

Olgu Sunumu-Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Trombosit Fonksiyonuna Etkisi

CASE REPORT-THE EFFECTS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS ON PLATELET FUNCTION

Fatma YÜCEL BEYAZTAŞ*, Süleyman Murat ASLAN**, Berrin Dilek ASLAN***

* Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD,

** Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, SİVAS

Özet

Amaç: Kalsiyum kanal blokerlerinin antitrombositler etkisi bilinmektedir. Ancak bu mekanizma ile ölüme az rastlandığından yüksek doz verapamilin neden olduğu kanama sonucu ölüm olgusu irdelendi ve olgu dolayısıyla literatür incelendi.

Materyel ve Metod: Kalsiyum kanal blokeri olan verapamilden çok sayıda içerek intihar girişiminde bulunan olgunun klinik takibi ve ölümünden sonra otopsi incelenmesi Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde yapıldı.

Bulgular: Yüksek doz verapamil içme öyküsü olan olgunun klinik takiplerinde trombosit sayımında azalma, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama olup, adli otopside batında bol pıhtılı kanamanın dışında ölümünü açıklayacak patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Sonuç: Olgunun kanama nedeni olabilecek yandaş hastalığı saptanmadığından bu durumdan kalsiyum kanal blokerlerinin antitrombositler etkilerinin sorumlu olduğu, bu ilaçların kullanımında antitrombositler etkinin göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum kanal blokeri,
Trombosit fonksiyonu,
Verapamil, Agregasyon, Adli tıp

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:121-123

Summary

Purpose: It is known that calcium channel blockers have antiplatelet effects. As deaths from this mechanism is rare, exitus because of bleeding with high dose verapamil was searched and literature was examined.

Materials and Methods: The case, which committed a suicide with high dose calcium channel blocker; verapamil, was examined by clinical observation and forensic autopsy in Cumhuriyet University Hospital.

Results: In the clinical observations of the case having taken high dose verapamil, there was decrease of thrombocyte number and elevation of prothrombin and activated partial thromboplastin times. There was no pathological findings that could explain cause of death except, excessive clotted blood intraabdominally in the forensic autopsy.

Conclusion: As there was no additional supporter disease which could cause bleeding, verapamil's antiplatelet effects were thought as the cause of the bleeding. It was concluded that, while using these drugs, the antiplatelet effects of them must be remembered.

Key Words: Calcium channel blocker,
Platelet function, Verapamil,
Aggregation, Forensic medicine

T Klin J Med Sci 2001, 21:121-123

Kalsiyum kanal blokerleri, hücre membranındaki L tipi kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlardır. Verapamil, günümüzde majör olarak antiiske-

mik, antiaritmik ve antihipertansif amaçla kullanılmaktadır. Verapamilin ana etki mekanizmaları; vazodilatasyon, negatif inotropi, atrioventriküler kavşak bölgesinde kalsiyuma bağlı depolarizasyonun inhibisyonu şeklindedir (1-9).

Kalsiyum kanal blokerleri, kardiyovasküler etkilerinin yanında trombosit agregasyonunu önleyerek pıhtılaşmayı inhibe ederler. Kalsiyum kanal

Geliş Tarihi: 26.04.2000

Yazışma Adresi: Dr.Fatma YÜCEL BEYAZTAŞ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp AD, SİVAS

blokerleri, trombosit agregasyonunu değişik aşamalarda önlerler. Kalsiyum kanal blokerleri, birçok trombosit aktive edici faktörü ve sitoplazmik kalsiyum cevabını, buna ilaveten trombosit agregasyonunun endojen inhibitörü olan nitrik oksit sentezini stimüle ederler (2). Trombosit agregasyonunun inhibisyonuna ek olarak vazodilatasyon sonucunda, kanama sırasındaki normal vazokonstriktör cevabı önlerler (2,3). Antitrombositler etki, koroner arter hastalığında muhtemelen yararlı olabilmesine rağmen kanamayı da kolaylaştırabilir (2-4, 10).

