



İskemik İnme Sonrası Enoksaparine Bağlı Gelişen Retroperitoneal Kanama

Enoxaparin Induced Retroperitoneal Bleeding After Ischemic Stroke

Elif Börekci¹, Hasan Börekci², Z.Tuğba Özdemir¹, Asuman Çelikkilek³, Sebahattin Albayrak⁴, Tekin Yıldırım¹

1Department of Internal Medicine, Bozok University, School of Medicine, Yozgat, Turkey

2Department of General Surgery, Bozok University, School of Medicine, Yozgat, Turkey

3Department of Neurology, Bozok University, School of Medicine, Yozgat, Turkey

4Department of Urology, Bozok University, School of Medicine, Yozgat, Turkey

OZET

Enoksaparin antitrombotik etkili, düşük molekül ağırlıklı heparindir. Enoksaparinin tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde giderek artan kullanımı, bu antikoagülana bağlı potansiyel komplikasyonların da görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Retroperitoneal kanama bu komplikasyonlardan biridir. Bu makale enoksaparinin iskemik inme sebebiyle kullanılması sonucunda gelişen spontan retroperitoneal hematoma vakası olması sebebiyle nadir görülen bir vakadır.

Anahtar Kelimeler: enoksaparin; retroperitoneal; hematoma; inme

ABSTRACT

The enoxaparin is a low molecular weight heparin with antithrombotic effect. Increasing use of enoxaparin in the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders causes an increase in the incidence of these potential anticoagulant-related complications. Retroperitoneal bleeding is one of those complications. This is a rare case report of spontaneous retroperitoneal hematoma as a result of ischemic stroke due to the use of enoxaparin.

Keywords: enoxaparin; retroperitoneal; hematoma; stroke

Corresponding Author: Elif BÖREKCI

Address: Bozok University, School of Medicine, Department of Internal Medicine
Yozgat/Turkey

E-mail: elifborekci@mynet.com

Phone: +90 505 643 11 72

Başvuru Tarihi/Received: 18-12-2015

Kabul Tarihi/Accepted: 14-01-2016





GİRİŞ

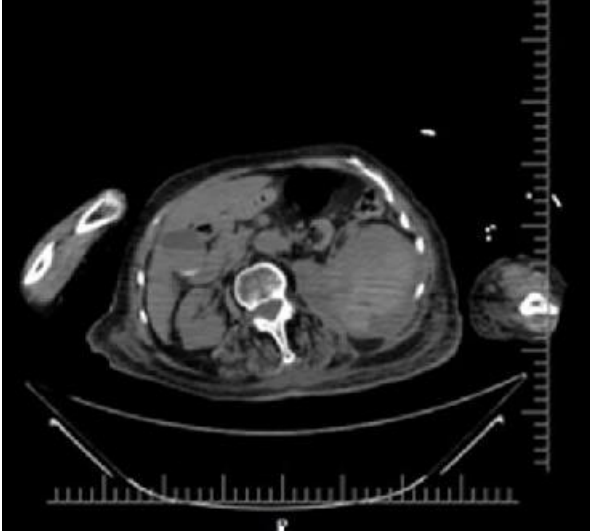
Enoksaparin; Avrupa da 1987' den beri bulunan, 1993 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından onaylanarak klinik kullanıma giren, antitrombotik etkili, düşük molekül ağırlıklı bir heparin (DMAH) türevidir. DMAH ler venöz tromboz, akut pulmoner emboli, tromboemboli profilaksisi gibi durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır (1). DMAH in bir diğer kullanım alanı ise iskemik inmedir. American College of Chest Physicians (ACCP) güncel kılavuzları akut iskemik inme ve kısıtlı hareketi olan hastalarda profilaktik düşük doz fraksiyone olmayan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin almalarını tavsiye etmektedir. Yapılan klinik çalışmaların ve son olarak PREVAIL (PREvention of Venous Thromboembolism After Acute Ischemic Stroke with LMWH and unfractionated heparin) çalışması düşük molekül ağırlıklı heparin, enoksaparinin, akut iskemik inmeli hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi için fraksiyone olmayan heparine tercih edildiğini göstermektedir (2). Enoksaparinin tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde giderek artan kullanımı, bu antikoagülana bağlı potansiyel komplikasyonların da görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Enoksaparine bağlı enjeksiyon yerinde veya girişim yapılan bölgelerde minör kanamalar görülebilmekle birlikte; nadir görülen retroperitoneal kanama ise mortal seyredebilen ciddi komplikasyonlardan biridir. Özellikle ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, malignite, aspirin ve non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlarla ve diğer antikoagülanlarla birlikte kullanım gibi durumlarda kanama riski artacağından dikkatli olunmalıdır (3-5). Bu makale enoksaparinin iskemik inme sebebiyle kullanılması sonucunda gelişen spontan retroperitoneal hematoma vakası olması sebebiyle literatürde nadir görülen vakalardandır.

