

SEREBRAL VENÖZ TROMBOZLARDA TEDAVİ

Atilla Özcan ÖZDEMİR, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Son yıllardaki non-invazif gelişmeler sayesinde Serebral Venöz Trombozların (SVT) erken tanısı mümkün olabilmekte ve önceden tahmin edilenden daha sık olduğu anlaşılmaktadır. SVT'larda 60 yıldır kullanılmakta olan heparin hala ilk seçenek olarak yerini korumakta, yapılan klinik çalışmalarla birlikte kumadin kullanılması gerektiği de vurgulanmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparin son yıllarda özellikle INR ile izleme yaptıramayacak veya eğitim düzeyi kumadin kullanmadaki titizliğe uyamayacak durumdaki hastalarda önerilmektedir. Heparinlere rağmen klinik durumu gittikçe kötüleşme gösterenlerde lokal veya sistemik trombolitik, reolitik-mekanik trombektomi, balon anjiyoplasti veya cerrahi trombektomi girişimleri de yeni yeni önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Serebral venöz tromboz, heparin, trombolitik, trombektomi

THERAPEUTIC APPROACHES FOR CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

Cerebral venous thrombosis (CVT) can be able to diagnosis from recent non-invasive technical procedures and it is understood that those are more common than before. Heparin has used since 60 years and it is first drug for CVTs at this time yet. According to clinical investigations heparin must be given with coumadine together. Low molecular weight heparin is especially recommended to the patients whom if its educational level is low for long time therapy and the cooperation with it is not good. If the clinical condition of the patient goes on to bad, other therapeutic approaches (for example local or systemic thrombolytic, rheolytic-mechanic thrombectomy, balloon angioplasty or surgical thrombectomy) may be recommended.

Key words: Cerebral venous thrombosis, heparin, thrombolytic, thrombectomy

Ribes'in 1825 yılında bildirdiği ve şiddetli sefalji, epilepsi ve delirium tablosundan 6 ay sonra ölen 45 yaşında erkek hastada postmortem olarak belirlediği ilk Serebral Venöz Tromboz (SVT) vakasından sonra son 30 yıl içindeki teknik gelişmelere kadar SVT'un genellikle fatal olduğu ve ancak postmortem olarak tanısının konacağı kabul ediliyordu (1, 2). Son yıllardaki non-invazif gelişmeler sayesinde SVT'ların erken tanısı mümkün olabilmekte ve önceden tahmin edilenden daha sık olduğu anlaşılmaktadır.

Klinik göstergeleri, başlangıç şekli, görüntüleme özellikleri ve prognozu yönünden değişkenlikler göstermesi gibi klinik seyri de oldukça değişkendir ve önceden sonucu kestirilemeyen bir durumdur. Çok ağır klinik bir tablo aniden düzelme gösterebilirken, sadece baş ağrısı ile seyreden bir tablo, trombotik durumun sinüsten kortikal venlere yayılması sonucu birden kötüleşir ve ağır bir hemipleji ve bilinç kaybına dönüşebilir. Bu değişimde trombusun lokalizasyonu, yaygınlığı, progresyon özelliği ve birbirleri ile bağlantı olmayan venöz kollaterallerin durumu rol oynamaktadır. Örneğin yüzeysel kollaterallerin çokluğu nedeniyle yüzeysel venöz trombuslar, derin trombuslara göre daha iyi bir

prognoza sahip olabilmektedir (3, 4, 5). Ayrıca prognozu etkileyen başka faktörler de rol oynayabilmektedir (Tablo-1) (6).

Tablo-1: SVT'nda kötü prognoz belirleyicileri

İleri yaş
Ani oluş
Erken koma hali
Serebellar venlerin etkilenmiş olması
Derin venlerin etkilenmiş olması
Aşırı KIBAS gelişmesi
Etiyolojinin infeksiyon veya malignite olması
Hemorajik infarkt birlikteliği
Kontrolü güç konvulziyon olması
Birlikte pulmoner emboli bulunması
Gebelik veya doğum hali

Hastaların bir kısmında epilepsi başlayabilir veya önceden var olan bir epilepsi tekrarlayabilir. Trombotik durum, %20 oranında tekrarlama riskine sahiptir. Tekrarlama riski özellikle protrombotik faktörleri ve hiperkoagulabilite bulunanlarda daha fazladır (7). Bu nedenlerle tedavisi konusunda kesin bir konsensus oluşturulamamaktadır. Ancak tedavi girişimlerinin erkenden başlatılması a) İntradural sinüs basıncının artmasını, b) Parenkimal ödemi veya c) Hematomun gelişmesini engelleyebilmektedir (8).

