

PERİOPERATİF HEMOSTAZ DEĞERLENDİRİLMESİ

Düzcün Özetli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun

Operasyon anında veya sonrasındaki kanamaların iki ana nedeni vardır. Birincisi cerrahiye bağılı kanamalar olup, operasyon bölgesinde kanayan damarların cerrahi olarak kontrol altına alınmamasından kaynaklanmaktadır. Bu tür kanamalar genelde cerrahi bölgenin bir yerinden olmakta ve cerrahi bölge ile sınırlıdır.

İkinci neden ise hemostatik sisteme ait bozukluktan kaynaklanan kanamalardır. Bu tür kanamalar daha geniş alanda olup, lokal tedavilerle kanamaların kontrol altına alınması zordur. Hemostazdaki yetmezlik değişik kanama komplikasyonları ile sonuçlanabilir. Transfüzyon ihtiyacı artabilir, operasyon yerinden sızıntı şeklinde kanamalar olabilir, şiddetli kanama nedeniyle hemorajik şok meydana gelebilir, organ fonksiyonları bozulabilir veya kontrol edilemeyen kanamalar nedeniyle hasta kaybedilebilir.

Perioperatif hemostatik sistemin değerlendirmedeki temel amacı, operasyonlara bağılı mortalite ve morbitide de önemli bir yeri olan hemostaza ait bozukluğun tespit edilmesidir. Buda operasyon öncesi düzeltilebilecek bozuklukların düzeltilmesine ve düzeltilmeyecek bozukluklarda da uygun tedavilerin düzenlenmesini sağlayacaktır. Bu nedenle perioperatif değerlendirme sistematik bir şekilde yapılmalıdır. Öncelikle hastanın kanama riski açısından derecelendirilmesi gerekir. Sonrasında uygun testlerle hemostatik sistem değerlendirilmelidir. Tespit edilen bozukluğa yönelik uygun tedaviler ve önerilerle hasta operasyona hazırlanır.

Bu bakımdan, hastanın kanama yönünden perioperatif değerlendirmek ve gerekli önlemlerin alınması büyük öneme sahiptir.

Hastanın kanama riski açısından derecelendirilmesi

Perioperatif değerlendirmede birinci adım olmasının yanında, bir sonraki aşamaya da ışık tutması nedeniyle önemlidir. Kanama riski açısından hastalar hikaye/fizik muayene bulgularına ve ameliyat tipine göre derecelendirilebilir (Tablo

1). Cerrahi açıdan ameliyatlarda minör ve majör olmak üzere sınıflandırılabilir. Minör cerrahi yaşamsal organları içermeyen ve sınırlı bir disseksiyonla karakterizedir. Majör cerrahi ise yaşamsal organları içeren ve derin veya geniş disseksiyonla karakterize ameliyat tipidir.

Detaylı bir öykü ve dikkatli bir muayyenin yerini hiç bir laboratuvar testinin dolduramayacağı unutulmamalıdır. Hastada kanama ile ilgili problemlere ait ilk veriler genellikle hastanın hikâyesi ile ulaşılmaktadır. Bu nedenle öyküde şu sorular sorulmalıdır: önceye ait kanama problemi, minör cerrahi işlemler veya diş çekimi sonrası aşırı kanama, aşırı adet kanaması, kendiliğinden veya hafif travmalar sonrası morarma veya kanama şikâyeti, burun kanaması, hematuri, gastro-intestinal sisteme ait kanamalar, eklem içi veya kas içine olan kanama olup olmadığı,...Ayrıca bir takım sistemik hastalıklarda da kanama riski arttığı için, hastada hematolojik kanserler, kollajen doku hastalıkları, karaciğer ve böbreklerle ilgili hastalıklar yönünden de sorgulanmalıdır. Hemostazla ilgili bir kısım hastalıklar herediter olduğu için, aile hikâyesi de mutlaka alınmalıdır. Hikâyede unutulmaması gereken özelliklerden biride kişinin kullanmakta olduğu ilaçlardır. Başta aspirin olmak üzere birçok ilaç kanamaya meyili artırmaktadır. Fizik muayenede özellikle peteşi, purpura, telenjiyektazi, spider anjioma, lenfadenopati, hepatosplenomegali olup olmadığı incelenir. Hikâye ve fizik muayeneye ait semptom ve bulgular, hastada hemostaz ile ilgili bir problemin olup olmadığına ait bilgiler verdiği gibi var olan problemin ne tür bir özelliğe sahip olduğu hakkında da bilgiler vermektedir. Örnek olarak eklem içine ait kanama hikâyesi olan bir hastada faktör eksikliği olabileceği düşünülmelidir.

