

Rejyonal Anestezi ve Antikoagülanlar: Ne Kadar Güvenli?

REGIONAL ANESTHESIA AND ANTICOAGULANTS: HOW MUCH IS SAFE?

Dr. Zekiye BİGAT,^a Dr. Bilge KARSLI^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Rejyonal anestezi sonrasındaki majör komplikasyonlar nadirdir, fakat hastaya ve anesteziye zarar verir. Bunların önlenmesi ve idaresi, preoperatif vizitte hastaların medikal öykülerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ile olabilmektedir. Spinal ve epidural anestezi sonrası nörolojik komplikasyon riski yüksek hastalarda periferik sinir blokları gibi alternatif anestezi teknikleri düşünülmelidir. Spinal ya da epidural iğne-kateter yerleştirilmesi sırasında hastanın koagülasyon durumu optimize edilmeli ve epidural kateterizasyon sırasında antikoagülasyonun derecesi dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir.

Perioperatif ve postoperatif dönemde hastalar, şiddetli sırt ağrısı ve ilerleyen güçsüzlük gibi, erken spinal kord bası bulguları yönünden izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: İlaçlar, antikoagülanlar, anestezi, rejyonal, spinal, epidural

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:84-88

Abstract

Major complications after regional anesthetic techniques are rare but can be devastating to the patient and anesthesiologist. Prevention and management begin during the preoperative visit with careful evaluation of the patient's medical history. Alternative anesthetic techniques, such as peripheral nerve blocks should be considered for patients at increased risk for neurological complications following spinal and epidural anesthesia. The patient's coagulation status should be optimized at the time of spinal or epidural needle-catheter placement and the level of anticoagulation must be carefully monitored during the period of epidural catheterization.

Patients should be closely monitored in the perioperative and postoperative period for early signs of cord compression, such as severe back pain and progression of weakness.

Key Words: Drugs, anticoagulants, anesthesia, regional, spinal, epidural

Son yıllarda, cerrahi girişimlere bağlı tromboembolik komplikasyon riskini azaltmak için antikoagülanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Anestezi uygulamasında, genellikle iki durumda antikoagülan tedavi gören hasta ile karşılaşmaktadır.^{1,2}

1. Kronik antikoagülasyon gerektiren medikal bir problemi olan hastalar,

2. Perioperatif tromboembolizm profilaksisi gereken hastalar (özellikle genel cerrahi, ortopedi ve ürolojik girişim geçirecek olan hastalar).

Antikoagülan tedavi alan hastalarda rejyonal anestezi uygulaması sırasında spinal hematoma oluşma riski vardır. Bu komplikasyon sık olmakla birlikte tehlikeli bir komplikasyondur. Epidural anestezi sonrası spinal hematoma sıklığının, spinal anesteziye göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Epidural anestezi sonrası spinal hematoma gelişme olasılığının 1/150000 – 1/190000 arasında olduğu da bildirilmiştir.^{3,4} ASA Refresher Courses of Anesthesiology'nin 2003 raporunda ise, kanama bozukluğu ya da risk faktörü olmayan kişilerde, bir defada ve travmatik olmayan spinal ve epidural girişimlerde bile spontan hematoma gelişebileceği ve bu oranın epidural anestezi sonrası 1:150000, spinal anestezi sonrası ise 1:220000 olduğu bildirilmiştir.⁵

Spinal ve epidural anestezi sonrası spinal hematoma gelişme riskini en aza indirmek için,

Geliş Tarihi/Received: 13.05.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Bilge KARSLI
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANTALYA
bilgekarlsi@akdeniz.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

antikoagülan ve antitrombosit ilaçların etki mekanizmaları ve etki süreleri ile pıhtılaşma mekanizmalarına etki eden diğer ilaçların da etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Antikoagülan İlaçlar

1. Standart heparin (anfraksiyone-UFH)
2. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
3. Oral antikoagülanlar (Warfarin)
4. Antitrombosit ilaçlar (Aspirin, NSAİİ)
5. Trombolitikler
6. Diğer

Standart Heparin

Heparin, doğal bir antikoagülandır. Çeşitli uzunlukta mukopolisakkarid zincirlerin heterojen karışımıdır. Molekül ağırlığı, 2000-40000 (15000-20000) dalton arasındadır.

