

Ameliyat Sonrası Tromboembolik Olayların Profilaksi ve Tedavisinde Güncel Yaklaşım

Dr. Yüksel Arıkan¹, Dr. Ferda M. Şenel², Dr. İbrahim Ziyal³, Dr. Yavuz Akman²

Ven intimasında harabiyet, staz ve kanın pıhtılaşma özelliğindeki artış, ameliyat ve ameliyat sonrası derin ven trombozunun sebepleri olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda I¹²⁵ fibrinojen kullanılarak trombüsün işaretlenmesi ile vakaların %30-60'unda derin ven trombozu tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası dönemde görülebilen tromboembolik olaylar önemli morbidite ve mortalite sebepleridir. Derin ven trombozunun tanısında en önemli bulgular şişlik, hassasiyet ve Homans belirtisidir. Tanı yöntemleri arasında flebografi ve Doppler ultrasonografi önemli yer kaplamaktadır. Ameliyat sonrası bacak venlerindeki pıhtı oluşumunu engellemek amacı ile elastik bandaj uygulaması gibi çeşitli mekanik önlemler yararlıdır. Heparin, ameliyat öncesi profilaksi amaçlı uygulamalarda subkütan olarak ameliyattan 2 saat önce ve 8-12 saat sonra verilmektedir. Tromboembolik olayların tedavisinde küçük moleküllü heparin kullanımı yaygınlaşmıştır. Rekürrensi önlemek amacıyla heparin tedavisini takiben 6 ay süreyle oral antikoagülan tedavi gerekmektedir. Tromboembolik olayların önlenmesi için risk faktörlerinin belirlenip en uygun profilaksinin verilmesi kilit noktalardır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998;5(1):105-109]

Anahtar Kelimeler: Tromboembolik olaylar, profilaksi, heparin

Current approach in the prophylaxis and treatment of postoperative thromboembolic events

Damage to intima of the vein, stasis of the blood, and tendency for coagulation are the main factors in development of deep venous thrombosis, particularly after surgery. Deep venous thrombosis was identified in 30 to 60% of the cases following operations by utilizing I¹²⁵ fibrinogen labeling of the thrombus. The thromboembolic diseases occurring after surgery are the main factors for morbidity and mortality. The most common signs of deep venous thrombosis are swelling, tenderness of the foot, and the Homans' sign. Phlebography and Doppler ultrasound are important diagnostic tools. Mechanical preventions such as application of elastic bandages to avoid development of thrombus are useful. Prophylactic subcutaneous heparin is administered 2 hours before and 8-12 hours after the operation. Recently the use of low-molecule heparin is becoming popular. Oral anticoagulant treatment for 6 months is necessary in order to prevent recurrences. Nevertheless, the key points to prevent occurrence of thromboembolic events are determination of the risk factors and application of the optimal prophylaxis. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1998;5(1):105-109]

Key Words: Thromboembolic events, prophylaxis, heparin

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Düzce-Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Düzce-Bolu

³ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Düzce Bolu

Ameliyat sonrası dönemde görülebilen venöz tromboz ve pulmoner tromboemboli önemli morbidite ve mortalite sebepleridir. Yapılan ilk çalışmalarda ameliyatlardan sonra hastaların % 10'undan azında derin ven trombozu (DVT) saptanırken daha sonra I¹²⁵ fibrinojen kullanılarak trombüsün işaretlenmesi ile vakaların %30-60'unda DVT tespit edilmiştir (1). Bunların yarısından çoğunda klinik belirti bulunmamaktadır (2). Semptomatik vakalarda ise bacakta şişlik ve kızarıklık olmaktadır. İleri yaş, şişmanlık, oral kontraseptiv kullanımı, kalp hastalıkları, kanser, travma, hareketsizlik, uzamış ameliyat süresi, pelvik cerrahi girişimler ve alt ekstremiteleri ilgilendiren ortopedik cerrahi girişimler trombüs riskini arttıran önemli faktörlerdir. İyotlu fibrinojen kullanılarak yapılan radyoizotop çalışmalarında elektif ameliyat geçiren hastaların %27,8'inde, kalça kırığı olan hastaların %54'ünde, kadınlarda doğum sonrası %3 oranında, ve miyokard enfarktüsü geçiren hastaların %19'unda bacaklarda venöz tromboz tespit edilmiştir (3).

