

# SERBEST FLEP CERRAHİSİNDE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN KULLANIMININ TROMBÜS ve HEMATOM OLUŞUMUNA ETKİSİ

İbrahim AŞKAR, Gökhan ADANALI, Sarper YILMAZ, Mustafa Rıza ÖZBEK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı/ANKARA

## ÖZET

Sistemik yolla standard heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan onar serbest flep cerrahisi olgusu trombüs ve hematoma oluşumu riski yönünden değerlendirildi. Standard heparin verilen olgularda günde 15000 U heparin (Liquemine, Roche) ve düşük molekül ağırlıklı heparin verilen olgularda günde iki kez 0.3 ml düşük molekül ağırlıklı heparin (Fraxiparine, Doğu) yedi gün uygulandı. Preoperatif ve postoperatif dönemlerde trombosit sayımı ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ölçülerek hastalar izlendi. Standard heparin verilen olguların ikisinde postoperatif hematoma ve parsiyel flep kaybı görülürken düşük molekül ağırlıklı heparin verilen olgularda intraoperatif kanama, flep kaybı ve pedikül trombüsüne rastlanmadı. Sonuç olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını pedikül trombüsünü engellerken, hematoma oluşumu görülmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Düşük molekül ağırlıklı heparin, Serbest flepler.

## SUMMARY

**The Effect of Use of Low Molecular Weight Heparin on the Formation of Thrombosis and Hematoma in the Free Flap Surgery**

Twenty cases of free flap procedure who were treated prophylactically with standard heparin and low molecular weight heparin, systematically, were evaluated according to risk of formation of thrombus and hematoma. Out of 20 cases, ten cases administered standard heparin (Liquemine, Roche) 15000 U daily, and ten cases administered low molecular weight heparin (Fraxiparine, Doğu) 0.3 ml twice daily for seven days. The patients were followed by measuring the platelet count and the activated partial thromboplastin time preoperatively and postoperatively. Out of ten cases who were treated with standard heparin, two cases showed formation of hematoma and partial flap necrosis, postoperatively. However, formation of bleeding flap necrosis and pedicle thrombosis was not seen in none of cases who were treated with low molecular weight heparin. As a result, while the use of the low molecular weight heparin prevented pedicle thrombosis, hematoma could not be seen.

**Key Words:** Low molecular weight heparin, Free flaps.

## GİRİŞ

Serbest flep operasyonları yapılan hastalarda, intraoperatif ve postoperatif dönemde flep nekrozu riskini azaltmak için birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır (Tablo 1). Bunlardan antikoagulan ajanlar, vazodilatörler, kan viskozitesini azaltan ajanlar en çok kullanılanlarıdır. Antikoagulan ajanların mikrovasküler anastomozlarda yaşam şansını arttırdığını açıkça gösteren bir çalışma olmasa da, serbest flep kaybı mikrovasküler trombüse dayandığından, sistemik antikoagulan kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Antikoagulan ilaçlardan sayılan standard heparin, günümüzde serbest flep cerrahisinde birçok cerrah tarafından kullanılmaktadır<sup>1</sup>.

Heparin ile terapötik antikoagülasyonun ana riski hematoma oluşumudur. Standard heparinizasyonun bu riskini bertaraf etmek için, 1976 yılında Johnson ve arkadaşları düşük molekül ağırlıklı heparinin aktif faktör X'u (Xa) inhibe etme yeteneğini korurken, aktif parsiyel

**Tablo 1:** Mikrocerrahi girişimlerinde kullanılan farmakolojik ajanlar:

1. Antikoagulan ve antiplatelet ajanlar		
- acenocumarin	- dipridamol	- plazminojen aktivatör
- anrod	- heparin	- streptokinaz
- aspirin	- hidroksikloroquin	- ürokinaz
- dextran		
2. Vazodilatörler		
- bupivakain	- indometasin	- fentolamin
- carbacycline	- izoksipurin	- prazosin
- klorpromazin	- lidokain	- proklorpromazin
- diazoksit	- magnezyum sülfat	- prometazin
- dihidroergokriptin	- metoksamin	- prostasiklin
- dimetil sülfoksit	- metil dopa	- prostaglandin E <sub>2</sub>
- forskolin	- nifedipin	- rezperin
- guanetidin	- nitrogliceril	- sodyum nitroprussid
- hidralazin	- papaverin	- terbütalin
- 6-hidroksi dopamin	- fenoksibenzamin	- thymoxamine
- ibuprofen		
3. Kan viskozitesini azaltan ajanlar		
- pentoksifilin	- pluronik F 68	
4. İskemiye azaltan metabolizan ajanlar		
- ATP magnezyum klorid	- hyalüronidaz	- süperoksit dismutaz
- allopürinol	- propranolol	- fluosol DA(%20)
- früktoz difosfat	- steroidler	

thomboplastin zamanını (aPTZ) uzatmadığını göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda eşit oranda antitrombotik etki için, düşük molekül ağırlıklı heparinin standard heparine göre daha az kanama oluşturduğu bildirilmiştir<sup>2</sup>.

