

Yüksek doz Olanzapin alımı ile birlikte tespit edilen venöz tromboembolinin beklenmeyen komplikasyonu: Pelviste doku içi kanama

Pelvic hemorrhage as an unexpected complication of venous thromboembolism due to high dose of Olanzapine intake

Murat Nihat Arslan¹, Mehtap Özdemir¹, Taner Daş¹, Semih Yıldırım²

Corresponding author: Murat Nihat Arslan

Çobançeşme Mh. Kimiz Sk. No:1 Bahcelievler 34196, İstanbul, Türkiye, email: mnarslan@yahoo.com

ÖZET

Adli otopsiler sırasında zaman zaman karşılaşılabilen venöz tromboemboli (VTE) ciddi komplikasyonlarla önemli morbidite ve mortalite sebebi olmakla birlikte tanımlanmış pek çok risk faktörü mevcuttur. Bu yazıda sunulan 51 yaşındaki kadın olguda yaygın pelvis içi yumuşak doku kanamasına neden olmuş VTE tespit edilmiştir. Son dönemlerinde psikolojik sorunlar yaşadığı öğrenilmiş ve otopside alınan örneklerinde yüksek düzeyde Olanzapin tespit edilmiştir. Birden fazla risk faktörünü barındıran, sonucunda da doku içi kanama gibi beklenmeyen ve literatürde karşılaşılmayan bir komplikasyonla sonlanan bir VTE olgusu olması nedeniyle akademik ortamda paylaşılarak tartışılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboemboli, otopsi, olanzapin, pelvik kanama.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE)-a disease with high rates of morbidity and mortality due to serious complication- is associated with various risk factors. The article presents the case of a 51-year-old woman who was diagnosed with VTE causing extensive intrapelvic hemorrhage. Family anamnesis revealed that the person has undergone psychological problems recently and accordingly, high intake of Olanzapine was detected through the samples taken in the autopsy. The VTE case is considered to be relevant for further discussion on the academic platform as it involves more than one risk factors and pelvic hemorrhage was encountered as unexpected and uncommon complication in the literature.

Keywords: Venous thromboembolism, autopsy, olanzapine, pelvic hemorrhage.

GİRİŞ

Venöz tromboemboli (VTE) birçok mekanizma ile ortaya çıkabilecek bir hastalıktır ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle (1) zaman zaman otopsi pratiğinde de karşımıza çıkabilmektedir. En önemli komplikasyonlarından birisi pulmoner tromboembolidir (1,2). VTE için tanımlanmış risk faktörleri kişisel özellikler, edinsel, genetik ve çevresel hastalıklar başlıkları altında toplanmakla birlikte; hastalıkların yanında çeşitli ilaçlar da risk faktörü olarak gösterilmektedir (3). Bu yazıda gerek yakınından alınan anamnezde edinilen bilgilerde, gerekse de otopside ve toksikolojik incelemede tespit edilen bulgularda birçok risk faktörünü üzerin-

de taşıyan ve literatürde rastlanmayan komplikasyonu ortaya çıkmış olan bir VTE olgusu sunulmuştur.

OLGU

Evinde ailesi ile birlikte kahvaltı etmekteyken aniden rahatsızlanarak öldüğü hikayesi olan 51 yaşında kadın olgu Adli Tıp Kurumu İstanbul Morg İhtisas Dairesine otopsi yapılarak ölüm sebebinin belirlenmesi istemi ile gönderilmiştir. Eşinden alınan anamnezde son zamanlarda durgun ve üzgün olduğu, eşinin yanından ayrılarak kız kardeşinin yanında yaşamaya başlamış olduğu, birkaç gün önce (kesin zaman dilimi alınamadı) bir

düşme hikayesi olduğu ancak sağlık kuruluşuna başvurmayı gerektirecek bir travma olmadığı öğrenildi. Eşi son dönemde yanında olmadığından ilaç kullanım anamnezine ulaşılamadı.