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Atilla Özcan Özdemir. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı-Eskişehir. Tlf. 2398080,

E-mail: ozcan_99@yahoo.com

Geliş Tarihi: Ekim 2002 **Kabul Tarihi:** Kasım 2002

Received: Ekim 2002 **Accepted:** Kasım 2002

Tedavi stratejisini oluşturmada SVT'un nedenini ve tetikleyici risk faktörlerini bilmek ilk basamak olmalıdır (5, 9).

Tablo-II: SVT'larda etyoloji ve risk faktörleri

1. %20-25 vakada etyoloji saptanamaz. Bu durumda tekrarlayıcı incelemeler gerekir
2. Genetik risk faktörleri (homeostatik sistem ile ilgili herediter koagulopatiler)
 - o Protein C ve S defektleri
 - o Faktör V Leiden mutasyonu
 - o Faktör II G20210 A mutasyonu
 - o Antitrombin III yetmezliği
 - o Von Willebrand Hatalığı
 - o Homosistinuri
 - o Naturu bilinmeyen Familial Trombofili
3. İleri yaş
4. Akut veya kronik Sistemik hastalığa sekonder
 - o Behçet Hast.
 - o Vücutta kanser olması
 - o Kollajen doku vaskuliti
 - o Lupus
 - o Nefrotik Sendrom
 - o Ülseratif kolit
5. Protrombotik durumlar
 - o Gebelik veya Puerperium dönemi
 - o Antifosfolipid antikolar
 - o Plasmatik risk endikatörleri
 - Hiperhomosisteinemi
 - Faktör konsantrasyon yüksekliği - Faktör II, VIII, IX ve XI
 - Hiperfibrinojenemi
 - o Kan hastalıklarına sekonder koagulopatiler
 - Trombositopeni
 - Primer polisitemi
 - Paroksizmal nokturnal hemglobinuri
 - Demir eksikliği anemisi
 - Sikle sel anemi
 - DIC
 - Kemik iliği transplantasyonu
 - o Kardiak nedenler
 - Konjestif kalp hastalığı
 - Pace maker
 - Konjenital kalp hastalığı
6. İlaç kullanımı
 - o Oral kontraseptif kullanımı
 - o Kortikosteroidler
 - o Androjenler
 - o Ecstasy
7. LP (especially for intrathecal chemotherapy)
8. Uzun süreli immobilizasyon ve/veya DVT
9. Travma ve Fraktürler
 10. Enfeksiyonlar ve infiltrasyonlar
 - o Otit, sinuzit
 - o Diş absesi, Tonsillit
 - o Tümör infiltrasyonu
 - o Uveomeninjit
 - o Sarkoidoz
 - o Bakteriel Meninjit, subdural ampiyem
 - o Karsinomatoz meninjit
11. Dehidrasyon

Tedavi girişimlerini; destekleyici tedavi, antikoagulanlar, trombusa yönelik endovasküler girişimler ve cerrahi girişimler olarak belirleyebiliriz.

Tablo-III: SVT'unda tedavi girişimleri

1. Destekleyici tedavi girişimleri
 - a. Altta yatan bir nedene yönelik tedaviler
 - b. Kafa İçi Basınca yönelik tedavi
 - c. Konvulziyon varsa antikonvulzanlar
2. Antikoagulanlar
3. Trombusa yönelik endovasküler girişimler
 - a. Trombolitik/fibrinolitikler
 - i. Sistemik trombolitikler
 - ii. Lokal trombolitikler
 - b. Reolitik - mekanik trombektomi
 - c. Balon anjiyoplasti
4. Cerrahi girişimler
 - a. Sinus trombektomisi
 - b. By-pass operasyonu

1. Destekleyici Tedavi Girişimleri

a) Destekleyici tedavi girişimleri olarak ilk yapılması gereken altta tedavi edilebilir bir neden varsa bunun tedavi edilmesidir. Örneğin hastada Trombofili varsa tedavisine başlanmalıdır. Septik veya infeksiyöz bir neden düşünülüyorsa ilk aşamada Penisillinase-rezistans penisillin ile birlikte son jenerasyon sefalosporinler ve metronidazol (veya kloramfenikol) kullanılmalıdır. Kan kültürü sonuçlanınca yeniden düzenleme yapılır.

