

ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN SAĞLIKLI KADINDA SEREBRAL VENÖZ SİNUS TROMBOZU: VAKA SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Kamuran Kılavuz SUMAN¹, Behiye Pınar GÖKSEDEF¹, Bora KOÇ²

¹ Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

² Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Serebral venöz sinüs tromboz (SVST) arteriyel trombozdan daha nadirdir. Tüm yaş gruplarını etkileyebilir ancak daha çok genç kadınlarda görülür. Klinik semptom ve bulguların çeşitliliği nedeni ile SVST tanısı kolay değildir. Hastalar baş ağrısı, papilödem, fokal defisit, kasılmalar ve koma gibi bulgularla gelebilir. En sık semptom şiddetli baş ağrısıdır. En sık nedenler gebelik, lohusalık, sistemik inflamatuvar hastalıklar, kalıtsal ve edinilmiş pıhtılaşma bozuklukları, travma, lomber ponksiyon, ilaçlar ve enfeksiyondür. Oral kontraseptif (OK) kullanımı serebral sinüs trombozu riskini artırır. Eğer ek kalıtsal protrombotik faktör var ise, sinüs ven trombozu riski daha fazladır. SVST en çok superior sagittal sinüs ve lateral sinüslerde görülür. Vakaların üçte birinde, birden fazla sinüs etkilenmiştir. Bilgisayarlı tomografinin SVST'daki tanısın değeri sınırlıdır ancak diğer intrakranial durumların dışlanması yardımcı olur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans venografinin kombinasyonu SVST tanısında serebral anjiografinin yerini almıştır. SVST tedavisi destek tedavisi (hidrasyon, antibiyoterapi, antikonvulzan) ve antikoagulan tedavilerini içerir. Heparin tedavisi, SVST tedavisi için etkili ve güvenilirdir. Bu nedenle ilk basamak tedavi olarak bildirilmektedir. Heparin tedavisinin hemorajik infarktı olan hastalarda bile güvenli olduğu gösterilmiştir. SVST sonuçları ölümden tamamen iyileşmeye kadar değişkendir, ancak genel olarak olumludur. SVST rekürrensi sık değildir. Biz 33 yaşında daha öncesinde sağlıklı olup, OK kullanan ve SVST gelişen bir bayan hasta sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: manyetik rezonans, oral kontraseptif, serebral venöz sinüs trombozu

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 2 Sayfa: 110- 3

CEREBRAL VENOSUS SINUS THROMBOSIS IN A HEALTHY WOMEN TAKING ORAL CONTRACEPTIVE: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

SUMMARY

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is rare than arterial thrombosis. It can affect all age groups but is seen mostly in young women. The diagnosis of CVST is not easy because of variability of clinical symptoms and signs. The patients can present with headache, papilledema, focal deficit, seizures and coma. The most frequent symptom is severe headache. The most common causes of CVST are pregnancy, puerperium, systemic inflammatory diseases, inherited and acquired coagulation disorders, trauma, lumbar puncture, drugs and infection. The use of oral contraceptive (OC) increases the risk of cerebral sinus thrombosis. If there is an additional hereditary prothrombotic factor, the risk of CVST is more. CVST affects superior sagittal sinus and the lateral sinuses more frequently. More than one sinus is affected in one-third of cases. Computed tomography helps to exclude other intracranial condition but diagnostic value of CT in CVST is limited. Combination of magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance venography (MRV) have replaced cerebral angiography

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kamuran Kılavuz Suman. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Tel: (0505) 355 65 20

e-posta: kamuransuman@gmail.com

Alındığı tarih: 11.06.2012, revizyon sonrası alınma: 27.11.2012, kabul tarihi: 09.01.2013, online yayın tarihi: 10.01.2013

for diagnosis of CVST. The treatment of CVST contain supportive (hydration, antibiotherapy, anticonvulsant) and anticoagulant treatment. Heparin is effective and safety for the treatment of CVST because of this, it is the first-line treatment. The safety of heparin treatment also has been shown in those patients who had hemorrhagic infarcts. Outcomes of CVST is variable from death to complete improvement, but in general it is favorable. Recurrence of CVT is not common. Herein we present a 33-years old previously healthy women with CVST who taking OC.