Heparin, güçlü antikoagülan etkisini, antitrombin III'ün aktivitesini potansiyalize ederek gösterir. Antitrombin III (AT III), başta aktive faktör X (FXa) olmak üzere faktör XII, XI, IX'un aktive hallerini yani FXIIa, FXIa ve FIXa ile trombini (FIIa) inhibe eden bir pıhtılaşma inhibitörüdür.⁶

Heparin zincirlerinin ancak 1/3'ü AT III'ü bağlayıcı bölge taşır. Zincirin büyük bir bölümü, heparine bağlı trombositopeni olarak bilinen yan etkiden sorumlu tutulmaktadır.

Yeterli antikoagülasyon için aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) bazal değerinin 1.5-2.5 katı olmalıdır.^{6,7}

Heparinin antikoagülan etkisi protamin sülfat ile ortadan kaldırılabılır.

Heparin oral yolla kullanılmaz, intravenöz (iv) ya da subkutan (sc) olarak uygulanır. Gastrointestinal sistemden emilimi iyi olmadığı için, oral kullanılması önerilmez. Hematom riski nedeniyle im. olarak kullanılmaz.⁶

İntravenöz heparin enjeksiyonundan 5 dakika sonra pıhtılaşma zamanı 2-4 kat uzar. Dolaşımdaki heparinin yarı ömrü 1.5-2 saattir, etkisi bu süre de ortadan kalkar. Etkisi aPTT ve ACT ile izlenebilir.

Düşük doz (5000 U) subkutan heparin uygulamasından sonra antikoagülan etki 40-50 dakika içinde en üst seviyeye ulaşır ve 4-6 saat içinde ortadan kalkar. aPTT değeri normal sınırlarda kalır.

İntravenöz standart heparin uygulanan hastalarda, heparinin etkisi ACT ya da aPTT ile izlenmeli ve rejyonel girişimden 60 dakika sonra iv. heparin yapılmalıdır. Bölgesel anestezi için kateter uygulandıysa, kateter son heparin dozundan 2-4 saat sonra, heparinin etkinliği ortadan kalktıktan sonra çıkarılmalıdır.^{4,8}

Subkutan heparin yapıldıktan sonra 4 saat süreyle, rejyonel girişim, kateter yerleştirilmesi ya da çıkarılması yapılmamalıdır. Özellikle spinal ve epidural kateter çekildikten sonra 12 saat süreyle alt ekstremitenin duyu ve motor fonksiyonları yakından takip edilmelidir.⁴

Sistemik heparin kullanımı sırasında santral bloklarla ilgili en geniş çalışma Rao ve ark.na aittir.⁹ Bu çalışmada, 3164 sürekli epidural anestezi ve 847 sürekli spinal anestezi yapılmıştır. Hastalarda kateter yerleştirildikten 1 saat sonra heparin verilmiş ve 24 saat süreyle ACT 2 kat uzayacak şekilde heparinizasyona devam edilmiştir. Son heparin dozundan 1 saat önce de kateterler çıkarılmıştır. Sürekli spinal ve epidural anestezi uygulanan toplam 4011 hastada hematom gelişmediği bildirilmiştir. Subkutan heparin ile profilaksi yapılan ve santral blok uygulanan hastalardaki benzer çalışmalarda da, heparin kullanımında rejyonel anestezinin güvenle yapılabildiği bildirilmiştir.^{7,10,11} Peterson ve ark.,¹² kardiyak cerrahi sonrası postoperatif analjezi amacıyla epidural kateter takılan pediyatrik olgularda epidural hematoma rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), polisakkarid zincirler içeren heparin zincirinin kimyasal ve enzimatik işlemlerle farklı molekül ağırlıklarında fragmanlara ayrılmasıyla elde edilir. Ortalama molekül ağırlığı 4000-6500 daltondur. Etkisi faktör X üzerinedir. Heparinde olduğu gibi, AT III ve faktör Xa inhibisyonu yapar.

