

DERİN VEN TROMBOZUNDA STANDART HEPARİN TEDAVİSİ SONUÇLARIMIZ

**M.İsmail BADAĞ¹, Tünay KURTOĞLU¹, Erdem A. ÖZKISACIK¹, Mehmet BOĞA¹,
Uğur GÜRCÜN¹, Nail SİREK¹, Kutsi KÖSEOĞLU², Berent DİŞÇİGİL¹,**

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde derin venöz tromboz tanısıyla sürekli unfraksiyone (standart) heparin kullanılarak tedavi edilen olgulara ait sonuçların retrospektif olarak incelenmesi.

Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2002-Nisan 2005 tarihleri arasında derin venöz tromboz tanısıyla tedavi ve takipleri yapılan 44 olgu çalışmaya dahil edildi. Tedavi protokolünde tüm hastalara en az 1 hafta süreyle olmak üzere mutlak yatak istirahati uygulandı. Sürekli intravenöz heparin infüzyonu başlanarak doz a PTT değerlerine göre titre edildi. Oral antikoagülan tedavi başlanarak INR değeri 2'nin üzerine çıkıncaya kadar intravenöz heparin tedavisine devam edildi. Olguların tümünde klinik bulguların yanı sıra tanısız olarak renkli doppler USG tetkiki kullanıldı.

Bulgular: Yaş ortalamaları 43,2 olan olguların, 27'si erkek (% 61,3) ve 17'si kadın (%38,7) idi. Olguların % 4,5'inde pulmoner emboli saptandı. Pulmoner emboli gelişen olgularda mortalite gözlenmedi. Heparin tedavisine olguların % 45'inde 5-6. gün, % 36'sında 7-10. gün devam edildi. 24 hastada yatışının 0-3. gününde, 20 hastada da 4-7. gününde oral antikoagülan tedaviye başlandı. Tedavi süresince hiçbir olguda majör kanama komplikasyonu ya da mortalite gözlenmedi. 3 aylık takipte hiçbir olguda rekürren tromboembolizm ile karşılaşmadı.

Sonuç: Derin venöz trombozda devamlı unfraksiyone heparin tedavisinin güvenle uygulanabilecek bir yöntem olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Derin venöz tromboz (DVT), standart (unfraksiyone) heparin tedavisi

Outcomes Of Standart Heparin Treatment In Deep Vein Thrombosis**SUMMARY**

Aim: In this retrospective study we aimed to investigate the outcomes of continuous unfractionated (standart) heparin treatment for deep vein thrombosis.

Methods: 44 patients who were hospitalized between January 2002 and April 2005 with the diagnosis of deep vein thrombosis are included in this study. Strict bed rest was applied in treatment protocol to all cases. Continious intravenous heparin infusion was started and the dosage was titrated regarding a PTT values. Patients were put on oral anticoagulant therapy and intravenous heparin was continued until the INR value is greater than 2. Besides clinical findings colour Doppler USG was used diagnostically.

Results: The mean age of the patients was 43.2 and 27 were male (% 61.3) and 17 were female (%38.7). Pulmonary embolism was detected in 4.5 % of cases. There was no mortality in patients who had pulmonary embolism. Heparin treatment was continued for 5-6 days in 45 % of cases and for 7-10 days in 36 % of cases. In 24 of cases oral anticoagulant therapy was started on 0 - 3rd day of hospitalization while in 20 of them therapy was started on 4 - 7th day of hospitalization. No mortality or major bleeding complication ocoured during the course of therapy. Neither of the cases faced reccurent thromboembolism in 3 months follow up.

Conclusion: Unfractionated heparin treatment can be suggested as a reliable method for the treatment of deep vein thrombosis.

Key words: Deep vein thrombosis (DVT), Standart (unfractionated) heparin treatment.

Derin venöz tromboz (DVT), bazen klinik bulgu vermeyen baldır venlerinde trombozdan venöz gangrene ve dolayısıyla ekstemitenin kaybına kadar ilerleyebilen bir tablo oluşturur. Post-trombotik venöz yetmezliğe ve ölümcül seyreden pulmoner emboliye yol açtığından tedavisi önemlidir.¹ DVT yaşam kalitesini etkilediği gibi tedavisinde ciddi sağlık harcamalarına neden olur. Derin venöz trombozun tedavisinde farklı yöntemler mevcuttur. Biz kliniğimizde standart heparin ile tedavi ettiğimiz 44 hastanın tedaviye cevabını ve sonuçlarını irdeledik.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde Ocak 2002- Nisan 2005 tarihleri arasında derin venöz tromboz tanısıyla tedavi ve

takipleri yapılan 44 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olguların 27'si erkek (% 61,3) ve 17'si kadın (% 38,7) cinsiyette ve yaş ortalamaları 43,2 (kadınlarda 32,38 , erkelerde 54,07) idi (Tablo 1).

