

DERİN VENÖZ TROMBOZLARDA TEDAVİ UYGULAMALARIMIZ

TREATMENT MODALITIES IN DEEP VEINUS THROMBOSIS

Dr. Ahmet ÖZYAZICIOĞLU, Dr. Özgür DAĞ, Dr. İbrahim YEKELER, Dr. Bilgehan ERKUT,
Dr. Mahmut AÇIKEL, Dr. Mustafa CERRAHOĞLU, Dr. Hikmet KOÇAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, ERZURUM

Adres: Dr. Ahmet ÖZYAZICIOĞLU, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Azizye Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi S-Blok 25240 / ERZURUM

Özet

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği'nin yaklaşımını aktarmak amacıyla, 3.3.95 ile 1.3.99 tarihleri arasında, derin ven trombozu tanısı ile tedavi gören hastalara uygulanan heparinizasyon, fibrinolitik tedavi, trombektomi ve pulmoner embolektomi yöntemlerinin şifa ve komplikasyon oranları retrospektif olarak incelendi.

Tedavide 155 hastada (%44) düşük molekül ağırlıklı heparin, 173 hastada (%50) standart heparin, 14 hastada (%4) fibrinolitik ajanlar kullanıldı. 4 hastada pulmoner embolektomi (%1), 3 hastada (%1) ise ileofemoral trombektomi girişimi uygulandı. 7 vakada ise profilaktik amaçlı vena kava filtresi uygulandı.

Elde edilen sonuçlar ile son zamanlarda kullanıma giren düşük molekül ağırlıklı heparinlerin uygulama kolaylığı, etkinliği ve kanama riskinin azlığı dolayısıyla standart heparinin yerini almaya başladığı, erken olgularda fibrinolitik tedavinin yüz güldürücü olduğu, uygun vakalarda trombektominin halen uygulanabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Derin venöz tromboz, düşük molekül ağırlıklı heparinler, pulmoner embolizm

Summary

The ratios of complications and recovery of heparinization applied to the patients diagnosed with deep venous thrombosis, fibrinolytic therapy, trombectomy and pulmoner embolectomy were examined retrospectively by the purpose of presenting the approach of the clinic of cardiovascular surgery of Atatürk University.

In treatment, low-molecule weighted heparin was used in 155 patients (44%), standart heparin was used in 173 patients (50%), fibrinolytic agents were used in 14 patients (4%). Pulmonary embolectomy was applied to 4 patients (1%) and ileofemoral trombectomy to 3 patients (1%).

With the results obtained, we concluded that, due to effectiveness and lower bleeding risk and application facility of low molecular weighted heparin, it began to replace standart heparins, and fibrinolytic therapy could be used in early cases because of succesful results, and that thrombectomy could still be applied in suitable cases.

Keywords: Deep venous thrombosis, low molecular weighted heparin, pulmoner embolism

Giriş

Yatmak zorunda olan her hastada derin venöz tromboz (DVT) ve pulmoner emboli (PE) riski fazladır. Uygun tedavi ve profilaksi ile bu riskin azaltılabildiği gösterilmiştir [1-2]. Tedavinin amaçları ise semptomları gidermek, hastanın normal aktivitesini sağlamak, nüksleri önlemek, tedavi süresi ve maliyetlerini sınırlamaktır. Hasta için en uygun tedavinin ne olması gerektiği düşüncesinden hareket ederek bu çalışmada DVT tanısı ile tedavi gören hastalara uygulanan değişik tedavi yöntemleri ve yaklaşımlarımızı inceledik.

Materyal ve Metod

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği'nde 3.3.95 ile 1.3.99 tarihleri arasında DVT tanısı ile tedavi gören hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya akut semptomatik ve proksimal ven trombozu olan hastalar dahil edildi.

Tanıları anamnez, fizik muayene ve ultrasonografi ile konan, yaş ortalaması 45 (18-80) olan 349 hastanın %60'ı erkek, %40'ı kadın idi. %8 vakada nüks DVT mevcut idi.