DMAH'lerin anti-Xa etkisi belirgindir, trombositler üzerine etkileri yoktur. Fakat, DMAH'nin üretimi sırasında heparin zinciri ile kontaminasyon olabileceği ve trombositler üzerinde olumsuz etkisinin gözlenebileceği de akılda bulundurulmalıdır.⁶

Etkisi aPTT ile değerlendirilemez. DMAH'nin etkisini en iyi gösteren anti-Xa düzeyidir, fakat kanama riskini belirlemede değeri yoktur. Bu nedenle rejyonel uygulamalar içinde yol gösterici değildir. DMAH'nin standart heparine göre en önemli üstünlükleri, subkutan uygulamadan sonra daha yüksek biyoyararlanımı ve daha uzun yarılanma ömrü olmasıdır. Yarılanma ömrü 4-6 saattir, subkutan enjeksiyondan 3-4 saat sonra antikoagülan etki en yüksek düzeydedir. Anti-Xa düzeyi yaklaşık 12 saat süreyle başlangıç değerinin %50'inde seyreder.^{6,13,14}

Genellikle DMAH, profilaksi amacıyla kullanılmakta ve ilk doz operasyondan 12 saat önce verilmektedir. Preoperatif DMAH alan hastalarda koagülasyon bozukluğu olduğu kabul edilmelidir. Bu hastalarda, DMAH verilmesi ile santral blok girişimi arasında en az 8-12 saat olmalıdır. Tedavi amacıyla yüksek doz DMAH kullanılıyorsa rejyonel girişim 24 saat ertelenmelidir. DMAH dozunun postoperatif 24 saat sonra verilmesi önerilmektedir.^{15,16}

Hastaya epidural kateter takılmışsa, DMAH ile profilaksiye başlamadan önce kateterin çekilmesi ve kateter çekildikten 8 saat sonra DMAH verilmesi önerilmektedir. Tüm bu işlemlerden sonra da, hastanın nörolojik defisit yönünden 24 saat süreyle gözlem altında tutulması gerekmektedir. İğne ya da kateter uygulanması sırasında kan gelirse, girişim sonrası hematoma yönünden hastanın yakın takibi gereklidir.^{4,16,17}

Cerrahi profilaksi amacıyla DMAH kullanan hastalarda hematoma gelişme riski, epidural girişim sonrası 1:3100, spinal uygulama sonrası 1:41 000 olarak bildirilmiştir.^{8,17,18} Diğer bir çalışmada ise, DMAH kullanılan ve kateter ile sürekli epidural analjezi uygulananlarda spinal hematoma görülme olasılığı 33/100000, spinal anestezi yapılanlarda ise 1/100000 olarak bildirilmiştir.⁷

Oral Antikoagülanlar (Warfarin)

Kronik antikoagülasyon amacıyla en sık oral antikoagülan ilaçlar, bunlar içinde de warfarin kullanılmaktadır. Warfarin, koagülasyon mekanizmasının hem ekstrinsek hem de intrinsek yolunu etkilemektedir. K vitamini bağımlı faktörleri (Faktör II, VII, IX ve X) ve antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S'i inhibe eder.

Warfarinin yarı ömrü 35 (31-58) saattir. Warfarinin pıhtılaşma üzerine maksimum etkisi, kullanılmaya başlandıktan 36-72 (48-120) saat sonra ortaya çıkar. Bu nedenle tedavinin başlangıcında 5-7 gün süreyle heparin ile birlikte kullanılır, daha sonra warfarin ile tedaviye devam edilir.

Warfarinin antikoagülan etkisi, protrombin zamanı (PTZ) ve INR (International Normalized Ratio) ile kontrol edilir. Warfarinin etkisi, taze donmuş plazma ve K vitamini ile geri döndürülür.^{1,6,19,20}

Warfarin tedavisindeki hastalarda rejyonel girişim yapılmamalıdır. Warfarin alan hastalarda rejyonel bir girişim ile operasyon zorunlu ise, 48 saat öncesinden ilaç kesilmelidir. Blok öncesinde PTZ ve INR kontrol edilmelidir. INR 1.4'ün altına düşüğünde blok yapılmalıdır.^{1,4}

INR, sadece F VII düzeyini yansıtır, warfarin tarafından bloke edilmiş olan diğer faktörlerin durumu hakkında bilgi vermez. F VII'nin yarılanma ömrü ise 6-8 saattir. F II ve X'un yarılanma ömrü 4-6 gündür. Bu nedenle, INR normal sınırlarda olsa bile, F II ve X yeterli pıhtılaşma sağlayacak düzeyde değildir.^{6,20}

Girişim sonrasında, 24 saat süreyle hematoma gelişmesi riski yönünden hastalar izlenmelidir.⁴