OLGU

81 yaşında bayan hasta öksürük, bulantı, genel durum bozukluğu ile Bozok Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesi acil servisimize getirildi. Ara ara olan supraventriküler taşikardi atakları nedeniyle Kardiyoloji bölümü takibinde olan ve bilinen başka komorbiditesi olmayan hastanın antikoagülan veya antiagregan kullanım öyküsü yoktu. Hasta C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ve çekilen akciğer grafisinde sağ bazalde infiltrasyonu da olması sebebiyle pnömoni ön tanısı ile iç hastalıkları servisimize yatırıldı ve uygun antibiyoterapi başlandı. Hastaneye yatışının 2.günü sabah sol hemipleji ve sol fasyal asimetri saptanan hastaya yapılan difüzyon MR da sağ frontoparietal iskemik enfarkt saptandı. Hastaya enoksaparin 2x4000 IU subkutan başlandı. Tedavinin 7.gününde karın ve sırt ağrısı tarifleyen hastanın fizik muayenesinde karında yaygın hassasiyet, şüpheli rebound ve sırtta, bilateral lomber bölgede Grey Turner belirtisi mevcut idi. Servis izleminde hipertansif seyreden hastada hipotansiyon (TA:90/55 mmHg) ve taşikardi (140/dk) gelişti. Bakılan hemogramında hemoglobin değerinin 11 gr/dl' den 6,2 gr/dl' ye düştüğü gözlemlendi. Enoksaparin dışında antikoagülan ajan almayan hastada trombosit:284.000/mm³, INR:1,74, pt:22,6 sn, aptt:51,3 sn saptandı. Acil abdomen tomografisi çekilen hastada solda posterior diyafragmatik düzeyden başlayıp retroperitoneal alanda pelvise doğru uzanım gösteren psoas, ileopsoas, iliakus kaslarını içine alan en geniş yerinde sol böbrek posteriorunda 64x108 (APxT) mm boyutlara ulaşan yer yer yüksek dansiteli alanlar içeren heterojen yapıda multi loküle hematoma alanları izlendi (Resim-1). Grey Turner belirtisi olan hastada laboratuvar ve radyolojik olarak pankreatitle uyumlu bulgu yok idi. Pnömoni tablosu gerilemiş olan, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi spontan hematoma

neden olabilecek herhangi bir sebep bulunamayan hastada gelişen bu spontan kanamanın enoksaparine bağlı geliştiği düşünüldü. Hastaya 1 ünite taze donmuş plazma (TDP) ve toplamda 4 ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Kontrol hemogramında Hgb:10 gr/dl ye yükseldi, INR:1,2' ye geriledi. Antikoagülan tedavisi kesilen hastanın takiplerinde tekrar kanama

bulgusu gelişmedi, hemoglobin ve hematokrit değerleri stabil seyretti. Genel cerrahi bölümü ile konsülte edilen hastada operasyon düşünülmü. Ancak; pnömoni, iskemik inme, retroperitoneal kanama tanıları ile takip edilen hasta retroperitoneal kanama gelişiminden yaklaşık 10 gün sonra hastane izleminde kaybedildi.



Resim-1-Enoksaparine bağlı retroperitoneal kanama gelişen hastada abdomen tomografisi görüntüleri

TARTIŞMA

Retroperitoneal hematoma en sık sebebi travmadır, enoksaparine bağlı retroperitoneal hematoma nadirdir (6). Diğer sebepler tümörler, vasküler lezyonlar ve cerrahi komplikasyondur. Retroperitoneal hematoma semptom ve bulguları etiyojiye göre değişebilir. Karın ve sırt bölgesinde, lomber ve pelvik bölgede ağrı olabilir. Bulantı, kusma, hematüri ve nörolojik defisitler görülebilir. Ciddi hematomlarda genellikle hipovolemik şok gelişir. İlerleyen zamanlarda Grey Turner bulgusu gelişebilir. Retroperitoneal hematoma saptanmasında altın standart yöntem abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografidir (1).

Bizim hastamız herhangi bir travmaya maruz kalmamıştı. Yaklaşık 60 kg ağırlığında

olan hastaya her 12 saatte bir 0,4 ml enoksaparin subkutan uygulanmakta idi. Enoksaparin tedavisinin 7. gününde hastamız hipotansif olmaya, karın ve sırt bölgesinde ağrı tariflemeye başlamış ve bir gün sonrasında ise sırtında, lomber bölgede morluk (Grey Turner belirtisi) fark edilmiştir. Literatürde ise enoksaparine bağlı retroperitoneal kanama bildirilen vakalarda enoksaparine başlandıktan ortalama 5 gün sonra kanama geliştiği rapor edilmiştir (7).