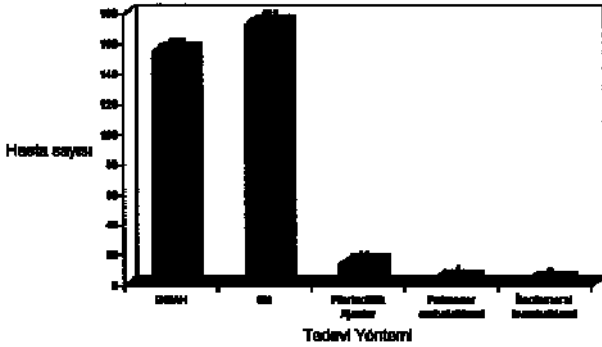
Tedavide 155 hastada (%44) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), günde iki kez subkutan yolla nadroparin Ca (FraxiparineR - Sanofi) şeklinde uygulandı. Doz ayarlaması hastanın kilosuna göre yapıldı. Laboratuvar monitörizasyonu yapılmadı. Standart heparin (SH) tedavisi ise 173 hastada (%50) intravenöz (IV) yolla 6 x 5000 IU olacak şekilde uygulandı. Doz normal pıhtılaşma zamanı değerinin 1.5-2 katı olacak şekilde ayarlandı.

DMAH ve SH tedavisi en az 10 gün süreyle uygulandı. Daha sonra oral antikoagulan tedavi bütün hastalarda warfarin sodium (CoumadinR - Eczacıbaşı) ile yapıldı. Warfarin sodium dozu international normalized ratio (INR) değeri 2-3 arasında olacak şekilde ayarlandı.

14 hastada (%4) fibrinolitik tedaviye 1-10 gün (ortalama 3.6 gün) içerisinde başlandı. Tedavide 11 hastaya rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA; ActyliseR-Boehinger), 3 hastada ise streptokinaz (SK; KabikinasE-Pharmacia) sistemik yoldan kullanıldı. Rt-PA başlangıçta 10 mg bolüs, daha sonra 40 mg/1 saat ve 50 mg/2 saat dozunda IV kontinü, toplam 100 mg şeklinde uygulandı.

Streptokinaz IV yolla 250000 IU serum fizyolojik içinde 30 dakikada, daha sonra 3 gün süreyle saatte 100000 IU olarak uygulandı. Fibrinolitik tedavinin bitiminden sonra sıra ile heparin tedavisine 5-7 gün, oral antikoagulan tedaviye ise 3-6 ay süre ile devam edildi. Masif pulmoner emboli tanısı konan

4 hastaya acil şartlarda pulmoner embolektomi uygulandı. İlk 5 gün içerisinde müracaat eden 2 vakaya heparinizasyonu takiben ileofemoral trombektomi uygulandı. 1 vakada ise 6. günde fibrinolitik tedavi, başarısız olunca 10. günde ileofemoral trombektomi denendi (Grafik 1). Multiple pulmoner emboli seyri gösteren 7 vakaya ise Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde skopi altında perkütan yolla vena kava filtresi uygulandı.



Grafik 1: DVT tedavisinde kullanılan yöntemler ve oranları

Bulgular

90 günlük takip sonunda rekürren venöz tromboembolizm, SH alan 15 (%9), DMAH alan 7 (%4) hastada görüldü. Tedavinin ilk 10 günü içerisinde SH alan 3, DMAH alan 2 hastada rekürren tromboz gelişti. SH alan 1 hasta PE ile kaybedildi. İlk 10. gün sonunda yapılan renkli doppler eko incelemesinde Arneson skorlamasına göre DMAH grubunda önemli lizis (skorlamada %35'den çok azalma) %44, orta dereceli lizis (skorlamada %35'den az azalma) %34, progresyon veya aynı boyutta kalma %22 oranında iken, SH grubunda önemli lizis %22, orta dereceli lizis %40, progresyon veya aynı boyutta kalma %38 oranında görüldü. 10 günlük tedavi sonunda semptomlar DMAH grubunda 138 (%90) hastada, SH grubunda ise 150 (%87) hastada düzelmiştir (Tablo1). Fibrinolitik tedavi uygulanan 14 hastanın 12' sinde (%86)

	Rekürren venöz tromboembolizm	Pulmoner Emboli	10. Gün Önemli Lizis	Orta Dereceli Lizis	Progresyon veya Aynı Boyutta Kalma	10. Günde Semptomatik Düzelmeye
DMAH	7 (%4)	-	%44	%34	%22	138 (%90)
SH	15 (%9)	1	%22	%40	%38	150 (%87)

Tablo 1: Heparin tedavisi gören hastalarda tedavi sonrası elde

DMAH= Düşük molekül ağırlıklı heparin; SH= standart heparin

klinik ve renkli doppler görüntüleme bulgularına göre başarı sağlandı. 10. gün ve 7. günlerde tedaviye alınan 2 hastada ise başarı sağlanamadı. Streptokinaz uygulanan 1 hastada lokal kanama oldu.