SVT'un nedeni dehidrasyon ise tedaviye hidrasyon ile başlamak gerekir.

Altta yatan hiperkoagulopati durumu olmayanlarda ve özellikle çocuklarda antibiyotik ve hidrasyon uygulaması antikoagulan kullanımına gerek göstermeyebilmektedir (10).

b) Özellikle görmenin etkilendiği vakalarda KIBAS'ı azaltmak için bazı girişimlere başvurulmalıdır. Bu amaçla serebral dehidrasyon yapıcılar (Mannitol, diüretikler, seçilmiş vakalarda steroidler, asetazolamid), barbiturat koması, antikoagulan almayanlarda LP ile tekrarlayıcı BOS boşaltımı, ventriküler BOS drenajı, lomber peritoneal şant ve dekompressif kraniektomi gibi girişimlere başlanmalıdır. Ancak bu girişimlerin yararı geniş serili çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Mannitol, hiperozmolar bir solüsyondür ve makromoleküllerden oluşmuştur. Özellikle sitotoksik ödem döneminde hücre içinde artmış olan suyu vasküler yatağa çekerek antiödem etki yapar. Kapiller porların açılıp vasküler yataktaki bir miktar suyun hücreler arası doku kompartmanına

yönemesi dediğimiz vazojenik ödem başlayınca Mannitol'ü artık vermemek gereklidir. Yoksa makromoleküller porlardan doku kompartmanına geçip birlikte su sürükleyerek vazojenik ödemi arttırlar. Bu nedenle Mannitol sitotoksik ödemin fazla olduğu olayın ilk 24-36 saati içinde ancak verilmelidir.

c) Konvulziyon varsa antkonvulzifler tedaviye eklenebilir.

2. Antikoagulanlar

60 yıl öncesinde Martin ve Sheehan ile başlayan heparin tedavisi son yıllara kadar sorgulanmaksızın ve hemorajik komponent bulunsa bile venöz trombozlarda ilk seçenek olarak kullanılıyordu (1). SVT'de gelişen venöz stazın kan pıhtılaşma sürecini hızlandırdığının patolojik olarak anlaşılmasına bağlı olarak heparin kullanımı önemini korumaktadır. Heparin'in oluşmuş ve damarı tıkanmış trombus üzerine değil de klinik tablonun ağırlaşmasına yol açabilecek trombozis'in progresyonunu durdurduğu ve yeni infarktlerin gelişmesini engellediği kabul ediliyordu. Bu olumlu etkileri yanında infarktlı beyin dokusunda hemorajiye yol açtığı ve bazen de nörolojik tablonun ağırlaşmasına neden olduğu da görülüyordu. Yıllar içinde Heparin'in antikoagulan etkisi yanında ayrıca antiinflamatuvar ve nöroprotektan etkilerinin de olduğu belirlenmiştir.

Heparin'in sinüs trombozlarında kullanımına yönelik ilk klinik çalışma 1991 yılında bildirildi. Einhaupl ve ark. ları tarafından yapılan çalışmada 10 sinüs trombozlu hasta unfraksiyone heparin ile (3000 IU bolus, 25-30.000 IU/gün devamlı infüzyon) tedavi edilmiş ve 10 hasta plasebo ile tedavi edilip karşılaştırmaları yapılmıştır (11). Çalışmada heparin kullanımının güvenli ve etkili olduğu, hastanede kalma süresinin ortalama 21 gün ile sınırlı kaldığı açıklanmışsa da, vaka grubunun az sayıda olması ve sonuca ilişkin verilerin bazı sorular içermesi, açıklamaları tartışılır kılmıştır. Bu yayında ayrıca önceki yıllarda bildirilmiş toplam 40 hasta gözden geçirilmiş ve bunların 27 sinde heparinli, 13'ünde heparinsiz bir tedavi uygulanmış olduğu belirlenmiştir. Bunlardan heparinli grupta 4 hasta, heparinsiz grupta ise 9 hasta eks olmuş, yine heparinli grupta 14 hasta tam iyileşirken, heparinsiz grupta ise 3 hasta tam iyileşme göstermiştir. Smith ve ark.ları 1997 yılına kadar İngiltere literatüründe bildirilmiş olan 49 vakanın 31'inde destekleyici

