

## Aksiller ven trombozunda lokal t-PA infüzyon tedavisinin etkinliği

### The efficacy of local t-PA infusion in the treatment of axillary vein thrombosis

Dr. Hakan BİNGÖL, Dr. Faruk CİNGOZ, Dr. Celalettin GÜNAY,  
Dr. Ufuk DEMİRKILIÇ, Dr. Ahmet Turan YILMAZ, Dr. Harun TATAR

#### AMAÇ

Akut aksiller ven trombozu saptanan hastalarda lokal doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tedavisinin sonuçları değerlendirildi.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Kolda şişlik ve ağrı şikayetiyle başvuran 14 erkek hastada (ort. yaş 23±2) efora bağlı akut aksiller ven trombozu tanısı kondu. Tanıda fizik muayene yanı sıra venöz Doppler ultrasonografi, dubleks görüntüleme veya venografiden yararlanıldı. Şikayetler 10 hastada sağ üst ekstremitede, dört hastada sol üst ekstremitede idi. Şikayetlerin başlamasından başvuruya kadar geçen süre altı hastada 1-3 gün, üç hastada 3-7 gün, iki hastada 7-10 gün, üç hastada ise 10-14 gün idi. Tromboze olan üst ekstremiteye yapılan girişimle venöz kateter brakial ven distaline kadar ilerletildi ve t-PA (0.25 mg/kg) toplam bir saat içinde infüze edildi. Venöz açıklık Doppler ultrasonografi ve venografi ile değerlendirildi.

#### BULGULAR

Ortalama 4.2 saat içinde 11 hastada venöz Doppler ultrasonografi ile ven lümeninin tama yakın açıldığı gözlemlendi. Klinik gerileme gözlenmeyen üç hastaya ise ilk uygulamadan yaklaşık altı saat sonra idame t-PA (0.05 mg/kg/saat) infüzyonu uygulandı. İnfüzyon uygulamasından yaklaşık altı saat sonra bir hastada, yedinci saatte ikinci hastada, 11. saatte ise üçüncü hastada venöz Doppler ile yapılan kontrollerde ven lümeninin tama yakın açıldığı gözlemlendi. Tedaviden sonra tüm hastalara antiagregan profilaksisi uygulandı. Üç ay sonraki kontrollerde, iki hastada venografide, 12 hastada ise venöz Doppler ultrasonografide ven lümenlerinin tama yakın açık olduğu gözlemlendi. Hiçbir hastada nüks görülmedi.

#### SONUÇ

Aksiller ven trombozunda fibrinolitik ajanlarla çok iyi sonuç alınmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Alteplaz; aksiller ven; infüzyon, intravenöz; subklaviyan ven; trombolitik tedavi; tromboz.

#### BACKGROUND

We evaluated the results of local tissue plasminogen activator (t-PA) infusion in the treatment of axillary vein thrombosis.

#### METHODS

Fourteen male patients (mean age 23±2 years) who presented with pain and swelling in the arm were diagnosed as having axillary vein thrombosis. Besides physical examination, diagnoses were made with the use of venous Doppler ultrasound, duplex scanning or venography. Complaints were localized in the right upper arm in 10 patients, and in the left upper arm in four patients. Time to presentation from the onset of complaints ranged 1-3 days, 3-7 days, 7-10 days, and 10-14 days in six, three, two, and three patients, respectively. Infusion of t-PA (0.25 mg/kg) was performed for one hour via a venous catheter inserted to the distal part of the brachial vein. Venous patency was evaluated using Doppler ultrasound and venography.

#### RESULTS

Axillary vein was shown to be patent by venous Doppler ultrasound in eleven patients within a mean of 4.2 hours. Three patients who exhibited no improvement received another t-PA (0.05 mg/kg/h) infusion six hours after the initial treatment. Venous Doppler ultrasound showed almost complete patency of the lumen after six, seven, and 11 hours of the subsequent infusion, respectively. Following therapy, all the patients were administered prophylactic anti-aggregating treatment. On control examinations after three months, venous Doppler ultrasound and venography showed that the lumens were almost completely patent in 12 patients and two patients, respectively. No recurrences were detected.

