

# بررسی اثر هپارین در پیشگیری از ترومبوز وریدی عمقی در بیماران تحت عمل کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی

حمیدرضا همتی\* (M.D)، سهیل قناد (M.D)، مژگان افتخاریور (B.Sc)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)

## چکیده

سابقه و هدف: یکی از عوارض اعمال جراحی، ایجاد ترومبوز وریدی عمقی (D.V.T) است. به دلیل عوارض خطرناک D.V.T مثل آمبولی ریوی، پیشگیری از ایجاد آن اهمیت دارد. در اعمال جراحی، استاز وریدی ناشی از سکون بیمار می‌تواند باعث ایجاد D.V.T شود. پنوموپریتونئوم در جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی با این فرض که می‌تواند تشدید کننده استاز و ایجاد D.V.T باشد اهمیت دارد. پیشگیری دارویی از D.V.T توسط هپارین با دوز کم در این تحقیق تحت مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: بیماران تحت عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی در مدت یک‌سال اجرای طرح به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند: ۱- دریافت‌کنندگان هپارین ۲- بدون دریافت هپارین. در گروه اول هپارین ۵۰۰۰ واحد دو ساعت قبل از عمل جراحی و سپس هر ۱۲ ساعت تا موقع ترخیص بیماران داده شد. اسکن داپلکس در تمامی بیماران در سه مرحله انجام شد: ۱- قبل از عمل؛ ۲- اولین روز بعد از عمل؛ ۳- بعد از گذشت هفت روز از عمل. از روش‌های مشاهده و تهیه چک‌لیست برای گردآوری اطلاعات و برای آنالیز داده‌ها از Chi-square test استفاده شد. یافته‌ها: از ۱۰۳ بیمار، ۴۸ بیمار در گروه آزمون و ۵۵ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند. از نظر سن، جنس، قد، وزن، BMI، طول مدت عمل، طول مدت بستری، مصرف سیگار و مصرف OCP اختلاف آماری معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت و در اسکن داپلکس در دو گروه آزمون و شاهد هیچ مورد D.V.T گزارش نشد. در ضمن مصرف هپارین هیچ‌گونه عارضه‌ای به همراه نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به این که هیچ مورد D.V.T در بیماران هر دو گروه گزارش نشد، نه می‌توان اثر هپارین در پیشگیری از D.V.T را انکار نمود و نه می‌توان اثر تشدیدکنندگی پنوموپریتونئوم در ایجاد D.V.T را رد کرد. اثر پیشگیری‌کننده موارد کاهش استاز وریدی نسبت به اثر تشدیدکننده پنوموپریتونئوم نقش مؤثرتری دارد و نیز می‌توان بدون هیچ عارضه‌ای از هپارین استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: هپارین، ترومبوز وریدی عمقی، کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی، اسکن داپلکس

## مقدمه

Deep vein thrombosis (D.V.T) یا یکی از این موارد می‌باشد و اهمیت زیادی دارد. به دنبال ۲۰٪ اعمال جراحی عمومی و تا ۷۰٪ جراحی‌های مهم ارتوپدی که روی اندام تحتانی انجام می‌شوند، D.V.T ایجاد می‌شود [۱]. از عوارض بسیار خطرناک D.V.T، کنده شدن لخته و

یکی از مشکلاتی که اکثر جراحان و بیماران با آن روبرو هستند، تنظیم هموستاز حین و بعد از عمل جراحی می‌باشد. جلوگیری از ترومبوز وریدهای عمقی اندام تحتانی

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۶۰۰۵۵ - ۰۲۳۱، نامبر: ۰۲۳۱-۴۴۶۰۰۹۹، E-mail: dr.hemmati2006@yahoo.com

از MRA در تصویربرداری از وریدها علاوه بر شریان‌ها نیز استفاده می‌شود و در تشخیص D.V.T حساسیت و ویژگی بیش از ۹۵٪ دارد. تصویرها بستگی به سیگنال به دست آمده از خون جاری دارند. در ترومبوز حاد سیگنال‌ها هموزن هستند. MRA مزایای زیادی دارد اما روشی گران است و همه جا در دسترس نیست [۵]، لذا در مطالعه ما از اسکن داپلکس که دقت بالایی در تشخیص D.V.T دارد استفاده شده است و از نظر دسترسی و قیمت نسبت به MRA ارجحیت دارد.