tedavi, 18 vakada ise heparin kullanıldığını ve bunlarda mortalitenin heparin grubunda %12,5, diğer grupta ise %48 olduğunu saptamışlardır. Brucker ve ark. (1998) yaptıkları kontrol grupsuz çalışmada IV Heparin kullanımından sonra oral antikoagulan başlamışlardır (11). Nagaraja ve ark. (1999) puerperal SVT'li 73 hastada 2500 U x 3/gün heparin kullanmış, 77 hasta ise kontrol olmuştur. Heparin'li grupta 34, kontrol grubunda ise 14 hasta tam iyileşmiş, heparin'li grupta 8, kontrol grubunda ise 18 hasta eks olmuştur. Heparin'in herhangi bir yan etkisine rastlanmamıştır. Serebral Hemorajisi olan hastalarda da heparin kullanımı yapılmıştır (12). Ancak son yıllarda heparin tedavisi yine de tartışılır konumdadır.

Hollanda'da 13 eğitim hastanesi Nörolog'larına sorulduğunda; 8 hastanede SVT vakalarında heparin kullanılmasına karşılık 5'inde ancak taraftar olunmakta olduğu bildirilmiştir (13). Yine İngiltere'de Nöroloji Cemiyeti 120 Nörolog'a soru yönelterek bu durumu araştırmış ve %67,5'u SVT'da heparin'i standard olarak kullanmadıklarını, %32,5'u ise standard olarak kullandıklarını ve bunların da %19'unun unfraksiyone heparini tercih ederken %18'inin düşük molekül ağırlıklı heparini (DMAH) tercih ettiğini, %70'inin ise bir tercih belirtmediklerini saptamıştır. Yine de sorulara cevap veren Nörolog'ların %97,5'u başka çalışmalara gerek gördüklerini ifade etmişlerdir (1).

Sonuç olarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki; a) Unfraksiyone heparin SVT'de efektif ve güvenli bir tedavidir. b) Hemorajik lezyonlarda bile güvenle kullanılabilir. c) Heparin ile trombus dondurulmakta, büyümesi engellenmektedir. d) Arterial trombusta trombosit aktivasyonu oldukça önemlidir. Venöz trombusta ise kritik mekanizma kuagulasyon işlevindedir. Trombosit aktivasyonunun önemi azdır. Onun için tedavide antikoagulanlar primer olarak kullanılırlar.

Antikoagulanların unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı olanlar ve oral antikoagulanlar olarak farklı çeşitleri bulunmaktadır (Tablo-IV).

Antikoagulanlardan Unfraksiyone heparinlerin, trombositopeni, hemoraji ve osteoporoz gibi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmamaktadırlar. Doz konusunda kesin bir protokol yoktur. Kullanım süresi 5-7 gün ile sınırlı olmalıdır. Kullanım süresince A-PTT ve ACT (Activated Coagulation Time) değerleri ile etkinliği belirlenir.

Heparin, uzun etkili olması nedeniyle birlikte veya 3-4 ncü günler oral antikoagulan (Warfarin 5-10 mg/gün) başlanmalı INR düzeyi istenilen

düzeyle ulaşmayı sağlayan Warfarin dozu ile devam edilmelidir.

Heparin kullanımına başlamadan önce kontrendike olan durumları bilmek gereklidir (Tablo-V) (5).

Heparin kullanımına başladıktan sonra ilk 24 saat içinde her 6 saatte, daha sonra ise günde 1 defa APTT izlenmeli ve değer 1,5-2,5 arasında tutulmalıdır.

Yine heparin kullanılırken her 3 günde trombosit sayımı yapılmalıdır.

Heparin ile şiddetli kanama oluşursa bolus heparinin her 100 ünitesi için 1 mg protamin sülfat veya 1 saatte infüze edilen heparinin her 100 ünitesi için 0,5 mg kullanılır.

Unfraksiyone heparin kullanımı hemoraji ve trombopeni riski nedeniyle doktorları her zaman tedirgin etmektedir. Son yıllarda devreye giren ve faktör Xa ve Va inhibisyonu yaparak etki gösteren DMAH'lerin kısmen daha güvenli oldukları belirtilmektedir.