Laboratuvar testleri

Hikâye/fizik muayene ve cerrahi tipine göre hastalar kanama riskine göre 4 evreye ayrılması önerilmektedir (Tablo 1). Birinci evrede, hemostatik sistemle ilgili semptom ve bulgusu olmayan ve minör cerrahi yapılacak hastalar bulunmaktadır. Bu grup hastalarda rutin perioperatif tarama testlerinin ya-

Tablo 1. Hastaların kanama riskine göre evrelenmesi

Evre	Hikâye/Fizik Muayene, Operasyon tipi	Testler
1	Hikâye/fizik muayene bulgusu yok Minör operasyon	Herhangi bir test önerilmemektedir
2	Hikâye/fizik muayene bulgusu yok Majör operasyon	aPTT, PT ve trombosit sayımı
3	Kuşkulu hikâye Kanama riski yüksek operasyon	aPTT, PT, trombosit sayımı ve kanama zamanı
4	Kuvvetli kanama diyatez öyküsü	aPTT, PT, trombosit sayımı, kanama zamanı, trombin zamanı, fibrinojen ve faktör düzeyleri

pılmasının pratik bir yararı olmadığı belirtilmektedir. Fakat hastaya ait hikâyenin güvenilir olmadığı durumlarda rutin tarama testleri yapılabilir. İkinci evredeki hastalarda da kanamaya ait bulgu ve semptom bulunmamakla birlikte majör bir cerrahi işlem uygulanacağı için aPTT, PT ve trombosit sayımı önerilmektedir. Üçüncü evredeki hastalarda hemostatik sistemle ilgili kuşkulu bir hikâye bulunması yanında kanama riski yüksek olan cerrahi işlem (kardiyak ve santral sinir sistemine yönelik operasyonlar gibi) uygulanacak hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalara 2 seviyedeki kanama riski olan hastalardaki tarama testlerine ek olarak kanama zamanında bakılması önerilmektedir. Dördüncü evredeki hastalar cerrahi girişimden bağımsız olarak kuvvetli şekilde kanama diyatezi hikâyesi olan grubudur. Bu hastalarda 3. evredeki testlerin yanında fibrinojen düzeyi ve trombin zamanı bakılması ve ayrıca von Willebrand hastalığı ve hafif derecedeki hemofili hastalıklarının ekarte edilmesi için faktör düzeyi bakılması önerilmektedir.

Trombosit sayımı

Trombosit sayımı günümüzde otomatik tam kan sayım cihazları ile yapılmaktadır. Otomatik kan sayım cihazlarında teknik olmayan bazı faktörler, trombosit sayısının yanlışlıkla düşük bulunmasına neden olabilir. Trombosit soğuk aglütinineri, paraproteinemiler, trombositlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, dev trombositler, hiperlipemi ve EDTA'ya bağlı trombosit kümeleşmesi gibi durumlarda otomatik kan sayım cihazları hatalı sonuç verebilir (pseudotrombositopeni). Bu nedenle iyi hazırlanmış bir periferik kan yaymasında trombositlerin değerlendirilmesi gereklidir. Trombosit sayısı düşük olduğu zaman travma sonrası ve spontan kanama riski artmaktadır. Trombosit fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece trombosit sayısı $50\ 000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ise spontan kanama riski çok azdır. Trombosit sayısı $50\ 000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ise cerrahi işlemlere de izin verilebilir. Özellikle mikro cerrahi uygulanacak hastalarda trombosit sayısının $100\ 000/\text{mm}^3$ yükseltilmesi uygundur. Aspirin gibi bir takım NSAID ilaçlar trombosit fonksiyonlarını etkileyeceği için, aspirini 7 gün önce diğer NSAID ilaçlar ise 2 gün önce kesilmelidir.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

aPTT pıhtılaşmanın intrinsik ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan basit bir testtir. İntrinsik yolda bulunan prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), faktör XII, XI, IX ve VIII, ortak yolda bulunan faktör X, V, protrombin ve fibrinojen düzeylerinin normal olması durumunda aPTT normal bulunacaktır. Pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi normalin %15–30'undan daha aşağı düşene kadar aPTT uzaması görülmez. Tek başına aPTT uzaması kalıtsal olarak faktör VIII, IX, XI veya XII eksikliğinde görülür. Bu faktörlere karşı spesifik veya nonspesifik inhibitör varlığında, heparin tedavisinin takibinde ve antifosfolipid antikor varlığında da aPTT uzun bulunur. Kanama öyküsü bulunmayıp, aPTT uzun bulunan hastalarda faktör XII, prekallikrein ve HMWK eksikliği gibi nadir görülen kalıtsal nedenler akla gelmelidir. Kliniğinde kanama öyküsü yerine tromboz öyküsü bulunan hastalarda antifosfolipid antikor sendromu düşünülmelidir. aPTT uzun bulunan hastada trombin zamanının uzun bulunması heparin varlığını destekler.

