

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAK TANISI İLE YATIRILAN HASTALARDA DERİN VEN TROMBOZU SIKLIĞI VE PROFİLAKTİK DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Ülkü Aka AKTÜRK,¹ Benan ÇAĞLAYAN,² Ali FİDAN,² Banu SALEPÇİ,²
Demet TURAN,¹ Sevda CÖMERT,² Sühendan COŞANKETENCİ²

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği;
²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut atağı nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda ilk başvuru sırasındaki derin ven trombozu (DVT) sıklığı araştırıldı ve profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisinin DVT gelişimini engellemedeki etkinliği değerlendirildi. Bu prospektif çalışmaya, Ocak 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında KOAH akut atağı nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar dahil edildi. Rutin tetkiklerinin yanında D-Dimer testi ve bilateral alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografisi (Doppler-USG) yapıldı. DVT izlenmeyen hastalar iki gruba randomize edildi. Birinci gruba profilaktik DMAH başlandı, ikinci gruba ise profilaksi uygulanmadı. Hastalar taburcu edildikten 3 ay sonra tekrar alt ekstremitte venöz Doppler-USG'si yapıldı ve DVT sıklığı ve profilaktik tedavinin etkinliği değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde ki-kare yöntemi kullanıldı. Çalışmaya alınan 73 hastanın yaş ortalaması 67,3±8,8 olup, 5'i (%6,8) kadın, 68'i (%93,2) erkekti. Grup 1'de 37, Grup 2'de 36 hasta mevcuttu. Hastaların yatışlarında yapılan Doppler-USG'lerinin hiç birinde DVT saptanmamıştı. Ancak, taburcu tarihinden 3 ay sonra yapılan Doppler USG incelemede Grup 2'de bulunan 3 (%8,3) hastada DVT saptandı. Grup 1'de ise olguların hiçbirinde DVT yoktu (p>0,05). Kontrol Doppler-USG'sinde trombüs saptanan ve saptanmayan hastalar çeşitli parametreler yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. DVT saptanan ve saptanmayan hastaların D-dimer düzeyleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte belirgindi (p=0,063). KOAH atak nedenleri arasında başta enfeksiyonlar yer alsa da, venöz tromboemboli (VTE) mutlaka akılda tutulmalıdır. Literatür bilgileri ile çalışmamızdaki veriler dikkate alındığında, başlangıçta D-dimer değeri çok yüksek bulunan hastalarda VTE saptanmasa bile, hastalık sürecinde olası DVT ve pulmoner emboli yönünden bu hastalar daha dikkatli takip edilmelidir. Bu nedenle KOAH atak tanısı ile yatan hastalara yatış süresince profilaktik DMAH tedavisi uygulanması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Derin ven trombozu; KOAH akut atak; profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin.

FREQUENCY OF DEEP VEIN THROMBOSIS AND EFFICACY OF PROPHYLACTIC LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN TREATMENT IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION

The objective of this study was to investigate the frequency of deep vein thrombosis (DVT) in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation and to evaluate the efficacy of prophylactic low molecular weight heparin (LMWH) in the prevention of DVT. Seventy-three COPD exacerbation patients hospitalized in our department between January 2007 and September 2008 were enrolled in this prospective study. D-dimer and bilateral lower extremity venous Doppler ultrasonography (US) were applied with routine blood examinations. The patients in whom venous Doppler was normal were randomized into two groups. The first group had taken prophylactic LMWH, while the second group was not given prophylaxis. Three months following discharge, the lower extremity venous Doppler US was performed again. The frequency of DVT and efficacy of prophylactic LMWH were evaluated. Chi-square test was used in statistical analyses. Of the patients, 93.2% were male and 6.8% female, and the mean age was 67.3±8.8. There were 37 patients in Group 1 and 36 in Group 2. DVT was not detected on admission in any patients. However, after three months, 3 (8.3%) patients in Group 2 had DVT in Doppler US while no

Başvuru tarihi: 24.9.2009 **Kabul tarihi:** 28.11.2009

İletişim: Dr. Ülkü Aka Aktürk. Batman Bölge Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Batman.

