

# Gebelikte Süpervarfarin İntoksikasyonu: simülasyon mu atipik prezentasyon mu?

## *Superwarfarin Intoxication in Pregnancy: Simulation or Atypical Presentation?*

Zeynep Öztürk\* Serap Çuhadar\*\*

\* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir, Türkiye

\*\* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İzmir, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 08 Mayıs 2015

**Kabul Tarihi:** 17 Ağustos 2015

### ÖZET

Rodentisidler kolay ulaşılabilirlikleri nedeniyle suisid girişimlerinde sık kullanılan toksik maddelerdir. 24 yaşında multipar ve 11 haftalık gebeliği olan kadın hasta, brodifakoum alarak suisid girişiminde bulunmuş. Hemoraji bulgusu yoktu. Laboratuvar test sonuçları hiponatremi, hipokalsemi, hafifçe düşük kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri ile kısalmış aktive parsiyal tromboplastin zamanı (APTT) şeklindeydi. Hasta 72 saat gözlemlendi, teratojenik riskler açısından bilgilendirilen hasta doğuma kadar izlendi. Süpervarfarinler kanamaya, internal hemorajiye ve uzamış kan pıhtılaşma zamanlarına yol açabilirler. Bu vakada kısalmış APTT stres ya da gebeliğe bağlı oluşmuş olabilir.

**Anahtar kelimeler:** rodentisidler; gebelik; süpervarfarin.

### ABSTRACT

Rodenticides are the most commonly used toxic agents for suicide attempts. A 24-year-old multiparous and 11 weeks pregnant woman attempted suicide by taking brodifacoum. She had no signs of hemorrhage. Laboratory test results included hyponatremia, hypocalcemia, slightly lower blood urea nitrogen (BUN), creatinine levels and shortened activated partial thromboplastin time (APTT). The patient was monitored for 72 hours, then was informed of the teratogenic risks and followed-up until delivery. Superwarfarins may cause bleeding, internal hemorrhage and prolonged blood clotting times. In this case, the shortened APTT might be due to stress or pregnancy.

**Key words:** rodenticides; pregnancy; superwarfarin.

## GİRİŞ

Süpervarfarinler, sık kullanılan rodentisidlerdir. Brodifacoum, bromadiolon bunlardan bazıları olup uzamış antikoagulan etkilerini K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) karaciğerdeki sentezini inhibe ederek gösterirler. Doruk etki süreleri 24- 60 saattir, bu nedenle intoksikasyonlarında en az 72 saatlik gözlem gereklidir. Bu süreçte protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve trombosit sayısı gibi laboratuvar testleri oldukça faydalıdır (1). Bu olgu sunumunda fare zehiri (brodifacoum) maruziyeti bildirilen bir gebenin klinik ve biyokimyasal tablosunun tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

24 yaşında, 11 haftalık bir gebe, acil servise başvurusunda 10 saat önce intihar amaçlı yarım çay bardağı (yaklaşık 50 ml) fare zehiri içtiğini ifade etmiştir. Anamnezinde bulantı, kendini iyi hissetmeme ve uyuşukluk gibi nonspesifik yakınmaları olan gebenin kusma öyküsü yoktu ve aktif kömür uygulanmıştı. Bilincin açık, koopere olduğu ve olağan bir fizik muayene kaydedilmiştir. Hastadan alınan detaylı öyküde, 2 ay önce evlilik sorunları nedeniyle psikiyatriye başvurduğu ve antidepresan tedavi aldığı öğrenilmiştir. Venlafaksin (75 mg/gün) ve hidrosizin (25 mg/gün) kullanımı olan hasta, gebeliğini öğrendiğinde antidepresan tedaviyi kendiliğinden ve aniden kesmiştir. Evlilik içi sorunları devam eden hasta, suisid girişiminden pişmanlık duyduğu için akrabalarından birine haber vererek acil servise getirildiğini anlatmıştır. Acilde (10. saatte) yapılan biyokimyasal tetkiklerinde kan total kalsiyum: 7.8 mg/dl, sodyum: 135 mmol/l, BUN: 5 mg/dl ve kreatinin: 0.54 mg/dl olarak bulunmuştur. Yapılan konsültasyonda koagülasyon takibi önerilen hastanın 10. saatte 27.9 sn olan APTT'sinin (INR:1.03), 26. saatte 23.6 sn'e (INR:0.89) ve 34. saatte 18.8 sn'e düştüğü (INR:0.95) gözlemlenmiştir. Klinik olarak kanama bulgusu ve özgeçmişinde bir sistemik hastalık olmayan hasta 72. saatte APTT değeri 29.7 sn (INR:1.02) ile taburcu

edilmiştir. Gebelikte konjenital anomali riski açısından da bilgilendirilen hasta, 1 hafta sonra tekrar görülmüş ve herhangi bir kanama diyatezine rastlanmamıştır. Gebeliği süresince perinatal komplikasyonlar açısından takibe alınan hastada herhangi bir advers olay gözlenmemiş olup yenidoğanda da mevcut bir konjenital anomali bildirilmemiştir. Hastadan yazılı onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