Masif PE tanısı konan 3 vaka acil şartlarda operasyona alınarak pulmoner embolektomi uygulandı. Bunlardan ikisi kardiyopulmoner yetmezliğe bağlı kaybedilirken, diğer 1 vaka ise şifa ile taburcu edildi. 1 vakada ise açık kalp cerrahisi sırasında tespit edilen ana pulmoner arterdeki tromboz arteriyotomi ve fogarty kateteri kullanılarak temizlendi.

Heparin tedavisine cevap vermeyen 2 hastaya 3. ve 5. günlerde ileofemoral venöz trombektomi yapıldı. Bu hastalarda işlem başarılı olurken, 6. günde fibrinolitik tedavi uygulanan ancak tedavinin başarısız olduğu hastaya 10. günde ileofemoral venöz trombektomi denendi. Ancak venin içi tamamen

organize trombüs ile dolu olduğu için işlem gerçekleştirilemedi. Multiple PE hikayesi olan ve vena kava inferior (VCI)'de veya ileofemoral bölgede trombüs tespit edilen 7 hastaya ise skopi altında perkütan yolla vena kava filtresi uygulandı. Bu hastaların 2 aylık takibinde PE hikayesine rastlanmadı (Tablo 2).

	n	Başarı	Komplikasyon	Mortalite
Fibrinolitik Tedavi	14	% 86	1 hastada lokal kanama	-
Pulmoner Embolektomi	4	% 33	-	3
İleofemoral Trombektomi	3	% 66	1 hastada başarı sağlanamadı	-
VCI Filtre Uygulaması	7	% 100	-	-

Tablo 2: DVT tedavisinde uygulanan diğer yöntemler ve

sonuçları

Tartışma

DVT etkin bir şekilde tedavi edilmez ise erken dönemde pulmoner embolizme, venöz tromboza, sekonder arteriyel tıkanmaya, geç dönemde ise posttromboflebitik sendroma yol açabilmektedir [3]. Bu hastalıkta tedavinin amacı semptomları gidermek, hastayı eski aktivitesine kavuşturmak ve rekürrenleri önlemektir. Bunları yaparken zaman ve maliyet yönünden en avantajlı tedavinin seçimi de önem taşımaktadır. Tedavinin erken ve etkin bir şekilde uygulanması venöz kapaklardaki hasarı ve PE riskini azaltmaktadır [4].

Venöz tromboemboli tedavisinin en önemli komponenti heparindir. Heparinin 1940'lı yıllardan beri kullanıma girmesinden sonra son on yılda DMAH'ler profilaksi amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır. SH ucuz ve etkilidir, protamin sülfat ile kolayca nötralize edilir, ancak kanama, trombosit kümelenmesi ve trombositopeni gibi istenmeyen etkileri de vardır. DMAH'lerin antitrombotik etkileri (anti-faktör Xa), antikoagulan etkilerinden (anti-faktör IIa, APTT, TT) daha güçlüdür. Bu nedenle kanama komplikasyonuna daha az oranda sebep olurlar [5,6].

166 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, flebografik tetkik ile Arneson skorlamasına göre DMAH tedavisi sonucunda %43 belirgin lizis, %27 orta dereceli lizis varken, %30 vakada tedaviye cevap almamıştır. SH grubunda ise sonuçlar sıra ile %30, %32, %38 dir. Renkli doppler eko tetkikine adapte edilen Arneson skorlaması ile yapılan bizim çalışmamızda ise DMAH için bu oranlar sıra ile %44, %34, %22 olarak bulunmuş olup, SH grubunda ise sonuçlar %22, %40, %38 olarak gerçekleşmiştir.