Olgu Sunumu

Verapamilin yavaş salınan preparatlarından birinden (isoptin-KKH, 120 mg tb) çok sayıda (yaklaşık 60 adet) içme öyküsüyle 23 yaşında bir kadın 12.05.1999 günü Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servise getirildi. Acil serviste yapılan muayenesinde; genel durumu kötü, bilinci kapalı, tansiyonu 50/30 mmHg, nabızı 40 vuru/dk idi. EKG'de atrioventriküler blok tespit edildi. Mide irrigasyonu ve aktif kömür uygulanmasından sonra Reanimasyon Ünitesi'ne yatırılıp monitorizasyon, gözlem ve tedavisi düzenlendi. Trombositler başlangıçta $315.000/mm^3$, protrombin zamanı 15.2 sn (normali; 11-13 sn), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 90 sn'nin üzerinde (normali; 30-32 sn) iken takiplerinde trombositleri $205.000/mm^3$ 'e kadar düştü. Kan biyokimyasının incelemesinde renal ve karaciğer fonksiyonları ile elektrolitlerinin normal sınırlarda olduğu saptandı. Ancak takiplerinde BUN (kan üre nitrojeni) 57mg/dl'ye, kreatinin 2.6 mg/dl'ye kadar yükseldi, takip sırasında elektrolit imbalansı tespit edilmedi. 16.05.1999 günü saat 02:30'da kardiyopulmoner arrest olması üzerine uygulanan resüsitasyona cevap alındı, ancak saat 04:00'te yeniden arrest oldu ve yapılan tüm müdahalelere rağmen hiçbir şekilde cevap alınamaması üzerine, 04:25'te exitus olarak kabul edildi.

Adli olgu olduğu için Cumhuriyet Başsavcılığı'na ihbar edilmesi üzerine ölü muayenesi ve otopsi yapıldı. Dış muayenede herhangi bir özelliğe rastlanmadı. Otopside, beyin 1100 g olarak tartıldı ve beyin kesitlerinde peteşiyal kanamaların dışında baş bölgesinde bir özelliğe rastlanmadı. Her iki göğüs boşluğundan toplam 3 lt'ye yakın seroemorajik sıvı boşaltıldı. Her iki akciğerlerde yapışık-

lık yoktu ve sol akciğer 800 g, sağ akciğer 650 g olarak tartıldı. Akciğerler şişkin ve parlak görünümlü olup, kesitlerinde kanlı köpüklü mayı gözlemlendi. Batın boşluğunda yaklaşık 1.5 lt bol pıhtılı kanamanın olduğu görüldü. Karaciğer ve pankreasın kesitlerinde hafif sarı ve soluk rengin dışında, diğer organlarda da başka bir özelliğe rastlanmadı.

Tartışma

İntihar amacı ile çok sayıda verapamil alarak ölen olgunun adli kabul edilerek yapılan otopsisinde, batın boşluğunda bol miktarda kanama saptanması üzerine, kalsiyum kanal blokerlerinin kanama ile ilişkisi araştırıldı.

İsoptinin overdozunda kan basıncının düşmesi, şok belirtileri, bilinç kaybı, atrioventriküler blok, bradikardi, asistol, sinüs arresti gibi temel semptomlar görülür (11). Olgumuzun da acilde yapılan muayenesinde bilinci kapalı idi ve bradikardi ve atrioventriküler blok saptandı. Hemogram takiplerinde trombosit değerlerinin gittikçe azaldığı gözlemlendi. Pıhtılaşma testlerinden protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı başlangıçta yüksekti. Protrombin zamanı 15.2 sn (normali: 11-13 sn), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 90 sn'nin üzerinde idi (normali: 30-32 sn). Daha sonra taze donmuş plazma verilmesiyle protrombin zamanı 13.8 sn'ye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 29.3 sn'ye kadar düştü.

Yapılan çalışmalarda genelde kalsiyum antagonistlerinin terapötik dozu kullanılmıştır. Olgumuzda verapamil, yüksek doz alındığı için bu çalışmalarla tam olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin antitrombosit etkileri konusunda in vitro ve in vivo çalışmalar sınırlıdır. İn vitro çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği (3, 12-17), in vivo trombosit fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (13,18-20). Bir çalışmada, verapamilin trombosit aktivitesini azalttığı belirtilmiştir (21).

