

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA VENÖZ
TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**
(Klinik Çalışma)

Uzmanlık Tezi

Dr. Kürşat Rahmi SERİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet KURTOĞLU

İSTANBUL – 2008

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA VENÖZ
TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**
(Klinik Çalışma)

Uzmanlık Tezi

Dr. Kürşat Rahmi SERİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet KURTOĞLU

İSTANBUL – 2008

ÖNSÖZ

Başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali Akyüz olmak üzere;

Değerli bilgi birikimi ve araştırmacı kimliği ile çalışmama zaman ayıran, yöntem ve içerik konusundaki titiz yaklaşımı ile çalışmalarına yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Mehmet Kurtoğlu'na;

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen ve her konuda bana destek olan tüm Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine;

Eğitimim boyunca ilginç deneyimleri paylaştığım ve çalışmaktan onur duyduğum tüm mesai arkadaşlarıma;

Yaşamımda ve eğitim hayatımda bana destek olan değerli eşim Derya'ya

TEŞEKKÜR EDERİM....

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	63

ÖZET

Venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu ve pulmoner emboliden oluşan iki klinikopatolojik antite olarak tariflenebilir. Toplumda ortalama yaşamın uzaması ve yaşlı popülasyonda artış, pek çok hastalıkta sağkalımın artması, kanser vakalarında artış ve radikal cerrahi tekniklerin gelişmesi, yoğun bakım hastalarında sağkalımın daha iyi olması gibi pek çok edinsel neden venöz tromboembolizm sıklığının giderek artacağını düşündürse de uygulanan başarılı profilaksi yöntemleri sayesinde korkulan olmamıştır. VTE'nin ve ayrıca komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin maliyeti düşünüldüğünde profilaksi ile bunları önlemenin daha ekonomik olduğu sonucuna varmak güç olmamıştır. Toplumda DVT ve PE gerçek sıklığı bilinmemekle beraber kabaca DVT için her 1000 kişide 1, PE için her 10000 kişide 5 olarak söylenmektedir. Hastanede yatarak tedavi görmekte olan hastalarda mevcut patolojiye göre DVT riski %10 ile %60 arasında değişmektedir. Genel olarak hastane ölümlerinin %10'u pulmoner emboli sebebi ile olmaktadır. PE geçiren hastaların %70'inde DVT, DVT'si bulunan hastaların, pek çoğunda sessiz olmak üzere, %50'sinde PE gösterilmiştir. Eğer tromboemboli profilaksisi uygulanmazsa hastanede yatan dahili hastalarda %15, cerrahi hastalarında %30-50 venöz tromboz görülür. DVT gelişen hastalarda pulmoner emboli riski %30-50 düzeylerindedir. Pulmoner emboli önlenabilir hastane ölümlerinin en sık nedenidir ve hastanede hasta güvenliğini sağlayan bir numaralı strateji PE profilaksisidir. Tanımlanmış ve iyi bilinen belli başlı risk faktörleri, yaş, immobilizasyon, hormon içeren ilaçlar, hiperhomosisteinemi, geçirilmiş VTE ve aile anamnezi, antifosfolipid sendrom, obezite, sigara kullanımı, etnik köken ve kanser tanısı almış olmaktır. VTE halen tüm dünyada tam tanımlanamamış, profilaksi ve tedavi açısından halen konsensus oluşturulamamış ama üzerinde yoğun çalışmaların ve tartışmaların sürdüğü konu olmaya devam etmektedir. Patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmış olması, geniş serili toplum ve hastane çalışmalarının sonuçlanması ile tıp dünyası artık bu konuya gereken önemi göstermeye başlamış, ekonomik boyutu ile ilişkili çalışmalar sonrası sağlık politikasındaki yeri daha iyi tanımlanmıştır. Bütün bunlardan sonra ortak varılan kararların başında profilaksi ile VTE'nin önlenmesinin tedaviden, gerek sağlık gerekse ekonomik açıdan, tercih edilmesi gereken yol olduğudur. Biz de çalışmamızda acil cerrahi ve travmatoloji ünitesi yoğun bakımı servisinde medikal ve cerrahi olarak VTE için yüksek risk faktörüne sahip hasta gurubunda VTE profilaksisi uygulamalarımızın etkinliğini ve mortaliteyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS IN THE SURGICAL INTENSIVE UNIT PATIENTS

SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE), can be identified as two clinicopathological entities, composed by deep venous thrombosis (DVT) and pulmoner emboly (PE). Because of the increase of elder population, survival from many diseases, cancer cases and improvement in surgery techniques, and growing up length of mean life-time, and better survival results of intensive care unit patients, makes us to think that frequency of venous thromboembolism will rise. But, due to applying successful prophylaxis procedures, what we afraid of didn't come true. It's not so difficult to come to conclusion that prophlaxis is much more economical than diagnosis and treatment of VTE and its complications. However we don't know the real frequency of DVT and PE, approximately DVT is seen 1/1000 also PE is seen 5/10000. Due to primary pathology of patients who are at hospital; the risk of DVT changes between 10%-60%. PE is the 10% cause of deaths at hospitals. Seventy percent of PE patients have also DVT; also almost all DVT patients have undefined but %50 have clinically PE is been denoted. If prophylaxis is not been applied venous thromboembolism can be observed at 30%- 50% of surgical patients and 15% of non-surgical patients. Patients who have DVT, the risk of conjegately have PE is between 30%- 50%. PE is the most common reason of avoidable hospital deahts. Prophylaxis is the major way to avoid hospital deahts. The defined and well-known risk factors are age, immobilisation, hyperhomocysteinemia, hormon drugs, undergone VTE and family history , antiphospholipid syndrome, obesity, smoking, ethnic and malignancy. VTE isn't been defined completely and there isn't any consensus for prophylaxis and treatment. Studies and debates are being continue all over the world. Being understood beter now, and coming to an end about extended laid community and hospital studies, medical society now gives the importance that it deserves, to this affair. So after the studies about its dimansion in economy, its place and importance is now more clear in the medical policy. After all, the common desicion is that prophylaxis and preventing from VTE is the way that have to be preferred baccuse of the benefits about economy and also about health. And we aimed to analyse how we can approve effectiveness and applicating VTE prophylaxy and the effects on the patients mortality that have many surgical and medical high risc factors, in the intensive care unit of emergency surgery and traumathology service.

GİRİŞ

İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerden sağlanan sağlıklı istatistik verilerine baktığımızda, %70 doğru profilaksi yöntemi uygulama oranı ile VTE profilaksisi konusunda pek çok gelişmiş ülkeden dahi daha iyi istatistiklere sahip olmalarına rağmen 2006 yılında İngiltere’de yaklaşık 32000, ABD’de 600000 VTE vakası olduğu ve ABD’de 200000’den fazla vakanın pulmoner emboliden kaybedildiği bildirilmiştir.

Ülke olarak sağlıklı istatistik verilerimiz olmamakla birlikte, Dr. Alper ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi’nde yaptıkları klinik içi araştırmada doğru profilaksi uygulama oranının %70’lerde olduğunu, bizim serimizde profilaksi ile dahi yaklaşık % 1 sıklıkta saptadığımız bu durumu ülke genelinde sağlık bakanlığına ait yaklaşık 188000 yatak için düşündüğümüzde ve hasta sirkülasyonu göz önüne alındığında ülkemiz için kabaca bir hesap yaparsak yaklaşık 150000 VTE vakası ve tahmin edilenden daha çok ölüm beklenir.

Tedavi edilmiş olan VTE vakalarının belirli bir kısmında da ilerleyen dönemde gelişecek posttrombotik sendrom gibi maliyeti yüksek sorunlar göz önüne alındığında olayın bir toplum sorunu olduğu anlaşılmaktadır.

Pulmoner emboli önlenabilir hastane ölümlerinin en sık nedenidir ve Birleşik Krallık sağlık politikalarında hastanede hasta güvenliğini sağlayan bir numaralı strateji PE profilaksisi olarak kabul edilmektedir. (2)

Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılı verilerine baktığımızda, dünyanın en çok korktuğu ve neredeyse sınırsız ödenek ayrılan AIDS’ten, 2005 yılında tüm dünyada 2.8 milyon kişinin öldüğü, 4 milyon yeni vaka geliştiği ve maliyetinin 8,3 milyar Amerikan Doları olduğu düşünülmekte. Oysaki VTE için bu rakamlardan çok daha fazlası öngörülmekte ve en akılcı yaklaşımın profilaksi olduğu gerçeği tüm tıp dünyası tarafından kabul edilmektedir.

