

Jinekolojik Cerrahide Derin Ven Trombozu Profilaksisinde Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (LMWH)

PROFLAXIS OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN GYNECOLOGIC SURGERY WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS

M. Zeki TANER, Rifat GÜR SOY, Mülazım YILDIRIM,
Ali ULUTÜRK, Levent GÖKGÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara

ÖZET

Amaç: Jinekolojik cerrahide derin ven trombozu profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin etkinliği ve operasyon sırasında kanamaya etkilerini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara

Materyel ve Metod: Derin ven trombozu yönünden orta ve yüksek risk grubuna giren 48 hastanın randomize olarak 25'ne 0.3 mg/gün Nadroporin kalsiyum verildi. 23'ü de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma ve kontrol gruplarına preoperatif ve postoperatif tam mobilizasyon sağlanınca alt ekstremite Doppler çalışması ve akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi yapıldığı, trombosit sayımı, kanama zamanı, protrombin zamanı, aPTT, fibrinogen, hemoglobin, hemotokrit bakıldı. Operasyon sırasında kan kaybı ve postop hematoma oluşumu yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Her iki gruptaki hastalar yaş, risk grubu, operasyon süresi, mobilizasyona başlama zamanı ve alt ekstremitede varis mevcudiyeti yönünden farklıydı. Her iki grubun operasyon öncesi ve sonrasında trombosit sayımı, kanama zamanı, aPTT değerlerinin değişmediği ve postop hemoglobinin preop değerinin yaklaşık 2 gr/dl AL TINDA olduğu saptandı. Postop dönemde ateşi görülen 11 hastanın 2'sinde ateş nedeni olarak derin ven trombozu saptandı. Bu hastaların postop alt ekstremite Doppler çalışmasında trombus saptandı.

Sonuç: Olgu sayımız sonuca varabilmek için az olmakla beraber kanamayı arttıran komplikasyonları olmadığı gösterildiğinden ve başka çalışmalarda gösterilen olumlu etkilerini düşünerek riskli gruba rutin DMAH verilmesinin uygun olacağı kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Düşük molekül ağırlıklı heparinler,
Derin ven trombozu, Jinekolojik cerrahi

T Klin Jinekoloj Obst 1996, 6:78-81

Geliş Tarihi: 10.06.1995

Yazışma Adresi M.Zeki TANER
Gazi Üniv.Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum ABD,
ANKARA

SUMMARY

Objective: To investigate the efficacy of low molecular weight heparins in deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic surgery and effects on bleeding.

Institution: Gazi University Medical School Gynecology and Obstetrics

Material and Method 25 patients randomly chosen from 48 patients with medium and high risk patients of deep vein thrombosis were given 0.3 mg/day Nadroporin calcium. Preoperative and postoperative lower extremity Doppler study and pulmonary ventilation perfusion scintigraphy were done. Platelet count, bleeding time, prothrombin time, aPTT, fibrinogen, hemoglobin and hematocrit were measured. Blood loss during operation and postoperative hematoma were evaluated.

Results: There was no difference between groups according to age of patients, risk groups, operation time, mobilization time and presence of varicose veins in lower extremity. It was seen that platelet counts, bleeding time, aPTT levels didn't change and postop hemoglobin was 2 g/dl lesser than preoperative value. From 11 patients with fever deep vein thrombosis was detected in 2 patients. In these patients thrombus was detected in lower extremity by Doppler studies.

Conclusion: We conclude that routine use of LMWH in gynecologic surgery patients with risk factors is beneficial and at least has no adverse effect on blood loss.

Key Words: Low molecular weight heparins,
Deep vein thrombosis, Gynecologic surgery

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:78-81

Bacaklarda gelişen derin ven trombozu ve mortalitesi yüksek komplikasyonu olan pulmoner emboli iki yüzyıldır bilinmesine rağmen USG, Doppler USG gibi modern teknoloji ile son 20 yılda bu klinik durumların üzerinde durulmaya başlanmıştır. Günümüzde bacaklarda klinik bulgu vermeden ve akciğer embolisine yol

açmadan oluşan trombus saptanabilmektedir (1). Buna paralel olarak fibrin formasyonu, yıkımı ve trombosit agregasyonu hakkındaki bilgilerimiz hızla artmıştır. Bunun sonucunda günümüzde etkili ve güvenilir antitrombotik önlemler alınmaya başlanmış ve derin ven tromboz ile pulmoner embolide morbidite ve mortalite azalmıştır.