Tablo-IV: Başlıca Antikoagulanlar

1. Heparin (Non-fraksiyone)
 - a) Heparin sodium
Liquemin, Nevparin (Doz konusunda ortak bir konsensus yoktur-En az 40.000/gün olmalı)
 - 25.000 IU/5ml. 8-25 ml/gün IV - 3-4 defaya bölerek Veya 5-10 bin Ü bolus - 1300 Ü/saat (24 saatte 30-35 bin Ü) Infüzyon veya toplam doz 4-6 saat aralarla bölünmüş olarak intermittant IV veya SC
 - Veya 5-10 bin Ü bolus, 12 saatte 15-17,5 bin Ü SC.
 - b) Heparin Kalsium
Calciparin (5.000 IU/0,2 ml-12.500 IU/0,5 ml SC ve 10.000 IU/2 ml IV formları, 0,01-0,1 ml/10 kg/gün, 2 doza bölerek)
2. Düşük molekül ağırlıklı (DMAH) heparinler
Dalteparin (Fragmin 2500 ve 10.000 U/ml-2500 ve 5000 IU/0,2 ml formları, 1-2 x 2500-5000 SC/gün)
Nadroparin (Fraxiparin 0.3 ml de 7.500 IU, 0.4 ml de 10.000 IU ve 0.6 ml de 15.000 IU. Duruma göre farklı formlarından günde bir defa SC)
Enoksaparin (Clexane 0.2, 0.4, 0.6 ve 0.8 ml) (2x1 SC/gün)
Parnaparin (Fluxum 0.3 ml de 3250 IU ve 0.4 ml de 4250 IU)
3. Warfarin içerenler: Coumadin. Heparin ile birlikte başlanır (5-10 mg/gün), INR istenen seviyeye ulaşınca heparin kesilir.
4. Heparinoidler:
Parenteral: Danaparoid
Lokal: Hirudoid pom., krem, jel, Lasonil pom
5. Hirudinler: Lepirudin, Desirudin

Tablo-V: Heparin'ler için kontrendike durumlar

Yakın zamanda kanamalı durumlar veya kanama potansiyeli olan hastalıklar (Anevrizma, ulkus, özofagus varisi, yeni ciddi travma) (Son 2 haftada)
Düzeltilen kanama hastalıkları
Trombositopeni (<100 x 10 ⁹ /L)
Hemofili
Karaciğer yetmezliği
Renal yetmezlik
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri'ye bağlı venöz tromboz
Malın ve kontrol edilemeyen hipertansiyon (>200/120 mmHg)
Yeni geniş iskemik strok (6 Hafta içinde)
Heparin kullanımına bağlı trombositopeni öyküsü
Düşme tehlikesi fazla olabilecek hastalar
Hemoglobin düşüklüğü
Warfarin verilecekse:
Homozigoz protein C yetmezliği varsa
Kooperasyon kurulamayacaksa ve
INR izlemesi yapılamayacaksa verilmemeli

DMAH ile ilgili çalışmalar son zamanlarda oldukça fazladır, ancak bunlar genellikle DVT ve pulmoner emboliyle ilgilidir.

SVT ile ilgili ilk klinik çalışmayı Dutch Trial yapmıştır. 1992-1996 yılları arasında 60 hastalık DMAH (sc nadroparin, 90 antı xa/kg günde 2) kullanan grup plaseboyla karşılaştırılmış. Çalışma sonradan değiştirilmiş ve DMAH alan gruba 10 hafta kadar kumadin eklenmiş. Sonuçta iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş.

SVT ile ilgili Bruijn ve Stam'ın yaptıkları ikinci çalışmada (1999) 59 hastanın 30'unda (DMAH Nadroparin), 29 hastada ise plasebo kullanılmıştır. Tüm hastalara BT veya MR çekimleri yapılmış ve 29'unda serebral hemoraji birlikteydi, 8 hastada hemoraji yoktu. Hastaların 50'sinde Superior Sagittal Sinus Trombozu vardı ve bunların 14'ünde birlikte Sinus Rektus da etkilenmişti. Tedavi ve plasebo grubunda yeni semptomatik hemoraji vakasına rastlanmadı. Üç hafta sonrasında kötü sonuç (Barthel Index ve Oxford Handicap Score'a göre) tedavi grubunda %20, plasebo grubunda %24, bir yıl sonrasında ise ölüm veya başkasına bağımlı kalma hali tedavi grubunda %13, plasebo grubunda ise %21 olmuştur (14).

DMAH'nin Heparin'e göre avantajı kg.a göre değişmeyen fiks dozda kullanılması, daha uzun süreli yaralanma ömrü ve monitarizasyon gerektirmemesidir (Tablo-VI). DMAH kullanımı sırasında Unfraksiyone heparin kullanırken oluşabilen hemoraji, trombopeni ve osteoporoz riski yok veya çok azdır (15).