DMAH'lerin SH'e göre daha pahalı ilaçlar olmalarına rağmen, tıbbi personele ihtiyaç göstermemeleri, laboratuvar monitörizasyonuna gerek olmaması, hastanede yatış süresinin daha kısa olması nedeniyle uygun şartlarda tedavi maliyetini düşürücü yönde etkileri vardır [7]. Ayrıca DMAH'ler evde laboratuvar monitörizasyonuna gerek olmadan uygulanma imkanına da sahiptirler.

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 [1,8]. Bu yüzden çalışmamızda kontrendikasyonun olmadığı ve fibrinolitik ilacın temin edilebildiği vakalarda fibrinolitik tedavi uygulamasını tercih ettik. Fibrinolitik tedavi uygulanan 9 hastada VCI veya ileofemoral ven trombozu, 5 hastada flegmacia cerulea dolens

gibi ciddi tromboz tablosu mevcut idi. 6. günde fibrinolitik tedavi uygulanan 1 hasta dışında diğer hastalarda semptomatik düzelme görülmüş ve renkli doppler eko incelenmesi ile başarı sağlandığı gözlenmiştir. Akut derin ven trombozlarında fibrinolitik tedavinin başarısında süre önem taşımaktadır. Tedavide başarı 5-7. gün uygulanmışsa %60-75 olurken, 7-21. gün içinde bu oran %0-33'e kadar düşmektedir [9].

Fibrinolitik tedavi sırasında başta kanama olmak üzere çeşitli allerjik olaylar, hafif ateş, pulmoner emboli-ödem ve distal emboli gibi komplikasyonlara rastlanabilir. Bizim streptokinaz uyguladığımız yalnız bir hastada lokal kanama görülmüştür. Boysen ve arkadaşlarının [10], rt-PA alan 19 hastasının 10'unda (%53) hemorajik komplikasyonlar rapor etmişlerdir. Düşük dozda kullanılan rt-PA'nın dolaşımdaki plazminojene oranla fibrin düzeyindeki plazminojene affinitesi daha fazla olduğu için, tedavide sistemik fibrinolizis oluşturmakta ve daha az kanamaya yol açmaktadır. Ancak yüksek dozlarda ve devamlı infüzyon şeklinde kullanılan rt-PA, dolaşımdaki plazminojene karşı olan düşük affinitesinin kaybolması sonucu streptokinaz gibi sistemik fibrinolizise neden olabilmektedir.

Pulmoner arterin anatomik olarak %50 veya daha fazla tıkanığı durumların majör pulmoner emboli, kardiyak arrest veya ciddi arteriyel hipotansiyonlu durumların ise masif PE olarak adlandırılması önerilmektedir [11]. Masif PE'de semptomların başlamasından ölüme kadar uzanan süre çok kısadır. Hastaların %50'sinin 30 dk, %70'inin 60 dk, %85'nin ise 6 saat içinde kaybedildiği bildirilmektedir [11]. Değişik raporlarda ekstrakorporeal dolaşım (EKD) kullanılarak yapılan pulmoner embolektomilerde mortalite oranları %11-60 arasında değişmektedir [11,12]. Gecikmiş ve durumu ağır olan vakalarda mortalite %90'lara kadar yükselebilmektedir.

Masif PE'nin tedavisinde bazı yazarlar cerrahinin asla endike olmadığını savunurken, bazıları ise cerrahi girişimin hemodinamik bozukluk olmadan dahi yapılabileceğini iddia etmektedir [13,14]. Meyer ve arkadaşları ise kontrendikasyonu yoksa Masif PE'de önce trombolitik tedaviyi denemeyi eğer kontrendikasyonu var ise medikal tedavi için zamanın olmadığı veya yoğun medikal tedaviye rağmen durumunda düzelme olmayan hastalara cerrahi girişimi önermektedir. Düzeltilemeyen şokla birlikte Masif PE'li kritik hastalar ile akut veya kronik pulmoner emboliye bağlı pulmoner hipertansiyonlu hastalarda giderilemeyen dispnenin tedavisi için cerrahi endikasyon konulması çoğu cerrahlar tarafından kabul görmektedir [15]. Kliniğimizde gerçekleştirilen 4 pulmoner embolektomi vakasından ilkinde medikal tedaviye rağmen PO₂ 45 mmHg olup ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile takip edilirken hastanın arteriyel tansiyonu 20-30 mmHg olunca acil şartlarda pulmoner embolektomi gerçekleştirilmiştir. Bu hasta postoperatif 16. saatte kaybedilmiştir. 2. hasta ise acil şartlarda pulmoner angiografiye alınmış ve sol ana pulmoner arter ve sağ pulmoner alt lob arterinin tıkalı olduğu tespit edilmiştir. Hipotansiyonda olduğu için acil şartlarda operasyona alınmış ve 8. günde şifa ile taburcu edilmiştir. 3. hastada ise akciğer sintigrafisi ile multipl alanlarda pulmoner emboli bulgusu tespit edilmiştir. Hasta hipotansiyonda iken acil şartlarda operasyona alınmıştır. Pulmoner embolektomi sonrasında EKD, intraaortik balon pompası ve tüm medikal desteğe rağmen kaybedilmiştir. Bahsedilen 3 hastaya da EKD altında müdahale edilmiştir. Mortalitemiz %66'dır.