Protrombin zamanı (PT)

PT pıhtılaşmanın ekstrinsik ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan bir testtir. Ekstrinsik yolda bulunan faktör VII ile ortak yolda bulunan faktör X, V, protrombin ve fibrinojen düzeylerinin normal olması durumunda PT normal bulunacaktır. Bu faktörlerin düzeyi normalin %10'undan daha aşağı düşene kadar PT uzaması görülmez. Tek başına PT uzaması kalıtsal nedenlerden sadece faktör VII eksikliğinde görülür. Karaciğer hastalığı, vitamin K eksikliği ve faktör VII'ye karşı inhibitör varlığında da PT uzaması görülür. aPTT'ye göre daha az duyarlı olmakla birlikte heparin tedavisi de PT'yi uzatabilir.

Protrombin zamanı tayininde kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle International Normalized Ratio (INR) hesaplamasının kullanılması önerilmektedir. Oral antikoagülan tedavinin izlenmesinde INR kullanılır.

PT ve aPTT'nin her ikisinin de uzun olduğu durumlarda faktör X, V, protrombin ve fibrinojen gibi ortak yolda yer alan fak-



törlerden birinin eksikliği akla gelmelidir. Ancak bu faktörlerin kalıtsal eksikliği nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Ortak yolda yer alan faktörlere karşı bir inhibitör varlığı, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı veya yaygın damar içi pıhtılaşma gibi sıklıkla kombine faktör eksikliğine neden olan edinsel durumlarda PT ve aPTT'nin her ikisi de uzun bulunur.

Kanama eğilimi olan bir hastada pıhtılaşma faktörü eksikliği ya da inhibitör olup olmadığını saptamak amacıyla hastanın plazması ile normal plazmanın 1:1 oranında karıştırılarak yapılan karışım (mixing) testi oldukça kullanışlı bir testtir. Başlangıçta uzun bulunan PT veya aPTT, karışım testi sonunda normal değerlere gelirse pıhtılaşma faktörü eksikliği düşünülür. PT veya aPTT uzunluğu halen devam ediyorsa inhibitör bulunma olasılığı yüksektir. Bu inhibitörler pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen antikorlar olabileceği gibi heparin veya lupus antikoagülanı da olabilir. PT ve aPTT'si normal olup ciddi kanama öyküsü bulunan hastalarda faktör XIII eksikliği olabileceği unutulmamalıdır.

Kanama zamanı

Kanama zamanı tayini pıhtılaşmanın vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarını değerlendirmede önem taşımaktadır. Trombosit sayısı düşük olduğunda, trombosit fonksiyon bozukluğunda ve von Willebrand hastalığında (vWH) kanama zamanı uzun bulunur. Yapılan çalışmalarda perioperatif kanama zamanı sonuçları ile operasyondaki kan kaybı miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyacı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Mukoza ve deri kanaması öyküsü olup, trombosit sayısı normal, kanama zamanı uzun bulunan hastalarda, kalıtsal ya da edinsel trombosit fonksiyon bozukluğunu gösterebilmek için trombosit agregasyon çalışmaları ve vWH'na yönelik olarak ristosetin kofaktör aktivitesi tayini gibi spesifik testler yapılmalıdır.

Trombin zamanı

Bu testte sitratlı plazma örneğine trombin ilave edilerek pıhtı oluşma zamanı ölçülür. Trombin zamanı uzun olduğunda afibrinojenemi, hipofibrinojenemi veya disfibrinojenemi gibi kalıtsal nedenlerin yanı sıra heparin tedavisi veya kontaminasyonu, yaygın damar içi pıhtılaşma ve amiloidozis gibi edinsel nedenler araştırılmalıdır.

Faktör düzey tayini

Hemostaz tarama testlerinin sonuçlarına göre hangi faktör ya da faktörlerin eksik olduğu düşünülüyorsa o faktörlerin plazma düzey tayini yapılabilir.

Spesifik klinik durumlar

Faktör eksikliği

Klinikte en sık olarak von Willebrand hastalığı ve hemofili A ve B hastalığı ile karşılaşılmaktadır. Diğer tip faktör eksik-

liklerine ise daha nadir rastlanılmaktadır. Bu tür hastalarda operasyon öncesi mutlaka inhibitör bakılması gereklidir. Hemofili A ve B hastalarında minör cerrahide faktör düzeyinin % 50 civarında olması yeterlidir. Majör cerrahide ise % 100'e çıkarılması önerilmektedir. İnhibitör varlığında ise eğer inhibitör titresi 5 BÜ/ml'in altında ise yüksek doz faktör ile eğer bu değer üstünde ise protrombin kompleks konsantresi veya rFVIIa kullanılarak hastalar opere edilebilir.