Doğal antikoagulanlar, ilk defa tatlı yonca bitkisinde bulunmuş olup 1950'lerden bu yana hem rodentisid olarak hem de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Varfarin sık kullanılan bir antikoagulan olup sıçan ve farelerde direnç gelişimi nedeniyle rodentisid olarak tercih edilmemektedir. Rodentisidler kolay ulaşılabilirlikleri nedeniyle suisid amaçlı en çok kullanılan toksik maddelerdir ve insanlarda tek dozda bile öldürücü olabilir. Bunların çoğu brodifacoum, bromadiolon, difenakoum, pidon, valon gibi uzun etkili antikoagulanlar olup "ikinci jenerasyon antikoagulanlar" ya da "süpervarfarinler" olarak adlandırılırlar.

Süpervarfarinler düşük dozlarda ve uzun süreli antikoagulan etki gösterebilen maddeler olduğundan maruziyetlerinde APTT ve INR değerlerinin normal/ uzamış olması beklenir (2). Antikoagulan etkilerini, varfarin gibi, K vitamini üzerinden pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarak gösterirler. Pıhtılaşmanın bozulması ve kanamaya meyille klinik olarak ekimoz, diş etlerinde kanama, subkonjunktival hemoraji ya da iç kanama bulguları görülebilir. En ciddi etkisi masif hematemez ve kafa içi kanamadır.

Gebelikte antikoagulanlara, özellikle kumarin türevi ajanlara maruziyet, advers etkilere neden olabilir. Fetus düşük prokoagulan faktörler ve K vitamini nedeniyle varfarin tipi antikoagulanlara hassastır. Bu ilaçlar fetal dokularda mikro ve makro düzeyde kanamalara neden olarak gelişimi etkileyebilir. Erken gebelik döneminde düşük olasılığı artarken, ileri gebelik dönemlerindeki maruziyetlerde fetusta santral sinir sistemi kanamalarına yol

açabilir. Bu nedenle varfarin teratojenik bir ilaç olarak kabul edilmekte, özellikle gebeliğin 8. haftasından sonraki maruziyetleri riskli değerlendirilip gebelerde nispeten daha güvenli kabul edilen heparin tedavisine geçilmesi sağlanmaktadır (3).

Süpervarfarinlerin reproduktif etkilerine dair kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Olgumuza benzer şekilde suisid amaçlı, brodifakoum içeren bir fare zehiri alan 20 haftalık bir gebe olgu raporu olarak bildirilmiştir. Bu olguda kanama bulguları tespit edilmiş olup tamamen tedavisi sağlanmıştır. Normal bir bebek dünyaya getirdiği kaydedilen gebenin bebeği bir yıl boyunca izlenmiş olup çocukta herhangi bir anomali tespit edilmemiştir (4). 32 haftalık bildirilen bir başka gebede brodifakoum maruziyetine bağlı olarak maternal ve neonatal koagülopatiyi takiben neonatal ölüm bildirilmiştir (5). Son olarak Çin'den bildirilen bir olgu raporunda, 36 haftalık bir gebe kazara brodifakoum almış, tedavi öncesi bir hafta içerisinde hematüri bulguları oluşmuştur. Fetusta intrakranial kanama ve pıhtılaşma bozukluğu saptanmıştır. Tedavisi K vitamini, protrombin kompleks ve plazma ile sağlanmasına ve anne tamamen tedavi olmasına rağmen bu olguda ölü doğum gerçekleşmiştir (6).

Gebelikte suisid girişimleri, önceden var olan psikotik veya duyu durum bozukluklarıyla da ilişkilidir. Psikiyatrik ilaç tedavisinin aniden kesilmesi, yoksunluk bulguları ve rahatsızlığın tekrarı gibi bir takım olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Özellikle gebelik döneminde, gebelerde ve hekimlerde psikotropik ilaç kullanımı ve bunun fetus üzerindeki olası teratojenik etkilerine dair artmış bir risk algısı olduğundan, gebelik öğrenildiğinde ilaç tedavisinin aniden kesildiği görülmektedir. Oysa psikiyatrik tedavide kullanılan pek çok ilaç, "orta riskli" ya da "yarar zarar oranına bakılarak kullanılabilir" özelliktedir. Bu nedenle, özellikle psikiyatrik rahatsızlık öyküsü ve devam eden tedavisi bulunan gebelerin, ilaç tedavileri mümkünse azaltılarak kesilmelidir. Gebelikte tedavi protokolleri düzenlenirken risk değerlendirmesinin doğru yapılabilmesi ve gebeye

doğru aktarılabilmesi açısından klinik farmakologlarla iletişime geçilmesi ayrıca önem taşımaktadır.

