

Derin ven trombozu

Deep venous thrombosis

Mehmet MİHMANLI, M.Ece DİLEGE

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Cerrahi Kliniği

DERİN VEN TROMBOZU

Derin ven trombozu (DVT) sıklıkla postoperatif dönemde cerrahi hastalarını etkileyen önlenebilir, ancak tedavi edilmediği takdirde ciddi sonuçlar doğuran bir patolojidir. Akut derin ven trombozunun komplikasyonları, pulmoner emboli ve post-trombotik sendrom önlenebilir hastane ölümlerinin en sık nedeni (1) ve uzun süreli morbidite sebebidir (2). DVT'nin tanı ve tedavisinin doğru yapılabilmesi ve daha da önemlisi profilaksi için hastalığın epidemiyoloji, patofizyoloji ve doğal seyrinin iyi bilinmesi gerekir.

Epidemiyoloji

Otopsi çalışmalarında DVT prevalansı %34-52 arasında değişir. ABD'de her yıl 1 milyondan fazla DVT tanısı konulmakta, ve 50.000-200.000 hasta pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmektedir (3). Major batın ameliyatlarından sonra DVT oranı yaklaşık %30 olmakla birlikte bu oran elektif ortopedik cerrahide % 52, acil pelvis kırığı girişimlerinde % 70'lere çıkabilmektedir (4).

Patofizyoloji

Virchow'un tarif ettiği staz, hiperkoagulabilite ve intimal hasar üçlüsü, DVT oluşumunda büyük önem taşımaktadır. DVT nedeni genellikle multifaktöryeldir ve her hastada farklı bir komponent daha fazla rol alabilir. Staz genel-

likle cerrahi hastada önemli bir mekanizmadır. Yatar pozisyonda anestezi altındaki hastada alt ekstremitelerde venöz kan akım hızı ve venöz dolaşım süresi azalır. Cerrahi travma ise prokoagulan faktörleri aktive eder. Postoperatif hastalarda fibrinojen, trombosit, Faktör II, V, VII ve XIII düzeylerinin arttığı görülmektedir.

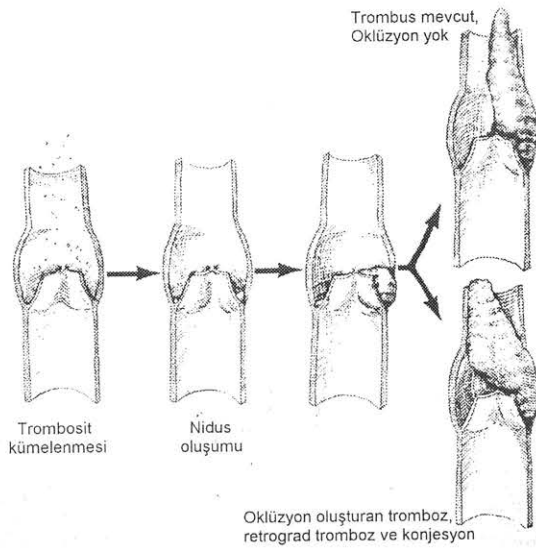
Venöz tromboz, bazı koagülasyon önleyici ve fibrinolitik proteinlerin eksik olduğu durumlarda da görülmektedir. Hastaların %13'ünde antitrombin III, protein C, protein S ve plasminojen eksikliği vardır (5). Familial, juvenil ve tekrarlayan DVT vakalarında bu oran artmaktadır. Bazı hastalarda ise lupus antikoagulanı ve kardiolipin gibi anormal prokoagulan faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler bazı hastalarda gebelik ya da viral enfeksiyonlar sonrasında geçici olarak bulunabilirler.

Venöz endotel; tromboplastin aktivasyon inhibitörleri ve plasminojen aktivasyon uyarıcıları içerir. Anestezi, uzun süreli yatak istirahati ve ameliyatlar bu faktörlerin endotel tarafından üretimini bozabilir. Farmakolojik ve anestezi ajanlar, pH ve osmolalitesi kandan farklı olan intravenöz sıvılar intimal hasara sebep olabilir ve fibrinolitik mekanizmaları baskılayabilirler.

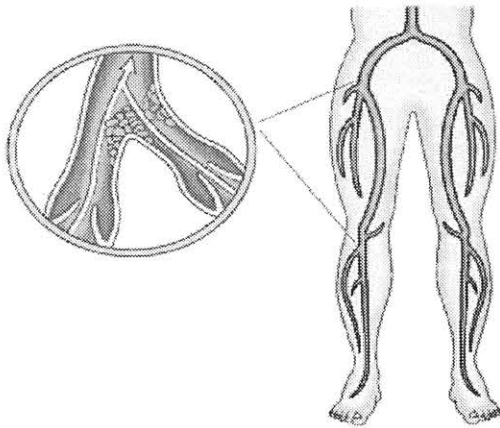
Kan akımının relatif yavaşlığına bağlı olarak nidus oluşumu venöz kapakçık sinüslerinde başlar (Resim 1). İlk etapta oluşan geçici trombosit kümeleşmeleri, koagülasyon aktivasyonu sonucu fibrin ile stabilize olur. Luminal akım bozulduğunda trombus proksimale doğru hızla ilerler. Klinik semptomlar yeterli miktarda venöz akım tıkanığı zaman ortaya çıkar. Radyoaktif iyot 125-fibrinojen sintigrafisi ile ilk trombus oluşumunun gösterilmesinden 24-36

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Mehmet MİHMANLI
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Cerrahi Kliniği, Şişli, İstanbul
Tel: 0212 2312209 / 1237