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, magnetic resonance imaging, oral contraceptive

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 2 Pages: 110- 3

GİRİŞ

Serebral venöz sinüs tromboz (SVST), sık görülmeyen ancak ciddi sonuçlara neden olabilen bir hastalıktır. Klinik semptom ve belirtileri çok değişken olduğu için tanısı oldukça zordur. En sık superior saggittal sinüs, transvers sinüsler, sigmoid sinüs, kavernöz sinüs ve sinüs rectus etkilenir⁽¹⁾. Her yaşta görülebilir ancak en çok genç erişkin yaş grubunda izlenir. Kadınlarda, erkeklere göre 3 kat daha sık görülür⁽²⁾. En sık görüldüğü durumlar; gebelik, lohusalık ve OK (oral kontraseptif) kullanımı gibi hormonal değişikliklerdir⁽³⁻⁶⁾. Sistemik inflamatuvar hastalıklar, kalıtsal ve edinilmiş koagülasyon bozuklukları, travma, infeksiyon, şiddetli anemi, bağ doku hastalıkları ve maligniteler diğer predispozan faktörlerdir. Ancak yapılan tüm araştırmalara rağmen hastaların %20-25'inde risk faktörü tanımlanamamaktadır⁽⁷⁾.

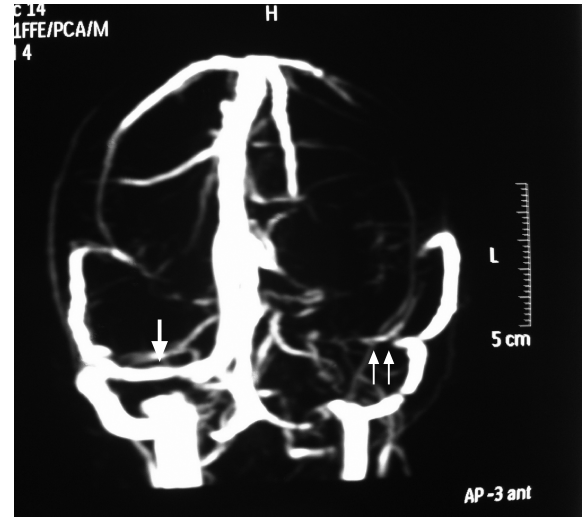
Epidemiolojik çalışmalar oral kontraseptiflerin, venöz tromboemboli (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) riskini arttırdığını göstermiştir⁽⁸⁾. Serebral venöz tromboz nadir olsada gebe olmayan sağlıklı kadında hormon kullanımı ile ilişkilendirilmiş, özellikle herediter trombofilisi olan kadınlar yüksek riskli olarak tanımlanmıştır⁽⁹⁾.

OLGU SUNUMU

33 yaşında G1P1 olan bayan hasta, özellikle akşam saatlerinde artan baş ağrısı ve sağ elde titreme şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Öz ve soy geçmişi özellik olmayan hastanın şikayetlerinin 1 haftadır olduğu öğrenildi.

Muayenesinde kan basıncı 120/75 mmHg, nabız 80 atım/dakika saptandı. Yapılan sistemik muayenesinde patoloji saptanmadı. Nörolojik muayenesinde şuur açık ve nörolojik defisit yoktu. Hemogram, biyokimya parametrelerinde patoloji saptanmadı.

Kranial MR'da; kranial yapılar normal olarak değerlendirildi. Kranial MR venografi incelemesinde; sol transvers sinüste tromboz ile uyumlu olabilecek kesilme bulgusu saptandı. (Şekil 1- Sol sinüs ven trombozu).



Şekil 1: MRV- Sol transvers sinüs ven trombozu (Aşağı yönlü ok: Açık sağ transvers sinüs, yukarı yönlü oklar: tromboze sol transvers sinüs).

Anamnezi tekrar sorgulandığında hastanın 25 gündür kontrasepsiyon amaçlı 0.02 mg etinilestradiol ve 3 mg drospirenon içeren oral kontraseptif kullandığı öğrenildi. Ek tetkiklerinde Floresan anti-nükleer antikor (FANA) : (-), Perinükleer anti-sitoplazmik antikor (p-ANCA): (-), sitoplazmik anti-sitoplazmik antikor (c-ANCA): (-), anti-mitokondriyal antikor (AMA): (-), antikardiolipin antikor IgM ve IgG: (-), Antitrombin III: 98 (N), Protein S: 67 (N), Protein C: 61 (N), Lupus antikoagulanı: (-) olarak tespit edildi. Faktör V Leiden mutasyonu saptanmadı.

