

# Yoğun Bakım Hastalarında Derin Ven Trombozunun Tanı ve Tedavisi

**Dr. Birgül Büyükkıdan Yelken**

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

## ÖZET

*Derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli ve ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. Derin ven trombozunun tanısı için yıllardır değişik yöntemler kullanılmıştır. Günümüzde risk belirleyen skorlama sistemleri, algoritmalar, D-dimer testi, ultrasound incelemeleri birlikte kullanıldığında daha ileri tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaksızın güvenle kullanılmaktadır. Derin ven trombozunun temel tedavisi antikoagülasyondur; bunun yanında özel bazı durumlarda trombolizis veya inferior vena kava filtreleri de kullanılmaktadır. Antikoagülan tedavinin süresi altta yatan risk faktörüne bağlıdır.*

*Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu, antikoagülasyon, D-dimer*

## SUMMARY

*Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis in the critically ill patients. Deep-vein thrombosis is a common condition that can lead to complications such as pulmonary embolism and death. The approach to the diagnosis of DVT has evolved over the years. Currently an algorithm strategy combining pretest probability, D-dimer testing and ultrasound imaging allows for safe and convenient investigation of suspected lower-extremity thrombosis. Patients with low pretest probability and a negative D-dimer test result can have DVT excluded without the need for diagnostic imaging. The mainstay of treatment of DVT is anticoagulation therapy, whereas interventions such as thrombolysis and placement of inferior vena cava filters are reserved for special situations. The duration of anticoagulation therapy depends on whether the primary event was idiopathic or secondary to a transient risk factor.*

*Key words: Deep venous thrombosis, anticoagulation, D-dimer*

Derin ven trombozu, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde hastanede yatırılarak tedavi edilen 1000 kişiden birinde görülmektedir (1). Bu problem en fazla bacak venlerinde

görülmeyle birlikte, diğer derin venlerde de (serebral sinüs, kol, retina, mezenter venler) görülebilmektedir.

Derin ven trombozunun sekelleri, pıhtının tam rezolüsyonundan pulmoner emboliye bağlı ölüme kadar değişmektedir. Posttrombotik sendrom, ekstremitelerde ağrı, ödem, pigment artışı, ülserler, venöz gangren ve lipodermatoskleroz derin ven trombozunun yol açtığı diğer morbiditeler arasında yer almaktadır.

Alt ekstremitede ağrı ve ödem en sık görülen bulgudur ve Tablo I'de de görüldüğü gibi bu bulgular pek çok durumda görülebilmektedir (2). Ne yazık ki, derin ven trombozunun tanısında kullanılacak ideal bir bulgu veya tanı yöntemi yoktur.

## Tablo I: Alt ekstremitede ağrı ve ödeme yol açan nedenler

Venöz
Derin ven trombozu
Yüzeysel tromboflebit
Posttrombotik sendrom
Kronik venöz yetmezlik
Venöz obstrüksiyon
Diğer
Sellülit
Baker kisti
Gastrokinemius kasında kopma
Kırık
Hematom
Akut arteriyel iskemi
Lenfödem
Hipoproteinemi (siroz, nefrotik sendrom gibi)

## Patofizyoloji;

Derin ven trombozunun patofizyolojisi Virchow üçlüsü (kan akımında yavaşlama, damar duvarında yaralanma, hiperkoagülasyon durumları) ile açıklanmaktadır. Bu faktörlerden hangisinin daha önemli olduğu halen tartışmalıdır. Ancak kan akımının azaldığı bölgelerde koagülasyonun aktive olarak venöz trombüs oluşumuna yol açtığı iyi bilinmektedir. Bu açıklamalar neden antikoagülasyon ve venöz stazın azaltıldığı tedavi yöntemleri en başarılı profeksi rejimi olduğunu ortaya koymaktadır (3).



Sistemik hiperkoagülasyon durumları genetik geçişli veya kazanılmış olabilir. Genellikle bu trombofilik durumlar, başka bir risk faktörü olmaksızın klinik trombotik olayın nedeni değildir. Faktör V Leiden veya aktif protein C rezistansı, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, fibrinolizis anormallikleri, ciddi travma ve bazı malignensi durumlarında koagülasyonun arttığı bilinmektedir. Bunun yanında derin ven trombozu olan hastalarda venöz endotelin lokal hasarına ek olarak venöz kan akımında azalma da söz konusudur; böylece subendotelial prokoagülan doku faktörleri kan ile temas etmektedir (1-3).