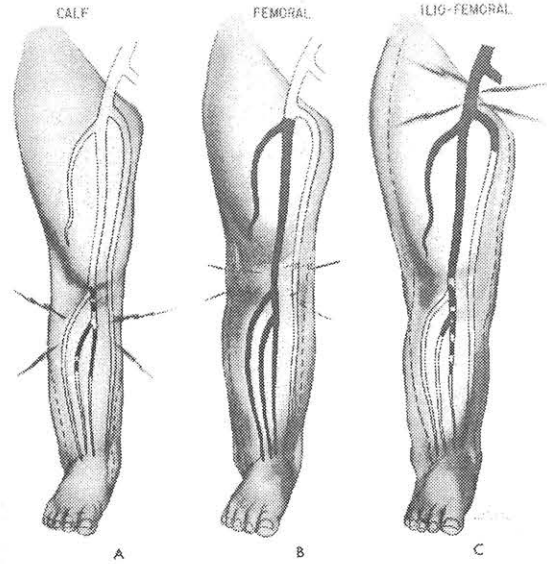
Resim 1: Venöz trombüs oluşumu



Resim 2: DVT görülme yerleri

saat sonra şikayetlerin başladığı gösterilmiştir (6).

DVT geliştikten sonra kollateral gelişimi çok hızlı olabilir. Damarları besleyen vazo vazorumlar dilate olarak kollateral görevi görebilir, tıkalı segment çevresindeki yan dallar dilate olarak aksiyel kollateraller oluşturabilirler veya tıkalı aksiyel ven ile kollar arasında kollateral gelişebilir. Erken trombüslerin çoğu spontan olarak gerilemektedir. Trombüsün rezolusyonu; endojen fibrinolizis, fibrin pıhtısının retraksiyonu ve trombüsün organize olması aşamaları ile gerçekleşir.



Resim 3: DVT'nin klinik bulguları

- Tromboz baldır venleri ve popliteal venede lokalize olduğunda genellikle baldırda ağrı ve hassasiyet, ayak bileğinde hafif şişlik vardır.
- Femoral ven ve baldır venlerinde tromboz varlığında diz üstüne uzanan şişlik görülür. Popliteal bölge ve baldırda hassasiyet olabilir.
- İliofemoral venöz trombozda ayakta kısığa kadar ödem olur. Genellikle kasık bölgesinde, popliteal bölge ve baldırda hassasiyet vardır.

DVT en sık baldır kaslarının derin venlerinde, daha az olarak da bacağın proksimal derin venlerinde görülür (Resim 2). Otopsi çalışmalarına göre alt ekstremitelerde venöz trombozları genellikle bilateral olmakla birlikte sintigrafi ve flebografi çalışmalarında bilateralitenin %20 ile 30 arasında olduğu gösterilmiştir. Venöz tromboz üst ekstremitelerde ve vücutta daha nadir görülür, tüm venöz trombozların %10'undan azını oluştururlar. İntravenöz kataterlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla subklavian venöz trombozlarda göreceli bir artış olmuştur, bunlar genellikle asemptomatik olup nadiren hayati tehlike yaratırlar.

Tedavi edilmediği takdirde baldır venlerindeki venöz trombozların %20'si proksimal venöz sisteme ilerler. Tedavi edilmeyen proksimal venöz trombozların; pulmoner emboli (%50), fatal pulmoner emboli (%10), rekürren venöz

tromboz ve post-trombotik sendrom riski vardır.

DVT Risk faktörleri

Daha önce Geçirilmiş DVT hikayesi en önemli risk faktörüdür. DVT riski, gebelik ve lohusalık döneminde 5 kat, variköz venler varlığında 3 kat artar. Hastanede yatmakta olan DVT'li hastaların %30'unda intraabdominal, intrakranyal veya başka bir malignite mevcuttur. Polisitemi, lösemi, multiple myelom gibi kan viskozitesini arttıran hematolojik durumlar da DVT'ye predispozandır. Oral kontraseptifler antitrombin III düzeyini düşürerek tromboza eğilim yaratırlar (4). DVT için predispozan faktörler tablo 1'de gösterilmiştir.

Cerrahi ve DVT

Cerrahinin getirdiği DVT riski; hastanın yaşı, eşlik eden trombotik risk faktörleri, girişimin türü, cerrahi travmanın boyutu, ameliyatın süresi, ve postoperatif immobilizasyon süresi ile ilişkili olarak değişmektedir (7, 8). Cerrahi hastada Virchow üçlüsünün tüm komponentleri bulunabilir. Genel cerrahide DVT insidansı %19, elektif beyin cerrahisi ameliyatlarında %24, kalça kırığında %48, kalça artroplastisinde %51, diz artroplastisinde %61'dir (7). Bu bilgiler doğrultusunda hastalar tromboembolik komplikasyonlar açısından düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar (Tablo 2). Yalnız baldır venlerinde sınırlı trombüsün embolizasyon riski %20'dir. Trombüs boyutunun küçük olmasından dolayı hayati tehlike yaratacak emboli yok sayılır. Popliteal ve ne ulaşan trombüs vakalarında ise emboli riski %50'dir ve hayati tehdit eden emboli insidansı artar. Serbest yüzen trombüsler özellikle hayati risk taşırlar.

Postoperatif alt ekstremitte trombüslerinin yaklaşık yarısı ameliyathanede, kalanı ilk 3-5 günde gelişir (9). Diğer yandan hastanın riski hastaneden taburcu olmak ile sonlanmaz. Abdominal cerrahi geçiren hastaların %25'inde taburcu olduktan 6 hafta sonra DVT gelişmektedir (10).