#### CONCLUSION

Fibrinolytic agents yield high efficacy in the treatment of axillary vein thrombosis.

**Key Words:** Alteplase; axillary vein; infusions, intravenous; subclavian vein; thrombolytic therapy; thrombosis.

Üst ekstremitelerde derin ven trombozları arasında en sık aksillo-subklaviyan ven tutulumu görülmektedir. Genç yaşlarda görülme oranı nispeten daha fazladır. Doğuştan olabileceği gibi sonradan da oluşabilir. Sonradan ortaya çıkanlar sıklıkla kol ve omuz kaslarının aşırı hareketi sonucu gelişir.<sup>[1,2]</sup> Aksiller ven trombozları, olayın gelişimine göre akut veya kronik olarak iki grupta incelenmektedir. Akut dönem, şikayetlerin başlamasından sonraki ilk 14 günlük süredir. Bu dönemde gelişen üst ekstremitelerde derin ven trombozlarında antikoagülanlar yanı sıra fibrinolitik tedavi uygulanmakta; bunun sonucunda, derin ven trombozuna ait geç dönem komplikasyonların (postflebitik kapak yetmezliği, kısmi rekanalizasyon) daha az görüldüğü bildirilmektedir.<sup>[1,3]</sup> Özellikle üst ekstremitelerde ven trombozlarının genç kişilerde sonradan gelişmesi nedeniyle erken ve etkin tedavinin yeri tartışılmaz niteliktedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde efor sonrası 14 gün içinde aksiller ven trombozu tanısı konan hastalarda uygulanan lokal doku plazminojen aktivatörü (t-PA) infüzyonunun sonuçlarını değerlendirdik.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999-Aralık 2001 tarihleri arasında, efor sonrasında kolda şişlik ve ağrı şikayetiyle kliniğimize başvuran 14 erkek hasta (ort. yaş 23±2) çalışmaya alındı. Hastaların hepsinde primer venöz tromboz tanısı kondu. Venöz torasik outlet sendromuna bağlı tromboz gelişen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Şikayetler 10 hastada sağ üst ekstremitede, dört hastada sol üst ekstremitede idi. Hastaların özgeçmişlerinde son 14 gün içinde uzun süreli efora bağlı şikayetler vardı. Şikayetlerin başlamasından başvuruya kadar geçen süre altı hastada 1-3 gün, üç hastada 3-7 gün, iki hastada 7-10 gün, üç hastada ise 10-14 gün idi. Fizik muayene ile birlikte, 12 hastada üst ekstremitelerde venöz Doppler ultrasonografi ve dubleks görüntüleme, ikisine ise venografi uygulanarak aksillo-subklaviyan derin ven trombozu tanısı kondu (Şekil 1a, 1b). Rutin kan tetkikleri, fibrinojen düzeyleri, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, aktive edilmiş protein C direnci düzeyi, protein C düzeyi, protein S düzeyi (Dignostica Stago, Fransa) ölçümleri için bütün hastalardan tedavi öncesinde kan örnekleri alındı. Antikardiyolipin antikorları ölçümü ise yarı kantitatif enzim immüno-sorbent testi ile yapıldı. Sekiz hastada aktive edilmiş protein C direnci (>300 sn), dört hastada anti-

kardiyolipin antikorları varlığı, iki hastada ise protein C eksikliği (ort. %43.2) gözlemlendi.

On iki hastada tromboze olan koldaki tercihen bazilik venden, girişimin başarısız olduğu iki hastada ise sefalik venden kateter ile (Polyurethane Drum-Cartridge Catheter, Abbott) girişim yapıldı. Venöz kateter brakial ven distaline kadar ilerletildi. t-PA (0.25 mg/kg) 50 ml'lik %0.9 serum fizyolojik solüsyonu içinde toplam bir saatte infüze edildi. t-PA tedavisine başlandıktan itibaren, diğer koldan başka bir intravenöz yol ile 24 saat süreyle 1000 Ü/saat heparin infüzyonu yapıldı.