Heparin kullanımı

Heparin, faktör XIIa, XIa, IXa, Xa ve trombinin, antitrombin III aracılığı ile inaktive edilmesi yoluyla antikoagülan etki gösterir. Heparinin yarılanma ömrü doza bağlıdır. 25 U/kg dozda verildiğinde yaklaşık 30 dakika iken, 400 U/kg verildiğinde 150 dakikadır. Antikoagülan olarak heparin kullanıldığında heparinin antikoagülan etkisi genellikle aPTT ile izlenir. Plazma heparin konsantrasyonu 1 U/ml veya daha fazla olduğunda aPTT ölçülebilir limitlerin (genellikle 150 sn) üzerine çıkmıştır.

Heparinin antikoagülan etkisi intravenöz protamin sülfatla hızlı bir şekilde nötralize edilebilir. Protamin sülfat büyük kanamaları olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Verilmesi gereken protamin sülfatın dozu, verilmiş olan heparinin dozuna, verilme yoluna ve son dozun verilme zamanına bağlıdır. Eğer intravenöz heparin uygulanmasından sonra birkaç dakika içerisinde protamin verilecekse heparinin her 100 ünitesi için 1 mg protamin sülfat verilmelidir.

Heparinin yarılanma ömrü kısa olduğundan ve plazmadan kısa sürede temizlendiğinden genellikle 50 mg'dan yüksek doz protamin gerekmez. Heparinin cilt altı kullanımı sonrasında heparin emilimi daha yavaş olduğundan protaminin düşük dozlarda tekrarlanarak verilmesi gerekebilir.

Oral antikoagülan kullanımı

Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan faktör II, VII, IX ve X, protein C ve protein S'in sentezi için gereklidir. Warfarin, vitamin K epoksit redüktaz enzimini bloke eder ve vitamin K'nın indirgenmesini engelleyerek vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerin sentezini inhibe etmektedir. Antikoagülan tedavinin etkinliği PT testi ile izlenir. PT testi sırasında hasta plazmasına katılan tromboplastinlerin duyarlılıklarının farklı olmasından dolayı international normalized ratio (INR) kullanılmaktadır. $INR = \frac{PT_{Hasta}}{PT_{Kontrol}}$ formülü ile hesaplanmaktadır. Minor cerrahi de $INR < 2$ ve majör cerrahide $INR \leq 1.5$ olmalıdır. Eğer antikoagülasyon perioperasyon döneminde gerekli ise düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya unfraksiyone heparin kullanılabilir. DMAH operasyondan 12-24 saat önce, unfraksiyone heparin ise 4 saat önce kesilmelidir.

KAYNAKLAR

- Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93:275-287.
- Şencan M. Cerrahi İşlem Öncesi Koagülasyon Testleri Bozuk Olan Hastada Ne Yapmalıyım? IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Kurs Kitabı. 2004; Antalya.s 13-26.
- Armas-Loughran B, Kalra R, Carson JL. Evaluation and management of anemia and bleeding disorders in surgical patients. *Med Clin North Am* 2003; 87:229-242.
- Adams GL, Manson RJ, Turner I, Sindram D, Lawson JH. The balance of thrombosis and hemorrhage in surgery. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:13-24.
- Baker R. Pre-operative hemostatic assessment and management. *Transfus Apher Sci* 2002; 27: 45-53.
- Francis CW, Kaplan KL. Hematologic problems in the surgical patient: Bleeding and thrombosis. In *Hematology Basic Principles and Practice*. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Churchill Livingstone, 2000; 2381-2391.
- Sayinalp N. Hemostaz tarama testleri: Önce hangisini kullanmalıyım? III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Kurs Kitabı. 30 Ekim 2003, İstanbul. s 51-56.
- Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, et al: Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia* 1997; 3: 215-218.
- Rakocz M, Mazar A, Varon D, et al: Dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 280-282.
- Cobas M. Preoperative assessment of coagulation disorders. *Int Anesthesiol Clin* 2001; 39: 1-15.
- Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assess* 1997;1:i-iv, 1-62.
- Seligsohn U, Collier BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In, *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001; 1471-1478.
- Schnall SF, Duffy TP, Clyne LP: Acquired factor XI inhibitors in congenitally deficient patients. *Am J Hematol* 1987; 26: 323-328.
- Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia A and hemophilia B. In, *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001; 1639-1658.
- Midathada MV, Mehda P, Waaner M, Fink LM. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:124-137.
- Ginsburg D. Von Willebrand Disease. In, *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001; 1813-1828.
- Mannucci PM: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515-2521.
- Mosesson MW. Hereditary abnormalities of fibrinogen. In, *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001; 1659-1672.
- Schulman S. Oral anticoagulation. In, *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001; 1777-1792.
- Dilek İ. Antikoagulan tedavi ilkeleri. III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Kurs Kitabı. 30 Ekim 2003, İstanbul.s 67-75.
- Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis Research* 2003; 108: 3-13.