پیش‌گیری دارویی از D.V.T معمولاً به وسیله هپارین با دوز کم (Low dose heparin یا LDH) انجام می‌شود. ابتدا یک دوز ۵۰۰۰ واحدی زیرجلدی دو ساعت قبل از جراحی تزریق می‌شود و سپس هر ۱۲ ساعت تا ۶ روز ادامه داده می‌شود. این روش اثر پیش‌گیرانه خوبی را در اکثر بیماران ایجاد می‌کند [۶، ۱].

با توجه به تمایل روز افزون جراحان و بیماران به انجام عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک و نیز (با توجه به این‌که استاز ناشی از وضعیت بیمار در طول مدت عمل جراحی و پنوموپریتونئوم در عمل جراحی لاپاروسکوپیک ممکن است شیوع D.V.T را در این بیماران افزایش دهند [۷] و عوارض جراحی را بالا ببرند برآن شدیم که به بررسی شیوع ترومبوز ورید عمقی از طریق انجام سونوگرافی داپلکس بپردازیم و در ضمن اثر پیش‌گیرانه هپارین را مورد ارزیابی قرار دهیم تا بتوانیم با جلوگیری از عوارض عمل جراحی به بیماران کمک نماییم.

## مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بر روی بیماران بستری شده برای انجام عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک در بیمارستان امداد انجام شد.

بیماران. در طول مدت یک‌سال اجرای تحقیق، ۱۲۰ بیمار در بیمارستان برای انجام کوله‌سیستکتومی

آمبولیزه شدن آن به ارگان‌های حیاتی شامل ریه، قلب و گاهی مغز و به دنبال آن مرگ است که البته این مشکل در بیماران بدون علامت که علی‌رغم وجود D.V.T به فعالیت‌های عادی خود ادامه داده و تحت درمان قرار نمی‌گیرند بیش‌تر و خطرناک‌تر است. در این حین، بیمارانی که تحت عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک قرار می‌گیرند، از این قاعده مستثنی نبوده بلکه از ریسک بالاتری برخوردار است؛ چون علاوه بر استاز وریدی ناشی از سکون بیمار روی تخت عمل و گاه طولانی‌تر بودن زمان عمل نسبت به جراحی باز، وارد نمودن گاز CO<sub>2</sub> به داخل شکم و افزایش فشار حفره شکم نیز مزید بر علت شده و با فشار بر روی ورید اجوف تحتانی سبب افزایش استاز وریدی اندام تحتانی خواهد شد [۲]، در نتیجه بر ریسک بروز D.V.T خواهد افزود. از آنجائی‌که به علت ماهیت جراحی لاپاروسکوپیک (جراحی با ته‌اجم اندک) مدت بستری این بیماران در بیمارستان پایین می‌باشد و به سرعت راه‌اندازی می‌شوند ریسک بالاتری برای آمبولیزه شدن لخته‌های احتمالی به‌خصوص در موارد تحت بالینی (بیماران D.V.T بدون علامت) را دارا بوده و ممکن است در صورت عدم تشخیص و درمان سبب مرگ بیمار گردد.

برخی روش‌های تشخیص D.V.T عبارتند از: ونوگرافی با ماده حاجب، سونوگرافی داپلر و استفاده از MRA. غیرتهاجمی‌ترین روش برای تأیید تشخیص D.V.T سونوگرافی داپلکس است. در این روش به‌وسیله سونوگرافی، تصویری از سیستم وریدی و سرعت جریان خون در آن به دست می‌آید. با این‌که میزان موفقیت این روش به مهارت فرد انجام دهنده بستگی دارد، اطلاعات حاضر نشان می‌دهد که سونوگرافی (اسکن) داپلکس می‌تواند لخته‌های واقع در بین زانو تا ستیغ ایلیاک را با میزان حساسیت و اختصاصی بودن ۹۰٪ تشخیص دهد [۳، ۱]. سونوگرافی داپلکس می‌تواند وریدهای ایلیاک، رانی مشترک و پوپلیتال را به راحتی قابل رؤیت سازد، هرچند گاهی مشاهده وریدهای ساق دشوار است. از معایب سونوگرافی این است که برای بررسی ورید رانی در داخل مجرای ادوکتور قابل اعتماد نیست [۴].

