

## Derin ven trombozunda güncel tedavi yaklaşımları

### Current treatment strategies in deep vein thrombosis

Ali Sarıgül, Ömer Tanyeli

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Venöz tromboembolizm veya en sık görülen formuyla derin ven trombozu (DVT) önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ileri yaşlarda %1 oranında görülen bu hastalık, en sık alt ekstremit ve pelvik venlerinden kaynaklanmaktadır. Pulmoner tromboembolilerin (PTE) yaklaşık %70'inde DVT olması, DVT olgularının yarısından fazlasında PTE gelişmesi nedeniyle, bu ikisi tek bir antite olarak kabul edilebilir. Klasik DVT tedavisinde uyguladığımız yöntemler, zaman içinde yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ve farklı klinik uygulamaların karşılaştırmalı sonuçlarının yayınlanması ile sürekli olarak değişmektedir. Bu derlemede, DVT'nin güncel kılavuz bilgileri ışığında incelenmesi amaçlandı. Zamanında ve etkin bir şekilde yapılan tedavi yaklaşımı ile DVT'den kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek mümkündür.

**Anahtar sözcükler:** Antikoagülan; heparin; pulmoner embolizm; venöz trombozis; warfarin.

Klasik derin ven trombozu (DVT) tedavisinde uyguladığımız yöntemler, zaman içinde alternatif tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ve farklı klinik uygulamaların karşılaştırmalı sonuçlarının yayınlanması ile sürekli olarak değişmektedir. Bu derlemede, her toplumda oldukça sık görülmesine rağmen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalığın tedavisinin güncel kılavuz bilgileri eşliğinde açıklanması planlanmıştır.

Venöz tromboembolizm, veya en sık görülen formuyla derin ven trombozu, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ortalama 1/1000, ileri yaşlarda 1/100 oranında görülmektedir. Venöz tromboembolizm %85'i bacak ve pelvik venlerden, %5-6'sı üst ekstremitelerden kaynaklanır. Pulmoner tromboembolilerin %70'inde DVT olması, DVT'li olguların %50'sinden fazlasında PTE gelişmesi nedeniyle venöz tromboemboli olarak tek bir klinikopatolojik antite kabul edilebilir.

Venous thromboembolism or commonly known as deep venous thrombosis (DVT) is an important cause of mortality and morbidity. In advanced age group, it has an incidence of up to 1% in developed countries. Deep venous thrombosis most frequently arises from the lower extremity and pelvic veins. Since DVT can be found in about 70% of cases with pulmonary thromboembolism (PTE), and about half of the DVT cases develop PTE, these two can be regarded as a single clinicopathologic entity. The methods used in the treatment of classical DVT undergo alterations in parallel with the evolution of alternative treatment options and publication of comparative results of clinical studies. In this article, we aimed to review DVT in the light of current guidelines. A timely and correct treatment approach is essential to minimize mortality and morbidity rates associated with DVT.

**Key words:** Anticoagulants; heparin; pulmonary embolism; venous thrombosis; warfarin.

Trombozun etyopatogenezi halen Virchow triadı ile açıklanmaktadır. Bunlar kan akımı değişiklikleri, damar duvarı değişiklikleri ve koagülasyon bozukluklarıdır. Alt ekstremitde görülen DVT'nin esas tedavisi antikoagülasyondur. Antikoagülasyonun ilk tedavide yer almasının esas amacı trombüs gelişimini önlemek, erken ve geç dönem DVT ve pulmoner emboli (PE) rekürrenslerini engellemektir.

### DVT TEDAVİSİNE GÜNCEL KILAVUZLAR EŞLİĞİNDE YAKLAŞIM

Semptomatik PE olan hastalardan oluşan ve heparin verilmeyen grupla karşılaştırma yapılan ilk ve tek çalışma 1960 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada tedavi edilmeyen grupta yüksek mortaliteye rastlanmıştır.<sup>[1]</sup> Bu hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında majör ölüm nedeni PE olarak saptanmıştır. Bunun üzerine DVT'ye yönelik tedavinin mutlak yapılması gerekliliği saptanmıştır.

