmaktadırlar ⁽³⁾. Şu anda dünyada en yaygın rodentisit olarak kullanılan warfarin 1948 yılında ticari ürün olarak piyasaya sürülmüş olup 1954 yılında oral antikoagulan olarak kullanılmaya başlanmıştır ⁽⁴⁾.

Superwarfarin warfarinin yüksek dereceli potent ve daha uzun süre etkili hâlidir. Tarımsal alanlarda ilaçlamalarda kullanılmakta ve özellikle fare zehirlerinde yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Superwarfarinli rodentisitler; brodifacoum, bromadiolone, chlorophacinone, difenacoum, ve difethiacone gibi gruplara ayrılmaktadır ⁽⁵⁾. Olgumuzda kullanılan superwarfarinli rodentisitte brodifacoum etken maddesi vardır.

Siçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, warfarinin yarı ömrü 17 saat olarak saptamışken, superwarfarinli rodentisit olan brodifacoumun yarı ömrü 156 saat olarak saptamıştır ⁽⁶⁾. Superwarfarinin vücuttan atılması haftalarca sürebilmektedir. Weitzel ve ark.'nın ⁽⁷⁾ brodifacoum ile yaptığı bir çalışmada, bu sürenin 6-8 haftayı bulabildiği gösterilmiştir. Olgumuzda olduğu gibi yılın farklı zamanlarda vücutta ekimozların

ortaya çıkması superwarfarinin vücutta biriktiğini ve etkisinin haftalarca sürebildiğini göstermektedir.

Superwarfarin entoksikasyonları daha çok özkıyım amaçlı kullanımlar sonucunda karşımıza çıkmakta ve ölümcül olabilmektedir. Literatürde superwarfarinli özkıyım olguları genellikle oral alım sonrası görülmektedir. Olgumuzda olduğu gibi deri emilimi sonrasında superwarfarin entoksikasyonu görülen az sayıda olgu bildirilmiştir ^(8,9).

Sıçanlarda warfarinin deri emilimi ile etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, warfarinin deri üzerinden de emiliminin gerçekleşebildiği gösterilmiştir. Çalışmada, warfarinin deri üzerindeki etkisini araştırmak için immünohistokimyasal ve histomorfolojik araştırmalar yapılmıştır. Warfarinin mast hücre sayısı ile mast hücrelerinin degranülasyonunda artışa neden olduğu ve immunolojik yolları aktive ettiği saptanmıştır. Warfarin, deride, damarlarda ve fibroblastlarda mast hücrelerinin etkisini düşündürecek değişikliklere neden olmuştur ⁽¹⁰⁾.

Binks ve Davies'in bildirdiği olguda, superwarfarinin toksik etkilerinin haftalarca hatta aylarca devam edebildiği, deriden emiliminin gerçekleştiği ve çözüm için K vitamini tedavisinin gerektiği bildirilmiştir.

Abell ve ark. ⁽⁹⁾ çamaşır yıkama sonrası bahçeye eldivensiz fare zehiri atan ve deri emilimi sonrasında intraserebral hemorajıyla gelen bir olgu bildirmişlerdir. Olgumuz da benzer şekilde eldivensiz ilaçlama yapmış, iki yıl boyunca yılın belirli dönemlerinde (ilaçlama yapılan dönemlerle uyumlu) yineleyen morarmaları olmuş, önemsememiş ve kanama yakınmalarının artması üzerine sağlık kuruluşuna başvurmuştur. Uzun süreli morarmalarının olması superwarfarinin toksik etkilerinin vücutta haftalarca kaldığını desteklemekte, tedavi verilmezse düzelmenin uzun süre alabileceği ve ölümcül komplikasyonların gelişebileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Günümüzde yaşanan iş kazaları ve meslek hastalıkları nedeniyle iş sağlığı ve güvenliğinin önemi daha iyi

anlaşılmaktadır. Koruyucu önlemlere gereken önem verilmeli, çalışanların eğitimi sağlanmalıdır. Olgumuzda olduğu gibi özellikle tarımsal ilaçlama yapan işçilerimiz kendi tarlalarında çalışırken bu özeni göstermemekte, sağlıklarını tehlikeye atmaktadırlar. Bu bağlamda, ilaçlamada kullanılan maddelerin kutuları üzerinde de koruyucu önlemler için bilgilendirmeler yapılmalı, çalışanların farkındalıkları artırılmalı ve hekimler bu meslek grubundaki hastalarda entoksikasyonları akılda tutmalıdır. Toplum ve birey sağlığı açısından bu konu dikkatle irdelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Erkkilä AT, Booth SL.** Vitamin K intake and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 2008;3(2):72-77. <http://dx.doi.org/10.1097/mol.0b013e3282f1e57f>
2. **Klaassen CD.** Nonmetallic environmental toxicants: air pollutants, solvents and vapors, and pesticides. The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds). New York: Pergamon Press Inc, 1990, 1615-1635.
4. **Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al.** Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal* 2008;133(6 suppl):160S-198S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0670>
5. **Kuijpers EA, den Hartigh J, Savelkoul TJJ, et al.** A method for the simultaneous identification and quantitation of five superwarfarin rodenticides in human serum. *Journal of Analytical Toxicology* 1995;19(7):557-562. <http://dx.doi.org/10.1093/jat/19.7.557>
6. **Binks S, Davies P.** Case of the month: "Oh! Drat!-A case of transcutaneous superwarfarin poisoning and its recurrent presentation". *Emergency Medicine Journal* 2007;24(4):307-308. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2006.044925>
7. **Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, et al.** Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. *Blood* 1990;76(12):2555-2559.
8. **Kay A, Chiu L, Chong CA.** An unexpected case of coumatetralyl poisoning with coumatetralyl. *BMJ Case Reports* 2011, bcr0520102992. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.05.2010.2992>
9. **Abell TL, Merigian KS, Martin Lee J, et al.** Cutaneous exposure to warfarin-like anticoagulant causing an intracerebral hemorrhage: a case report. *Clinical Toxicology* 1994;32(1):69-73. <http://dx.doi.org/10.3109/15563659409000432>
10. **Kataranovski M, Kataranovski D, Zolotarevski L, et al.** Epicutaneous exposure to anticoagulant rodenticide warfarin modulates local skin activity in rats. *Cutaneous and ocular toxicology* 2007;26(1):1-13. <http://dx.doi.org/10.1080/08820530601182782>