### BULGULAR

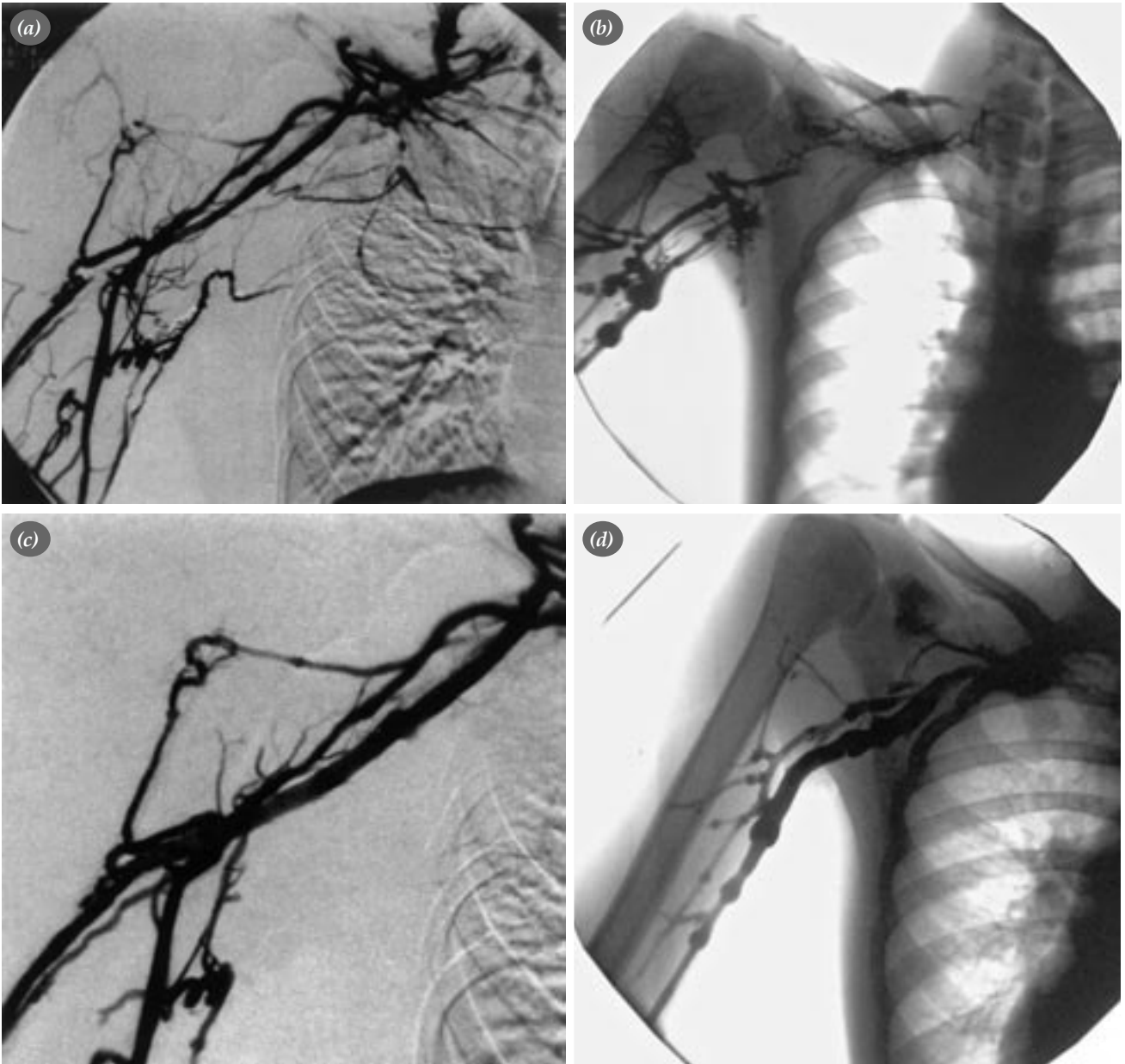
On bir hastada ortalama 4.2±0.7 saat içinde venöz Doppler incelemesi ile ven lümeninin tam olarak açıldığı gözlemlendi. Tam olarak klinik iyileşme gözlenmeyen ve ultrasonografik olarak trombolizis saptanmayan üç hastaya (10-14 gün arasında başvuran hastalar) ise ilk uygulamadan yaklaşık altı saat sonra idame t-PA (0.05 mg/kg/sa) infüzyonu uygulandı. Bunların birinde infüzyon uygulamasından altı saat sonra, bir hastada yedi saat sonra, son hastada ise idame doz uygulamasından yaklaşık 11 saat sonra klinik iyileşme görüldü ve ultrasonografide ven lümeninin tama yakın açıldığı gözlemlendi. İkinci günden itibaren heparin infüzyonu kesilerek, hastalara klinikte yattıkları sürece nadroparin kalsiyum 2x0.4 ml uygulandı. Günlük kan tetkiki ile hematokrit ve trombosit değerleri kontrol edildi. Hastalar ayrıca, pulmoner emboli komplikasyonu olasılığı nedeniyle günlük Rie grafiyle izlendi. Takip süresince bir hastada, ilk doz uygulamasından beş gün sonra önce dispepsi, daha sonra mide kanaması geliştiği için tedaviye son verildi. Hiçbir hastada pulmoner emboli komplikasyonu görülmedi. Hastalar, ortalama 8.2±1.3 gün içinde oral olarak klopidogrel 75 mg/gün ve düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri başlanarak taburcu edildi. Üç ay sonraki kontrollerde, iki hastada venografide, 12 hastada ise venöz Doppler ultrasonografide ven lümenlerinin tama yakın açık olduğu gözlemlendi (Şekil 1c, 1d). Ortalama üç aylık takip süresince hiçbir hastada nüks görülmedi.