Tel: +90 - 488 - 221 30 65 **e-posta:** drulkuakturk@yahoo.com

patients in Group I had DVT. There was no statistically significant difference between the two groups regarding the various parameters. The difference in D-dimer levels between groups was marked but not statistically significant ($p=0.063$). Although infection is the leading cause of COPD exacerbation, venous thromboembolism (VTE) must be kept in mind as a probable reason. When the literature and our results are taken into account, patients who have high D-dimer levels must be followed carefully regarding DVT or pulmonary thromboembolism (PTE), although we did not find VTE in patients with very high D-dimer level. Thus, prophylactic LMWH treatment should be given to hospitalized COPD exacerbation patients.

Key Words: Deep vein thrombosis; COPD exacerbation; prophylactic low molecular weight heparin.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) atağı, stabil KOAH olgusunda dispne artışı ve günlük aktivasyonda azalma ile kendini gösteren ve bu tabloya balgam miktarı ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın da eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemi şeklinde tanımlanabilir.^[1,2] Yapılan çalışmalarda, KOAH'da atak nedenleri arasında sayılan pulmoner embolinin (PE) semptomlarının, atak semptomları ile benzer olması nedeniyle gözden kaçtığı, tedavi edilmediği, bu nedenle KOAH atak ile başvuran hastalarda PE insidansının sanılandan daha fazla olduğu saptanmıştır.^[3] Dolayısıyla bu hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve PE'yi saptamak için gerekli tetkiklerin yapılması ve tedavisinin verilmesi şarttır.

Diğer yandan akut solunum yetmezliği venöz tromboemboli (VTE) riskini artıran önemli medikal hastalıklardan biridir. Akut solunum yetmezliğine yol açarak immobilizasyona neden olan hastalıkların başında ise KOAH atakları gelmektedir.

Hastanede yatan cerrahi hastalarda VTE profilaksisi daha çok önemsenmekte, ancak medikal hastalarda bu risk göz ardı edilmekte ve yaklaşık 100,000 cerrahi hastaya karşı 15,000 medikal hastada VTE profilaksisine alınmaktadır. Oysa hastanede ölen medikal hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında VTE riskinin en az cerrahi hastalar kadar olduğu gösterilmiştir.^[4]

Bu çalışmanın amacı, KOAH atağı tanısı ile yatırılan hastalarda başvuru anında derin ven trombozu sıklığını araştırmak ve randomize olarak verilen profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin DVT gelişimini engellemedeki etkinliğini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2007 - Eylül 2008 tarihleri arasında göğüs hastalıkları kliniğimize KOAH atağı ile ardışık olarak yatırılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda KOAH tanısı GOLD kriterlerine göre,^[5] polikliniğimizde ya da daha önceki yatışlarında kliniğimizde, göğüs hastalıkları uzmanları tarafından konulmuştu.Ça-

Tablo I. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 40 yaş üzeri hastalar
2. Poliklinik ya da kliniğimizde önceki başvurularında KOAH tanısı almış olan hastalar
3. Atak kriterlerini taşıyan hastalar^[1-3]
 - a. En az 2 gün boyunca nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış görülmesi
 - b. Başka bir nedene bağlanamayan ateş, soğuk algınlığı semptomları, öksürük artışı veya boğaz ağrısı ile birlikte a şıkkındaki 3 kardinal semptomdan en az birinin varlığı
4. Atak tanısının konulması ile birlikte hastaneye yatırılarak tedavi endikasyonu olan hastalar
 - a. Yüksek riskli ek hastalıkların varlığı (pnömoni, kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, böbrek veya karaciğer yetmezliği)
 - b. Ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt
 - c. Dispne belirgin artışı
 - d. Semptomlar nedeniyle yemek yiyememe ve uyuyamama
 - e. Hipoksemide kötüleşme
 - f. Hiperkapnide kötüleşme
 - g. Mental durumda değişiklik
 - h. Hastanın kendini bakmada yetersizliği (ev desteği yokluğu)
 - i. Yetersiz ev bakımı
5. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalar

ışmaya dahil edilecek hastaların seçiminde Tablo I ve Tablo II'de verilen kriterler kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların bilgilendirilmiş onam belgeleri alındıktan sonra ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri, rutin kan tetkikleri ve arter kan gazları analizi, solunum fonksiyon testleri yapıldı. Arka-ön akciğer grafileri incelendi.

Hastalara yatışlarından itibaren ilk 48 saat içinde bilateral alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografisi (USG) Philips HD2 model cihazı ile 10 MHz'lık lineer prob kullanılarak radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Trombüs saptandığı takdirde spesifik tedavisi (düşük molekül ağırlıklı heparin ve oral antikoagülan tedavi) ve çalışmadan çıkarılması planlandı. Trombüs izlenmeyen hastalar, randomize olarak iki gruba ayrıldı. 1. gruptaki hastalara profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (40 mg enoksaparin) tedar-

visi başlandı, diğer gruba ise profilaksi verilmedi. Çalışmamız bağımsız olup, herhangi bir firma sponsorluğunda yapılmadı.

Profilaktik DMAH tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gruplara dahil edilen hastalara ait yaş, cinsiyet, ek hastalık, şikayet, fizik muayene, akciğer grafisi, laboratuvar bulguları, sigara alışkanlığı, arter kan gazı, solunum fonksiyonları gibi parametreler istatistiksel olarak anlamlılık açısından karşılaştırıldı.

Profilaktik tedavi uygulanan grupta yer alan hastalar tedavi süresince ortaya çıkabilecek kanama, hematoma oluşumu ve benzer yan etkiler açısından takip edildi. Atak tedavisi düzenlenen hastalar en az bir hafta yatarak tedavi aldılar ve taburcu edilme kriterlerini taşıyan hastalar evde tedavileri düzenlenerek taburcu edildi, takibe alındı. Bu hastalardan şikayetlerinde artma olduğunda tekrar başvuruları istendi.

Takiplerde stabil seyreden hastalara 3 ay sonra tekrar alt ekstremitte venöz Doppler-USG'si yapıldı. Üçüncü ayda DVT saptanan olgularda spesifik tedavi başlandı. Her iki gruba dahil edilen olgularda 3. ay sonunda DVT gelişme sıklığı hesaplandı ve istatistiksel yönden birbirleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntemler olarak ki-kare ve t-testi kullanıldı. T-testine uygunluk Levene testi ile değerlendirildi, dağılımın normal olduğu görüldü. İstatistiksel analizler nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi ile tekrar yapıldı, sonuçta anlamlılık düzeylerinde değışiklik olmadı.

