



Fondaparinuxun majör ortopedik cerrahide uzun süreli kullanımı

Long-term use of fondaparinux in major orthopedic surgery

Faik Altıntaş,¹ Çağatay Uluçay,¹ Ender Uğutmen,² Melih Güven,² Koray Ünay²

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;

²Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Amaç: Majör ortopedik cerrahi sonrasında uzun süreli fondaparinux sodyum kullanımının majör kanmaya yol açıp açmadığı araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Majör ortopedik ameliyat planlanan 18 yaşından büyük 43 hasta (30 kadın, 13 erkek; ort. yaş 66 yıl; dağılım 34-94 yıl) çalışmaya alındı. Total kalça protezi, total diz protezi ve proksimal femur uç kırığı ameliyatları majör ortopedik ameliyatlar olarak belirlendi. Profilaksi için günde bir kez 2.5 mg fondaparinux sodyum, subkütan olarak uygulandı. Cerrahi kesi kapatıldıktan 6-8 saat sonra ilk doz profilaksi başlandı. Profilaksi süresince (31±3 gün) hastalarda semptomatik derin ven trombozu takibi yapıldı. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci haftada ve birinci ayda serum kreatinin, trombosit ve hemoglobin düzeyleri ölçüldü. Yara iyileşme süreleri ve iyileşme komplikasyonları ve profilaksi süresince görülen majör-minör kanamalar kaydedildi.

Bulgular: Takipler süresince hiçbir hastada semptomatik derin ven trombozu veya semptomatik pulmoner emboli saptanmadı. Hastaların ikisinde (%4.6) yara iyileşmesi gecikmesi, dördünde (%9.3) minör ekimoz gelişti. Hiçbir hastada majör kanama görülmedi.

Sonuç: Fondaparinuxun uzun süreli kullanımına bağlı olarak majör kanama komplikasyonu gözlenmedi. Ancak fondaparinux preparatının uzun süreli kullanımında etkilerini ortaya koymak için daha geniş ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Artroplasti; artroplasti/replasman/diz; artroplasti/replasman/kalça; fondaparinux; kalça kırığı; ortopedik cerrahi; ortopedik; venöz tromboz.

Objectives: This study aims to investigate whether the usage of fondaparinux sodium may result in major hemorrhages following major orthopedic surgery.

Patients and methods: Forty-three patients (30 females and 13 males; mean age 66 years; range 34 to 94 years) at the age of >18 years who were scheduled for major orthopedic surgery were included. Total hip arthroplasty, total knee arthroplasty and proximal femur fracture surgeries were defined as the major orthopedic surgeries. Prophylaxis was administered with 2.5 mg fondaparinux sodium once daily subcutaneously. Prophylaxis was initiated at 6-8 hours after the closure of incision. During the prophylaxis period (31±3 days), the patients were monitored for symptomatic deep venous thrombosis. Serum creatinine, platelet and hemoglobin levels were measured at the baseline and in the first week and at one month postoperatively. Wound healing time, healing complications, and major/minor hemorrhages seen during the prophylaxis period were recorded.

Results: During the follow-up, none of the patients had symptomatic deep vein thrombosis or symptomatic pulmonary embolism. Two patients (4.6%) had delayed wound healing, while four (9.3%) had minor ecchymosis. No major hemorrhages were observed in any patients.

Conclusion: With the long-term use of fondaparinux, we did not observe any major hemorrhagic complications. However, further large-scale studies including control groups are required to establish the effects of long-term use of fondaparinux.

Key words: Arthroplasty; arthroplasty/replacement/hip; arthroplasty/replacement/knee; fondaparinux; hip fractures; orthopedic surgery; orthopedics; venous thrombosis.

Majör ortopedik cerrahi sonucu gelişen, ölümcül de olabilen tromboembolik olaylardan korunmak için çeşitli profilaksi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar, farmakolojik profilaksiste düşük molekül ağırlıklı

heparin (DMAH),^[1] standart heparin, varfarin, aspirin,^[2-3] dekstran,^[4] pentasakkaritler,^[5] mekanik profilaksiste, kompresyon çorapları, aralıklı havalı kompresyon cihazları ve mekanik ayak pompaları,^[1,2] anestezi

tekniklerinde ise epidural anestezidir. Genel olarak bu yöntemler kombine olarak kullanılmaktadır.