Geliş tarihi: 10 Kasım 2006 Kabul tarihi: 10 Ocak 2007

Yazışma adresi: Dr. Ömer Tanyeli, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 42080 Konya.  
Tel: 0332 - 223 68 61 e-posta: otanyeli@yahoo.com

Devam eden çalışmalar göstermiştir ki, DVT'den şüphelenilen hastalarda objektif testlerle tanı doğrulanır doğrulanmaz antikoagülan ajanlarla tedaviye başlanmalıdır. Eğer klinik olarak DVT şüphesi ağır basıyorsa ve objektif değerlendirme için süre geçecekse, sonuçlar alınincaya kadar geçecek sürede tedaviye başlanmalıdır.

Derin ven trombozunun akut tedavisinde üç yaklaşım vardır bunlar; takip olmaksızın vücut ağırlığına göre ayarlanmış subkütan (SC) düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), İV fraksiyone olmayan heparin (UFH) veya takip ve doz ayarlaması ile birlikte SC UFH yaklaşımlarıdır. Proksimal DVT'si olan hastalarda yapılan bir çalışma göstermiştir ki, uzun dönem antikoagülasyon tedavisi ile devam etmek koşuluyla 5-7 gün boyunca verilen İV UFH ile daha uzun süre verilen İV UFH tedavisi arasında etkinlik olarak bir fark yoktur.<sup>[2]</sup> Günümüzde önerilen yaklaşım heparin ve vitamin K antagonistlerinin (VKA) eş zamanlı olarak tanı anında başlanması, INR stabil ve ~2.0 olduğunda heparinin kesilmesi yönündedir. Bu, genellikle heparin tedavisi başlangıcından 5-7 gün sonra olur.

Warfarinin optimal başlama dozu ile ilgili ortak bir fikir yoktur. Fakat warfarinin 5 mg ile 10 mg dozlarının kıyaslandığı bir çalışmada, 5 mg warfarin alan hasta grubunda daha az doz aşımı ve aşırı antikoagülasyon saptanmakla birlikte, 10 mg warfarin alan grupta daha fazla plazma protein C seviyesinin düşmesine bağlı olarak daha sık koagülasyon artışı görülmüştür.<sup>[3]</sup>

Derin ven trombozunda kullanılan bir ajan İV UFH tedavisidir. Fakat UFH, önceden kestirilemeyen dar bir tedavi penceresine sahiptir. Bu yüzden takipte aPTT 0.3-0.7 IU/mL anti-Xa aktivitesine denk gelecek şekilde doz ayarlaması yapılır. Takipte aPTT her zaman güvenilir sonuçlar vermez, çünkü faktör VIII'i de içine alan birçok akut faz reaktanlarıyla heparinin aPTT'ye olan cevabı azalabilir. Bu yüzden heparine dirençli hastalarda heparin konsantrasyonu ile aPTT arasında uyumsuzluk olacağından anti-Xa seviyeleri ölçülerek doz ayarlaması yapılması önerilir.<sup>[4]</sup>

Fraksiyone olmayan heparin başlangıç dozu genellikle 5000 IU bolustur. Bolus dozu takip eden ilk 24 saat içinde en az 30000 IU/24h devamlı infüzyon önerilir. Alternatif olarak 80 U/kg İV bolusu takiben 18 U/kg/saat dozunda infüzyon uygulanabilir. Heparin olmaksızın tek başına VKA alan hastalarda rekürren VTE olma riski üç kat fazladır.<sup>[5]</sup> Uygulama biçimi olarak da devamlı infüzyon önerilir; destekleyici şekilde aralıklı İV UFH enjeksiyonu önerilmez çünkü Salzman ve ark.nın<sup>[6]</sup> yaptığı bir çalışmada aralıklı İV UFH enjeksiyonu ile devamlı infüzyona oranla belirgin şekilde daha fazla kanama riski tespit edilmiştir (%9'a karşın %1).