Derin ven trombozu için risk faktörleri arasında ekstremitelerdeki hareketsizlik ve travma, yatak istirahati, ciddi genel travma, önceden var olan venöz yetmezlik, periferik arter hastalığı, yakın bir zamanda olan cerrahi, gebelik, pelvik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, malignensi, östrojen tedavisi, hareketi engelleyen nörolojik hastalıklar ve yaşlılık sayılabilir. Bunun yanında, son zamanlarda yoğun bakımlarda kullanımı artan santral venöz kateterler de üst ekstremitenin derin ven trombozu insidansını artırmaktadır. Özellikle kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sağ atriyumda, dilate kardiyomiyopati olanlarda ya da miyokard enfarktüsü sonrasında ventrikül anevrizması olanlarda ventriküller içinde de trombüs olabilir (2,3).

Alt ekstremitelerdeki derin ven trombozu genellikle baldırda soleal pleksus içinde veya ven kapakçıkları etrafındaki derin venlerde görülür. Daha az oranlarda ileofemoral sistemde görülür; bu bölgede kalça cerrahisi, kateter uygulaması gibi direk damar yaralanması sonucu derin ven trombozu oluşumu kolaylaşabilir. Baldır venlerinde oluşan trombüslerin büyük çoğunluğu, tedavi edilmeden de tamamen iyileşebilir.

Üst ekstremitelerin DVT daha az sıklıkla görülmektedir. Malignensi tedavilerinin, santral ven kateterleri ve pace tellerinin kullanımındaki artış üst ekstremitede DVT görülme sıklığını artırmaktadır.

## Klinik bulgular

Derin ven trombozuna ait özellikli bir klinik bulgu yoktur. Bacaklardaki derin ven sistemlerinin tıkanması, bacağın tamamında veya bir kısmında ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı gibi bulgulara yol açabilir. Ancak bu bulgular güvenilir ve duyarlı değildir; çünkü derin ven trombozu olan olguların % 50 sinde herhangi bir bulgu olmayabilir (1).

En sık görülen belirti tek taraflı ödemdir. Siyanozla birlikte masif ödem ve iskemi de nadiren görülebilmektedir. Olguların % 50'sinde ayak dorsifleksiyonda iken baldır ağrısı (Homans belirtisi) görülebilir. Olguların % 75'inde bir hassasiyet vardır ancak ağrı ve bu rahatsızlık hissi trombüsün büyüklüğü, yeri yaygınlığı ile korelasyon göstermez. Tromboz olan bölgenin üzerindeki cilt bölgesinde eritem ve ısı artışı olabilir (1,2).

Derin ven trombozu olan olguların ayırıcı tanısında sellülit ve diğer infeksiyonlar, dizde ödemle birlikte popliteal kist, septik veya inflamatuvar artrit, lenfatik tıkanma veya inflamasyon, derin venlere dışarıdan bası olması, travma ve hematoma olması sayılabilir.

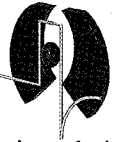
## Tanı yöntemleri

Derin ven trombozunu düşündüren semptomların olduğu hastaların sadece % 30'unda hastalık gerçekten saptanmıştır. Tıbbi kararların hızlı, doğru, güvenli verilmesi gereken Acil Servislerde, semptomsuz hastaların % 70'inde hastalık tanımlanabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, derin ven trombozunun klinik tanısı, risk faktörleri göz önüne alındığında ve alternatif tanı yöntemleri de birlikte kullanıldığında % 75 oranında doğru teşhis edilebilmektedir. Klinik değerlendirme tek başına güvenilir olmadığı için, derin ven trombozu tanısı için objektif testler kullanılmalıdır. Tedavi edilmeyen derin ven trombozunda pulmoner emboli riskinin yüksek olması yanında, yanlış derin ven trombozu tanısı gereksiz antikoagülan tedavi uygulanmasına ve yüksek kanama riskine yol açabilmektedir (4). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, basit diyagnostik testlerle beraber algoritmaların kullanılması, daha pahalı tanı yöntemlerinin kullanılmasını azaltarak doğru tanı konulabileceğini ileri sürmektedir (5).

Wells skoru, diyagnostik testler içinde en sık kullanılan testtir; risk faktörlerinin klinik değerlendirmesi ile fizik muayene bulgularını kullanarak derin ven trombozunun oluşma olasılığını düşük, orta veya yüksek olarak belirleyebilmektedir (Tablo II), (6). Bununla birlikte, son zamanlarda Wells skorunun DVT u ekarte etmekte yetersiz kaldığını ileri sürülmüştür ve bu test modifiye edilmiştir (6,7). DVT için en önemli risk faktörlerinden olan gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanımı Wells skorlama sisteminde yer almamaktadır. Alternatif tanı başlığı ise tam tanımlanmadığı için karışıklıklara yol açmaktadır.