BULGULAR

Çalışmaya KOAH atağı tanısı ile kliniğimize yatırılan 73 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $67,3 \pm 8,8$ olup hastaların 5'i (%6,8) kadın, 68'i (%93,2) erkekti. Hastaların başvuru sırasındaki en sık semptomları nefes darlığı (%97,3), balgam (%68,5) ve öksürüktü (%67,1). Hastaların 48'inde KOAH'a eşlik eden en az bir tane ek hastalık vardı. Yirmi beş hastanın KOAH dışında ek hastalığı yoktu. En sık eşlik eden ek hastalık hipertansiyondu. Tablo III'de çalışmaya alınan hastaların yaş, sigara alışkanlığı, hemogram, arter kan gazları, D-dimer düzeyleri ve solunum fonksiyon testi değerlerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo II. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Hamileler ve emziren kadınlar
2. Son birkaç ay içinde majör cerrahi girişim geçiren hastalar
3. Üç günden daha uzun süre immobilizasyonu olan hastalar
4. Son 3 ay içinde inme geçirmiş olan hastalar
5. Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik 200 mmHg, diyastolik 120 mmHg'dan büyük)
6. Aktif peptik ülseri olan hastalar
7. Kreatinin değeri $>1,7$ mg/dl olanlar
8. Platelet sayısı $<100,000$ olan hastalar
9. APTT değeri yüksek olanlar
10. Bakteriyel endokardit olanlar
11. Antikoagülan tedaviye ihtiyacı olanlar veya herhangi bir antikoagülan tedavi alanlar
12. İlk yapılan alt ekstremitte venöz Doppler-USG incelemede DVT saptanan hastalar
13. Pulmoner emboli nedenli atak tanısı almış olan hastalar
14. Bir başka bilimsel çalışmaya dahil edilmiş ve hala bu çalışmada devam eden hastalar
15. Kanser ve kanser tedavisi alanlar
16. İleri derece kalp yetmezliği olanlar
17. Mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakıma alınan hastalar
18. VTE öyküsü olan hastalar

Tablo III. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
Yaş	73	45	83	67,3±8,8
Sigara (paket/yıl)	68	2	150	54,2±31,8
Lökosit/mm ³	73	4800	32000	12430±5081
Hb (g/dl)	73	8,8	18,1	14,0±1,8
D-dimer (ng/ml)	52	5	5500	344±759
Yatış süresi (gün)	73	2	47	10,7±6,0
Ph	72	7,24	7,57	7,39±0,07
PCO ₂ (mmHg)	72	26	89	48,3±13,1
Sat (%)	72	66	99	88,4±8,7
FEV1 (L)	48	0,46	2,20	0,95±0,35
FVC (L)	48	1,08	3,63	1,99±0,64
FEV1/FVC	48	28	69	49,2±10,8

Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 10,7 gündü. 73 hastadan 52'sinde ELISA yöntemiyle D-dimer bakılabildi (referans aralığı: <150 ng/ml). Bu hastaların %57,7'sinde D-dimer değeri yüksek bulundu. D-dimer yüksek bulunan hastaların hiçbirisinde DVT ya da PE'ye işaret edecek bir bulgu yoktu.

Hastaların akciğer grafilerinde en fazla izlenen bulgu aerasyon artışı (%79,5) ve infiltrasyondu (%31,5). Hastaların arter kan gazları incelendiğinde, %20,8 oranında respiratuvar asidoz ve %44,4'ünde ise PO₂ <60 mmHg düzeyinde hipoksemi vardı. Hastaların 48'ine solunum fonksiyon

testi yapılmıştı. Bu hastalarda ortalama FVC 1,99 L, ortalama FEV1 0,95 L olarak bulundu.

Başlangıç incelemesinde, yani hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, yapılan venöz Doppler-USG'de hiçbir hastada DVT saptanmadı. Hastalar yatırıldıktan sonra randomize olarak bir gruba profilaktik DMAH (enoksaparin 40 mg, günde bir defa SC.) başlandı (Grup 1) ve yatış süreleri boyunca bu tedaviye devam edildi. Otuz yedi hasta profilaksi grubundaydı, 36 hastaya ise profilaksi uygulanmadı (Grup 2). Her iki grup, yaş, cinsiyet, ek hastalık, şikayet, sigara öyküsü, fizik muayene bulguları, arter kan gazları, solunum fonksiyon