Venöz tromboza yol açan 3 predispozan faktör Virchow tarafından 19. yüzyılda staz, damar duvarında anormallik ve koagülasyon sisteminde değişiklik şeklinde tanımlanmıştır (2). Buna göre çeşitli tipte cerrahi geçirenlerde (abdominal, ortopedik, jinekolojik, obstetrik, ürolojik, beyin cerrahi) immobilizasyon sonucu staz ve eşlik eden patolojiye bağlı insidans artmaktadır. Özellikle kalça kemiği kırığı olanlarda risk fazladır. Derin ven trombozu (DVT) için çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Bunlar ileri yaş (40 yaş üzeri), şişmanlık, malignansi, immobilizasyon, inflamasyon, venöz basıncın artışı, venöz dönüşün azalması, östrojen tedavisi, hiperviskozite sendromu, biyokimyasal faktörler- protein C, S ve antitrombin III eksikliğidir (3).

Bu risk faktörlerine göre venöz tromboemboli için yüksek riskli hastalar saptanmaktadır. Korunma tedaviden üstün olduğu için bu hastalara korunma yöntemleri uygulanması yaygınlık kazanmıştır.

Jinekolojik cerrahi sonrası DVT riski %7-40 arasında değişmektedir (3). Son zamanlara kadar standart fraksiyonlanmamış heparin tek başına veya elastik çorap gibi fiziksel yardımcımlarla beraber uygulanmaktaydı. Fakat fraksiyonlanmamış heparin kullanımı her zaman fazla kanama riski ile beraberdir. 1976'da heparin fraksiyonlarının ana karışımından ayrılabilirdiği saptanmış ve yüksek ağırlıklı olanlar 2000-8000 daltonluk aktif yapılarla depolimerize edilmişlerdir. Düşük moleküler ağırlıklı (LMW) heparinlerin en azından 110 tanesi hazırlanmış ve günümüzde derin ven trombozunu önlemede kullanılmaktadır (4).

Kliniğimizde çeşitli nedenlerle jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda DVT'un önlenmesinde düşük moleküler ağırlıklı heparinlerden Nadroporin kalsiyum (Fraxiparine) etkinliğini araştırmak üzere aşağıdaki çalışma yapılmıştır.

Materyel ve Metod

Çalışma GÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD-'da Kasım 1994-Ekim 1995 tarihleri arasında genel anestezi altında çeşitli nedenlerle opere edilen 48 hastada uygulandı. Hastalar düşük, orta, yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 1).

Ek risk faktörleri; daha önce geçirilmiş DVT veya PE, variköz venler, infeksiyon, malignansi, östrojen tedavisi, konjestif kalp yetmezliği, obezite (BMI- $x+25x$), uzun süren cerrahi (2 saatten uzun) ve immobilizasyondur.

Düşük risk grubundaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar ran-

Tablo 1. Risk Grupları

Table 1. Risk Groups

Düşük Risk Grubu	Orta Risk Grubu	Yüksek Risk Grubu
40 yaşından küçük 30 dakikadan kısa sürelili operasyon geçiren hastalar	40-70 yaş arası başka risk faktörü yok	40-70 yaş arası Ek risk faktörü var

Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Hastalarının Risk Gruplarına Göre Dağılımı

Table 2. Risk groups in study and control groups.

	Profilaksi verilmeyen	Profilaksi verilen
Orta risk grubu	20	19
Yüksek risk grubu	5	4

Tablo 3. Yüksek Risk Grubu

Table 3. High risk group

	Hasta Sayısı
Malignansi + uzun süren cerrahi	3
Malignansi + obezite	2
Variköz venler	1
Geçirilmiş DVT	1
İmmobilizasyon	1
Obezite	1

domize olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 2). Birinci gruba profilaksi uygulanmazken ikinci gruba profilaksi yapıldı. Profilaksi olarak operasyondan 12 saat önce ve operasyon sonrası hasta mobilize olana kadar Nadroporin kalsiyum (Fraxiparine) 0.3 ml/gün subkutan uygulandı. Her iki gruptaki hastalara elastik çorap giydirildi ve postoperatif erken dönemde mobilize edildiler.

Yüksek risk grubundaki hastaların özellikleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalarda operasyon öncesi ve sonrası trombosit sayımı, kanama zamanı, protrombin zamanı, aPTT, fibrinogen, hemoglobin, homotokrit çalışıldı. Her iki gruptaki hastalara operasyon öncesi ve sonrası nadroporin kalsiyum kesilmeden radyoloji bölümünde (Toshiba Sonolayer SSA-270A) alt ekstremite Doppler çalışması ve akciğer ventilasyon perfüzyon slintigrafisi yapıldı. Hastalar operasyon esnasındaki kan kaybı ve postop hematoma oluşumu yönünden değerlendirildi.