Tablo II: DVT için Wells klinik skoru

Klinik bulgular	Skor
Aktif kanser	1
Paralizi, parezi ya da son zamanlarda alt ekstremitelerde hareketsizlik	1
Üç günden fazla yatağa bağımlı olmak ya da son 4 hafta için büyük bir cerrahi girişim	1
Derin ven sistemlerinin yayılımı boyunca lokalize hassasiyet	1
Bütün bacakta ödem	1
Semptomsuz olan baldırla karşılaştırıldığında 3 cm den fazla ödem	1
Gode bırakan ödem (septomu olan ayakta daha fazla)	1
Yüzeysel venlerde kolleteral (nonvariköz)	1
Alternatif tanı (DVT'dan daha fazla olasılıkla)	-2
Toplam skor	
Yüksek olasılık	> 3
Orta dereceli olasılık	1-2
Düşük olasılık	< 0



Subramaniam ve arkadaşları (4), tarafından geliştirilen Hamilton skorunun, modifiye Wells skoruna benzer oranlarda performans gösterdiği ve eş zamanlı ölçülen D-dimer negatifliği ile birlikte DVT tanısının ekarte edilebileceği ileri sürülmüştür (Tablo III).

**Tablo III: Modifiye Wells skoru ve Hamilton skoru**

Özellikler	Hamilton	Modifiye Wells
Alt ekstremitelerde alçı immobilizasyonu	2	1
Aktif malignensi (son 6 ay içinde)	2	1
Acil hekiminin diğer tanı olasılıkları olmaksızın		
DVT güçlü klinik şüphesi	2	1
Yatak istirahati (>3 gün) ya da cerrahi (son 4 hafta içinde)	1	1
Erkek cinsiyet	1	-
Baldır çevresi >3 cm diğer tarafa göre		
(Tibial tüberositi den 10 cm üstünde ölçüldüğünde)	1	1
Eritem	1	-
Derin ven sisteminin dağılımına uyan bölge üzerinde		
Lokalize hassasiyet	-	1
Tüm bacakta ödem	-	1
Semptomatik bacakta gode bırakan ödem	-	1
Yüzeyel venlerde kolleteral	-	1
Daha önceden DVT öyküsü	-	1
Alternatif tanı (en az DVT olasılığı kadar)	-	1

Segal ve arkadaşları (3), derin ven trombozu ile ilgili 22 sistemik derlemeyi ve 36 primer çalışmayı inceledikleri derlemelerinde, Wells skorunun DVT ve pulmoner emboli için güçlü bir destekleyici olduğunu, D-dimer negatif ve skorlarda DVT olasılığı düşük ise sonuçların doğru olma olasılığının yüksek olduğunu bildirilmiştir.

### D-dimer testi

D-dimer, trombin ile oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından parçalanması sırasında oluşur. D-dimer ve fragman E, fibrinolizis tamamlandığında oluşan son ürünlerdir. Bu nedenle D-dimer oluşumu kanda pıhtılaşmanın başladığını haber verir (7). D-dimer fragmanına karşı oluşan monoklonal antikörlerin saptanması ile D-dimer ölçümleri yapılmaktadır ki bu üç yöntemle (enzim-bağlayan immunoabsorban ölçümü (ELISA), lateks aglütinasyon ölçümü ve tam kan aglütinasyon yöntemi olabilmektedir. ELISA, duyarlılığı yüksek bir yöntemdir ve kantitatif değerler verebilmektedir. Ancak derin ven trombozuna spesifik değildir; enfeksiyon, inflamasyon, vaskülit, gebelik, travma, kanma ve cerrahi yapılması gibi pek çok durumda da fibrini düşük düzeylerde saptamaktadır. Lateks aglütinasyon ölçümü, ucuz ve hızlı bir yöntemdir ancak % 80 bir duyarlılığa sahiptir ve derin ven trombozu tanısında kullanımı uygun bulunmamıştır. Tam kan aglütinasyon yöntemi, D-dimer için spesifik monoklonal antikörlerin, eritrositlerdeki monoklonal antikörlere bağlanması ile kantitatif eritrosit aglütinasyon ölçümü yapılması esasına dayanır. Bu ölçümün derin ven trombozu olan hastalardaki duyarlılığı % 100 olarak belirtilmiştir (8).

D-dimer, klinik değerlendirmeler ve skorlama sistemleri ile birlikte kullanıldığında, DVT şüphesi olan hastalarda hızlı ve güvenli bir test olabilmektedir. D-dimer değerinin negatif kalması, derin ven trombozu olasılığının düşük olduğu anlamına gelmekte ve böylece ekarte etmekte kullanılabilir. D-dimer ölçümleri standardize edilmemiştir. Bu nedenle laboratuvar arasında farklı sayısal değerler görülmesi söz konusudur. Klinisyenlerin kendi hastane laboratuvarının belirlediği eşiği esas alması gerekmektedir (2,7,8).

