

Laparoskopik Histerektomi'de Traneksamik Asit Kullanımı**Tranexamic Acid Use in Laparoscopic Hysterectomy****Ali Yavuzcan, Mete Çağlar, Yusuf Üstün, Serdar Dilbaz, Atilla Özkara, Selahattin Kumru**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı preoperatif dönemde traneksamik asit (TA) uygulanmasının laparoskopik histerektomide (LH) operasyon süresi, preoperatif-postoperatif dönem arasındaki hemoglobin (Hb) değişimi (delta Hb) ve hospitalizasyon süresi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Materyal-Metod: Adnekspektomi dâhilya da hariç olmak üzere LH ile birlikte tanısı sistoskopi (CYS) işlemi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Operasyonların hepsi aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: TA kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastalar arasında hasta yaşı ve uterin ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,714$ ve $p=0,955$ sırasıyla). Ancak ortalama parite sayısı TA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük tespit edilmiştir ($p=0,006$). Operasyonda TA uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar arasında operasyon süresi ($p=0,962$), delta Hb ($p=0,870$) ve hospitalizasyon süresi ($p=0,759$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda TA uygulanmasının LH'de operasyon sonuçları üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Konvansiyonel olarak yapılan açık cerrahi işlemlerde kan kaybını azalttığı ispatlanmış olan TA'nın minimal invaziv yöntemlerle yapılan operasyonlardaki etkinliğinin net olarak ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı yeni araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik histerektomi; operasyon sonuçları; traneksamik asit.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of using systemic tranexamic acid (TA) preoperatively on operation time, difference in hemoglobin (Hb) levels measured before and after surgery (delta Hb) and duration of hospitalization in laparoscopic hysterectomy (LH).

Materials and Methods: The patients undergone LH with cystoscopy (CYS) with or without adnexectomy were included in this study. All the operations were carried out by the same surgeon.

Results: The patients receiving TA and patients not receiving TA were compared in terms of age and uterine weight. There was no statistically significant difference between two groups in terms of age and uterine weight ($p = 0.714$ and $p = 0.955$, respectively). However, the average number of parity was to be significantly lower in the patients receiving TA ($p = 0.006$). There was not any statistically significant difference between the patients who received TA and who did not receive in terms of operative time ($p = 0.962$), delta Hb ($p = 0.870$) and duration of hospitalization ($p = 0.759$).

Conclusion: Our study did not demonstrate a positive effect of tranexamic acid after systemic administration on peri operative outcomes of LH. The effectiveness of TA in conventional open surgical procedures to reduce blood loss has been proven but further investigations to clarify the effectivity of TA on minimally invasive surgical approaches are needed.

KeyWords: Laparoscopic hysterectomy; perioperative outcomes; tranexamic acid.

Giriş

Histerektomi tüm dünyada en sık yapılan jinekolojik ameliyattır. Amerika'da her yıl menoraji, myomauteri, pelvik ağrı ve uterin prolapsus gibi benign nedenler başta olmak üzere yaklaşık 600.000 kadına histerektomi yapılmaktadır (1). Vaginal, abdominal veya minimal invaziv cerrahi ile histerektomi operasyonları gerçekleştirilmektedir (2). Benign nedenlere bağlı olarak yapılan histerektomilerde minimal invaziv yöntemlerin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (3). Laparoskopik histerektomi (LH) diğer minimal invaziv yöntemler olan single port laparoskopik histerektomi veya robotik asiste laparoskopik histerektomiye göre daha sık uygulanmaktadır. Daha az kan kaybı, düşük yara yeri enfeksiyonu oranı, başarılı kozmetik sonuçları ve kısa hospitalizasyon süresi LH'nin diğer geleneksel yöntemlere göre olan üstünlükleridir (4,5).