GENEL BİLGİLER

Venöz tromboembolizm (VTE) derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'nin birliktelik teşkil ettiği klinikopatolojik bir antitedir. (1) 2006 yılında İngiltere'de yaklaşık 32000, ABD'de 600000 VTE vakası olduğu ve ABD'de 200000'den fazla vakanın pulmoner emboliden kaybedildiği bildirilmiştir. Bu vakaların pek çoğunun hastanede takip edilen hasta gurubunda saptanması ise konunun önemini dahada artırmaktadır. Tedavi edilmiş olan 400000 VTE vakasının belirli bir kısmında da ilerleyen dönemde gelişecek posttrombotik sendrom gibi maliyeti yüksek sorunlar göz önüne alındığında olayın bir toplum sorunu olduğu anlaşılmaktadır. Sağlıklı istatistik verilerimiz olmamakla birlikte, Dr. Alper ve ark. yaptıkları çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi'nde doğru profilaksi uygulama oranının %70 olduğunu, bizim serimizde profilaksi ile dahi yaklaşık % 1 sıklıkta saptadığımız bu sorunu ülke genelinde sağlık bakanlığına ait yaklaşık 188000 yatak için düşündüğümüzde yaklaşık 150000 VTE vakası ve tahmin edilenden daha çok ölüm beklenir. Sadece hastanede takip edilmekte olan hastalarda beklenen bu kadar yüksek rakamın üzerine toplum kökenli vakalarda eklenince "iceberg"ın boyutu ortaya çıkmaktadır. VTE, halen dünyada sebep olduğu morbidite ve mortalite sebebi ile en çok korkulan ve araştırılan kardiyovasküler hastalıklar ile gerek sağlık gerekse ekonomik boyutu ile karşılaştırılır hale gelmiştir. (2) Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılı verilerine baktığımızda, dünyanın en çok korktuğu ve neredeyse sınırsız ödenek ayrılan AIDS için 2005 yılında tüm dünyada 2,8 milyon kişinin öldüğü, 4 milyon yeni vaka geliştiği ve maliyetinin 8,3 milyar Amerikan Doları olduğu düşünülmekte. Oysaki VTE için bu rakamlardan çok daha fazlası düşünülmekte. Venöz tromboembolizm gerek sebep olduğu mortalite ve morbidite, gerekse sağlığa ayrılan maddi kaynakları tüketmesi sebebi ile önemli bir toplumsal sağlık sorunudur. Pulmoner emboli önlenebilir hastane ölümlerinin en sık nedenidir ve hastanede hasta güvenliğini sağlayan bir numaralı strateji PE proflaksisidir. (2)

Toplumda ortalama yaşamın uzaması ve yaşlı popülasyonda artış, pek çok hastalıkta sağkalımın artması, kanser vakalarında artış ve radikal cerrahi tekniklerin gelişmesi, yoğun bakım hastalarında hayatta kalışın daha iyi olması gibi pek çok edinsel neden venöz tromboembolizm sıklığının giderek artacağını düşündürse de uygulanan başarılı proflaksi yöntemleri sayesinde korkulan olmamıştır. Hastanede yatan pek çok hastada VTE risk faktörü bulunmaktadır ve DVT hastanede yatan hasta gruplarında daha sık görülmektedir. (13,15) Hastanede gelişen VTE çoğu