Patofizyoloji ve etiyoloji

Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında, ven intimasında harabiyet, staz ve kanın pıhtılaşma özelliğindeki artış, ameliyat ve ameliyat sonrası DVT'nin sebebi olarak gösterilmiştir (4). Daha sonraları pıhtı oluşumunun mekanizması hakkında detaylı bilgiler elde edilmiştir. Venöz tromboz, staz oluşan yerlerde, özellikle bacakta küçük venlerde veya ven kapaklarının arkasında oluşmaya başlar. Cerrahi stres ve travmaya bağlı hiperkoagülabilité, anestezi sırasında bacak kaslarındaki hipotoniye bağlı venöz akımda azalma, venöz göllenme ve lokal vasküler travmalar tromboz riskini artırmaktadır. Tromboz ilk olarak venede obstrüksiyona sebep olur (5). Eğer etkilenen ven majör bir ven ise veya birden çok ven tutulumu söz konusu ise distal venöz basınçta yükselme ortaya çıkar. Venöz kapillerlerdeki basınç artınca su ve partikül emilimi engellenir ve böylece ödem ortaya çıkar. Eğer bu basınç lokal arteryal basıncın üzerine çıkarsa ekstremitedeki kan akımı azalır ve venöz gangren görülebilir. Trombüs oluşumunu takiben venlerde uzun dönemde oluşan skarlar ise venöz yetmezliklere ve ülserlere yol açmaktadır. Bacakta oluşan pıhtının ilk önce sağ kalbe ve bunu takiben akciğerlere embolizasyonu ise hayati bir tehlike arz eder (6).

Bulgular ve tanı

Derin ven trombozunun tanısında en önemli bulgular şişlik, hassasiyet ve Homans belirtisidir. Bacaktaki şişlik ölçülerek ve diğer ekstremiteler ile karşılaştırılarak belirlenmelidir. Tromboze venedeki hassasiyet, damar trasesinin, bacak kaslarının, popliteal sahanın ve kasık bölgesinin palpasyonu ile gösterilir. Ayağın dorsal fleksiyonu esnasında ortaya çıkan ağrı Homans belirtisinin pozitif olduğunu gösterir. Bunun sebebi gastroknemius ve soleus kaslarının gerilmesi ile buradaki tromboze venlerin irritasyonudur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bu testin DVT'nin tanısında spesifik olmadığı gösterilmiştir (7). Klinik bulgular DVT'nin tanısında önemli yer işgal etmektedir.

Tanı yöntemleri arasında flebografi önemli bir yer kaplamaktadır. Özellikle semptom ve bulguları belirgin olmayan hastalarda faydalı olmaktadır. Ayak venlerindeki basıncı ölçmek de DVT'nin teşhisinde yardımcı olan diğer bir yöntemdir. Doppler ultrasonografi ve impedans pletismografi femoral bölgedeki büyük venlerdeki trombozların teşhisinde başarılı sonuçlar vermektedir (8). Ancak küçük venlerde oluşan trombozların teşhisinde ise I¹²⁵ işaretli fibrinojen sintigrafisi oldukça yararlıdır. Bu test genellikle tromboz oluşumunun erken dönemlerinde ve takibinde faydalıdır.

Gastroknemius, soleus ve plantar kaslardaki yırtılmalar bacakta ödem, hassasiyet ve pozitif Homans belirtisine yol açabilir. Öyküde bacağına yönelik travmanın varlığı ayırıcı tanı için önemlidir. Klinik olarak DVT'ye benzeyen selülit ise yol açtığı yüksek ateş, bacakta kızarıklık ve lökositoz ile DVT'den ayrılabilir. Flebografi ve Doppler ultrasonografi ile bu durumlar DVT'den kolaylıkla ayrılabilir (9).