Tablo-VI: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin Avantajları
(DVT ve Pulmoner emboli çalışmalarına göre)

Düşük dozlarda ve daha iyi biyoyararlanım
Dozdan bağımsız klirens mekanizmaları
Daha uzun yarı-ömür
Sabit dozda kullanım (Kg.a bağlı olmaksızın)
Monitarizasyon gerekmez
Faktor II ve VWF'ü az etkilerler
Heparin ile görülebilen Trombopeni, hemoraji ve osteoporoz riski çok az

DMAH'lerin bazı avantajları varsa da, birkaç dezavantajları da bulunmaktadır (Tablo-VII). Bunların içinde en önemlisi kullanım etkinliklerini ve tehlikeli düzeye ulaşım ulaşmadıklarını belirleyecek pratik bir testin olmayışıdır.

Tablo-VII: DMAH'lerin dezavantajları

Fibrine bağlı trombinin inaktive edemezler
Rutin doz ayarlama testi yok (plazmada Anti-faktör Xa aktivitesi)
Hemoraji durumunda spesifik antagonist yok
Birbirlerinden
Üretim, fizikokimyasal, biyolojik, farmakokinetik ve biyotransformasyon patternleri yönünden farklıdır

Bousser 1999 da yayınladığı makalede SVT'de DMAH'nin etkinliklerinin daha tam ispatlanmadığını savundu ve SVT tedavisinde ilk etapta DMAH'lerin etkileri geç başlayacağından bolus heparinden sonra uygulanmalarının önerilebileceğini açıkladı (3). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association) tedavi amacıyla DMAH'nin bolus IV heparin yapıldıktan sonra günde iki kez uygulanmasını ve birlikte kumadinizasyona başlanmasını, profilaksi için de günde bir-iki defa (hamilelikte günde iki defa) verilmesini önermektedir.

Antikoagulan kullanımı hastadan hastaya değişmek üzere 3-6 ay, protrombotik durum veya hiperkoagulabilite tandansı varsa daha uzun süre, belki de yaşam boyu yapılmalıdır (16).

3. Trombusa yönelik endovasküler girişimler

I) Trombolitik/Fibrinolitikler:

a) Sistemik Trombolitik:

Urokinaz'ın ve Streptokinaz'ın IV kullanımına yönelik bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bugüne kadar bildirilen 29 vakada trombusun erimesi için geçmesi gereken sürenin 71 saat olduğu ve periferik kullanımda okluzyon bölgesine trombolitikin ulaşacağı miktarının çok düşük kalacağı bildirilmiştir (17). Bu nedenle rt-PA

kullanımı önerilmemiştir.

b) İntrasinus – Lokal Trombolitik:

İlk kez trombolitiklerden Urokinaz'ın lokal kullanımını bir vakada uygulayan Scott (1988) olmuştur. Frey ve ark.ları ise 1996 yılında 3 vakada ilk kez trombolitiklerden rtPA'yı kateter yolu ile direkt trombusa enjekte ederek kullanmış ve tedavi süresinin 32 saat olduğunu vurgulamışlardır (17). Daha sonra (1997) Kim ve Suh 9 hastada aynı yöntemi uygulamışlar ve tedavi süresinin ortalama 18 saat olduğuna değinmişlerdir (18). Her iki çalışmada da birlikte intravenöz heparin de kullanılmıştır. Yine Frey ve ark.ları 1999 yılında yayınladıkları çalışmalarında 12 vakada (7'sinde hemoraji odağı var) 1 mg yükleme dozu transfemoral mikrokater ile direkt pıhtı içine enjekte edildikten sonra 1-2 mg/saat doz devamlı olarak trombus distaline infüze edildi ve birlikte intravenöz heparin verildi. 12 veya 24 saatlik intervaller ile venografi kontrolleri yapılarak venöz akımın dönüşü izlendi. Akım dönüşü olanlarda devamlı infüzyona son verildi. Hastaların 6'sında tam, 3'ünde kısmen akım geri döndü. Bu akım düzelmesi ortalama 46 mg (23-128 mg arası) dozda ve ortalama 29 saatte (13-77 saatlerde) gerçekleşti. Klinik semptomların düzelmesi yine bu 9 hastada görüldü. Akımda değişimeme 3 hastada oldu ve bunların birinde fibrinojen düzeyi 118 mg/dL'ye düştü ve klinik progressyon gözlemlendi, 2'sinde ise hemorajide artma oldu. Tüm hastalarda işlemden 12 saat sonra BT veya MR tekrarı yapıldı. Hastaların klinikte kalma ve tedavi süreleri ortalama 9 gün olarak bildirilmiştir. Bu çalışma ile intratrombus rtPA ile birlikte IV heparin kullanımının önerilebileceği, ancak hemorajili hastalarda güvenilir olmadığı açıklandı (19).