Bu çalışmaları değerlendirerek, serbest flep cerrahisi sonrası intravasküler trombüs riskini azaltmak amacıyla, düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamalarına intraoperatif ve postoperatif olarak başlandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamalarımızı standard heparin uygulamalarımızla karşılaştırarak, trombüs ve hematoma oluşumu yönünden değerlendirdik.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1992-1995 yılları arasında malign neoplastik lezyonlar nedeniyle opere edilip, ortaya çıkan defektin serbest flep ile onarımını yaptığımız on olguda intraoperatif ve postoperatif dönemde günde 15000 U standard heparin (Liquemine, Roche) subkütan yolla uyguladık. On olguda da intraoperatif ve postoperatif dönemde günde iki kez 0.3 ml düşük molekül ağırlıklı heparin (Fraxiparine, Doğu) subkütan yolla uyguladık (Tablo II). Postoperatif dönemde yedi gün uygulamalar devam ettirildi.

Preoperatif ve postoperatif dönemde hastalarda

### BULGULAR

Standard heparin verilen olguların üçünde radial ön kol serbest flebi, üçünde latissimus dorsi serbest kas-deri flebi, ikisinde skapular serbest flep, birinde "serbest groin" flebi ve birinde de dorsalis pedis serbest flebi yapıldı. Düşük molekül ağırlıklı heparin verilen olguların dördünde radial ön kol serbest flebi, üçünde latissimus dorsi kas-deri serbest flebi, ikisinde skapular serbest flep ve birinde de dorsalis pedis serbest flebi yapıldı.

Standard heparin verilen olgularda intravasküler trombüse rastlanmazken, iki olguda postoperatif hematoma ve buna bağlı parsiyel flep kaybı meydana geldi. Bu iki olgu serbest "groin" flebi ve latissimus dorsi serbest kas-deri flebi olup, sırasıyla postoperatif dönemdeki aktif parsiyel tromboplastin zamanları 72 saniye ve 66 saniye idi. Postoperatif dönemde en düşük trombosit sayımı 380.000/cm<sup>3</sup> idi.

Düşük molekül ağırlıklı heparin verilen olguların hiçbirinde intraoperatif kanama, flep nekrozu ve intravasküler trombüse rastlanmadı. Postoperatif dönemde en uzun aktif parsiyel tromboplastin zamanı 14 saniye ve en düşük trombosit sayımı da 397.000/cm<sup>3</sup> idi.

### TARTIŞMA

Serbest flep ile rekonstrüksiyon yapılan olgularda, intraoperatif ve postoperatif dönemde flep nekrozu riskini azaltmak için antiplatelet ve antikoagulan ilaçlar, vazodilatörler, kan viskozitesini azaltan ilaçlar ve iskemiye azaltan metabolizan ilaçlar mikrocerrahi girişimlerinde kullanılan farmakolojik ajanlar arasında sayılabilmektedir (Tablo 1)<sup>1</sup>. Antikoagulan ajanlar arasında heparin, günümüzde özellikle mikrovasküler anastomoz yapılan olgularda birçok cerrah tarafından kullanılmaktadır. Ancak kullanılan heparin özellikle postoperatif dönemde kanama ve hematoma yol açabilmektedir<sup>3</sup>. Standard heparin kullanılan iki olguda postoperatif hematoma ve flep kaybı meydana geldi.

Johnson ve arkadaşlarının ortaya koyduğu düşük molekül ağırlıklı heparin, trombüs oluşumunu engellerken; standard heparine göre kanama riskini daha az oranda arttırdığı bildirilmiştir<sup>3-7</sup>.