Sonuçlar

Her iki gruptaki hastalar yaş, risk grubu, operasyon süresi, mobilizasyona başlama zamanı ve alt eks-

tremitede varis mevcudiyeti yönünden farksızdı. Operasyon öncesi anemi saptanan olgulara (Hb 10 gr/dl altı) kan transfüzyonu yapıldıktan sonra öpere edildiler. Profilaksi verilen ve verilmeyen hastalarda preoperatif ve postoperatif hemoglobin farkı açısından anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Her iki grubun postoperatif hemoglobinleri preoperatif değerinin yaklaşık 2gr/dl altında olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların trombosit sayımı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), preopratif değerleri normal sınırlardaydı. Bu değerler postoperatif dönemde tekrarlandığında her iki grup hastada da değişmediği saptandı. Profilaksi verilen grupta Nadroporin kalsiyum (Fraxiparin) bu değerleri değiştirmemiştir. Operasyon sırasında her iki grup arasında anormal kan kaybı yönünden fark saptanmadı. Operasyon geçiren hastalara sadece operasyonunun yapıldığı gün 2 doz 3. kuşak sefalosporin antibiyotik profilaksisi yapıldı.

Operasyon öncesi yapılan alt ekstremitte Doppler çalışması ve akciğer sintigrafisi bütün hastalarda normal olarak rapor edildi. Operasyonunun birinci gününde bütün hastalar mobilize edilerek taburcu olana kadar elastik çorabı giymeye devam ettiler. Postoperatif dönemde 11 hastada ateş (38°C) görüldü. Ateş etiolojileri tablo 4'te özetlenmiştir. Ateşi olan bütün hastalar sistemik muayene, PA akciğer filmi, idrar tetkiki ve abdominal ultrason ile değerlendirildi. Bu hastaların 6 tanesi 12 saatten daha az devam etti. Altı hastada ateş operasyonunun ilk iki günü görüldü ve dehidratasyona bağlandı. Ateş nedeni olarak akciğer komplikasyonu (atalektazi) ve hematoma görüldü. Üriner kateteri bulunan 3 hastada kültürle onaylanan idrar yolu enfeksiyonu saptandı. İki hastada postop 4. günde ateş izlendi. Bu iki hastanın sol bacağına ısı artışı, hassasiyet, ödem görüldü ve derin ven trombozu düşünüldü.

Postoperatif dönemde alt ekstremitte Doppler çalışması ve akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi tekrarlandı. Bütün hastaların akciğer sintigrafisi sonucu normal rapor edildi. Postop dönemde ateşi olan ve DVT düşünülen 2 hastanın alt ekstremitte Doppler çalışmasında trombus izlendi. Bu hastalar yüksek risk grubundan hastalardı ve bir tanesi profilaksi almış diğeri almamıştı. İki hastada epitelyal ovaryen karsinom nedeniyle öpere edilen obes hastalardı ve postop mobilizasyonu güçlükle ve yetersiz yapılmıştı.

Tablo 4. Ateş Etiyolojilerine Göre Hasta Sayısı
Table 4. Fever etiologies.

	Profilaksi alan	Profilaksi almayan
Dehidratasyon	3	3
İdrar yolu enfeksiyonu	2	1
Derin ven trombozu	1	1

Tartışma

Çeşitli nedenlerle cerrahi geçiren hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli geçirme riski artmaktadır. Halen ABD'de DVT ve PE belirgin morbidite ve mortaliteye yolaçan major sağlık problemleridir. Her yıl DVT ve PE nedeniyle 300 000-600 000 hospitalizasyon gerçekleşmekte ve PE nedeniyle 50 000 ölüm bildirilmektedir (5). Jinekolojik cerrahide DVT riski % 7-45 arasında değişmektedir. Bunların %1'i fatal sonuçlanmaktadır. Derin ven tromboz insidansı düşük riskli grupta %3'ten az, orta riskli grupta %10-40 ve yüksek riskli grupta %40-70 olarak bildirilmiştir. Yüksek riskli grupta fatal PE riski %1-5 arasındadır (5).

Düşük risk grubundaki hastalarda mobilizasyon ve elastik çoraplar profilaksi için yeterli olabilmektedir. Orta ve yüksek riskli grupta düşük doz heparin, dekstran ve/veya eksternal pnömatik kompresyon profilaksi için gereklidir. Çalışma grubumuzdaki hastaların çoğunluğu orta risk grubundaydı. Nadroparin kalsiyum uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta da DVT görülmedi. Hastalarda riskin fazla olmaması ve bütün hastalara uygulanan elastik bandaj ve erken mobilizasyon bunda etkili olmakla beraber bu sonucun alınmasında hasta sayısının az olması da rol oynamış olabilir. Özellikle yüksek riskli grupta hasta sayısının az olması profilaksi verilen ile verilmeyen gruplar arasında DVT gelişimi yönünden far olup olmadığını anlamaya yeterli olmuştur.