Derin ven trombozunda bir diğer tedavi yolu da subkütan UFH uygulamasıdır. Subkütan UFH uygulaması, İV UFH uygulamasına etkinlik açısından yeterli bir alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Bu amaçla 5000 IU heparin İV olarak verilir; sonrasında 17500 IU UFH günde iki ayrı dozda, aPTT kontrolü altında tedaviye devam edilir. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda SC yoldan tedavi yapılacaksa SC UFH, SC LMWH tedavisine tercih edilmelidir.

Heparine alternatif olarak son zamanlarda düşük molekül ağırlıklı heparinler de sıklıkla kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler, UFH ile kıyaslandığında daha öngörülebilir farmakokinetiğe ve bununla birlikte daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir, LMWH'ler için renal yetmezlikte veya gebelikte doz ayarlaması gerekebilir. Doz ayarlaması plazma anti-Xa seviyesine göre yapılır.

Derin ven trombozu tedavisinde LMWH'nin bir avantajı hastane dışı tedaviye olanak sağlayabilmesidir. Eğer hasta evinde tedavi edilebilecekse ilk tedavide SC LMWH (günde tek doz veya iki doz), SC UFH'ye tercih edilir. Bu hastaların tedavisinde rutin anti-Xa ile takip önerilmez. Diğer yandan farklı LMWH türleri ile yapılan günde tek doz LMWH uygulamasının, günde iki doz LMWH kadar etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.<sup>[7]</sup> Bunun tek farkı, günlük tedavide iki doz LMWH kullanımının daha etkili olduğunun gösterildiği kanser hastalarıdır.

Tedavide rutin sistemik trombolitik ajan kullanımının yeri yoktur. Uygun heparin tedavisi verilmesine karşın, venöz oklüzyon sonrası ekstremitelerde gangrene neden olabilecek yeni başlangıçlı masif iliofemoral DVT'si olan hastalarda kullanılabilir. Sistemik trombolitik tedavinin klinik olarak belirgin kanama riskini artıracığı unutulmamalıdır. Bu amaçla popliteal veya posterior tibial vene yerleştirilen bir kateter aracılığıyla tPA/ürokinaz kullanılabilir. Fibrinolitik tedavi ile özellikle ileofemoral ven trombozunun hızlı ve tam temizlenmesi sonucu, kısa ve uzun dönemde venöz fonksiyonların daha iyi korunduğu ve reflü oluşmadığı bildirilmektedir.<sup>[8]</sup> Tünerir ve ark.<sup>[9]</sup> bir çalışmalarında, akut DVT tedavisinde, streptokinazın, heparine göre başlangıç tedavisi olarak ilk 72 saatte daha üstün olduğunu, özellikle femoral vende non-oklüziv trombozlu ve en fazla bir haftalık semptomları bulunan olgularda, heparine göre daha iyi fibrinoliz sağladığı ve iyi seçilmiş olgularda majör kanama ve pulmoner emboli riskinin korkulduğu kadar fazla olmadığını bildirmişlerdir.

Derin ven trombozunun akut tedavisinde bir diğer seçen de cerrahi trombektomidir. Genellikle 40 yaş civarındaki travma, doğum veya ameliyat sonrası proksimal DVT'si olan hastalarda uygulanması önerilir.

Sıklıkla rekürren trombüs oluşumu ile komplike olur ve ikinci bir girişim gerektirir.<sup>[10]</sup> Aynı zamanda seçilmiş flegrasio cerulea dolensi olan hastalarda uygulanabilir.

Bazı DVT hastalarında vena kava filtreleri yerleştirilebilir. Filtre kullanımının en önemli endikasyonu proksimal ven trombozu olan hastalarda antikoagülasyona kontrendikasyonu olan hastalardır. Aynı zamanda yeterli antikoagülasyona rağmen rekürrens gösteren, heparine bağlı trombositopeni gelişen, pulmoner hipertansiyon ile birlikte kronik rekürren PE ile eş zamanlı cerrahi pulmoner embolektomi/pulmoner endarterektomi yapılan hastalarda vena kava filtreleri kullanma endikasyonu vardır. Bunların tek başına DVT'nin tedavisinde etkileri yoktur, bu yüzden antikoagülasyonun devamı gerekir. Yapılan tek kontrollü randomize çalışmada, filtre yerleştirilen hastalar aynı zamanda antikoagülan ajanlarla da tedavi edilmiş, bu şekilde yapılan tedavinin ilk VTE atağından sonraki erken veya geç sağkalımı etkilememekle birlikte, PE görülme hızını azalttığı gösterilmiştir.<sup>[11]</sup>