### DVT tanısında algoritma

Literatürde DVT şüphesi olan hastalarda tanı koymak için kullanılan ve farklı tanı yöntemlerini esas alan algoritmalar tanımlanmıştır. Bu algoritmalarda genellikle Wells klinik skoru, D-dimer, diz üstü veya tüm bacak ultrasonografisi, venografi, gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır.

Günümüzde en yaygın kabul gören algoritma, Derin ven trombozuna uyan semptomların varlığında, önce öykü ve fizik muayene yapılarak skorlama sistemlerinin (Tablo I ve II) kullanılmasıdır. Bu skorlama sistemleri DVT olasılığını doğrularsa, D-dimer testi yapılmalıdır. D-dimer ölçümünün negatif olması, düşük-orta riskli (Wells skoru <2 gibi) hastalarda DVT tanısını ekarte ettirebilmektedir. Orta-yüksek riskli hastalarda, D-dimer negatif olsa da, hastanın takibi ve değerlendirmelerin tekrarını gerektirmektedir. D-dimer pozitif ve orta-yüksek riskli olan hastalarda, ultrasonografi gibi daha ileri tanı yöntemlerinin kullanılarak tanının doğrulanması gereklidir (3). Güler ve arkadaşlarının (9) çalışmasında negatif D-dimer testinin, düşük olasılıklı DVT olgularında incelemeyi DVT yönünden durdurmak için geçerli bir veri olduğu; ancak orta ve yüksek olasılıklı DVT olgularında ise D-dimer sonucuna bakmadan DVT şüpheli alt ekstremitede renkli doppler USG gibi ileri bir tanı metodunda ısrar edilmesi önerilmiştir.

### Pletismografi

Pletismografi, venler içindeki kan ya da doku içindeki sıvı miktarına bağlı olarak ekstremitenin kalınlığının değişimini kaydeden bir yöntemdir. Bu ölçüm değişik şekillerde yapılabilmektedir.

Dijital fotopletismografi; eritrositlerdeki hemoglobinin ışığı absorpsiyonuna bağlıdır. Dijital Pletismografi bir mikropressör yardımıyla ölçülür ve kolay bir tekniktir. Dijital prob ölçüm yapılacak olan bacakta medial malleusun 10 cm üzerinde cilde yerleştirilir. Ayak 10 sn dorsifleksiyonda, 45 sn istirahatta tutulur. Venöz doluş süresi, ışığın yansımaları prensibine göre hesaplanır. Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, venöz doluş süresinin 20 sn üzerinde olduğu hastalarda DVT tanısının ekarte edilebileceği, duyarlılığının % 100, özgüllüğünün % 47 olduğu bildirilmiştir (10).



İmpedans Pletismografi; ekstremitenin çeşitli seviyelerinde kan akımının indirek ölçülmesine olanak sağlar ve amplitüd de dalgalanmalar lokal doku perfüzyonunu gösterir. Normal segmental volüm palsı sert yükseliş, sivri sistolik pik, bazal çizgiye doğru aşağı eğim ve bu eğimin hemen ortasında dikrotik dalga şeklindedir. Bu dikrotik dalganın varlığı oklüsiv hastalığı ekarte ettirir. Obstrüksiyonun distalinde yükseliş daha yumuşak, pik gecikmiş ve yuvarlaklaşmış, aşağı eğim bazal çizgiden uzaklaşır tarzda ve dikrotik dalga kaybolmuştur. Obstrüksiyon arttıkça yükseliş ve düşüş zamanları eşitlenir ve amplitüd azalır. Obstrüktif hastalığın lokalizasyon ve şiddeti hakkında bilgi verir.

## Venografi

Derin ven trombozunun tanısında altın standart kontrast venografidir. Bununla birlikte invaziv bir girişimdir ve her zaman yapılamayabilir. İşlem süresinin uzun olması, nefrotoksik potansiyelinin olması ve hastanın radyasyona maruz kalması gibi dezavantajları vardır.