Tablo 1

CİNSİYET	SAYI/ORAN	YAŞ ORTALAMASI
KADIN	17 (% 38,7)	32,38
ERKEK	27 (% 61,3)	54,07

5 olguda yakın zamanda geçirilmiş cerrahi (tanı aldığı tarihten itibaren en çok 3 ay önce geçirilmiş ürolojik, jinekolojik ya da ortopedik cerrahi), 3'ünde

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD., AYDIN

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD., AYDIN

malignensi, 4'ünde oral kontraseptif kullanımı, 2'sinde travma öyküsü bulunmaktaydı. Olguların 10'nunda hipertansiyon, 3'ünde diyabet, 2'sinde son 1 hafta içinde uzun süreli (>3 saat immobilizasyon) yolculuk, 1'inde gebelik ya da postpartum durum, 11'inde obesite ve 6'sında sigara kullanımı öyküsü vardı (Tablo 2).

Tablo 2

RİSK FAKTÖRLERİ	SAYI/ORAN
Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi	5 (%11,36)
Malignite	3 (%6,81)
Oral kontraseptif kullanımı	4 (%9,09)
Travma	2 (%4,54)
Hipertansiyon	10 (%22,72)
Diabet	3 (%6,81)
Uzun süreli yolculuk	2 (%4,54)
Gebelik veya postpartum durum	1 (%2,72)
Obesite	11 (%25)
Sigara kullanımı	6 (%13,63)

Olguların tümünde klinik bulguların yanı sıra tanısız olarak renkli Doppler USG tetkiki kullanıldı. Olguların 43'ünde (%97) mevcut venöz tromboz alt ekstremitede lokalize idi ve bunların 16'sında (%37,2) sağ alt ekstremitte, 26'sında (%60,5) sol alt ekstremitte ve 1 tanesinde (%2,3) her iki alt ekstremitte tutulum bulunmaktaydı. Tek bir alt ekstremitte tromboz saptanan olgularda yapılan ultrasonografik incelemede etkilenen segmentin %20,93'ünde iliak ven, %56,13'ünde femoral ven ve %4,65'inde popliteal ven ve distali olduğu görülmekteydi. 7 olguda (%16,27) USG tetkiki sonucunu normal olarak bildirilmesine karşın klinik olarak derin ven trombozu teşhisi koyularak tedavi başlandı. Üst ekstremitte derin ven trombozu gözlenen 1 olguda (%2,27) etkilenen segmentin aksiler ven olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3

ETKİLENEN BÖLGE	ORAN
İliak ven	%20,93
Femoral ven	%56,13
Poplitea ve distali	%4,65
Aksiller ven	%2,27

Başvuru anında %72,72 oranında ekstremitte ödem ve eritem, %75 oranında ağrı, %52,27 oranında ekstremitte sıcaklık hissi gözlemlendi. Alt ekstremitte DVT'lerinin başlangıç fizik bakışında lokal hassasiyet %84,09, yüzeysel venöz dilatasyon ve/veya variköz venler %11,36 ve Homans testi pozitifliği %68,18 oranında saptandı (Tablo 4). Bunun yanında alt ekstremitte tek ekstremitenin etkilendiği DVT olgularında normal ekstremitteye göre ortalama 3,5cm. çap artışı saptandı (Tablo 5). Aksiller ven trombozu bulunan olguda normal ekstremitteye göre ön kolda 5 cm. çap artışı bulunmaktaydı.

Tablo 4

FİZİK BULGU	SAYI/ORAN
Ödem	31 (%70,45)
Eritem	10 (%22,72)
Ağrı	33 (%75)
Sıcaklık Hissi	23 (%52,27)
Lokal Hassasiyet	37 (%84,09)
Yüzeysel venöz dilatasyon / varis	5 (%11,36)
Homans testi pozitifliği	30 (%68,18)

Tablo 5

Alt Ekstremitte Bölgesi	Çap farkı
Proximalde	3,25 cm.
Distalde	3,58 cm.