Derin ven trombozunun akut tedavisinde kullanılan yeni nesil ajanlardan diğerleri fondaparinux ve ksime-lagatrandır. Fondaparinux, SC olarak uygulanan bir heparin derivasyonudur. Antitrombine bağlanarak faktör Xa'yı inhibe eder. Heparin aracılı trombositopeni yapma riski daha azdır. Ksimelagatran, aktif formu melagatran-a dönüşerek etki gösteren bir ön ilaçtır. Direkt trombin inhibisyonu mekanizmasıyla etki gösterir. Oral yoldan kullanılır. Ciddi hepatotoksik yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Her ne kadar bu iki ajan için de faz III ve faz II çalışmalar yapılmış olsa da, DVT'ye yönelik endikasyonu henüz yoktur.

Akut dönem tedavide yer alan ve geleneksel olarak her hekim tarafından uygulanan kesin yatak istirahatinin rolü hakkında farklı görüşler vardır. Son yıllarda LMWH'nin klinik kullanıma girmesi ve İV UFH infüzyonunun ortadan kalkmasıyla immobilizasyon ihtiyacı değişmiştir. Bir çalışmada yatak istirahati ile kıyaslandığında kompresyon çorapları giyilerek yapılan erken yürüyüşlerin, ağrı rezolüsyonu ve şişlikleri daha hızlı iyileştirdiği saptanmıştır.<sup>[12]</sup> Bu yüzden günümüzde artık tolere edilebiliyorsa hafif yürüyüşler önerilmektedir.

### **ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZUNUN UZUN DÖNEM TEDAVİSİ**

Akut DVT'si olan hastalar trombüs ekstansiyonunu önlemek ve/veya rekürren venöz tromboembolik olayları engellemek için uzun dönem tedaviye ihtiyaç duyarlar. Lagerstedt ve ark.nın yaptığı kontrollü bir çalışmada, ilk birkaç günlük İV UFH tedavisine rağmen uzun dönem antikoagülasyon almayan hastalarda %20 semptomatik ekstansiyon ve/veya trombüs rekürrensi saptanmıştır.<sup>[13]</sup>

Uzun dönem tedavi seçenekleri arasında yer alan düşük doz SC UFH 5000 IU 2x1, uzun dönem VKA'ya kıyasla etkili değildir ve çok yüksek (%47) VTE rekürrensine sahiptir.<sup>[14]</sup> Dört-altı haftalık tedavilerde, üç aylık konvansiyonel tedavilere oranla ciddi VTE rekürrens artışı saptanmıştır.<sup>[15]</sup> Vitamin K antagonistlerinin kontrendikasyonlarında (örn. gebelik) ayarlanmış dozlarda UFH veya LMWH kullanılır. Bunun dışında kanser hastalarında LMWH'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Uzun dönem warfarin veya asenokumarol gibi VKA'lar ile tedavi, VTE rekürrensini önlemede son derece etkilidir.<sup>[11,12]</sup> Fakat kullanılan VKA'ların dozları ve sağlanan tedavi aralıkları önemlidir. Kearon ve ark.nın<sup>[16]</sup> bir çalışmada, düşük yoğunlukta warfarin tedavisi (INR 1.5-2.0 arasında sağlanacak şekilde) standart yoğunlukta tedaviyle (INR 2.0-3.0 arasında sağlanacak şekilde) kıyaslanmış, düşük yoğunlukta tedavinin daha az etkili olduğu ve kanama komplikasyonlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte uzun dönem DVT tedavisinde yüksek yoğunlukta VKA ile tedavi (INR 3.1-4.0 arasında sağlanacak şekilde) sanılanın aksine daha yüksek antitrombotik koruma sağlamaz.<sup>[17]</sup> Ek olarak bu hastalarda kanama komplikasyonlarına daha sık rastlanır ve ilginç bir şekilde rekürren tromboembolizm daha sık görülür.<sup>[17]</sup>