Tablo IV. DVT için profilaksi uygulanan ve uygulanmayan grupta çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		p
	Min-Maks	Ortalama±SD	Min-Maks	Ortalama±SD	
Yaş	48-82	66,7±9,4	45-83	68±8,3	>0,05
Sigara (paket/yıl)	15-120	52,6±29	2-150	55,9±35,1	>0,05
Lökosit/mm ³	4800-32000	13354±5952	5900-23200	11486±3855	>0,05
Hb (g/dl)	9,8-18	14,1±1,8	8,8-18,1	13,9±1,9	>0,05
D-dimer (ng/ml)	36-666	271±195	5-5500	453±1180	>0,05
Yatış süresi (gün)	7-47	11,2±7,2	2-23	10,2±4,4	>0,05
Ph	7,24-7,51	7,39±0,07	7,24-7,57	7,40±0,07	>0,05
PCO ₂ (mmHg)	26-74	48,1±12,1	26-89	48,4±14,2	>0,05
Sat (%)	66-99	88,2±9,8	67-99	88,6±7,7	>0,05
FVC (L)	1,08-3,21	1,92±0,63	1,25-3,63	2,06±0,67	>0,05
FEV1 (L)	0,46-2,20	0,93±0,41	0,60-2,05	0,97±0,29	>0,05
FEV1/FVC	33-69	48,1±12,0	28-66	50,2±9,5	>0,05

testleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Profilaksi tedavisi alan ve almayan grup homojen olarak dağılmıştı (Tablo IV).

Profilaksi alan 21 hastada (%56,8), profilaksi almayan 9 hastada (%25) D-dimer yüksekti, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,067$). 1. grupta yer alan hastalarda ortalama D-dimer düzeyi 271 ± 195 iken, 2. grupta bu değer 453 ± 1180 bulundu (Tablo IV). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$).

Hastalar taburcu edildikten sonraki 3. ayın sonunda tekrar alt ekstremite venöz Doppler USG'si ile değerlendirildi. Grup 1'deki hastaların hiçbirinde DVT saptanmadı, Grup 2'de ise kontrol Doppler USG'sinde 3 hastada akut DVT saptandı (%8,3). Kontrol Dopplerinde trombus saptananlar ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında, ilk başvurusunda hemoptizisi olanların trombus saptanan grupta daha yüksek oranda olduğu görüldü. Hemoptizi ile DVT arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, p değeri 0,05'e yakın tespit edildi ($p=0,082$).

Kontrol Doppler-USG'sinde profilaksi almayan grupta 3 hastada trombus saptanması ve profilaksi alan grupta hiç trombus bulunmaması önemli bir bulgu olsa da, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,120$). Bu durum olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir. Kontrol Doppler-USG'sinde trombus saptanan olguların hiçbirinde DVT ile ilişkili semptomlar yoktu (Homans belirtisi, ağrı, kızarıklık, bacak çapında artış, vs).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiç birinde takip edildikleri üç aylık süre içerisinde ölümcül pulmoner emboli saptanmadı ve bu süre içerisinde hiç ölüm görülmedi. Ayrıca profilaksi alan gruptaki hastaların hiçbirinde DMAH'ye ait istenmeyen etki görülmedi.

TARTIŞMA

KOAH hastalarında çeşitli nedenlerle oluşan ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilir. KOAH hastaları yılda ortalama 2-4 atak geçirirler.^[6] Atak sebepleri içinde enfeksiyonlar 1. sırada gelmektedir. Akut atak sebepleri arasında yer alan pulmoner emboli insidansı ise

bilinmemektedir. KOAH hastalarında PTE sıklığının postmortem çalışmalarda tahmin edilenden daha yüksek (%28-51) olduğu ERS konsensus raporunda yayınlanmıştır.^[1] Pulmoner emboli gelişen hastaların %50'sinden fazlasında DVT semptomları saptanamamaktadır.^[7]

Bizim serimizdeki olgularda da VTE'ye işaret eden bulgu yoktu. Yatışlarında yapılan venöz Doppler-USG'lerin hiçbirinde DVT saptanmadı. Ayrıca 3. ay venöz Doppler-USG'de DVT saptanan 3 olguda da DVT'ye ilişkin klinik bulgu ve semptom saptanmadı.