Tablo 1: DVT için predispozan faktörler

Geçirilmiş venöz tromboz
İmmobilizasyon
İleri yaş
Malignite
Cerrahi
Travma
Primer hiperkoagulabilite durumları:
- protein C eksikliği,
- protein S eksikliği,
- antitrombin III eksikliği,
- aktive protein C rezistansı,
- hiperhomosisteinemi,
- Faktör V Leiden mutasyonu
Gebelik, lohusalık
Doğum kontrol hapları
Multiple sistemik hastalık
İnme ve/veya parapleji
Kardiyopulmoner hastalık
Şişmanlık
Varis varlığı
Epsilon amino kaproik asit kullanımı
Vaskülit
Venöz malformasyon
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Sistemik lupus eritematozus
Santral venöz kataterler
Kemoterapi

Klinik ve tanısal değerlendirme

Ağrı, şişlik ve renk değişikliği akut venöz trombozun belirgin klinik bulgularıdır (Resim 3). Bu şikayetler obstrüksiyonun derecesi ve inflamatuvar reaksiyona bağlı olarak değişebilir. İnflamatuvar cevap değişkendir. Bazı hastalarda majör trombüs dahi sessiz kalırken, bazı hastalarda trombüsün küçüklüğüne rağmen şiddetli inflamatuvar cevaptan dolayı ciddi klinik tablo ortaya çıkabilmektedir. Proksimal aksiyal venlerin tutulduğu vakalarda şişlik, hemodinamik obstrüksiyona bağlı olarak daha belirgindir. Pıhtı eridikten sonra ortaya çıkan şişlik ise obstrüksiyondan ziyade venöz reflüye bağlıdır. Ciltte lokalize koyu lekeler olabilmekle birlikte

Tablo 2: Postoperatif DVT riski

Düşük risk grubu
- Yaş<40, başka risk faktörü yok,
- 30 dakikadan kısa süren, komplike olmayan abdominal/torasik cerrahi
Orta risk grubu
- Yaş>40, 30 dakikadan fazla süren abdominal/torasik cerrahi
- Ek risk faktörü yok, 40-60 yaş arası majör olmayan cerrahi
- Yaş<40, ek risk faktörü yok, majör cerrahi
Yüksek risk grubu
- Majör olmayan cerrahi, >60 yaş veya ek risk faktörü mevcut
- Majör cerrahi, >40 yaş veya ek risk faktörü mevcut
Çok yüksek risk grubu
- Multiple risk faktörleri mevcut

Tablo 3: DVT klinik bulgu, semptom ve risk faktörleri

Majör faktörler
Akut kanser
Paralizi, parezi
Yakında alt ekstremiteye alçı ile immobilizasyon
3 günden fazla yatalaklık
4 hafta içinde majör ameliyat
Derin venöz sistem dağılımında hassasiyet
Uyluk veya baldırda şişlik(>3cm)
DVT aile hikayesi
Minör faktörler
Semptomatik bacağa yakın zamanda travma hikayesi
Tek taraflı gode bırakan ödem (sempomatik bacakta)
Dilate (nonvariköz) yüzeysel venler (yalnız semptomatik bacakta)
6 ay içinde hospitalizasyon
Eritem
Klinik DVT olasılığı
Yüksek
≥3 major faktör, alternatif tanı yok
≥2 majör faktör, > 2 minör faktör, alternatif tanı yok
Düşük
1 majör faktör, ≥2 minör faktör, alternatif tanı mevcut
1 majör faktör, ≥1 minör faktör, alternatif tanı yok
0 majör faktör, ≥3 minör faktör, alternatif tanı mevcut
0 majör faktör, ≥2 minör faktör, alternatif tanı yok
Orta
Tüm diğer kombinasyonlar

DVT’de staza bağlı cilt değişiklikleri ve venöz ülserler pek görülmez. Venöz reflü gelişimi ile birlikte staza bağlı değişiklik görülebilir. DVT’li hastada ağırlı bacak şişliğinin daha sonra rekanalizasyon ve reflü ile birlikte yerini cilt değişikliklerine bıraktığı görülebilir.

DVT tablosunda klinik değerlendirme yeterli olmayacağından objektif tanı şarttır. Yapılan çalışmalar hastaları düşük, orta ya da yüksek DVT şüpheli olarak sınıflandırmanın tanı doğruluğunu kolaylaştırdığını göstermiştir (11) (Tablo 3). Wells ve ark. klinik DVT şüphesi modeli ile common femoral ve popliteal venlere kompresyon ultrasonografisini birleştirerek yanlış pozitif ve yanlış negatif tanıları azalttıklarını göstermişlerdir (11). Yüksek klinik DVT şüphesi olan hastaların %85’inde flebografi ile DVT saptanmıştır. Düşük pre-test şüphesi olan ve noninvaziv test sonucu negatif olan hastalarda tedaviye ya da daha ileri tetkike gerek yoktur. Yüksek pre-test şüphesi olan ve noninvaziv testler pozitif olan hastalar ise ek tetkik olmaksızın tedavi edilebilirler. Klinik değerlendirme ve tanı testi arasında uyumsuzluk olan hastalarda daha ileri tetkik yapılmalıdır.

Flebografi

Alt ekstremité DVT’sinde kontrastlı asendan flebografi tanı koydurucudur. Ancak flebografinin dezavantajları ve doppler sonografinin çok iyi sonuçlar vermesi nedeniyle günümüzde flebografi nadiren kullanılmaktadır.

Venöz Duplex görüntüleme

Venöz Duplex görüntüleme günümüzde DVT tanısının en büyük desteğidir. DVT şüphesi olan hastalarda mükemmel tanısal doğruluk taşır. DVT tanısı için duplexe en önemli kriter venin komprese edilememesidir. İnnominat ve subklavian venler, iliak venler ve vena cava inferiora anatomik lokalizasyonlarından dolayı kompresyon yapılamayacağından dolayı bu venlerde trombüs varlığı ve akım paternleri tanı koydurucudur. Akımın hiç görülmemesi tam obstrüksiyonu gösterir. Ven içinde yüzen veya duvarda trombüs görülebilir. Distal komp-

resyon sırasında veya proksimal kompresyon kaldırıldığında akım augmentasyonun yavaş olması proksimalde venöz tıkanıklık olduğunu düşündürür. Solunumla fazisite olmaması da venöz tıkanıklığı gösterir. Akım testleri diz ve kalçadan fleksiyon yaptırılarak farklı pozisyonlarda tekrarlanmalıdır.