DMAH ler, fraksiyone olmayan heparin ile karşılaştırıldığında daha güvenli ve daha etkindir. Sabit doz kullanımı ve takibi için koagülasyon parametrelerinin monitorizasyonuna ihtiyaç göstermiyor olması, hastane dışında da kolay uygulanabilir olması, heparinin tetiklediği trombositopeni riskinin az olması, doza bağımlı olmayan



temizlenme mekanizması Enoksaparinin klasik heparine ve Warfarin kullanımına olan üstünlükleridir (3, 8).

Literatürde enoksaparine bağlı gelişen kanama komplikasyonu için 65 yaş üzerinde olmak ve böbrek yetmezliğinin bulunması risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Eliminasyonu böbrek yoluyla olduğu için azalmış renal fonksiyonu (kreatin klirensi (CLcr) <30 ml/dak) olan hastalarda enoksaparinin kandan temizlenmesi azalmıştır (9). Bizim hastamız 81 yaşında idi fakat böbrek yetmezliği yok idi (CLcr:62 ml/dak). Şu anki mevcut klinik kılavuzlarda hangi hastalarda enoksaparin kullanımı ile ilişkili retroperitoneal kanama riski olduğunu özetleyen yeterli açıklamalar yoktur. Ancak, özellikle yaşlılarda ve CLcr azalmış olan kişilerde, enoksaparin verilirken klinisyenler dikkatli olmalıdır.

Ayrıca enoksaparinin antiplatelet ajanlarla birlikte kullanımı ilaca bağlı kanama riskini artırmaktadır. Literatürde enoksaparin ve aspirinin birlikte kullanıldığı bazı vakalarda göz içi, intrakranial ve karın duvarı kanamaları gibi major kanamalar olabildiği bir olguda ise retroperitoneal kanamaya bağlı mortalite bildirilmiştir (7, 10).

Spontan retroperitoneal hematoma tedavisi verilen antikoagülanın kesilmesi ve destek tedavidir, hematokrit düzeyine göre kan transfüzyonları yapılabilir (5). Eğer destek tedavi ile kanama stabilize edilemez ise cerrahi girişim denenebilir. Çünkü bazen spontan retroperitoneal hematomlar konumuna göre çevre organ ve dokulara bası yaparak abdominal kompartman sendromuna sebep olabilir ve yalnızca cerrahi olarak hasta stabilize edilebilir (11, 12). Bizim hastamızda TDP ve eritrosit transfüzyonları ile stabilizasyon sağlanabilmiş, hastanın yaşı ve ek hastalıkları nedeniyle cerrahi girişim uygun görülmemiştir.

Enoksaparinin güvenilirliğinin kanıtlanmış olmasına rağmen kanama açısından yüksek

riskli olduğu düşünülen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler ile tedavi sırasında anti faktör Xa düzeylerinin saptanması kanama komplikasyonunun gelişmemesi için önemli bilgiler verebilir. Yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olanlarda, aspirin gibi antiplatelet ajanlarla, diğer antikoagülanlarla veya NSAİ ilaçlar gibi ilaçlarla beraber kullanıldığında kanama riskinin artacağı akılda tutulmalıdır (3-5).

KAYNAKLAR

1. Lissoway J, Booth A. Fatal retroperitoneal hematoma after enoxaparin administration in a patient with paroxysmal atrial flutter. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67:806-9.
2. Pineo GF, Lin J, Annemans L. The economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in acute ischemic stroke patients. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2012;4:99.
3. Malik A, Capling R, Bastani B. Enoxaparin-Associated Retroperitoneal Bleeding in Two Patients with Renal Insufficiency. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005;25:769-72.
4. Vayá A, Mira Y, Aznar J, et al. Enoxaparin-related fatal spontaneous retroperitoneal hematoma in the elderly. *Thrombosis research*. 2003;110:69-71.
5. Aydın M, Ozeren A, Bilge M, et al. Retroperitoneal hematoma following tirofiban and enoxaparin coadministration in a patient with acute coronary syndrome. *Thrombosis research*. 2003;111:121-3.
6. Hall J, Schmidt G, Wood L. *Principles of critical care: McGraw-Hill Prof Med/Tech*; 2005.
7. Martin E, Mohan PS, Fares LG, et al. A retroperitoneal bleed induced by enoxaparin therapy. *The American surgeon*. 2005;71:430-3.
8. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1997;337:447-52.
9. Campbell NR, Hull RD, Brant R, et al. Aging and heparin-related bleeding. *Archives of internal medicine*. 1996;156:857-60.
10. Chan-Tack KM. Fatal spontaneous retroperitoneal hematoma secondary to enoxaparin. *Southern medical journal*. 2003;96:58-60.
11. Haq M, Taimur S, Khan S, et al. Retroperitoneal Hematoma Following Enoxaparin Treatment in an Elderly Woman-A Case Report. *Cardiovascular Journal*. 2010;3:94-7.
12. Topgül K, Uzun O, Anadol AZ, et al. Surgical management of enoxaparin-and/or warfarin-induced massive retroperitoneal bleeding: report of a case and review of the literature. *Southern medical journal*. 2005;98:104-6.