zaman sessiz seyretmektedir. (2) Hastaların profilaksi uygulanmaksızın sık aralıklı muayene veya noninvaziv yöntemlerle taraması, semptomatik ve ölümcül VTE görülmesi, kronik post trombotik sendromun ve tekrarlayan VTE ataklarının, PE tanı ve tedavisinin maliyeti düşünüldüğünde profilaksi ile bunları önlemenin daha ekonomik olduğu sonucuna varmak zor olmamaktadır. İngiltere’de yapılan 1965-1990 dönemini kapsayan nekropsi serisinde ölümcül PE oranının son 25 yılda %6,1’den %2,1’e gerilediği gösterilmiştir. (1) Son 30 yılda yapılan çalışmalar primer tromboemboli profilaksisi ile DVT, PE ve PE’ ye bağlı ölüm oranlarında ve sağlık giderlerinde azalma olduğunu ortaya koymuştur. (1,2) Hastanede yatarak tedavi gören 51645 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada hastanede akut PE sıklığı %1 olarak bulunmuş ve bu hastalardan ölenlerin ancak % 37’sinin ölüm sebebi PE olarak saptanmıştır. (2) Genel olarak hastane ölümlerinin %10’u pulmoner emboli sebebi ile olmaktadır. (5) PE geçiren hastaların %70’inde DVT, DVT’si bulunan hastaların, pek çoğunda sessiz olmak üzere, %50’sinde PE gösterilmiştir. (2) Eğer tromboemboli profilaksisi uygulanmazsa hastanede yatan dahili hastalarda %15, cerrahi hastalarında %30-50 venöz tromboz görülür. Aslında VTE gelişimi için gerekli zeminin oluşmasını kolaylaştırıcı bir neden olan cerrahi travmanın, endotel hasarının klinisyen tarafından yaratıldığı, hastanın gerek ameliyat esnasında gerekse ameliyat sonrası dönemde cerrahi travma sebebi ile immobil olduğu, doğal olarak cerrahi travma alanında hemostazın sağlanabilmesi için fizyolojik sistemlerin hiperkoagülasyona eğiliminin olması sebebi ile deneysel bir model dahi olduğu görülebilir. Bu sebeple olsa gerek VTE cerrahi kliniklerin ilgisini dahili kliniklerden çok daha önce çekmiştir. Gastrointestinal sistem ve majör ortopedik ameliyatlar sonrası daha sık saptanması özellikle ortopedistlerin ve genel cerrahların konuya olan ilgisini artırmıştır.

Tablo 1: Profilaksi uygulanmayan cerrahi gruplarında DVT risk oranları (49)

HASTA GURUBU	DVT SIKLIĞI, %
Genel cerrahi hastaları	15-40
GİS cerrahisi	50-60
Diz-kalça ameliyatı	40-60
Nöroşirurji hastaları	15-40
Majör ürolojik cerrahi	15-40
Majör jinekolojik cerrahi	15-40

DVT gelişen hastalarda pulmoner emboli riski %30-50 düzeylerindedir ve bunlardan %10'u (PE gelişenlerin 1/3'ü) tedavi başlanamadan ilk 1 saat içerisinde, tedavi başlanan gurubunda %10'u ilk bir ay içerisinde kaybedilir. (3) Ciddi kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda mortalite %30'a kadar çıkmaktadır. DVT gelişen hastaların büyük kısmında persistan venöz tıkanıklık veya kapak anormallikleri gibi rezidüal venöz sorunlar görülmektedir. Hastaların %50'sinde post-trombotik sendrom gelişmektedir. Doğru profilaksi yöntemi ile VTE gelişimi %60 oranında önlenabilmektedir. (9,12,16,49)

Günümüzde halen DVT ve PE tanısı, profilaksisi ve tedavisi için uluslararası ortak karar bulunmamaktadır.

Tablo 2 : Profilaksi yapılmayan cerrahi hasta gruplarında VTE risk seviyesi
(Geerts et al. (49) dan modifiye edilmiş şekil)

Risk Derecesi	DVT % Risk Baldır Uyluk	PE % Risk Klinik Ölümcül	Korunma Şekli
Düşük risk Ek risk faktörü yok, yaş<40 + minör cerrahi	2 0,4	0,2 <0,01	Erken mobilizasyon
Orta risk Ek risk faktörü + minör cerrahi veya 40-60 yaş arası ek risk faktörü olmadan cerrahi	10-20 2-4	1-2 0,1-0,4	DDSH (q12h), DMAH (<3400 U/g), EÇ, İPC
Yüksek risk >60 yaş cerrahi veya 40-60 yaş ek risk faktörü olan hastada cerrahi	20-40 4-8	2-4 0,4-1,0	DDSH (q8h), DMAH (>3400 U/g), EÇ, İPC
Çok yüksek risk Birden çok ek risk faktörü olan hastada cerrahi Majör travma, Diz veya kalça cerrahisi	40-80 10-20	4-10 0,2-5	DMAH (>3400 U/g), Oral VKA (İNR 2-3) İPC/EÇ + DDSH /DMAH

