T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DERİN VEN TROMBOZUNDA ULTRASON İLE HIZLANDIRILMIŞ KATETER EŞLİĞİNDE TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULAMALARI VE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAKAN KARTAL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. GÜRSEL LEVENT OKTAR

ANKARA

MAYIS 2015

TEŞEKKÜR

Kalp ve Damar Cerrahisi eğitimimde her türlü desteğini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Ali YENER, Prof. Dr. M. Emin ÖZDOĞAN, Prof. Dr. Levent GÖKGÖZ, Prof. Dr. Velit HALİT, Prof. Dr. Halim SONCUL, Prof. Dr. Volkan SİNCİ, Prof. Dr. Erkan İRİZ, , Doç. Dr. Tolga TATAR, Doç. Dr. Mustafa Hakan ZOR, Uzman Dr. Abdullah Özer, Doç. Dr. Mustafa ASLAN'a teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca her türlü desteği veren tez hocam Prof. Dr. Gürsel Levent OKTAR'a ve Doç. Dr. Dilek ERER'e teşekkür ederim.

Kendisini rahmetle ve şükranla hatırladığım hocam Doç. Dr. Veli Yıldırım İMREN'e çok teşekkür ederim

Büyük bir aile olan Gazi KVC ailesindeki asistan arkadaşlarıma, servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşirelerine, perfüzyonistlere, tüm personellere ve şirket çalışanlarına teşekkür ederim.

Kendilerine iyi bir evlat olmaya çalıştığım anne ve babama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çocuklarımı büyüten, bana karşı engin sabır ve anlayışından dolayı biricik eşim Fatma KARTAL'a çok TEŞEKKÜR EDERİM.

ANKARA

2015

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	HAKAN KARTAL
Baba Adı	MEHMET
Doğum Yeri/Tarihi	ADANA / 30.01.1985
Diploma Tarihi / Diploma No	31.10.2008 / 0157
Mezun Olduğu Fakülte	MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
İhtisas Süresi	**Yıl**: 5 **Ay**: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Derin ven trombozunda ultrason ile hızlandırılmış kateter eşliğinde trombolitik tedavi uygulamaları ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi.

JÜRİ KARARI:

Adı geçen araştırma görevlisi tarafından hazırlanan ve 17.03.2015 tarihinde teslim edilen tez, aşağıda adı yazılan tez değerlendirme jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile **"uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.'**

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Ali YENER
Gazi Ünv. Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE
Prof. Dr. Gürsel Levent OKTAR
Gazi Ünv. Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı. Tez Danışmanı

ÜYE
Doç. Dr. Murat ÖZKAN
Başkent Ünv. Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

HAKAN KARTAL

İMZA

ÖZET

DERIN VEN TROMBOZUNDA ULTRASON ILE HIZLANDIRILMIŞ KATETER EŞLIĞINDE TROMBOLITIK TEDAVI UYGULAMALARI VE SONUÇLARININ DEĞERLENDIRILMESI.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Hakan KARTAL

Tez Danışmanı : Prof. Dr Gürsel Levent OKTAR

Ankara 2015

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği'ne Mayıs 2013 ile ağustos 2014 tarihleri arasında ultrasonografi (USG) ile derin ven trombozu (DVT) tanısı konulmuş ve ultrason ile hizlandirilmiş kateter eşliğinde trombolitik tedavi (UKT) uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada UKT işlemi uygulanan hastalarının demografik özellikleri ve postop akut dönem ve uzun dönem açıklık oranlarının ve derin venöz yetmezlik oranlarının değerlendirilmesi ve bu oranlara etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmada hastalarda; immobilizasyon, sezeryan ile doğum, oral kontraseptif kullanımı, malignite, kalıtsal trombofili öykülerinden bir veya birkaçı mevcuttu. Hastalar şikâyetlerinin başlama süresine göre akut, subakut ve kronik şekilde sınıflandırıldı ve bu hastalara uygulanan UKT işleminin etkinliği değerlendirildi. Hastalara işlemden 6 ay ile 2 yıl arası bir sürede çekilen doppler USG sonuçları ile hastalarda derin venöz yetmezlik ve trombüs bulguları değerlendirilerek UKT işlemi ve derin venöz yetmezlik arasındaki ilişkinin niteliği belirlendi. Ayrıca demografik faktörlerin UKT işlemi sonrası açıklık oranına etkisi, tedavi etkinliği, UKT tedavisinin diğer tedavilere oranla avantaj ve dez avantaj değerlendirilmesi yapılarak günümüzde Derin Ven Trombozunda yeni bir tedavi olan ultrason ile hizlandirilmiş kateter eşliğinde trombolitik tedavi (UKT) 'nin etkinliği araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Ultrason ile Hizlandirilmiş Kateter Eşliğinde Trombolitik Tedavi (UKT), Derin Ven Trombozu

İÇİNDEKİLER Sayfa

Teşekkür	ı
Tez tutanağı	ıı
Özet	ıv
İçindekiler	v
Tablolar listesi	vı
Şekiller ve Resimler listesi	vıı
Simgeler ve Kısaltmalar	vııı
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
3. Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri	3
4. Venöz Tromboembolizmin Epidemiyolojisi ve seyri	4
5. Derin Venöz Tromboembolizm Tanisi	7
6. Derin Ven Trombozunun Sonuçlari	9
7.Venöz Tromboembolizm Nüksü	10
8. Venöz Tromboembolizm de Tromboproflaksi	10
9. Venöz Tromboemboli ve Kalitsal trombofili	15
10. Venöz Tromboembolizmin Tedavisi	22
11. Dvt Tedavisinde UKT	38
12. Materyal- Metod	43
13. Bulgular	48
14. Tartışma	46
15. Sonuç	50
Kaynaklar	51

TABLOLAR LISTESI Sayfa

Tablo 1 Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler 3

Tablo 2 Venöz tromboembolizm risk faktörleri 3

Tablo 3 Hastanede yatan hastalarda yaklaşık derin ven trombozu riski 5

Tablo 4 Derin ven trombozu tanısında klinik risk skorlaması (Wells) 7

Tablo 5 Ülkemizde venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar 13

Tablo 6 Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparine kıyasla avantajları 13

Tablo 7 Kanamayı kolaylaştıran risk faktörleri 14

Tablo 8 Kalıtsal trombofili nedenleri 15

Tablo 9 Protrombin gen mutasyonu ve FV Leiden taşıyan hastalardaki VTE için odds oranları 19

Tablo 10 Derin ven trombozu tedavi seçenekleri 23

Tablo 11 Antikoagülan tedavi uygulama yöntemleri 23

Tablo 12 DVT tedavisinin hastanede yapılması gereken durumlar 24

Tablo 13 Filtre kullanılması önerilen hasta grupları 29

Tablo 14 Derin ven trombozu tedavisinde ulusal kılavuz önerileri 33

Tablo 15 Wells kanama risk skorlaması 34

Tablo 16 Oral antikoagülana bağlı kanamalarda uygulanacak tedavi yöntemleri 37

Tablo 17 Gruplardaki olguların özellikleri 49

Tablo 18 Hastalarda komorbitide verileri 50

Tablo 19 Ugulanan işlem sonrası verileri 53

Tablo 20 Hastalarda tromboliz uygulamalarının ayrıntılı verileri 54

Tablo 21 Hastalarda tromboliz uygulamalarından sonra reflü verileri 55

ŞEKILLER VE RESIMLER LISTESI **Sayfa**

Şekil 1 Derin ven trombozu şüphesi olan hastalarda tanı algoritması 8

Şekil 2 Derin ven trombozunun sonuçları 9

Şekil 3 Ekosononik kontrol sistemi 40

Şekil 4 UKT kateterinin iç yapısı 43

Resim 1 UKT kateteri ve UKT cihazı 39

Resim 2 Ultrason ile hızlandırılmış tromboliz 42

Resim 3 Popliteal kateterin yerleştirilmesi 46

Resim 4 UKT venografi görüntüsü 47

Resim 5 EKOS işlemi uygulanırken ultrasonik dalga yayan kateterin common iliak venden inferior vena cavaya uzanımını gösteren venografi görüntüsü 47

Resim 6 İşlem sonrası erken dönem çekilen venografide görülen komplet parsiyel ve minimal rekanalzasyon 51

Resim 7 Yaklaşık 1,5 yıl sonrasında hastaya çekilen dopler usg de hastanın ana femoral ve yüzeyel femoral ven görüntüsü 60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP : Amerikan Toraks Hekimleri Koleji
ACT : Anti koagulating time
APC : Aktive Protein C
APK : Aralıklı pnömotik kompresyon
APTZ : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS : Akut Respiratuarn Distres Sendromu
AT-II : Antitrombin III
BEÇ : Basınçlı elastik çorap, dereceli kompresyon çorabı
DMAH : Düflük molekül ağırlıklı heparin
DVT : Derin ven trombozu
EKOS : Ekosonik sistem
ET : Embriyo transferi
FV : Faktör beş
HRT : Hormon replasman tedavisi
INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İUGG : İntrauterin geliflme geriliği
İV : İntravenöz
İVC : İnferior vena kava
İVF : İn vitro fertilizasyon
OKS : Orak kontraseptif
RVIIa : Rekombinan faktör VIIa
PCC : Protrombin kompleks konsantresi
PE : Pulmoner embolizm
PTS : Post Trombotik Sendrom
RKÇ : Randomize kontrollü çalışma
SC : Sub kutan, deri altı
SH : Standart heparin
SK : Streptokinaz
TDP : Total diz protezi
UK : Ürokinaz
UKT : Ultrason ile hızlandırılmış Kateter eşliğinde Trombolitik tedavi
US : Ultrasonografi
VTE : Venöz tromboembolizm

1. GİRİŞ

Derin ven trombozu (DVT) morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Daha sık olarak alt ekstremite venlerinde görülmektedir. Pulmoner tromboemboli (PTE) ve buna bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon, derin venlerin kapaklarında bozulma ile gelişen ve bacaklarda ülsere yaralar ile seyreden posttrombotik sendrom topluma yüklediği iş gücü kaybı ve tedavi maliyeti açısından ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bunu engellemek için derin ven trombozu oluşmadan engellemek amacıyla tromboproflaksinin doğru yapılmasının yanısıra, oluşmuş olan DVT yi hızlı bir şekilde ve komplikasyon oranı az olarak düzeltecek tedavi seçenekleri olmalıdır. Hızlı bir şekilde tedavi edilmeyen DVT sonrasında derin venöz kapaklarda kalıcı hasar olmakta, derin ven damar duvarlarında düzensizlikler oluşmaktadır. Bu durum ise tekrarlayan derin ven trombozlarına ve derin venöz kapak hasarı sonucu postrombotik sendroma yol açmaktadır. Günümüzde kullanılan warfarin, düşük molekil ağırlıklı heparin, heparin gibi tedaviler oluşan DVT yi hızla tedavi etmekten çok uzaktır. Sistemik verilen trombolitikler ise trombüsü temizlemekte ancak derin venöz kapaklara yeterince invaze olamadığından PTS riskini yeterince düşürememektedir. İşte yakın zamanda kullanıma giren ultrason ile hızlandırılmış kateter eşliğinde trombolitik tedavi (UKT) ultrasonik enerji ile trombolitiğin trombus içerisine invazyonunu arttırarak, daha az trombolitik, daha az komplikasyon ve PTS gelişimini azaltmak açısından ümit vadeden bir tedavi yöntemidir.

2. GENEL BİLGİLER

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımda oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık olarak alt ekstremite derin venlerinde (derin ven trombozu, DVT); daha nadir olarak üst ekstremite, pelvis ve diğer venlerde görülür. VTE'nin yaşamı tehdit eden en önemli bileşeni ise pulmoner embolizmdir (PE).[1]

Venöz tromboembolizm multifaktöriyel bir hastalıktır ve hastalarda aynı anda birden fazla risk faktörü birlikte bulunabilir. Hastada ne kadar çok risk faktörü varsa VTE gelişme riski de o kadar yüksektir.[2]

Venöz tromboembolizm gelişimini kolaylaştıran üç temel patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Bu temel patogenetik mekanizmalar halen kabul görmekte olup, günümüz teknolojisi ile bu mekanizmalara genetik değişiklikler (polimorfizmler/mutasyonlar) eklenmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (öncellikle endotel hasarı-işlev bozukluğu) ve hiperkoagülabilite, Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanır (Tablo 1).

Tablo 1. Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler[3,4]		
Venöz staz	Damar duvarında hasar	Hiperkoagülabilite
•Uzun süreli yatak istirahati, uzun seyahat, cerrahi girişime bağlı hareketsizlik •Tümör, obezite, gebeliğe bağlı venöz obstrüksiyon •Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliğive miyokard infarktüsüne bağlı sol ventrikül yetersizliği •Atriyal fibrilasyon	•Damar yaralanması / travması •Kateter takılması •Derin ven trombozu öyküsü (variköz ven oluşumu-kapak hasarı) •Yapay kalp kapağı •Akut miyokard infarktüsü •Cerrahi girişim •Kemik kırıkları •Kalp damar hastalıkları •Yanık •Tumor invazyonu	**Edinsel trombofililer** • Derin ven trombozu oykusu • Cerrahi girişimler • Antifosfolipid antikor sendromu • Diğerleri **Kalıtsal trombofililer** • Sık gorulenler • Aktive protein C direnci • Faktor V Leiden mutasyonu • Protrombin gen (G20210A) mutasyonu • Protein C/S eksiklikleri • Antitrombin eksikliği • Nadir gorulen kalıtsal trombofililer • Aile oykusu • Diğerleri

3. VENÖZ TROMBOEMBOLİZM RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz tromboembolizmin risk faktörleri trombojenik gücüne göre akut tetikleyici faktörler ve kronik yatkınlık oluşturan faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Klinik risk faktörleri[3]	
Akut tetikleyici faktörler	**Kronik yatkınlık oluşturan faktörler**
Hastaneye yatırılma Cerrahi girişim Alt ekstremite/pelvis travması veya kırığı Uzun süreli seyahat Kısa süre önce başlanan östrojen tedavisi Damar içi kateter uygulanması Kemoterapi Hareketsizlik Gebelik-loğusalık	Pıhtılaşma bozuklukları Yaş Obezite Kanser ve kemoterapisi Paralizi Östrojen tedavisi Önemli medikal hastalıklar (Kronik solunum ve dolaşım hastalıkları, inşamatuar bağırsak hastalığı, nefrotik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar, vb.) Bireysel ve/veya ailede VTE öyküsü

4. VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE SEYRİ

Venöz tromboembolizmin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan hastaların incelenmesi, yalnızca yaşlı hastaların incelenmesi, sık otopsi yapılamaması veya otopsi sonuçlarının insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi durumlar nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir.

