

Enoksaparin İlişkili Spontan Retroperitoneal Hematom

SPONTANEOUS RETROPERITONEAL HEMATOMA ASSOCIATED WITH ENOXAPARIN: CASE REPORT

Dr. Zülfikar KARABULUT,^a Dr. Tolga DOĞAN,^b Dr. Mehmet AŞIK,^c
Dr. Tarkan ERGUN,^d Dr. Hatice LAKADAMYALI,^d Dr. Gökhan MORAY^e

^aGenel Cerrahi ABD, ^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, ^cEndokrinoloji Metabolizma Hastalıkları BD, ^dRadyoloji ABD, Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, ANTALYA
^eGenel Cerrahi ABD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

61 yaşında bayan hasta adrenal yetmezlik tanısıyla hastaneye yatırıldı. Öyküsünde 8 yıl önce geçirilmiş mitral kapak ameliyatı vardı. Tromboemboli komplikasyonlarını önlemek amacıyla 2 X 4000 IU cilt altı enoksaparin başlandı. Hastaneye yatışının 3.gününde nefes darlığı, terleme, karın ve sırt ağrısından şikayet ediyordu. Fizik muayenede kalp hızı 140/dakika, solunum sayısı 25/dakika, kan basıncı 60/30 mmHg ve karında sağ alt kadranda hassasiyet ve defans saptandı. Hemoglobün 3.32 g/dl, hematokrit %8.63, trombosit sayısı $92.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ve INR 2.5 düzeyindeydi. Bu bulgularla olası bir karın içi kanama düşünülerek acil abdominal tomografi çekildi ve retroperitoneal alanda $25 \times 13 \times 10$ cm boyutunda massif kanama saptandı. Antikoagülan tedavi kesilerek iki gün içerisinde toplam 12 ünite kan ve 10 ünite taze donmuş plazma verildi. Destek tedavisi sonrasında hastanın vital bulgu ve belirtileri normale döndü. Kontrol INR 1.5, hemoglobün düzeyi ise 9.05 g/dl olarak saptandı. Retroperitoneal kanama antikoagülan tedavinin nadir görülen ve en ciddi komplikasyonlarından biridir. Antikoagülan tedavi alan ve böbrek hasarı, ileri yaş ve yandaş hastalığı olan hastalar potansiyel olarak ölümcül olabilen komplikasyon nedeniyle dikkatli izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hemoraji; retroperitoneal alan; enoksaparin

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:186-189

Abstract

A 61-year-old woman was admitted to the hospital with the diagnosis of adrenal insufficiency. She had a history of mitral valve replacement operation 8 years ago and using 2 X 4000 IU enoxaparin injection treatment for thromboembolic prophylaxis. On the 3rd day of admission she was complaining about sweating, dyspnea, abdominal and back pain. She had pulse rate of 140/minute, respiratory rate of 25/minute and a blood pressure of 60/30 mmHg. Abdominal tenderness and muscular defence were the physical examination findings. Haemoglobin was 3.32 g/dl, hematocrit of 8.63%, platelet count $92.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ and INR of 2.5. Urgent abdominal tomography was obtained and retroperitoneal hematoma revealed measuring $25 \times 13 \times 10$ cm in right retroperitoneal space. Anticoagulant therapy was discontinued and 12 units of blood transfusions, 10 units of fresh frozen plasma were administered within 2 days. After supportive treatment the patient's vital signs stabilized, control haemoglobin was detected as 9.05 g/dl and INR was 1.5. Retroperitoneal bleeding is one of the most serious and rare complications of enoxaparin. Anticoagulant therapy receiving patients who have renal impairment, advanced age and comorbid diseases should be carefully observed due to potentially fatal complication.