Farmakolojik profilaksi preparatlarından biri de total kimyasal sentezleme yöntemi ile elde edilen sülfatlanmış pentasakkarit olan 'fondaparinux'dur. Fondaparinux selektif faktör Xa inhibitörü olarak protrombinin trombine dönüşümünü engeller.^[5,6]

Farmakolojik profilaksidede kullanılan preparatlara bağlı kanama en sık karşılaşılan komplikasyondur. Bu yapılan ön çalışmada amaç, majör ortopedik cerrahi sonrasında uzun süreli fondaparinux kullanımının majör kanamaya yol açıp açmadığıdır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Araştırma kontrol grubu olmayan, ancak kesitsel bilgi verecek şekilde prospektif olarak düzenlendi. Kliniğimizde majör ortopedik ameliyatı planlanan 18 yaşından büyük hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. Majör ortopedik ameliyatlar; total kalça protezi, total diz protezi ve femur proksimal uç kırığı ameliyatları [parsiyel endoprotez ve osteosentez (Proksimal femoral çivi, kayıcı plak vida)] olarak belirlendi. Yerel etik kurulu kararı alınarak (20.11.2009-11) çalışmaya başlandı. Katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Aktif kanama bozukluğu, kanama öyküsü veya riski olanlar (doğuştan veya kazanılmış kanama bozukluğu hastalıkları; ülseratif veya anjiyodisplazik gastrointestinal sistem hastalığı; hemorajik inme; altı aydan daha kısa bir süre önce beyin, omurga ve göz ameliyatı geçirmiş olanlar), hamile veya laktasyon döneminde olanlar, trombosit sayımının 100.000/mm³'ün altında olanlar, bakteriyel endokarditi olanlar, altı hafta içinde diğer bir elektif ameliyat planlanan hastalar, uzun süre antikoagülan tedavisi uygulanan ve uygulanmak zorunda olan hastalar, ameliyattan önceki üç gün içinde fibrinolitik veya GPIIb/IIIa reseptör antagonisti kullananlar, ameliyattan önceki 12 saat içinde DMAH, fraksiyone olmayan heparin, oral antikoagülan, aspirin, ticlopidine, clopidogrel veya antiplatelet ajan kullanan hastalar, nöroaksiyel anestezisi sırasında kanama komplikasyonu olanlar, serum kreatinin düzeyi 2.2 mg/dl'den yüksek olanlar ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. hafta ve ameliyat sonrası 1. ayda kreatinin değerlerine bakılıp, trombosit ve hemoglobin sayımı yapıldı. Olgulara ortalama 31±3 gün boyunca fondaparinux ile profilaksi yapıldı. Majör kanaması, ilaç alerjisi ve kreatinin değeri yükselmesi çalışmanın durdurulma kriteri olarak belirlendi.

Hastaların tümü tolere edebildikleri en kısa süre içinde mobilize edildi. Profilaksi süresince hastanede

yatış sırasında her gün, taburcu edildikten sonra her hafta semptomatik derin ven trombozu (DVT) takibi yapıldı. Ameliyat yerinde tekrar cerrahi girişimi gerektirecek kanamalar, intraserebral, gastrointestinal ve intraoküler kanamalar gibi uzak organ kanamaları veya ameliyat sonrası hemogloblin düzeyini minimum 2 mg/dl veya daha fazla düşüren kanamalar majör kanama; enjeksiyon yeri ve cerrahi saha etrafında gelişen ekimozlar minör kanama olarak değerlendirildi.

Fondaparinux uygulaması: Profilaksi için günde bir kez 2.5 mg fondaparinux sodyum subkütan enjeksiyonla uygulandı. Hastalara cerrahi kesiyi kapattıktan 6-8 saat sonra ilk doz yapıldı. İlaç, günde bir kez olmak üzere ortalama 31±3 gün uygulandı. Otuz altı hastaya ameliyat sonrasında ağrı için üç ampul diklofenak sodyum 75 mg, 12 saat ara ile intramusküler olarak; yedi hastaya dipyrone tablet 500 mg sekiz saat ara ile oral olarak uygulandı. Tüm hastalara gastrointestinal sistemde gelişebilecek kanama profilaksisi için 5 gün ranitidin 50 mg ampul intravenöz olarak 12 saat ara ile uygulandı.