Venöz tromboembolizm yıllık olarak genel popülasyonda her 1000 kişiden 1-2 'sinde, genellikle DVT olarak görülmektedir. insidans 40 yaşının altında 10000'de 1 iken, 60 yaşın üzerinde 100'de 1'e kadar yükselmektedir.[3] Her 100 kişiden 2 ila 5 kadarının ömürleri boyunca en az bir kez VTE geçirdikleri öngörülmektedir.[2] Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda yaklaşık 2 milyon DVT olgusu ve 600000 PE olgusu görüldüğü öngörülmektedir. Bunun yanında ABD'de her yıl yaklaşık 200000 kişi PE nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu sayı; AIDS (edinsel immün yetersizlik sendromu), meme kanseri ve trafik kazaları nedeniyle kaybedilen kişilerin toplamından daha fazladır.[2]

Venöz tromboembolizmin epidemiyolojisinin 25 yıllık bir zaman diliminde araştırıldığı retrospektif bir çalışmada her yıl 100000 kişiden 117'sinin hayatlarında bir kez VTE atağı geçirdikleri belirlenmiştir. Bu oran inme insidansına benzerdir. Venöz tromboembolizm insidansı yaşla birlikte artmakta ve 85 yaşın üzerinde %1'e ulaşmaktadır. Kadın/erkek risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür. Pulmoner embolizmin ölümcül bir hastalık olduğu, hastaların %30'unun ilk 30 gün içinde, eşit oranda hastanın (%30) takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla veya pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır.[2] Akut tetikleyici faktörlerin

başında hastaneye yatırılma gelmektedir. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık DVT riski Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastanede yatan hastalarda yaklaşık derin ven trombozu riski[5]	
Hasta grubu	**DVT Prevalansı, %**
Medikal hastalar	10–20
Genel cerrahi	15–40
Majör jinekolojik cerrahi	15–40
Majör ürolojik cerrahi	15–40
Beyin cerrahisi	15–40
İnme	20–50
Kalça veya diz artroplastisi, kalça kırığı cerrahisi	40–60
Majör travma	40–80
Omurilik hasarı	60–80
Yoğun bakım hastaları	10–80

Derin ven trombozunun doğal gidişi trombozun lokalizasyonuna bağlıdır. Cerrahi hastalarında baldır venlerinde gelişen distal DVT'lerin yaklaşık yarısı 72 saat içinde spontan olarak iyileşirken, altıda birinde proksimal venlere yayılır. Proksimal yayılım, semptomatik distal DVT'si olan hastalarda daha sık görülmektedir. Masif tromboz oluşumu dolaşım bozukluğuna ve venöz gangrene yol açabilir. Semptom varlığı ve proksimal yayılım PE riskinin artmasına da neden olur. Semptomatik proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık yarısında tanı sırasında sessiz PE, %10'unda ise semptomatik PE bulunmaktadır.[3]

Tedavi yapılmadığında ilk 30 gün içinde proksimal DVT'lerin yaklaşık %25'i kötüleşirken, %20'si geriler, %55 kadar bir oranı ise değişmeden kalır. Yeterli tedavi almayan hastaların yarısında 3 ay içinde nüks semptomatik VTE gelişir.[3]

Semptomatik DVT geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde, 2 yıl sonra kronik bacak ağrısı, şişme, venöz staz ve bacak ülserleriyle seyreden "posttrombotik sendrom" oluşur.[3]

Derin ven trombozunun komplikasyonları; PE, kronik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan VTE'dir. Akut ve kronik komplikasyonlar hasta ve toplum için büyük bir yük oluşturmaktadır. Venöz tromboembolizme bağlı hastalıkların oluşturduğu yükü azaltmak, etkili bir birincil koruma, doğru tanı, akut trombozun uygun tedavisi ve uzun dönem etkili bir ikincil koruma yaklaşımıyla olanaklıdır.[3]

Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biri pulmoner embolizmdir. Pulmoner embolizm olgularının %90'ında kaynak alt ekstremite venleridir. Hastanede yatan 100 hastadan biri PE nedeniyle ölür. Rutin otopsi çalışmalarında hastanede ölümlerin %10-25'inde PE saptanmaktadır. Bunların çoğunda emboli, ölüm sebebi olabilecek kadar büyük (masif emboli) bulunmaktadır.[7]

Pulmoner embolizm, genellikle derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması sonucunda gelişir. Pulmoner embolizm, mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.[8]

5. DERİN VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANISI

Derin ven trombozunda (DVT) ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya dorsifleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homans belirtisi gibi klinik semptom ve bulgular, olguların %50'sinden azında bulunurlar. Bu bulgular bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenomegali, yüzeyel ven trombozu ve posttrombotik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilir.[8]

Derin ven trombozuna klinik belirtilere dayanarak tanı koymak güvenilir bir yöntem değildir. Derin ven trombozu belirti ve bulguları olan hastaların ancak %25'inde tanı testlerle doğrulanabilmektedir. Tanıyı kesinleştirmek için klinik risk skorlaması yapılmakta ve D-dimer veya ultrasonografi gibi incelemelerin yapılması gerekmektedir.[3] Tablo 4'te DVT'de kullanılabilecek risk skorlama sistemi yer almaktadır. şekil 1'de de basitleştirilmiş bir DVT tanı algoritması verilmiştir.

Tablo 4: Derin ven trombozu tanısında klinik risk skorlaması (Wells)[3]

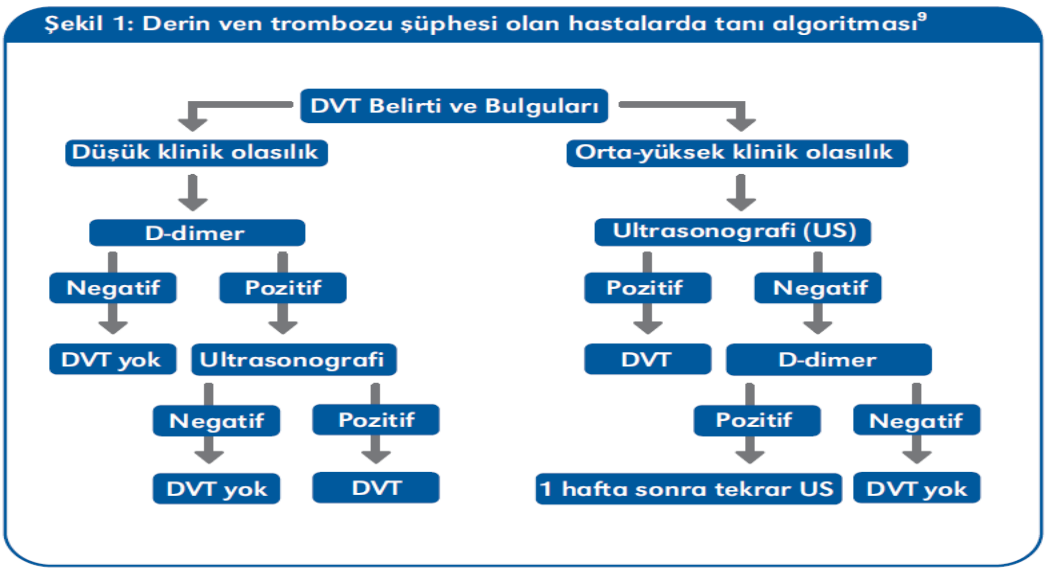
Klinik özellikler	Skor
Aktif kanser (tedavi sürüyor, son 6 ay içinde uygulanmış,palyatif tedavi)	1
Paralizi, parezi veya alt ekstremitelere atel uygulanması	1
Üç günden uzun süreyle yatağa bağımlılık, son 4 hafta içinde majör cerrahi	1
Derin ven sistemi üzerinde lokalize hassasiyet	1
Tüm bacakta şişme	1
Tuberositas tibia 10 cm altında yapılan ölçümde asemptomatik bacağa kıyasla 3 cm'den fazla artış	1
Gode bırakan ödem (semptomatik bacakta daha fazla)	1
Derin ven trombozu öyküsü	1
Kollateral yüzeyel venler (non-variköz)	1
Derin ven trombozu tanısından daha fazla olası alternatif tanı	-2

Risk değerlendirmesi:

Skor ≤0	DVT olasılığı düşük
Skor = 1-2	DVT olasılığı orta
Skor ≥ 3	DVT olasılığı yüksek

Her 2 bacakta da semptom varsa daha fazla semptom bulunan bacak değerlendirilir. şekil 1'de görüldüğü gibi klinik DVT olasılığı düşük olan hastalara (test skoru ≤0, DVT olasılığı %5) öncelikle D-dimer testi yapılması önerilir. D-dimer testinin negatif olması 3 aylık kümülatif VTE insidansının %0.5 olması anlamına gelir. D-dimer düzeyi yüksekse ultrasonografi yapılması gerekir. Ultrasonografinin pozitif olması DVT tanısını doğrular, negatif ise DVT tanısından uzaklaşılır.[3]

Klinik DVT olasılığı orta (test skoru 1-2, DVT olasılığı %33) ve yüksek (test skoru ≥3, DVT olasılığı %85) düzeyde olan hastalara doğrudan ultrasonografi yapılması önerilir. Kompresyon ultrasonografisinin negatif sonuç vermesi tanıyı dışlamaz, sonraki 3-6 ay içinde DVT oluşma riski sürer; orta derecede riskli hastaların %3.6, yüksek derecede riskli hastaların %31'inde bu süre içinde DVT oluşabilir. Bu durumda D-dimer testi yapılması uygundur.[3]



Şekil 1: Derin ven trombozu şüphesi olan hastalarda tanı algoritması

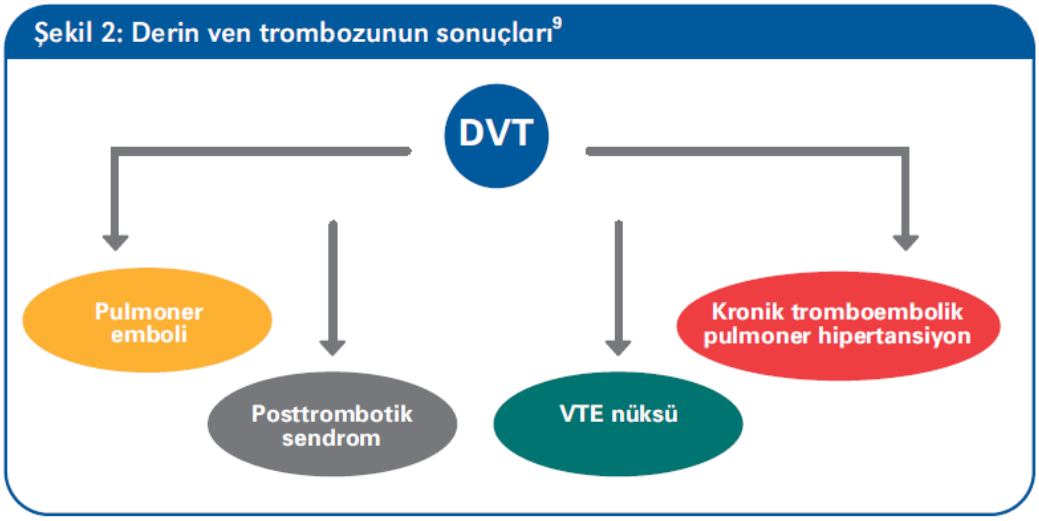
D-dimer testi, duyarlılık ve özgüllüğü kullanılan yönteme göre değişen bir laboratuvar testi olduğu için yorumlanırken bu konunun dikkate alınması gerekir. Yüksek düzeyler her zaman VTE için özgül değildir; kanser, infeksiyon hastalıkları, kısa süre önce geçirilmiş cerrahi girişim, travma ve gebelikte VTE olmaksızın da artış gösterebilir. Özellikle ayaktan gelen DVT şüpheli, başka bir deyişle tetiklenmemiş DVT olgularına D-dimerin negatif öngörü değeri yüksektir.[3]

Derin ven trombozu tanısında en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir; proksimal trombüs tanısının konmasını sağlar, girişimsel değildir ve yaygın olarak bulunmaktadır. Birincil DVT tanı ölçütü ven lümeninin tümüyle komprese olmamasıdır. Kompresyon ultrasonografisinin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü %95'in üzerindedir; izole distal DVT'de ise duyarlılık %70, pozitif öngörü değeri %80 olarak kabul edilmektedir.[3]

Asendan kontrast venografi, DVT tanısı için altın standart test olmasına karşın zor bir işlem olması, kontrast madde injeksiyonu gerektirmesi ve hasta için rahatsız edici olması nedeniyle pratikte pek kullanılmamaktadır.[3]

6. DERİN VEN TROMBOZUNUN SONUÇLARI

Derin ven trombozu PE, pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalıklar, VTE nüksü ve posttrombotik sendrom gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (şekil 2).[9]



7. VENÖZ TROMBOEMBOLİZM NÜKSÜ

Venöz tromboembolizmin kronik bir hastalık olduğu ve tekrarlayabildiği unutulmamalıdır. Akut ataktan sonra tekrarlama riski 6-12. aylar arasında en yüksektir. Kümülatif tekrarlama oranı 5. yılda yaklaşık %25, 10. yılda yaklaşık %30'dur. Tekrarlayan DVT, posttrombotik sendrom ile yüksek derecede ilişkilidir. Tekrarlayan PE'nin yaklaşık %4-9 oranında ölümcül olduğu da bildirilmiştir.[9]

8. VENÖZ TROMBOEMBOLİZMDE TROMBOPROFİLAKSİ

Venöz tromboembolizm prevalansının yüksekliği, VTE'nin istenmeyen sonuçlarının sıklığı ve tromboprofilaksinin kanıtlanmış etkinliği nedeniyle yüksek riskli hastalarda rutin tromboprofilaksi uygulanması oldukça akılcı bir yaklaşımdır. Farmakolojik tromboprofilaksi kanama riskini artırmaktadır ancak klinik olarak önemli kanama oluşma oranları %1-5 arasındadır. Tromboprofilaksi uygun şekilde kullanıldığında maliyet-etkin bir yöntem olduğu da bilinmektedir.[3]

Venöz tromboembolizm morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olduğu için, orta ve yüksek riskli cerrahi hastalarına, kalp ve solunum yetersizliği olan riskli dâhiliye hastalarına ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara tromboprofilaksi yapılması gereklidir.[3]

Venöz tromboembolizm önemli bir toplum sağlığı sorunu olmasına rağmen VTE olgularında uygun tromboprofilaksi yapılmaması hastayı risk altına sokmaktadır. Hastane medikal ve cerrahi servislerinde VTE riski ve VTE profilaksisine ait gözleme dayalı global bir çalışma olan ENDORSE çalışmasında bu konuyla ilgili önemli bulgular elde edilmiştir. Türkiye'nin de katıldığı 32 ülke, 358 hastane ve 68183 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, hastanelerde yatan VTE açısından risk altındaki hastaların belirlenmesi ve bu hastalar arasında etkin tromboprofilaksi uygulanan hastaların oranının saptanması amaçlanmıştı.[7,10]

Çalışmada hastanede yatan hastaların %52'sinin VTE riski altında olduğu, bunların sadece %50'sine American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür. ENDORSE çalışmasının Türkiye verileri incelendiğinde hastanede yatan hastaların (cerrahi + dahili olgular) %36'sının VTE riski altında olduğu, bunların sadece %39'una ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür.[7]

Türkiye'de gerçekleştirilen RAISE çalışmasında da çok yüksek riskli hasta gruplarında profilaksinin yeterli derecede kullanılmadığı gösterilmiştir.[11]

ENDORSE çalışmasında hastanede yatan cerrahi hastalarında yapılan değerlendirmede, bu hastaların %64'ünün VTE riski altında olduğu ve bunların da sadece %59'una ACCP tarafından önerilen profilaksinin uygulandığı saptanmıştır. Türkiye verilerinin değerlendirmesinde ise, hastanede yatan cerrahi hastaların

%65'inin VTE riski altında olduğu ve bunların da %39'una ACCP tarafından önerilen profilaksinin uygulandığı izlenmiştir.[7,10]

Hastanede yatan medikal hastalar incelendiğinde ise, bu hastaların %42'sinin VTE riski altında olduğu ve bunların da sadece %40'ına ACCP tarafından önerilen profilaksinin uygulandığı saptanmıştır. Hastanede yatan medikal hastaların %24'ünün VTE riski altında olduğu, bunların sadece %39'una ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür.[10]

ENDORSE çalışmasının bulguları, VTE riski taşıyan hasta prevalansının oldukça yüksek olduğunu ve profilaksi uygulanma oranının artırılması gerektiğini göstermektedir.[7]

8.1. Tromboprofilakside kullanılan ilaçlar

Venöz tromboembolizmin korunma ve tedavisinde kullanılan mevcut antikoagülan ilaçlar varfarin, standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleridir.[12] Ülkemizde var olan ilaçlar ve ruhsatlı endikasyon alanları Tablo 5'de verilmiştir. DMAH'ların SH'ye olan avantajları ise Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5: Ülkemizde venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar[13-14]

İlaçlar	Medikal hastalarda VTE tromboprofilaksi endikasyonu	Cerrahi hastalarda VTE tromboprofilaksi endikasyonu	VTE tedavi endikasyonu
• Standart heparin	+	+	+
Düşük molekül ağırlıklı heparinler			
• Enoksaparin	+	+	+
• Dalteparin	+	+	+
• Bemiparin	+	+	+
• Nadroparin	-	+	+
• Tinzaparin	-	+	+
• Parnaparin	-	+	+
• Fondaparinuks (Faktör Xa inhibitörü)	-	Abdominal ve majör ortopedik cerrahi	-
• Varfarin sodyum (K vitamini antagonisti)	+	+	+

(+): Ülkemizde endikasyonu bulunmaktadır; **(-):** Ülkemizde endikasyonu bulunmamaktadır. DMAH'lar üretici firmanın önerdiği dozlarda kullanılmalıdır.