APTT testi faktör XII, XI ve IX eksiklikleri ile ilişkili hastalıklarda tarama testi olarak kullanılır. Bununla birlikte cerrahi operasyon ve invazif girişimler öncesinde hastada olası kanama riskini göstermesi açısından da değerlidir. Normal APTT değerleri 25-36 sn arasında olup hemofili A, von Willebrand hastalığı, karaciğer pıhtılaşma faktörleri eksikliği yanı sıra standart heparin ve trombolitik ajanlarla tedavide APTT testi uzar. Antikoagulan etkili ajanlarla zehirlenme durumunda klinik gidişatı görmek açısından koagülasyon takibi gereklidir. Kan örneğinin alınmasındaki travmatik kan alımı gibi preanalitik hatalara ek olarak hastada var olabilecek tromboembolik durum, kanser, miyokard enfarktüsü, tiroid hastalıkları, diyabet de APTT değerlerinin düşük olmasına yol açabilir (7). APTT'nin kısalması akut faz reaktanı olan FVIII ve fibrinojen düzeylerinin artması sonucu oluşabilir (8). Gebelikte de fibrinojen düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak APTT'de kısalma gözlenebilir.

Bu olguda öncelikli olarak suisid girişiminin, marital sorunlar dışında antidepresan tedavinin aniden kesilmesiyle de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte hastanın biyokimyasal tetkik sonuçları beklenenin aksine, düşük APTT değerleri göstermiş olup 72 saatlik gözlem sürecinde ancak normal değerlerine ulaşacak şekilde yükselmiştir. Düşük APTT değerleri, gebelik veya strese bağlı oluşabilir; ancak hastanın kullandığını ifade ettiği dozda fare zehiri, içeriği bakımından kuvvetli bir antikoagulan olduğundan bu hastadaki düşük APTT değerleri entoksikasyon ön tanısını desteklememektedir. Ayrıca gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve yenidoğanda da advers etki oluşmamış olması, bu olgunun simülasyon olduğu olasılığını güçlendirmiş veya düşük bir olasılıkla atipik bir intoksikasyonun söz konusu olabileceğini düşündürmüştür.

Bu yazıda rodentisid olarak suisid girişiminde bulunduğu bildirilen depresyon ön tanılı bir

gebenin kısa öyküsü sunulmuştur. Toksikolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler, hastanın ifadeleri ve beklenen klinik tablo ile örtüşmemiş olup hastanın gebeliği sağlıklı sonuçlanana kadar takibi yapılmıştır. Süperwarfarin maruziyeti olan olgularda, diğer tüm zehirlenme durumlarında olduğu gibi, destekleyici biyokimyasal tetkiklerle klinik durum sorgulanmalı; kanama şüphesi ve kanamaya meyil açısından hasta değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Olson K. Poisoning And Drug Overdose 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 148-51.
2. Boettcher S, Wacker A, Moerike K, Kopp HG, Jaschonek K, Grobosch T et al. Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant rodenticide flocoumafen. Eur J Haematol 2011; 86(2): 173-5.
3. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment 2nd ed. London: Academic Press, 2007. p. 242- 46.

4. Zurawski JM, Kelly EA. Pregnancy outcome after maternal poisoning with brodifacoum, a long-acting warfarin-like rodenticide. Obstet Gynecol 1997; 90:672-4.
5. Mehlaflaff KM, Baxter CC, Rudinsky K, McKenna DS. Lethal neonatal coagulopathy after maternal ingestions of a superwarfarin. Obstet Gynecol 2013;122(2 Part 2):500-02.
6. Yan J, Shi Y, Sun C, Yang H. Vitamin K treatment of brodifacoum poisoning in a pregnant woman. Int J Gynecol Obstet 2013; 122(21): 162-3.
7. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21(5):459-63.
8. Perry D, Todd T. Practical haemostasis. A practical guide to laboratory haemostasis. <http://www.practical-haemostasis.co.uk/>.

---

#### Yazışma adresi:

Zeynep Öztürk

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir

E-mail: [dr.zeyneb@hotmail.com](mailto:dr.zeyneb@hotmail.com)

---