Cesedin dış muayenesinde 153 cm boyunda, 46,7 kg ağırlığında, vücut kütle indeksi (VKİ) 19,9, beyaz tenli kadın cesedinde ölü sertliğinin oluşmuş olduğu, ölü lekelerinin vücut arka bölgelerinde bası görmeyen yerlerde oluşmuş olduğu tespit edildi. Her iki inguinal bölgede ve sol uyluk ön yüzde damarların belirginleşerek harita görünümü almış olduğu görüldü (Resim 1). Radyolojik incelemede iskelet sisteminde herhangi bir patoloji saptanmadı.

Olgunun otopsisinde baş açıldığında beyin, beyincik, beyin sapının 1259 g olduğu, yüzey ve kesitlerinde herhangi bir patoloji olmadığı görüldü. Kafa bölgesinde herhangi bir travmatik değişim görülmedi. Göğüs açıldığında kalp 234 g (Kitzmann ve Zeek skalalarına göre vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna göre beklenen kalp ağırlığı maksimum 254 g (4)), sağ ve sol akciğer sırasıyla 292 g ve 283 g olarak tartıldı (toplam akciğer ağırlığı x 1000/vücut ağırlığı ~12,3).

Asendan aortta yüzeyden kabarık tek tük aterom plakları görülmüş olup tüm koroner arterlerde (sol ana koroner arter, sol koroner arter ön inen dal, sol koroner arter circumfleks dal ile sağ koroner arter) daraltıcı ya da tıkaçıcı herhangi bir aterom plağı ya da trombus bulgusuna rastlanmadı. Sol ventrikül duvar kalınlığı 1,2 cm; sağ ventrikül duvar kalınlığı 2 mm ölçüldü. Myokard kesitleri makroskopik olarak doğal bulundu. Her iki akciğer yüzeylerinde yer yer antrakotik lekelenmeler yaygın amfizematöz görünüm tespit edildi. Kesit yüzeyinden köpüklü ödem sıvısı çıkışı görüldü. Truncus pulmonalis, sağ ve sol pulmoner arterlerde daraltıcı ya da tıkaçıcı makroskopik herhangi bir oluşum görülmedi.

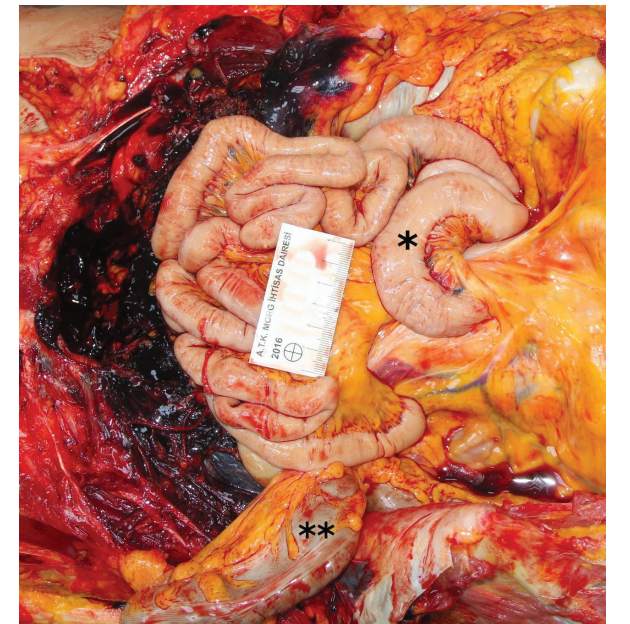
Boyun organlarının incelenmesinde yumuşak dokularda ve boyun ön grup kaslarında herhangi



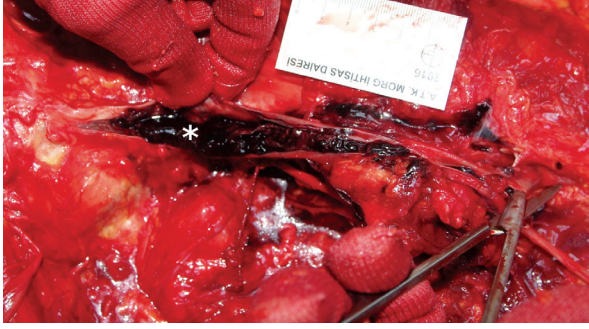
Resim 1: Sol uyluk ve inguinal bölge ön yüzde belirginleşmiş damar ağları

bir travmaya ait olabilecek bulguya rastlanmadı. Farinks, larinks, rima glottis ve trakeada herhangi bir yabancı cisim görülmedi. Hava pasajı açık bulundu. Trakea ve özofagus mukozaları doğal bulundu.