Magnetik Rezonans Venografi

Magnetik Rezonans Venografi (MRV) proksimal venöz trombozda asendan flebografiye göre mükemmel duyarlılık sahibidir. Maliyeti, metal implantlı hastalar ve klostrofobisi olan hastalar kullanımını kısıtlar. MRV geleneksel tanı metodlarının yetersiz kaldığı pelvik ve vena kava trombozu olan hastalarda değerli bir yöntemdir.

Kan testleri

Kompleks fibrinin yıkım ürünü olan D-Dimer, şüpheli DVT vakalarında faydalıdır. Postoperatif ve akut hastalarda da D-Dimer düzeyleri yüksek olmasına rağmen, DVT şüpheli hastalarda negatif D-Dimer testi yüksek negatif prediktivite göstermiştir. D-Dimer düzeyinin yüksek çıkması tedavi kararı için yeterli değildir, ama negatif olması DVT olmadığını gösterir. Ginsberg ve ark. D-Dimer’in negatif prediktif değerini %97 olarak bildirmişlerdir. Düşük pre-test şüpheli hasta grubunda ise bu değer %99.4’tür (12).

Sintigrafik testler

Radyoizotopik testler seçilmiş, DVT şüpheli hastalarda kullanılır, ve en popüler olanı radyoaktif işaretli fibrinogen uptake testidir.

Tanısal strateji

DVT şüphesi olan hastada ilk yapılacak test venöz duplex sonografidir. Test pozitif ise hasta tedavi edilmelidir, negatif ise hasta klinik şüpheye göre tetkik edilir:

1. Düşük DVT şüphesi ve negatif duplex varlığında hastaya ilave tetkik veya tedavi yapılmaz.

Tablo 4: Venöz tromboemboli profilaksisi (17)

Risk grubu	Proflaksi
Düşük risk	Erken ambulasyon
Orta risk	DDSH, DMAH, KÇ veya IPK
Yüksek risk	DDSH, DMAH, veya IPK
Çok yüksek risk	DDSH veya DMAH + KÇ veya IPK
Travmalı hasta	DMAH veya KÇ veya IPK veya proksimal DVT var ve antikoagulasyon kontrendike ise inferior vena cava filtresi

IPK: İntermitan pnömatik kompresyon

KÇ: Kompresyon çorabı

DDSH: Düşük doz subkutan heparin

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

2. Orta derecede klinik şüphe var, duplex negatif ise hastaya 3-5 gün içinde tekrar duplex veya D-Dimer testi yapılır. D-Dimer negatif ise DVT yoktur. D-Dimer pozitif, normal venöz duplex varlığında ise MRV veya asendan flebografi ile ileri inceleme gerekir.

3. Yüksek klinik DVT şüphesi, negatif duplex varlığında MRV, asendan flebografi veya tekrar duplex sonografi ile tetkik edilmelidir.

Belirsiz duplex sonografi sonuçları nadir de görülse ileri değerlendirme gerektirir:

1. Düşük klinik DVT şüphesi olan vakalarda 3-5 gün sonra tekrar duplex yapılır

2. Orta veya yüksek riskli hastalarda net olmayan duplex sonuçları varlığında D-Dimer testi veya MRV ya da asendan flebografi ile değerlendirme yapılmalıdır.

3. DVT şüphesi zamanla artıyorsa veya D-Dimer pozitif ise, MRV veya asendan flebografi endikedir.

DERİN VEN TROMBOZU PROFLAKSİ ve TEDAVİSİ

1. PROFLAKSİ

Elektif genel cerrahi hastalarında proflaksi yapılmazsa fatal pulmoner emboli sıklığı %0.1-0.8, elektif kalça replasmanı yapılan hastalarda %2-3, acil kalça kırığı ameliyatlarında %4-

7'dir (13). Fatal pulmoner emboliyi önlemede iki yaklaşım vardır: Primer önlem (Proflaksi) ve sekonder önlem (erken tanı).

İdeal proflaksi metodu plasebo ve aktif yaklaşımlarla kıyaslandığında efektif ve güvenli olmalı, hasta, hemşire ve doktor tarafından kompliyansı iyi olmalı, laboratuvar takibi gerektirmemeli ve maliyeti düşük olmalıdır.

En sık kullanılan proflaksi metodları, anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), oral antikoagulanlar ve aralıklı pnömatik kompresyondur. Avrupa ve kuzey Amerika'da farklı proflaksi yöntemleri kullanılmaktadır. Avrupa'da yüksek riskli hastalara proflaksi preoperatif başlatılırken, kuzey Amerika'da ameliyat gecesinde başlanır. Proflaksinin ne süreyle devam edeceği konusunda ise tartışmalar devam etmektedir. Risk gruplarına göre uygulanabilecek proflaksi metodları tablo 4'te özetlenmiştir (14).

Düşük doz heparin

Anfraksiyone heparinin antikoagulan aktivitesi bir pentasakkaridin antitrombin III'e bağlanarak trombin ve aktive faktör X'un (Xa) inhibisyonunu uyarmasıyla gerçekleşir. Heparin başka bir plazma kofaktörü (kofaktör II) ile trombinin inaktivasyonunu da katalize eder. Düşük doz heparin uygulamasında, ameliyattan 2 saat önce 5000U subkutan heparin verilir ve ameliyattan sonra 8-12 saatte bir tekrarlanır. Düşük doz heparinle majör kanama komplikasyonlarında artış olmaz, ancak minör yara hema-

tomlarında artış gözlenmiştir. Bu hastalara düzenli olarak trombosit sayımı yapılmalıdır.