A) VTE İnsidansı:

Toplumda DVT ve PE gerçek sıklığı bilinmemekle beraber kabaca DVT için her 1000 kişide 1, PE için her 10000 kişide 5 olarak söylenmektedir. (4) Hastanede yatarak tedavi görmekte olan hastalarda mevcut patolojiye göre DVT riski %10 ile %60 arasında değişmektedir. (Tablo 1) Hastanede yatarak tedavi gören 51645 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada hastanede akut PE sıklığı %1 olarak bulunmuş ve bu hastalardan ölenlerin ancak % 37'sinin ölüm sebebi PE olarak kaydedildiği saptanmıştır. (2) Bu hastalardan %30'unda tromboz proksimal venlerde ve genellikle semptomatik olmaktadır. (5) Baldır bölgesinde bulunan venlerde gelişen tromboz

tedavi edilmediği takdirde %20-30 proksimal venlere doğru ilerlemektedir. (54) Hastanedeki hastalarda genellikle birden fazla risk faktörü bulunur ve bunlar kümülativ etkimektedir. (Tablo 2) Asya ırkında venöz tromboembolizm beyaz ve siyah ırka oranla anlamlı oranda düşük saptanmıştır. (11,14,17) Sağlıklı toplumlarda cinsiyetler arası fark bulunmamakla birlikte östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda venöz tromboembolizm riski yüksektir. (19,33) Artan yaş ile venöz tromboembolizm sıklığı ve klinik tablonun ağırlığı artmaktadır. (11,14) Kış aylarında ölümcül PE artış göstermektedir. Kanseri tanısı almış VTE'li hastalarda VTE tekrarlama riski 3 kat artmıştır. Marik ve ark. yaptığı bir çalışmada hastanede tedavi görmekte olan cerrahi ve medikal yoğun bakım hastalarında VTE insidansını profilaksi yapılmayanlarda %25, aralıklı kompresyon çorabı ile profilaksi yapılanlarda %19, düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi yapılanlarda %7 olarak saptamışlardır.(6) Oysaki hasta grupları arasındada VTE insidansı değişkenlik göstermektedir. Örneğin Geerts ve ark. travma hastalarında venografi ile VTE insidansını %58 olarak saptamıştır. (8) VTE profilaksisi uygulanmaksızın cerrahi tedavi uygulamanın malpraktis olarak kabul edildiği günümüzde profilaksi yapılmayan ve yapılan randomize iki grup oluşturularak çalışma yapılamayacağı aşikardır. Bugünkü bilgilerimize ulaşma yolunda Geerts ve ark. yaptığı bu çalışmada değişik hasta popülasyonunda VTE risk yüzdeleri bildirilmiştir. (49) Literatürde VTE insidansı diz ve kalça cerrahisi sonrası %50, spinal kord hasarı sonrası %50, nörocerrahi sonrası %35, jinekolojik cerrahi sonrası %16 düzeylerinde bildirilmektedir. (9,49)

Yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip VTE insidansını azaltmak için hastadaki risk faktörlerini belirlemek ve doğru profilaksi yöntemini uygulamak temel amaç olmalıdır.

B) VTE Risk Faktörleri:

Yaş: Artan yaş bilinen bir risk faktörüdür. Anderson ve ark. VTE riskinin geçen her dekada 1.9 kat arttığını bildirmişlerdir.(10,13) 75 yaş sonrası DVT sıklığı 60-74 yaşdakinin iki katı kadar artmaktadır. (11) LITE çalışmasındada 85 yaş sonrası DVT sıklığının 45-55 yaşa göre 15 kat arttığı bildirilmektedir. (10)

Cinsiyet: LITE çalışmasında (10) ve yapılan 2 büyük kohort çalışmada erkeklerde

semptomatik VTE' nin daha sık görüldüğü saptansa da bu konuda değişik görüşler ve rakamlar bildirilmektedir. (11,12,13,14) Nordstrom ve ark. kadın-erkek arasında istatistiksel fark bulmamıştır. (15)