DVT sıklıkla sessiz seyrederek klinik muayene ile saptanması güç olabilir. Fibrinogen uptake, Doppler ultrason, impedans plethysmografi, venografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi gibi teşhis yöntemleri venöz tromboemboli gelişme riski yüksek hastalara uygulanabilir. Fakat bu tetkik araçlarının zahmetli ve pahalı olması bunların rutin kullanımını engellemektedir. Çalışmamızda tüm hastalara preop ve postop dönemde alt ekstremitte Doppler USG ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yapılmıştır. Derin ven trombozu gelişen iki olgunun Doppler USG'sinde trombus saptanmıştır.

Venöz tromboemboli için yüksek risk taşıyan hastalar belirlenebilir. Korunma tedaviden üstün olduğu için korunma yöntemlerini uygulamak daha mantıklıdır.

Son zamanlara kadar DVT profilaksisinde fraksiyonlanmamış heparin kullanılmaktaydı. Fraksiyonlanmamış heparin antitrombin III etkisi ile doza bağlı olarak pıhtılaşma zamanını uzatır ve FXa ve FXIIa üzerinde inhibitör etkisi vardır (6). Aynı zamanda direkt etkiyle dolaşımdaki trombositlerin agregasyonuna yolaçar ve trombosit sayısını düşürür ve agregat olmayan trombositlerin de fonksiyonlarını bozar (7). Bu nedenlerden dolayı fraksiyonlanmamış heparin kullanımı artmış kanama riski taşımaktadır. Günümüzde düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMW) fraksiyonlanmamış standart heparinden enzimatik yıkım, filtrasyon veya kimyasal yıkım yöntemleriyle hazırlanmaktadır (8). Bunlarda

anti İla ve antiXa aktivitesi değişen oranlarda mevcuttur. LMW heparinler aPTT ve trombin zamanını (TT) kısaltmazlar (9). Daha az kanama, trombositopeni görülür ve uzun süreli kullanımda osteoporoz görülmez. Fraksiyonlanmamış heparinin aksine etkinlik/güvenirlik oranı daha yüksektir (10).

Çalışmamızda kullanılan Nadroporln kalsiyum (Fraxiparine) heparinin depolimerizasyonu ile elde edilen düşük moleküler ağırlıklı heparindir. Ortalama ağırlığı 4500 dalton t,an bir glikozaminoglikandır.

Yaptığımız çalışmada profilaksi verilen ile verilmeyen grup arasında DVT görülme yönünden anlamlı fark çıkmamıştır. Bu durum çalışma gruplarının kısıtlı sayıda hastadan oluşması ile açıklanabilir. Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda yapılan diğer çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler fraksiyone edilmemiş heparinlere göre daha az kanama komplikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (11-12). Major jinekolojik cerrahi geçirecek hastalar, özellikle yüksek riskli gruba, erken mobilizasyon ve elastik çorabın yanında profilaksi tercihen düşük moleküler ağırlıklı (LMW) heparin grubundan bir ajan verilmesi uygun olur.

Kaynaklar

- Hirsh J.Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987.
- Moser KM. Pulmoner Thromboembolizm. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilsam JD, MartinJB, Facucci AS, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 11'th ed. New York: McGraw-Hill Book Co, 1987:1105.
- Charles A, Hufnagel Deep Venous Thrombosis: An Overview Angiology. J of Vascul Dis 1990; 41(5): 337-50.
- Hirsh J.IN vivo effects of low molecular weight heparins on experimental thrombosis and bleeding. Haemostasis 1986; 16: 82-6.
- Concensus Conferance. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism JAMA 1986; 256, 6: 744-9.
- Salzman EW.Low molecular weight heparin. Is small beautiful. New Engl J Med 1986; 315 (15): 957-9.
- Eika C.On the mechanism of platelet aggregation induced by heparin, protamine and polybrene. Scand J Haematol 1972; 9: 248-257.
- Fareed J. Heparin, its fractions, fragments and derivatives. Semin Thromb Hemost 1985; 11:1-9.
- Aiach M, Michaud A, Balian J, Fourtillan J.A new look molecular weight heparin derivative. In vitro and in vivo studies. Thromb Res 1983; 31: 611 -621.
- Fareed J, Walenga M, Hoppensteadt D, Nonn R. Biochemical and pharmacological inequivalence of low molecular weight heparins. Ann Ny Acad Sei 1989; 556: 333-353.
- Steiner RA, Keller K, Luscher WE.A prospective randomized trial of low molecular weight heparin-DHE and conventional heparin DHE (with acenoccoumoral) in patients undergoing gynecological surgery. Arch Gynecol Obstet 1989; 224:141.
- Borstad E, Urdal, Handeland G, Adildgaord u. Comparison of LMW heparin versus unfractionated heparin in gynecological surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67: 99.