

Antikoagülan Tedavi Almakta Olan Hastalarda Over Kaynaklı İntraabdominal Kanamalar: İki Olgu Sunumu

INTRAABDOMİNAL HEMORRHAGE DUE TO OVARY IN PATIENTS RECEIVING ANTICOAGULANT THERAPY: TWO CASE REPORTS

Ebru TARIM*, Tayfun BAĞIŞ**, Esra KILLICADAĞ*, Bülent HAYDARDEDEOĞLU***

* Öğr.Gör.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Yrd.Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Araş.Gör.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada antikoagülan tedavi alan ovulatuvar hastalarda over kaynaklı pelvik kanamalarda klinik yaklaşım ve tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: 1999-2000 yılları arasında kliniğimize yaygın karın ağrısı nedeniyle başvuran ve verilen tedavi dozunun üzerinde antikoagülan kullanımı ve buna bağlı yaygın pelvik kanama saptanan iki hasta semptomlar, fizik muayene bulguları, ultrasonografi ve tedavi şekilleri açısından incelenmiştir.

Bulgular: Her iki olgunun takibinde de kan ve plazma transfüzyonu yapıldı. Vital bulgularının ve hemodinamik parametrelerin stabil seyretmesi, karın bulgularının gerilemesi üzerine cerrahi müdahaleye gerek duyulmadı. Uzun dönem takiplerde, koruyucu amaçla, ovulasyonu baskılayıcı ajanlar kullanıldı.

Sonuç: Antikoagülan tedaviye bağlı olarak over kaynaklı kanamalar oldukça nadir görülmekle beraber, tanının geç konulması durumunda mortaliteye neden olabilirler. Bu tür tedavileri almakta olan kadın hastalarda pelvik ve abdominal ağrı varlığında ovaryan hemorajiden şüphelenilmelidir. Tedavi yaklaşımları; hastanın yaşına, başvuruındaki klinik durumuna, gebelik isteğine göre değişir. Konservatif tedavide ovulasyon supresyonu gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan tedavi, Over, Pelvik kanama

T Klin Jinekolo Obst 2002, 12:272-275

Summary

Objective: To evaluate the clinical management and treatment options of pelvic hemorrhage due to ovary in ovulating women receiving anticoagulant therapy.

Material and Methods: During 1999-2000 two patients had been admitted to our clinic for diffuse abdominal pain. They have been diagnosed as pelvic hemorrhage due to overdose anticoagulant therapy. Symptoms, physical examination and ultrasonographic findings and management options of these patients have been evaluated retrospectively.

Results: Both of two patients were managed conservatively with blood and plasma transfusions. During the monitoring vital signs, hemodynamic parameters have become stable and surgical intervention was not necessary. Abdominal findings regressed spontaneously during the observation period. For long term management ovulation suppressing agents have been used.

Conclusion: Ovarian hemorrhage due to anticoagulants is rare clinical entity but it can cause mortality if the diagnosis delayed. Ovarian hemorrhage should be suspected when a woman on anticoagulant therapy presents pelvic and abdominal pain. Clinical management depends on age, clinical presentation and desire of pregnancy. Ovulation suppression is needed for long term conservative management.

Key Words: Anticoagulant therapy, Ovary, Pelvic hemorrhage

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:272-275

Varfarin sodyum ve heparin gibi antikoagülan ilaçlar; kalp kapak replasmanı, atrial fibrilasyon, kronik tromboflebit, pulmoner tromboemboli, kronik renal hemodializ durumlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antikoagülan tedavi almakta olan hastalarda kanama en önemli komplikasyon olup %2-10 oranında görülmektedir (1,2). Özellikle hayatı tehdit eden kanamalarda tedavinin kesilmesi veya devam etmesine yönelik verilecek