Hastanede yatan medikal hastalarda DVT prevalansı %15 olarak rapor edilmiş olup, cerrahi hastalarda bu oran %40'a çıkmaktadır.^[8,9] Hastaneye yatan medikal hastalarda postmortem otopsi çalışmalarında VTE sıklığı oldukça yüksek saptanmıştır.^[10-12] Dolayısıyla VTE için risk faktörleri iyi bilinmeli ve hastalar VTE profilaksisi yönünden iyi değerlendirilmelidir.

Yaklaşık 4000 hastayı içeren bir çalışmada cerrahi hastaların profilaksi alma oranı %66 bulunurken, cerrahi olmayan hastaların sadece %23'üne profilaksi verildiği tespit edilmiştir.^[13] Yine 14 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde yoğun bakım hastalarında DVT profilaksisi değerlendirilmiş, hastaların %69'una herhangi bir DVT profilaksi protokolünün uygulandığı, ancak bunların %31'inde profilaktik tedavi protokolünün yeterli olmadığı tespit edilmiştir.^[14]

Biz kendi serimizde KOAH akut atak nedeniyle yatırdığımız 73 hastadan 3'ünde (%4,1) 3 aylık dönem içerisinde DVT geliştiğini saptadık. Çalışmamızda hastanede yatış süresi içerisinde USG kontrolü yapmadığımızdan, 3 olguda gelişen DVT'nin yatış sırasında mı yoksa daha sonra mı geliştiğini bilmiyoruz. Bizim serimizdeki yatışta DVT sıklığı literatürle uyumsuz olup hiçbir hastada DVT saptanmamıştır. Bunun olgu sayısının azlığı ve çalışmamıza dahil edilen hastaların yoğun bakıma yatış endikasyonu olmayan, göreceli olarak daha hafif medikal hastalığı olan olgular olmasından kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca biz sadece KOAH akut atak ile ilgili DVT sıklığını ortaya koyabilmek için kanser, kanser tedavisi, kalp yetmezliği, önceki VTE öy-

küsü gibi medikal durumları olan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Bu da serimizde DVT sıklığının düşük çıkmasında bir faktör olarak ele alınabilir. Bizim serimizdeki olguların yarısında DVT için profilaktik tedavi uygulanması da bu oranın düşük çıkmasındaki bir diğer etken olabilir düşüncesindeyiz.

Birçok çalışmada medikal hastalardaki VTE sıklığının sanılandan daha yüksek bulunması sonucu araştırmacılar profilaksi etkinliğini değerlendirmek amacıyla randomize çalışmalar planlamışlardır. 1982 yılından bu yana yapılan 9 randomize çalışmada düşük doz unfraksiyone (UFH) ve DMAH profilaksi amacıyla kullanılmış ve bu tedavinin etkinliği kontrol grubu veya plasebo ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmalarda UFH ile DMAH'nin DVT ve PTE riskini anlamlı derecede azalttığı (sırasıyla, %56 ve %58) saptanmış olmakla birlikte, DMAH gruplarında majör hemoraji riskinin %52 daha az olduğu saptanmıştır.^[15]

Medikal hastalarda yapılan daha objektif bir metodoloji ile dizayn edilen plasebo kontrollü 2 büyük randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar; MEDENOX ve PREVENT çalışmalarıdır.^[8,16]

MEDENOX çalışmasında 1102 medikal hasta çalışmaya alınarak 3 gruba randomize edilmiş, 20 ve 40 mg enoksaparin ile profilaksi etkinliği değerlendirilmiştir. MEDENOX çalışmasında hastaların %53,5'ini solunum sistemi hastalığı olanlar, %53,1'ini enfeksiyon hastalığı, %34,2'sini ise kalp yetmezliği hastaları oluşturmaktaydı. PREVENT çalışması ise hareketsiz hastalarda dalteparin tedavisinin VTE'yi önlemede etkinliği değerlendirmek amacıyla yapılmış olup bu çalışmaya 3681 hasta dahil edilmiştir.