LH operasyonunun peroperatif ve postoperatif sonuçlarının hastanın yaşı ve uterusun ağırlığı gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilendiği bilinmektedir (6,7). LH sırasında operasyon süresini kısaltmak, kan kaybı miktarını minimuma indirmek ve ameliyat sonrası hospitalizasyon süresini kısaltmak için yapılan araştırmalar genellikle cerrahi tecrübenin etkisini üzerine yoğunlaşmaktadır (7,8). Fakat LH'de operasyon sonuçlarını olumlu yönde etkileyecek, operasyon sırasında ya da öncesinde uygulanacak herhangi bir medikal tedaviyi tavsiye eden çalışma sayısı kısıtlıdır.

Traneksamik asit (TA) lizin amino asidinin sentetik derivativesidir. TA elektif cerrahi prosedürlerde sıklıkla kullanılan potent bir antifibrinolitik ajandır. TA'nın anormal uterin kanama ve postpartum kanama tedavilerinde başarılı olduğu gösterilmiştir (9,10). Elektif koşullarda yapılan sezaryen operasyonları preoperatif olarak verildiğinde intraoperatif ve postoperatif kanama miktarını azalttığı ispatlanmıştır (11).

Bu çalışmanın amacı preoperatif dönemde sistemik TA uygulanmasının LH'nin operasyon süresi, preoperatif-postoperatif dönem arasındaki hemoglobin (Hb) değişimi (delta Hb) ve hospitalizasyon süresi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Şubat 2013 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında LH yapılan toplam 41 adet hasta dâhil edilmiştir. Hastalara adneksler dâhiliya da hariç olmak üzere LH ile birlikte tanılal sistoskopi (CYS) işlemi yapılmıştır. Operasyonların hepsi aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan operasyon öncesinde ayrıntılı olarak bilgilendirildiklerine dair imzalı onam formu alınmıştır. Hastalara ait bilgiler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kayıtlarından olarak elde edilmiştir.

Ameliyatlarda önce tüm hastalarda malign neoplazm varlığını ekarte etmek için bimanüel pelvik muayene, transvajinal ultrason, servikovajinal smear ve endometrial örnekleme yapılmıştır. Pelvik kitle ön tanısıyla opere edilen hastalardan operasyon öncesi Ca 125 ve Ca 19-9 düzeyleri bakılmıştır. Malignite şüphesi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Parite sayısı 20 haftanın üstünde ve 500 gramdan daha büyük bebek doğumu sayısı olarak tanımlanmıştır. Eksize edilen internal genital yapıların toplam ağırlığı patoloji bölümünde aynı kişi tarafından, aynı hassas terazide tartılmıştır. Her hasta için toplam uterin toplam ağırlık gram cinsinden kaydedilmiştir. Sadece morsaletör yardımıyla dışarı alınan bir histerektomi materyalinin toplam ağırlığı ölçülememiştir.

Tüm hastalara preoperatif profilaktik antibiyotik olarak 1 gram sefazolin uygulanmıştır. Hastalara operasyon öncesi 1 gün boyunca sulu diet verilmiştir. Operasyondan bir gün önce verilen oral laksatif ve 8 saat aralıklarla rektal lavmanlar ile barsak temizliği sağlanmıştır. Kendisinde veya ailesinde geçirilmiş tromboembolik hastalık öyküsü olmayan, düşük molekül ağırlıklı heparin yada salisilik asit kullanımını gerektirecek

hastalığı bulunmayan veya derin ven trombozu/pulmoner emboli için yüksek riskli grupta bulunmayan rastgele seçilmiş 8 adet hastaya toplam 500 mg TA uygulanmıştır. Bir ampul TA intravenöz olarak operasyondan 30 dakika yapılmıştır. Bir ampul TA ise 250 cc salin içine konularak hasta entübe edilmeden önce 15 dakika içinde bitecek şekilde infüzyon şeklinde verilmiştir (12). Cilde yapılan ilk insizyondan cilt kapatılırken uygulanan son sütür arasındaki süre operasyon süresi (dakika) olarak tanımlanmıştır. Preoperatif Hb değeri ile postoperatif 6. saatte bakılan Hb değeri arasındaki değişim delta Hb (gr/dl) olarak adlandırılmıştır. Ameliyat sonrasındaki her 24. saatte hastalar değerlendirilmiştir. Taburcu oldukları zaman ameliyat sonrasında 0-24, 24-48 veya 48-72. saatler arasında hangi dilimde gerçekleştiyse kaydedilmiştir. Opioid ihtiyacı olmayan, normal defekasyonu bulunan ve üriner retansiyonu bulunmayan ve mobilize olabilen hastalar taburcu edilmiştir (13).

