

Total kalça protezi uygulanan hastalarda derin ven trombozunun enoksaparin ile profilaksisine tolerabilite

Emre Toğrul⁽¹⁾, Yaman Sarpel⁽¹⁾, Gürbüz Baytok⁽²⁾, İsmet Tan⁽²⁾, Serdar Özbarlas⁽³⁾

Derin ven trombozu (DVT) riski taşıyan ve total kalça artroplastisi gibi majör bir ameliyatla bu riskin arttığı hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinin profilaktik etkisini araştırmak amacıyla Nisan 1994-Ağustos 1995 tarihleri arasında total kalça protezi uygulanan 30 hasta enoksaparin profilaksisine alındı. İlaç kullanım kriterleri belirlenip kriter dışı kalan hastalarda uygulama yapılmadı. Hastalarımızın 12 (%40)'si kadın, 18 (%60)'i erkek olup yaş ortalaması 50.38 (40-78) idi. 22 hastaya primer osteoartrit, 6 hastaya romatoid artrit, 2 hastaya displazik kalça nedeniyle total kalça protezi uygulaması yapıldı. Hastaların yaş, cins, boy, kilo, tüm kan biyokimyası ile ilacın başlama, dozaj ve kullanım şemaları kaydedildi. Enoksaparin uygulaması operasyondan 12 saat önce başlatıldı ve 0.4 ml (40 mg) gün pozolojisinde 11 gün süreyle uygulandı. Hastalar enjeksiyon bölgesinde ağrı, lokal allerjik reaksiyonlar, hematoma varlığı, peroperatif ve postoperatif anormal kanamalar açısından takip edildi. Hiçbir hastada derin ven trombozu ya da enjeksiyona bağlı komplikasyon gelişmedi. Sonuç olarak 40 mg/gün enoksaparin ile yapılan derin ven tromboz profilaksisinin total kalça protezi uygulanan hastalarda kolay uygulanabilen, güvenli ve etkili bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: DVT, kalça protezi, düşük molekül ağırlıklı heparin

Tolerability to enoxaparine for DVT prophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty

From April 1994 to August 1995, thirty consecutive patients who underwent total hip arthroplasty were managed with enoxaparine; in order to evaluate the prophylactic effect of low molecular weight heparin in high risk patients. Patients who were not having appropriate criterias for the usage of enoxaparine excluded from the study. There were 12 (%40) females and 18 (60) males with a mean age of 50.38 (raange 40-78). Primary osteoarthritis in 22, rheumatoid arthritis in 6, and dysplastic hip in 2 patients were the indications of total hip replacement. Age, sex, height, weight, total biochemical analysis of each patient and schedule for drug were noted. First dose of enoxaparine was administered 12 hours before the operation and 0.4 ml (40 mg) daily dose was continued up to postoperative eleventh day. Pain, local allergic reactions, haematoma in the injection site and abnormal bleeding from the operation site were followed. No DVT or complication of injection was observed. As a result, prophylaxis of DVT with daily 40 mg of enoxaparine is a feasible, safe and effective procedure in high risk patients who underwent total hip arthroplasty.

Keywords: DVT, total hip arthroplasty, low molecular weight heparin

Tromboembolizm belli başlı hastalıkların, elektif cerrahinin ve travmaların majör komplikasyonlarından. Damar cidarı hasarları,, lokal venöz staz ve kaogülasyon sistemlerini aktive eden faktörlerin açığa çıkması sonucu derin ven trombozu oluşmaktadır. Majör bir operasyon olan total kalça protezi uygulamasında tüm bu riskleri taşıması nedeniyle derin ven trombozu ve pulmoneemboliye zemin hazırlayıcı bir girişimdir. Kırk yaşın üstündeki hastaların alt ekstremite cerrahi girişimleri sonrası %40-60 arasında venöz tromboz oluşmaktadır. Bu hastalarda %1-3 pulmoner emboli oluşabilmektedir (18, 20, 21).

Tromboembolinin oluşmasını önlemek açısından uzun seneler boyunca kullanılan heparinin gerek uygulamadaki zorluğu gerekse yan etkileri nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu düşük molekül ağırlıklı heparinler uygulama alanına girmiştir (6, 9-12, 16, 17, 20, 23). Bu çalışmamızda total kalça protezi uyguladığımız hastalarda derin ven trombozu profilaksisi amacıyla kullandığımız düşük molekül ağırlıklı heparinlerden enoksaparinin tolerabilitesinin ve ilaca karşı oluşan yan etkilerin prospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem

Nisan 1994-Ağustos 1995 tarihleri arasında kliniğimizde elektif total kalça protezi ameliyatı uygulanan hastalardan kriterleri uygun olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kırk yaşın altında, kanama pıhtılaşma bozukluğu olan, uzun dönem antikoagülan kullanan, kronik renal, hepatik, pulmoner veya pankreatik hastalığı olan, hipertansiyon yada kardiyak problemi olan, operasyon öncesinde DVT bulgusu yada tanısı olan, malign hastalığı bulunan, çalışmayı kendi rızası ile kabul etmeyen veya edecek durumda olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalarımızın 18 (%60)'i erkek, 12 (40)'si kadın olup ortalama yaş 50.38 (40-78) idi. Tüm hastalara tromboemboli hakkında bilgi verildi ve ilacın bu amaçla bir önlem olarak kullanıldığı belirtildi. Preoperatif dönemde geçirilmiş bir derin ven trombozunu saptamak amacıyla uzun süreli immobilizasyon, obezite, varis, geçirilmiş emboli konjestif kalp hastalığı, kronik bronşit ve enfeksiyon öyküsü araştırıldı. Hastaların rutin hematokrit, beyaz küre, sedimentasyon, hemoglobin, trombosit, protrombin, aktive parsiel tromboplastin zamanı, kanama ve pıhtılaşma zamanı, S-GOT, SGPT, alkalen fosfataz, kreatinin, glukoz, total bilirübin, sodyum, potasyum, tam idrar tahlili, EKG ve

(1) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(2) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(3) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

telekardiografi analizleri yapıldı. Operasyonların tümü genel anestezi altında yapıldı ve hastalara cell-saver ile ototransfüzyon yapılarak ortalama 350 cc kan verildi. 14 hastaya sementsiz, 12 hastaya hibrid, 4 hastayada sementli total kalça protezi uygulandı. Operasyon sonrası her iki alt ekstremiteye bandaj, elevasyon ve aktif ayak bileği hareketleri başlanıp erken mobilizasyon sağlandı. Operasyonun oniki saat öncesi 40 mg subcutan enoksaparin uygulaması başlatıldı. Günlük 0.4 ml (40 mg) standart doz toplam 11 gün uygulandı.

Hastalarımızın tümünde enoksaparinin yanısıra sefazolin-sodyum, nonsteroidal antiinflamatuar-analjezik ajanlar, üriner antiseptikler rutin olarak 11 gün süreyle uygulandı. Günlük htc, hb ve trombosit sayımı yapıldı. Hastalar enjeksiyon yerinde allerjik reaksiyon ve endurasyon, hematoma, peroperatif ve postoperatif anormal kanamalar açısından takip edildi. Ameliyat sahasının lokal toleransı olarak hiç hematoma olmaması grade-0, hemorajik yara grade-I, yarada şişlik ve cerrahi eksplorasyon gerekliliği grade-II, kısmi hematoma atılımı olan yara grade-III, reoperasyon gerektiren hemorajik komplikasyon grade-IV olarak değerlendirildi (21).

Tartışma

Venöz tromboembolizm elektif kalça cerrahisi uygulanan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Salzman (18), Sikorskii (20) ve Turpie (21) profilaksinin yokluğunda kalça artroplastisi geçiren hastaların %50'ye yakın oranında DVT geliştiğini, bu tablonun %1-3 oranında fatal pulmoner emboliyle sonuçlanabildiğini bildirmişlerdir. Bu amaçla, geleneksel olarak uzun yıllardır uygulanan heparin profilaksisi kanama yan etkisi ve uygulamada görülen problemler nedeniyle etkin bulunmamaktadır (1-4, 9, 13-16). Düşük doz warfarin uygulaması operasyondan 10-15 gün önce başlanmasını ve sık protrombin zamanı ölçümü gerektirdiğinden pek kullanılmı bulamamıştır. Dekstran ise pulmoner ödem ve anafaktik şoka dek varan yan etkileri nedeniyle pratik değildir (7).

Gerek uygulamadaki kolaylığı ve gerekse hemorajik yan etkilerinin minimum olması nedeniyle son yıllarda tercih edilen bir profilaksi yöntemi haline gelen düşük molekül ağırlıklı heparinler aynı zamanda takipte de rahatlık sağlamıştır (6, 9-12, 16, 21, 23). Heparinin önce benzilasyona tabi tutulup takiben alkali depolimerizasyonu ile elde edilen enoksaparin'in 0.1 ml'sinde 1000 IU Anti-faktör Xa aktivitesi mevcut olup bu etkinin aynı miktardaki fraksiyone edilmemiş heparinin etkisinden üç kat fazla olduğu bildirilmektedir (1, 13, 15, 21). Literatürde 0.4 ml/gün pozolojisindeki uygulamanın en etkili olduğu belirtilmektedir (1, 6, 11, 13, 16, 21, 23). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki standart fraksiyone edilmiş heparine göre düşük molekül ağırlıklı heparinin hem antikoagulan etkisi daha yüksektir hem de postoperatif kanama riski düşüktür (2-4, 9, 13, 15-17, 22). Enoksaparin profilaksisi takibinde PT, PTT ve kanama zamanı gibi ölçümler gerekmemektedir (10, 11, 21). Diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlere göre yarı ömrü uzun olup (128-180 dk) subkutan enjeksiyon sonrası, çabuk emilmekte ve etkisi 24 saat sürmektedir (1, 6, 18, 19, 21). Serimizdeki enoksaparin uygulanan 30 hastanın gerek peroperatif gerekse postoperatif hemorajik komplikasyonu olmamış, hiçbir olguda DVT bul-