Sol lateral sinüs trombozu tanısı ile hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin ve INR 2.5 civarında olacak şekilde varfarin başlandı. Antikoagülan tedavinin 5. gününde şikayetleri tamamen düzelen hasta poliklinik kontrolü ile takibe alındı.

TARTIŞMA

Serebral venöz sinus tromboz (SVST), beynin arteriyel tıkaçıcı hastalıklarına oranla daha nâdir görülen ve arteriyel tıkanmaların aksine, genç erişkinleri ve çocukları daha sıklıkla etkileyen bir durumdur. Tahmin edilen yıllık insidansı 1 milyon popülasyon için 3-4'tür. Serebral venöz trombozlu erişkin hastaların yaklaşık %75'i kadındır⁽¹⁰⁾. %5-30 arasında mortalite ve morbidite ile sonuçlanır.

Kadınlarda gebelik, lohusalık ve oral kontraseptif (OK) kullanımı durumlarında daha sık görülür^(3,4,11). OK kullananlarda SVST insidansının arttığı, ilk olarak 1970 yılında Buchanan ve ark. tarafından bildirilmiştir⁽¹²⁾. 1993-94 yıllarında A.B.D de sürdürülen bir çalışma OK kullanımının, serebral venöz tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur⁽⁷⁾. Lohusa olmayan ve gebeliğin dışlandığı oral kontraseptif kullanan kadınlarda, sinus trombozu riski 4.2 kat artmış bulunmuştur⁽¹³⁾. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, OK kullanımı ile SVST riskinin arttığı gösterilmiştir^(7,14,15). Risk, hormonal kontraseptif formülü ile değişebilir. 13 çalışmayı içeren bir derlemede 3. jenerasyon kontraseptiflerin 2. jenerasyon preparatlara göre venöz tromboz riskini 1.4 -4 kat daha fazla arttırdığı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Vakamızda hiperkoagülabilitte tetkikleri yapılmış ve patoloji saptanmamıştır. Tek major risk faktörü OK kullanımıdır. Literatürde oral kontraseptif kullanan ve herediter trombofilisi olan kadınlarda riskin daha fazla arttığı gösterilmiştir. Dutch grup tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında; oral kontraseptif kullananlarda eşlik eden hiperkoagülabilitte durumlarında SVST riskinin 13 den 34 e yükseldiği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Herediter trombofililerde de faktör V Leiden veya Protrombin 20210 mutasyonu varlığında, risk 10 kat artmaktadır. Bu mutasyonu olanlarda ve hiperhomosisteinemili hastalarda, OK kullanımı durumunda risk katlanarak artmaktadır⁽¹⁸⁾.

Etyopatogeneizde birçok faktör rol oynar. Bunlar arasında travma, infeksiyon (otit, sinüzit, menenjit), şiddetli anemi, gebelik, lohusalık, dehidratasyon, konnektif doku hastalıkları (sistemik lupus eritamatozus gibi), sistemik hastalıklar ve maligniteler bulunur. Hastaların %80inde predispozan faktörler belirlenebilir⁽⁷⁾.

Hastalarda en sık başvuru nedeni; vakamızda da en belirgin şikayet olan baş ağrısıdır. Bruijn ve ark. çalışmasında bu oran %95'e kadar ulaşmaktadır⁽¹⁹⁾.

Diğer belirti ve bulgular bulantı, kusma, hemiparezi, duyu kusuru, konvulsiyon, bilinç kaybıdır.

Literatüre bakıldığında; trombozun en çok görüldüğü sinüsler %62-80 olguda superior sagittal sinus ve %38-86 olguda lateral sinustur. Yaklaşık %75 olguda birden fazla sinus etkilenir. Bir tek sinusun izole tutulumu nadirdir. Bizim olgumuzda, izole sol lateral sinus trombozu mevcuttu. Literatürde bu oran %10'un altında bildirilmiştir⁽³⁾.

Özellikle acile başvuran hastalarda yapılan ilk inceleme, bilgisayarlı beyin tomografisi olmakla birlikte tanı koydurucu değeri yüksek değildir. Sıklıkla diğer nedenleri dışlamak için kullanılır. Beyin BT, hastaların sadece %10-20'sinde patolojiktir⁽²⁰⁾. Günümüzde SVST tanısı ve izlemi için en iyi yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile birlikte manyetik rezonans venografidir (MRV). Vakamızda olduğu gibi birlikte kullanımı durumunda tanıyı koyma başarısı yüksektir ve nadiren anjiyografiye ihtiyaç duyulur⁽²¹⁾.