Operasyon Tekniği

Operasyonların hepsi genel anestezi altında ve litotomi pozisyonunda yapılmıştır. Mesane kateterize edilmiştir. Tüm hastalara gastrik perforasyon riskine karşı nazogastrik tüp uygulanmıştır. Uterusun efektif kontrol edilebilmesi amacıyla manuplatör uterin kaviteye yerleştirilmiştir.

Göbekten veya Palmer noktasından Verres ile pnömoperitoneumu takiben konulan trokar kılıfından 10 mm teleskop yerleştirilmiştir. Her iki hipokondriuma 5 mm lik trokar kılıfları konulmuştur. Palmer noktasındaki trokara doku füzyon teknolojisi ile çalışan cihaz yerleştirilmiştir. Ultrasonik 5 mm'lik doku dissektörü gerek duyulan durumlarda 5 mm veya 10 mm lik trokar düzeneğinden batına yerleştirilmiştir. Üreterin periton altında muhtemel geçebileceği noktalar gözönünde bulundurularak ve manuplatör yardımıyla uterus pelvik tabandan yükseltilecek operasyonlar gerçekleştirilmiştir. Her iki tarafta round ligament, uterooverian veya infundibulopelvik ligament ve uterin arterlerde doku füzyon teknolojisi cihazı ve/veya ultrasonik dissektör ile doku diseksiyonu yapıp hemostaz sağlanmıştır. Tüm enerji uygulamaları tamamen uterusla bitişik durumda yapılmıştır. Vezikouterin peritoneal kıvrımı ve mesane uterus ve üst vajinadan kurtarılıp, disseke edilmiştir. Manuplatör tarafından belirgin hale getirilmiş olan vajinal fornixlerin üzerinden monopolar L biçimli iğne ile sirküler olarak tüm vajen duvarları serviksten ayrılmıştır. Ameliyat materyali vajinal yolla dışarı alınmıştır. Vajinal kuff geç eriyebilir suturlerle vajinal yada laparoskopik olarak suture edilmiştir. Ardından hastalara rijid sistoskop ile tanılal sistoskopi yapılmıştır. Mesanenin tüm duvarları sistematik olarak gözlenmiştir. Sistoskopide her iki ureter açıklıklarından jet akım tespit edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma ve oran değerleri kullanılmıştır. İki grup arasında niteliksel verilerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t test kullanılmıştır. SPSS v19.0 programı kullanılmıştır. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmamıza dâhil olan hastaların ortalama yaşı 50,49±9,38 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların parite ortalaması 3,00±1,48'dir. En sık operasyon endikasyonu myoma uteridir. Onsekiz hasta (%43,9) myoma uteri endikasyonu ile opere edilmiştir. Ortalama hospitalizasyon süresi 2,76±1,20 gün olarak bulunmuştur. Hastalara ait genel özellikler Tablo 1'de izlenmektedir.

TA kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastalar yaş, parite sayısı ve uterin ağırlık değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında hasta yaşı ve uterin ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,714 ve p=0,955, sırasıyla). Ancak ortalama parite

sayısı TA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük tespit edilmiştir ($p=0,006$) (Tablo 2).

Operasyonda TA uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar arasında peroperatif ve postoperatif sonuçlar karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında operasyon süresi ($p=0,962$), delta Hb ($p=0,870$) ve hospitalizasyon süresi ($p=0,759$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Tartışma

Makinen ve ark. tarafından özellikle cerrahın yaptığı ilk 30 LH sonrasında majör komplikasyonların önemli oranda azaldığı ve operasyon süresinin kısaldığı bildirilmiştir (8). LH operasyonlarının başarıya artan yaş ile azalmaktadır (8). Fiaccavento ve ark. uterus ağırlığı arttıkça operasyon süresi, kan kaybı ve hospitalizasyon süresinin arttığını göstermişlerdir (14). O'Hanlan ve ark. geniş kapsamlı çalışmalarının sonucunda düşük

Tablo 1. Hastalara ait genel özellikler.

