

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL ARTICLE****PRİMER İNTRASEREBRAL KANAMALI HASTALARDA DERİN VEN TROMBOZU
PROFLAKSİSİNDE HEPARİN KULLANIMI****Dilek NECİOĞLU ÖRKEN, Gülay KENANGİL, Çetin GÜNER, Münevver ÇELİK, Hulki FORTA****Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL****ÖZET**

İntraserebral kanamalı hastalar akut dönemde derin ven trombozu (DVT) riski altındadır. İntraserebral kanamalı hastalarda yapılan radyolojik çalışmalar ilk kanama anından sonra hastaların 1/3 ünde kanamanın devam etmesine ya da yeniden kanamaya bağlı olarak hematoma genişlediğini göstermektedir. Bu nedenle intraserebral kanamalarda akut dönemde heparin kullanımı çekincelidir. Bu çalışmanın amacı intraserebral kanamalı hastalarda subakut dönemde derin ven trombozu proflaksisi için heparin kullanımının hematoma genişlemesi üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Bu geriye dönük çalışmada 217 putaminal, talamik ve lobar kanaması olan hasta değerlendirilmiştir. Hastalara olay anında, 24. saatte, klinik kötüleşme görüldüğünde ve 21. günde kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmıştır. Kanamalar küçük, orta, büyük olarak hacimlerine göre sınıflandırılmıştır. Nörolojik tablo hafif, orta ve ağır olarak üçe ayrılmıştır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli tanısı klinik olarak konulmuştur. Prognoz, ölüm, kalıcı ağır defisit ve hafif defisit olarak 3 grupta değerlendirilmiştir. Tüm hastalara subkutan heparin verilmiştir.

Kanamamanın genişlemesi sadece 2 hastada tesbit edilmiştir. Altı hastada gastrointestinal kanama oluşmuştur. İkiyüzsekiz (%95,6) hastada heparin kullanımına bağlı herhangi bir komplikasyon bulunmamıştır.

Sonuç olarak intraserebral kanamalarda derin ven trombozu proflaksisi için düşük doz heparin kullanımının kanamanın genişlemesi üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İntraserebral kanama, heparin, derin ven trombozu

**HEPARIN TREATMENT FOR THE PROFLAXIS OF DEEP VENOUS THROMBOSIS IN THE
SUBACUTE STAGE OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGES**

Patients with intracerebral hemorrhage (ICH) are at risk of deep venous thrombosis (DVT). It is reported that the enlargement of the intracranial hemorrhage occurs in one third of the patients because of the ongoing bleeding or rebleeding mostly in a few hours after ICH. So it is contradictory to use heparin at the acute stage of hemorrhage. The aim of this study is to evaluate the effect of low dose heparin therapy on the enlargement of hemorrhage used for the prophylaxis of DVT at the subacute stage. In this retrospective study, we assessed 217 patients with putaminal, thalamic and lobar primary intracerebral hemorrhage. Patients had cranial computed tomography (CT) scan at admittance and had repeated CT scans at different periods. Hemorrhages are classified in 3 groups according to their volumes (small \leq 3 cm³, medium 3-10 cm³, large $>$ 10 cm³). Neurological status was also divided into three categories (1) mild, (2) moderate and (3) severe. The diagnosis of DVT and pulmonary embolism (PE) were made clinically. Prognosis is evaluated in 3 groups; (1) death, (2) persistent severe disability, (3) moderate disability or total cure. All patients were treated with low dose anticoagulants. Enlargement of the hemorrhage was present only in 2 patients. Six patients had gastrointestinal system (GIS) bleeding. Two hundred and eight patients (%95,6) did not have any complication related to heparin usage. We concluded that low dose heparin treatment after 48 hours of stroke onset in ICH may be safe than previously believed and can be used for DVT and PE prophylaxis.

Key words: Intracerebral hemorrhage, heparin, deep venous thrombosis

GİRİŞ

İntraserebral kanamalı hastalar akut dönemde derin ven trombozu (DVT) riski altındadır. Etiyolojisinde uzun süreli yatak istirahati, bacakta parezi ve hemostatik bozukluklar yer alır. Hastanın, hastanede kalışının uzamasına, rehabilitasyon programının gecikmesine ya da kesintiye uğramasına neden olur ve hepsinden önemlisi hastayı ölümcül olabilecek pulmoner

emboli (PE) riskine maruz bırakır.