Tüm çalışmalar ışığında lokal trombolitik kullanımının daha çok yaygın trombuslu, heparin ve destekleyici tedaviye rağmen klinik olarak gittikçe ağırlaşma gösteren vakalara saklanması gerektiğidir (20, 21).

II. Reolitik – mekanik trombektomi:

İlk kez Opatowsky (1999) tarafından bir olguda, Chow ve ark. (2000) tarafından 2 olguda ve Baker ve ark. tarafından (2001) 5 olguda kullanılan, 2 haftalık destekleyici ve heparin tedavilerine rağmen gittikçe kötüleşmekte olan ve serebral hemorajisi bulunan geniş trombuslu vakalarda güvenle uygulanabilecek bir yöntemdir. Arta kalan ve temizlenemeyen kortikal ven trombusları için de daha düşük doz lokal trombolitik, tedaviye

eklenebilir (22, 23, 24, 25).

III. Balon anjiyoplasti

Chaloupka ve ark. (1999) tarafından SSSinus tromboz saptanıp kliniği gittikçe ağırlaşan bir kadın hastada uygulanmış ve işlem ile serebral venöz kan akımında belirgin bir düzelme ve klinik yönden de dramatik bir iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (26).

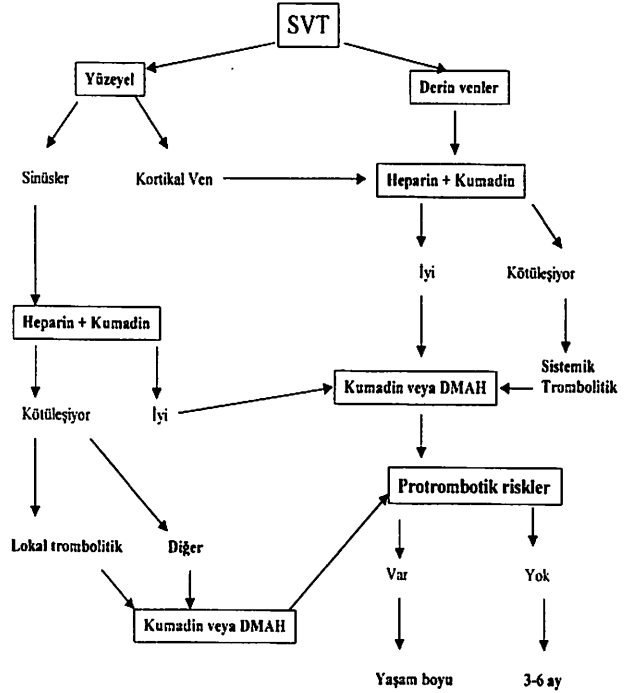
4. Cerrahi girişimler:

a) Sinus Trombektomisi: Sadece apse ile birlikte olan ve durumu uygun görülende, fakat ileri kafa içi hipertansiyon veya hemorajisi olmayan olgularda uygulanmalıdır.

b) By-pass operasyonu: Superior sagittal sinus'a sınırlı olan fakat apse ile birlikte olmayanlarda uygulanabilir.

Tüm bu tedavi girişimleri ışığında SVT'de bir tedavi algoritması oluşturabiliriz. Tedavi yaklaşımında ilk basamak tromboze olan venin yüzeysel veya derin olduğunu belirlemek olmalıdır. Yüzeysel yapılardan kortikal venler etkilenmişse derin ven trombozunda olduğu gibi tedaviye heparin ve kumadin kombinasyonu ile başlanmalı ve destekleyici tedavi seçeneklerinden de uygun görülünce bu tedaviye eklenmelidir. Sinüs trombozlu hasta düzeliyorsa birkaç gün sonra profilaksi amacıyla kumadin veya DMAH verilir. Kötüleşmekte ise tedavi ya lokal trombolitik veya diğer tedavi seçeneklerinden bir ile devam ettirilir. Kurtulan hastanın tedavisi profilaktik amaçlı kumadin veya DMAH ile sürdürülür. Derin ven trombozlu hasta iyileşiyorsa yine profilaksiye başlanır, kötüleşiyorsa önce sistemik trombolitik kullanılır ve yaşarsa aynı profilaktik amaçla kumadin veya DMAH başlanır. Kullanılmakta olan profilaktik ilaç verilmesinin süresini hastada protrombotik riskler olup olmayışına göre belirlemek gerekir. Hastada protrombotik risk yoksa profilaksiye 3-6 ay kadar, protrombotik risk varsa yaşam boyu devam edilmelidir (Şekil-1).