	N (%)	Ort+/- Std. Deviasyon
Yaş(yıl)	41(%100)	50,49+/-9,38
Gravida	41(%100)	2,71+/-1,40
Parite	41(%100)	3,00+/-1,48
Operasyon endikasyonları		
• Myomauteri	18(%43,9)	
• Anormal uterin kanama	13(%31,7)	
• Pelvik kitle	5(%12,1)	
• Endometrial hiperplazi	3(%7,3)	
• Servikal intraepithelial neoplazi	2(%4,8)	
Uterin ağırlık (gram)	40(%97,5)	196,40+/-142,32
Operasyon süresi (dakika)	41(%100)	132,32+/-28,98
Preoperatif Hb	41(%100)	12,38+/-1,82
Postoperatif Hb	41(%100)	10,56+/-1,37
Delta Hb	41(%100)	1,89+/-1,80
Hospitalizasyon (gün)	41(%100)	2,76+/-1,20

Tablo 2. TA kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında operasyon sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin karşılaştırılması.

	TA uygulanmayan (n=33)	TA uygulanan (n=8)	p değeri
Yaş (yıl)	50,76+/-10,37	49,38+/-3,11	0,714
Parite	3,30+/-1,33	1,75+/-1,48	0,006
Uterin ağırlık (gram)	197,00+/-147,57	193,57+/-124,48	0,955

Tablo 3. TA uygulanmayan ve uygulanan hastalar arasında postoperatif sonuçların karşılaştırılması.

	TA uygulanmayan (n=33)	TA uygulanan (n=8)	p değeri
Operasyon süresi (dakika)	132,42+/-27,78	131,88+/-35,65	0,962
Delta Hb	1,92+/-1,99	1,80+/-0,61	0,870
Hospitalizasyon (gün)	2,73+/-1,25	2,88+/-0,99	0,759

paritenin operasyon başarısını artırdığını ve kan kaybının azaltıldığını öne sürmüştür (6). Çalışmamızda TA uygulanan ve uygulanmayan hastaların hepsi aynı cerrah tarafından 6 aylık bir sürede opere edilmiştir. Operasyonları gerçekleştiren cerrah daha önce 30 ameliyat sınırını geçmiştir. Ayrıca çalışmamızda iki grup arasında ortalama hasta yaşı ve uterus ağırlıkları açısından farklılık yoktur. Parite sayısı ise TA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktür.

Plazmin ve plazminojenin kompetitif inhibitörü olan TA, hemostatik ajan olarak kardiyovasküler ve ortopedik cerrahi işlemlerde, jinekolojik operasyonlarda ve şiddetli obstetrik kanamalarda güvenle parenteral yada lokal olarak kullanılmaktadır (12,13,15). Plazmin aktivitesi proinflatuvar sitokin salınımı ve hücrel inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir (16). TA'nın plazmini inhibe etmesi anti-inflatuvar özelliğinin bulunduğunu göstermektedir. Robertshaw TA'nın cerrahi işlemlerde önemli ölçüde fayda sağlayacak şekilde anti-inflatuvar etkinliği olduğunu ispatlamıştır (17). Hemostatik ve anti-inflatuvar etkinliği ile TA'nın operasyon süresi, deltaHb miktarı ve hospitalizasyon süresini kısılacağı öngörülse de çalışmamızda bu parametrelerin TA uygulanması ile değişmediği saptanmıştır. TA uygulanan grupta kan kaybının daha az olmasına neden olabilecek şekilde (6) parite sayısı düşük olmasına rağmen delta Hb değeri TA uygulanmayan gruba göre değişiklik göstermemiştir.