Tablo 6: Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparine kıyasla avantajları[8]

	SH	DMAH
Biyoyararlanım (%)	25-30	90-95
Plazma yarı ömrü	Kısa	Uzun
Trombositlere etki	++	+/-
Hemostaza etki	++	+/-
Osteoporoz	++	+/-
Trombositopeni	++	+

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, **SH:** Standart heparin

Farmakolojik tromboprofilaksi veya antikoagülen kullanımına karar verildiğinde kanamayı kolaylaştıran durumlar ve risk faktörleri mutlaka gözden geçirilmelidir (Tablo 7).

Tablo 7: Kanamayı kolaylaştıran risk faktörleri[15]

- Kanama (aktif ve kontrol edilemeyen) varlığı
- Edinsel kanamalı hastalıklar (akut karaciğer yetersizliği gibi)
- Tedavi edilmemiş kalıtsal kanamalı hastalıklar (hemofili ve von Willebrand hastalığı gibi)
- Bilinen pıhtılaşma bozukluğunun varlığı
- Standart heparin veya DMAH'lara aşırı duyarlılık
- Heparine bağlı trombositopeni
- Antitrombositer ilaç kullanımı (özellikle klopidogrel, ASA)
- Eşzamanlı olarak kanama riskini artırdığı bilinen antikoagülanların kullanımı (INR>2 olacak şekilde varfarin kullanımı)
- Gelecek 12 saat içinde veya son 4 saat içinde lomber ponksiyon/epidural/spinal anestezi uygulanma beklentisi
- Akut inme
- Trombositopeni (trombosit sayısı <50000/mm^3)
- Kontrol altında olmayan sistolik hipertansiyon (≥230/120 mmHg)
- Bazı cerrahi girişimler, ciddi böbrek yetersizliği gibi durumlar

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, **ASA:** Asetil salisilik asit

8.2. Tromboprofilaksinin zamanlaması

Venöz tromboembolizm profilaksisi risk ve fayda arasında bir denge gerektirir. Trombozu önleme ile kanama riskinin artması arasındaki bu dengede tromboprofilaksinin başlama zamanı önemlidir. Eğer ilaç cerrahiden uzun süre önce verilirse ameliyat sırasındaki kan seviyesi profilaksi için yeterli olmayabilir, aksine cerrahiye çok az zaman kala verilirse cerrahi sırasında kanama riski artabilir. Medikal hastalarda da tromboprofilaksi yapılması düşünüldüğünde, 40 yaşından büyük, 3 günden uzun süreyle yatağa bağımlı ve akut hastalığı olan hastalara verilmelidir.[5]

Derin ven trombozu ‘tromboproflaksisi ulusal derin ven trombozu proflaksi ve tedavi klavuzu’ na bakıldığında genel cerrahi, jinekolojik cerrahi, ürolojik cerrahi, gebelik, medikal hasta grubu vb. gibi özellikli durumlara göre farklı uygulama önerileri mevcut olup geniş bir konudur. Tez çalışmamızda derin ven trombozunda yeni bir tedavi seçeneği olan ‘ultrason ile hızlandırılmış kateter

eşliğinde trombolitik tedavi' ele alındığından tromboproflaksi ayrıntılarına değinilmemiştir.

9. VENÖZ TROMBOEMBOLİ VE KALITSAL TROMBOFİLİ

Tez çalışmasına katılan hastaların bir kısmında kalıtsal trombofili mevcut olduğundan kalıtsal trombofili hakkında özet bilgi sunulmuştur. Kalıtsal trombofili hastalıkları Tablo 8'de özetle sunulmuştur.

Tablo 8. Kalıtsal trombofili nedenleri

- Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin G20210A mutasyonu
- Protein S eksikliği
- Protein C eksikliği
- Antitrombin-III eksikliği
- Hiperhomosisteinemi: Sistatiyonin-beta sentetaz, metiyonin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliği
- Heparin kofaktör II eksikliği
- Plazminojen eksikliği
- Disfibrinojenemiler
- Faktör XII eksikliği
- Faktör VIII koagülan aktivitesinde artış
- Doğuştan venöz anomaliler

9.1. Antitrombin-ıı eksikliği

Antitrombin-III (AT-III), glikoprotein yapıdadır ve sentezi için K vitamini gerekmez. Antitrombin-III trombin ve diğer serin proteazların [Faktör IXa (FIXa) ve FXa vb.] inhibitörüdür. Antitrombin-III'ün inhibitör aktivitesi heparin tarafından artırılmaktadır. Antitrombin-III plazmada latent ve aktif olmak üzere iki durumda bulunmaktadır. Sıcaklık ve pH, bu iki fazın birbirlerine karşı dengelerini etkilemektedir ve genetik olarak AT-III eksikliği olan kişilerde, diğer nedenlere bağlı hastalıklarda trombotik tabloların ortaya çıkışını

kolaylaştırmaktadır. Antitrombin-III 464 aminoasitli (aa) prekürsör bir protein olarak karaciğerde sentezlenmektedir. Kalıtsal trombofililerin içinde ilk tanımlanan AT-III eksikliğidir. Antitrombin-III geninde 127 değişik tip mutasyon tanımlanmıştır.[16]

İki tip kalıtsal AT-III eksikliği bulunmaktadır;

Tip 1: AT-III sentezinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Heterozigotlarda bu durum %50'ye yakın azalmaktadır.

Tip 2: AT-III'ün plazma konsantrasyonu normaldir ancak fonksiyonel olarak aktif değildir. Bu protein içindeki ayrı bir eksiklikten kaynaklanmaktadır.

Antitrombin-III eksikliği olan hastaların %55'inde VTE olayları gözlenmektedir. Heparin bağlayıcı domaindeki defektli heterozigot bireylerde, VTE olay ların sıklığı %6 olarak bildirilmektedir.[23] Ancak homozigot kişilerde ise daha şiddetli VTE olaylar gözlenebilir. Venöz tromboembolik olaylar hastaların %42'sinde spontan olarak ortaya çıkmaktadır, diğerlerinde ise gebelik, oral kontraseptif kullanımı, travma veya cerrahi girişim sonrası görülmektedir.[7] En çok etkilenen venler femoropopliteal ve iliofemoral venlerdir. Diğer venlerde de VTE olaylar görülebilmektedir. Antitrombin-III eksikliğinde arteriyel tromboembolik olaylar karakteristik değildir. Hastaların %60'ında tekrarlayan VTE, %40'ında ise pulmoner tromboemboliye rastlanmaktadır. Venöz tromboembolik olayların puberte öncesinde görülme sıklığı düşüktür, puberte sonrasında ise yaşla birlikte görülme sıklığı giderek artmaktadır. Antitrombin-III eksikliği olan bazı kişilerde heparin tedavisine direnç görülür. Venöz tromboembolik 2132 kişinin incelendiği bir İspanyol çalışmasında AT-III eksikliği %0.5 sıklıkta bulunmuştur. Antitrombin-III eksikliği özellikle gebelikte VTE olaylar açısından belirgin risk artışına yol açmaktadır.[17]

9.1.1.Edinsel antitrombin-III eksikliği [25-26]

a. Antitrombin-III tüketiminin artması*:* Akut venöz tromboemboli, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve sepsiste AT-III tüketimi artar. Sepsis ve DİK'de AT-III'ün serum seviyesi prognozun belirlenmesinde bize yardımcı olabilir. Preeklampsi, eklampsi, gebelik ve hipertansiyonda da AT-III tüketimi artmaktadır.

b. Antitrombin-III sentezinin azalması*:* Karaciğer hastalıklarında AT-III sentezi azalmaktadır, ancak bu değişikliğin klinik önemi belli değildir.

c. Antitrombin-III atılımının artması*:* Nefrotik senddromda görülür.

d. İlaçlar*:* Oral kontraseptişer (OKS), L-asparijinaz ve heparin kullanımında AT-III eksikliği ortaya çıkar.

9.2. AKTİF PROTEİN C (APC) DİRENCİ VE FAKTÖR V LEİDEN

Faktör V Leiden kalıtsal trombofilinin %40-50'sini oluşturan ve en sık görülen nedendir. Hastalık otozomal resesif geçişlidir. Faktör V plazmada inaktif kofaktör şeklinde bulunmaktadır ve trombin tarafından FVa'ya dönüştürülmektedir. Faktör Va'da protrombinin trombine dönüşümünde kofaktör olarak çalışmaktadır. Faktör V Leiden iki nedenle hiperkoagülopatiye yol açmaktadır; *(i)* Serumda klirensi azalmış aktive FV Leiden, protrombinden trombin oluşumunu hızlandırmaktadır. *(ii)* Faktör Va'nın protein C tarafından oluşturulan parçaları, bir kofaktör gibi davranarak FVIIIa'nın parçalanmasına katkıda bulunmaktadır. Neticede FVa'nın parçalanmaya dirençli olması indirekt olarak FVIIIa'nın aktive protein C (APC) tarafından yıkılmasına engel olmaktadır. Bu durum antikoagülan etkinin azalması olarak yorumlanabilir.

Edinsel APC direncinin nedenleri arasında FVIII düzeyi artışı, gebelik,

OKS kullanımı, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikorları, multipl miyeloma ve kanserler bulunmaktadır. Aktif protein C'ye direnç FV Leiden'den bağımsız olarak VTE ve serebrovasküler olayların artışında rol oynamaktadır. Normal bireylerde ilk defa VTE görülme sıklığı 1/12500 olup, OKS ilaç kullanan normal bireylerde bu sıklık 1/3333 olarak saptanmaktadır.

9.3. G20210A-PROTROMBİN GEN MUTASYONU

Protrombin (FII) trombinin prekürsörü olup, koagülasyon kaskatının son basamak ürünüdür. Hastalık otozomal dominant geçişlidir. Protrombin sentezi vitamin K'ya bağımlı olup, karaciğerde sentezlenir..[17, 18] Venöz tromboembolisi olan hastalarda ise bu mutasyonun sıklığı %6 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte diğer trombofilik hastalıklara göre daha iyi seyirlidir. Protrombin gen mutasyonu ikinci sıklıkta görülen trombofili nedenidir. Tanısı için genetik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Plazma protrombin düzeyi birçok dış faktörden etkilenebileceğinden, tarama amacıyla kullanılmamalıdır.[19-20-21]

Tablo 9. Aşağıda protrombin gen mutasyonu ve FV Leiden taşıyan hastalardaki VTE için odds oranları verilmiştir.[22]	
a. Heterozigot protrombin gen mutasyonu	3.8
b. FV Leiden heterozigot	4.9
c. Her iki mutasyonun bir arada bulunması	20.0

9.4. HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

Hem arteriyel hem de venöz tromboemboliye neden olabileceği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir. Doğuştan bir metabolizma hastalığıdır. Otozomal resesif geçişlidir ve nadir görülür. Hiperhomosisteinemi ilk VTE atağı ile gelen hastaların %10'unda saptanmaktadır. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bu hastalardaki risk artışı 2.3 olarak saptanmıştır. Venöz

tromboemboliye ek olarak, genç bireylerde hiperhomosisteineminin bulguları arasında erken yaşta görülen arteriyoskleroz da bulunmaktadır.[23-24]

9.5. PROTEİN C EKSİKLİĞİ

Protein C, vitamin K'ya bağımlı olarak karaciğerde sentezlenir. Protein C'nin aktif hale dönüşümünü yalnızca trombin sağlamakta, bunun daha etkili bir şekilde olması için trombinin endoteliyal trombomoduline bağlanması gerekmektedir. Aktif protein C (aPC), FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonuna neden olmaktadır. Aktif protein C'nin bu inhibitör etkisi bir başka K vitaminine bağlı olarak sentezlenen protein S tarafından önemli bir miktarda artırılmaktadır. Heterozigot protein C eksikliği otozomal dominant geçişli olup, sağlıklı toplumda 1/200-1/500 sıklığın-da bulunmaktadır.[25-26]

Klinik tablo :

a. Çocukluk çağı ve yetişkinlerde görülen heterozigot, homozigot veya çift heterozigot mutasyona bağlı VTE.

b. Homozigot veya çift heterozigot yenidoğanlarda ortaya çıkan purpura fulminans.

c. Heterozigot çocuk ve yetişkinlerde warfarinin indüklediği deri nekrozu.

