

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARLA ZEHİRENMELELER

Dr. Metin YADİGAROĞLU

Birinci ve ikinci jenerasyon antikoagülanlar vitamin K 'yı, vitamin K 'nın yenilenmesi için ve vitamin K 'ya bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2,7,9,10, protein C,S,Z) gama karboksilasyonu ile aktifleşmesi için çalışan epoksid redüktaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedirler.

Mesleki olarak inhalasyon şeklinde maruziyet ve çocuk pudralarından dermal absorpsiyon yoluyla olan maruziyet görülebilse de en yaygın toksik maruziyet şekli absorpsiyonunun da çok iyi olmasından dolayı oral alım ile birlikte olmaktadır.

Koagülopatinin gelişebilmesi için ilgili koagülasyon faktör fonksiyonlarının %30' un altında olması beklenir. Üç-dört saatlik plazma yarılanma ömrü ile faktör 7 vitamin K bağımlı faktörlerden ilk önce seviyesi düşendir. Laboratuvar olarak elde edilen koagülopati (protrombin zamanı ve INR yükseliği) 48 saat içinde görülür. Süpervarfarinler (brodifocum, indanediones) ve uzun etkili rodentisitler ise geç dönemde toksik etkilerini ortaya çıkarırlar.

En sık kullanılan oral antikoagülan madde olması nedeniyle bu bölümde varfarin ile olan zehirlenmelere daha detaylı olarak değinilecektir.

Varfarin; plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve 36 saate kadar uzayan bir yarı ömre sahiptir. Karaciğerde metabolize edilir. Yapay kalp kapağı olan, geçirilmiş iskemik serebrovas-

küler hastalığı olan, geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan, sol ventrikül içerisinde mural trombusü bulunan, kronik atriyal fibrilasyonu olan, derin ven trombozu gibi tromboembolik olayların engellenmesi için klinikte oldukça yaygın kullanılmaktadır. 5 mg/gün dozunda tedaviye başlanılır. ve 2,5-10 mg/gün dozunda idame tedavisine devam edilir. Tedavinin başlangıcında protein C seviyesini düşürmesinden dolayı ilk 24-36 saat hiperkoagülasyon yatkınlığı yaptığından tedavi heparin ile birlikte yapılmalıdır. Hastalarda doz ayarlaması belirli aralıklara bakılan kan INR seviyelerine göre yapılmakta ve hedef INR seviyesi 2,5-3 olarak belirlenmelidir. Varfarin ile birlikte aşırı antikoagülasyon, ilacın diğer ilaçlarla sık etkileşime girmesinden, hastaların ek klinik hastalık özgeçmişine (kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı... gibi) sahip olmasından bilinçsiz olarak yüksek doz ilaç kullanımından veya bilerek (intihar amaçlı, suistimal...gibi) aşırı doz ilaç alımından meydana gelmektedir.

Öngörülen bir toksik doz aralığı olmasa da tek seferde erişkinlerde 1 mg/kg, çocuklarda 0,7 mg/kg'a kadar olan alımlar toksik doz olarak değerlendirilebilir.

Klinik

Hasta değerlendirilirken hangi tür antikoagülandan ne kadar ve ne zaman aldığı, beraberinde başka bir ilaç alımının ve ek hastalık

Kaynaklar:

Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 911.

Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, Hoffman RS. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 262.

Dawson A, Garthwaite D. Rodenticide usage by local authorities in Great Britain. In: *Pesticide Usage Survey Report 185*, F.a.R.A. Department for Environment (Ed). York UK 2001.

Hollinger BR, Pastoor TP. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. *Arch Intern Med* 1993; 153:1925.

Martin-Bouyer G, Khanh NB, Linh PD, et al. Epidemic of haemorrhagic disease in Vietnamese infants caused by warfarin-contaminated talcs. *Lancet* 1983; 1: 230.

Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional pediatric superwarfarin exposures: do we really need a prothrombin time? *Pediatrics* 2000; 105:402.

Smolinske SC, Scherger DL, Kearns PS, et al. Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 84: 490.

Spiller HA, Gallenstein GL, Murphy MJ. Dermal absorption of a liquid diphacinone rodenticide causing coagulaopathy. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 313.

Su M. Anticoagulants. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 9th ed, Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (Eds), McGraw Hill Medical, New York 2011. p.861.

Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev* 2005; 24: 259.

Yip L. Anticoagulant rodenticides. In: *Medical Toxicology*, Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.1497.