Key Words: Hemorrhage; retroperitoneal space; enoxaparin

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) venöz tromboz, akut pulmoner emboli ve tromboembolizm profilaksisinde etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Klinik uygulamalarda etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle has-

aların monitorize edilmesi azalmış ve kullanım kolaylıkları nedeniyle hastane dışı kullanımları artmıştır.^{1,2} Özellikle derin ven trombozu sıklığının anlamlı olarak düşmesine karşın, tromboemboli profilaksisi amacıyla kullanılan DMAH'in neden oldukları kanama ve buna bağlı morbiditelerin oluşması nedeniyle son yıllarda tartışma konusu olmuştur.^{3,4} 1993 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından onaylanarak klinik kullanıma giren enoksaparin artmış biyoyararlanımı, uzun yarı ömrü, kullanım kolaylığı ve koagülasyon parametrelerinin sık izlenmesini gerektirmemesi nedeniyle

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zülfikar KARABULUT
Başkent Üniversitesi
Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Genel Cerrahi ABD, ANTALYA
drkarabulut33@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

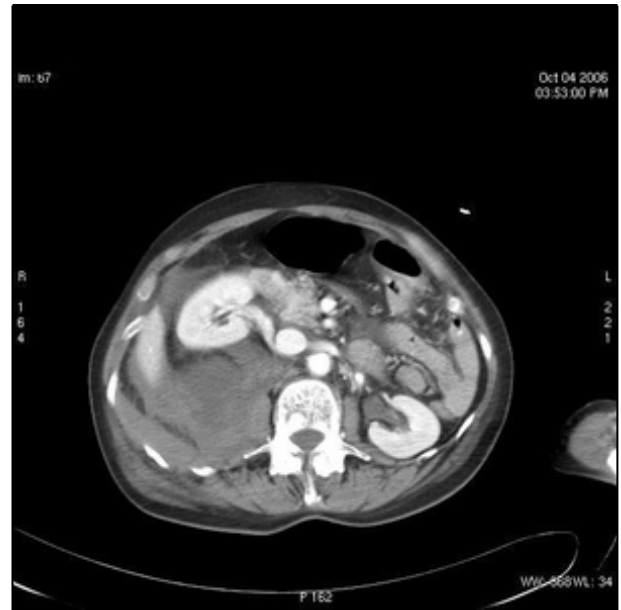
bu tarihten itibaren tromboemboli profilaksisi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır.² Etkinliği ve güvenilirliği yüksek olmasına karşın enoksaparine bağlı çok sayıda injeksiyon alanı, girişim yapılan bölgelerde gelişen minor kanamalar ve karın duvarı, rektus kılıfı gibi daha şiddetli kanamalar bildirilmiştir. Ancak potansiyel olarak ölümcül olabilen retroperitoneal kanama şimdiye kadar sadece 21 olguda bildirilmiştir.^{1,2,5-9}

Bu makalede adrenal yetmezlik tanısıyla tedavi edilen ve öyküsünde geçirilmiş kardiyak cerrahi nedeniyle enoksaparin ile tromboemboli profilaksisi olan bir hastada gelişen retroperitoneal kanama olgusu tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