گروه آزمون ۴۶/۰۸ و گروه شاهد ۴۸/۲۵ سال بوده است که تفاوت معنی داری نداشت.

۱۶/۷٪ گروه آزمون و ۱۶/۴٪ گروه شاهد طول مدت عمل بیش تر از دو ساعت داشتند و دو گروه از نظر مدت عمل همگن بودند. ۱۸/۸٪ گروه آزمون و ۱۰/۹٪ گروه شاهد چاق بودند، از نظر BMI نیز دو گروه همگن بودند.

۱۰/۴٪ از گروه آزمون و ۱۲/۷٪ گروه شاهد مدت مصرف OCP ۳ سال یا بیش تر داشتند و دو گروه از نظر مدت مصرف OCP همگن بودند. ۷۵٪ از گروه آزمون و ۷۴/۵٪ گروه شاهد سیگاری نبودند، دو گروه از نظر مدت مصرف سیگار همگن بودند. ۱۴/۶٪ از گروه آزمون و ۲۱/۸٪ گروه شاهد بیش تر از یک روز بستری بودند که دو گروه از این نظر نیز همگن بودند.

**نتیجه اسکن.** هیچ کدام از بیماران مورد بررسی دو گروه، اسکن مثبت از نظر D.V.T نداشتند. در ضمن استفاده از هپارین پروفیلاکسی هیچ عارضه‌ای به همراه نداشت.

## بحث و نتیجه گیری

با توجه به نقش پنومپریوتون در ایجاد استاز وریدی و در نتیجه ایجاد D.V.T در بیمارانی که تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک قرار می گیرند و نیز نقش هپارین در پیش گیری از تشکیل و عوارض ناخواسته آن سعی شد تا طی مطالعه‌ای این مهم مورد بررسی قرار گیرد.

در این مطالعه (۱۰۳ بیمار) قبل و روز اول و روز هفتم بعد عمل جراحی با سونوگرافی داپلکس بررسی شدند، تا حتی D.V.T تحت بالینی نیز از نظر دور نماند. زیرا D.V.T تحت بالینی بدون علائم بالینی اولیه می تواند آمبولی فرستاده و جان بیمار را به مخاطره بیندازد. در این مطالعه بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده هپارین و بدون دریافت هپارین تقسیم شدند، که در نهایت هیچ کدام از بیماران دو گروه شواهد سونوگرافیک و بالینی D.V.T را نداشتند. نیز

لاپاروسکوپیک بستری شدند. در این بین به دلیل تبدیل به جراحی باز و یا عدم مراجعه بیمار برای پی گیری، ۱۷ بیمار از مطالعه حذف شدند و ۱۰۳ بیمار وارد مطالعه شده و تحت بررسی قرار گرفتند.

روش نمونه گیری به این صورت بود که قبل از شروع مطالعه بیماران که کاندید عمل بودند به طور تصادفی در دو گروه دریافت کننده هپارین و گروه بدون دریافت هپارین، قرار گرفتند.

**روش اجرا.** بیماران بستری شده برای جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک در طول یک سال اجرای طرح به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. در یک گروه هپارین به صورت پروفیلاکسی داده شد. ابتدا یک دوز ۵۰۰۰ واحدی زیرجلدی در دو ساعت قبل از عمل تزریق و سپس هر ۱۲ ساعت تا زمان ترخیص بیمار ادامه داده شد. در این بیماران اسکن داپلکس در ۳ مرحله انجام گرفت. ۱- در هنگام بستری در بیمارستان قبل از عمل و قبل از تزریق هپارین؛ ۲- اولین روز بعد از عمل (۲۴ ساعت بعد از عمل) و ۳- بعد از گذشت یک هفته از عمل جراحی.