Kronik antikoagülasyon nedeniyle warfarin kullanan hastalarda santral blokların güvenle uygulanabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Wu ve ark., warfarin verilen ve sürekli epidural anestezi uygulanan 412 ortopedi hastasında herhangi bir komplikasyon gelişmediğini bildirmişlerdir.²¹

Antitrombosit İlaçlar (Aspirin, NSAİİ)

Aspirin, trombosit agregasyonunu engeller. Aspirinin bu etkisi siklooksijenaz enzimini inaktive etmesi sonucudur. Aspirin, kanama zama-

nını uzatır. Tek doz 300 mg aspirinin trombositler üzerindeki etkisi 5-7 gün sürer. İlacın alınmasından 5-6 gün sonra, dolaşımdaki trombositlerin %50'sinin fonksiyonları normale döner.^{4,22}

NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz aktivitesini revezibl olarak inhibe ederler. Enzim aktivitesinin standart dozlardaki NSAİ ilaçlar ile %50-85 inhibe olduğu bilinmektedir. Son NSAİ ilaç dozundan sonraki 72 saat içinde trombosit fonksiyonları normale dönmektedir.^{4,22,23}

Antitrombosit ilaçların, rejyonel blok uygulamalarında bir risk ortaya çıkarmadığı gösterilmiştir. Ancak diğer antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında kanama riski artar.

Ortopedik cerrahi girişim uygulanacak 1013 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %26'sının preoperatif dönemde aspirin kullandığı belirlenmiş. Hastaların 805 tanesine epidural ya da spinal anestezi uygulanmış ve hiçbir olguda spinal hematoma gözlenmediği bildirilmiştir.²⁴ Benzer bir çalışmada da, preoperatif aspirin kullanan hastalarda santral bloklar sonrasında hematoma ait bulguların ortaya çıkmadığı bildirilmiştir.²⁵ Aspirin ve NSAİ ilaçları birlikte kullanan hastalarda, spinal ya da epidural anestezi yapılmış ve kateter yerleştirilmiş olan hastalarda da hematoma gelişmediğini bildiren çalışmalar vardır.^{22,23,26,27}

Gilbert ve ark., preoperatif dönemde NSAİ ilaç kullanan ve artroskopi girişimi için kolay ve non-travmatik bir şekilde epidural kateter takılan hastada hematoma geliştiğini bildirmişlerdir. Hastada cerrahi işlem sonrasında vasküler penetrasyon düşünülerek kateter çıkarılmış ve 30 mg iv. ketorolak ile postoperatif analjezi sağlanmıştır. Postoperatif ilk saatlerde giderek artan sırt ağrısı ve motor güçsüzlük gözlenen hastada çekilen MR'da spinal hematoma tespit edilmiş ve cerrahi olarak boşaltılmıştır.²⁸

Litz ve ark.nın bildirdikleri olguda, diz ağrıları nedeniyle ibuprofen kullanan hastaya anestezi ve postoperatif analjezi amacıyla epidural kateter takılmış ve bu hastada spinal kanalda hematoma geliştiği gözlenmiştir. Fakat bu hastada, postoperatif DVT profilaksisi nedeniyle DMAH kullanımı da tespit edilmiştir.²⁹

Trombolitikler ve Fibrinolitikler

Fibrin pıhtılarını eriterek etki gösterirler. Pıhtının erimesi fibrin yıkım ürünlerinin artmasına yol açar, bunlar da trombosit agregasyonunu inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Fibrinolitik ajan verilen hastalara genellikle heparin de verilir. Trombolitik ve fibrinolitik ilaçlarla birlikte heparin verilen hastalarda spinal ya da epidural anestezi sırasında kanama riski çok yüksektir. Bu nedenle trombolitik ve fibrinolitik tedavi alan hastalarda santral bloklar mutlak kontrendikedir.^{4,30}

Diğer İlaçlar

Tiklopidin, adenzin difosfatı inhibe ederek trombosit agregasyonunu bozar. İlaç kesildikten 7 gün sonra trombosit agregasyonu normale döner.

İloprost, pulmoner hipertansiyon, burger gibi vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır. Vazodilatasyon yapıcı etkisinin yanında, trombosit agregasyonunu da inhibe eder. İlaç infüzyonunun kesilmesinden 1 saat sonra trombosit fonksiyonları normale döner.