Yukarıda söz edilen her iki çalışmada da tedavi süresi en fazla 2 hafta olarak belirlenmiştir. Hastalar MEDENOX ve PREVENT çalışmasında 3 ay takibe alınmışlardır. Bu çalışmaların her ikisinde de profiaksi uygulanan grupta VTE riski yaklaşık %50 azalmış olarak saptanmış ve tedavi grubu ile plasebo grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MEDENOX çalışmasında plasebo grubunda VTE oranı %14,9 iken tedavi grubunda %5,5 olup risk azalması %63 olarak bulunmuştur. PREVENT çalışmasında risk azalma-

sı %44 (%5-%2,8) tespit edilmiştir. Bu iki çalışma da VTE riskini azaltmada DMAH'nin etkin olduğunu kanıtlamıştır. Majör kanama riski minimal bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Biz de çalışmamızda hastalara sadece hastanede yattıkları süre içerisinde profilaktik DMAH uyguladık. Çalışmanın dizaynında profilaksinin yatış süresince uygulanması kararlaştırılmış olup, bunun nedeni taburcu olabilmek kriterlerini taşıyan hastaların artık profilaksiye ihtiyacının kalmamış olacağı öngörüsüdür. Dolayısıyla hastaların profilaksi alma günleri standardize edilememiştir. Bizim serimizde profilaksi alan grupta ortalama yatış süresi 11,2 gün idi. Biz hastalarımızı 3 ay süre ile takip ettik. Üçüncü ay yaptığımız venöz Doppler-USG'de 36 hastanın yer aldığı profilaksi almayan grupta 3 DVT (%8,3) saptadık, enoksaparin grubunda ise hiçbir olguda DVT saptamadık. DVT gelişiminin atak sonrası sadece 1 kez 3 ay sonra değerlendirilmesi ve venografi ile teyit edilmemesi çalışmamızın zayıf noktalarıdır.

Her iki grubu karşılaştırdığımızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0,05$). Bu durumun olgu sayımızın azlığına ve çalışmamıza yoğun bakım ihtiyacı olan çok ağır hastaların dahil edilmemesine bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda profilaksi uyguladığımız grupta hiçbir hastada DMAH'ye bağlı kanama ya da başka bir yan etki ve komplikasyon saptamadık.

Bizim çalışmamıza dahil olan hastalarda semptomatoloji ve akciğer grafisi bulguları gözden geçirildiğinde; nefes darlığı, öksürük, balgam gibi semptomlar ve enfiltrasyon, hiler dolgunluk gibi grafi bulgularının KOAH - pulmoner emboli ayırıcı tanısına katkıda bulunmadığı görülmüştür. Bu tablo göz önüne alındığında ve ayrıca hastalarda buna eşlik eden hipoksemi varlığı düşünüldüğünde PTE ile ayırıcı tanının güçlüğü ortaya çıkmaktadır.

Prescott ve ark.^[17] dekompanse KOAH atak tanısı ile yatırılan 45 hastada 7 gün içerisinde kontrast venografi ve 125-I fibrinojen tarama yapmışlar; profilaksi verilmeyen hastalarda %9 oranında DVT saptamışlardır.

Ultrasonografi tanı aracı olarak kullanıldığında DVT prevalansı, 33 hasta içeren bir çalışmada %0, çok sayıda hasta içeren 2 çalışmada %10 bulunmuştur.^[18-20] Schönöfer ve ark.'nın^[18] yaptığı yoğun bakıma kabul edilen 196 KOAH akut atak hastasını kapsayan bir çalışmada USG ile DVT prevalansı %10,7 bulunmuştur. DVT saptanan hastaların %86'sı asemptomatik olup herhangi bir belirleyici özellik saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda DVT prevalansı %0 olup literatür ile uyumsuz bulunmuştur. Bunun nedeninin klinikte yatırdığımız hastaların yoğun bakım ihtiyacı olmayan görece daha hafif olgular olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