Olguların %2,27'sinde hemoptizi, %11,3'ünde solunum sıkıntısı bulunmaktaydı. %9,09 oranında öksürük, %13,63 oranında torasik bölgede ağrı, %20,45 oranında ateş ve %4,54 oranında senkop yakınmaları mevcuttu. Pulmoner emboli düşünülen 2 hastada (%4.5) sintigrafi tetkiki uygulandı ve sonuç yüksek olasılıklı pulmoner emboli olarak rapor edildi. Bu hastalarda mortalite gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6

Komplikasyon	Oran
Ateş	%20,45
Torasik bölgede ağrı	%13,63
Solunum sıkıntısı	%11,3
Öksürük	%9,09
Pulmoner emboli	%6,81
Senkop	%4,54
Hemoptizi	%2,27

Tedavi protokolünde tüm hastalara en az 1 hafta süreyle olmak üzere mutlak yatak istirahati uygulandı. 26 olguya (%59,09) hospitalizasyon anında intravenöz ya da subkütan bolus heparin (5000IU) verildi. Subakut DVT'lerde ve kanama komplikasyonları açısından risk taşıyan hastalarda (erken postpartum dönem veya gebelik, malignite, son 3 ay içinde geçirilmiş majör cerrahi, kanama diyatezi öyküsü vb.) bolus heparin dozu tercih edilmedi. Her hastada bazal hemoglobin, hematokrit, trombosit sayımı ve koagülasyon parametreleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) çalışıldı. Kliniğe kabul sonrası olgulara sürekli intravenöz heparin infüzyonu (1000 IU/saat) başlanarak doz günlük aPTT değerlerine göre titre edildi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı seviyesinin bazal değerinin iki katı düzeyde tutulması hedeflendi. Heparin tedavisine en az 5 gün süre ile devam edilmesi planlandı ve %45,45 oranında olguda tedavinin başlangıcından sonraki 5-6. günde, %36,36 oranında olguda 7-10. günde tedaviye son verildi. %15,90 olguda ise İNR değerinin erken yükselmesi

nedeniyle 3-4. gün heparin infüzyonu kesildi (Tablo 7).

Tablo 7

Heparin kullanma süresi	Oran
3-4 gün	%15,90
5-6 gün	%45,45
7-10 gün	%36,36

24 hastada yatışının 0-3. gününde, 20 hastada da 4-7. gününde oral antikoagülan (Warfarin) tedavisine başlandı ve INR değeri 2'nin üzerine çıkıncaya kadar intravenöz heparin tedavisine devam edildi. Tedavi süresince hiçbir olguda majör kanama komplikasyonu ya da mortalite gözlenmedi.

Tüm hastalarda oral antikoagülan tedaviye INR kontrolleri eşliğinde en az 3 ay süreyle devam edildi. Olguların %15.9'unda 3. ayda, %43.3'ünde, 3-6 ay arasında %9'unda 6. aydan sonraki bir zamanda oral antikoagülan tedavi sonlandırılmıştır. Rekürren tromboz açısından riskli kabul edilen %31.8 oranındaki olguda tedavinin sürekli olarak devam etmesi planlanmıştır.

TARTIŞMA

1856 yılında Rudolph Virchow derin ven trombozunda hiperkoaguabilite, staz ve endotel hasarı şeklinde öne sürdüğü ve halen geçerli olan patofizyolojik triadı tanımlamıştır. Bu faktörler DVT ve buna bağlı komplikasyonların oluşması riskini artırmaktadır. Literatürde derin ven trombozu insidansı % 0.016, pulmoner emboli insidansı ise % 0.006 olarak bildirilmiştir.² Pulmoner embolilerin yarısından fazlası bir saat içinde ölüme neden olduğu için tanı konamaz ve tedavi etme imkanı kalmamaktadır. Masif pulmoner emboli geçiren hastaların %50'sinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 30 dakika, %70'nin ilk 60 dakika, %85'inin ise ilk 6 saat içinde kaybedildiği bildirilmektedir.³ Hastanede yapılan tüm otopsilerin %10'unda ölüm nedeni pulmoner emboli olarak tespit edilmiştir ve otopsilerin %83'ünde derin ven trombozu bulunduğu gözlenmiştir.⁴