Venografide, ven trombozunun primer işareti pıhtının gerçek olarak gösterilmesidir. Bu sabit bir dolma defekti şeklinde görülebileceği gibi, bazen de kesik bir sütun şeklinde görülebilir. Trombüs bir veya iki tarafta kontrast maddenin görülmesi ile sınırlı olabilir. Tren rayı şeklinde veya yılan kıvrımları şeklinde de görülebilir. Bazen de tüpteki bir kurt görünümünde olabilir. Bunun nispeten akut bir trombozun işareti olduğuna inanılmaktadır. Pıhtı muhtemelen 2-3 haftadan eski değildir. Kollateral akım görüntüsü, tanıyı kuvvetlendirir. Kollateralin yokluğunda dolma defekti varsa tanı şüpheli karşılanmalıdır (11).

## Ultrasonografi

Ultrasonografinin DVT tanısındaki en iyi non-invaziv tanı yöntemi olduğu düşünülür. Venöz trombozun ultrasonografik değerlendirmesi ven açıklığının belirlenmesi esasına dayanır. Venöz açıklık, bir venin basınç altında tam olarak kollaps olabilme yeteneğidir ve ultrasonografi ile lümenin tam olarak kaybolduğu direk olarak gözlenebilir. Trombüs varlığında, lümen gözden kaybolmaz veya ven duvarı gözlenemez. Buna ek olarak, kan akımı özellikleri Dopler sinyalleri kullanılarak değerlendirilebilir. Kan akımı normal venlerde spontan ve faziktir ve ultrasound transdüseri ile distale manuel bir basınç uygulandığında kan akımı artırılabilir. Fazik paternin olmaması halinde akım devamlıdır ve venöz akım tıkanığında görülür.

Yapılan çalışmalarda, alt ekstremitelerde semptomatik trombozun tanısında ultrasonografinin duyarlılığının % 89-96, özgüllüğünün % 94-99 olduğunu göstermektedir (12-15). Asemptomatik hastalarda proksimal venlerdeki trombüsün saptanmasında duyarlılığının daha düşük olduğu bildirilmektedir (15).

Venografi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, kontrast madde gerektirmediği için renal fonksiyon bozukluğu

olanlarda avantajlı olduğunu bildirmektedir (13). Ayrıca ultrasonografinin yatak başı yapılabilmesi de yoğun bakım hastalarında tanıyı kolaylaştırmaktadır.

## Magnetik rezonans görüntüleme

Derin ven trombozu şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde magnetik rezonans görüntüleme kullanımı giderek artmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin kontrendike olduğu veya teknik olarak uygunsuz olduğu hastalarda iliyak ven ya da inferior vena kava trombozunun tanısı için uygun bir tekniktir (16). Gebeliğin 2. ve 3 trimesterinde olanlarda ultrasonografiden daha uygundur çünkü gebe uterus, dopler ile izlenen vendeki akımın özelliklerini değiştirebilmektedir. Baldır venlerindeki şüpheli trombozda, noninvaziv yöntemlere göre en duyarlı olan magnetik rezonans görüntülemidir. Pahalı olması, diğer her yerde bulunmaması kullanımını kısıtlamaktadır (2,3,17).

## Bilgisayarlı tomografi ve venografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve venografi teknolojilerinin kullanıma girmesiyle BT anjiyografi çalışmaları yapılmıştır. Özellikle pulmoner emboli şüphesinde veya ödemli bir bacadaki DVT yanında diğer yumuşak doku hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır (2,16,18,19). Alt ekstremitelerin BT venografisi, iliyak bölgeden başlayarak popliteal fossaya kadar inceleme olanağı sağlar. Stein ve ark tarafından yürütülen Prospective Investigation of Pulmoner Embolism Diagnosis II (PIOPED II) çalışmasında, venöz tromboembolik hastalıklarda toraks BT anjiyografisinin, BT venografi ile birlikte yapıldığında, tanı duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (16). Alt ekstremitelerin DVT tanısı için BT venografi ile dopler ultrasonografinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki tekniğin tanı duyarlılığının benzer olduğu bildirilmiştir (17). Bilgisayarlı tomografi venografinin en temel kullanım alanı ileofemoral DVT tanısıdır. İnguinal ligamentin distalindeki venöz sistemde oluşan DVT tanısının ultrasonografi ile konması zordur. Ultrasonografi ile iliak venler çoğu zaman görülemez ve farklı tanı yöntemlerinin kullanılması gerekir. Bu nedenle inguinal ligamente uzanan venöz tıkanmaların yerinin saptanmasında BT venografi değerlidir. Ultrasonografi incelemelerinde süperfisiyel femoral vene uzanan bir trombüs görüldüğünde ileofemoral DVT tanısı konmalıdır. Bilgisayarlı tomografi venogram ile trombüsün proksimali değerlendirilmelidir (3).

## Nükleer tıp görüntüleme çalışmaları

Nükleer tıp çalışmaları I<sup>125</sup> ile işaretlenmiş fibrinojen kullanılarak yapılır. Ancak işlem uzun bir zaman aldığı için, acil değerlendirilmesi gereken hastalarda önerilmemektedir.