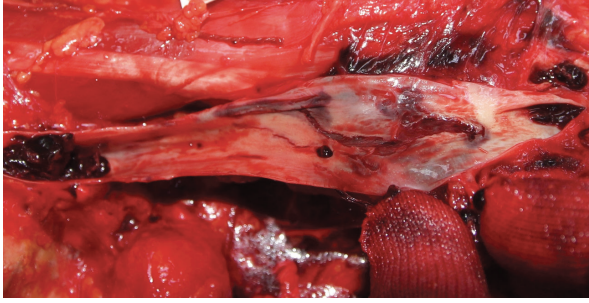
Batın açıldığında batın boşluğunda 200 mL civarında serbest seröz sıvı olduğu görüldü. Pelvis ön duvarında ve batın alt kadrantlarda yine ön duvarda yaygın doku içi kanama olduğu görüldü



Resim 2: Pelviste doku içi kanama (*:Jejenum; **:İnen kolon)



Resim 3: Sol eksternal iliak vendeki trombüs (*:Damar içindeki trombüs)



Resim 4: Sol eksternal iliak vendeki intimal yırtık

(Resim 2). Otopsi işlemine ara verilerek floroskopik olarak kanama kaynağı arandı. Damar içine seyreltilmiş Baryum bileşiği verilerek yapılan floroskopide abdominal aortta, eksternal ve internal iliak arterler ve dalları ile ovarian arterlerde damar dışına kaçak görülmedi. Ardından tüm arteriel sistemin damar lümeni açılarak yapılan incelenmesinde damar duvarlarında herhangi bir defekt görülmedi. Venöz sistemin incelenmesinde sol tarafta eksternal iliak ven ve ona dökülen tüm venlerde yaygın trombüs oluşumu görüldü. Dış muayenede saptanmış olan damar haritaları görünümü de buna bağlandı. Damar lümeni açılarak yapılan incelemede sol eksternal iliak venin pubik kol ile çaprazlaşma yerinde damar lümeninin sıkıca trombüs ile tıkalı olduğu (Resim 3), trombüs kaldırıldığında damar duvarında 6,5 cm uzunluğunda, damar uzun eksenine paralel düzensiz sınırlı intimal yırtık olduğu görüldü (Resim 4). Otopsinin devamında trombüsün kaynağının aranması amacıyla derin baldır venleri incelendi. Her iki ekstremitede derin baldır venlerinin lümenlerinde yaygın trombüs oluşumu görüldü.

Batın bölgesinin otopsisine devam edildiğinde karaciğer 976 g, dalak 71 g, sağ böbrek 87 g, sol böbrek 76 g tartıldı. Karaciğerde yağlanma bulguları ve diğer organlarda konjestif görünüm dışında başkaca makroskopik patolojik bulguya rastlanmadı.

Cesetten toksikolojik inceleme amacıyla kan, göz içi sıvısı, safra, mide içeriği, karaciğer ve böbrek örnekleri alındı. Kanda 509 ng/mL Olanzapin; 361 ng/mL Sitalopram/Essitalopram; safrada Sitalopram/Essitalopram tespit edildi.

Histopatolojik inceleme amacıyla kalp (myokard dokusu), akciğer, karaciğer, böbrek, beyin, beyincik, beyin sapı ve içerisinde trombüs tespit edilen damarlar örnekledi. Yapılan mikroskopik incelemede kalpte hafif/orta dereceli perivasküler fibrozis, akciğerlerde akut şişme alanları, bir adet orta boy vasküler yapı lümeninde trombüs varlığı, vasküler yapılar da trombüs varlığı, çevre dokuda fibrovasküler proliferasyon ve iltihabi hücre varlığı tespit edildi (Resim 5).