karar son derece önemlidir. Tedavinin devamı durumunda hastanın yeniden kanayabileceği, kesilmesi durumunda ise tromboemboli riski gözönünde bulundurulmalıdır. Tromboemboli riski yeniden kanama riskine göre çok düşüktür(3). Hastaların takibinde protrombin zamanı (PTZ) ölçümleri esastır. Bu çalışmada protrombin zamanının 21 saniyeden fazla olması (normal 13.5 sn) durumu, aşırı tedavi dozu olarak değerlendirilmiştir. Antikoagülan tedavi almakta olan hastalarda etkili tedavi dozunun takibinde diğer bir önemli parametre "international normalized ratio" (INR) dir. Tedavi edici dozların temini için INR nin 2.5-4.5 arasında olması gerekmektedir. 6 mm üzerindeki değerlerde ciddi kanamalar olabileceği bildirilmektedir(4). Kanamalar yumuşak doku veya artiküler ekimoz, hematoma, epistaksis, hemoptizi, hematemez, melena veya hematüri ile kendini gösterebilir. İntrakranial, intraspinal, intratorasik, retroperitoneal veya intraperitoneal kanamalara ise daha nadir rastlanılmaktadır. İntraperitoneal kanamalar genellikle gastrointestinal hemorajilere, broad ligament varislerinin rüptürüne, hematosalpinks veya ovaryan (korpus luteum) kanamalara ikincil olarak gelişir(5). Antikoagülan tedaviye bağlı over kaynaklı kanamalar oldukça nadir görülmekle beraber, tanının geç konulması durumunda mortaliteye neden olabilir. Bu çalışmada antikoagülan tedavi sırasında, ilacın yanlış kullanımına bağlı olarak, ovulasyon döneminde artan yaygın abdominal ağrı şikayetiyle gelen ve intraabdominal kanama tespit edilen 2 olgu sunulmuştur.

Olgu 1

28 yaşında 3 aylık evli, gravidası 0, paritesi 0 olan hasta, karın ağrısı, nefes darlığı, bulantı şikayetleri ile acil polikliniğine başvurdu. Adetleri düzenli olan hastanın özgeçmişinde 20 gün önce mitral yetmezlik nedeniyle mitral kapak replasmanı yapıldığı, varfarin sodyum (Coumadin®, Eczacıbaşı, Türkiye), digoksin (Digoxin®-Sandoz; Novartis) ve furosemid (Lasix®Hoechst Marion Roussel) tabletleri kullandığı öğrenildi. Hastanın ailesinde koagülopati öyküsü yoktu. Yapılan fizik muayenesinde, ateş 36.5 °C, tansiyon arteriyel 90/60 mmHg, nabız 114/dk olup, karında rebound hassasiyeti mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Pelvik muayenede uterus ve overler istemli defans nedeniyle iyi değerlendirilemedi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin düzeyi 7.36 g/dl, trombosit sayısı 211000/mm³, beta-HCG düzeyi sıfır mIU/ml, PTZ:57.4 sn.(INR değeri:8.3) olarak bulundu. Yapılan abdominal ve transvajinal ultrasonografide sağ over lojunda 84x67 mm boyutlarında kalın duvarlı, içerisinde pıhtıya ait olduğu düşünülen hiperkojen alanlar içeren hemorajik kist ile uyumlu kitle görüntüsü mevcuttu. Sol over normal olarak değerlendirildi. Ayrıca douglasta yakla-

şık 15 cm. çapında hematoma ile uyumlu görünüm izlendi. Bakılan tümör belirleyicilerinin tümü normal sınırlardaydı. Hasta over kist rüptürü ön tanısı ile kadın hastalıkları ve doğum servisine yatırıldı. 8 ünite tam kan ile beraber 2 ünite taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Varfarin sodyum kesilerek düşük molekül ağırlıklı heparin olan nadroparin (Fraxiparin® Sanofi-Doğu) ve K₃ vitamini (Libavit K, Liba) başlandı. Vital bulgularında bozulma olmayan hastanın transfüzyon sonrası hemoglobini 12.5 g/dl, trombosit sayısı 262000/mm³ ve PTZ 11.8 sn.(INR değeri 1) olarak seyretti. Karın bulguları gerileyen hasta herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek duyulmadan 7 gün sonra ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Takiplerinde gebelik isteyinceye kadar her üç ayda bir ovulasyon supresyonu için 150 mg medroksiprogesteron asetat (Depo-Provera) verildi.