KOAH atak nedeniyle mekanik ventilasyona bağlanan çok sayıda hastayı kapsayan bir çalışmada randomize olarak bir gruba nadroparin, diğer gruba ise plasebo verilmiş; ortalama 12 gün profilaksi tedavisi sonrası kontrast venografi ile plasebo grubunda %28 oranında, nadroparin grubunda ise %15 oranında DVT saptanmıştır. Bu çalışmada nadroparin ile rölatif risk azalması %45 bulunmuştur ($p=0,045$).^[19]

Erelel ve ark.'nın^[20] yaptığı 56 KOAH atak olgusunu kapsayan çalışmada tanı yöntemleri olarak alt ekstremitte venöz renkli Doppler-USG, venografi ve akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi kullanılmıştır. DVT alt ekstremitte renkli venöz Doppler USG ile değerlendirilmiş, KOAH atak tanısı ile yatırılan hastalara ilk 24 saat içinde yapılmış ve %10'unda DVT saptanmıştır. Şüphesiz USG güvenli, non-invaziv ve ucuz bir tanı aracı olmasına rağmen operatör bağımlı olması ve asemptomatik olgularda sensitivite ve spesifitesinin istenen düzeyde olmaması bir dezavantaj olabilir. Bu çalışmada da, Doppler-USG'de DVT yönünden şüphe olan 2 hastada venografi yapılmış ve bunların 1'inde DVT tespit edilmiştir. Bu çalışmada, akciğer perfüzyon sintigrafisi ise ani gelişen nefes darlığı ile birlikte göğüs ağrısı ve/veya arter kan gazında hipokapni ve/veya radyolojik olarak pulmoner emboli şüphesi olduğunda uygulanmış, sintigrafi uygulanan 8 hastanın 5'inde PTE saptanmıştır (%8,9). Çalışmada KOAH akut atakla yatırılan 56 hastanın 9'unda DVT ve/veya PTE saptanmıştır (%16,1).

Bizim çalışmamızda USG ile 3. ayda DVT saptanması oranı %4,1'dir. Biz de DVT saptadığımız olgularda bu duruma ilişkin bir semptom ya da bulgu saptamadık ve DVT gelişen hastalarımızla diğer hastalar arasında AKG, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafisi, D-dimer düzeyi gibi parametreler yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık saptamadık.

Gerek literatür bilgileri gerekse bizim çalışmamızdaki veriler dikkate alındığında, başlangıçta D-dimer değeri çok yüksek bulunan hastalarda VTE saptanmasa bile, hastalık sürecinde olası DVT ve PE yönünden bu hastalar daha dikkatli takip edilmelidir. Hastaneye yatırılan tüm medikal hastalarda olduğu gibi KOAH atak tanısı ile yatan özellikle genel durumu bozuk düşkün hastalara da yatış süresince profilaktik tedavi uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
3. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherperleel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144(6):390-6.
4. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302(6778):709-11.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
6. Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998;113:199-204.
7. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82(4):203-5.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous throm-

- boembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
9. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400.
 10. Robert WB, Michael J. Noninvasive diagnosis of venous disease. Vol 8., 4th ed. Philadelphia: Black-Well, 1996. p. 1150-86.
 11. Anthony JC. Clinical and diagnostic evaluation of deep venous thrombosis. Vol 2., 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 1937-41.
 12. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. In: Özyardımcı N, editör. Non spesifik akciğer hastalıkları. Cilt 2 Bursa: Uludağ; 1999. s. 1011-25.
 13. Arcelus JI, Caprini JA, Monreal M, Suárez C, González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg* 2003;38(5):916-22.
 14. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124:357-63.
 15. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83(1):14-9.
 16. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
 17. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong JD Jr, Shigeoka JW. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(1):32-6.
 18. Schönhofer B, Köhler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998;65(3):173-7.
 19. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1109-14.
 20. Erelel M, Cuhadaroğlu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96(7):515-8.