Derin ven trombozunda en önemli nokta erken ve doğru tanıyı takiben vakit kaybetmeden tedaviye geçmektir. Tedavide temel hedefler pulmoner emboli tehlikesini en aza indirmek, venöz pıhtılaşmayı azaltmak ve oluşmuş pıhtının rezolüsyonunu sağlamaktır. Bunların yanında ekstremitte ödeminin artmasına bağlı kompartman sendromu sonucu ortaya çıkabilen phlegmasia cerulea dolens, venöz gangren ve ekstremitte kaybı engellenmelidir. Mümkün olduğunca venöz akımın devamlılığı sağlanarak venöz kapakçıkların fonksiyonları korunmalı ve geç dönemde posttromboflebitik sendrom gelişmesi riski azaltılmalıdır. Venöz tromboembolizm tedavisinin ilk basamağı olan antikoagülasyona olabildiğince çabuk

başlanmalıdır.

Derin venöz tromboz tedavisinde 1930'lu yıllardan itibaren standart (unfraksiyone) heparin kullanılmıştır. Derin venöz trombozun geleneksel medikal tedavisi heparin uygulaması ve oral antikoagülan tedavi ile yatak istirahatinden oluşmaktadır.⁵ Derin venöz tromboz tespit edildiğinde ilk tedavi sıklıkla 5000 IU heparin bolus verilerek yapılır ve sonrasında 1000 IU/saat hızında intravenöz infüzyon ile devam edilir. Bu tedavide parsiyel tromboplastin zamanı değerinin 45-55 saniye civarında tutulması hedeflenir.⁶ Bolus dozunu takiben 4-6 saat aralıklarla parsiyel tromboplastin zamanına bakılarak dozun ayarlanması gerekmektedir.⁴ Standart heparin tedavisi protamin ile kolaylıkla antagonize edilebilme avantajını taşımaktadır. Geleneksel tedavide hastanın hospitalizasyonu ile birlikte laboratuvar monitorizasyonu ve tedavinin uygulanması için tıbbi personele ihtiyaç duyulmaktadır.

Deneysel çalışmalar, venlerde trombüs oluşumundan sonraki ilk 18 saat içinde trombüsün ven duvarına yapışmaya başladığını ve bunun 7. güne kadar devam edebildiğini göstermektedir. Günümüzde halen bir çok merkezde pulmoner emboli riskinin azaltılması için DVT geçiren hastaların tedavisinde yatak istirahati ve venöz stazın giderilmesi amacıyla ekstremitte elevasyonu uygulanmaktadır.⁷

Tedavinin etkili olması ve nükslerin önlenmesi için antikoagülasyonun en az 3 ay süreyle devam etmesi gerekmektedir. Oral antikoagülanların istenilen aktiviteyi sağlaması için yaklaşık bir haftalık süreyle ihtiyaç duyulduğundan, tanı koyulduğu anda heparin tedavisi ile birlikte oral antikoagülan da başlanmalıdır. İNR (International Normalized Ratio) değeri 2'nin üzerinde olduğunda heparin tedavisi kesilerek yalnızca oral antikoagülan ile tedaviye devam edilir. Genellikle 3 aylık bir tedavi yeterli olmakla birlikte hiperkoaguabilite sendromlarında tedavi 6 ay sürdürülmelidir. Trombofilik ya da koaguabiliteye yatkınlık yaratan gen mutasyonlarının bulunduğu olgularda tedavinin ömür boyu sürmesi tercih edilmelidir.⁴

Bir çok randomize çalışmada ve meta analizde akut DVT bulunan hospitalize edilmiş hastalarda günde iki kez uygulanan subkütan UFH tedavisinin en az standart sürekli heparin tedavisi kadar etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir.⁸ Özyazıcıoğlu ve arkadaşları tarafından 349 DVT olgusu ile yapılan çalışmada 90 günlük takip sonunda rekürren venöz tromboembolizm oranı fraksiyone heparin (6x5000IU) uygulanan grupta % 9 , DMAH verilen olgularda ise % 4 bulunmuştur.⁹ Düşük molekül ağırlıklı heparinler ile klasik heparin tedavisini karşılaştıran çalışmalarda kümülatif olarak rekürren venöz tromboembolizm riskinin standart heparin kullanılan olgularda % 4.6, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılan olgularda ise % 4.4 olduğu saptanmıştır. Aynı değerlendirme majör kanama riski

için yapıldığında ise standart heparin grubunda % 2.3 ve DMAH grubunda % 2.2 oranları karşımıza çıkmaktadır.⁴ Bizim çalışmamızda pulmoner emboli % 4.5 oranında görülmüş ve bu olguların hiçbirinde masif emboli ve mortalite gözlenmemiştir. Bunun yanında hospitalizasyon sırasında ve 3 aylık takipte hiçbir olguda majör kanama veya rekürren tromboembolizm gözlenmemiştir.