## DERİN VEN TROMBOZUNUN TEDAVİSİ

Derin ven trombozunda tedavinin ilk amacı, trombüsün yayılmasını ve emboli oluşumunu güvenli bir şekilde



engellemektir ve bu amaçla kullanılan temel tedavi yöntemi antikoagülasyondur. Uzun vadede tedavi amacı, posttrombotik sendromun, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun ve tekrarlayıcı venöz tromboembolizmin engellenmesidir (20).

## Heparin

Non-fraksiyone heparin antitrombine bağlanarak antikoagülan etki gösteren sülfatlı glukozaminoglikandır. Molekül ağırlığı 3000-30.000 dalton arasında değişen heterojen polisakkarid fragmanları içerir. Düşük molekül ağırlıklı fragmanlar, Faktör X aktivitesini inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Heparine ait hemorajik komplikasyonların daha büyük molekül ağırlıklı fragmanlarla oluştuğu düşünülmektedir.

Derin ven trombozu tedavisinde intravenöz heparin verildiğinde, amaç aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) en az kontrolün 1,5 katı olmasıdır. Heparinin yarılanma ömrü 60-90 dk'dır. Başlangıçta 80 U/kg bolus verildikten sonra, 18 U/kg sabit hızla infüzyon yapılması ve her 6 st de bir aPTT kontrolü yapılarak, doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (21-24). Heparin rezistansı olan hastalarda aPTT yerine anti-faktör Xa monitorizasyonu kullanılmaktadır (23).

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıma girene kadar yoğun bakımda Non-fraksiyone heparin standart tedavi olarak yer almıştır. Heparin trombüsün büyümesini engellemektedir. Bunun yanında trombozun rekürrensini ve pulmoner emboli insidansını da önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Aktif kanaması olan ve yakın bir zamanda intrakraniyal kanama geçirenler heparin uygulaması için kontrendike olan hastalardır. Yoğun bakımda aktif protein-C alan hastalarda heparin kullanımı kanama riskini artırabilmektedir. Heparine bağlı trombositopeni de nadir değildir. Bu durumda, heparin tarafından indüklenen platelet agregasyonu venöz veya arteriyel trombozu tetikleyebilir. Trombositopeni olan bütün hastalarda heparin kullanımı risklidir. Bu grup hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin, varfarin veya sıgır yerine domuzdan elde edilen heparin preparatları alternatif olabilir.

Gebelikte varfarin kullanımı kontrendikedir ancak non-fraksiyone heparin güvenle kullanılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin de gebelerde kullanılabilir ve daha az kanama komplikasyonu görülür (21-25).

## Düşük molekül ağırlıklı heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparin, non-fraksiyone heparinin enzimatik ve kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilir ve düşük molekül ağırlıklı fragmanlar içermektedir. Aktivitesi faktör X'un inaktivasyonu ile ölçülmekte ve monitorizasyonu için aPTT kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinin uzun yarılanma ömrü ve yüksek biyoyararlanımı

olması, günde bir veya iki kez subkutan verilmesine olanak sağlamaktadır. Klerensi renal yolla olduğu için, renal yetmezliği olan hastalarda birikimi söz konusu olabilmektedir. Kreatinin klerensi 30 ml/dk altında olan hastalarda antikoagülan tedaviye non-fraksiyone heparin ile başlanması, eğer düşük molekül ağırlıklı heparin mutlaka kullanılacak ise anti-faktör Xa düzeylerinin monitorize edilmesi önerilmektedir (25-29). Enoksaparin, deltaparin, tinzaparin, logaparin, sandoparin ve nadroparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparin preparatları bulunmaktadır.

Derin ven trombozunda tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile başlamanın etkinliği ve güvenliği bir çok çalışmada gösterilmiştir (20,25-27).

## Varfarin

Derin ven trombozunun tedavisinde varfarin kullanımında bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, tedaviye parenteral bir antikoagülan ile başlanmasını gerektirmektedir. Diyetle K vitamini alımı, enzimlerdeki genetik farklılık, birlikte kullanılan diğer ilaçlar gibi bir çok nedenle varfarinin tedavi edici dozu hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Terapötik dozların altında kullanılan varfarin ile tromboz riskini artarken, yüksek dozda kullanıldığında kanama riski yükselir; bu nedenle varfarinin terapötik antikoagülan yanıtının monitorize edilerek değerlendirilmesi gerekmektedir (30).

