

Enoksaparin Kullanımına Bağlı Spontan Retroperitoniyal Kanama

Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage Due to Enoxaparin Usage

Dr. Çağdaş AKGÜLLÜ,^a
Dr. Enver YÜCEL,^b
Dr. Özlem AYDIN,^b
Dr. Barış ŞENSOY^b

^aKardiyoloji Kliniği,
Aksaray Devlet Hastanesi, AKSARAY
^bKardiyoloji AD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
BURSA

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 04.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Çağdaş AKGÜLLÜ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Kliniği, AKSARAY
cagdasakgullu@gmail.com

ÖZET On yıl önce St. Jude metalik mitral protez kapak takılan, orta derece böbrek yetersizlikli hasta, subfebril seyreden ateş nedeniyle olası infektif endokardit şüphesi ile hastaneye yatırıldı. Kullanmakta olduğu warfarin, transözefagial ekokardiyografi planlandığı için kesilerek INR'si 2 'nin altına düştüğünde tedavisine enoksaparin eklendi. Enoksaparin tedavisinin beşinci gününde bel ve kalça ağrısı tarif eden hastanın yakınması miyalji olarak düşünüldü ve analjezik tedavi başlandı. Bu olgu sunumunda orta derece böbrek yetersizliği olan metalik mitral protezli bir hastada, uygun dozda enoksaparin kullanımına rağmen gelişen ve atipik semptomlar sonrası ortaya çıkan spontan retroperitoniyal kanama ve kanamanın yönetimi aktarılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enoksaparin; kanama; retroperitoniyal boşluk; böbrek yetersizliği

ABSTRACT A patient with moderate grade renal failure who had undergone St. Jude metallic mitral prosthetic valve replacement 10 years ago, was hospitalized as having subfebril going fever that cause the suspect of the peresence of possible infective endocarditis. As trans oesaphagial echocardiography was planned, his warfarin medication was stopped and when his INR level decreased under 2, enoxaparin was added to his therapy. On the fifth day of enoxaparin medication, the patient described waist and hip ache which was thought to be myalgia and analgesic therapy was started. In this report, spontaneous retroperitoneal bleeding and its management that occurred after atypical syptoms in a patient with metallic mitral prosthetic valve and moderate renal failure in spite of suitable dosage of enoxaparin is emphasized.

Key Words: Enoxaparin; hemorrhage; retroperitoneal space; kidney failure, chronic

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2008;20:124-127

Enoksaparin sodyum, venöz tromboz ve pulmoner emboli tedavisinde, ayrıca tromboemboli profilaksisinde unfraksiyone heparin kadar etkili ve güvenilir düşük molekül ağırlıklı bir heparindir (DMAH).¹ Güvenirlik ve etkinlik konusunda kendisini ispatlamış olan ajan, günümüzde evde kolay uygulanabilirliği ve daha az laboratuvar takibi gerektirmesi gibi nedenlerden klinik pratikte tercih sebebi olmaktadır.

OLGU SUNUMU

1989 yılında romatizmal kapak hastalığı nedeni ile St. Jude metalik mitral kapak replasmanı (MVR) yapılan, kompanse kronik böbrek yetersizliği dışında bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 58 yaşında erkek