Uzun dönem tedaviye ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği konusu netlik kazanmamakla birlikte, geçici risk faktörleri olan hastalarda (cerrahi, yakın zamanda travma) üç aylık tedavi önerilir. İlk atak idiyo-patik DVT hastasında eğer nedeni bilinmiyorsa 6-12 ay süreyle tedavi önerilir, duruma göre sürekli antikoagülasyon gerekebilir. Derin ven trombozu ve kanser birlikteliğinin olduğu hastalarda ilk 3-6 ay LMWH ile tedavinin daha etkili olduğu bulunmuştur. Tedaviye kanser ortadan kalkıncaya kadar veya sürekli devam edilir.

Dökümante edilmiş antifosfolipid antikor varlığı ile birlikte bir veya daha fazla trombofilik durumu (örn. kombine faktör V Leiden ve protrombin 20210 mutasyonu) olan hastalarda 12 ay süreyle tedavi önerilir, sonrasında hastanın durumuna göre tedaviye devam edilir. İlk defa DVT geçiren ve antikoagülan eksikliği (antitrombin, protein C, protein S) olan hastalarda; faktör V Leiden ve protrombin 20210 mutasyonu, veya koagülasyon faktör VIII ya da homosistein seviyelerindeki artışların bulunması durumunda 6-12 ay süreyle tedavinin ardından ömür boyu tedavi önerilir.

İki veya daha fazla dökümante edilmiş DVT'si olan hastalarda sürekli antikoagülasyon önerilir. Sürekli tedavi alan hastalarda kişiye özel yaklaşım gösterilmesi önemlidir. Bu hastalar periyodik aralıklarla Doppler USG ve D-dimer testleri ile değerlendirilmeli, tedavinin sonlandırılması veya devamına bunların sonuçlarına

göre karar verilmelidir. Antikoagülan tedavisi kesildikten sonra D-dimer seviyelerindeki artış, DVT rekürrensinde artış ile ilişkilidir.<sup>[18]</sup>

Uzun dönem tedavide ayarlanmış dozlarda SC UFH efektif bir yaklaşımdır.<sup>[19]</sup> Fakat uygulama zorluğu karşımıza çıkan önemli bir sorundur.

Oral antikoagülan ajanların kullanımının uygun olmadığı gebelik gibi durumlarda LMWH'ler kullanılabilir. LMWH'lerin kanser hastalarında doz ayarlaması yapılmış (INR: 2,0-3,0) VKA'lara göre daha etkili olduğu ve tedaviye en az 3-6 ay veya kanser gerileyinceye kadar devam edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin DVT tedavisinde kendi içlerinde birbirlerine karşı majör üstünlükleri olmamasına karşın bazı moleküllerle kontrollü yapılmış çalışmalar onları üstün kılar. Bunlar içinde tinzaparin 175 IU/kg SC'nin günde tek doz olarak üç ay süreyle verilmesi, İV UFH'yi takiben VKA'ya göre benzer etkinlik göstermektedir; bunun yanında daha az minör kanamaya neden olmaları daha güvenli kılmaktadır.<sup>[20]</sup>

Bir diğer örnek olarak, dalteparin 200 IU/kg SC günde tek doz olarak bir ay süreyle kullanılır, sonrasında 150 IU/kg dozuna azaltılarak devam edilmesi önerilir.

Posttrombotik sendrom (PTS), DVT sonrasında hastaların %20-50'sinde görülen kronik, postür al ağrı ve şişlik veya lokal rahatsızlıkla karakterize semptomlar topluluğudur.<sup>[21]</sup> Tedavisinde kompresyon çorapları önemli bir yer tutar. Bu amaçla iki yıl süreyle ayak bileği etrafında 30-40 mmHg basınç desteği sağlayan kompresyon çoraplarının giyilmesi önerilir. Bacakta ciddi ödem varlığında intermitan pnömotik kompresyon gerekebilirken, hafif ödem varlığında elastik kompresyon çorapları yeterli tedavi sunabilir. Kurtoğlu ve ark.<sup>[22]</sup> yoğun bakım ünitesinde takip edilen riskli hastalarda aralıklı pnömotik kompresyonun, derin ven trombozu ve akciğer embolisinin önlenmesinde etkin ve güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Hafif ödematöz durumlarda rutositler, yakınmaları geriletmede etkilidir.