Olgu 2

46 yaşında, 30 yıllık evli, gravidası 5, paritesi 4 olan hasta karın ağrısı, bulantı hissi, karında şişlik şikayetleri ile başvurdu. Daha önce adetleri düzenli olan hastanın son adetinin 3 ay önce olduğu öğrenildi. Hastanın özgeçmişinden 5 ay önce mitral darlık ve mitral yetmezlik nedeniyle mitral kapak replasmanı yapıldığı, bu nedenle de coumadin kullandığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde ateş 37°C, tansiyon arteriyel 90/60 mmHg, nabız 102/dk olup karın muayenesinde rebound hassasiyet mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Pelvik muayenede uterus ve overler istemli defans nedeniyle iyi değerlendirilemedi. Laboratuvar incelemeleri sonucunda hemoglobin düzeyi 7.1 g/dl, trombosit sayısı 272000/mm³, beta HCG düzeyinin sıfır mIU/ml, PTZ:35.5 sn.(INR değeri:4) olarak tespit edildi. Yapılan abdominal ve transvajinal ultrasonografide uterus normal görünümdeydi, sol adneksiyel lojda yaklaşık 10 cm. boyutunda kistik ve solid komponentleri olan kitle ve batında yaygın hematoma ile uyumlu görünüm mevcuttu. Bakılan tümör belirleyicilerinin tümü normal sınırlardaydı. Hasta over kist rüptürü ön tanısı ile kadın hastalıkları ve doğum servisine yatırıldıktan sonra 3 ünite taze tam kan ile beraber 4 ünite taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Coumadin kesilerek düşük molekül ağırlıklı heparin (Fraxiparin) ve K vitamini başlandı Kontrol hemoglobin düzeyi 9.5 g/dl, trombosit sayısı 139000/mm³, PTZ 13.2 sn (INR değeri 1.19) olarak geldi. Takiplerinde vital bulgularının ve hemodinamik parametrelerin stabil seyretmesi, karın bulgularının gerilemesi nedeniyle herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek duyulmadan 5 gün sonra taburcu edilerek takiplere çağrıldı. Takiplerinde hastanın yaşı gözönüne alınarak ovulasyon supresyonu için löprolid asetat (Lucrin® Depot, Abbott, Türkiye) verildi.

Tartışma

Normal ovulatuvar kadınlarda her ay az miktarda over kaynaklı fizyolojik kanamalar olmaktadır. Bununla birlikte antikoagülan tedavi komplikasyonuna bağlı ovaryan kanamalara oldukça az rastlanılmaktadır(6). Bunun nedeni muhtemelen damarsal faktörlerin ovulasyon kanamasının durdurulmasında, pıhtılaşma faktörlerinden daha önemli olmasıdır(7). Korpus luteum ve over stromasından üretilen prostaglandinlerin vasküler adaptasyonda önemli rol oynadıkları ve korpus luteum rüptürüne bağlı ciddi kanamaları önlediği bilinmektedir(8). Normal ovulasyon sırasında ovarian kapsülün yırtılmasına bağlı olarak rüptürle beraber çok az miktarda kanama olabilir. Ancak korpus luteumda tekal tabakada gelen ince cidarlı kan damarları kısa sürede rüptür bölgesine penetre olur ve neovaskülarizasyonla birlikte rejenerasyonun başlamasını sağlarlar. Bu ise meydana gelen kanamanın korpus luteumun kavitesi içinde sınırlı kalmasına yol açar. Antikoagülan tedavi bu doğal olayın yoğunluğunu arttırarak patolojik hale getirebilir. Bu tedaviyi alan genç hastalarda, ovulasyon döneminde kanamanın miktarına bağlı olarak küçük hematoma veya büyük hemorajik kist ve hatta bunun rüptürü görülebilir(9).

Tedavinin takibinin uygun yapılmadığı hastalarda kanama riski yüksektir(10). Klinikte erken tanı bu hastalar için hayati önem taşır. Antikoagülan tedavi alan genç hastalarda pelvik ve abdominal ağrı varlığında ovarian hemorajiden şüphelenilmelidir. Klinisyenin tanıyı geciktirdiği durumlarda intraperitoneal kanamaya bağlı mortalite %11'dir(9). Bu çalışmada sunduğumuz her iki hasta, Landefeld'in 1989'da yaptığı sınıflamaya göre hayati tehdit eden kanama grubuna girmektedir(11).