Tüm bu bulgular ışığında sonuç olarak “kanında yüksek düzeyde çoklu ilaç (olanzapin, sitalopram / essitalopram) tespit edilen kişinin ölümünün yaygın derin ven trombozu ve buna bağlı büyük damar yırtılmasından gelişen doku içi kanama sonucu meydana gelmiş olduğu” kanaatine varıldı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Derin ven trombozu alt ekstremitte venlerinin trombüs ile kısmen daralması ya da bütünüyle tıkanması durumu olup gerek klinik tıp pratiğinde gerekse de otopside pek çok faktöre bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir (1,2). Venöz tromboembolizm (VTE) için güncel literatürde birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin başlıcaları uzamış ileri yaş, obezite, immobilite, uzun süreli uçak seyahati, travma, hamilelik, çeşitli ilaçlar (antipsikotik, antiöstrojenler, Hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler, talidomid gibi), pıhtılaşma bozuklukları, enfeksiyöz hastalıklar, nefrotik sendrom, enflamatuar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, çeşitli kalıtsal hastalıklar (an-

titrombin yetmezliği, disfibrinojenemi, Faktör V leiden mutasyonu, Protein C, Protein S bozuklukları vb), aktif kanser, santral venöz kateterizasyon, varis ve parezi ile giden nörolojik hastalıklardır (1-3,5,6).

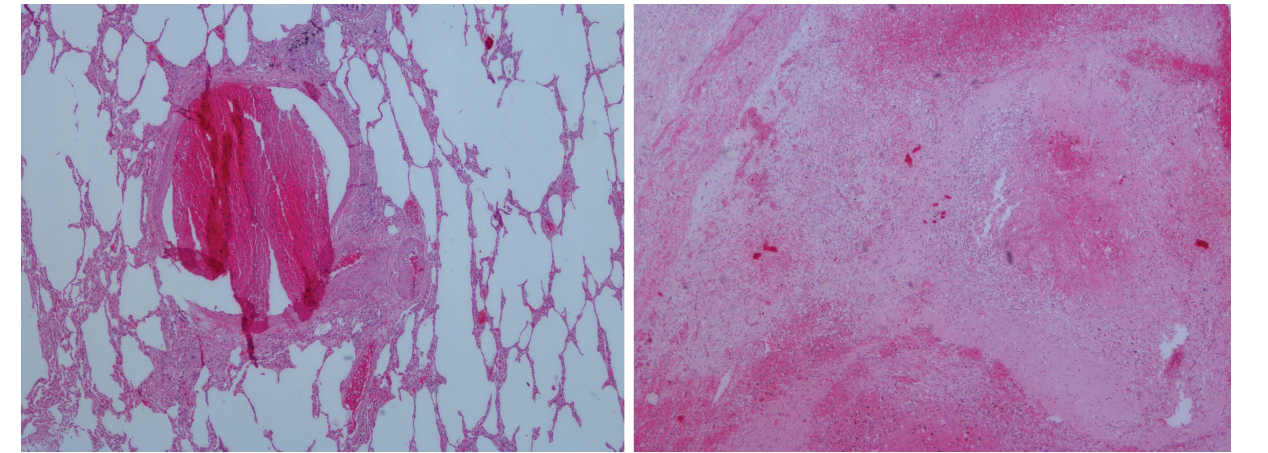
VTE mekanizmasında klasik Virchow Triadı tanımlanmıştır. Bu triadın ayaklarını 1) Ven Duvarı Hasarı, 2) Venöz Staz ve 3) Hiperkoagülabilité oluşturmaktadır (1,7,8).

