

# Warfarine bağlı nadir bir komplikasyon; geç başlangıçlı warfarin ilişkili deri nekrozu

## A rare complication of warfarin: late onset warfarin induced skin necrosis

Yakup Alsancak<sup>1</sup>, Serkan Sivri<sup>2</sup>, Telat Keleş<sup>3</sup>, Tahir Durmaz<sup>3</sup>, Engin Bozkurt<sup>4</sup>

### Özet

Bir oral antikoagülan olan warfarin, oldukça nadir olarak, ciddi bir komplikasyon olan deri nekrozuna neden olabilmektedir. Genellikle tedavinin ilk 10 gününde izlenen bu komplikasyon, sunduğumuz vakada uygunsuz ilaç kesilmesi ve tekrar başlanması sonucu, geç başlangıçlı şekilde, tedavi başlangıcından 2 yıl sonra karşımıza çıkmıştır. Warfarin tedavisini kestikten sonra, oral asetilsalisilik asit ile tedavi ettiğimiz bu vakada deri nekrozu nüks olmadan, günler içerisinde gerilemiştir. Bu komplikasyonun tedavisinde parenteral ve yeni oral antikoagülan ajanlar ise diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

### Summary

Warfarin is an oral anticoagulant, can lead to skin necrosis quite rarely that is a serious complication. However this complication is observed usually during the first 10 days of treatment, the presented case, as a result of inappropriate drug withdrawal and restarting, has emerged after two years from the start of treatment as late onset. After stopping the warfarin therapy, the patient was treated with oral acetylsalicylic acid and skin necrosis regressed within days without recurrence. In the treatment of this complication, parenterally and the new oral anticoagulant agents are the other treatment options.

### Giriş

Warfarin, US Food and Drug Administration (FDA) tarafından çeşitli medikal durumların tedavi ve önlenmesinde kullanımı onaylanan eski kuşak oral antikoagülan bir ilaçtır. Metabolizma üzerindeki etkisini vitamin K-bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan 2, 7, 9, 10 ve protein C ve S aktivasyonunu inhibe ederek göstermektedir.<sup>[1-3]</sup>

Yan etki olarak sıklıkla kanama gözlense de, warfarin kullanımına bağlı deri nekrozu, çok nadir fakat

ciddi bir komplikasyon olarak görülebilir. İlacı kullanan hastalar arasında görülme sıklığı 1/10 000 olup, kadın/erkek oranı ¼'tür. Yüksek yükleme dozları ile warfarinizasyon ya da başlangıçta heparinizasyon yapılmaması, klinik hikayede en sık rastlanan nedenlerdir. Bununla birlikte obezite, perimenopozal durum, viral enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı ve ilaç etkileşimleri predispozan faktörlerdir.<sup>[4]</sup> Protein C, S ve Faktör 5 Leiden eksikliği, hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid sendromu ise yaygın olarak altta yatan risk faktörleri olarak gösterilmiştir.<sup>[5]</sup>

<sup>1)</sup> Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Uz. Dr., Ankara

<sup>2)</sup> Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD, Uzm. Dr., Kırşehir

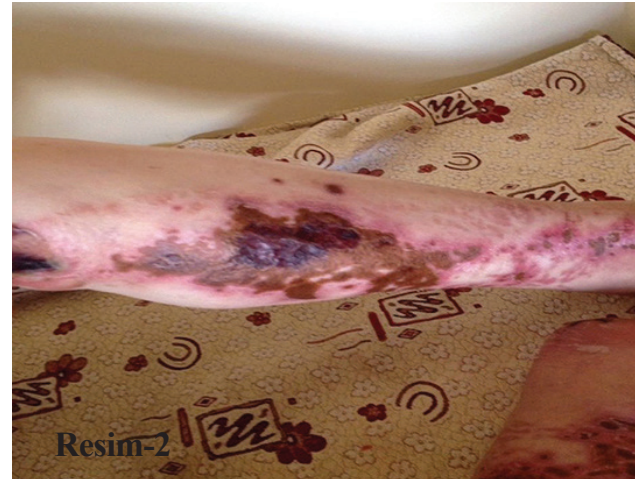
<sup>3)</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD, Doç. Dr., Ankara