Ayarlanmış doz heparin

Ayarlanmış doz heparin total kalça replasmanı yapılacak hastalarda düşük doz heparinle karşılaştırıldığında etkin bulunmuştur. Ancak laboratuvar takip gerektirmesi ve maddi külfeti nedeniyle kullanılmamaktadır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Klasik heparin 10-16 kD ağırlığındadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ise heparinin 4-5kD ağırlığındaki deriveleridir. DMAH'ler trombositlere bağlanmış aktive faktör X'u inaktive ederler, trombosit faktör V tarafından inhibisyona dirençlidirler ve trombosit fonksiyonları ile damar geçirgenliği üzerine etkileri azdır. DMAH'lerin biyoyararlanımı daha yüksektir (subkutan enjeksiyondan sonra >%90), yarılanma ömrü uzundur, günde bir ya da iki kez uygulanırlar ve laboratuvar takibi gerektirmezler. Randomize klinik çalışmalarda günde tek doz ya da iki kez verilen DMAH'ler ile DVT profilaksisinin en az anfraksiyone heparin kadar etkin olduğu gösterilmiştir (13). Ortopedik cerrahide DMAH daha etkilidir. DMAH'ler kullanım kolaylığı, kanama komplikasyonun daha az olması, ve laboratuvar takip gerektirmemesi nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Piyasada kullanıma hazır farklı DMAH'ler mevcuttur (Nadroparin kalsiyum, dalteparin, enoksaparin sodyum gibi) ve kullanım dozları içerdikleri anti faktör Xa aktivitesine göre değişmektedir. Standart profilaksi dozu enoksaparin sodyum için günde bir kez subkutan 4000 anti-Xa ünitesidir. Düşük kilolu hastalarda doz düşürülmelidir. Profilaksi en az 7 gün, ya da hasta tam mobilize olana kadar devam etmelidir.

Oral antikoagulanlar

İki farklı grup oral antikoagulan vardır: 4-hidroksikumarin deriveleri (warfarin gibi) ve indanedion deriveleri (fenindion gibi). Kumarin deriveleri kanama dışı komplikasyonlara daha

az yol açtıkları için tercih edilirler. Warfarin, K vitaminine bağlı faktör II, VII, IX ve X'u inhibe ederek antikoagulasyon sağlar. Profilaksi amacıyla oral antikoagulanlar ameliyattan önce, ameliyat zamanı veya ameliyattan sonra başlanabilir. Oral antikoagulanların etki etmesi için 3-4 gün geçmesi gerekli olduğundan ameliyat zamanı veya sonrasında başlanan oral antikoagulanlar, ameliyatta veya hemen sonra oluşan küçük trombuslara karşı koruma sağlayamazlar. Ancak oluşan bu trombusların ilerleyerek klinik olarak önemli venöz tromboemboli yaratmasını engellerler. Warfarin ameliyattan 7-10 gün önce küçük dozlarda başlanıp, protrombin zamanını 1.5-3 sn uzatacak kadar verildiğinde ve ameliyat gecesi daha düşük doza inildiğinde sonuçlar ameliyattan bir gece önce başlanan warfarin ile benzer bulunmuştur (15). Oral antikoagulanların en önemli komplikasyonu kanamadır.

İntermitan pnömatik bacak kompresyonu (İPK)

İPK bacak derin venlerinde kan akımını artırarak venöz stazı engeller, ve aynı zamanda kanın fibrinolitik aktivitesini de artırır. Orta derecede riskli genel cerrahi hastalarında uygun koruma sağlar. Hasta tam mobilize olana kadar kullanılmalıdır. Ciddi klinik yan etkileri yoktur, özellikle yüksek kanama riskli olan hastalarda kullanımı uygundur. İPK, belirgin periferik vasküler hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kademeli basınç çorapları

Basit, güvenli ve orta derecede etkili bir tromboprofilaksi yöntemidir. Venöz kan akım hızını arttırırlar. Sadece düşük riskli hastalarda tek başına, orta ve yüksek riskli hastalarda diğer yöntemlere ek olarak kullanılabilir. Kademeli basınç çoraplarının pulmoner emboli riskini azalttığına dair kesin bir veri yoktur.

İnferior vena kava filtreleri

İnferior vena kava filtrelerinin kullanımı kanama komplikasyonu nedeni ile antikoagulasyonun kontrendike olduğu vakalarda, antiko-

agulan tedavi ile komplikasyon gelişenlerde, antikoagulan tedavi altındayken tekrarlayan tromboemboli vakalarında, pulmoner embolektomi yapılan hastalarda ve tekrarlayan pulmoner embolide endikedir (16). Piyasada kullanıma hazır çeşitli filtrelerin (Greenfield filtresi, Simon Nitinol, Vena Tech gibi) değişik yerleştirilme teknikleri vardır. Vena kava filtresi takılan hastalar yıllık kontrol altına alınmalıdırlar.

Diğer ajanlar

Hirudin total kalça replasmanı ameliyatında venöz trombozu önlemede anfraksiyone heparin ve DMAH'lere göre daha üstün bulunmuştur. İntravenöz dextranın ortopedik ameliyatlarda venöz trombozu önlemede etkili olduğu gösterilse de pratikte kullanılmamaktadır.

2. DVT TEDAVİSİ

Venöz tromboemboli tedavisi ile 1. Pulmoner emboliden ölüm, 2. Rekürren venöz tromboemboliler, 3. Postflebitik sendromu engellemek amaçlanır. Heparin, DMAH ve warfarin tedavinin temelini oluşturur.

Heparin tedavisi

DVT tedavisinde devamlı intravenöz heparin ve oral warfarin birlikte kullanılır. 5000U intravenöz bolus heparin yapılmasını takiben, 30.000U heparin, 500cc %5 dextroz içinde 24saatte gidecek şekilde intravenöz perfüzyon yoluyla verilir. 6 saatlik aPTT takibi yapılarak 1.5 kat uzatacak şekilde doz ayarlaması yapılır.