## PULMONER EMBOLİ

Derin ven trombozu ve PE, tek bir klinik antitenin farklı uzanımları olarak tanımlanır. Bu yüzden, masif PE veya tromboembolik pulmoner HT olmadıkça benzer şekilde tedavi edilir. Fakat hemodinamik olarak stabil olmayan, kanama riski az olan hastalar trombolitik tedavi için en uygun adaylardır. Trombolitik tedavi, tek başına antikoagülan tedavi ile kıyaslandığında, radyografik ve hemodinamik anormalliklerin daha hızlı rezolüsyonunu sağlar.<sup>[23]</sup> Bu amaçla kullanılan streptokinaz ve ürokinaz benzer etkinlik profillerine sahiptir. Trombolitik yapılan hastaların pulmoner vasküler

dirençleri heparinle kıyaslandığında ilk 24 saatte belirgin düşüş (%35'e karşın %4) saptanmıştır.<sup>[24]</sup>

Trombolitik tedavi seçenekleri arasında 24 saatlik streptokinaz tedavisi ile 12 saatlik ürokinaz tedavisi, benzer etkinliğe sahiptir ve PE için önerilen sürelerdir.<sup>[25]</sup> tPA, streptokinaz ve ürokinaz ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir ve daha kısa sürede (2 saat) verilebilir.<sup>[26]</sup> Trombolitiklerin kateter aracılığıyla lokal olarak verilmesi önerilmez. tPA ve varyantları streptokinaz ve ürokinazdan daha fibrin spesifiktir. Uygulanan ajanlar itibarıyla streptokinaz 250000 IU yüklemeyi takiben 100000 IU/saat infüzyonla 24 saat süreyle verilir. Ürokinaz 4400 IU/kg yükleme dozunu takiben 2200 IU/kg infüzyonla 12 saat süreyle verilir. 100 mg dozunda tPA iki saat içinde infüze edilir. Reteplaz 10 U İV bolus yapılır ve aynı doz 30 dk sonra tekrarlanır. Fakat bu ürünün bu endikasyonla ABD'de kullanım izni yoktur. Trombolitik tedavi alan PE hastalarında olabildiğince kısa süreli infüzyon tedavileri tercih edilmelidir.

Diğer PE tedavi seçenekleri arasında cerrahi olarak pulmoner embolektomi uygulaması sayılabilir. Trombolitik tedavi alamayan veya kritik durumu nedeniyle trombolitik tedavi infüzyon süresince bekleyemeyecek hastalarda pulmoner embolektomi uygulanması tercih edilir. Seçilmiş hastalarda vena kava filtreleri yerleştirilebilir. Yeni tedavi seçenekleri arasında yer alan fondaparinuxun kontrollü çalışmalara ihtiyacı vardır.

Pulmoner emboli hastaları DVT hastalarına kıyasla daha yüksek oranda rekürren PE atağından ölüm şanssızlığına sahiptir.<sup>[27]</sup> Bu yüzden, her ne kadar bu hipotezi destekleyecek yeterli çalışma olmasa da, daha uzun süreli tedavi önerilir. Buna rağmen VKA tedavisinin üç aydan 12 aya uzatılması, yalnızca rekürrense kadar geçen süreyi engellemiş, toplam rekürrens üzerine etkisi olmamıştır.<sup>[28]</sup>

## DERİN VEN TROMBOZU VE PULMONER EMBOLİ SONRASI GELİŞEBİLECEK HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Kronik tromboembolik pulmoner HT (CTPH), PE hastalarının %1'inde görülür. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, %10-15 hastada önceden var olan serum anti-fosfolipid antikorlarına rastlanır. Bu safhada önerilen, deneyimli merkezlerde pulmoner endarterektomidir. Hastaya eş zamanlı vena kava filteri yerleştirilir ve hayat boyu antikoagülasyon önerilir.