Günümüzde, heparinin parçalanması ile elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) sağladıkları çeşitli avantajlar nedeniyle klinikte yaygın olarak kullanım kazanmıştır. DMAH'lerin anti-trombotik aktiviteleri daha çok faktör Xa ile sınırlıdır ve trombin üzerine etkileri son derece kısıtlıdır. Bu nedenle de DMAH'ler heparine göre kanama komplikasyonları açısından çok daha güvenli bir şekilde kullanılabilir. Heparinden farklı olarak endotele ya da plazma proteinlerine bağlanmadıklarından biyoyararlanımları heparine göre daha iyidir. DMAH'lerin subkütan uygulanmasıyla istenilen terapötik etkinliğe ulaşılabilir ve bu esnada kanama testlerinin laboratuvar takibi de gerekmez. Literatürde bir çok çalışmada heparin ile kıyaslandıklarında DMAH'lerin DVT tedavisinde en az heparin kadar etkili ve hatta kanama komplikasyonları ile mortalite ve morbidite açısından da üstün oldukları görülmektedir.⁹⁻¹² Son yıllarda DVT'nin tedavisinde tanı konulduğu anda pulmoner emboli yoksa, hastada yandaş hastalık ve kanama açısından risk bulunmuyorsa evde DMAH ile tedavi uygulanması yönünde bir eğilim ortaya çıkmıştır. DMAH'ler standart heparine göre daha yüksek maliyeti olan ilaçlardır. Ancak uygulama için hospitalizasyona gerek olmaması nedeniyle uygun şartlarda tedavi maliyetini düşürücü yönde etkileri ortaya çıkmaktadır. Buna karşın hospitalizasyondan kaçınılarak risk faktörlerinin yeterince araştırılmaması ve etyolojinin aydınlatılmaması tedavinin başarısı ve komplikasyonlar yönünden olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir.⁴

Kliniğimizde DVT tanısı almış olguların rutin olarak hospitalizasyonu ve unfraksiyone heparin ile tedavi edilmesi tercih edilmiştir. Bu tedavide elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile benzerdir ve DVT tedavisinde unfraksiyone heparin kullanımının etkin bir yöntem olarak uygulanabilirliğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. Lancet 2005;365:1163-74.
2. Dallen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:259-270.
3. Mattox KL, Feldtman RW, Beal AC. Pulmonary embolism. Ann Surg 1982;195:726-31.
4. Kurtoglu M. Venöz Tromboembolizm: Tanı-Tedavi. Fleboloji Dergisi 2002;1:21-32.
5. Gürer O, Enç Y, Ketenci B. Düşük moleküler ağırlıklı

heparin alan derin ven trombozlu olgularda fiziksel tedavi seçimi: kompresyonlu çorap ile yürüme veya yatak istirahati? Fleboloji Dergisi. 2001;3:7-10.

6. Kurtoglu M. Tromboemboli, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli'de (PE) profilaksi, tanı ve tedavi. Fleboloji Dergisi. 2000;2:7-13.
7. Yaycıoğlu A, Arıbal D, Tatlıcıoğlu E. Cerrahi Damar Hastalıkları. Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1978; 364-82.
8. Kearon C., Harrison L., Crowther M. Optimal dosing of subcutaneous unfractionated heparin for the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Res 2000;97:395-403.
9. Özyazıcıoğlu A., Dağ Ö., Yekeler İ. Derin venöz trombozlarda tedavi uygulamalarımız. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 2000;8:715-8.
10. Leizorovich A, Simmonau G, Decousus H et al.: Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: Meta-analysis. BMJ 1994;390:299-304.
11. Lensing AWA, Prins MH, Davidton BL et al.: Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. Arch Intern Med 1995;155:601-607.
12. Siragusa S, Cosme B, Piovella F et al.: Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta analysis. Am J Med 1996;100:296-277.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd.Doç.Dr. M. İsmail BADAĞ
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
09100 AYDIN

Tel : 0256-2124078
Faks : 0256-2120146

E-Posta : mibadak@adu.edu.tr

Geliş Tarihi : 04.05.2005
Kabul Tarihi : 30.05.2005