

**ARAŞTIRMA YAZISI****ORIGINAL ARTICLE****ANTİKOAGÜLAN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN İNTRASEREBRAL  
HEMORAJİLERDE PROGNOZ****Esra ERUYAR, Figen GÜNEY****Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA****ÖZET**

**AMAÇ:** Warfarin tedavisi tromboembolik komplikasyonları önlemek için sık kullanılmaktadır. Warfarine bağlı intraserebral hemoraji nadirdir ve bu hastalarda mortalite yüksektir. Biz bu çalışmada warfarine bağlı kanamaların önemli bir mortalitesinin olması nedeniyle klinik özelliklerini literatür eşliğinde tartışmayı uygun bulduk.

**MATERYAL VE METOD:** Kliniğimize 2006-2011 yılları arasında başvuran hastalardan warfarine bağlı intraserebral kanaması olan 18 hastayı çalışmamıza aldık. Warfarine bağlı kanama olmayabileceğinden şüphelenilen hastalara sekonder kanama nedenlerini ekarte edebilmek için ileri tetkikler yaptık ve diğer sekonder nedenlerin (hematolojik hastalık gibi) tespit edildiği hastaları bu çalışmaya dahil etmedik. Hastaların komorbid hastalıkları, warfarin başlanma endikasyonu, geliş tansiyonu, geliş INR değerleri ve GKS değeri kaydedildikten sonra tüm hastaların çekilen bilgisayarlı tomografi tetkiki ile hemoraji lokalizasyonunu belirledik. Mortalite ve morbitiyi etkileyen nedenleri belirledik ve prognoz üzerine etkilerini karşılaştırdık.

**BULGULAR:** Bu hastaların 8'i erkek (%44.4), 10'u kadındı (%55.6). Hastaların yaş ortalaması 67 idi (yaş aralığı, 27-108). 8 hasta (44.4) atrial fibrilasyon, 5 hasta (%27.8) mekanik kalp kapağı, 3 hasta (16.7) pulmoner emboli veya derin ven trombozu ve 2 hastada (%11.1) diğer kardiyak nedenlerden dolayı oral antikoagülan (OAC) kullanıyordu. Hastaların geliş ortalama INR değeri 7.8 (1.58-39.4) idi. Ölen hastaların yaş ortalaması 73, yaşayan 12 hastanın yaş ortalaması ise 63 idi. Ölen hastaların ortalama geliş INR düzeyleri 11.1 ve ölen 6 hastanın 2'si (%33) normal INR düzeyine sahipti. Yaşayan hastaların geliş INR düzeyi ise 6.1 ve yaşayan 12 hastanın 6' sında (%50) normal INR düzeyi vardı. Ölen hastaların GKS puanı ortalama 8, yaşayan hastaların ise 13 tespit edildi.

**SONUÇ:** Bu çalışma; OAC kullanımına bağlı gelişen özelliklerde ileri yaşta, yüksek INR düzeyi olan, geliş GKS puanı düşük olan hastaların ve ventriküle açılmış olan hemorajinin mortalite üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir ki bu sonuçlar daha önceki yapılan çalışmaları da destekler niteliktedir. Daha geniş popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Warfarin, intraserebral hemoraji, mortalite

**PROGNOSIS IN ANTICOAGULAN THERAPY RELATED INTRACEREBRAL HEMORRHAGE****SUMMARY**

**PURPOSE:** Warfarin therapy is frequently used to prevent thromboembolic complications. Warfarin-related intracranial hemorrhage is uncommon and it has high mortality rate. In this article, we presented the clinical features of literature because of the Warfarin-related intracranial haemorrhage is uncommon and highly mortal.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, 18 patients included the study among the patients who admitted to our clinic with intracerebral hemorrhage due to warfarin between 2006 and 2011. The further investigations were performed in patients with suspected of bleeding not result from warfarin to rule out the secondary bleeding causes and patients with secondary causes (hematologic disease etc.) did not include the study. Comorbid diseases, indications for initiation of warfarin, arrival blood pressure, INR values and GCS values of patients were registered. The location of hemorrhage identified with taken computed tomography scan in all patients. We have identified the causes which affect the morbidity and mortality and compared their effects on prognosis.