Ergun ve ark. rezektoskop kullanarak endometrial ablasyon yaptıkları çalışmalarında TA kullanılan hastalarda postoperatif kan kaybının daha az olduğunu göstermişlerdir (12). Hiçbir yan etki ve komplikasyon ortaya çıkmadan sezaryen operasyonlarında intraoperatif kan kaybının TA ile azaldığı birçok araştırmada gösterilmiştir (13,18). Ker ve ark. tüm cerrahi işlemlerde TA ile kan kaybını %30 oranında azaldığını bildirmiştir (19), ancak LH ile ilgili özel bir açıklama yapmamıştır. İntraoperatif kan kaybının azalmasının operasyon süresi ve postoperatif morbidite üzerine olumlu etkileri olacağı düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda TA uygulanmasının hiçbir peroperatif değişikende farklılık ortaya çıkarmadığı saptanmıştır. Hasta sayımızın kısıtlı olması bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Bir diğer neden de doku füzyon cihazı ve ultrasonik doku dissektörü ile gerçekleştirdiğimiz LH'de hemostazın TA uygulansın yada uygulanmasın tüm hastalarda hızla ve etkin biçimde sağlanması olabilir. TA'nın açık konvansiyonel cerrahilerde etkinliği birçok yayında ispatlanmıştır ancak minimal invaziv işlemlerde uygulanması ile ilgili araştırma sayısı oldukça sınırlıdır (12).

Çalışmamızda TA uygulanmasının LH'de operasyon sonuçları üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Konvansiyonel olarak yapılan açık cerrahi işlemlerde kan kaybını azalttığı ispatlanmış olan TA'nın minimal invaziv yöntemlerle yapılan operasyonlardaki etkinliğinin net olarak ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı yeni araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, XiaZ, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988–1990. *Obstet Gynecol* 1994;83:549–5.
2. Roman H, Zanati J, Friederich L, Resch B, Lena E, Marpeau L. Laparoscopic hysterectomy of large uteri with uterine artery coagulation at its origin. *JLS* 2008;12:25–9.
3. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL Practice Report: Practice guidelines for intraoperative cystoscopy in laparoscopic hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:407–11.
4. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, vanVoort S, Mol BW, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3: CD003677.

5. Kluivers KB, Opmeer BC, Geomini PM, Bongers MY, Vierhout ME, Bremer GL, Mol BW. Women's preference for laparoscopic or abdominal hysterectomy. *Gynecol Surg* 2009;6:223–8.
6. O'Hanlan KA, Dibble SL, Garnier AC, Reuland ML. Total laparoscopic hysterectomy: technique and complications of 830 cases. *JLS* 2007;11:45–53.
7. Twijnstra AR, Blikendaal MD, vanZwet EW, van Kesteren PJ, de Kroon CD, Jansen FW. Predictors of successful surgical outcome in laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2012;119:700–8.
8. Mäkinen J, Johansson J, Tomás C, Tomás E, Heinonen PK, Laatikainen T, Kauko M, Heikkinen AM, Sjöberg J. Morbidity of 10.110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001;16:1473–8.
9. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health* 2012;4:413–21.
10. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huisoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15:R117.
11. Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:641–5.
12. Ergun B, Bastu E, Ozurmeli M, Celik C. Tranexamic Acid: a potential adjunct to resectoscopic endometrial ablation. *Int Surg* 2012;97:310–4.
13. Jørgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, Wetterslev J, Andreasson B, Dahl JB. Effect of peri- and post operative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001;87:577–83.
14. Fiaccavento A, Landi S, Barbieri F, Zaccocchetti R, Tricolore C, Cecaroni M, Pomini P, Bruni F, et al. Total laparoscopic hysterectomy in cases of very large uteri: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:559–63.
15. Craik JD, ElShafie SA, Kidd AG, Twyman RS. Can local administration of tranexamic acid during total knee arthroplasty reduce blood loss and transfusion requirements in the absence of surgical drains? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24:379–84.
16. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215–2.
17. Robertshaw HJ. An anti-inflammatory role for tranexamic acid in cardiac surgery? *Crit Care* 2008;12:105.
18. Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:463–8.
19. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg*. 2013;100:1271–9.