## Antikoagülan tedavinin süresi

Antikoagülan tedavi derin ven trombozunun tekrarlama olasılığını azaltmaktadır. Bununla birlikte, antikoagülan tedavinin kanama ile ilgili komplikasyonların riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, antikoagülan ilaçlar, tedavinin daha uzun süre verilmesinin yarar sağlamayacağı zaman kesilmelidir. Antikoagülan tedavinin süresi, derin ven trombozunun tekrarlama riski bireysel olarak değerlendirilerek belirlenmelidir. Hastayla ilgili bulgular, derin ven trombozunun yeri, beraberinde var olan durumlar, antikoagülan tedavi kesildikten sonra tekrarlama riskini belirleyen faktörlerdir. Bunun yanında, antikoagülan tedavi kesildikten sonra D-dimer düzeyi ve rezidüel tromboz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (31).

## Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavinin klasik tedavi yöntemlerine göre semptomların hızla düzelmesi, pulmoner embolinin engellenmesi, normal venöz dolaşımın tekrar sağlanması, venöz kapak fonksiyonlarının korunması, postflebitik sendromun önlenmesi gibi avantajları vardır. Bu tedavi, pıhtının ilerlemesini, tekrar tromboz oluşumunu ve takiben emboli gelişmesini engelleyemez. Trombolitik tedaviyi takiben heparin veya oral antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Derin ven trombozu olan hastaların birçoğunda trombolitik



tedavi kontrendike olabilir. Bunun yanında, trombüs yapışksa ya da organize olmaya başlamışsa trombolitik tedavi yararlı değildir. Bacaklardaki venöz trombüs genellikle büyüktür ve tam venöz tıkanmaya neden olurlar. Trombolitik ajanlar, pıhtının yüzeyini etkilerler; Trombüs içine penetre olup tamamen parçalayamayabilirler. Trombolitik tedavi sırasında hemorajik komplikasyonlar yüksek oranda görülebilmektedir. American College of Chest Physicians tarafından yayımlanan rehberde, trombolitik tedavi sadece ayakta iskemi ile birlikte masif iliofemoral ven trombozu olan hastalarda önerilmektedir (32).

### Vena kava inferior filtreleri

Derin ven trombozunun pulmoner emboliye yol açmaması için vena kava inferiora bir bariyer konması fikri ilk defa 1868 yılında, Trousseau tarafından ileri sürülmüştür (33). Antikoagülan tedavinin uygulamaya girmediği yıllarda, DVT ve pulmoner emboli tedavisi laparotomi yapılarak vena kavanın ligasyonunu içermekte idi. Mortalitesi oldukça yüksekti. Homans tarafından 1943 yılında vena kava inferior içine kalıcı filtre yerleştirilmiştir (34). Transvenöz olarak yerleştirilen bu filtreler, vena kava açıklığını sağlamakta, emboliyi tutmakta ve stazı engellemektedir.

Filtrelerin yerleştirilmesi için kabul edilen endikasyonlar, antikoagülan tedavinin kesin kontrendike olması veya tedavi sırasında ciddi kanama komplikasyonu görülmesi, uygun antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan venöz tromboz veya pulmoner emboli gelişmesi ve antikoagülan tedavinin yetersiz olmasıdır.

### Cerrahi tedavi

Antikoagülan tedavinin, etkisiz, güvensiz veya kontrendike olduğu durumlarda derin ven trombozu cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Bu amaçla yapılan cerrahi uygulama pıhtının çıkartılması işlemidir ki böylece damar açıklığı ve kapak fonksiyonu düzeltilmektedir. Tek başına trombektominin endikasyonu yoktur çünkü tekrar tromboz olma olasılığı çok yüksektir. Beraberinde heparin tedavisi gereklidir. Masif iliofemoral ven trombozu olan ve trombolizisin kesinlikle kontrendike olduğu hastalarda trombektomi önerilmektedir.

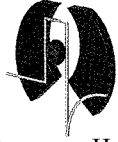
### Kompresyon çorapları

Derin ven trombozunu takiben hastaların çoğunda, posttrombotik sendrom görülmektedir. Aynı tarafta tekrarlayan derin ven trombozlarının olması veya hastanın yaşlı olması bu riski arttırmaktadır. Diz altına kadar uzanan elastik çorapların giyilmesi, baldır kaslarına kanın pompalanmasına yardım ederken, venöz hipertansiyonu ve venöz valvüler reflüyü azaltmaktadır. Bu ödemi azaltarak mikrosirkülasyonu arttırmakta ve venöz iskemiye önlemektedir.