61 yaşında bayan hasta bulantı, kusma ve genel durum bozukluğu nedeniyle acil servise getirildi. Öyküsünde 8 yıl önce geçirilmiş mitral kapak ameliyatı ve ameliyat sonrası antikoagülan ilaç kullanımı vardı ancak son aylarda bu antikoagülan ilaçları kullanmamıştı. Hastanın fizik muayenesinde boy:164 cm, kilo:66 kg, ateş: 36.5°C, nabız: 70/dak., kan basıncı: 110/60 mmHg, solunum sayısı: 14/dak, olarak saptandı. Vücudunda yaygın vitiligo, pubik ve aksiller tüy kaybı vardı. İlk tetkiklerde hemoglobin 12.6 g/dl, hematokrit %35.9, trombosit: 254.000/mm³, INR: 1.2, protrombin zamanı 14.5 s, sodyum düzeyi 102 meq/L (normal:130-150 meq/L), potasyum düzeyi 4.4 meq/L (normal: 3.5-5.3 meq/L), BUN düzeyi 9 mg/dL (normal: 7-28 mg/dL), kreatinin düzeyi 0.7 mg/dL (normal: 0.5-1.3 mg/dL) olarak saptandı. Hastada olası bir adrenal yetmezlik düşünülerek 250 mcg i.m. ACTH verilerek 30-60. dakika kortizol değerleri istenerek stres dozunda prednisolone (75 mg/g) başlandı. Hastanın sodyum düzeyi kortizol başlandığı günün sonunda 133 meq/L oldu ve destek tedavi sonrası genel durumu düzeldi. Hastanın 30-60. dakika kortizol değerleri 10.2 µg/dL ve 17 µg/dL olup adrenal yetmezlikle uyumluydu (normal: 20 µg/dL). Hastanın diğer tetkiklerinde santal hipotiroidi saptandı. TSH düzeyi 0.49 IU/ml (normal: 0.3-4.7 IU/ml), serbest T₄: 0.64 ng/dL (normal: 0.71-1.85 ng/dL) ve hastaya 50 µg L-tiroksin başlandı. ACTH ve FSH düzeyleri sırasıyla 4 pg/mL (normal: 9-52 pg/mL) ve 1.7 IU/mL

(postmenapozal kadın: 14.9-124.37 IU/mL) olarak geldi. Tetkik sonuçları hipopituitarizm ile uyumluydu. Hastanın öyküsünde mitral kapak ameliyatı olması nedeniyle ve genel durum bozukluğuna bağlı immobilizasyonun yol açabileceği tromboembolik komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemek için 2X4000 IU ciltaltı enoksaparin başlandı. Hastanın öyküsünde son aylarda antikoagülan ilaç kullanımı ve travma yoktu. Yattığı sürede herhangi bir travma veya invaziv girişim olmadı. Tetkik ve tedavisi süren hasta yatışının 3. gününde nefes darlığı, terleme, karın ve sırt ağrısından yakınmaya başladı. Hastanın fizik muayenesinde nabız: 140/dak, kan basıncı: 60/30 mmHg, solunum sayısı: 25/dak. karın ve sağ lomber bölgede hassasiyet ve karın sağ alt kadranda defans saptandı. Akut hemorajik şok bulguları gelişen hastanın kontrol hemoglobin düzeyleri sırasıyla 6.0 ve 3.32 g/dL olarak ölçüldü. Antikoagülan tedavi kesilerek resusitasyona başlanan hastaya acil abdominal tomografi çekildi ve sağ retroperitoneal alanda 25x13x10 cm boyutunda hematoma ve bu hematoma ikincil olarak sağ böbrekte öne doğru itilme saptandı (Resim 1). Hastaya 2 gün içerisinde 12 ünite taze kan ve 10 ünite taze donmuş plazma verildi. Enoksaparinin son dozunun üzerinden 12



Resim 1. Sağ retroperitoneal alanda 25x13x10 cm boyutunda hematoma ve bu hematoma ikincil olarak sağ böbrekte öne doğru itilme görülmektedir.

saatten fazla bir süre geçmiş olması nedeniyle hastaya protamin sülfat verilmedi. Kanama olduğu gün yapılan tetkiklerde INR 2.5, BUN: 14 mg/dL, kreatinin: 0.7 mg/dL olarak saptandı ancak kontrol INR değerleri sırasıyla 1.45 ve 1.5 olarak saptandı. Protrombin zamanları da sırasıyla 17 s. ve 16.1 s. olarak saptandı. Genel durumu düzelen ve hemodinamik parametrelerde stabilizasyon sağlanan hastanın kontrol hemoglobin düzeyi: 11.4 g/dL, hematokrit: %33.1 olarak saptandı. Destek tedavisine yanıt veren hastanın yabancı uyruklu olması ve kendi isteği nedeniyle tedavinin devamı için ülkesine nakil edildi.