Şekil-1: SVT'de tedavi yaklaşımı algoritması



KAYNAKLAR

1. Bousser MG. Cerebral Venous Thrombosis. Nothing, Heparin or Local Thrombolysis? Stroke 1999;30:481-83.
2. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W et al. Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis. Lancet. 1991;338:597-600.
3. De Bruijn SFTM and Stam J. For the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Anticoagulant Treatment With Low-Molecular-Weight Heparin for Cerebral Sinus Thrombosis. Stroke. 1999;30:484-488.
4. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG et al. Cerebral Venous Thrombosis. Combined Intrathrombus rtPA and Intravenous Heparin. Stroke. 1999;30:489-94.
5. Frey JL, Hasan S, Dean BL, Hodak J, Borden N. Intrathrombus administration of rtPA in intracranial venous thrombosis. Neurology. 1996; 46 (suppl.):255. Abstract.
6. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of Alteplase. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18:639-45.
7. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Human Genetics. 2002;109(4):369-84.
8. Editorial of Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolytic therapy?. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 427-30.
9. Easton J. Treatment of cerebral venous thrombosis. Cerebrovasc. Dis. 1999; 9:329-32.
10. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis in current review of cerebrovascular disease. Fisher M, Bogouslavsky J. Ed. London: Butterworth and Henemann. 1999: 129-33
11. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk Factors for Peripartum and Postpartum and Intracranial Venous Thrombosis. Stroke. 2000;31:1274-82.

12. Chow K, Gobin P, Saver J, Kidwell C, Dong P and Vinuela F. Endovascular Treatment of Dural Sinus Thrombosis with Rheolytic Thrombectomy and Intra-Arterial Thrombolysis. *Stroke*. 2000;31:1420-25.
13. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAC, Bamford JM and Wardlaw JM. *Stroke. A practical guide to management*. Sec Ed. Blackwell Science, London 2001:171, 191-193.
14. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM and Yatsu FM. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management* Sec. Ed. Churchill Livingstone, NYork. 1992: 135-36, 517-534
15. Tsai FY, Wang AM, Matovich VB et al. MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implications for treatment and prognosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1021-29.
16. Allroggen H, Abbott RJ. Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Postgrad Med J*. 2000; 76:12-15
17. Lleo A, Marti-Fabregas J, Guardia E and Marti-Vilalta. Cerebral Venous thrombosis. Study of 17 cases. *Med Clin (Barc)* 1999;113:537-40.
18. Peter M, Tzourio C, Ameri A, Boussier MG. Long-term Prognosis in Cerebral Venous Thrombosis. Follow-up of 77 Patients. *Stroke* 1996;27:243-246.
19. Chow K, Gobin P, Saver J et al. Endovascular Treatment of Dural Sinus Thrombosis with Rheolytic Thrombectomy and Intra-Arterial Thrombolysis. *Stroke*. 2000;31:1420-25.
20. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH et al. Coagulations Studies, Factor V Leiden, and Anticardiolipin Antibodies in 40 Cases of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 1996;27:1724-30.
21. Hauer K. Low-molecular-weight heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *West J Med* 1998;169:240-44.
22. Nagaraja D, Haridas T, Taly AB et al. Puerperal cerebral venous thrombosis therapeutic benefit of low dose heparin. *Neurology India*. 1999;47:43-46.
23. Lancon JA, Killough KR, Lewis AI, Parent AD. Spontaneous dural sinus thrombosis in children. *Ped. Neurosurg*. 1999;30: 23-29.
24. Baker MD, Opatowsky MJ, Wilson JA, Glazier SS, Morris PP. Rheolytic catheter and thrombolysis of dural venous sinus thrombosis. A case series. *Neurosurg*. 2001;48:487-93.
25. Opatowsky MJ, Morris PP, Regan JD, Mewborne JD, Wilson JA. Rapid thrombectomy of superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis with a rheolytic catheter device. *Am J of Neuroradiol*. 1999;20:414-17.
26. Chaloupka JC, Manela S, Huddle DC. Use of mechanical thrombolysis via microballoon percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of acute dural sinus thrombosis: Case presentation and technical report. *Neurosurg* 1999; 45: 650-56.