گروه دوم هپارین دریافت نمی کردند و برای ایشان نیز اسکن داپلکس را در ۳ مرحله فوق انجام دادیم و میزان بروز ترومبوز وریدی عمقی را مشخص کردیم و سپس دو گروه را با هم مقایسه و اثر هپارین را بررسی نمودیم. در انجام اسکن داپلکس فرد انجام دهنده و بیمار اطلاعی از این موضوع که بیمار هپارین گرفته است یا هپارین دریافت نکرده است نداشتند. در این صورت مطالعه ما یک سوکور بوده است. آنالیز داده‌ها با استفاده از Chi-Square test انجام شد.

## نتایج

از ۱۰۳ بیمار مورد بررسی ۴۸ نفر (۴۶/۶٪) در گروه آزمون و ۵۵ نفر (۵۳/۴٪) در گروه شاهد بودند. ۱۲/۵٪ گروه آزمون و ۱۴/۵٪ گروه شاهد مرد بودند. دو گروه از نظر جنسی تفاوت آماری معنی داری نداشتند. میانگین سنی در

استفاده از روش‌های تشخیص فوق دقت تشخیص مطالعه را دچار اشکال کرده باشد.

به‌ر حال با توجه به این‌که هیچ‌کدام از بیماران ما D.V.T بالینی و تحت بالینی و یا عوارض ترومبوآمبولی نداشتند، شاید بتوان گفت که کاستن طول مدت عمل جراحی و در نتیجه مدت زمان پنوموپیتوتوم و نیز راه‌اندازی زودرس بیماران بعد عمل جراحی و نیز تقلیل مدت زمان بستری در جلوگیری از D.V.T و یا پیش‌رفت آن سهم به‌سزایی داشته است و نقش کاهش ریسک فاکتورهای استاز وریدی نسبت به اثر تشدید کنندگی پنوموپیتوتوم مؤثرتر بوده است.

از طرفی چون در هر دو گروه آزمون و شاهد هیچ موردی از D.V.T گزارش نشد و مصرف هپارین با عارضه‌ای همراه نبود می‌توان توصیه کرد، به منظور کاهش ریسک استاز وریدی طول مدت عمل جراحی تا حد امکان به حداقل برسد و در اولین فرصت پنوموپیتوتوم برطرف شده و بیمار راه‌اندازی شود و بدون نگرانی از هپارین پروفیلاکسی استفاده نمود که البته مطالعات تکمیلی می‌تواند کمک کننده باشد و با بررسی بیش‌تر در حجم نمونه وسیع‌تر به نتایج بهتری دست یافت.

## منابع

- [1] Townsend CM Jr., Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL Sabiston Textbook of Surgery, 16th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2001. p.1005-6, 1421-28.
- [2] Schwartz SI, Spencer FC, Galloway AC, Shires GT, Daly JM, Fischer JE. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 465-6, 1007-8, 1460.
- [3] امید قائمی محمدرضا، جعفری شهاب، رضوی سعید. در ترجمه: کارنت: تشخیص و درمان در جراحی. وی لارنس. (مؤلف)، تهران: نشر خاک، ویراست دوم، سال ۱۳۷۹، صفحات ۸۱۱-۸۱۰.
- [4] علی‌باری زنور نوید. در ترجمه: تصویربرداری تشخیصی آمسترانگ. آمسترانگ پیتز، تهران: نشر سماط، ویراست چهارم، ۱۳۷۸، صفحات ۲۵۸-۲۵۹.
- [5] Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging. 6th ed. Edinburgh: Elsevier Science Ltd, 1999. p. 732 - 43, 761- 764
- [6] Turpie AG, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism: clinical studies. Chest, 2003; 124(6 Suppl):371S-378S.
- [7] Marshall NJ, Bessel JR, Madder GJ. Study of venous blood flow changes during laparoscopic surgery using a thermodilution technique. Aust N Z J Surg, 2000; 70(9):639-43.
- [8] Lord RV, Ling JJ, Hugh TB, Coleman MJ, Doust BD, Nivison-Smith I. Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy. Arch Surg, 1998; 133(9):967-73.