### TARTIŞMA

Aksiller ven trombozu tüm venöz trombozlar içinde %1-2 oranında görülür.<sup>[1]</sup> Normal sağlıklı bireylerde nadir görülen bir hastalıktır. Doğuştan (primer) görülebildiği gibi sonradan da (sekonder) orta-

ya çıkabilir. Üst ekstremitenin kendiliğinden oluşan venöz trombozu genellikle gençlerde görülür. Efor sendromuna bağlı gelişen venöz tromboz ise üst ekstremitenin tekrarlayıcı ağır hareketlere maruz kalması sonucu ortaya çıkar.<sup>[2,3]</sup> Sekonder venöz tromboza yol açan nedenler, primer nedenlere göre çok daha sık görülür; travma, hiperkoagülabilite veya diğer nedenlerle ortaya çıkar. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, aksiller ven trombozu

olan hastaların büyük bir kısmında torasik outlet sendromu gözlenir.<sup>[4,5]</sup> Böyle hastalarda tıbbi tedaviyi takiben esas neden ortadan kaldırılmadığı sürece nüks fazladır. Lee ve ark.<sup>[6]</sup> 13 hastaya venöz torasik outlet tanısı ile kot rezeksiyonu, skalenektomi uygulamışlar; sadece bir hastanın uzun dönem takibinde nüks görüldüğünü belirtmişlerdir. Daha nadir oranlarda olmakla birlikte, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antifosfolipid antikorların varlığı veya ak-



**Şekil 1.** (a, b) İki olguda aksiller ven trombozunun venografide görüntülenmesi. (c) 1a'daki hastanın infuzyonu takiben üç saat içinde Doppler ultrasonografi ile tam olarak açıldığı görülen aksiller venografi. (d) 1b'deki hastanın infuzyonu takiben 2.5 saat içinde Doppler ultrasonografi ile tam olarak açıldığı görülen aksiller veninin kontrol sırasındaki venografisi.

tive edilmiş protein C direnci görülen durumlarda aksiller ven trombozları veya diğer derin ven trombozlarının geliştiği bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Antifosfolipid antikollarının ven trombozu oluşumundaki etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, endotelden salınan prostasiklin ile, antitrombin aktivitesi ile, prekallikrein aktivasyonu ile ve endotelial t-PA ile etkileşim öne sürülen bazı teorilerdir.