Heparin, D-glukozamin ve glukonik asit veya iduronik asit zincirinden oluşan bir glukozaminoglikandır (GAG). Heparin antikoagulan etkisini, antitrombin III (AT III) ile reaksiyona girip, AT III'ün koagülasyon enzimlerinden trombinin (IIa),

Tablo 2: Standard heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan serbest flep olguların

Heparin Türü	Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Serbest Flep Türü	Maksimum aPTZ*		Trombosit Sayısı**	
					Preop	Postop	Preop	Postop
STANDARD HEPARİN	1	43	K	Radial ön kol	19	35	442.000	412.000
	2	46	E	Groin	16	72	411.000	380.000
	3	58	K	Latissimus dorsi	18	48	435.000	408.000
	4	56	K	Latissimus dorsi	15	39	427.000	397.000
	5	60	E	Skapular	18	44	456.000	422.000
	6	59	E	Radial ön kol	14	43	448.000	413.000
	7	55	K	Dorsalis pedis	16	40	432.000	395.000
	8	48	E	Skapular	17	37	423.000	402.000
	9	52	E	Radial ön kol	14	36	438.000	414.000
	10	58	E	Latissimus dorsi	15	66	452.000	421.000
DÜŞÜK MOL.AĞ. HEPARİN	1	56	E	Latissimus dorsi	17	20	437.000	418.000
	2	61	K	Radial ön kol	18	21	421.000	406.000
	3	42	K	Radial ön kol	17	22	453.000	431.000
	4	68	E	Latissimus dorsi	15	19	416.000	397.000
	5	47	E	Radial ön kol	17	20	445.000	433.000
	6	51	K	Skapular	16	22	456.000	447.000
	7	62	E	Radial ön kol	18	24	444.000	429.000
	8	49	K	Dorsalis pedis	15	23	438.000	436.000
	9	39	K	Latissimus dorsi	14	22	432.000	446.000
	10	57	E	Skapular	18	23	429.000	437.000

\*sn (saniye) biriminde ifade edilmiştir.

\*\*/cm<sup>3</sup> biriminde ifade edilmiştir.

yedi gün boyunca tam kan sayımı ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı bakıldı (Tablo II).

Olguların hepsi postoperatif bir yıl boyunca takip edildi.

faktör Xa ve faktör IXa'yı inaktive etmesini hızlandırarak göstermektedir. Bu enzimlerden, heparine en hassas olanı trombindir. Çünkü faktör Xa, AT III/ heparin kompleksinden, protrombinaz kompleksindeki fosfolipide yapışınca korunmaktadır. Heparin hem AT III, hem de trombin için kalıp görevi görerek, tersiyer kompleks oluşturmaktadır. Bu da trombinin inaktivasyonunu hızlandırmaktadır. Faktör Xa'un inaktivasyonu tersiyer kompleks yapı gerektirmemektedir. Onsekiz sakkaritten küçük heparin molekülleri (molekül ağırlığı 5400 D'dan küçük) trombin ve AT III'e bağlanmamaktadır. Böylece düşük molekül ağırlıklı heparin molekülleri trombinin inaktive edemezken, faktör Xa'un AT III tarafından inhibisyonunu katalizleyebilmektedir. Böylece heparinin depolimerizasyonu sonucu oluşan düşük molekül ağırlıklı heparin trombus oluşumunu, kanama riskini heparine göre daha az oranda arttırarak önleyebilmektedir<sup>2</sup>. Oluşan kanamaların çoğu postoperatif dönemde görülmektedir<sup>3</sup>.

Bazı çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ile çok düşük oranda da olsa, trombositopeni olduğu bildirilmiştir<sup>4,8,9</sup>. Düşük molekül ağırlıklı heparin verilen olgularda trombositopeni görülmedi. Olgulardaki trombosit sayılarından en düşük olan değer dahi  $397.000/cm^3$  olarak kaydedildi. Diğer yayınlarda varlığından söz edilen trombositopeninin olgularda önceden varolan tanısı konulmamış sistemik hastalıklarla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Standard heparin verilen olgularda da trombositopeni görülmezken, en düşük trombosit sayımı  $380.000/cm^3$  idi.