Tanı konulduktan sonra tedavi hastanın ilk başvuru durumuna göre değişir. Antikoagülan tedavi uygulamak zor olmamakla beraber, pratik uygulamada sıklıkla sorunlarla karşılaşmaktadır(12). Protrombin zamanı tedavi sınırlarının üzerindeyse ve kanama yoksa ilaç PTZ normale dönene kadar kesilmelidir. Eğer kanama ciddi veya hayati tehdit edici değilse intravenöz K vitamini verilebilir. Hayati tehdit eden ciddi kanamalarda taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantreleri verilebilir(9).

Cerrahi tedavi, devam eden kanama veya peritonit durumlarında gereklidir. Ovulatuvar kadınlarda antikoagülan tedaviye bağlı yeniden ovaryan hemorajisi riski %10-35'tir(7,9). Yukarıda belirtilen her iki olgunun bir yıllık takibinde yeni bir pelvik kanama görülmemiştir.

Konservatif tedavide ovulasyon supresyonu gereklidir. Ovulasyon supresyonunda hastaların yaşı ve gebelik beklentisi son derece önemlidir. Östrojen preparatları intravasküler trombus gelişimini arttırdığından; sadece progesteron içeren ilaçlar veya GnRH analogları önerilebilir. Progesteron içeren ilaçlar içerisinde uzun etkili enjektabl formlar tercih edilebilir. Ancak bu ilaçlarda FSH ve LH'un tam olarak baskılanmaması nedeniyle, estradiol seviyelerinin sabit bir şekilde, folliküler faz seviyelerinde kalması ve kırılma kanamalarının fazla olması, kanama potansiyelli bu hastalarda dezavantaj olabilir. GnRH analogları bu konuda daha avantajlı olmakla birlikte tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve osteoporoz sıklığını arttırması uzun süreli kullanımını zor hale getirmektedir.(13) Bu nedenlerle birinci olguda Depo-Provera, ikinci olguda ise hastanın premenopozal dönemde olması nedeniyle GnRH analogu tercih edilmiştir. Gebelik istemeyen ve yaşı uygun olan hastalarda profilaktik bilateral ooferektomi düşünülebilir (9,14).

KAYNAKLAR

1. Aggelaer P. Heparin and dicumeral anticoagulants. Their prophylactic and therapeutic uses. *Calif Med* 1946; 94:71-5.
2. Honore LH. Ovarian hemorrhage. A complication of long term anticoagulant therapy. *West J Med* 1980;132:460-1.
3. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1992;102(suppl):312-26.
4. Penning-van Beest FJ, van Meejen E, et al. Drug interactions as a cause of over anticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001 Jun;69(6):451-7.
5. White R, McKittrick T, Takakuwa J. Management and Prognosis of life threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1997-1200.
6. Tresch DD, Halverson G, Blick M et al. Ovarian (corpus luteum) hemorrhage during anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 1978; 88:642-6.
7. Semchyshyn S, Zuspan FP. Ovarian hemorrhage due to anticoagulants. *Am J Obstet Gynecol* 1978;137:837-44.
8. Janson PO, Albreecht I, Ahren K. Effects of prostaglandin F₂ on ovarian blood flow and vascular resistance in pseudopregnant rabbits. *Acta endocrinol* 1975;29:337-44.
9. Phillip RS. Massive intraperitoneal hemorrhage from a ruptured ovarian cyst secondary to anticoagulant therapy. *J Reprod Med* 1979;22:82-6.
10. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prosthesis. *JAMA* 1978;239(8):738-9.

11. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. J Clin Epidemiol 1989;42:711-8.
12. Royston GR. Therapeutic control of anticoagulant treatment. Br Med J 1982;284:1871-80.
13. Speroff L, Glass R, Kase N.. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6.baskı, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999, s:178-80.
14. Pastor BH, Resnick ME, Rodmon T: Serious hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. JAMA 1962;180:747-54.

Geliş Tarihi: 19.12.2001

Yazışma Adresi: Dr.Tayfun BAGIŞ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
bagistayfun@hotmail.com