PE'yi önlemek, tam koymak ve tedavi etmekten daha kolay ve

ucuzdur. Bu nedenle risk altında olan hastalarda profilaktik önlemler alınmalıdır. Antikoagülan tedavinin kontrendike veya başarısız olduğu, ayrıca yüksek riskli hastalarda vena cava inferior blokajı amacıyla hastanemiz kardiyoloji kliniğince 7 hastaya vena cava filtresi uygulanmıştır. Hastaların 6 aylık takiplerinde pulmoner emboli veya filtreye ait komplikasyona rastlanmamıştır. Filtrelerin PE'yi %90 önlediği, ancak %25 oranında bacak şişliğine neden olduğu bildirilmektedir [1]. Sonuç olarak, literatür ve kişisel tecrübelerimiz DVT tedavisinde heparinin ucuz, belki emniyetli olduğunu göstermektedir. Ancak fibrinolitik ajanlar Masif PE için heparinden daha faydalıdır. Pulmoner embolili hastalarda operasyona gidecek olanların oranını %5'in altına indirebilmek için medikal tedavi hızlı ve yeterli bir şekilde uygulanmalıdır [4]. Venöz trombektomi ve fibrinolitik tedavide başarı tedavinin zamanlaması ile yakından ilişkilidir. Risk altındaki hastalarda PE'yi önlemek için vena cava filtreleri güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Kurtoglu M, Tavilolu K, Ertekin C. Derin ven trombozuna yaklaşım. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1992; 6:162-5.
2. Thery C, Simonneau G, Meyer G, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. Circulation 1992;85:1380-9.
3. Albrechtsson U, Anderson J, Einarsson E, et al. Streptokinase treatment of deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch surg 1981;116:33-7.
4. Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. Drugs 1990;40:498-530.
5. Kakkar VV, Murray W J G. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism. A Co-Operative Study: Br J Surg 1985;72:786-91.
6. A Collaborative European Multicentre Study. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemostas 1991;65:251-6.
7. Koopman Maria MW, Prandoni P, Piovello F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. Jn Eng Med 1996;334:682-7.
8. Yekeler İ, Ateş A, Özyazıcıoğlu A, ve ark. Akut vasküler tıkanmalarda fibrinolitik tedavi. AÜTD 1998;30:111-4.
9. Amery D, Dekoof W, Vermeylen J, et al. Outcome of recent thromboembolic occlusions of limb arteries treated with streptokinase. Br J Med 1970;4:639-44.
10. Boysen G. Overview on thrombolysis in acute ischemic stroke. Fibrinolysis 1995;9:29-32.
11. Mattox KL, Feldtman RW, Beal AC, et al. Pulmonary embolectomy acut massive pulmonary embolism. Ann Surg 1982;195:726-31.
12. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Pulmoner emboli. Tanı, tedavi ve koruma. JAMA 1993;6:424-32.
13. Takahashi M, Tanaka N, Sawa S, et al. The results of three cases of unilateral pulmonary embolectomy through right thoracotomy approach for chronic pulmonary embolism.

- J Cardiovasc Surg 1995;36:195-8.
14. Grassi CJ, Goldhaber SZ. Interruption of the vena cava for the prevention of pulmonary embolism. Transvenous filter devices. Herz 1989;14:182-91.
 15. Stutz P, Schiapfer R, Feer R, et al. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:188-93.