Pahor ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımının gastrointestinal kanama riski ile ilişkisi incelenmiş ve sonuçta, kalsiyum antagonistlerinin trombosit agregasyonunu inhibe etmek suretiyle gastrointestinal

kanama riskini arttırabileceğine ve antikoagülan, kortikosteroid veya antiinflamatuvar içeren ilaçların gastrointesitinal kanama riskini arttırdığı bilindiği halde, kalsiyum antagonistleriyle ilgili kanama riskine ait herhangi bir uyarı olmadığına dikkat çekilmiştir (2). Bir başka çalışmada da (22), kalsiyum antagonistlerin kullanımı ile kanama zamanının uzaması arasında bir ilişkinin olabildiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak; kalsiyum kanal blokerlerinin antitrombositler etkisi sonucu kanama eğilimi söz konusudur. Bu ilaçları kullanırken özellikle gastro-intestinal kanama öyküsü olan, yaşlı, hipertansif kişilerde bu dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kalsiyum kanal blokerleri ile olan entoksikasyonlarda da ilaçların kanamaya eğilimi arttırabileceği akılda tutularak takipleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji-Cilt:2, 3rd ed. Ankara: Ulucan Matbaası, 1985: 1100-11.
2. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 20;347(9008): 1061-5.
3. Dale J, Landmark KH, Myhre E. The effects of nifedipine, a calcium antagonist, on platelet function. *Am Heart J* 1983; 105(1): 103-5.
4. Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1997: 593-639.
5. Singh BN, Ellrodt G, Peter CT. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1978; 15: 169-97.
6. Hugenholz PG. Calcium antagonists. *Handbook Exper Pharmacol* 1985; 76: 459-538.
7. Smith RD, Wolf PS, Regan JR, Jolly SR. The emergence of drugs which block calcium entry. *Prog Clin Biochem Med Springer-Verlag* 1989; 1-154.
8. Church J, Zsoter TT. Calcium antagonistic drugs: Mechanisms of action. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58: 254-64.
9. Opie LH. Calcium channel antagonists. In: Opie LH, ed. *Drugs for the Heart*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1991: 42-73.
10. Levine SP. Qualitative disorders of platelet function. In: Lee RR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, ed. *Clinical Hematology*, 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1999: 2:1661-81.
11. The Monograph-Isoptin. Ludwigshafen: Knoll AG, 1994: 261-3.
12. Ikeda Y, Toyamo K, Hasegawa M, Yamamoto M, Watanabe K, Ando Y. Potentiation of the anti-aggregating activities of prostacyclin by verapamil. *Thromb Haemost* 1979; 42:74.
13. Mehta JL. Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am J Cardiol* 1985; 55: 158B-164B.
14. Ikeda Y, Kikuchi M, Toyama K, Watanabe K, Ando Y. Inhibition of human platelet functions by verapamil. *Thromb Haemostas* 1981; 45: 158-61.
15. Han P, Boatwright C, Ardlie NG. Inhibition of platelet function by antiarrhythmic drugs, verapamil and disopyramide. *Thromb Haemostas* 1982; 47: 150-3.
16. Kiyomoto A, Sasaki Y, Odawara A, Morita T. Inhibition of platelet aggregation by diltiazem: Comparison with verapamil and nifedipine and inhibitory potencies of diltiazem metabolites. *Circ Res* 1983; 52 (Suppl I): 115-9.
17. Shinjo A, Sasaki Y, Inamasu M, Morita T. In vitro effect of the coronary vasodilator diltiazem on human and rabbit platelets. *Thromb Res* 1978; 13: 941-55.
18. Addonizio VP, Fisher CA. Inhibition of human platelet function by verapamil. *Thromb Res* 1982; 28: 545-56.
19. Ribeiro LG, Brandon TA, Horak JK, Ware JA, Miller RR, Solis RT. Inhibition of platelet aggregation by verapamil: Quantification by in vivo and in vitro techniques. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 170-3.
20. Zilberman Y, Gutman Y, Koren R. The effect of verapamil, lanthanum and local anesthetics on serotonin release from rabbit platelets. *Biochim Biophys Acta* 1982; 691: 106-14.
21. Winther K, Gleerup G, Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 9): 41-4.
22. Saunders FW, Shedden P. Diltiazem: Possible histologic complications. *Surg Neurol Sci* 1986; 25: 82-4.