**RESULTS:** Eight (44.4 %) were man and 10 (55.6 %) were woman of these patients. The mean age was 67 years (range, 27-108). Eight patients (44.4 %) for atrial fibrillation, 5 patients (27.8 %) for mechanical heart valve, 3 patients (16.7 %) for pulmonary embolism or deep vein thrombosis and 2 patients (11.1 %) for other cardiac causes had been received OAC. The mean arrival INR value of patients was 7.8 (1.58-39.4). The mean age was 73 for patients who died and 63 for survived 12 patients. The mean arrival INR level was 11.1 for 6 patients who died and 2 of them (33 %) had normal INR level. The mean arrival INR level was 6.1 and 6 of them (50 %) had normal INR level. The mean GCS score was 8 for patients who died and 13 for survived patients.

**CONCLUSION:** The present study have shown that OAC usage especially during advanced age, higher INR level, lower arrival GCS score and hemorrhage which extended to ventricle have effects on mortality. These results support the earlier studies. These results should be supported by the future studies on larger populations.

**Key Words:** Warfarin, intracerebral hemorrhage, mortality

## GİRİŞ:

Warfarin tedavisi atrial fibrilasyon, mekanik kalp kapağı veya derin ven trombozu gibi tromboembolik komplikasyonlara yol açan durumları önlemek amacıyla sıklıkla kullanılır. Özellikle yaşlı popülasyonda kullanımı artan antikoagülan tedavinin en korkulan komplikasyonu intraserebral hemorajilerdir (1,2). Warfarine bağı gelişen intraserebral hemoraji (İKH) nadirdir (% 0.2-%3 /yıl) ve 75 yaş üzerindeki hastalarda risk artmaktadır (% 4,2). Tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de AF prevalansının artmasına bağı olarak antikoagülan kullanımı yaygınlaşmaktadır. Çok merkezli yapılan çalışmalarda warfarin ilişkili intraserebral hemorajiler tüm hemorajilerin dörtte birini oluşturur, bu hastalarda mortalite yüksektir ve yaşayan hastalarda da ağır sekel kalmaktadır. Aynı yaşta tedavi almayan hastalarla warfarin alan hastalar karşılaştırıldığında İKH riski 7-10 kat artmaktadır (3,4). Bu hastaların INR düzeyleri karşılaştırıldığında ise, INR yüksekliği önemli bir risk faktörü iken normal INR düzeylerinde de İKH görülmektedir. Biz bu çalışmada warfarine bağı kanamaların nadir görülmesi ve önemli bir mortalitesinin olması nedeni ile klinik özelliklerini literatür eşliğinde tartışmayı uygun bulduk.

## MATERYAL VE METHOD:

SÜMTF nöroloji kliniğimize 2006-2011 yılları arasında başvuran hastalardan warfarine bağı kanaması olan 18 hastayı çalışmamıza aldık. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verdikten sonra demografik özelliklerini kaydettik. Hastaların komorbid hastalıkları, warfarin başlanma endikasyonu, geliş tansiyonu, geliş INR değerleri ve GKS değeri kaydedildikten sonra tüm hastaların çekilen bilgisayarlı tomografi tetkiki ile hemoraji lokalizasyonunu belirledik. Mekanik kalp kapağı olan hastalarda istenen INR düzeyi 3.0-4.0; atrial fibrilasyon ve derin ven trombozu gibi diğer durumlar için istenen INR düzeyini 2.0-3.0 olarak kabul ettik. Bu değerlerin üstü yüksek olarak kabul edildi. Anevrizma, travmatik beyin kanaması, tümör içi kanama ve infarkt içi kanama olan hastaları çalışmaya almadık. Warfarine bağı kanama olmayabileceğinden şüphelenilen hastalara sekonder kanama nedenlerini ekarte edebilmek için ileri tetkikler yaptık ve diğer sekonder nedenlerin

(hematolojik hastalık gibi) tespit edildiği hastaları bu çalışmaya dahil etmedik. Mortalite ve morbititeyi etkileyen nedenleri belirledik ve prognoz üzerine etkilerini karşılaştırdık.