hasta, son bir aydır devam eden halsizlik, iştahsızlık ve son bir haftadır devam eden, en fazla 37-37.5 °C dereceye ulaşan ateş yakınması ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilimdalı Polikliniği'ne başvurdu. Yapılan trans torasik ekokardiyografisinde aort kapak non koroner kuspisi üzerinde ventriküler yüzde, orta derece aort yetersizliğine eşlik eden şüpheli verrü imajı izlendi. Hasta olası infektif endokardit ön tanısı ile kardiyoloji kliniğine yatırıldı. Oniki saat içerisinde toplam altı adet kan kültürü alındı. Trans özefagial ekokardiyografisi (TEE) planlandı. İşlem sırasında gelişebilecek özefagus rüptürü veya travmatik kanama olasılığı nedeni ile emniyet açısından kullanmakta olduğu warfarin sodyum kesildi. INR'si ikinin altına düştüğü zaman, tedavisine enoksaparin sodyum eklenmesi planlandı. Seksenüç kilo ağırlığı olan ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 55.5 ml/dk olarak hesaplanan hastanın tedavisine 12 saat ara ile 60 mg subkütan (sc) enoksaparin sodyum eklendi. Yapılan TEE'sinde vejetasyon izlenmedi. Hastanın kan kültürü sonuçlarının takip edilmesine ve üreme olması durumunda TEE ile tekrar değerlendirilmesine karar verildi. Kültür sonuçları öğrenilinceye kadar hastanın yalnızca enoksaparin tedavisi altında takip edilmesi planlandı. Enoksaparin tedavisinin 5. gününde, sol kalçadan başlayıp sol femur arkasına yayılan künt karakterde ağrı yakınması oldu. Fizik muayenesinde ağrı, kalça eklemi muayenesi ile provoke oluyordu, batın serbestti ve kalça üzerinde veya lomber bölgede ekimoz veya ele gelen kitle yoktu. Ağrı nedeni ile fizik tedavi konsültasyonu istendi. Hastanın ağrısı, ikinci gününde lomber bölgeye yayılmaya başladı ve ağrıya taşikardi ve ortostatik hipotansiyon eşlik etmeye başladı. Bu aşamada hastanın kan kültürlerinde üreme olmadığı öğrenildi ve infektif endokardit tanısı dışlandı. Tekrarlanan fizik muayenesinde lomber bölgede hassas kitle palpe edildi. Kanamadan şüphelenilerek enoksaparin kesildi ve hemogram çalışıldı. Hemoglobinin (Hb) 9,8 mg/dl'den 6,6 mg/dl'e düştüğü izlendi. Acil olarak yapılan batın ultrasonografisinde retroperitoniyal alanda, sol tarafta 6x7x13 cm boyutlarında hematoma izlendi. Tanı, çekilen abdominal tomografi ile doğrulandı (Resim 1). Üç ünite eritrosit süspansiyonu verilerek Hb 7,5'e çıkarıldı.



RESİM 1: Abdominal tomografi görüntüsü

Herhangi bir antikoagulan tedavi (AKT) almayan hastanın mitral pozisyonundaki metalik kapakta trombus oluşma riski artmış idi. Ancak kanamanın tekrar başlama riski nedeni ile AKT verilmedi. Hastanın günlük ekokardiyografik takibinde ve fizik muayenesinde metalik mitral kapakta herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Kanamanın 4. gününde yapılan kontrol ultrasonografisinde hematoma boyutlarında artış saptanmadı. Kanamadan sonraki 6. günde 5000 IU/gün sc. dalteparin sodyum başlandı. Onuncu günde dalteparin dozu 12 saat ara ile 5000 IU'e artırıldı. Herhangi bir ek komplikasyon ile karşılaşılmayan hastanın 12. gün tekrar kontrol ultrasonografisi yapıldı. Hematom boyutlarında azalma izlendi. Yirminci gün warfarin sodyum tekrar başlanarak, 25. günde INR düzeyi ikinin üzerine çıkarıldı. Takiplerinde Hb düzeyinde düşme olmadı. Warfarin başlandıktan sonra bir hafta takip edilen hastanın batın ultrasonografisi tekrarlandı. Hematom boyutunda azalma izlenen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

DMAH'lerin etki mekanizması faktör 10a ve trombini inhibe etmeleri ile unfraksiyone heparinlerden ayrılır.² Çalışmalarda DMAH'lerin kanama komplikasyonları, unfraksiyone heparinler ile benzer oranlardadır.³ Literatürde renal yetersizlik ve ileri yaş, DMAH'lerin yarılama ömrünü uzatarak kanama komplikasyonlarına meyil yaratabilecek risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.²