Heparin tedavisinin komplikasyonları

Heparin tedavisinin yan etkileri kanama, trombositopeni ve osteoporozdur. Heparine bağlı trombositopeni tedavinin başlamasından 5-10 gün içinde gelişir. Heparin tedavisi alan hastaların %1-2 sinde görülür. Heparin tedavisi hemen kesilmelidir. Osteoporoz 20.000U/gün veya daha yüksek doz heparinin 6 aydan fazla kullanımında görülür. Demineralizasyondan, vertebra ve uzun kemik fraktürlerine kadar sonuçlar doğabilir.

Heparinin antidotu

Heparinin antidotu protamindir. 1mg protamin 100U heparini inaktive eder. Yavaş intravenöz verilmeli ve doz bir seferde 50 mg'ı geçmemelidir. Taze donmuş plazma aynı etkiye sahip değildir çünkü heparin transfüzyonla verilen pıhtılaşma faktörlerini inhibe eder. DMAH'in yüksek dozundan dolayı da kanama meydana gelebilir. Bu durumda verilecek protamin dozu preparata göre değişkenlik gösterir. 1 mg enoksaparin için 1mg protamin sülfat, her 100 anti-faktör Xa IU dalteparin için 1 mg protamin verilmesi önerilir.

Oral antikoagulan tedavi

Warfarinin antikoagulan etkisi 36-72 saatte başlar. Trombotik hastalık nedeniyle warfarin tedavisi başladığında 4-5 gün heparinle birlikte verilmelidir. 5-10 mg günlük dozla başlanır. INR 2-3 olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Antikoagulan doz stabilleştiğinde INR düzenli olarak takip edilmelidir. Oral antikoagulan tedavinin en önemli komplikasyonu kanamadır. Kumadine bağlı cilt nekrozu da nadir fakat ciddi bir komplikasyondur ve ilacın hemen kesilmesini gerektirir. Tedavinin 3-10.gününde, genellikle kadınlarda, bol miktarda subkutan yağ içeren karın, kalça, uyluk ve göğüs bölgelerinde görülür. Mikrovasküler tromboz sonucu olur, nedeni tam olarak bilinmese de bazı hastalarda protein C düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır.

Oral antikoagulanların antidotu

K vitamini antagonistlerinin antidotu K vitamini'dir. INR uzaması orta derecede ve hastada kanama yoksa warfarin dozunu azaltmak yeterlidir. INR 24 saat içinde düşecektir. INR çok uzamış, kanama yoksa düşük dozda K vitamini verilebilir (1-2mg oral ya da subkutan). INR ciddi derecede uzamış, kanayan veya kanama riski yüksek hastada koagülasyon defekti düzeltilmelidir. İntravenöz K vitamini uygulaması ile genellikle 6-8 saat içinde INR'de düşme görülür. Kvitamini'nin yarılanma ömrü warfarinden kısa olduğu için tekrar doz gerekebilir. K Vita-

mini taşikardi, hipotansiyon, dispne, terleme, ateş basması, baş dönmesi gibi semptomlar ve hatta anafaktoid reaksiyon yapabileceğinden, intravenöz uygulama yavaş yapılmalıdır. Ciddi, hayatı tehdit eden kanama mevcut ise, faktör II, VII, IX, X konsantreleri verilebilir.

Oral antikoagulan tedavi alan hastalarda cerrahi/invaziv girişim gerektiğinde koruma nasıl sağlanmalı?

Hastanın riskine göre (17):

1. Warfarin tedavisi girişimden 3-5 gün önce kesilerek INR'nin normal düzeye gelmesi beklenir, ve girişimden kısa süre sonra tedavi tekrar başlanır.
2. Warfarin dozu azaltılarak cerrahi süresince subterapötik düzeyde tutulur
3. Warfarin kesilir ve intravenöz heparin tedavisine geçilir. Günümüzde DMAH'ler daha az kanama komplikasyonunu yol açtıkları için cerrahi hastalarında heparinin de yerini almışlardır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin

Tedavi dozu enoksaparin sodyum için günde iki kez 1mg/kg yani yaklaşık 100 anti Xa IU/kg'dur. DMAH'ler anfraksiyone heparinlerle çapraz reaksiyon gösterdiğinden trombositopeni nedeniyle heparin tedavisi kesilen hastaya verilemezler. Proksimal venöz tromboz tedavisinde DMAH'ler en az heparin kadar etkili ve kullanımı güvenlidir. Warfarin tedavisi DMAH ile aynı anda başlanır ve 4-5 gün ya da INR üstünde iki gün terapötik dozda kalana kadar birlikte devam edilir. DMAH'ler plasentayı geçmese de gebelikte kullanımı henüz onaylanmamıştır. Gebelikte venöz tromboemboli tedavisinde günde iki kez ayarlanmış dozda subkutan anfraksiyone heparin yapılmaktadır.

Tedavi ne kadar devam etmeli?

Proksimal DVT'de warfarin tedavisi tekrarlayan venöz tromboembolileri %47'den %2'le düşürmüştür. İlk venöz tromboemboli atağın dan sonra antikoagulan tedavi 3-6 ay devam etmelidir. Tekrarlayan tromboemboliler en sık te-