## SONUÇLAR:

Warfarin kullanımına bağı intraserebral hemorajisi olan 18 hastanın özellikleri değerlendirildi. Bu hastaların 8'i erkek (%44.4), 10'u kadındı (%55.6). Hastaların yaş ortalaması 67 idi (yaş aralığı, 27-108). Hastaların 7'sinde (%38.9) İKH öncesi HT öyküsü vardı. 10 hastanın (%55) geliş tansiyonu 140/90 mmHg'nın üzerinde idi. Hastaların oral antikoagülan (OAC) kullanma endikasyonları incelendiğinde 8 hasta (44.4) atrial fibrilasyon, 5 hasta (%27.8) mekanik kalp kapağı, 3 hasta (16.7) pulmoner emboli veya derin ven trombozu ve 2 hastada (%11.1) diğer kardiyak nedenlerden dolayı OAC kullanıyordu. 9 hasta (%50) 6 aydan az zamandı, 6 hasta (%33) 1 ila 3 yıl arasında ve 3 hastada (%17) 10 yıldan uzun süredir tedaviyi kullanıyordu. 3 hastada (%16.7) diyabetes mellitus ve hiperlipidemi, 1 hastada da (%5.6) hipertroidi eşlik ediyordu.

Hemoraji lokalizasyonu açısından hastalar incelendiğinde; 9 hastada lobar (%50), 4 hastada (%22.2) subaraknoid, 2 hastada (%11.1) spinal ve 1 hastada bazal ganglionlar düzeyinde hemoraji tespit edildi. Lobar kanamalar en sık pariyetal bölgede (7 hastada, %38.9), 2. sıklıkta oksipital bölgede (2 hastada, %11.1) ve 1 hastada da (%5.6) temporal bölgede idi. 2 hastanın hemorajisi ventriküle açılmıştı.

Hastaların geliş ortalama INR değeri 7.8 (1.58-39.4) idi. İntraserebral kanaması olan 18 hastanın 10'unda (%55.5) INR düzeyleri istenen değerin üzerinde yani warfarin over dozu vardı, 8 (%45.5) hastada ise INR düzeyleri normal sınırlarda veya normal değerlerin altında idi. Geliş Glasgow koma skalası (GKS) puanı ortalama 11 (3-15) idi. Warfarine bağı İKH'si olan 18 hastanın 6'sı (%33.3) öldü. Bu hastaların 3'ü kadın, 3'ü ise erkekti. Ölen hastaların yaş ortalaması 73, yaşayan 12 hastanın yaş ortalaması ise 63 idi. Ölen hastaların ortalama geliş INR düzeyleri 11.1 ve ölen 6 hastanın 2'si (%33) normal INR düzeyine sahipti. Yaşayan hastaların geliş INR düzeyi ise 6.1 ve yaşayan 12 hastanın 6' sında (%50) normal INR düzeyi vardı. Ölen hastaların GKS puanı ortalama 8, yaşayan hastaların ise 13 tespit edildi.

**TARTIŞMA:**

Uzun süreli OAC tedavisi sonrası gelişen major hemoraji %1-5 oranında görülür ve hasta yaşı, tedavi süresi ve antikoagülan dozu ile risk artmaktadır (5,6,7). En çok korkulan hemorajik komplikasyon İKH'dir. Bu durum antikoagülan almayan hastalardan 8-10 kat daha fazla görülür (5) ve İKH'ye bağlı mortalite %50-67 olarak bildirilmektedir (4,8,9,10,11). Kanama esnasındaki hematomboyutu ve INR değeri ile mortalite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (5,12). Bazı radyolojik ve klinik faktörler de mortalite gelişimini belirler bunlar geliş GKS puanı, 80 yaş üzerinde olmak, infratentorial ve intraventriküler hemorajinin varlığıdır. Warfarin kullanan hastalarda hemoraji için predispozan olan risk faktörleri İKH gelişimine katkıda bulunmaktadır bunlar hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık, geçirilmiş inme, komorbidite, diğer ilaçlar, ileri yaştır (9,12,13,14).

İskemik inmede uzun süreli antikoagülasyonun en yaygın endikasyonu atrial fibrilasyondur (AF) diğer endikasyonlar venöz tromboemboli ve mekanik kalp kapağı varlığıdır. Bizim çalışmamızda da hastalar en sık AF'ye bağlı olarak OAC kullanıyorlardı. Özellikle OAC tedavi ilerleyen yaşla birlikte AF sıklığının artmasından dolayı daha sık kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada; OAC kullanımına bağlı İKH riskini özellikle 80 yaş üzerinde arttığı gösterilmiştir (15). OAC kullanımı hemorajik inme riskini artırır (2-3), nörolojik hasarın ciddiyetini ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır (4,16). Antikoagülan kullanımı esnasında kanama riski yüksekken, tromboembolizm riski düşüktür. Başka bir seride; mekanik prostetik kalp kapağı olan hastalarda yan etkiler açısından INR 2-3 arası ile 3-4.5 arası değerlere sahip olan hastalar karşılaştırılmış ve tüm hemorajik olaylar %11.2'ye karşılık %20.5, majör hemorajik olaylar ise %4'e karşılık %5.6, tromboembolizm insidansı ise %3.1'e karşılık %2.4 bulunmuştur (17). Warfarin ilişkili İKH riski her yıl %1-2 artarken bu risk 75 yaş üzerinde %4.2'ye kadar çıkmaktadır (14,18). Yapılmış çalışmalarda başlangıç İKH volümü ve düşük GKS puanı erken ölümlerle ilişkili bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda da ölen hasta grubunda geliş GKS puanı daha düşüktü. Yapılan çalışmalarda over-koagülasyonun İKH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20,21) ancak normal terapötik aralıktaki INR düzeyinde İKH riskini azaltmamaktadır (4,12,22). OAC kullanımına bağlı hemorajilerde ölüm OAC kullanmayan