İntraserebral kanamalı hastalarda yapılan radyolojik çalışmalar ilk kanama anından sonra hastaların 1/3 ünde kanamanın devam etmesine ya da yeniden kanamaya bağlı olarak hematoma genişlediğini göstermektedir (1). Çoğu kez yeniden kanama, belirtilerin başlamasından birkaç saat sonra görülür ve klinik kötüleşme ile birliktedir (1). Bu nedenle intraserebral kanamalarda akut dönemde heparin kullanımı çekincelidir. Ancak

bu konuda yapılmış kontrollü bir çalışma veya görüş birliği yoktur.

Bu çalışmanın amacı intraserebral kanamalı hastalarda subakut dönemde DVT profilaksisi amacı ile verilen düşük doz antikoagülan tedavinin hematom genişlemesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 1997- 2004 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve putaminal, talamik ve lobar bölgelerde lokalize primer intraserebral hematom tanısı alan 345 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Heparin başlanmadan önceki ilk 48 saat içinde exitus olan ve dosya kayıtları yetersiz bulunan 128 hasta çalışmadan çıkarıldı. Olayın başlangıcından 48 saat sonra DVT profilaksisi amacı ile heparin başlanan 217 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar başvuru anındaki kranial bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı. Ayrıca izlem döneminde 24. saatte, klinik kötüleşme görüldüğünde ve 21. günde BT leri tekrarlandı. Hematomların büyüklükleri abc yöntemine göre hesaplandı (2). Hematomlar hacimlerine göre $\leq 3 \text{ cm}^3$, $3-10 \text{ cm}^3$ arası ve $> 10 \text{ cm}^3$ olarak sınıflandırıldı. Hastaların nörolojik tabloları hafif, orta ve ağır olmak üzere üç kategoride değerlendirildi. Hastalardan 38 i $2 \times 5000 \text{ IU}$ standart heparin ve 179 u $1 \times 12850 \text{ IU}$ nadroparine calcium ile profilaktik tedavi edilmişti.

Hastalar, kanamanın heparin başlandıktan sonra genişlemesi, diğer kanama komplikasyonları, derin ven trombozu ve PE gelişimi, ve prognoz açısından değerlendirildi. Derin ven trombozu ve PE tanısı klinik olarak kondu. Tek yanlı bacak şişmesi, ısı artışı, kızarıklık, ven boyunca hassasiyet ve bacak ağrısı olanlar DVT, açıklanamayan ani dispne gelişen ve destekleyici kan gazı bulguları olanlar PE kabul edildi.

Prognoz (1) ölüm, (2) kalıcı ağır defisit, (3) hafif defisit ya da iyileşme olarak üç kategoride değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların yaşları 35-96 arasında ortalama $67,1_{-12.6}$ idi ve 110 u kadındı. Hastaların klinik özellikleri Tablo-1 de gösterildi. Yüz seksen bir hastada hipertansiyon (%89,4), 25 hastada diabetes mellitus (%15), 40 hastada geçirilmiş inme (18,5),

8 hastada demans (%3,7) mevcuttu. Hastaların 192 sinde kanama nedeni olabilecek ilaç kullanımı yok iken, 22 hasta çeşitli endikasyonlar ile aspirin, 1 hasta warfarin almaktaydı ve 2 hastaya MI nedeni ile tPA uygulanmıştı.

Hastaların 104 ünde talamik, 96 sında putaminal ve 17 sinde lobar hematom saptandı. Elli bir hastanın hematom boyutu 3 cm^3 den küçük, 80 hastanın $3-10 \text{ cm}^3$ arasında ve 86 hastanın 10 cm^3 den büyüktü. Hastaların 57 sinin nörolojik tablosu iyi, 125 inin orta ve 35 inin ağırdı. Hastaların hiçbirinde klinik olarak semptomatik DVT ve PE saptanmadı. İki hastada heparin tedavisinin ikinci gününde hematomda büyüme saptandı. Altı hastada gastrointestinal sistemde (GİS) kanama, 1 hastada radial arter trombozu meydana geldi. Hematomlarında büyüme saptanan iki hastanın prognozları iyi iken GİS kanama olan 6 hastanın dördü akut dönemde kaybedildi. İki yüz sekiz hastada (%95,6) heparin kullanımına ait bir komplikasyon görülmedi. Hastaların 157 sinde iyileşme görülürken 16 sı haliyle taburcu edildi. Kaybedilen 44 hastanın hepsinin hematom volümü 10 cm^3 ten büyüktü ve bunların hiç birinde hematomda genişlenme saptanmadı.