Protein C eksikliği olan kadınlarda ortaya çıkan fetal kayıplar (spontan düşükler)

9.5.1. Edinsel protein c eksikliği

Karaciğer hastalıkları, şiddetli enfeksiyonlar (menin-gokoksemi), septik şok, DİK, ARDS, ameliyat sonrası dönem, siklofosfamid, metotreksat, 5-florourasil ve L-asparajinaz tedavisi edinsel protein C eksikliğinin başta gelen nedenleridir.[27-28]

9.6. PROTEİN S EKSİKLİĞİ

Protein S, vitamin K bağımlı sentez edilen glikoproteindir, karaciğer hücresi ve megakaryositler tarafından sentez edilir. Hastalık otozomal dominant geçiş göstermektedir. Plazmada iki formda bulunur; %40-50 kadarı serbesttir ve geri kalanı ise C4b-Bp'ye bağlıdır. Serbest olan protein S protein C'yi kofaktör olarak aktive etmektedir. Protein S'nin varlığında aktive protein C, FVa ve FVIIIa'yı inaktive etmektedir. Ayrıca protein S, protein C'nin fibrinolizis etki-sini artırmaktadır. Protein S direkt olarak protrombinin FVa ve FXa ile etkileşimini inhibe etmektedir. Klinik tablo Heterozigot taşıyıcılarda da AT-III eksikliğine ve protein C eksikliğine benzer şekilde VTE insidansı artmıştır. Derin venlerde (aksiler, femoral, vb.), mezenterik venlerde, serebral venlerde, yüzeyel venlerde tromboembolik olaylar görülebilmekte ve pulmoner emboli de ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca warfarinin indüklediği deri nekrozu da görülebilmektedir. Protein S eksikliği bulunan arteriyel tromboemboli çok sayıda olgu bildirimi bulunmakla birlikte büyük çalışmalarda arteriyel tromboemboliyle ilgili kafa karıştırıcı sonuçlar bulun-maktadır.[29-30]

9.6.1. Edinsel protein s eksikliği

Dissemine intravasküler koagülasyon, akut tromboembolik olaylar, HİV enfeksiyonu (hatırı sayılır şekilde total ve serbest protein S seviyelerini düşürmektedir), Nefrotik sendrom (total protein S seviyelerinde artış ancak serbest fraksiyonda azalma görülmektedir), karaciğer hastalıkları, L -asparajinaz tedavisi ve su çiçeği hastalığının iyileşme safhasında edinsel protein S eksikliği görülebilmektedir.[31-32]

9.7. DOĞUŞTAN VENÖZ ANOMALİLER

1.Paget-Schroetter sendromu*:* Üst ekstremitede spontan gelişen VTE ile karakterizedir. Altta yatan neden torasik çıkımdaki sinir kompresyonuna bağlıdır. Buradaki doğuştan anomaliler venin ilk kosta ile hipertofik skalen ya da subklavius kas tendonlarının arasında sıkışması ile ortaya çıkar. Ayrıca bu sendroma klavikula ile servikal kosta arasındaki venlerde neden olabileceği bildirilmiştir.

2.May-Thurner sendromu*:* Sol kommon iliak venin, sağ kommon iliak arter ile alttaki vertebranın gövdesi arasında sıkışması ile oluşan ve nadiren sol kommon iliyak vende tromboza neden olan veya kronik venöz yetmezliğe yol açan duruma May-Thurner send-romu denilmektedir. Daha çok 20-50 yaşlar arasındaki kadınlarda görülmektedir. Antikoagülan tedaviye kötü yanıt verebilmektedir. Bu yüzden diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.[33-34]

3.İnferior vena kava anomalileri*:* İnferior vena kavanın doğuştan malformasyonları; inferior vena kavanın tamamen yokluğu, az gelişmesi ya da malformasyonları şeklindedir ve bu anomaliler VTE'ye yol açabilmektedir.[35-36] Venöz tromboemboli daha çok gençlerde ortaya çıkmaktadır ve klinik tablo herediter trombofililere benzer. Venöz tromboemboli atakları iki taraflı ve tekrarlayan nitelikte olabilir.

10. VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN TEDAVİSİ

10.1.Tedavinin amacı

Derin ven trombozu tedavisinin amacı PE ve pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalıklar, VTE nüksü ve posttrombotik sendrom gibi kronik komplikasyonların oluşmasını önlemektir.[9-37-38-39]

Objektif yöntemlerle tanısı konmuş DVT'li tüm hastalara antikoagülasyon tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Eğer klinik şüphe kuvvetli ise ve tanı testlerinin yapılması gecikecekse, testler beklenmeden tedaviye başlanmalıdır.[37] Antikoagülasyonda kullanılacak temel seçenekler ve uygulama yöntemleri Tablo 10 ve 11'de verilmiştir.

Tablo 10: Derin ven trombozu tedavi seçenekleri[37-40]
• Antikoagülan ilaçlar • Standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinuks • Oral antikoagülanlar (varfarin ve direkt FXa/trombin inhibitörleri) • Trombolitikler • Vena kava filtreleri • Cerrahi tedavi

Tablo 11: Antikoagülan tedavi uygulama yöntemleri[37]
Antikoagülan ilaçlarla aşağıda belirtilen farklı yöntemler uygulanabilir: • SC DMAH (laboratuvar izlemi yapmadan) • İV veya SC SH (laboratuvar izlemi yaparak) • Kilo başına SC SH (laboratuvar izlemi yapmadan) • SC sabit doz fondaparinuks* (laboratuvar izlemi yapmadan)
SC: Deri altı, İV: İntravenöz, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, SH: Standart heparin *Ülkemizde fondaparinuks bu alanda endikasyon almamıştır.

10.2.Tedavi süreleri

Derin ven trombozunun en kısa tedavi süresi 3 aydır. Hiperkoagülabilite sendromu olanlarda genetik bozukluk kombine tip veya homozigot ise uzun bir süreyle tedavi yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen (idiyopatik) proksimal DVT varsa, kanama riski yoksa ve antikoagülasyon tedavi takibi mümkünse, 3 aydan uzun

süreli tedavi yapılmalıdır.[9]

İdiyopatik tiplerde kanser olasılığı %20'ler civarında olduğu için hastaların aile anamnezlerinde kanser öyküsü bulunuyorsa kanser taraması önerilir. [37]

Akut DVT'li hastaların tedavisi hastanede ya da evde yapılabilir. Hastanede ya da evde tedavinin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda tekrarlayan DVT oranı, majör kanama ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.[9] Hastanede tedavi edilmesi gereken grubun özellikleri Tablo 12'de verilmiştir

Tablo 12: DVT tedavisinin hastanede yapılması gereken durumlar[9]

- Trombotik yükü yüksek olan hastalar
- Kanama riski yüksek olan hastalar
- Aktif kanaması olanlar
- Yeni cerrahi işlem geçirenler
- İleri evre karaciğer hastalığı olanlar
- 45 kg'dan zayıf, 100 kg'dan ağır olanlar
- Çocuklar,
- Komplikasyonu olan hamileler
- Hastaneye yatmayı gerektiren medikal hastalığı olanlar
- Venöz gangren hastaları

Başlangıç heparin tedavisinin süresiyle ilgili çalışmalar, 5-7 gün süreli SH tedavisinin, 10-14 gün süreli SH tedavisi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Heparin tedavisinin kısa tutulması heparine bağlı trombositopeniyi önlemek açısından önemlidir. Bu konudaki güncel yaklaşım heparin ve varfarinin tanı sırasında birlikte başlanması ve heparinin 5.-7. günden sonra kesilmesi şeklindedir (INR 24 saat ara ile 2 kez ≥2 olduğu zaman heparin kesilir. Bu da genellikle heparin tedavisinin 5. gününe denk gelir.) Varfarin başlangıç dozu ortalama 5

mg'dır ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Yaşlı hastalarda 2,5 mg dozunda başlanmalıdır. [37]

10.3. Derin ven trombozu tedavisinde standart heparin

Derin ven trombozu başlangıç tedavisinde SH uygulaması devamlı İV infüzyon şeklindedir. Derin ven trombozunda İV SH dozu, 5000 U İV bolus şeklinde ve devamında 24 saatte 30000 U olacak şekilde devamlı infüzyon veya kilo ayarlı rejimde 80 U/kg bolus ve devamında 18 U/kg/ saat infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Her 6 saatte bir aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) kontrol edilerek doz ayarlaması yapılmalıdır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı testinin sorunlu olduğu ve kullanılamadığı durumlarda anti-faktör Xa aktivitesi testi yapılmalıdır. Standart heparin dozu anti-faktör Xa aktivite 0.3-0.7 IU/mL aralığında olacak şekilde ayarlanır.[37]

Derin ven trombozu idame tedavisinde ayarlanmış dozda SC SH etkili bir yaklaşımdır, ancak düşük doz (2x5000 U) SH bu amaç için yeterli değildir. Daha az osteoporoz gelişme potansiyeli, takip gerektirmemesi ve günde tek doz uygulanabilmesi nedeniyle uzun dönem VTE tedavisinde SH yerine DMAH tercih edilmelidir.[37]

10.4. Derin ven trombozu tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, SH'ye göre daha öngörülebilir farmakokinetik özelliklere ve daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle çoğu hastada izlem gerektirmeden bir veya iki doz şeklinde SC olarak uygulanabilmektedir. Yine de böbrek yetersizliği veya gebelik gibi bazı klinik durumlarda, DMAH dozu anti-faktör Xa aktivitesine göre ayarlanarak izlenir.[32]

Son zamanlarda yapılan ve DMAH ile SH kullanımının karşılaştırıldığı 17 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, DMAH grubunda tekrarlayıcı trombotik komplikasyonların, majör kanamanın ve ölüm olaylarının SH grubuna göre anlamlı derecede daha az görüldüğü saptanmıştır.[40]

Gebe hastalarda VTE tedavisi 5-10 gün süreyle, DMAH veya SH derhal uygulanması ve tedaviye DMAH ile devam edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda DMAH, SH'ye tercih edilebilmektedir.[12]

Ülkemizde akut VTE'si olan 246 hastayla gerçekleştirilen çok merkezli, 18 ay takip süreli bir çalışmada 1,5 mg/kg enoksaparin ile fiziksel değerlendirme ölçütlerindeki olumlu gelişmelerin yanı sıra, ultrasonografik incelemede tıkalı ven sayısında anlamlı azalma saptanmıştır. VTE nüks oranı %4.47 olmuş ve tüm nüksler hastaların her hangi bir tedavi almadığı 12. hafta vizitinden sonra ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, akut venöz tromboembolik hastalığın tedavisinde ambulatuvar olarak enoksaparin ve oral antikoagülan kombinasyonunun en az 3 ay boyunca kullanılmasının, alt ekstremitelerin her seviyesinde trombüs oluşumunu azaltma açısından etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir. Çalışmada ilaçla ilişkili olabilecek sadece 1 ciddi yan etki görülmüştür.[33]

10.5. Derin ven trombozu tedavisinde fondaparinuks

Aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörü olan fondaparinuksun yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz SC uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür.[8-32] Fondaparinuksun ülkemizde bu endikasyonda

ruhsatı bulunmamaktadır.[14]

10.6. Trombozu ortadan kaldıran tedavi seçenekleri

Akut DVT'li hastalarda trombüsün giderilmesine yönelik medikal veya cerrahi tedaviler, akut semptomları ve posttrombotik sendrom gelişme riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Trombüsün giderilmesi venöz obstrüksiyonu ortadan kaldırır ve trombüs tarafından tıkanan kapakçıkların fonksiyonunu düzeltebilir. Ayrıca trombüs obstrüksiyonunun erken dönemde giderilmesi daha sonra gelişebilecek olan distal venöz segmentlerdeki dilatasyona bağlı venöz kapak yetersizliğini, böylelikle Posttrombotik sendromu (PTS) engelleyebilir. Klinik çalışmalarda başarılı tedavinin hastaların prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak her hastaya uygulanmaması gerektiği vurgulanmalıdır.[41-42]

10.7. Akut derin ven trombozunda perkütan mekanik venöz trombektomi

Perkütan mekanik venöz trombektomi, trombüsün mekanik olarak parçalanmasını tanımlar; genellikle kateterli trombolizle birlikte uygulanan bu işlem (farmakomekanik tromboliz) sırasında trombüs parçaları aspire edilebilir.[42]

Bu yöntem; iliofemoral DVT’si bulunanlar, 14 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın akut DVT’si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır.[42]

10.8. Akut DVT'de sistemik tromboliz

Yapılan çalışmalarda antikoagülan tedaviyle birlikte uygulanan sistemik

trombolizin posttrombotik morbiditeyi ve bacak ülserlerini azalttığı görülmüştür. Toplam 701 hastanın katıldığı, 12 çalışma içeren Cochrane analizinde tek başına antikoagülasyona kıyasla erken PE ve geç reküren DVT'nin azaldığı saptanmıştır.[43]

Bu yöntem; 14 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır.[42]

10.9. Akut DVT'de operatif venöz trombektomi

Operatif venöz trombektomi genellikle iliofemoral DVT'si olan hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Venöz trombektominin değerlendirildiği 509 hasta katılımlı (520 ekstremite) 9 randomize olmayan çalışmada hastaların %65-85'inin damarlarında kalıcı açıklık sağlanmış ve %65-75'inde femoral-popliteal kapakçık fonksiyonu korunmuştur. Bu işlemde operatif PE komplikasyonu seyrek olarak görülmektedir.[42]

Bu yöntem; 7 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır.[42]

10.10.Vena kava inferior filtreleri

Filtre kullanılması gereken hasta grupları Tablo 18'de verilmiştir. Filtreler; kalıcı ve geçici filtreler olarak iki tiptedir. Vena kava inferior filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Eski

yıllardaki yaygın kullanımına karşılık, son yıllarda filtre uygulaması tartışmalı duruma gelmiştir.[8,9]

Antikoagülan tedaviye ek olarak filtre kullanılan hastalarla sadece antikoagülan kullanılan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, semptomatik PE görülme oranı filtre grubunda hafifçe azalmıştır. Fakat filtre kullanılmayan hastalarda tekrarlayan DVT %11.6 oranında görülürken, filtre kullanılanlarda bu oran %20.8 olmuştur (p=0.02). Hastalarda filtre uygulansa da antikoagülan tedavi verilmelidir.[9]

Tablo 13: Filtre kullanılması önerilen hasta grupları [9]

- Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu proksimal DVT'li ve yüksek riskli hastalar
- Antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan VTE'si olan hastalar
- Tekrarlayan VTE'ye bağlı pulmoner hipertansiyon olgularında endarterektomi öncesi
- Akut masif PE nedeniyle uygulanan embolektomi sonrası
- Büyük travma ve kalça kırığı olan hastalar
- Antikoagülan tedavi altında kanama komplikasyonu olan hastalar

Akut DVT hastalarında antikoagülasyon yerine veya antikoagülasyonla birlikte vena kava inferior ve daha seyrek olarak vena kava superior filtreleri uygulanabilir. Yapılan tek, randomize olmayan çalışma; rutin vena kava filtresi uygulamasının VTE nüksü ve total mortalite oranlarını değiştirmediğini, DVT'de artma ancak PE'de azalma sağladığını, posttrombotik sendrom sıklığını etkilemediğini işaret etmiştir. Geniş kapsamlı bir derleme, filtre bölgesinde venöz tromboz oluşumunun sık (hastaların yaklaşık %10'u) olduğunu ve filtrelerin gereğinde renal venlerin üzerine yerleştirilebileceğini, vena kava superior filtrelerinin kullanışlı olduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik veriler vena kava

inferior filtrelerinin DVT hastalarında VTE nüksü riskini artırmadığını düşündürmektedir. Kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye başlanamayan hastalara geçici filtre uygulanması ve antikoagülan tedaviye başlandığında filtrenin çıkartılması da olasıdır.[41-42]

10.11. Akut DVT'de uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavinin amaçları; akut DVT atağının tedavisini tamamlamak ve akut olayla doğrudan ilişkili olmayan tekrarlayan VTE ataklarını önlemektir.[2]

Derin ven trombozunun antikoagülan tedavisini, kanama riski daha az olduğu sürece, devam ettirmek, trombozun tekrarlamasını engellemesi açısından düşünülmelidir. Bu amaçla genellikle 3 ay süreli tedavi önerilmektedir.[42]

Ülkemizde SH, bemiparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin ve tinzaparin bu alanda endikasyon alan ilaçlardır. Fondaparinuks ülkemizde bu alanda endikasyon almamıştır.[13]

10.12. Akut derin ven trombozu tedavisinde genel öneriler

- Derin ven trombozu olduğu objektif olarak doğrulanan hastalarda, kısa süreli (5-7 gün) derialtı DMAH, İV SH, laboratuvar izlemi ile birlikte deri altı SH, sabit doz deri altı SH veya sabit dozda deri altı fondaparinuks tedavisi uygulanmalıdır (Tümü çok güçlü öneri). (Fondaparinuksun ülkemizde akut derin ven trombozu tedavisinde endikasyonu bulunmamaktadır.)
- Klinik olarak DVT olasılığı yüksek olan hastalarda, tanısal testlerin sonucu beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri)
- Akut DVT'li hastalarda, DMAH, SH veya fondaparinuks ile birlikte varfarin tedavinin ilk günü başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Akut DVT'li hastalarda, DMAH, SH veya fondaparinuks tedavisine en az 5 gün

ve INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez >2 olana kadar devam edilmelidir (Güçlü öneri).