<sup>4)</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr., Ankara

## Olgu sunumu

71 yaşında, tip 2 diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği (KBY) (8 yıldır hemodiyalize bağımlı), koroner arter hastalığı (KAH) ve atriyal fibrilasyon (AF) tanıları olan kadın hasta, hastanemiz kardiyoloji polikliniğine her iki bacak iç yüzde deri nekrozu tanısı ile kabul edildi. Hastanın medikal hikayesinden, persistan non-valvüler AF nedeni ile yaklaşık 2 yıldır warfarin tedavisi almakta olduğu öğrenildi (CHA2DS2-VASc skoru: 5). Yapılan fizik muayenede her iki bacak iç yüzde diz seviyesinden başlayıp ayak bileği seviyesine uzanan, skar dokusuna ilerleyen, etrafı ekimotik ve ağrılı deri nekrozu görüldü (**Şekil 1-2**, hastanın yazılı onamı alınmıştır).

Elektrokardiyografide (EKG) AF ritmi ve 89 atım/dakika kalp hızı izlendi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 10,2 g/dL, hematokrit: %29,9, platelet: 246 K/uL, protrombin zamanı (PT):78,9 sn ve International Normalized Ratio (INR): 6,37 olarak saptandı. Hasta mevcut cilt nekrozu nedeni ile dermatoloji kliniğine konsülte edildi. Dermatoloji kliniği tarafından uygulanan eksizyonel biyopsi sonucu, patoloji bölümü tarafından warfarin ilişkili deri nekrozunu düşündüren lökositoklastik vaskülit olarak raporlandı. Hastanın KBY tanısı olması nedeniyle yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban) başlanamadı. Hastanın düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisini kabul etmemesi üzerine, oral 300 mg asetilsalisilik asit (ASA) ile profilaksi başlandı. Protein C ve S eksikliğine yönelik yapılan genetik testlerde mutasyon görülmedi. Deri lezyonları konservatif olarak izlendi ve ASA tedavisi altında lezyonların nüks olmadan günler içerisinde gerilediği görüldü.



## Tartışma

Warfarin ilişkili deri nekrozu nadir olmasına rağmen, warfarin tedavisinin bilinen ciddi bir komplikasyonudur. Nekroz genellikle kadınlarda, daha çok bacak, meme, kalça ve penisi içeren adipoz dokularda, tedavi başlangıcından hemen sonraki erken dönem içerisinde gerçekleşir. Genellikle ilk semptomlar tedavi başlangıcından sonraki ilk 10 gün içerisinde oluşur ve warfarin ilişkili deri nekrozunun da bu dönemdeki geçici aşırı koagülasyon artışı sonucu olarak oluştuğu düşünülmektedir.<sup>[6,7]</sup>

Geç başlangıçlı warfarin ilişkili deri nekrozu vaka sayısı ise literatürde oldukça az sayıdadır. Buradaki olası mekanizmanın ise oral antikoagülasyonun uygunsuz kesilmesi ve sonrasında tekrar başlanması olduğu düşünülmektedir. Bizim sunduğumuz bu hastada da, warfarinin takip parametresi olan INR'nin terapötik aralıkta tutulmasında yaşanan zorluktan dolayı, yapılan tekrarlayan ilaç kesilmesi ve tekrar başlanması sırasında gelişen aşırı koagülasyon artışının sorumlu olduğu düşünülebilir.