Tablo-1 Hastaların klinik özellikleri

	Hasta grubu n (%)
Yaş (ort)	67,1
Cins (K)	110
Hipertansiyon	181 (83)
Diabetes mellitus	25 (12)
Geçirilmiş SVH	
Hemorajik	16 (17)
İskemik	24 (11)
Demans	8 (4)
İlaç kullanımı	
ASA	22 (10)
Warfarin	1 (0,5)
tPA	2 (0,9)
Kanama yerleşimi	
Putaminal	96 (44)
Talamik	104 (48)
Lobar	17 (9)
Kanama büyüklüğü	
$<3 \text{ cm}^3$	51 (24)
$3-10 \text{ cm}^3$	80 (37)
$>10 \text{ cm}^3$	86 (40)
Nörolojik durum	
İyi	57 (26)
Orta	125 (58)
Ağır	35 (16)
Prognoz	
İyileşme	157
Haliyle	16
Ex	44

TARTIŞMA

Bizim verilerimiz intraserebral kanamalarda DVT profilaksisi için 48. saatten sonra başlanan düşük doz heparinin yeniden kanama riskini arttırmadığını desteklemektedir.

Intraserebral kanamalarda düşük doz heparin ile DVT profilaksisi, üzerinde görüş birliğine varılmış ve yönergelere girmiş bir tedavi değildir. Bir yanda ölümcül olabilen PE diğer yanda yeniden kanama riski klinisyeni ikilemede bırakmaktadır. I125 Fibrinojen ile yapılan taramalarda heparin profilaksisi yapılmayan akut hemiplejik inmeli hastalarda ilk iki hafta içinde DVT gelişme insidansı %50 oranında bulunmuştur (3). Saptanan DVT nin büyük kısmı paretik bacakta ve asemptomatiktir. DVT insidansı 2-7. günler arasında pik yapmakla birlikte 2. gün gibi çok erken ortaya çıkabilir (4). Akut intraserebral hematolu hastalarda seri BT kontrolleri ile yapılan çalışmalarda hematoma genişlemesi başlangıç incelemesi ilk 3 saat içinde yapılanlarda %36 oranında görülmüştür. Buna karşın ilk incelemesi 24 saat ve sonrasında yapılanlarda genişleme saptanmamıştır (8). Bu radiolojik gözlemler hematoma genişlemesi sürecinin aktif kanama başlangıcından itibaren saatler içinde olduğunu düşündürmektedir. Bu durumda yarar zarar oranı gözetildiğinde DVT insidansının artmaya başladığı 48. saatten itibaren heparin profilaksisi yapılması güvenli gözükmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da 48. saatten sonra heparin başlanan 217 hastanın sadece 2 tanesinde hematoma asemptomatik genişleme saptanmıştır.

Asemptomatik DVT ölümcül PE ye yol açması nedeni ile önemlidir. PE insidansını daha düşük bulan çalışmalar olmakla birlikte venöz tromboembolik komplikasyonlar üzerine eğilen çalışmalarda bildirilen PE insidansı %10-13 tür (4,5). İnmeli hastalarda PE saptamak için VQ sintigrafi ile tarama yapan tek bir prospektif çalışma yapılmıştır ve PE %39 oranında bulunmuştur (6). Bu çalışmada akut intraserebral hemoraji ile gelen 23 hastaya derin ven trombozu ve PE profilaksisi için düşük doz subkutan heparin verilmiş ve

heparinin yeniden kanama riskini arttırmadığı gösterilmekle birlikte hastalarda anlamlı PE ve DVT azalması da saptanmamıştır (6). İntraserebral kanamalı hastalarda 2. gün başlanan heparin ile yapılmış tek randomize çalışmada, PE riskinin belirgin azaldığı ve yeniden kanamanın artmadığı gösterilmiştir (7).

Bizim çalışmamızın bazı çekinceleri vardır. Çalışmanın geriye dönük olması ve DVT ve PE tanılarının klinik bulgulara dayanılarak konması bir eksiklikler ve bu konuda sağlıklı yorum yapmamıza olanak vermemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, akut intraserebral hemoraji başlangıcından 48 saat sonra başlanan düşük doz heparinin DVT ya da PE gelişimini önlemede etkili olup olmadığı konusunda kesin yorum yapılamamakla birlikte, heparinin hematoma genişlemesi üzerine etkisi olmadığını ve güvenli olabileceğini söylemek mümkündür. Bununla ilişkili olarak daha geniş, prospektif ve kontrollü çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Brott T, Broderick J, Kothari RU. et all. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28:1-5
- 2- Kothari RU, Brott TG, Broderick JP et all. The ABC's of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996; 27:1304
- 3- Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: Literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Rehabil* 1992;73:379-391
- 4- Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-267
- 5- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581
- 6- Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr* 1988 Dec 1;66(23):1182-3
- 7- Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:466-467
- 8- Kase CS, Mohr JP, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. J.P. Mohr, D.W. Choi, J.C.Grotta, B. Weir, P.A Wolf eds. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 4th edition, Churchill Livingstone, 2004; 327-376