Tedavinin temelini; antikoagulan tedavi ve destek tedavisi oluşturmaktadır. Heparin ile yapılan medikal tedavi en önemli basamaktır. Tedaviye oral antikoagulanlar ile 3-6 ay devam edilir. Antikoagulan tedavi, mortaliteyi ve yatağa bağımlılığı azaltmaktadır. Destek tedavisi olarak; antikonvulzan tedavi ve beyin ödemi azaltıcı tedavi uygulanır. Tüm bunlara rağmen, hastanın durumu hızla kötüleşip, herniasyon bulguları oluyorsa dekompressif cerrahi gerekebilir⁽²²⁾.

SVST prognozu etkileyen faktörler; yaş, koma, mental bozukluğun eşlik etmesi, başlangıçta intrakranial kanama olması, nöbetlerin eşlik etmesi olarak belirtilmiştir⁽²⁰⁾. SVST geçiren hastaların uzun dönem prognozlarının incelendiği bir çalışmada, hastaların %85'inde nörolojik sekel kalmamıştır. %14 hastada non-serebral trombotik olay, %12 hastada tekrarlayan konvulsiyonlar, %11 hastada ikinci kez SVST bildirilmiştir⁽²³⁾.

Sonuçta; SVST, genç bireylerdeki önemli inme nedenlerinden biridir. Premenapozal kadınlarda sinus trombozu riski oldukça düşüktür ve insidans 4/106/yıl olarak tahmin edilmektedir. Oral kontraseptif kullanımı iatrojenik nedenlerinden biridir. Oral kontraseptif, trombofilisi ve derin ven trombozu arasındaki ilişki serebral sinus trombozu için de geçerlidir. Hiperkoagülabilitte hikayesi olmayan kadınlarda da görülebileceği unutulmamalıdır ve oral kontraseptif kullanımı için başvuran olgularda bu risk konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Radiol* 2004; 14: 215- 26.
2. Ehtisham A, Stern BJ. Cerebral venous thrombosis- a review. *Neurologist* 2006; 12: 32- 8.
3. Bousser MG, Chiras J, Bories J: Cerebral venous thrombus - a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199- 213.
4. Dzialo AF, Black-Schaffer RM: Cerebral venous thrombosis in young adults: 2 case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 683- 8.
5. Holger A, Richard J: Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgraduate Medical Journal* 2000; 76: 891- 903.
6. Lanska DJ, Kryscio RJ: Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology* 1998; 51: 1622- 8.
7. Lanska JD, RJ Kryscio. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000; 31(6): 1274- 82.
8. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multi centre casecontrol study. *Lancet* 1995; 346: 157582.
9. Bertina RM, Rosendaal FR. Venous thrombosis-the interaction of genes and the environment. *N Engl J Med* 1998; 338: 18401.
10. Stam J. Current concepts: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791- 8.
11. Zhang Z, Long J, Li W: Cerebral venous thrombosis: a clinical study of 23 cases. *Chinese Medical Journal* 2000;113 (11): 1043- 45.
12. Buchanan DS, Brazinsky JH. Dural sinus and cerebral venous thrombosis: incidence in young women receiving oral contraceptives. *Arch Neurol* 1970; 22: 440- 4.
13. Mancia D, Buccino G, Scoditti U, Pini M, Taqliqfem AR. Low-oestrogen oral contraceptives as a major risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis: evidence from a clinical series. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 231- 5.
14. Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tosetto A, Mannucci PM. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 3934.
15. Martinelli I, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Mannucci PM. Oral contraceptives are a risk factor for cerebral vein thrombosis [letter]. *Thromb Haemost* 1996; 76: 4778.
16. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *The N Engl J Med* 2001; 344: 1527- 35.
17. De Brujin SF, Stam J, Koopman MM, Vendenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 1998; 316: 589- 92.
18. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003; 102: 1363- 6.
19. Stam J, Bienfait HP, Lensing AWA: Anticoagulant treatment for cerebral venous thrombosis: A retrospective study of 53 cases. *J. Neurol* 1990; 237: 1286- 91.
20. Damak M, Crassard I, Wolff V, Bousser MG. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke*. 2009 Feb; 40(2): 476- 81.
21. Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004; 251: 11- 23.
22. Ferro JM, Canhao P, Stam J: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Result of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 664- 70.
23. Preter M, Tzourio C, Ameri A: Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27: 243- 6.