Tartışma

Enoksaparin antitrombotik etkileri nedeniyle sık kullanılan düşük molekül ağırlıklı bir heparindir. Artmış biyoyararlanımı, doza bağımlı olmayan temizlenme mekanizması, daha uzun yarı ömrü, antikoagülasyon monitorizasyonunu pek fazla gerektirmemesi, heparinin tetiklediği trombositopeni riskinin daha az olması ve maliyetinin daha az olması nedeniyle standart heparinden üstün olduğu belirtilmektedir. Ayrıca kanama komplikasyonlarının da heparine göre daha az olduğu bildirilmektedir.¹ Eliminasyonu birincil olarak böbrek yoluyla olduğu için böbrek yetmezliği olan hastalarda DMAH'in yarı ömrü uzamakta, eliminasyonu gecikmekte ve buna bağlı olarak kanamaya eğilim artmaktadır.¹ Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda DMAH kullanımı nedeniyle birkaç çalışmada sonucu ölümcül olabilen major kanamalar bildirilmiştir. Birçok olguda ise diğer antiplatelet ajanlarla birlikte kullanım sonucu, patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte major kanamalar ortaya çıkmıştır. Özellikle aspirin ile birlikte kullanıldığında tek ajan olarak kullanımına göre kanama zamanı 2-3 kat artmaktadır. Akut koroner sendromun tedavisinde, aspirin ve enoksaparinin birlikte verildiği 1578 hastanın 17'sinde intraoküler, intrakranial ve karın duvarı kanamaları gibi major kanamalar saptanmıştır.² Literatürde aspirin ve enoksaparinin birlikte verildiği başka bir olguda masif retroperitoneal kanama gelişmiş ve hasta bu kanama nedeniyle kaybedilmiştir.⁵

Retroperitoneal kanamalar sıklıkla travmalara bağlı olarak gelişebildiği gibi vasküler lezyonlar, tümörler, cerrahi girişim ve antikoagülan tedavinin bir komplikasyonu olarak da gelişebilir. Enoksaparine bağlı retroperitoneal kanama nadirdir ve şimdiye kadar az sayıda olgu bildirilmiştir. Buna karşın potansiyel olarak ölümcül olması nedeniyle önemlidir. Klinisyenler DMAH ile tedavi altındaki hastalarda hipotansiyon, abdominal distansiyon, karın ve sırt ağrısı, hemoglobin düzeyinde düşme ve periton irritasyon bulguları varlığında retroperitoneal kanama açısından dikkatli olmalıdır.⁵

Enoksaparin ile tedavi sırasında hemorajik şok ve akut karın bulguları varlığında antikoagülan tedavi hemen kesilmeli ve enoksaparinin son dozundan 8 saatten az bir süre geçmişse her 1 mg enoksaparin için 1 mg intravenöz protamin sülfat verilmeli, 8-12 saat arasında bir süre geçmişse 0.5 mg protamin sülfat verilmelidir. Ancak 12 saatten fazla bir süre geçmişse protamin sülfat verilmesinin bir anlamı yoktur.^{2,5} Kan ve kan ürünleri verilerek destek tedavi yapılmalı, yakın hemodinamik monitorizasyon yapılmalı ve kaogülasyon parametreleri izlenmelidir. Mümkün olduğunca girişimsel işlemlerden kaçınılmalı, abdominal tomografi ile değerlendirme yapılmalı ve muhtemel kanama odağının saptanması dışında ayırıcı tanıda yer alan abdominal aort anevrizma rüptürü, gastrointestinal kanama ve tümör gibi hayatı tehdit eden diğer durumlar ekarte edilmelidir.^{2,6} Ancak destek tedaviye rağmen genel durumunda düzelme olmayan hastalarda cerrahi girişim geciktirilmemelidir.^{5,7}