Profilaksi

Ameliyat sonrası bacak venlerindeki pıhtı oluşumunu engellemek amacı ile çeşitli mekanik önlemler denenmiştir. Bacakların ameliyat süresince yumuşak pansuman veya elastik bandaj ile sarılması, aralıklı pnömotik kompresyon, bacakların kalp seviyesinin üzerine kaldırılması ve hastanın erken mobilizasyonu en sık kullanılan yöntemlerdir (10,11). Bu yöntemler özellikle DVT oluşumu için yüksek risk grubunda olan hastalarda büyük fayda sağlamaktadır.

Mekanik koruma önlemlerinin yanısıra diğer bir ilgi odağı ise pıhtılaşmayı engelleyen ajanların kullanımı olmuştur. Tam anlamıyla yapılan bir antikoagülasyon DVT riskini ortadan kaldırsa bile ameliyat sırasında ve sonrasında kanamalara yol açabilmektedir. Bu nedenle kanama riski az olan ancak tromboz oluşumunu engelleyecek ajanların geliştirilmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Kanama faktörlerinden II, VII, IX ve X'u, protein C ve protein S'nin sentezini inhibe eden kumadin genellikle tromboembolik olayların uzun süreli korumasında kullanılmaktadır. Ameliyat öncesi başlanan kumadin ise terapötik düzeylere geldiğinde ameliyat sırasında ciddi kanamalara yol açabilmektedir. Trombosit agregasyonunu azaltan aspirin önceleri denenmiş ise de bunun DVT'yi engellemekte yetersiz kaldığı görülmüştür. Warfarin, sınırlı bir antikoagülan etki göstermektedir ve bu nedenle kullanımı popülarite kazanmamıştır. Ancak son yıllarda ilaç farmakokinetiklerinde değişiklikler yapılarak oral antikoagülan ajanların etkinliğinin artırılmasına çalışılmaktadır (12). Küçük molekül ağırlıklı dekstranlar DVT'nin profilaksisinde kullanılmış ancak yol açtığı allerjik reaksiyonlar ve konjestif kalp hastalığı riskini arttırması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Halen birçok klinikte tromboembolik olayların profilaksisinde küçük doz heparin kullanılmaktadır. Heparin, porkin mukozadan elde edilen değişik uzunlukta polisakkarid zincirlerinden oluşan bir moleküldür. Parenteral yol dışında verildiğinde biyoyararlanımı yok sayılacak kadar azdır. Bu nedenle hemen her zaman hastanede yatan hastalarda kullanılmaktadır. Ameliyat öncesi profilaksi amaçlı uygulamalarda 5000 U heparin subkütan olarak ameliyattan 2 saat önce ve 8-12 saat sonra verilmektedir. Hasta mobilize oluncaya kadar heparine devam edilmektedir. Heparin profilaksisi ölümlü neticelenen pulmoner tromboemboli riskini %60-70 oranında azaltmaktadır. Anfraksiyone heparin, fibrinojen, faktör VIII, vitronektin ve fibronektin gibi plazma proteinlerine non-spesifik olarak bağlanır. Bu bağlanma anfraksiyone heparine dirençten sorumludur ve onun antikoagülan etkisini azaltır (13). Konvansiyonel heparinin kullanımı ile tromboembolik olaylar önemli oranda azalmış olsa da, aPTT düzeylerini tahmin edilemeyen düzeylerde etkilemesi ve doz-düzyer ilişkisinin güvenilir olmaması konvansiyonel heparinin kullanımını güçleştirmektedir (14). Günümüzde, konvansiyonel büyük moleküllu heparinin yanısıra fraksiyone heparin giderek önem

kazanmaktadır. Cilt altı dokudan daha güvenilir emilime ve yüksek biyoyararlanıma sahip olan fraksiyone heparin daha iyi plazma düzeyleri sağlamaktadır. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda fraksiyone heparinin konvansiyonel anfraksiyone heparine göre daha iyi bir antikoagülasyon sağladığını göstermiştir (15). Küçük moleküllu heparinin farmakokinetik özellikleri daha kolay tahmin edilebildiği ve belirli dozdaki etkisi sabit olduğu için tedavi sırasında laboratuvar monitörizasyonuna (örn. PTT takibi) daha az gerek duyulmaktadır (16). Buna ek olarak küçük moleküllu heparin kullanımı hastanede kalış süresini de azaltmakta ve böylece tedavinin genel maliyetini oldukça azaltmaktadır (17).

Derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolinin tedavisinde ilk seçenek heparin tedavisi olsa da ciddi tromboembolik olayların, özellikle masif pulmoner tromboembolinin akut tedavisinde yüksek doz streptokinaz kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir (18). Kullanılan heparin dozu genellikle PTT düzeyini 1.5-2 katına çıkaracak şekilde ayarlanmaktadır. Hastanın vücut ağırlığına ve ilk altı saatte PTT'yi 1.5-2 katına çıkartan heparin dozuna göre sabit bir tedavi şeması geliştirilebilmektedir (19). Tromboembolik olaylarda heparin tedavisi genellikle 7 gün devam etmekte, daha sonra 3-5 gün içerisinde heparin dozu azaltılarak tedavi sonlandırılmaktadır. Eğer heparin aniden kesilirse bunu takip eden 2-3 gün içerisinde tekrar trombüs oluşabilmektedir. Bu olay "heparin rebound" olarak adlandırılmaktadır (20). Heparin'in diğer bir yan etkisi ise trombositopenidir ve vakaların %0.01 ile %0.1'inde görülmektedir (15).

Rekürensi önlemek amacıyla ilk heparin tedavisinden sonra uzun süreli oral antikoagülan tedavi gerekmektedir. Uzun yıllar Warfarin kullanılmış ancak terapötik aralığının dar olması nedeniyle uzun süreli kullanımı son yıllarda azalmıştır (12). Heparin sonrası 4-6 hafta süreli anti-vitamin K tedavisi başarılı sonuçlar vermiştir. Ancak kanama insidansını büyük oranda artırması ve uzun süreli tedavi süresinin standardize edilmemiş olması bu ilacın kullanılmasını güçleştirmektedir (21).

Kumadin derivatıvleri, ilk heparin tedavisini takiben uzun dönemde en sık kullanılan ilaçlardır. Çeşitli pıhtılaşma faktörlerini etkileyen kumadinin en önemli etki mekanizması plazma protrombin konsantrasyonunu azaltmasıdır. Bu nedenle klinikte terapötik etkinliği protrombin zamanı ile takip edilmektedir. Kumadin tedavisinin süresi ile ilgili

değişik görüşler mevcuttur. Önceleri ilk DVT atağından sonra heparin tedavisini takiben 4-6 hafta olarak uygulanan kumadin tedavisi yapılan son çok-merkezli çalışmalarda 6 ay olarak belirlenmiştir (22). Bu çalışmada 6 aydan daha uzun süreli antikoagülan tedavinin kanama riskini çok arttırdığı belirtilmiştir. Kumadinin yan etkileri meydana çıktığı veya kanamalara yol açtığı durumlarda eğer uzun süreli tedavi gerekiyorsa düşük molekülü heparin de kullanılabilir (23).

İleri yaş, aşırı şişmanlık, kalp hastalıkları, kanser, hareketsizlik, uzun ameliyat süresi, pelvik cerrahi girişimler gibi trombüs riskini arttıran faktörlerin mevcudiyetinde ameliyat öncesi bacaklara elastik bandaj uygulanması ve heparin profilaksisi DVT ve pulmoner tromboemboli riskini önemli oranda azaltmaktadır. DVT ve pulmoner tromboembolinin erken teşhisi büyük önem taşımakta ve tedavinin derhal başlanması gerekmektedir.