Derin ven trombozu sonrası süperfisyal tromboflebit gelişen hastalarla ilgili yapılan tek kontrollü çalışmada, diklofenak emülsiyon jelin topikal uygulanmasının veya diklofenak 75 mg PO günde iki kez kullanımının, 48 saat içinde tromboflebit semptomlarını engellemede etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Sıklıkla kullanılan piroksikam jelin plasebo ile benzer etkide olduğu görülmüş-

tür; bu yüzden sadece topikal veya PO diklofenak kullanımını önerilir.<sup>[30]</sup> Bunun yanında spontan süperfisyel tromboflebiti olan hastalarda en az dört hafta süreyle düşük dozlarda UFH veya LMWH kullanımını önerilir.

## ÜST EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZU

Üst ekstremitede görülen DVT, alt ekstremitede görülenlerden farklı olarak multifaktöriyeldir. Dış baskı veya santral venöz kateterizasyon, efor ilişkili veya idiyopatik olarak görülebilir. Akut üst ekstremitte DVT'si olan hastalarda UFH veya LMWH ile tedavi önerilir. Üst ekstremitte DVT'leri ile ilgili olarak yapılmış kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Buna rağmen akut tedavinin ardından VKA ile uzun süreli tedavi önerilir. Ek olarak persistan ödem ve ağrısı olanlarda semptomatik iyileşme için elastik bandaj kullanılmasının faydalı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, toplumda her dönemde yaygın olarak görülen DVT tedavisi, her doktorun mutlak surette tanı koyması ve tedavi seçeneklerini bilmesi gereken bir hastalıktır. İnaniyoruz ki, zamanında ve etkin bir şekilde yapılan tedavi yaklaşımıyla DVT'den kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek mümkündür.

## KAYNAKLAR

1. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309-12.
2. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
3. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.
4. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.
5. Anand SS, Bates S, Ginsberg JS, Levine M, Buller H, Prins M, et al. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch Intern Med* 1999;159:2029-32.
6. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, Rosenberg R. Management of heparin therapy: Controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975;292:1046-50.
7. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
8. Yekeler İ, Azman A, Özyazıcıoğlu A, Cerrahoğlu M, Dağ Ö. Akut vasküler tıkanmalarda fibrinolitik tedavi. Atatürk

9. Üniversitesi Tıp Dergisi 1998;30:111-4.
9. Tünerir B, Şenel M, Beşoğlu Y, Sevin B, Kural T, Aslan R. Akut derin ven trombozunun başlangıç tedavisinde streptokinaz ve heparinin karşılaştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1998;6:240-8.
10. Lansing AM, Davis WM. Five-year follow-up study of ilio-femoral venous thrombectomy. *Ann Surg* 1968;168:620-8.
11. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
12. Patsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-9.
13. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8.
14. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
15. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340:873-6.
16. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
17. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
18. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
19. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94.
20. Hull RD, Pineo GF, Mah AF, Brant RF. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months versus intravenous heparin followed by warfarin sodium. *Blood* 2002;100:148a. [Abstract]
21. Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev* 2002;16:155-65.
22. Kurtoğlu M, Güloğlu R, Ertekin C, Taviloğlu K, Alimoğlu O. Intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in high-risk trauma and surgical ICU patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2005;11:38-42.
23. Anderson DR, Levine MN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *CMAJ* 1992; 146:1317-24.
24. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-13.

25. Marder VJ. The use of thrombolytic agents: choice of patient, drug administration, laboratory monitoring. *Ann Intern Med* 1979;90:802-8.
26. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293-8.
27. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
28. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
29. Becherucci A, Bagilet D, Marenghini J, Diab M, Biancardi H. Effect of topical and oral diclofenac on superficial thrombophlebitis caused by intravenous infusion. *Med Clin* 2000;114:371-3. [Abstract]
30. Bergqvist D, Brunkwall J, Jensen N, Persson NH. Treatment of superficial thrombophlebitis. A comparative trial between placebo, Hirudoid cream and piroxicam gel. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79:92-6.