Sonuç olarak, antikoagülan tedavi uygulanan hastalara rejyonel girişim yapmadan önce, kullandığı ilaçlara ve hastalıklara göre iyi bir öykü alınması, kullandığı ilaca göre koagülasyon durumunun değerlendirilmesi komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Enneking FK, Benzon H. Anticoagulants and regional anesthesia: A perspective. Reg Anesth Pain Med 1998;23: 140-5.
2. Bergqvist D, Wu CL, Neal JM. Anticoagulation and neuroaxial regional anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2003;28:163-5.
3. Wulf H. Epidural anesthesia and spinal hematoma. Can J Anaesth 1996;43:1260-72.
4. Horlocker TT. Complications of spinal and epidural anesthesia. Anesth Clin North Am 2000;18:1-18.
5. Gilbert HC. Complication ad controversies in regional anesthesia. Hemorrhagic complications of regional anesthesia. ASA Refresher Courses in Anesthesiology 2003;31:45-64.
6. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limrid LE, Molinoff PB, Rudden RW, eds. Goodman ad Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 1996. p.1341-60.

7. Liu SS, Mulroy MF. Neuroaxial anesthesia and analgesia in the presence of standart heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:157-63.
8. Heit JA. Thromboembolic disease and anticoagulation in elderly: Prevention of venous thromboembolism. *Clin Geriatric Med* 2001;17:71-92.
9. Rao TLK, El-Etr AA. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: An evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology* 1981;55:618-21.
10. Sandhu H, Morley-Forster P, Spadafora S. Epidural hematoma following epidural analgesia in a patient receiving unfractionated heparin for thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:72-5.
11. Wille-Jorgensen N, Rasmussen LS. Lumbar regional anaesthesia and prophylactic anticoagulant therapy. Is the combination safe? *Anaesthesia* 1991;46:623-27.
12. Paterson KL, DeCampli WM, Pike NA, Robbins RC, Reitz BA. A report of two hundred twenty cases of regional anesthesia in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2000;90:1014-9.
13. Heit JA. Low-molecular-weight heparin: Biochemistry, pharmacology and concurrent drug precautions. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:135-9.
14. Klein SM, Slaughter TF, Vail PT, Ginsberg B, El-Moalem HE, Alexander R, D'Ercole F, Greengrass RA, Perumal TT, Welsby I, Gan TJ. Thromboelastography as a perioperative measure of anticoagulation resulting from low molecular weight heparin: a comparison with anti-Xa concentrations. *Anesth Analg* 2000;91:1091-5.
15. Kleinschmidt K, Charles R. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Emer Med Clin North Am* 2001;19:1025-49.
16. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anesthesia: Is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:605-10.
17. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuroaxial block and low-molecular-weight heparin: Balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:164-77.
18. Waltier DC. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:888-906.
19. Crowther MA, Wilson S. Vitamin K for the treatment of asymptomatic coagulopathy associated with oral anticoagulant therapy. *J Thromb and Thromb* 2003;16:69-72.
20. De Wet CJ, Pearl RG. Perioperative use anticoagulants and thrombolytics. Postoperative thrombotic complications. *Anesthesiology* 1999;17:895-923.
21. Wu C, Perkins FM. Oral anticoagulant prophylaxis and epidural catheter removal. *Reg Anesth Pain Med* 1996;21:503-4.
22. Urmey WF, Rowlingson J. Antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:146-51.
23. Benzon HT, Wong HY, Siddiqui OS. Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs. *Anesthesiology* 1999;91:1558-9.
24. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? *Anesth Analg* 1990;70:631-5.
25. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia? *Anesth Analg* 1995;80:303-9.
26. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Muroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. The second ASRA consensus conference on neuroaxial anesthesia and anticoagulation. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-97.
27. Gogarten W, Buerkle H, Van Aken H. The use of concomitant antiplatelet drugs during neuraxial anesthesia is contraindicated in Germany. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:585-6.
28. Gilbert A, Owens BD, Mulroy MF. Epidural hematoma after outpatient epidural anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:77-8.
29. Litz RJ, Hübler M, Koch T, Albrecht M. Spinal-epidural hematoma following epidural anesthesia in the presence of antiplatelet and heparin therapy. *Anesthesiology* 2001;95:1031-33.
30. Baker WF. Thrombolytic therapy: Clinical applications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:283-311.