Son yıllarda tromboembolik olayların tedavisinde kullanılan küçük molekülü heparin, yüksek biyoyararlanımı ve tahmin edilebilir ilaç düzeyleri nedeniyle tercih edilmektedir. Tekrar trombüs oluşumunu engellemek amacıyla ilk tromboembolik atak sonrası 6 ay oral antikoagülan tedavi önerilmekte ve bu süreden daha fazla tedaviye devam edilmemesi belirtilmektedir. Kumadin tedavisine bağlı yan etkiler veya ciddi kanamalar görüldüğünde küçük molekülü heparin uzun sürelerle kullanılabilir. Günümüzde antikoagülasyon farmakolojisindeki en önemli hedef, ameliyat sırasında kanamalara yol açmayacak, güvenilir, yan etkileri az olan ve tromboemboli riskini en aza indiren ajanların geliştirilmesidir. Oluşmuş trombüsün tedavisi için de etkili ajanlar geliştirilmektedir. Risk faktörlerinin belirlenip en uygun profilaksinin verilmesi tromboembolik olayların önlenmesi için kilit noktalar dır.

KAYNAKLAR

1. Kakkar VV. Prevention of venous thromboembolism. Clin Haematol 1981;10:543-82.
2. Baue AE. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. JAMA 1986;256:757.
3. Office of Medical Applications of Research, National Institute of Health: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. JAMA 1986;256:744-49.
4. Virchow R. Die celluler pathologie in Ihrer Begründung auf Physiologische und Pathologische Gewebelehre, Berlin, 1858.
5. Rogers JS. Hypercoagulable states. W V Med J 1993;89:61-3.
6. Storti S, Crucitti P, Cina G. Risk factors and prevention of venous thromboembolism. Rays 1996;21:439-60.
7. McLachlin J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. Arch Surg 1962;85:738.
8. Wheeler HB. Diagnosis of deep venous thrombosis: review of clinical evaluation and impedance plethysmography. Am J Surg 1985;150:7-13.
9. Moossa AR, Lavelle-Jones M, Scott M. Surgical complications In: Sabiston DC (ed) Textbook of Surgery, Philadelphia: WB Saunders Company 1986:331-45.
10. Clarke- Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw WM. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. Gynecol Oncol 1984; 18:226-32.
11. Muhe E. Intermittant sequential high-pressure compression of the leg: a new method of preventing deep venous thrombosis. Am J Surg 1984;147:781-85.
12. Vanscoy GJ, Coax WC. Oral anticoagulation: improving the risk-benefit ratio. J Fam Pract 1995;41: 261-9.
13. Agnelli G. Anticoagulation in the prevention and treatment of pulmonary embolism. Chest 1995;107:Suppl, 39S-44S.
14. Baglin TP. Low-molecular-weight heparins and new strategies for the treatment of patients with established venous thrombosis. Haemostasis 1996;26:Suppl, 10-5.
15. Gulba DC. Anticoagulant drugs. Herz 1996;21:12-27.
16. Ten Cate JW, Koopman MM, Prins MH, Büller HR. Treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 1995;74:197-203.
17. Sarasin FP, Bounameaux H. Cost-effectiveness of prophylactic anticoagulation prolonged after hospital discharge following general surgery. Arch Surg 1996;131:694-7.
18. Jerjes-Sánchez C, Ramírez Rivera A, Arriaga Nava R, Pimentel Morales G. High doses and the rapid infusion of streptokinase for the treatment of massive pulmonary thromboembolism. Arch Inst Cardiol Mex 1993;63:227-34.
19. Reilly BM, Raschke RA. New method to predict patients' intravenous heparin dose requirements. J Gen Intern Med 1996;11:168-73.
20. DeWeese JA. Venous and lymphatic disease. In: Schwartz SI(ed) Principles of Surgery, Singapore: McGraw-Hill Book Company 1983: 975-1002.
21. Ferrari E, Baudouy M, Morand P. Duration of antivitamin K therapy in venous thromboembolic disease. Arch Mal Coeur Vaiss 1995;88:1891-4.
22. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1997;336:393-8.
23. Harenberg J, Huhle G, Piazzolo L, Giese C, Heene DL. Long-term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral anticoagulants using low-molecular-weight heparin. Semin Thromb Hemost 1997;23:167-72.

Yazışma adresi: Dr. Yüksel ARIKAN
A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD
Düzce BOLU
Tel: 374 5246522
Fax: 374 5414105