Heparinin, in vivo çalışmalarda fibrinolitik potansiyeli arttırdığı gösterilmiştir. Oluşan fibrin üzerindeki plazminojen aktivatörleri (PA) ve plazminojenin (PLGN) organizasyonu ile kandaki artmış fibrinolitik potansiyel açıklanabilmektedir. Artmış fibrinolitik potansiyel antitrombotik etkiye sahiptir<sup>10</sup>. Artmış fibrinolitik potansiyel AT III'ün fonksiyonuna ek olarak yardımcı olabilmektedir. Yine heparinin antitrombotik etkisine ek olarak endotel hücrelerinden heparine bağlı doku plazminojen aktivatör (t-PA) salınımı antitrombotik etkide dikkati çekmektedir<sup>11</sup>. Yapılan bir başka çalışmada, heparinin, kanamaya yol açacak dozlarda verildiğinde, vasküler permeabiliteyi arttırdığı, düşük molekül ağırlıklı heparinin ise bu artışa yol açmadığı bildirilmiştir<sup>2</sup>.

Düşük molekül ağırlıklı heparinin daha uzun plazma yarılanma ömrünün olması ve sabit dozlarda aynı antikoagulan cevabı göstermesi, laboratuvar monitorizasyonu gerektirmeden sabit dozlarda güvenle uygulanabileceğini göstermiştir<sup>6</sup>. Günlük bir veya iki doz enjeksiyonlarıyla düşük molekül ağırlıklı heparin, laboratuvar izleme gerektirmediği için, hastanın ve sağlık

personelinin kolayca kabullenip uygulayabildiği bir yöntemdir<sup>12,13</sup>. Olgularımız aPTZ ile takip edildi. Postoperatif dönemde en uzun aktif parsiyel tromboplastin zamanı 24 saniye idi. Literatürde laboratuvar izleme gerektirmediği belirtilmişse de, bu işlemin rutine geçirilmemesi ve daha güvenli bir postoperatif takip elde edilebilmesi için, laboratuvar izleminin uygun olacağı kanısındayız.

Standard heparin verilen olgularda aktif parsiyel tromboplastin zamanında belirgin şekilde uzama meydana geldi. Postoperatif hematoma ve flep kaybı meydana gelen iki olguda ise en uzun aktif parsiyel tromboplastin zamanı 66 saniye ve 72 saniye idi.

Sonuç olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin, serbest flep cerrahisinde, profilaksi amacıyla kolayca uygulanabilen güvenli ve pratik bir farmakolojik ajandır.

*Doç.Dr. Mustafa Rıza ÖZBEK  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı  
Dikimevi / ANKARA*

#### KAYNAKLAR

1. Buncke HJ: Pharmacology. In Microsurgery: Transplantation- Replantation (ed. by Buncke HJ), Lea&Febiger, Philadelphia, 1991,669-714.
2. Hirsh J, Levine MN: Low molecular weight heparin. Blood 79:1-17,1992
3. Bergqvist D, Burmark US, Prissell J, Hallböök T, Lindblad B, Risberg B, Törngren S, Wallin G: Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicenter trial on prevention of postoperative thrombosis. Br. J. Surg. 73:204-8,1986.
4. Barradell LB, Buckle MM: Nadroparin Calcium. Drugs 44:858-88,1992.
5. Matsch T, Bergqvist D, Blomquist P, Jiborn H: Influence of standard heparin or low molecular weight heparin on healing of abdominal wounds and colonic anastomoses in rats. Acta. Chir. Scand. 153:593-8,1987.
6. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, Casara D, Ruol A, Cate JWT: Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. Lancet 339:441-5,1992.
7. Aranda A, Paramo JA, Ayaro MJ, Rocha E: The influence of standard and low molecular weight heparin. Biol Clin Hematol, 9:169-74,1987.
8. Chin SP, Alvado G, Lemoine P: Thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin. Ann Fr Anesth. Reanim. 11:587-91,1992.
9. Levy G, Levy PY, Jamet M, Toroyan P: Thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin during hypotensive and diuretic treatment: Coincidence or connection? Ann. Fr. Reanim. 10:586-8,1991.
10. Varial EG, Bouty-Boye H, Toulemonde F, Dautrempuich C, Marsh NA, Gaffney PJ: Heparin and a low molecular weight heparin fraction enhances

- thrombolysis and by this pathway exercises a protective effect against thrombosis. *Thrombosis Research* 30:219-24,1983.
11. Harenberg J, Würzner B, Zimmermann R, Schettler G: Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thrombosis Research* 44:549-54,1986.
  12. Blümel SHG: Prophylaxis of thromboembolism with various low molecular weight heparins. *Haemostasis* 18.suppl 3:82-7,1988.
  13. Prandoni P, Vigo M, Cattelan AM, Ruol A: The treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low molecular weight fraction (CY 216). *Haemostasis* 20 suppl 1:220-3,1990.