davinin kesilmesinden 6-8 hafta içinde görülmektedir ve kanser ve immobilizasyon gibi devam eden risk faktörleri taşıyan hastalarda insidans daha fazladır (18, 19). İlk DVT atağından sonra 6 aylık tedaviden sonra bile tekrarlayan DVT riski olması 6 aydan uzun antikoagulan tedavi konusunda araştırmalar yapılmasını teşvik etmiştir. Schulman ve ark. ilk tekrarlayan DVT atağından sonra hastaları 6 ay ve süresiz tedavi almak üzere (INR 2.0-2.85 olacak şekilde oral antikoagulan ile) randomize etmişlerdir, 4 yıl sonra 6 ay tedavi alanlarda %20.7, tedavisi devam edenlerde %2.6 ($p<0.01$) oranında rekürren tromboemboli görülmüştür. 6 ay tedavi alanlarda majör kanama komplikasyonu %2.7 oranında görülürken bu oran uzun süreli tedavide %8.6 olmuştur.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Katater vasıtasıyla tromboliz ileofemoral venöz trombozda, trombolitik tedaviye kontrendikasyon olmayan hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir (20). Trombolizin amacı pulmoner emboliyi önlemek, ileofemoral DVT'nin akut bulgularını ortadan kaldırmak ve post-trombotik komplikasyonları azaltmaktır. Trombolitik tedaviye cevap vermeyen ya da trombolizin kontrendike olduğu durumlarda venöz trombektomi yapılabilir. Yaşam beklentisi düşük olan hastalara yalnız antikoagulan tedavi yapılır. FDA ürokinaz kullanımını kısıtladığından rekombinan doku plasminojen aktivatörü rt-PA giderek daha yaygın kullanılmaya başlamıştır. Ultrason eşliğinde popliteal veya posterior tibial vene ponksiyon yapıldıktan sonra, 2-8 mg rt-PA bolus verilir ve takiben 2-4 mg/saat perfüzyon yapılır. Litik etki 8-12 saatte bir çekilen flebogramlarla takip edilir. Lizis tamamlandığında balon anjioplasti veya stent ile kalan iliak ven lezyonları düzeltilir. Antikoagulan tedavi, hastanın ilk DVT atağı ise bir yıl, tekrarlayan atak ise ömür boyu devam edilir.

DVT KOMPLİKASYONLARI

1. Pulmoner emboli
2. Post-trombotik sendrom

3. Mortalite

PULMONER EMBOLİ (PE)

Pulmoner emboli DVT'nin majör erken dönem komplikasyonudur. PE'li hastaların %80'inde venografi ile bacaklarda rezidüel pıhtı saptanır. Hastaların çoğunda DVT semptom ve bulguları yoktur. Baldırda sınırlı DVT vakalarında nadiren PE görülmekle birlikte %20 oranında proksimal dolaşıma ilerleme görülür. Proksimal DVT'de ise PE riski yüksektir. PE gelişiminde embolinin büyüklüğü ve hastanın kardiyopulmoner durumu önemli rol oynar. Kardiyopulmoner problemi olmayan bir hasta da masif PE gelişmesi için pulmoner damarlanmanın %50'den fazlasının tıkanması gerekir (14).

Klinik

PE kliniği sessiz olabildiği gibi hemoptiziden ölümcül tabloya kadar değişkendir. En sık şikayet ani dispne ve göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı plöritik ya da anjinaldir. Hemoptizi sık değildir ancak pulmoner infarktta görülür. Hastada öksürük, anksiyete ya da güçsüzlük olabilir. Taşikardi ve taşipne genelde mevcuttur. Hafif ateş sık bulgulardandır. Akciğer muayenesi yardımcı olmayabilir fakat, oskültasyonda pleural frotman, basal raller, ya da wheezing duyulabilir. Daha nadir olarak siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, alt ekstremitelerde DVT bulguları mevcuttur. Masif PE'de senkop, solunum yetmezliği, akut respiratuar distress sendromu, hipotansiyon, hemodinamik instabilite görülebilir. PE ayırıcı tanısında myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, perikardit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım alevlenmesi, pnömoni, plörezi, pnömotoraks, ya da anksiyete akla gelmelidir.

Laboratuvar testleri

EKG, akciğer filmi, rutin kan biyokimyası ve arter kan gazları ilk elde edilmesi gerekenlerdir. Minör PE'de bunların tümü normal olabilir. Sonuçlar nadiren diagnostiktir, ancak diğer olası tanılar ekarte ettirirler. Akut PE'de

EKG sıklıkla anormaldir ancak nonspesifik değişiklikler mevcuttur. Sinüs taşikardisi, V1-V4'te T inversiyonu olabilir, nonspesifik ST-T değişiklikleri görülebilir. Masif PE'de sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu, P pulmonale görülebilir. Akciğer grafisinde de genellikle nonspesifik değişiklikler saptanır. Atelektazi ve hemidiagram elevasyonu sık bulgulardır. Küçük pleural efüzyonlar olabilir. PE hastalarının çoğunda hipoksi ve hiperventilasyon olsa da hipoksi yoğun bakım hastalarının çoğunda görülebilir tablodur, dolayısıyla kan gazları da spesifik değildir.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

Perfüzyon sintigrafisi, radyonüklid işaretli albumin veya mikrosferlerle yapılır. Pulmoner arterde tıkanıklık sintigrafide perfüzyon defektine neden olur. Ventilasyon sintigrafisi ise radyonüklid gaz inhalasyonu ile çekilir. PE'de ventilasyon normal iken perfüzyon defekti olur. Ventilasyon ve perfüzyon arasında uyumsuzluk vardır. Sintigrafi, normal veya düşük, orta, yüksek olasılıkla PE olarak yorumlanır. V/P sintigrafisi normal ise ileri tetkike gerek yoktur, PE tanısı ekarte edilir. Ancak nonoklüzif saddle embolilerde normal V/P sintigrafili vakalar bildirildiğinden, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ileri tetkik yapılabilir. Düşük klinik PE şüphesi ve düşük olasılıklı sintigrafide %96 PE yoktur. Tek başına yüksek şüpheli sintigrafinin pozitif tahmin değeri %88'dir. Buna yüksek klinik şüphe de eklenirse %96 PE tanısı koydurur. Orta derecede şüpheli testlerin tanı değeri düşüktür.

Pulmoner arteriogram

Pulmoner arteriogram PE'nin altın standardıdır ve noninvaziv testler ile tanıya varılamadığında endikedir. Lümen içi dolum defektleri, ani vasküler kesilme, hipovaskülerite emboli varlığını gösterir. Tecrübeli ellerde işleme bağlı morbidite ve mortalite çok düşüktür. İnvaziv olması, maliyetinin yüksek olması, tecrübeli ekip ve ekipman gerektirmesi, ve kontrast maddeye karşı anafilaksi riski olması dezavantajlarıdır.