Kan Grubu: O gurubu dışı kan gurubuna sahip hastalarda VTE riski artmış bulunmuş ancak plazma düzeyleri ile beraber değerlendirildiğinde bunu faktör VIII düzey yüksekliğine bağlamışlardır. (11)

Coğrafya Ve Etnik Grup: LITE çalışması ve diğerlerinde siyah ırkta VTE riski artmış saptanırken, Asyalılarda risk azalmış saptanmıştır. (10,17,18)

Cerrahi Girişim: Cerrahi travma ile endotel hasarının klinisyen tarafından yaratıldığı, hastanın gerek ameliyat esnasında gerekse ameliyat sonrası cerrahi travma sebebi ile immobil olduğu, doğal olarak cerrahi travma alanında hemostazın sağlanabilmesi için fizyolojik sistemlerin hiperkoagülasyona eğiliminin olacağı düşünülürse cerrahi hasta grubunun her üç sebebide barındırdığı ve aslında VTE için deneysel bir model dahi olduğu görülebilir. Son 45-90 gün içerisinde geçirilmiş majör cerrahi girişim VTE riskini 4-22 kat artırmaktadır. Nörocerrahi, pelvik, abdominal, toraks, kalp cerrahisi ve majör ortopedik cerrahi bilinen majör cerrahi risk gurubudur. Sadece cerrahi tedavi sonrası erken dönemde değil aylar sonrasında dahi VTE riski artmış saptanmıştır.(11) Cerrahi girişim şeklide VTE riskini insizyon boyutundan, mevcut ek hastalıkların varlığında dahil olmak üzere değişen oranlarda etkilemektedir. (49)

Tablo 3: Profilaksi uygulanmayan hasta gruplarında DVT risk oranları (49)

HASTA GRUBU	DVT SIKLIĞI, %
Genel cerrahi hastaları	15-40
Majör jinekolojik cerrahi	15-40
Majör ürolojik cerrahi	15-40
Nöroşirurji hastaları	15-40
Diz-kalça ameliyatı	40-60
Majör travma	40-80
Spinal kord hasarı	60-80

Travma: Travma hastalarında VTE riski 13 kata kadar artmaktadır. Özellikle pelvik, spinal kord ve kafa travması sonrası risk artmaktadır.(11,88,89)

Obezite: Goldhaber ve ark. yaptıkları çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) 29 kg/cm²' den büyük olanlarda, Hansson ve ark. ise bel ölçüsü 100 cm'den büyük olanlarda semptomatik VTE riskini artmış bulmuşlardır. (19,20)

Sigara: Sigara kullanımının aterosklerotik damar hastalıkları ile ilişkisi ispatlanmıştır. Goldhaber ve ark. yaptıkları çalışmada günde 15 adet ve üzeri sigara içenlerde PE riskini 2 kat artmış bulmuşlardır. (19)

İmmobilizasyon: Samama ve ark. hastanede yatış esnasında veya başka bir sebep ile immobil olan kişilerde VTE riski 6 kata kadar arttığını saptamalarına rağmen Tsai ve ark. 2002'de yaptıkları LITE çalışmasında azalmış fizik aktivite ile VTE riski arasında bağlantı saptamamışlardır.(11,31)

Kalp Yetmezliği: Samama ve ark. yaptıkları Sirius çalışmasında kalp yetmezliği bulunanlarda VTE riskinin 3 kat arttığını saptamışlardır. (32)

Miyokard Enfarktüsü: HERS çalışmasında miyokard enfarktüsü sonrası ilk 90 gün VTE riskinin en çok arttığı dönem olarak saptanmıştır ancak gerçek riskin ne kadar arttığı tam olarak bilinmemektedir. (33)

Karaciğer Hastalığı: Ciddi karaciğer hastalığı bulunan hastalarda gerek koagülasyon faktörlerinin üretiminin azalması, gerekse trombositopeni sebebi ile DVT riski azalmıştır.