Ameliyat öncesi ve sonrası kreatinin, hemogloblin ve trombosit değerleri eşleştirilmiş t test Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA) 17.0 versiyon yazılım programı kullanılarak değerlendirildi. P<0.05 değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalara uygulanan ameliyat çeşitleri ve sayısı, yaş ortalaması, cinsiyet oranı, vücut kütle endeksi ortalaması, profilaksi süresi ortalaması Tablo I'de verilmiştir. Trombosit düzeyleri ameliyat öncesi ortalama 230.000/mm³±79.610, ameliyat sonrası 1. haftada ortalama 380500/mm³±115.726 ve ameliyat sonrası 1. ayda ortalama 264.000/mm³±87698 olarak tespit edildi. Ameliyattan önce ve ameliyattan sonra 1. haftada yapılan trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim vardı (p<0.0001). Ancak 1. ayda yapılan ölçümde trombosit düzeyleri ameliyat öncesi değerlere düştü (p<0.069). Hemogloblin düzeyleri ameliyat öncesi ortalama 12.2 mg/dl, ameliyat sonrası 1. haftada ortalama 9.8 mg/dl ve ameliyat sonrası 1. ayda ortalama 11.1 mg/dl olarak tespit edildi. Ameliyattan önce, ameliyattan sonra 1. haftada ve 1. ayda yapılan hemogloblin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edildi (sırasıyla p<0.0001 ve p<0.0001). Tüm bu sonuçlar Tablo II'de verilmiştir.

Takip süresince hiçbir olguda klinik DVT için ileri inceleme gerektirecek bir bulguya rastlanmadı. Olguların ikisinde (%4.6) yara iyileşmesi gecikmesi, dördünde (%93) minör ekimoz gelişti. Yara yeri iyileşmesinde gecikme olan iki hastanın yaraları normal

TABLO I

Majör ortopedik ameliyat türlerine göre hasta sayısı, yaş ortalaması, cinsiyet oranı, vücut kütle endeksi ve profilaksi süresi ortalaması

	Total kalça protezi	Total diz protezi	Proksimal femur kırığı	Toplam
Hasta sayısı (n)	20	8	15	43
Yaş ortalaması (yıl)	60.95 (34-77)	67.25 (60-73)	72.2 (47-94)	66.04 (34-94)
Cinsiyet oranı (n)				
Kadın	3	7	1.14	2.3
Erkek	1	1	1	1
Vücut kitle endeksi ortalaması	28.95 (19-37)	32.97 (23-39)	26.06 (17-33)	28.69 (17-39)
Profilaksi süresi ortalaması (gün)	30.5 (28-34)	30.87 (28-34)	29.73 (28-35)	30.3 (28-35)

sürelerinden 5 ve 10 gün sonra kapandı. Olguların hiçbirinde majör kanama ve semptomatik pulmoner emboli (PE) gelişmedi.

TARTIŞMA

Derin ven trombozu profilaksisinde fondaparinuks kullanımı, etkinliği ve komplikasyonları literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir.^[5-7] Bizim bulgularımız uzun süreli kullanımda fondaparinuksun majör kanamaya yol açmadığı yönündedir.

Kan değerlerine bakıldığında ise ameliyat sonrası 1. haftada belirgin trombositoz tespit edildi. Ancak bu sonucun fondaparinuksa bağlı olup olmadığı net olarak değerlendirilemedi.