Literatürde psikiyatrik tedavide kullanılan pek çok ilacın VTE riskini arttırdığına yönelik bildirimler bulunmaktadır. Masopust ve ark 2012 yılında yayımlanan çalışmalarında antipsikotik ilaçlar ile oluşan VTE riskini konu alan çalışmaların metaanalizini yapmış ve riskin ilaç kullanımı ile yükseldiğini göstermiştir (8). Sunulan olgunun toksikolojik incelemesinde kanda saptanan ve atipik antipsikotik ilaçlardan birisi olan Olanzapin de VTE için risk oluşturan ilaçlar grubunda yer almaktadır (5). Antipsikotik ilaçlar ile VTE arasındaki ilişki çeşitli hipotezler ile aydınlatılmaya çalışılmış ise de doğrudan bir ilişki yönünde hipotez bulunmamaktadır. Bu hipotezler arasında: 1) İlk olası neden-sonuç ilişkisi antipsikotik ilaçların VKİ'yi arttırması yönünden kurulmaya çalışılmıştır ki yüksek VKİ, VTE için önemli risk faktörleri arasındadır. 2) Düşünülen bir diğer olası ilişki de antipsikotik ilaçların sedatif etkisi nedeniyle ortaya çıkan immobilizasyon ve venöz stazdır (3,5,9). 3) Sunulan olguda kanda tespit edilen Olanzapinin 5-HT_{2A} reseptörlerine kuvvetli afinitesi nedeniyle ortaya çıkan hiperkoagülabilité de Virchow triadını

tamamlamaktadır. Olanzapin'in aynı zamanda serum antikardiyolipin antikorlarını yükseltmesi de artmış VTE riski için bir diğer açıklama olarak getirilmiştir (6). Bunun dışında literatürde psikiyatrik hastalıklarda otoimmün mekanizmalarla ya da yükselmiş homosistein seviyesi nedeniyle doğrudan VTE riski olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi bunu kabul etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (3,10).

Risk faktörleri açısından düşünüldüğünde sunulan olgunun VKİ 19,9 olup obez sınıfında yer almamaktadır. Muhtemel suisid amaçlı olarak alındığı düşünülen yüksek düzeyde Olanzapin [tespit edilen kan seviyesi; 509 ng/mL; Tedavi düzeyi: 9-23 ng/mL; Lethal düzey 1200 ng/mL (Winek ve ark) (11)] ve aile anamnezinden alınan son zamanlardaki üzgün ve durgun halinin artmış immobilizasyonla ve venöz stazla ilişkilendirilebileceği düşünüldü.

Olgunun eşinden alınan anamnezde öğrenilen “bir süre önce düşme” hikayesi de göz önünde bulundurulması gereken bir VTE risk faktörüdür. Düşme hikayesinin zamanlaması ile ilgili ayrıntılı bilgi alınamaması bu konuda yorum yapılmasını güçleştirmekle birlikte gerek dış muayenede herhangi bir travma bulgusu olmaması, gerekse de hafif bir düşme şeklinde ifade edilmesi nedeniyle pelvis bölgesindeki damar duvarı hasarının düşme ile ilgili olmadığı düşünülmüştür. Bu damar duvarı hasarının VTE'nin nedeni değil, sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmüş; pelvis bölgesindeki yumuşak doku içi kanamasının da bu damar duvarı hasarlanmasının sonu-



Resim 5: Sol: Akciğer dokusu (Hematoksilen-Eozin x4); Sağ: Derin baldır veni (Hematoksilen-Eozin x4)

cu oluştuğu kanaatine varılmıştır. Her ne kadar damar duvarı hasarının tek taraflı oluşu, sadece sol eksternal iliak venin sıkıca trombüs ile tıklı oluşu etiyolojiyi travmaya doğru yönlendirse de her iki alt ekstremitede de derin baldır venlerinin sıkıca trombüsle dolu oluşu VTE’nin travmadan ziyade venöz stazla ilişkili olduğunu düşün-dürmüştür.

Sunulan olgunun toksikolojik incelemesinde kanda tespit edilmiş olan diğer medikal ajan olan sitalopram/essitalopram ile VTE arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını savunan alış-malar mevcuttur (5). Ancak sedatizasyon etkisi bulunan bir medikal ajanın VTE ile bağlantısının reddedilmeyeceği düşünölmekle birlikte be-berinde kullanılan ve çeşitli yolaklarla VTE için risk faktörü oluşturan Olanzapin ile birlikte alı-mında VTE riskinin daha fazla artacağı aşıkardır.