hemorajili hastalarla kıyaslandığında belirgin yüksek bulunmuştur; bir çalışmada bu oran %19'a karşılık %13 bulunmuş olup bizim çalışmamızda ise hastaların %33'ü ölmüştür yapılan çalışmada ortalama INR düzeyi 3.6 iken bizim çalışmamızda bulduğumuz bu yüksek ölüm oranı daha yüksek olan ortalama INR düzeyi ile açıklanabilir. Bu çalışmada hastaların %36'sının INR düzeyi yüksekken bizim çalışmamızda bu oran %55 oranında bulunmuştur. INR düzeyindeki her 0.5 değerindeki artış İKH riskini 2 kat artırmaktadır.

Warfarin kullanan hastalarda cerrahi girişim ihtiyacı genellikle çok azdır bizim hastalarımızdan da 1 tanesinde bilinçte bozulma olması üzerine cerrahi girişim yapılmıştır (20). Warfarin kullanan hastaların büyük çoğunluğunda hemoraji lobar ve derin serebral lokalizasyondadır bizim çalışmamızda da en çok lobar lokalizasyondadır.

Bu çalışma; OAC kullanımına bağlı gelişen özelliklerde ileri yaşta, yüksek INR düzeyi olan, geliş GKS puanı düşük olan hastaların ve ventriküle açılmış olan hemorajinin mortalite üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir ki bu sonuçlar daha önceki yapılan çalışmaları da destekler niteliktedir. Daha geniş popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

**KAYNAKLAR:**

1. Alexander Y, Zubkov MD, Jayawant N, et al. Predictors of outcome in warfarin related intracerebral hemorrhage. Arch Neurol. 2008;65(10):1320-1325.
2. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. Mayo Clin Proc. 2007;82(1):82-92.
3. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. Stroke. 1990;21(5):726-730.
4. 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(8):880-884.
5. Rebecca A, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. Elsevier. 2009;23:1-9.
6. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation. 1994;89(2):635-641.
7. Levine MN, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:287-310.
8. Zubhov A, Claassen DO, Rabinstein AA. Warfarin associated intraventricular hemorrhage. Neurol Res 2007;29:661-3.
9. Jeffree RL, Gordon DH, Sivasubramaniam R et al. Warfarin related intracranial haemorrhage: A case-controlled study of anticoagulation monitoring prior to spontaneous subdural or intracerebral haemorrhage. Elsevier 2009;16:882-885.

10. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke* 1991;22: 571-6.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study Group. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691
12. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588-1593.
13. Gallus AS, Baker RI, Chong BH, et al. Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Austr* 2000;172:600-5.
14. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral anticoagulant related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000;93:513-21.
15. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68(2):116-21.
16. Berwaerts J, Dijkhuizen RS, Robb OJ, et al. Prediction of functional outcome and in-hospital mortality after admission

- with oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000;31:2558-62.
17. Acar J, Iung B, Boissel et al. AREVA: Multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996;94(9):2107-12.
18. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1996;56:409-416. doi:10.1001/archinte.156.4.409.
19. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke.* 1993;24(7):987-993.
20. Nathan L, Sonia K, Andrew HK. Spontaneous intracerebral haemorrhages- warfarin as a risk factor. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2003;10(5):550-552.
21. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial haemorrhage in ann. *Int Med* 1994; 120: 897-902.
22. Nicolini A, Ghirarduzzi A, Iorio A, et al. Intracranial bleeding: epidemiology and relationships with antithrombotic treatment in 241 cerebral hemorrhages in Reggio Emilia. *Haematologica* 2002;87:948-956.