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri de çalışmaya alınan hasta sayısının azlığıdır. Ancak çalışmaya alınan hastaların sayısı ve uygulanan ameliyatların çeşitliliği göz önüne alındığında fondaparinuksu tanıma ve uygulama açısından çalışmamızı bir pilot çalışma olarak değerlendirmek gerekir. Çalışma planında hastaların rastgele örnekleme yöntemine göre seçilmemesi ve kontrol grubunun olmaması çalışmanın diğer eksikliği olarak değerlendirilebilir. Ancak çalışma planı ve toplanacak veriler çalışma öncesinde planlanarak, hastaların düzenli takipleri yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 66 olup, bu yaş grubu DVT gelişimi açısından riski yüksek bir gruptur. Ancak majör ortopedik ameliyat geçiren hastaların birçoğunun bu yaş grubunda olması, çalışma

grubunun genel hasta dağılımına uyması açısından önemlidir.^[8,9]

Şişmanlık DVT riskini artıran önemli faktörlerden biridir ve özellikle kalça artroplastisinde semptomatik DVT nedeniyle hastaneye tekrar yatışın en önemli nedenidir.^[5,10] Ayrıca fondaparinuks 50 kg'dan daha hafif olan hastalarda majör kanama olasılığını artırdığı için önerilmemektedir.^[11] Çalışma grubumuzda hastaların vücut kütle endeksi ortalaması 28 (Şişman =25-29.9) idi ve 50 kg'nın altındaki hastalarda preparat kullanılmadı.

Derin ven trombozu profilaksisinde en tartışmalı konulardan biri profilaksi süresidir. Profilakside DMAH'lerin kullanımı üç gün-üç ay arasında değişmektedir. Literatürde 7-10 gün arası kısa, 10 gün-3 ay arası uzun profilaksi olarak tanımlanmaktadır. 'American Academy of Chest Physicians' (AACCP) rehberine göre total kalça protezi ve kalça kırığı ameliyatlarından sonra mutlaka kısa dönem profilaksi, gerekli olgularda ise 4±1 hafta olmak üzere uzun dönem profilaksi, total diz protezi ameliyatlarından sonra ise kısa dönem profilaksi önerilmektedir.^[12] Biz çalışmamızda 31±3 gün olmak üzere literatürün önerdiği uzun dönem profilaksiyi uyguladık.

Fondaparinuks kullanacak hastanın trombosit sayısının 100.000/mm³'den düşük olmaması önerilmektedir. Çalışma grubumuzda hastaların trombosit sayımlarının ortalaması ameliyat öncesi 244.000/mm³ (dağılım; 110-471) iken; ameliyat

TABLO II

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. hafta ve ameliyat sonrası 1. ayda ölçülen serum kreatinin, trombosit ve hemoglobin değerleri ortalaması

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası 1. hafta	Ameliyat sonrası 1. ay
Serum kreatinin değeri ortalaması (mg/dl)	0.8 (0.6-1.5)	0.92 (0.8-1.2)	0.95 (0.8-1.5)
Trombosit sayımı ortalaması (x 109/L)	244 (110-471)	377 (200-688)	260 (106-468)
Hemoglobin sayımı ortalaması (gr/dl)	12.2 (8.1-16.6)	9.7 (7.4-14.4)	11.1 (8-15.2)

sonrası 1. haftada $377.000/\text{mm}^3$ (dağılım; 200-688) ($p>0.01$); ameliyat sonrası 1. ayda $260.000/\text{mm}^3$ (dağılım; 106-468) idi ($p>0.05$). Çalışmamızda hiçbir hastada trombosit sayımı $100.000/\text{mm}^3$ altına düşmedi. Fondaparinuksun en önemli avantajlarından biride heparine bağlı gelişen trombositopeniye neden olmamasıdır.^[5,13] Bizim çalışmamızda dikkat çekici olan konu ameliyat sonrası 1. haftada meydana gelen trombositoz idi. İlacın yan etkileri arasında bulunmayan "Geçici trombositoz" için etyolojik bir faktör bulunamadı ve ameliyat sonrası verilen kan ürünlerine ve vücudun travma sonrası verdiği yanıtı bağlı oluşabileceği düşünüldü.

Derin ven trombozu profilaksisi uygulanmamış majör ortopedik ameliyat geçiren hastalarda DVT'yle %40-84 oranında karşılaşılmaktadır.^[12] Derin ven trombozu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik olguların da ölümcül PE'ye neden olabileceği unutulmamalıdır. Majör ortopedik cerrahi sonrasında fondaparinuks kullananlarda %0.3, enoksiparin kullananlarda %0.2 oranında semptomatik DVT bildirilmiştir.^[14,15] Çalışmamızda 43 hastanın hiçbirinde semptomatik DVT görülmedi. Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlılığı düşünüldüğünde bu sonuç ancak fikir verebilecek düzeyde olarak değerlendirilebilir.