Cadroy ve ark.⁴ renal yetersizliği olan olgularda enoksaparinin eliminasyonunun geciktiğini gösterdiler; ancak renal yetersizliğin derecesi ile yarı ömürdeki uzama arasında ilişki saptamadılar. Günümüzde enoksaparin kullanımı ile ilgili olarak prospektüste ileri derecede renal yetersizliği olan hastalarda dozun yarıya indirilmesi tavsiye edilmektedir. Bunun dışında kalan renal yetersizlikli hastalarda kullanım sırasında dikkatli olunması önerilmekte, ancak doz ayarlaması önerilmemektedir. Malik ve ark.,⁵ Cadroy'un bulgularını destekleyecek şekilde renal yetersizliği olan iki hastada enoksaparin kullanımı sonrası gelişen retroperitoniyal kanama bildirdiler. GFH'ı 55,5 ml/dk olan orta derece renal yetersizlikli hastamıza önerilen başlangıç enoksaparin dozu oniki saat ara ile 80 mg (1 mg/kg/her 12 saatte bir) olmasına rağmen, ihtiyatlı davranılarak 12 saat ara ile 60 mg enoksaparin verilmiştir. Ancak düşük doz kullanıma rağmen karşılaştığımız komplikasyon, bu hastalardaki olası kanama komplikasyonu açısından klinik takibin ve şüphenin önemini göstermektedir. Hastamızdaki ağrının atipik başlangıcı ve ilk fizik muayenede saptanamayan bulguları tanıda ve tedavide gecikmeye neden olmuştur. Tromboembolik olayların gelişimi açısından risk altında olan hastalarda, kanama sonrasında tekrar antikoagulan tedavinin (AKT) başlanmasının zamanı ile ilgili yayınlanmış bir kılavuz bulunmamaktadır. Protez kapaklı bir hasta kanadığı zaman, günümüz klinisyeni tekrar kanama ile tromboemboli riski arasındaki hassas denge üzerinde yolunu el yordamıyla bulmaya çalışmaktadır. Tüm protez kapaklarda tromboemboli riski artmış olmasına rağmen, mitral pozisyonda top-kafes protezi bulunması, çoklu kapak protezleri bulunması, atriyal fibrilasyonun veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun eşlik etmesi sistemik emboli riskini arttırmaktadır.⁶ Yapılan çalışmalar, hastamızın da sahip olduğu St. Jude protez

kapakların daha düşük tromboemboli potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.⁷ Kanama riski ise ileri yaş, gastrointestinal kanama veya geçirilmiş inme öyküsü gibi komorbid durumlar, renal yetersizlik ve AKT'nin şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır.⁸ Hastamızda sol ventrikül disfonksiyonu, atriyal fibrilasyon, çoklu protez kapak veya top-kafes protez kapak gibi tromboemboli risk faktörleri bulunmuyordu. Kanama risk faktörleri açısından ise bir tek orta derecede renal yetersizliği mevcut idi. Ananthasubramaniam ve ark.nın,⁹ majör kanama geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada majör kanama sonrası warfarin kullanımına ara verilen protez kapaklı 28 hasta takip edilmiştir. Çalışmalarında AKT kullanımına ortalama 15 ± 4 gün ara verilmiştir; ve bu süre içerisinde hiçbir hastada tromboembolik olay görülmemiştir. Çalışmalarında, AKT'nin bu hasta gurubunda düşük tromboemboli riski ile ortalama 14 ila 21 gün kesilebileceğini önermişlerdir. Estol ve ark.,¹⁰ kanama gelişen protez kapaklı hastaların AKT'leri kesildikten sonra, hastaların kanama ve tromboemboli risk faktörlerinin değerlendirilerek tedavilerine 5 ila 15 gün içerisinde yeniden başlanabileceğini önermektedirler. Bu yaklaşıma uygun şekilde, risk faktörleri göz önüne alınarak, retroperitoniyal kanama sonrası hastamızın AKT'e toplam 6 gün ara verilmiştir. Altıncı günden sonra başka bir DMAH olan deltaparin başlanmıştır. Dozu önerilen dozun yarısı ile başlanarak 4 gün sonra tam doza çıkılmıştır. Kanama sonrası 18. gün tekrar warfarin başlanarak INR'si 2,5'e yükseltilmiştir. Bu tedavi altında tromboembolik bir olay veya tekrar kanama komplikasyonu ile karşılaşmamıştır. Pek çok klinisyeni meşgul eden bu problemin büyük ve randomize çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Olgumuzun klinik seyrinin, benzer problemler ile karşılaşabilecek klinisyenlere fikir verebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
2. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
3. 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.
4. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991;63:385-90.
5. Malik A, Capling R, Bastani B. Enoxaparin-associated retroperitoneal bleeding in two patients with renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2005;25:769-72.
6. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.
7. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995;108(4 Suppl):371S-9S.
8. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
9. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001;119:478-84.
10. Estol CJ, Kase CS. Need for Continued Use of Anticoagulants After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003;5:201-9.