Üst ekstremitelerde derin ven trombozunda omuz seviyesinde venöz kollateraller çok gelişmiş olduğu için semptomlar genellikle azdır. Semptomatik olgularda asıl klinik bulgu koldaki ödeme bağlı olarak ağrı ve şişliktir; A-V fistül açılmış olgularda ek olarak bül oluşumu görülebilir.<sup>[9]</sup> Aksiller ven trombozlarının en önemli komplikasyonlarından biri pulmoner embolidir. Bunun oranı, ven trombozunun nedeni ve ciddiyetine bağlı olarak %8-14 arasında değişmektedir.<sup>[1,10]</sup>

Aksiller ven trombozu düşünülen hastalarda tanı amacı ile birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan venografi invaziv girişim gerektirir. Ayrıca, empedans pletismografi, venöz Doppler ultrasonografi ile birlikte %90 oranında tanı koydurucudur.<sup>[11,12]</sup> Bunlara ek olarak radyonükleid venografi de tanıda oldukça yararlıdır.<sup>[13]</sup> Ultrasonografi ile, venöz tromboz varlığı, trombozun çevre duvara yapışıklığı, serbest hareketleri; akımın varlığı ve trombüsün ekojenitesinden trombozun akut veya kronik olduğu hakkında bilgi edinilebilir.

Aksiller ven trombozunun tedavisinde konservatif, medikal veya etyolojiye yönelik cerrahi tedaviler denenebilir.<sup>[14]</sup> Hastalara konservatif olarak elevasyon, elastik bandaj, antikoagülanlar, fibrinolitik ajanlar uygulanabilir. Cerrahi olarak ise trombektomi ile trombüs çıkartılabilir. Son yıllarda, pulmoner emboli ve postflebitik sendrom gelişme risklerinin yüksek olması nedeniyle daha radikal tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Bunlar arasında antikoagülanlar, antikoagülan ve fibrinolitik tedavi kombinasyonu, venöz trombektomi ve birinci kotun rezeksiyonu sayılabilir.<sup>[15,16]</sup>

Akut aksiller ven trombozlarında tek başına uygulanan oral antikoagülan tedavi yetersiz kalmaktadır. Bu tedavi ile akut dönemi geçiren hastalarda sıklıkla, postflebitik kapak yetersizliği ve kısmi rekanalizasyon gibi morbiditeler gözlenebilmektedir.<sup>[17]</sup> Bu nedenle, son zamanlarda sık kullanılmaya başlanan fibrinolitik tedavi ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bu ilaçlardan biri olan

plazminojen aktivatörü t-PA, fibrin pıhtılarını çözererek fibrinolizise yol açmaktadır.

Efor trombozunda, subklaviyan-aksiller vendeki kapak problemi (rudimenter kapak gibi) ve hematolojik bozukluklar altta yatan en önemli nedenlerdir. Fibrinolitik tedaviden sonra tam veya tama yakın açılan olgularda, tromboze aksillo-subklaviyan veninin incelenmesi (dubleks görüntüleme veya venografi) ile vendeki kapak lezyonu ortaya konmalıdır. Hastaların %15-20'sinde bulunduğu bildirilen kapak lezyonları için cerrahi tedavi uygulanması gerekir. Hastalarımızda bu tip lezyonlara rastlanmamıştır. Çalışmamızda incelenen olgularda asıl etyolojik nedenler endojen türdeydi (trombofili); etyolojik faktörlerin dağılımı ve sonuçlar, konu üzerinde yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.<sup>[18]</sup> Altta yatan hematolojik nedenlere yönelik tedavi, fibrinolitik girişimden sonra nüks açısından çok önemlidir. Çalışmamızda protein C ve S yetersizliği olan hastalarda rutin olarak düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi yapılması, nüksün önlenmesinde en önemli etkidir. Tüm hastalarda antiagregan uygulaması klopidogrel ile yapılmıştır. Nüks çoğu olguda erken takip döneminde ortaya çıkmaktadır.<sup>[1]</sup> Çalışmamızda nüks görülmemesi şu nedenlere bağlı olabilir. (i) Hastaların hiçbirinde venöz torasik çıkım yolu sendromu (TOS) bulgusu yoktu. (ii) Altta yatan hematolojik bozukluklar hematoloji kliniği ile birlikte tam olarak ortaya konmuş, tanıya göre tedavisi ve profilaksisi sağlanmıştır. (iii) Fibrinolitik tedavide uygulanan doz ile lümen açıklığı tam olarak sağlanmış; rezidüel obstrüksiyon kalmamıştır. (iv) Aksiller-subklaviyan ven içinde lümeni daraltacak kapak patolojilerinin olmadığı fibrinolitik tedavi öncesinde ve sonrasında ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Aksiller ven trombozu tanısı konan hastalarda, uygun hasta seçimini takiben şikayet olan üst ekstremitedeki ven yolu kullanılarak uygulanan lokal t-PA tedavisinin, akut dönem üst ekstremitelerde derin ven trombozunda oldukça başarılı sonuçlar verdiğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Sanders RJ, Cooper MA. Venous thoracic outlet syndrome or subclavian vein obstruction. In: Haimovici H, Hollier LH, Ascer E, Strandness DE, Towne JB, editors. Haimovici's Vascular Surgery. Principles and techniques. 4th ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1996; p. 1073-81.
2. Özpınar C, Özergin U, Görmüş N, Durgut K. Efor son-