gusuna rastlanmamış ve hastalarımızın tümü grade-0 lokal tolerans grubuna dahil edilmiştir. Impedens pletismografi ve venografi ile desteklenen çalışmalarda da subkutan enoksaparin uygulamalarının tromboz oluşumunda hatırı sayılır bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (5, 8, 17, 20). Hastalarımızda DVT klinik bulguları saptanmadığından impedens pletismografi yada venografi gibi invazif analizlere gerek görülmemiştir. Günlük tek dozdaki uygulama heparinin çoğul uygulamaları ile kıyaslanınca enjeksiyon sahasında tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen ekimoz saptandı. Bu sonuçlara göre enoksaparinin DVT profilaksisinde oldukça etkin ve güvenli bir ilaç olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hastalara enjeksiyonların amacı açıklandığında ilaca olan tolerans ve güven hada artmaktadır.

Kaynaklar

- Bang CJ, Talstad I, Berstad A: Bleeding effects of unfractionated heparin and low molecular weight heparins in an animal model. *Eur Joint Surg* 571: 23-29, 1994.
- Beisawn E, Comerotaa J, Grothh E, Merlin H, Zimmerman RC, Diserio FJ, Sasahara AA: Dihydroergotamine heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. A controlled prospective randomized multicenter trial. *J Bone Joint Surg* 70 (A): 2-10, 1988.
- Colwel CW, Jolla LA, Spiro TE, Trowbridge AA, et al: Use of Enoxaparin, A Low-Molecular-Weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. *J Bone Joint Surg* 76 (A) : 3-14, 1994.
- Coventry MB, Nolan DR, Backenbaugh RD: Delayed prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2012 total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg* 55 (A): 1487-1492, 1973.
- Greer IA, Cooke TG, Dewar EP, Evans MJ, Forbes CD, Mollan RAB, Scurr JH, Swiet M: Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 305: 567-574, 1992.
- Haas S, Flosbach W: Antithrombotic efficacy and enoxaparin in General Surgery. *Eur Joint Surg* 571: 37-43, 1994.
- Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW: Dextran and external pneumatic compression compared with 1.2 or 0.3 gram of aspirin daily. *J Bone Joint Surg* 67 (A): 57-62, 1985.
- Heiuboer H, Cogo A, Güller HR, Prandoni P, Cate JW: Detection of teep thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospital patients. *Arc intern med* 152: 1901-1903, 1992.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, et al: Subcutaneous low-molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *New Eng J. Med* 326 (15): 975-982, 1992.
- Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J, et al: Low molecular weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *BMJ* 284: 375-379, 1982.
- Kakkar VV, Murray WJG: Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thromboembolism co-operative study. *Br Joint Surg* 72: 786-791, 1985.
- Lassen MR, Borris LC: Clinical profile of enoxaparin in a high-risk situation. *Eur Joint Surg* 571: 45-48, 1994.
- Lopaciuk S, Meissner J, Filibecki S, Zawilska K, et al: Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thrombosis Haemostasis* 68 (1): 14-18, 1992.
- Manucci PM, Citterio IE, Panajotopoulos N: Low dose heparin and deep vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb Haemostas* 57: 36, 1976.
- Moskowitz PA, Elenberg SS, Feffer HL- et al: Low-Dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. *J Bone Joint Surg* 60 (A): 1065-1070, 1978.
- Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al: Prevention of postoperative venous thrombosis : A Randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thrombosis Haemostasis* 60(3): 407-410, 1988.
- Sagar S, Stamatakis JD, Higgins AF, Naim D, et al: Efficacy of low dose heparin in prevention of extensive deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement. *Lancet* 1: 1151-1154, 1976.
- Salzman FW, Harris WH: Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic patient. *J Bone Joint Surg* 58 (A): 903-913, 1976.

19. Schoendorf TH, Hey D: Modified "low-dose" heparin prophylaxis to reduce thrombosis after hip Joint operations. *Thromb* 12: 153-163, 1987.

20. Skorski JM, Hampson WG, Staddon GE: The natural histology and aetiology of deep vein thrombosis in total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 63 (B): 171-177, 1981.

21. Turpie AG, Levine MN, Hirsch J, Carter CJ, et al: A randomized controlled trial of a low-molecular weight heparin (Enoxaparine) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *New England J. Med* 315: 925-929, 1986.

22. Verchaeghe R: Comprasion of Enoxaparin versus unfractionated heparin in General Surgery. *Eur Joint Surg* 571: 35, 1994.

23. Vitoux JF, Ach M, Roncato M, et al: Should thromboprophylactic dosage of low molecular weight heparin be adapted to patient's weight. *Thromb. Haemost* 59: 120, 1988.

Yazışma adresi:
Yardı. Doç. Dr. Emre Toğrul
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
01330 Balcalı, Adana