- Varfarin tedavisi INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez 2 olduğunda parenteral antikoagülan kesilip, varfarine en az 3 ay devam edilmelidir (Çok güçlü öneri).

10.13. Hareket ve mekanik tromboprofilaksi önerileri

- Derin ven trombozu olan hastalar antikoagülan tedavinin yanı sıra erken mobilize edilmelidir. En az 2 yıl, PTS semptomları varsa daha uzun süreyle basınçlı (30-40 mmHg) çoraplarla kompresyon tedavisi yapılması önerilir.
- Kompresyon tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

10.14. Uzun süreli tedavi önerileri

- Geçici bir risk faktörüne ikincil gelişen DVT'si olan hastalarda, 3 ay boyunca varfarin ile tedavi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Tetiklenmemiş DVT hastalarında, en az 3 aylık varfarin tedavisi önerilmektedir. (Çok güçlü öneri). Üç aylık antikoagülan tedaviden sonra, tüm hastalarda uzun süreli tedavinin risk-yarar oranı değerlendirilmelidir (Güçlü öneri). İlk atağını geçiren, kanama riski bulunmayan ve düzgün antikoagülan takibi yapılabilen hastalarda ve ikinci atağını geçirenlerde uzun süreli tedavi önerilir (Çok güçlü öneri). Tetiklenmemiş ilk distal DVT hastalarında, 3 aylık antikoagülan tedavi yeterlidir (Zayıf öneri). Geçici risk faktörü olan distal DVT olan hastalarda 6-12 ay tedavi önerilir (Zayıf öneri).
- DVT ve kanser hastalarında uzun süreli antikoagülan uygulamasının ilk 3-6 ayında DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Daha sonra DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli olarak antikoagülasyon yapılmalıdır (Güçlü öneri).

- Uzun süreli antikoagülasyon yapılan hastalarda tedavinin risk-yarar oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (Güçlü öneri).
- Varfarinin dozu hedef INR 2.5 (2.0-3.0) olacak şekilde ayarlanmalıdır (Çok güçlü öneri). İlk 3 aylık uygulamayı takiben daha seyrek INR takibi yapılabilecek olan hastalarda, tedavinin kesilmesi yerine düşük yoğunluklu tedavi önerilir (INR aralığı: 1.5-1.9), (Çok güçlü öneri)

Tablo 14: Derin ven trombozu tedavisinde ulusal kılavuz önerileri

HASTA ÖZELLİKLERİ	FARMAKOLOJİK TEDAVİ	GİRİŞİMSEL TEDAVİLER
Akut DVT	•Parenteral antikoagülan tedavi: SC DMAH, ıv SH, monitorize SC SH, sabit doz SC SH, SC fondaparinuks: **Çok güçlü öneri,** (Fondaparinuks ülkemizde endikasyon almamıştır) • Süresi: En az 5 gün, INR 24 saat arayla 2 kez ≥ 2 olana dek: **Güçlü öneri** Varfarin: DMAH, SH, fondaparinuks ile birlikte: **Çok güçlü öneri** • Süresi: En az 3 ay: **Çok güçlü öneri**; Geçici risk faktörü olan distal DVT hastalarında 6-12 ay: **Zayıf öneri**	
Yaygın akut proksimal DVT'si bulunan kanama riski düşük olan seçilmiş hastalar	Sistemik tromboliz: **Zayıf öneri**	Kateterle tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi: **Zayıf öneri**
Akut iliofemoral DVT'si olan seçilmiş hastalar		Operatif venöz trombektomi: **Zayıf öneri**
Akut DVT		Rutin vena kava inferior filtresi önerilmez: **Çok güçlü öneri**
Kanama riski yüksek		Vena kava inferior filtresi: **Zayıf öneri**
Kanama riski azaldığında	Parenteral antikoagülan tedavi: **Güçlü öneri**	
DVT + Kanser	3-6 ay süreyle DMAH: **Çok güçlü öneri** DMAH veya varfarin ile kanser iyileşeme kadar veya uzun süreyle tedavi: **Güçlü öneri**	

10.15. Tedavi öncesi kanama riskinin belirlenmesi

Antikoagülasyonun mutlak kontrendikasyonları; aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakraniyal kanamadır. Bu durumda cerrahi veya mekanik tedavi yöntemleri düşünülmelidir. Son iki hafta içinde ameliyat olmuş veya travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diyastolik >120 mmHg) ve diğer kanama riski bulunan durumlar göreceli kontrendikasyonlardır. Ağır kanama riski olan olgular dışında kanama riskini değerlendirmek için Wells ve arkadaşlarının geliştirdiği indeks kullanılabilir (Tablo 16).[8]

Tablo 15: Wells kanama risk skorlaması[8]

Risk	Puan
Yaş >65 Gastrointestinal kanama öyküsü İnme öyküsü Aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı: • Hematokrit < %30 • Kreatinin >1.5 mg/dL • Diabetes mellitus • Yakın zaman içinde akut miyokard infarktüsü	1 1 1 1
Risk değerlendirme: Toplam skor = 0 Düşük risk Toplam skor = 1-2 Orta risk Toplam skor ≥ 3 Yüksek risk	

10.16. Tedavi komplikasyonları

a) Heparine bağlı kanama: Heparinin antidotu protamin sülfat; son 60-90 dakikada verilen SH'nin tamamını, DMAH'ların ise %30-70'ini nötralize

edebilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde uygulanır. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer. Gereğinde injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir.[8]

Her 100 IU SH için gereken protamin sülfat dozu heparin kesildikten sonraki 30 dakika içinde uygulanacak ise 1.0-1.5 mg; 30-60 dakika içinde verilecekse 0.5-0.75 mg ve 60-120 dakika arasında ise 0.25-0.375 mg olmalıdır. Ülkemizde 1 ml'si 1000 IU heparini nötralize eden 10 mg protamin HCl içeren, 5000 IU/5ml'lik protamin HCl formu bulunmaktadır.[8]

DMAH'lara bağlı gelişen kanamalarda, doz son 8 saat içerisinde verilmişse 100 anti-faktör Xa'sine karşılık 1 mg protamin ile nötralize edilir (1 mg enoksaparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU taşır). Doz 8 saatten daha önce verildiyse protamin dozu daha düşük olmalıdır.[8]

Protamin sülfat anaflaksiye neden olabilir, bu nedenle yavaş uygulanmalıdır; en sık görülen yan etkisi ise hipotansiyondur. Protamin alerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, toluidin mavisi (5 mg/kg, İV yavaş olarak veya 0.2-0.3 gr oral) ve heksadimetrin bromür (heparininin her miligramı kadar ve 1 mg/ml olacak şekilde 15 dakikada) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir.[8]

b) Heparine bağlı trombositopeni: Heparin alan hastalarda immün trombositopeni gelişebilir. Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşabilir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken olabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit

sayısının 100.000/mm^3'ün altına düştüğü saptanırsa heparine bağlı trombositopeni düşünülmelidir. Kesin tanı için trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Mortalitesi %20-30 arasında olan bu tablo gelişirse heparin kesilmelidir. Varfarin; protein C azalmasına ve buna bağlı hiperkoagülabiliteye neden olduğu için heparine bağlı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. DMAH'lar SH ile çapraz reaksiyona girebildikleri için önerilmezler. Hızlı antikoagülasyon gerektiğinde hirudin (lepirudin) ve danaparoid sodyum gibi direkt trombin inhibitörleri kullanılır. Hirudin tedavisine 400 mcg/kg dozda başlanır, daha sonra 150 mcg/Kg/s olarak sürekli infüzyon yapılır. Danaparoid sodyuma ise 400 U/s dozda başlanır, sonra 2 saat süreyle 300 U/s, daha sonra 200 U/s dozda devam edilir. Ancak bu ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. Alternatif olarak fondaparinuks; 50 kg altındaki hastalarda 5 mg, 50-100 kg arasındakilere 7,5 mg ve 100 kg'dan fazla olanlara 10 mg günde bir kez subkutan yoldan uygulanır. Fondaparinuksun dünyada ve ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır. Trombosit sayısı normale ulaştığında tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına varfarin ile devam edilir.[8,14]

c) Oral antikoagülana bağlı kanama: Özellikle ileri yaşta (>65) olanlar, inme veya gastrointestinal kanama öyküsü, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar ve antitrombositer tedavi uygulananlarda (ASA, klopidogrel vb) kanama riski artar.[8] Varfarine bağlı kanamada uygulanabilecek yöntemler Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 16: Oral antikoagülana bağlı kanamalarda uygulanacak tedavi yöntemleri[8]	
Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak <5.0 ve ciddi kanama yok	Doz azaltılır veya atlanır, daha sık kontrol gerekir, INR terapötik aralığa geldiğinde öncekinden daha düşük dozda devam edilir, terapötik dozun çok az üstünde ise doz azaltımı gerekmeyebilir.
9 > INR >5.0 ve ciddi kanama yok	İlk veya ilk iki dozu atlanır, INR daha sık kontrol edilir, terapötik aralığa ulaşınca doz dikkatle ayarlanır. Alternatif olarak hasta ciddi kanama riski taşıyorsa ilk doz atlanır ve vitamin K (1.0-2.5mg oral) verilir. Daha hızlı düzelme isteniyorsa örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmenin 24 saatte olacağı düşünülerek verilebilir. INR hala yüksekse yeniden vitamin K (1-2 mg oral) verilebilir.
INR > 9.0 ciddi kanama yok	Varfarin tedavisi kesilir ve INR'nin 24-48 saat içinde düşeceğini düşünerek daha yüksek doz vitamin K verilir. Daha sık kontrol edilir ve gerektikçe yeniden vitamin K verilir. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda devam edilir.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Varfarin kesilir ve 10 mg İV yavaş infüzyon ile vitamin K verilir, durumun aciliyetine göre taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi (PCC) veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilebilir. Vitamin K gerektiğinde 12 saatte bir tekrarlanabilir.
Hayatı tehdit eden kanama	Varfarin tedavisi kesilir ve 10 mg İV yavaş infüzyon ile vitamin K ile birlikte TDP, protrombin kompleks konsantresi veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilir. INR'ye göre gerektikçe tekrarlanabilir.

d) Varfarine bağlı cilt nekrozu: Varfarine bağlı cilt nekrozu nadir bir durum olup protein C veya protein S eksikliği olan hastalarda görülür. Varfarin tedavisinin başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra küçük damarların trombotik oklüzyonu sonucunda gelişir.[8]

11. DVT TEDAVİSİNDE UKT

UKT kateteri ultrason dalgaları yayan çekirdekler içeren, kateter boyunca uzanan porlardan trombolitik verebilen, çok lümenli infüzyonu sağlayan ve 6 cm'den 50 cm'ye kadar tedavi etkinlik aralığı sunan özelliklere sahiptir. Ultrasonik çekirdeklerden tedavi alanına radyal olarak yüksek frekanslı düşük enerjili (2.2-MHz, 0.45-W) yayılan ultrason dalgası trombüsün fibrin bağlarının zayıflamasını ve trombolitik ajanın hedef bölgesine transportunu arttırılmasını sağlamaktadır. [44]

Ultrasonik enerji fibrine yayılarak distal embolizasyona neden olmadan fibrin liflerini inceltir ve gevşetir. Böylece plazminojen reseptör bölgeleri açığa çıkar. Trompusun geçirgenliği ve trombolitik penetrasyonu artar. Trombolitik ajanın etkisi hızlanır. Düşük dozlarda ve hemolize yol açmadan pıhtıyı temizler. [45]

Lin ve ark. Tarafından yapılan bir analizde 33 hastada uygulana kateter temelli trombolitik tedavi ve ultrason ile hızlandırılmış kateter eşliğinde trombolitik tedavi karşılaştırılmıştır. Tedavi ve klinik sonuçların benzer çıktığı çalışmada UKT tedavisi ile daha az trombolitik infüzyonu uygulanması ve daha az komplikasyon görülmesi bu tedavinin belirgin avantajı olarak gösterilmiştir. [45]

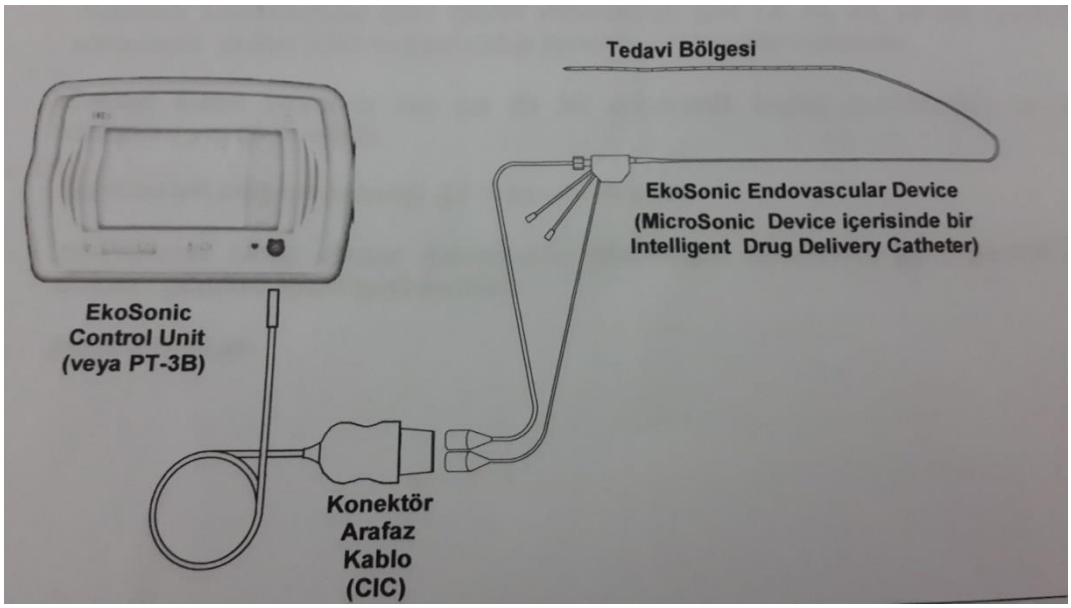
Resim 1'de UKT kateteri, ultrason dalgaları vererek açıklık oranını gösteren cihaz ve trombolitik verilen kateter içinden ilerletilen ultrasonik dalga yayan kateter görülmektedir.

Resim 1.