- rası gelişen primer subklavian ven trombozu: Vaka takdimi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fak Dergisi 1999;15:171-2.
3. Crowell DL. Effort thrombosis of the subclavian and axillary veins: review of the literature and case report with two-year follow-up with venography. *Ann Intern Med* 1960;52:1337-43.
  4. Dunant JH. Effort thrombosis, a complication of thoracic outlet syndrome. *Vasa* 1981;10:322-4.
  5. Scher LA, Veith FJ, Samson RH, Gupta SK, Ascer E. Vascular complications of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 1986;3:565-8.
  6. Lee WA, Hill BB, Harris EJ Jr, Semba CP, Olcott C IV. Surgical intervention is not required for all patients with subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2000;32:57-67.
  7. Kaya H, Apaydın MC, Odabaş AR, Akay V. Derin ven trombozunda antifosfolipid antikorların pozitifliği. *Atatürk Ün Tıp Dergisi* 1999;31:157-60.
  8. Özçay N, Gündoğdu H, Yılmaz S, Neşşar G, Akoğlu M. Kalıtsal protein S eksikliği ve protein C direncine bağlı superior mezenterik ven trombozu (olgu sunumu). *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 2001;15:58-60.
  9. Piotrowski JJ, Rutherford RB. Proximal vein thrombosis secondary to hemodialysis catheterization complicated by arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 1987;5:876-8.
  10. Harley DP, White RA, Nelson RJ, Mehringer CM. Pulmonary embolism secondary to venous thrombosis of the arm. *Am J Surg* 1984;147:221-4.
  11. Patwardhan NA, Anderson FA Jr, Cutler BS, Wheeler HB. Noninvasive detection of axillary and subclavian venous thrombosis by impedance plethysmography. *J Cardiovasc Surg* 1983;24:250-5.
  12. Baxter BT, Blackburn D, Payne K, Pearce WH, Yao JS. Noninvasive evaluation of the upper extremity. *Surg Clin North Am* 1990;70:87-97.
  13. Dhekne RD, Moore WH, Peters C, Dudrick SJ, Long SE. Upper extremity radionuclide venography in the diagnosis and management of venous disease associated with intravenous catheters. *Angiology* 1988;39:907-14.
  14. Sakakibara Y, Shigeta O, Ishikawa S, Hiramatsu Y, Jikuya T, Onizuka M, et al. Upper extremity vein thrombosis: etiologic categories, precipitating causes, and management. *Angiology* 1999;50:547-53.
  15. Druy EM, Trout HH 3rd, Giordano JM, Hix WR. Lytic therapy in the treatment of axillary and subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1985;2:821-7.
  16. Ameli FM, Minas T, Weiss M, Provan JL. Consequences of "conservative" conventional management of axillary vein thrombosis. *Can J Surg* 1987;30:167-9.
  17. Hurlbert SN, Rutherford RB. Subclavian-axillary vein thrombosis. In: Rutherford RB. *Vascular surgery*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000; p. 1208-21.
  18. Ellis MH, Manor Y, Witz M. Risk factors and management of patients with upper limb deep vein thrombosis. *Chest* 2000;117:43-6.