Geç başlangıçlı warfarin ilişkili deri nekrozunun diğer olası mekanizması ise, karaciğer sentez fonksiyon bozukluğu sonucunda prokoagülanantikoagülan dengenin bozulmasıdır.<sup>[4]</sup> Ayrıca, warfarin ve diğer kumarin deriveleri oldukça proteinbağımlı ajanlardır. Karaciğerde sentez fonksiyon bozukluğu geliştiğinde, sentezlenen albumin, prealbumin gibi taşıyıcı protein düzeylerindeki değişiklik, prokoagülan-antikoagülan dengenin bozulmasına yol açabilmektedir. Bunlara ek olarak, ilaç etkileşimleri de warfarin metabolizmasını etkileyerek, geç başlangıçlı deri nekrozunun nedenleri arasında yer alabilmektedir.

Çok düşük insidansından dolayı, literatürde warfarin ilişkili deri nekrozunun tedavi yaklaşımı konusunda veriler sınırlı olup, vaka sunumlarına dayanmaktadır. Yara genişliği ile hastanın klinik durumuna göre; nekroz ilerlemesinin önlenmesi için warfarin tedavisinin kesilmesi, vitamin K replasmanı ile warfarin etkisinin geri döndürülmesi, prokoagülan ve antikoagülan faktör desteği için taze donmuş plazma (TDP) ve protein C konsantrisi ile olası amputasyonla birlikte yara bakımının sağlanması mevcut tedavi seçenekleridir.<sup>[1-3,8,9]</sup> Bununla birlikte antikoagülasyon da hızlı bir şekilde uygun bir parenteral ajanla sağlanmalıdır, fakat yeni oral antikoagülanların da bu klinik durumda güvenli bir şekilde kullanılabilmesi gösterilmiştir.<sup>[10]</sup>

Özet olarak, geç başlangıçlı warfarin ilişkili deri nekrozunun olası nedenleri olarak; uygunsuz ilacın kesilip tekrar başlama periyotları, karaciğer sentez fonksiyonlarında ani düşüş ve ilaç etkileşimleri sayılabilir. Warfarin kullanan ve deri nekrozu ile başvuran hastalarda, warfarin kullanımı etiyolojik neden olarak düşünülmesi ve bahsedilen olası nedenler ekarte edilmelidir. Birinci basamak sağlık hizmetlerini yürüten aile hekimleri de warfarin kullanan hasta takiplerinde, takipleri sırasında deri döküntüleri varlığını sorgulamalı ve bu tip lezyonlarla karşılaşmaları halinde geç başlangıçlı warfarin ilişkili deri nekrozunu akılda tutmaları gereklidir. Bu nadir fakat ciddi klinik durumun tedavisinde ise parenteral ajanların yanı sıra, yeni oral antikoagülanlar da güvenilir bir şekilde kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. McKnight JT, Maxwell AJ, Anderson RL. Warfarin necrosis. *Arch Fam Med* 1992;1(1):105-8.
2. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(2):325-32.
3. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;87(3):266-72.
4. Eby CS. Warfarin-induced skin necrosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(6):1291-300.
5. Wattiaux MJ, Hervé R, Robert A, Cabane J, Housset B, Imbert JC. Coumarin-induced skin necrosis associated with acquired protein S deficiency and antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1096-100.
6. Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am Fam Physician* 2007;75(7):1031-42.
7. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):44-88.
8. Kumar M, Abrina VM, Chittimreddy S. Coumadin-induced skin necrosis in a 64 year-old female despite LMWH bridging therapy. *Am J Case Rep* 2012;13:157-9.
9. Mungalsingh C, Bomford J, Nayagam J, Masiello M, Ekeowa UI, Webster S. Warfarin induced skin necrosis. *Clin Med* 2012;12(1):90-1.
10. Cantürk E, Karaca O, Omaygenç O, Kızıllırmak F, Güler E. Case images: warfarin-induced skin necrosis: a 'novel' solution to an old problem. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014; 42(8):787.

Geliş tarihi: 22.06.2016

Kabul tarihi: 17.01.2017

Çevrimiçi yayın tarihi: 15.03.2017

### Çıkar çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### İletişim adresi:

Uzm. Dr. Serkan Sivri

e-posta: drserkansivri@gmail.com