Sonuç olarak, derin ven trombozu, venöz sistemin herhangi bir yerinde görülebilecek ve pulmoner emboli gibi tablolarla ölüme yol açabilecek sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle derin ven trombozunun önlenmesi, erken dönemde tanınıp tedavi edilebilmesi ve geç dönemde tanındığında da mortalite ve morbiditenin önlenmesi amacıyla farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Venöz tromboembolizm tanısı koymada klinik bulgular ve saptanabilen semptomlar çoğu zaman yetersiz kalmakta, dolayısıyla tanı koyabilmek için objektif testlere gereksinim duyulabilmektedir. Derin ven trombozu tanısı konulduktan sonra tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır. Ciddi komplikasyonlarının ve özellikle pulmoner tromboembolinin önlenmesi açısından derin ven trombozunun erken tanı ve etkin tedavisi önemlidir.

### KAYNAKLAR

- 1-Carter CJ (1996). Epidemiology of venous thromboembolism. In: Hull RD, Pineo GF, (eds) Disorders of thrombosis. Philadelphia: Saunders pp 159-74.
- 2-Tovey C, Wyatt S.(2003) Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis. BMJ 326:1180-4.
- 3-Segal JB, Eng. J, Tamariz JL, Bass EB.(2007) Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism 5:63-73.
- 4-Subramaniam RM, Synder B, Heath R, Tawse F, Sleigh J (2006) Diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in emergency department patients: Performance of Hamilton and Modified Wells Scores. Ann Emerg Med 48:678-685.
- 5-Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S (2006) How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis? Q J Med 99:377-88.
- 6-Oudega R, Hoes AW, Moons KG(2005) The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. Ann Intern Med 143:101.
- 7-Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. (2003) Evaluation of D-dimer in diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 349:1227-35.
- 8-Bockenstedt P.(2003) D-dimer in venous thromboembolism. N Engl J Med 349:13:1203.
- 9-Gürer O, Yapıcı F, Tuğun A, Aydın E, Çelikkol B, Özler A (2003) Derin ven trombozu tanısında D-dimer testinin diyagnostik değeri. Damar Cer Der; 12 (2): 1-4
- 10-Tan YK, Silva AF (1999) Digital photoplethysmography in diagnosis of suspected lower limb DVT Eur J Vasc Endovasc Surg 18;71
- 11-Kraaijenhagen RA, Lensing AW, Wallis JW van Beek EJ (1998) Diagnostic management of venous thromboembolism. Clin Haematol 11:541.
- 12-White RH, McGahan JP, Daschbach MM (1989) Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound. Ann Intern Med 111:297.
- 13-Blaivas M (2007) Ultrasound in the detection of venous thromboembolism Crit Care Med 35(5) S224.
- 14-Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL Raskob GE (2002) Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis. Arch Intern Med 162:401
- 15-Kassai B, Boissel JP, Cucherat M et al (2004) A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep vein



- thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 91:655.
- 16-Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al (2006) Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354:2317.
- 17-Fraser DGW, Moody AR, Morgan PS, Martel et al (2002) Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: A prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaginig. *Ann Intern Med* 136:89.
- 18- (2008) Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 63(3):299-304.
- 19-Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, Yama N, Takeda M, Hareyama M (2001) Spiral BT venography of the lower extremities by injection via an arm vein in patients with leg swelling *Br J Radiol* 74:1013.
- 20-Barritt DW, Jordan SC (1960) Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*;1:1309-12.
- 21-Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. (1993) The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119:874- 81.
- 22-Chiu HM, Hirsh J, Yung WL, et al. (1977) Relationship between the anticoagulant and antithrombotic effects of heparin in experimental venous thrombosis. *Blood* 49:171- 84.
- 23-Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al (1994) A randomized trial comparing activated thromboplastin-time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154:49- 56.
- 24-Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. (1991) A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 151:333- 7.
- 25-Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E (2005) Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest*. Oct 128(4):2203-10.
- 26-Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. (2005) A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 165(7):733-8.
- 27-Garcia DA, Spyropoulos AC. (2008) Update in the treatment of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 29(1):40-6
- 28-Tran H, McRae S, Ginsberg J (2006) Anticoagulant treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism *Clin Geriatr Med* 22:113.
- 29- Hirsh J, Raschke R (2004) Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl):188S- 203S.
- 30- (2008) New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):380-6
- 31-Agnelli G, Becattini C. (2008) Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. 25:37-44.
- 32-Geerts WG, Pineo GF, Heit JA, BergqvistD, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG (2004) Prevention of Venous Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest*. 126:338S-400S.
- 33-Trousseau A: Phlegmatia Alba Dolens. (1868) *Clinique medicale de'l Hotel-Dieu de Paris*. Paris: JB Balliere, 3:652-695.
- 34- Homans J (1934) Thrombosis of deep veins of lower leg, causing. pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med*. 211:. 993-6.