11.1. Çalışma Prensipleri

Çalışmamızda ultrason ile hızlandırılmış kateter eşliğinde trombolitik tedavi (UKT) için EKOS (EkoSonik Endovasküler Sistem) cihazı kullanılmıştır. EKOS cihazı iki ana kısımdan oluşmaktadır. Birincisi ekosonik kontrol ünitesi ki bu ünite içeriğinde ekosonik kontrolünitesi ve konnektör arafaz kablosu da bulunmaktadır. İkinci kısım ise ekosonik endovasküler kısımki bu kısımda iki ana kısımdan oluşmaktadır; ultrason dalgalarını yayan mikrosonik cihaz sistemi ve akıllı ilaç dağıtım kateter sistemi.



Şekil 3: Ekosononik kontrol sistemi

Ekosonik kontrol sistemi cihazın tedavi bölmesinde ekosonik kısım tarafından üretilen radyofrekans enerjiden piezoelektrik etkisiyle oluşan ultrasonik enerji yayar. Ultrason dalgaları kateterden radial olarak yayılarak tedavi bölgesinde kan, tromboz veya çevreleyen dokuya işler ve bu suretle zerkedilen sıvıların damar sistemine lokal invazyonunun daha iyi olmasını sağlar.

Belirli bir ultrasonik enerji profilinin elde edilmesine ek olarak, ekosonik kontrol ünitesi cihazın ısı ve enerji çıkış değerlerini devamlı olarak kontrol altında tutar. Önceden belirlenip programlanmış parametrelerin sapması durumunda sistem gerekli emniyet devreleriyle donatılmıştır.

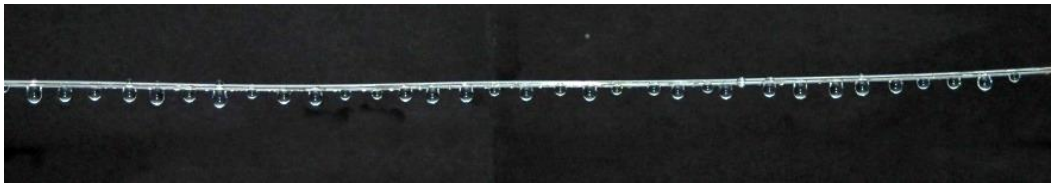
11.2. Mikrosonik cihaz sistemi teknik özellikleri

- Kendisiyle beraber kulanılabilen ve uyguladığı ses dalgası gücünü monitörize edebilen bir cihaz ile çalışabilmelidir.
- 5,4 french akıllı ilaç dağıtım kateteri içerisinden yerleştirilebilmelidir.
- Pulmoner emboli ve derin ven trombozu için aynı anda birden fazla mikrosonik cihaz kullanılabilmelidir.
- 135 cm uzunluğunda olması gerekmektedir.
- Trombozun büyüklüğüne göre seçim yapabilmek için 12, 30, 40, 50 cm uzunlukta ultrasonik tedavi bölümlerine sahip tiplerde opsiyonları olmalıdır.
- Tedavi kısmı boyunca her cm de bir ultrasonik başlık bulunmalıdır ve ses dalgaları yayabilmelidir.
- Mikrosonik cihazın kalınlığı 2,7 french olmalıdır.

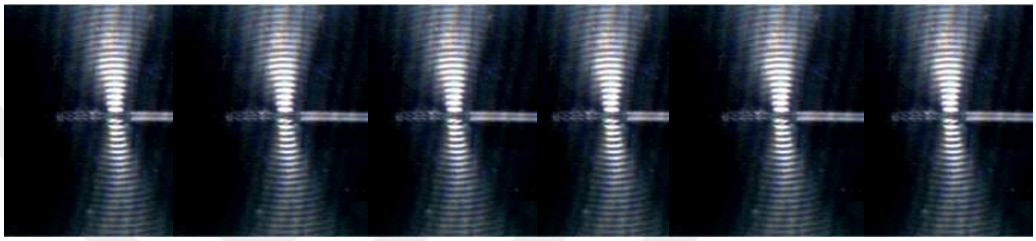
- Mikrosonik cihaz damar içerisindeki tıkanıklığın durumuna göre gerekli ses dalgası gücünü uyguluyabilmelidir.
- Steril olmalıdır.

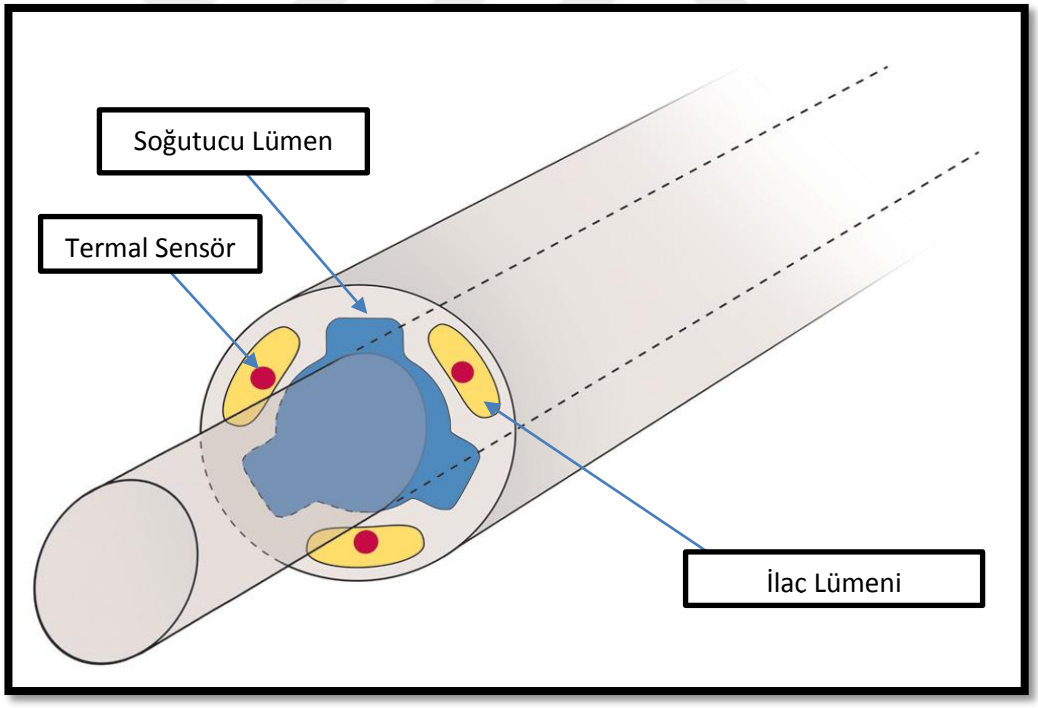
11.3. Akıllı ilaç dağıtım kateter sistemi teknik özellikleri

- Kendisiyle beraber kullanılmak üzere dizayn edilip üretilmiş özel bir cihaza irtibatlı olarak tromboz oluşmuş damar içerisinde istenilen dozda ilaç dağıtımı yapabilmeli ve içerisinden ultrason dalgaları yayabilen başka bir kateter ile kullanılabilmelidir.
- İçerisindeki ayrı bir mikrosonik ultrason ayım cihazı ile beraber istenilen damar içerisine girebilecek esneklikte olmalıdır.
- Pulmoner emboli ve derin ven trombozu için aynı anda iki kateter kullanılabilmelidir.
- 135 cm uzunluğunda olması gerekmektedir.
- Tromboz büyüklüğüne göre seçim yapabilmek için 12, 30, 40, 50 cm uzunlukta ilaç dağıtımı yapabilen mikrodelikler bulunan tedavi bölümlerine sahip tiplerde opsiyonları olmalıdır.
- İçerisinde mikrosonik ultrason yayım cihazı, akıllı ilaç dağıtımı ve soğutma sıvısı için ayrı ayrı lümenler bulunmalıdır.
- Akıllı ilaç dağıtım kateterinin kalınlığı 5,4 french olmalıdır.
- Sistem 6 french silt ile beraber kullanılabilmeli ve tromboz bölgesindeki yerine yerleştirilebilmelidir.
- Akıllı ilaç dağıtım sisteminin distal ve proksimal uçlarında platin markerlar bulunmalıdır.
- Steril olmalıdır.



Resim 2 Ultrason ile hızlandırılmış tromboliz





Şekil 4: UKT kateterinin iç yapısı

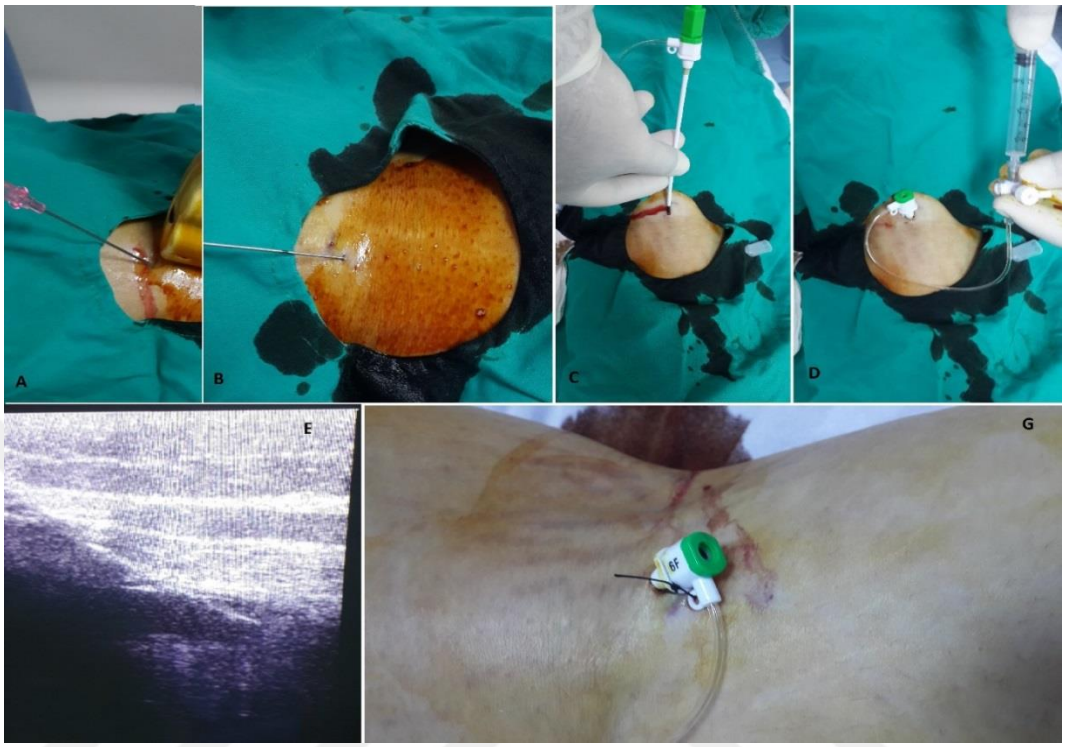
12. MATERYAL – METOD

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanes Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği'ne Mayıs 2013 ile ağustos 2014 tarihleri arasında Dopper USG ile DVT tanısı konulmuş ve EKOS tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. İşlem uygulanan hastalar akut ,subakut ve kronik trombus oluşan hastalardan oluşmaktadır. Hastaların başlıca şikâyetleri etkilenen ekstremitede ağrı, şişlik ve ödem idi. Çalışmada UKT işlemi uygulanan hastalarının demografik özellikleri ve postop akut dönem ve ileri dönem açıklık ve derin venöz yetmezlik oranlarının değerlendirilmesi ve bu oranlara etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

İşlemler anjio labaratuarında USG ve skopi eşliğinde steril şartlarda yapıldı. Kateter yerleştirme işlemi lokal anestezi altında popliteal venden USG eşliğinde Seldinger Yöntemi ile yapıldı. Bir miktar opak verilerek skopi altında popliteal vende olunduğu doğrulandı. Popliteal vene şilt yerleştirildi. Şilt içerisinden hidrofilik tel ilerletilerek inferior vena cava seviyesine kadar ulaşıldı. Hidrofilik tel üzerinden TPA ve Heparinize soğutucu mayinin gideceği kateter ilerletildi. Kateter zerindeki klavuz noktalar yardımı ile kateter trombüsün en proksimalinden en distalini içerisine alacak şekilde tespitlendi. Hidrofilik tel çıkarıldıktan sonra aynı yerden ultrasonik dalga yayan tel, kateter içerisinden ilerletildi. Ulrasonik dalga yayan tel ve TPA giden kateter aynı boyda olması nedeniyle ultrasonik telin kateterden dışarı çıkması gibi bir durum yaşanmadı. Yapılan bu işlemlerin hepsi skopi altında yapıldı ve işlemin doğru şekilde yapıldığından emin olundu. Rekombinat insan doku plazminojen aktivatörü alteplase (Actilyse®, Boehringer Ingelheim GmbH&-Co, Ingelheim, Germany) mayi kateterinden 5 mg (5 cc) 5 cc sf ile sulandırılarak 10 cc ye tamamlandı ve

mayi kateterinin TPA verilecek olan kısımından 5 cc olarak puşelendi. Kalan 5 cc lik kısım hastanın transportu sırasında mayi kateterinin üzerindeki deliklerin tıkanmaması için ara ara verildi. Kateri soğutma amacıyla heparinize mayi giden kısımdan ise 1000 cc serum fizyolojik içerisine 2cc (5000 ünite) konuldu ve 10cc lik enjektöte çekilerek transport aşamasında tıkanmaması için ara ara verildi. Hasta kliniğimize gelip stabilize edildikten sonra mayi kateterinin ilaç kısımından Rekombinat insan doku plazminojen aktivatörü alteplase (Actilyse®, Boehringer Ingelheim GmbH&-Co, Ingelheim, Germany) 0.02 mg/kg/saatten 24 ile 48 saat arasında infüze edildi. Kateterin santral lümeninden 50 ml/saatten 1000 cc serum fizyolojik içerisine 5000 ünite heparin konularak hazırlanan heparinize mayi verildi ve tüm işlem boyunca kateterin ultrasonik dalga fonksiyonu çalıştırıldı. İşlem sonrasında hastalar klinikte pulmoner emboli ve kanama yönünden takip edildi ve 12 saatlik hemotokrit ve ACT takipleri yapıldı. İşlemin 24. Saatinde hastaların fizik muayene ve portabl doppler USG ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre UKT tedavisinin sonlandırılmasına veya 36 ila 48saate uzatılmasına karar verildi. İşlem sonrasında kateter steril şartlarda çıkarıldı ve venöz yapı USG veya venografi ile kontrol edildi. Tüm hastalara taburcu edilirken kontrendikasyon olmayan hastalar warfarin, kanser ve emizme durumu bulunan veya warfarin kullanamayacağı düşünülen hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi başlandı ve warfarin kullanan hastaların INR değerleri 2-3 arasında olacak şekilde takipleri yapıldı. Ayrıca tüm hastalara en az 6 ay boyunca varis çorabı giymeleri tavsiye edildi. Hastaların hepsine istinasız olarak DVT ye sekonder venöz yetmezlik gelişimini azaltma amacıyla diosmin-hesperidin tedavisi başlandı. Hastalar işlemden taburcu edildikten bir ay sonrasında kontrole çağırıldı. Kontrol sırasında doppler usg ile değerlendirildi.

Kontrolde problem görülmeyen hastalar INR kontrolü dışında genel kontrolleri için 6 ay aralıklarda çağırıldı.