Enoksaparinin kullanımındaki kanıtlanmış etkileri ve güvenilirliğine rağmen yüksek risk grubundaki hastaların enoksaparin ile tedavisi sırasında anti-faktör Xa düzeylerinin saptanması, major kanamaların oluşmasından önce uyarıcı olması açısından önemli bilgiler verebilir. Özellikle ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, malignite, aspirin ve non-steroid antiinflatuar ilaçlarla ve diğer antikoagülanlarla birlikte kullanım gibi durumlarda kanama riski artacağından dikkatli olunmalıdır.^{1,8-10}

Enoksaparin kullanımı sırasında ciddi kanamaların olabileceğini göstermek amacıyla sunduğumuz bu olguda, hastanın kanama parametrelerinde ciddi bir bozulma olmamasına ve kanamaya

neden olabilecek böbrek yetmezliği gibi bir yandaş hastalık olmamasına veya enoksaparinin etkisini arttıracak bir ilaç kullanım öyküsünün olmasına rağmen bu tedavi sırasında ciddi retroperitoneal kanama olması ilginçtir. Çünkü literatürdeki enoksaparin kullanımı sonrası gelişen retroperitoneal kanamaların hemen tamamında böbrek yetmezliği gibi bir yandaş hastalık ve enoksaparinin etkisini arttıran ilaçların kullanımı sözkonusudur. Ancak sunulan bu hastada hipotiroidi olması kanamaya eğilimi artırmış olabilir. Çünkü hipotiroidili hastaların bir kısmında faktör 8'in koagülasyon ve antijen aktivitesinin azalmasıyla karakterize kazanılmış von Willebrand's hastalığı ortaya çıkabilir ve bu kanamalar özellikle cerrahi girişimlerde belirgin olarak görülebilir.¹¹

Sunduğumuz bu olguda dikkat çekmek istediğimiz konu özellikle enoksaparinin kullanımı sırasında enoksaparinin etkisini arttıran yandaş hastalıklar ve diğer ilaçların kullanımı sırasında dikkatli olunması ve bu tedavi sırasında hayatı tehdit eden ciddi kanamaların olabileceğinin akılda tutulmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Malik A, Capling R, Bastani B. Enoxaparin-associated retroperitoneal bleeding in two patients with renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2005;25:769-72.
2. Ernits M, Mohan PS, Fares LG, Hardy H. A retroperitoneal bleed induced by enoxaparin therapy. *Am Surg* 2005; 71:430-3.
3. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallböök T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501.
4. Kurtoğlu M, Büyükkurt CD, Kurtoğlu M, Dural AC, Güloğlu R, Akar U. Politravmatize yoğun bakım hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz tromboembolizm profilaksisi (genişletilmiş seri). *Ulus Travma Derg* 2003;9:37-44.
5. Chan-Tack KM. Fatal spontaneous retroperitoneal hematoma secondary to enoxaparin. *South Med J* 2003;96:58-60.
6. Dabney A, Bastani B. Enoxaparin-associated severe retroperitoneal bleeding and abdominal compartment syndrome: A report of two cases. *Intensive Care Med* 2001; 27:1954-7.
7. Topgül K, Uzun O, Anadol AZ, Gök A. Surgical management of enoxaparin- and/or warfarin induced massive retroperitoneal bleeding: Report of a case and review of the literature. *South Med J* 2005;98:104-6.
8. Vaya A, Mira Y, Aznar J, Todoli J, Arguedas J, Sola E. Enoxaparin-related fatal spontaneous retroperitoneal hematoma in the elderly. *Thromb Res* 2003;110:69-71.
9. Aydın M, Ozeren A, Bilge M, Gursurer M, Ozdemir H, Savranlar A. Retroperitoneal hematoma following tirofiban and enoxaparin coadministration in a patient with acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2003;111:121-3.
10. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993;341:259-65.
11. Dalton RG, Dewar MS, Savidge GF, Kernoff PB, Matthews KB, Greaves M, et al. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet* 1987;1:1007-9.