Olgunun bir diğer dikkat çekici özelliği damar duvarı hasarına bağlı yaygın doku içi kanama bulgusudur. Literatür tarandığında VTE has-talarındaki kanama sıklıkla antikoagölan ilaç kullanımına bağlanmıştır (12-14). Olguda ante-mortem dönemde tanı konulmuş VTE hastalı-đına yönelik bir hikaye olmamakla birlikte an-tikoagölan ilaç kullanımına yönelik de herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Sol eksternal iliak vende, sıkıca tıkaçıcı vasıftaki trombüsün baskısı

nedeniyle intimada yırtık oluştuğu ve bu bölge-den damar dışına çıkan kanın pelvis bölgesinde yumuşak doku içine dağıldığı düşünölmüştür.

Tüm bu yönleri ile olgu otopsi pratiğinde sık karşılaşılmayan komponentler içermektedir. Otopside dış muayenede damar haritalarını belirginleştirecek derecede bir VTE; tek taraf-lı eksternal iliak venin sıkıca trombüsle tıkan-ması, damar duvarında oluşan intimal yırtık ve buna bağlı tespit edilen pelviste yaygın yumuşak doku içi kanama; toksikolojik incelemede kan-da önemli VTE risk faktörlerinden birisi olan ve tedavi düzeyinin oldukça üzerindeki Olanzapin ilaç etken maddesinin tespit edilmesi; eşinden alınan anamnezde öğrenilen psikolojik sorunlar ve ayrıca düşme hikayesi pek çok farklı meka-nizmayla ortaya çıkmış, pek çok mekanizmanın birbirini tetiklemiş olabileceği bir ölüm olduğu-nu göstermektedir.

Otopsinin herhangi bir aşamasında VTE sap-tanması durumunda tanımlanmış tüm risk fak-törlerinin akla getirilmesi ve ayırıcı tanıların iyi belirlenmesi ya da tersine otopsi öncesinde yakınlarından alınan anamnezde, otopsi öncesi araştırmalarda VTE için risk faktörü saptanması durumunda otopsinin buna göre yönlendirilmesi bu olgularda ölüm sebebinin ve mekanizmaları-nın belirlenmesinde önemli rol taşıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jönsson AK, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics. *CNS drugs* 2012;26(8):649-62.

2. De Hert M, Einfinger G, Scherpenberg E, Wampers M, Peu-skens J. The prevention of deep venous thrombosis in physi-cally restrained patients with schizophrenia. *Int J Clin Pract* 2010;64(8):1109-15.

3. Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Anti-psychoctic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psychiat Clin* 2007;11(3):246-9.

4. Sheaff MT, DJ H. The Cardiovascular System. *Post Mortem Technique Handbook*. 2nd ed. London: Springer; 2005. p.153.

5. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D, et al. Association between antipsychotic drugs, antidepres-sant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case–control study. *Fund Clin Pharm* 2007;21(6):643-50.

6. Maly R, Masopust J, Hosak L, Urban A. Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. *Psychiat Clin Neuros* 2009;63(1):116-8.

7. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thrombo-embolism. *CNS drugs* 2002;16(11):765-76.

8. Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembo-lism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiat Clin Neuros* 2012;66(7):541-52.

9. Van Neste EG, Verbruggen W, Leysen M. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in psychiatric settings. *Eur J Psychiat* 2009;23(1):19-30.

10. Applebaum J, Shimon H, Sela B-A, Belmaker R, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *Journal of psychiatric research* 2004;38(4):413-6.

11. Winek CL, Wahba WW, Balzer TW. Drug and chemi-cal blood-level data 2001. *Forensic Science International* 2001;122(2):107-23.

12. Kooiman J, van Hagen N, del Sol AI, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, et al. The HAS-BLED score identifies patients with acute venous thromboembolism at high risk of major bleeding complications during the first six months of antico-agulant treatment. *PloS one* 2015;10(4):e0122520.

13. Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, et al. Bleeding, recurrent venous thromboembo-lism, and mortality risks during warfarin interruption for inva-sive procedures. *JAMA internal medicine* 2015;175(7):1163-8.

14. Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. Bleed-ing complications in venous thrombosis patients on well-managed warfarin. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2016;41(2):351-8.