Alt ekstremitte testleri

PE ve DVT temelinde aynı patoloji yer alır. Neredeyse tüm majör emboliler DVT zemininde gelişir. Hastada DVT kliniği olmasa da inceleme yapılmalıdır. Negatif DVT testi PE'yi ekarte ettirmez. DVT ve PE tedavileri benzer olduğundan alt ekstremitte DVT saptanması ileri tetkik ihtiyacını kaldırır, tedavi başlanır.

Ekokardiogram

Sağ kalp yetmezliği bulguları, yüklenme, pulmoner arter obstrüksiyonunu gösterir ve PE'de kötü prognoza işaretir. Sağ atrium veya pulmoner arterlerde trombüs görülebilir. Kardiyak diğer hastalıkların ayırıcı tanısında da faydalıdır.

D-Dimer

Negatif prediktif değeri yüksek olduğundan venöz tromboemboli olmadığını göstermede etkindir.

Spiral bilgisayarlı tomografi

Duyarlılığı ve özgünlüğü sırasıyla %53-100 ve %81-100 arasında değişen oranlarda verilmektedir. Özellikle santral yerleşimli trombüslerde güvenilirdir.

Tedavi

PE tedavisinde amaç mortalite ve tekrarlayan venöz tromboemboli, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve postflebitik sendrom gibi uzun dönem komplikasyonlarını azaltmaktır. Destek tedavi yatak istirahati, oksijenizasyonu sağlamak ve analjeziyi içerir. PE

tedavisi DVT tedavisine benzerdir. PE'de ilk tedavi seçeneği heparindir. 80U/kg bolus heparini takiben, 18U/kg/saat perfüzyon yapılır. APTT takibi ile doz ayarlaması yapılır. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda trombolitik tedavi trombüs lizisini hızlandırarak hayat kurtarıcı olabilir. Hemodinamisi stabil ancak sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda ise kullanımı tartışmalıdır. Inferior vena kava filtreleri antikoagulan tedavinin kontrendike ya da başarısız olduğu tekrarlayan emboli vakalarında endikedir. Embolektomi ise klinik stabil olmayan, konvansiyonel tedavilere cevap alınamayan, antikoagülasyonun kontrendike olduğu durumlarda nadiren uygulanan bir yöntemdir.

POST-TROMBOTİK SENDROM

Post-trombotik sendrom akut DVT'nin en sık görülen geç dönem komplikasyonudur. Hastaların üçte ikisinde ağrı, ödem, hiperpigmentasyon veya ülserasyon mevcuttur. Ciddi bulgular %7-23, ülserasyon %4-6 hastada görülür (21). Venöz reflü ve persistan venöz tıkanıklık post-trombotik sendroma yol açar. En sık distal derin venlerde, özellikle popliteal ve posterior tibial venlerdeki reflü post-trombotik cilt değişikliklerine yol açar.

MORTALİTE

DVT sonrası mortalite eşlik eden hastalıklara bağlı olarak artar. Hastanede yatan DVT hastalarının mortalitesi %5 olsa da 3 ve 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %30 ve %39'dur. Ölümünün çoğu malignite ve kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (22).

KAYNAKLAR

1. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J: Prophylaxis of venous thromboembolism: An overview. *Chest* 1986;89:374S.
2. Biland L, Widmer LK: Varicose veins and chronic venous insufficiency. Medical and socioeconomic aspects, Basle study. *Acta Chir Scand* 1988;544:9S.
3. Meissner MH, Strandness E: Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Rutherford RB (ed), *Vascular Surgery*, Saunders, Philadelphia, 2000,1937-1941.
4. Raju S: Pathophysiology of venous thrombosis. In: Ernst C, Stanley J (eds), *Current therapy in vascular surgery*, Mosby, St. Louis, 1991,874-879.
5. Heijboer H, Brandjes DPM, Buller H, et al.: Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deepvenous thrombosis. *New Engl J Med* 1990;323:1512-1516.
6. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN, et al.: Deep vein thrombosis of the leg: Is there a high risk group? *Am J Surg* 1970;120:527.

7. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, et al: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S.
8. Mammen EF: Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest* 1992;102:640S.
9. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN: Deep vein thrombosis of the leg: Is there a high risk group? *Am J Surg* 1970;120:527.
10. Scurr JH: How long after surgery does the risk of thromboembolism persist? *Acta Chir Scand* 1990;556:22S.
11. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al: Accuracy of clinical assesment of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326.
12. Comerota A: Clinical and diagnostic evaluation of deep venous thrombosis. In: Rutherford RB (ed), *Vascular Surgery*, Saunders, Philadelphia, 2000,1937-1941.
13. Hull R, Pineo GF: Prevention and medical treatment of deep venous thrombosis. In: Rutherford RB (ed), *Vascular Surgery*, Saunders, Philadelphia, 2000,1941-1958.
14. Rayman WL: Pulmonary embolism. In: *Chest Surg Clin North Am*, May 2002,417-437.
15. Francis CW, Pellegrini VD, Leibert KM: Comparison of two warfarin regimens in the prevention of venous thrombosis following total knee replacement. *Thromb Haemost* 1996;5:706-716.
16. Greenfield LJ, Proctor M: Indications and techniques of inferior vena cava interruption. In: Gloviczki P, Yao JST (eds), *Handbook of venous disorders*, Arnold, New York, 2001,235-243.
17. Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-1511.
18. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulation therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
19. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al: Optimal duration of oral anticoagulant therapy: A randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-611.
20. Comerota A: Catheter directed thrombolysis for the treatment of acute deep venous thrombosis. In: Gloviczki P, Yao JST (eds), *Handbook of venous disorders*, Arnold, New York, 2001,194-201.
21. Meissner MH, Strandness DE: The epidemiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Gloviczki P, Yao JST (eds), *Handbook of venous disorders*, Arnold, New York, 2001,36-48.
22. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS: Long term outcome of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1031-1037.