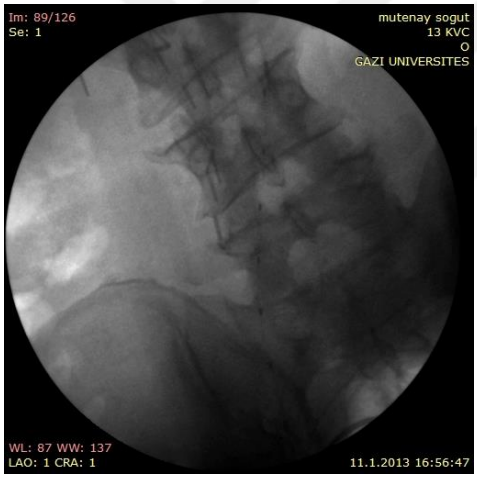


Resim 3: Popliteal kateterin yerleştirilmesi. A:USG yardımıyla seldinger iğnesinin girişi, B-C-D : şilt'in popliteal vene takılışı E : şiltin yerinin USG ile kontrol edilmesi. F : şilt takıldıktan sonra.

Hastalar 6 aylık aralıklarla doppler kontrolü yapıldı. Hastaların dopler USG kontrolünde derin venöz yapılarda reflü olup olmadığına, tromboz olup olmadığına bakıldı. Fizik muayenelerinde postrombotik sendrom özelliklerinin var olup olmamasına dikkat edildi. Hastaların tümüne asetil salisilik asit tedavisi de eklendi. Hastalara sık mobilizasyon ve varis çorabı önerildi.



Resim 4: Popliteal venden girildikten sonra bir miktar opak verilerek skopi altında popliteal vende olunduğundan emin olunur.PTE riski oluşturmamak amacıyla kateterden daha fazla opak verilmez kateter vena kavaya kadar ilerletildikten sonra kateter içerisinden bir miktar opak verilerek kateterin ucunun vena kavada olup olmadığı kontrol edilir.





Resim 5: EKOS işlemi uygulanırken ultrasonik dalga yayan kateterin common iliak venden inferior vena cavaya uzanımını gösteren venografi görüntüsü

13. BULGULAR

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama ± standart sapma, (Min-Maks), n (%)] olarak sunuldu.

Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Damar açıklık ve reflü verilerinin değerlendirilmesi Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

UKT tedavisi yapılan 24 hastanın 44.83 ± 15,49 idi. Hastaların %50'i (n=12) erkek, %50'i (n=12) kadın idi. Semptomların başlangıcından geçen süre değerlendirildiğinde ortalama 15,08 gün olarak tespit edildi. Bunlardan %58,4'ü (n=14) akut, %20,8'inde (n=5) subakut ve %20,8'inde (n=5) kronik idi. Tromboz hastaların %75'inde (n=18) sol bacakta, %20.8'inde (n=5) sağ bacakta, %4.2'sinde (n=1) sol kolda idi. Tromboz hastaların %33,3'ünde (n=8) ana femoral ven (AFV), %33,3'ünde (n=8) eksternal iliak ven (EİV), %25'inde (n=6) ana iliak ven (AİV), , %4.2'sinde (n=1) subclavian ven (SCV) ve %4.2'sinde (n=1) vena cava inferior (VCİ)'da sonlanmakta idi (Tablo 17).

Tablo 17. Gruplardaki olguların özellikleri [Ort±SS (Min-Maks), n]

		n (24)
Yaş (yıl)		44,83±15,49 (18-75)
Semptomların başlama zamanı (gün)		15,08±10,38 (2-35)
Cinsiyet	E	12 (50)
	K	12 (50)
Semptomların Zamanı	akut	14 (58,4)
	subakut	5 (20,8)
	kronik	5 (20,8)
Etkilenen ekstremite	Sağ bacak	5 (20,8)
	Sol bacak	18 (75)
	Sol kol	1 (4,2)
Trombüsün sonlandığı nokta	AFV	8 (33,3)
	AİV	6 (25)
	EİV	8 (33,3)
	SCV	1 (4,2)
	VCİ	1 (4,2)

Hastaların %25'inde (n=6) çeşitli nedenlere bağlı olarak (lumbal disk herni operasyonu, ortopedik operasyonlar, omurilik felci gibi) immobilizasyon, %20.8'inde (n=5) oral kontraseptif (OKS) kullanımı, 20.8'inde (n=5) malign neoplazm (mide ca , endometrial stromal sarkom, akciğer ca, larink ca, lenfoma gibi), %16.7'sinde (n=4) kalıtsal trombofili (proten C eksikliği, protein S eksikliği, faktör V leiden mutasyonu gibi) ve %8.3'ünde (n=2) sezeryan (C/S) ile doğum sonrası öyküsü mevcuttu. OKS kullanımı olan 5 hastanın 3'ünde de kalıtsal trombofili bozukluğu görülmüştür. (Tablo 18).

Tablo 18. Hastalarda komorbitide verileri [n, (%)]

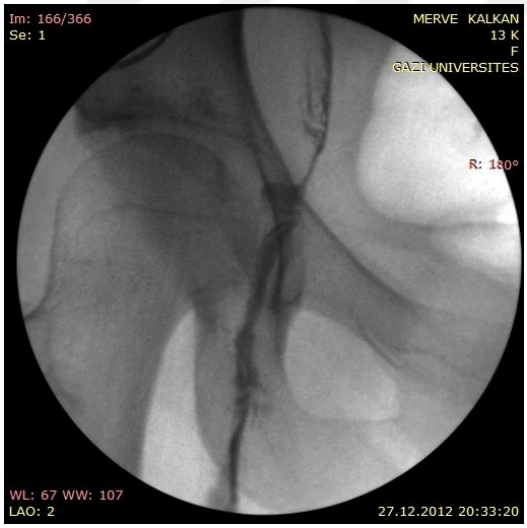
İmmobilizasyon	6 (25)
C/S ile doğum sonrası	2 (8,3)
OKS kullanımı	5 (20,8)
Kalıtsal trombofili	4 (16,7)
Malign neoplazi	5 (20,8)

İşlem sonrası erken dönem venöz rekanalizasyonun değerlendirilmesinde hastalar dört gruba ayrıldı. Birinci grup trombüsün hiç kalmadığı komplet rekanalize olan grup, ikinci grup ven duvarında trombüs kalıntılarının mevcut olduğu parsiyel rekanalize olan grup, üçüncü grup damar içerisinde az bir miktar kan akımına geçiş izni veren ve trombüsün büyük bir kısmınınişlem sonrası devam ettiği minimal rekanalize grup, dördüncü grup ise trombolizin hiç olmadığı veya işlem sonrası saatler içerisinde tekrar trombüs gelişen rekanalize olmayan grup. Minimal rekanalizasyon olması ve rekanalizasyonun olmaması işlem başarısızlığı olarak değerlendirildi, komplet ve parsiyel rekanalizasyonun olması ise işlemin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi olarak kabul edildi. (Resim 6)

Hastaların %83.3'ünde (n=20) tromboliz başarılı oldu. Hastaların %37.5'inde (n=9) komplet rekanalizasyon sağlanırken, %45.8 (n=11) hastada parsiyel rekanalizasyon elde edildi. işlem başarısızlığı olarak Kabul edilen minimal rekanalize ve rekanalize olmayan hastaların sayısı %16.7 (n=4) idi. İşlem başarısızlığı olan hastaların %12.5'inde (n=3) minimal rekanalizasyon görülürken %4.2'sinde (n=1) hiç rekanalizasyon görülmedi.







Resim 6: İşlem sonrası erken dönem çekilen venografide görülen komplet parsiyel ve minimal rekanalzasyon

Uzun dönem takipler sırasında da hastaların venöz açıklık durumu, komplet açık, minimal tromboze, ve parsiyel (kısmi) açık olarak değerlendirildi. Hastaların %37.5 (n=9) hastada venöz yapı komplet açık olarak bulunurken, %33.3 (n=8) hastada minimal trombüs varlığı izlendi, %16,6 (n=4) hastada parsiyel rekanalizasyon bulundu. Uzun dönem kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise hastaların en erken işlem sonrası birinci yılını

tamamladıktan sonraki Doppler USG leri dikkate alındı. Doppler USG incelemesinde venöz kapakların hepsi tek tek incelenmesi teknik olarak mümkün olmadığından venöz reflü akımına bakıldı. Hastaların %45,86 (n=11) patolojik venöz reflü akımı gözlenmezken, %41,7 (n=10) hastada anlamlı derecede reflü gözlendi. PTS değerlendirilmesinde hastaların kontrol muayenelerindeki şikayet ve muayene bulguları dikkate alındı. Hastaların %77,5 (n=21) PTS semptomları ve bulguları gözlemlenmedi. Ancak exitus nedenli uzun dönem takibi alınamayan hastaların sayısı hesaba katılmadan yapılan değerlendirmede hastaların %100 'ünde Posttrombotik sendrom izlenmemiştir. Hastaların %75'i (n=18) Warfarin+ASA, %25'i (n=6) DMAH kullanmakta idi (Tablo 19).

Tablo 19. Ugulanan işlem sonrası verileri [n, (%)]

		n
İşlem sonrası venöz durum	Minimal açıklık	3 (12,5)
	Parsiyel açıklık	11 (45,8)
	Komplet açıklık	9 (37,5)
	Açıklık yok	1 (4,2)
6 ay- 1 yıl arası kullanılan antiagregan ve koagülan	DMAH	6 (25)
	Warfarin+ASA	18 (75)
Uzun dönem trombüs varlığı	Ex	3 (12,5)
	Minimal trombüs	8 (33,3)
	Komplet açıklık	9 (37,5)
	Parsiyel açıklık	4 (16,6)
Uzun dönem kapak, derin venöz kapak	Ex	3 (12,5)
	Normal	11 (45,8)
	Reflü	10 (41,7)
Posttrombotik sendrom	Ex	3 (12,5)
	Yok	21 (77,5)
Tedaviyi düzenli alım	Ex	3 (12,5)
	İyi	21 (77,5)

Akut dönemde başvuran hastaların %57.1'inde (n=8) komplet, %35.7'sinde (n=5) parsiyel açıklık elde edildi. Subakut dönemde başvuran hastaların hiçbirinde komplet açıklık elde edilmedi, %60'şında (n=3) ise parsiyel açıklık elde edildi. Kronik dönemde başvuran hastaların %20'sinde (n=8) komplet, %60'şında (n=3) parsiyel açıklık elde edildi. Trombolizin başarılı kabul edildiği oranların akut dönemde sayısal olarak fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalarda tromboliz uygulamalarının ayrıntılı verileri [n, (%)]

	Akut (n=14)	Subakut (n=5)	Kronik (n=5)	
Komplet	8 (57,1)	0 (0)	1 (20)	X^2=10.118 p=0.120
Parsiyel	5 (35,7)	3 (60)	3 (60)	
Minimal	1 (7,1)	1(20)	1(20)	
Retrotrombüs	0 (0)	1 (20)	0 (0)	

Akut dönemde başvuran hastaların %28.6'sında (n=4) reflü izleniken %57.1'inde reflü görülmedi, subakut dönemde başvuran hastaların %60'şında (n=3) reflü izlenirken, %40 'ında (n=2) reflü görülmedi ve kronik dönemde başvuran hastaların %60'şında (n=3) reflü tespit edilirken %20'sinde (n=1) reflü görülmedi. Reflü görülen hastaların sayısı akut dönemde tromboliz uygulanan hastalarda sayısal olarak az olmasına karşınstandart derin ven trombozu tedavisi alan veya parenteral trombolitik tedavisi uygulanan hastalarla karşılaştırma yapılamadığından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 21).

Tablo 21. Hastalarda tromboliz uygulamalarından sonra reflü verileri [n, (%)]

	Akut (n=14)	Subakut (n=5)	Kronik (n=5)	
Ex	2 (14,3)	0 (0)	1 (20)	X^2=4.157 p=0.385
Yok	8 (57,1)	2 (40)	1 (20)	
Reflü	4 (28,6)	3 (60)	3 (60)	

14. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan hastalar etyopatogenetik faktörler açısından değerlendirildiğinde bu gurupta hasta yaşının 18 ile 75 yaş arasında değişmektedir. Bu nedenle bu çalışma dahilinde etyopatogenetik değerlendirmede hasta yaşının herhangi bir değerlendirmede ölçüt olarak alınamamaktadır. Ayrıca çalışmaya giren hasta popülasyonunda kadın ve erkek hasta oranı %50-%50 şeklinde eşit olarak dağılmıştır. Genel olarak derin ven trombozu kadın hastalarda daha fazla görülmektedir.

Klavuz kaynaklarda bakıldığında; Doğumdan itibaren yaşla beraber DVT riski artış gösterir. Seksen yaşındaki erkek nüfusta DVT 7,65/1000 iken kadınlarda 8,22/1000 oranındadır. Risk oranı 30 yaşında bireye göre 80 yaşında 30 kat artış göstermektedir. On dört yaşına kadar olan çocuklarda DVT oranı 0,006/1000 iken, 40-54 yaş arası nüfusta 0,7/1000 kişiye çıkmaktadır [46]

Aktif kanser venöz tromboemboli için bağımsız bir risk faktörüdür. Kanserli hastalarda tekrarlayan venöz tromboemboliye bağlı hastaneye yatış oranı kanserli olmayan hastalara göre daha fazladır. Tekrarlayan venöz tromboembolik olay riski 2 yılda %17,5, 5 yıl sonra %24,6, 8 yıl sonra %30,3'dür. Posttrombotik sendrom riski 2 yıl sonra %22,8, 5 yıl sonra %28, 8 yıl sonra %29,1 düzeyindedir [72]. Çalışmaya giren 24 hastanın %20.8 (n=5) 'i kanser nedeniyle tedavi alan hasta grubundadır ve bu hastaların 3'ü exitus nedeniyle uzun dönem sonuçlarına alınamamıştır. Kalan 2 hastanın ise Posttrombotik sendrom izlenmemiştir. Diğer hasta gruplarına oranla kanama riski daha yüksek olan kanser tanılı bu hastalara uygulanan UKT tedavisinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmaması UKT tedavisinin güvenilirliğini göstermektedir. Ayrıca kanser tanılı bu hasta grubunda

bir hasta DVT etyolojisi araştırmak üzere istenilen batın USG de kitle görülmesi üzerine tanı almıştır. Kanser tanılı hasta grubuna uygulanan UKT işlemi sonrası akut dönem açıklık durumunda ise 1 hasta minimal rekanalize, 3 hasta parsiyel rekanalize ve 1 hasta ise komplet rekanalizasyon sağlamıştır. Bu çalışmada UKT işlemi kanser hastalarında güvenle kullanılmıştır.

Doğum kontrol hapları: Doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen venöz tromboemboli olaylarının %25'inde oral kontraseptiflerle bağlantı vardır. Genç kadınlardaki ölümlerin yaklaşık %2 nedeni tromboembolik olaylardan kaynaklanmaktadır. Oral kontraseptiflere bağlı mortalite 20-34 yaş arasında 1,3/100000, 34-45 yaş arasında 3,4/100000 düzeyinde olmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı herediter trombofilik durumlarla birlikte veya trombus oluşumuna neden olan olaylarla (travma, yolculuk gibi) sinerjistik etki yaratır. Protein C, S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu durumlarında DVT riski 30-50 kat artış göstermektedir.[47] çalımaya giren 12 bayan hastanın 5'inde oral kontrseptif kullanımı mevcuttu. Ayrıca OKS kullanan bu 5 hastanın 3 'ünde kalıtsal trombofili tespit edilmiştir. OKS ve kalıtsal trombofilini bulunduğu bu hasta grubunda DVT etyolojisinde başka bir neden saptanılmadı ve bu hastalar doğurganlık döneminde bulunan genç bayanlardan oluşmaktaydı. Bu verilere bakılarak çalışmamızın daha önce yapılan çalışmaları doğruladığı söylenilebilir.