Literatürde DMAH'lerin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemeleri ile ilgili sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Literatürde Farmakoloji alanında yayınlanan *in vitro* çalışmalarda fondaparinuks yara iyileşmesinde etkisi olan trombinin inhibisyonunu çok az düzeyde etkilemektedir.^[16,17] Bu sonuç, teorik olarak yara iyileşmesinde gecikme olmamasını gerektirir. Ancak çalışmamızda iki hastada (%4.6) yara iyileşmesi gecikti. Bu iki olguda da ilaç kesilmedi, yaralar normale göre 5 ve 10 gün gecikmeli olarak herhangi bir girişime gerek kalmadan iyileşti.

Fondaparinuks kullanımında dikkat edilmesi gerekenlerden biri de böbrek fonksiyonlarıdır. Fondaparinuks kullanılması planlanan hastalarda kreatin klirensinin 30 ml/dk'nın altında veya serum kreatinin değerlerinin 2.2 mg/dl'nin üstünde olması gerekir. Çalışmaya alınan hastaların takiplerinde serum kreatinin değerleri 2.2 mg/dl'den düşük bulundu ve fondaparinuksun uzun süreli kullanımının böbrek fonksiyonlarını etkilemediği düşünüldü.

Derin ven trombozu ve PE profilaksisi için literatüre bakıldığında, fondaparinuksun kalça kırığı cerrahisinde %56.4; kalça protez cerrahisinde %55.9; majör diz cerrahisinde %55.2 daha etkili olduğu gözlenmiştir.^[18,19] Majör kanama oranları ise %1.7-1.8 bildirilmiştir.^[18,19] Yaptığımız çalışmada ise uzun süreli fondaparinuks kullanımında majör kanama gözlenmedi.

Sonuç olarak, hastalarımızda fondaparinuksun uzun süreli kullanımına bağlı olarak semptomatik DVT, PE ve majör kanama komplikasyonu gözlenmedi. Ancak hasta sayısı göz önüne alındığında bu çalışma bize ancak ön fikir verebilir. Fondaparinuksun uzun süreli kullanımdaki etkilerini daha net ortaya koymak için daha hasta katılımlı, randomize ve kontrol grubu olan çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Brenkel IJ. DVT prophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty. *Curr Orthop* 2001;15:356-63.
2. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:293-300.
3. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 2000;82:929-38.
4. Ercan Ş, Altıntaş F. Tromboembolizin dekstran 70 ile profilaksisi. *Göztepe Tıp Dergisi* 1987;2:31-5.
5. Turpie AG, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR. Fondaparinux. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:371-5.
6. Bauer KA, Hawkins DW, Peters PC, Petitou M, Herbert JM, van Boeckel CA, et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents-the selective factor Xa inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:37-52.
7. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA; Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25.
8. Kurt N, Tolunay M, Aslan BY. Total kalça protezi operasyonlarında postoperatif venöz yetmezlik derin ven trombozu genel ve epidural anestezinin etkileri. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2002;13:215-20.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
10. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343:1758-64.
11. Hirsh J. Fondaparinux. Hamilton: BC Decker Inc; 2007.
12. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:1325-1755.
13. Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(9 Suppl 1):I19-26.

14. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004;126:501-8.
15. Gruber L, Beyar R. Optimized combination of antiplatelet treatment and anticoagulation for percutaneous coronary intervention: the final word is not out yet! *J Invasive Cardiol* 2002;14:251-3.
16. Miller L, Gupta A, Bertolet BD. Use of clopidogrel loading, enoxaparin, and double-bolus eptifibatide in the setting of early percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol* 2002;14:247-50.
17. Bonneux IM, Bellemans J, Fabry G. Evaluation of wound healing after total knee arthroplasty in a randomized prospective trial comparing fondaparinux with enoxaparin. *Knee* 2006;13:118-21.
18. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
19. Turpie AG. Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58 Suppl 2:S18-23.