هیچ عارضه‌ای ناشی از مصرف هپارین پروفیلاکسی در بیماران به وجود نیامد.

در مطالعه ما هیچ‌کدام از بیماران دچار آمبولی ریوی علامت‌دار نشدند که می‌تواند تأیید کننده عدم وجود D.V.T باشد. در ضمن در مطالعه ما بر خلاف مطالعات دیگر، سایر ریسک فاکتورهای بروز D.V.T به‌عنوان متغیرهای مخدوش‌کننده مورد توجه قرار گرفت و از طریق آزمون آماری ثابت شد که متغیرهای مخدوش‌کننده در نتیجه تأثیری نداشتند.

بر خلاف مطالعه ما در مطالعات Baca I و همکاران، Lord RV و همکاران و نیز Marshall NJ و همکاران پنومپیتوتوم سبب افزایش استاز وریدی و D.V.T شده است [۹،۸،۷]. این مغایرت می‌تواند به دلیل این باشد که در مطالعه ما مدت زمان عمل جراحی و پنوموپیتوتوم ناشی از آن به کم‌تر از ۲ ساعت تقلیل یافته است (۸۳/۵٪ موارد) که در نتیجه با برطرف شدن زودرس پنوموپیتوتوم، فشارهای خارجی بر وریدهای شکمی و لگن مرتفع شده و از استاز وریدی کاسته است و یا این‌که با راه‌اندازی سریع‌تر بیماران (بلافاصله بعد از هوشیاری کامل) و تقلیل مدت بستری به کم‌تر از یک روز (۸۱/۶٪ موارد) از پیش‌رفت هسته‌های اولیه D.V.T احتمالی کاسته است.

در مطالعه ما مانند مطالعات متعدد دیگر [۱۳،۱۲،۱۱،۱۰] هپارین نقش مؤثری در پیش‌گیری از D.V.T داشته است و هیچ‌کدام از بیماران دریافت کننده هپارین دچار D.V.T نشدند و نیز عارضه‌ای ناشی از مصرف هپارین به وجود نیامد. در مطالعه Krasinski Z و همکاران در دو مورد از بیماران دچار آمبولی ریه، اسکن داپلکس در تشخیص D.V.T اولیه به‌عنوان منبع آمبولی با شکست همراه بوده و روش‌های دیگر از جمله یک مورد با سنتی‌گرافی وریدهای کاف و یک مورد با ونوگرافی به تأیید D.V.T انجامید [۱۴]؛ نیز Walter با مطالعه بر روی ۴۰۰ مورد بیمار با MRA به تشخیص D.V.T در ۲۰ بیمار رسید. شاید بتوان گفت عدم

[12] Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest*, 2003; 124(6 Suppl):379S-385S.

[13] Mayer A, Hansen M, Peetz D, Hafner G, Vogel N, Prellwitz W, et al. Prevention of thromboembolism in trauma surgery by dose adjustment of low molecular weight heparin depending on levels of TAT and D-dimer. *Unfallchirurg*, 2003; 106(12):1020-8.

[14] Krasinski Z, Gabriel M, Oszkinis G, Dzieciuchowicz L, Begier-Krasinska B. Thrombophlebitis profunda in patients after conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1998; 115:1105-6.

[9] Baca I, Schneider B, Kohler T, Misselwitz F, Zehle A, Muhe F. Prevention of thromboembolism in minimal invasive interventions and brief inpatient treatment. Results of a multicenter, prospective, randomized, controlled study with a low molecular weight heparin. *Chirurg*, 1997; 68(12):1275-80.

[10] Warner GT, Perry CM. Enoxaparin: in the prevention of venous thromboembolism in medical patients. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2001; 1(6):477-81.

[11] Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Yu PC. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients. Comparison of low-molecular-weight heparin and indomethacin. *J Bone Joint Surg Am*, 2004; 86-A(1):136-40.