Çalışmaya giren 24 hastanın 6'sında çeşitli nedenlere (major cerrahi, hemipleji vb.) bağlı olarak immobilizasyon anamnezi alınmıştır. I-125 fibrinojenle yapılan çalışmalarda heparin tedavisi yapılmazsa akut hemiplejisi olan hastaların %50'sinde 2 hafta içinde DVT geliştiği görülmüştür. Olguların çoğu hemiplejik ekstremitededir ve asemptomatiktir. Genellikle 2/3 oranında diz altında görülür,

paralitik olmayan ekstremitelerde semptomatik DVT görülebilir. Bunlar genelde proksimal trombozdur ve sıklıkla 2-7 gün arasında görülür [48]. DVT riski paralizinin ciddiyetiyle paraleldir ve yaşlı, atriyal fibrilasyonlu hastalarda sıktır.[47]

Gebeliğin son 20 haftasında venöz tromboemboli olay riski ilk haftalara göre daha fazladır. Özellikle uterusun büyüyerek venöz dönüflü bozduğu bu evrede en fazla basıya maruz kalan bölge sol iliyak ven olduğu için radyolojik olarak ispatlanmış DVT olgularının %81-97 bu bölgede gözlenmektedir. [46] Venöz tromboemboli insidansı 50000 doğum sonrası yapılan bir çalışmada 1. haftada %3,6, ikinci haftada %1,5'dir [49]. Çalışmaya giren 12 bayan hastanın 2'sinde immobilizasyon veya diğer etyolojik faktörlere rastlanmaksızın sezeryan (C/S) ile doğum sonrası gelişen akut derin ven trombozu görülmüştür. Iki hastanın biri akut dönemde gelmiş ve UKT işlemi sonrası uzun dönem sonuçlarında minimal trombus kalıntısı ve venöz kapak fonksiyonlarının normal olduğu, kronik dönemde gelen diğer hastanın uzun dönem sonuçlarında ise parsiyel rekanalize akım ve patolojik reflü izlenmiştir. Bu hastalara uygulana UKT işlemi sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiş. Emzirme döneminde olan hastalar DMAH ile eksterne edilmiştir.

Derin ven trombozu ve komplikasyonları; mortalitelerinin yüksek olması, uzun süreli ve pahalı tedavileri gerektirmesi ve yaşam kalitesini ileri derecede bozması nedeniyle bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar oldukça azaltılabilir.[50] Standart DVT tedavisi; pulmoner emboliyi önlemek için yapılan antikoagülan tedavisidir. Ancak antikoagülan tedavisi direk olarak lezyona etkili değildir ve ayrıca venöz yapıda trombüsden dolayı meydana gelen kalıcı kapak hasarını önlemez. Hızlı ve etkili bir şekilde

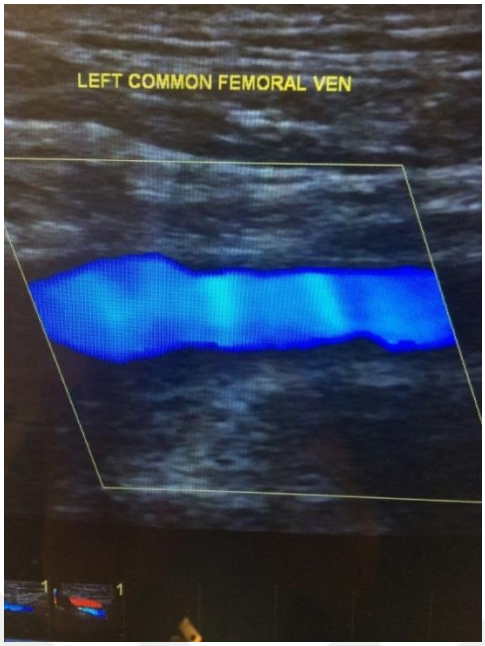
venöz trombüsün ortadan kaldırılması venöz sistemin kapak yapısını korur, reflüyü ve venöz obstruksiyonu azaltır. Tüm bunların sonucunda DVT'nin geç dönem komplikasyonu olan PTS' nin gelişmesini ve trombüsün rekürrensini azaltır.[51] Çalışmaya giren 24 hastanın 21 tanesinin uzun dönem sonuçları takip edilebilmiş ve hastaların hiçbirinde postrombotik sendrom lehine bir bulgu saptanmamıştır. Venöz reflüsü bulunan hastaların bacaklarında venöz yetmezliğe bağlı yanma, şişlik gibi bulgular olmasına rağmen hiçbir hastada PTS izlenmemiştir.

Çalışmaya giren 24 hastanın uzun dönem verileri alınan 21 tanesinin 10 tanesinde reflü tespit edilmiş (%41.7 örneklem büyüklüğü 24), 11 tanesinde (%45.8) reflü tespit edilememiştir. Venöz reflünün olmayışı akut dönemde gelen hastalarda %57.1, subakut dönemde gelen hastalarda %40, kronik dönemde gelen hastalarda %20 şeklinde düşüş göstermekte ve bu veri UKT tedavisinin venöz kapakları koruma fonksiyonunun akut dönemde başvuran hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Trombolitik ilacın doğrudan trombüs içine, sistemik trombolitik tedavide kullanılandan çok daha az miktarda verildiği kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış kateterle trombolitik tedavi sistemi yönteminde ise majör kanama oranları oldukça düşüktür. Kullanılan ultrason dalgaları hem trombolitik ajanın pıhtı içine yayılımını kolaylaştırmakta hem de plazminojen reseptörlerinin açığa çıkmasını artırmaktadır. Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz uygulanan hastalarda Doppler ultrasonografi kontrollerinde venöz fonksiyondaki düzelme açıkça gözlenmektedir. Klasik trombolitik tedavi sadece sistemik tromboliz sağlamakta, ven kapaklarının arkasında kalan trombüslere yönelik etkisi

olmamakta ve bu kapakların fonksiyon dışı kalmasıyla posttrombotik sendrom gelişmesini engelleyememektedir. Bu durum ultrasonla hızlandırılmış kateter aracılı tromboliz tedavisinde alınan sonuçların, klasik trombolitik tedaviye göre neden daha olumlu olduğunu da açıklamaktadır.[52] (resim 7) Çalışma grubunda hastalara düşük doz trombolitik (0,02 mg/kg/st) infüzyonu uygulanmış hastalarda kanamaya bağlı ciddi bir komplikasyon görülmemiştir. Hastalarda komplikasyon olarak şilt kenarından minimal sızma, tetkik amaçlı kan alınan yerlerde ekimoz gibi komplikasyonlar izlenmiştir.

Uğurlu ve ark. tarafından yapılan 69 hastalık bir çalışmada 20 hastaya sistemik heparin ile antikoagülasyon ve 49 hastaya da sistemik trombolitik uygulanarak rekanalizasyon dereceleri değerlendirilmiştir. Heparin ile antikoagüle edilen hastaların sadece birinde (%5) tekrar akım gözlenirken, trombolitik tedavi uygulanan 28 hastada rekanalizasyon (%57) olduğu görülmüştür. İki hastada kanama saptanmış ve konservatif olarak tedavi edilmiştir. Trombolitik tedavi uygulanan hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; dört gün ve öncesi semptomlarla gelen hastalarda başarı oranı %87 iken, beş gün ve sonrası gelen hastalarda başarı oranının %31'e düştüğü saptanmıştır





Resim 7: yaklaşık 1,5 yıl sonrasında hastaya çekilen dopler usg de hastanın ana femoral ve yüzeyel femoral ven görüntüsü

UKT tedavisinin diğer perkütan mekanik trombektomilere göre bazı avantajlara sahiptir. Son çalışmalar mekanik perkütan trombektomi araçlarının etkinliğini, kullanışlılığını ve trombüsü ortadan kaldırmadaki etkinlikleri gösterilmiştir. Fakat venöz yapı hasarı, venöz kapak hasarı ve pulmoner emboli riski hala bu tekniklerde ciddi bir sorundur[53]. UKT tedavisi trombüsün geçirgenliğini arttırarak trombolitik ajanın trombüs içine penetrasyonunu artırır ve bu sayede trombüsün hızlı ve tam olarak çözülmesini sağlayarak perkütan mekanik trombotik cihazların mevcut komplikasyonlarından hastayı korur. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar diğer mekanik trombektomi yöntemleri ile karşılaştırıldığında UKT tedavisinin hızlı ve tam bir şekilde tromboliz sağladığını, kanama ve trombo-embolik komplikasyonlara daha az sebep olduğunu göstermektedir [54]. Ayrıca UKT tedavisi trombolitik dozunu ve infüzyon zamanını da azaltmaktadır.

15. SONUÇ

Sonuç olarak derin ven trombozunda ultrason ile hizlandirilmiş kateter eşliğinde trombolitik tedavi (UKT) uygulamalari özellikle akut derin ven trombozunda derin venöz kapakları koruyarak tromboliz sağlamakta, özelliklede Posttrombotik sendrom oluşumunu engellemekte, trombolitik miktarının az tutulması ile kanama komplikasyonlarının önüne geçmekte, ve kanser gibi kanama komplikasyonlarının yüksek olduğu hasta populasyonunda güvenlik alanı yüksek bir endovasküler yöntem olarak kullanılabilmektedir

KAYNAKLAR

1. Segal JB, Eng J, Janckes MW, Tamariz LJ, Bolger DT, Krishnan JA, et al. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No . 03 - E016,2003:1 - 169 .
2. Gerotziafas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. Curr Opin Pulm Med. 2004;10:356-365.
3. Devecioğlu Ö, Dündar S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). Tromboz El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği Yayınları 2004, Ankara.
4. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. MJA 2005;182:476-481.
5. Cooper WJ, Groce III J. Advances in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Consult Pharm 2001;16(suppl D):7-17.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism . Chest 2008;133:381S - 453S .
7. Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008;371:387-394.
8. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı

Raporu. http://www.toraks.org.tr/news.php?id=1288, 2009.

9. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.

10. Ongen G, Yılmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altıntas F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish arm of the ENDORSE study. Clin Appl Thromb/Hemost (basımda).

11. Kurtoğlu M. An observational study for VTE risk assessment among hospitalized patients in general surgery clinics across Turkey (basımda).

12. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007;197(5):457:e1-e21

13. Demir M, Kurtoglu M. Yeni antikoagülanlar. Fleboloji Dergisi 2009;11(3);73-76.

14. Modern İlaç Rehberi, 2010 . Medical Tribune Yayıncılık . Ankara .

15. Narin C, Reyhanoğlu H, Tülek B, Onoglu R, Ege E, Sarıgül A, et al. Comparison of different dose regimens of enoxaparin in deep vein thrombosis therapy in pregnancy. Adv Ther 2008;25(6):585-594.

16. Bayston T, Lane D. Antithrombin mutation database. Available from: http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/ divisions/is/haemo/coag/antithrombin/ Access date; June 5, 2007

17. Walker ID. Congenital thrombophilia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997;11:431-45

18. Damus PS, Wallace GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. Thromb Res 1975;6:27-38.

19. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood 1996;87:3531-44.

20. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-73.

21. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698-703.

22. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost 2001;86:809-16

23. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998;338:1042-50.

24. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. Blood 1997;90:1-11.

25. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. N Engl J Med 1987;317:991-6.

26. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al.

Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost 1995;73:87-93.

27. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. Lancet 1997;350:1590-3.

28. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, Golden E. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: treatment with protein C concentrate. Pediatrics 1993;91:418-22.

29. Allaart CF, Aronson DC, Ruys T, Rosendaal FR, van Bockel JH, Bertina RM, et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. Thromb Haemost 1990;64:206-10.

30. Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, van Kooten F, Koudstaal PJ. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J Neurol 1998;245:21-5.

31. Heeb MJ, Mosher D, Griffin JH. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with intravascular coagulation. Blood 1989;73:455-61.

32. D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Pattarini E, Grimaldi LM, Viganò D'Angelo S. Brief report: autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. N Engl J Med 1993;328:1753-7.

33. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. J Vasc Interv Radiol 2000;11:823-36.

34. Lamont JP, Pearl GJ, Patetsios P, Warner MT, Gable DR, Garrett W, et al.

Prospective evaluation of endoluminal venous stents in the treatment of the May-Thurner syndrome. Ann Vasc Surg 2002;16:61-4.

35. Chee YL, Culligan DJ, Watson HG. Inferior vena cava malformation as a risk factor for deep venous thrombosis in the young. Br J Haematol 2001;114:878-80.

36. Motwani J, Rose PE, Shatwell W. An unusual case of venous thromboembolism. Br J Haematol 2005;128:1.

37. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133;454-545.

38. Demir M. Dahili hastalıklar grubunda venöz tromboembolizm oluflumunun engellenmesi (tromboproflaksi). Prospect 2003;5(2):34-38.

39. Zhu T, Martinez I, Emmerich I. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Vasc Biol 2009;29:298-310.

40. Van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2004.

41. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2006, 25(2):101-161.

42. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133;454-545

43. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD002783.

44. Celalettin Karatepe1, Bayer Çınar2, Cem Lale1, Onur Göksel3 Derin Ven Trombozunda Ultrasonik Tomboliz Kateter Tedavisi Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, Hatay, Türkiye. 2Medikal Park Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye. 3İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.2014

45. Taşolar ve Ark. Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Akut pulmoner tromboembolitedavisinde perkutan girişimsel tekniklere güncel yaklaşım. BOZOK Tıp Dergisi 2013

46. Meisner MH, Strandness E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. Rutherford Vascular Surgery 5th edition Vol II.Chap 133; p1920

47. Op. Dr. Abdullah Kemal Tuygun. Derin ven trombozu klinik ve etyolojisinde yer alan edinsel faktörler. Kronik venöz yetersizlik sempozyum dizisi no 56. Nisan 2007. S:19-37

48. Kelly J, Rudd A et all. Venous thromboembolism after acut stroke. Circulation 2001; 32: 262-7

49. Rajput V, Rana HQ. Incidence of pregnancy associated deep venous thrombosis. Ann int Med. 2006;144(6): 454

50. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir:ASD Toraks Yayınları; 2002.

51. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988; 16(3): 1215.

52. Lin PH, Ochoa LN, Duffy P. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for symptomatic lower-extremity deep vein thrombosis: review of current interventional treatment strategies. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2010;22:152-63. Doomernik DE, Schrijver AM, Zeebregts CJ, de Vries JP, Reijnen MM. Advancements in catheter-directed ultrasoundaccelerated thrombolysis. J Endovasc Ther 2011;18:418-34

53. Sharafuddin MJ, Hicks ME, Jenson ML,Morris JE, Drasler WJ, Wilson GJ. Rheolyticthrombectomy with use of the AngioJet-F105 catheter: preclinical evaluationof safety. J Vasc Interv Radiol 1997;8:939–945.

54. Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, etal. Ultrasound-accelerated thrombolysisfor the treatment of deep vein thrombosis:initial clinical experience. J Vasc IntervRadiol 2008; 19:521–528.