Malignite: Malignite DVT gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Direkt ven invazyonu, kitle basısı, prokoagülan faktörlerin yapımının artması ve kan düzeyinde artış sebepleri arasında sayılmaktadır. Kanser sebebi ile cerrahi tedavi görmüş hastalarda kanser dışı sebep ile cerrahi tedavi görmüş olanlara oranla VTE riski 2 kat artmıştır. Rickles ve ark. yaptığı kanser türü ile VTE sıklığını ilişkilendiren çalışmada VTE sıklığı akciğer kanserinde %25,

pankreas kanserinde %17, mide kanserinde %17, kolon kanserinde %15 olarak bulunmuştur. (34) kanser hastalarında semptomatik VTE riski 2-6 kat artmıştır. Kemoterapi gören hastalarda VTE riski görmeyenlere oranla daha fazladır. VTE riskini artırdığı iyi bilinen iki kemoterpötik ajan talidomid ve tamoksifen sırası ile VTE riskini 2 ve 7 kat artırmaktadır. (35,36)

Nörolojik Hastalıklar: Serebrovasküler hastalık atağı geçirmiş ve immobil hastalarda hastanede yatıştan bağımsız olarak VTE riski artmış saptanmıştır. Periferik parestezi ile seyreden nörolojik patolojilerde VTE riski 3 kat artmış saptanmıştır. (22)

Kronik Akciğer Hastalığı: Gerek bu hasta grubunda PE tanısı koymanın güçlüğü gerekse ek risk faktörlerinin sık bulunması sebebi ile VTE ile kronik akciğer hastalığının ilişkisini net olarak ortaya koymak güç olmaktadır. Yapılan üç büyük çalışmada kronik akciğer hastalığı ile VTE riski ilişkilendirilememiştir.(11,22,33)

VTE Aile Hikayesi: Herhangi sebeple hastanede yatmakta olan VTE aile hikayesi olan hastalarda VTE riski 3,4 kat artmış saptanmıştır. Pek çoğunun sebebi trombofilidir. (21)

Geçirilmiş VTE Hikayesi: Bonifacj ve ark. yaptıkları çalışmada geçirilmiş VTE hikayesinin çok kuvvetli bir risk faktörü olduğunu ve VTE riskini yaklaşık 5 kat artırdığını saptadılar. (21) Sadece derin venöz sorun yaşamış olanlarda değil, Heit ve ark. yüzeysel venöz sorun yaşamış olanlardada VTE riskini artmış buldular. (22)

Venöz Kateterizasyon: Venöz kateterizasyon mevcut hastalarda DVT riski 6 kat artmaktadır. Santral venöz kateterize hastalarda üst ekstremitte VTE riski, femoral venöz kateterize hastalardada iliofemoral VTE riski artmış bulunmuştur. (10)

Venöz Yetersizlik: Venöz yetersizliğin derecesi ile VTE riski arasındaki ilişki tam tariflememesine rağmen Ferrari ve ark. yaptıkları çalışmada bilinen risk faktörü olmayan VTE hastalarında mevcut tabloyu variköz venler ile ilişkilendirmişlerdir. (37) Fragmin çalışmasında Flordal ve ark. venöz ülseri bulunan major abdominal cerrahi girişim geçirmiş hastalarda VTE riskini artmış saptamışlardır. (38)

Gebelik: VTE riski aynı yaş grubu gebe olmayan kadınlara oranla gebelerde 10 kat artmaktadır. (11)

Hormon İçeren İlaç Kullanımı: Hormon replasman tedavisi gören ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda risk 4 kat artmaktadır. Tedavinin ilk 2 yılı riskin en fazla arttığı dönemdir. İlerleyen yıllarda risk azalmaktadır. (11)

Uzun Süreli Seyahat: Uzun süreli seyahatin VTE riski halen tartışma konusu olmaktadır. İlk defa 1954'de Homans uzun süreli oturarak yapılan işlevlerin protrombotik olduğunu yayınlamıştır. (85) 788 hasta ile yapılan Alman çalışmasında tek başına 5 saat üzeri süren hava yolu seyahatlerinde VTE riskinin artmadığı bildirilmiştir. (39) Üç büyük çalışmanın analizinde ise 7 ve 15 saat süreli seyahatler karşılaştırılmış ve 15 saat süreli seyahat eden grupta risk 2 kat artmış saptanmıştır.(40)

Kazanılmış Trombofililer: En sık karşılaştığımız tromboza eğilimi artıran trombofili sebepleri antifosfolipid sendrom, myeloproliferatif hastalıklar, hiperhomosisteinemi ve koagülasyon faktörlerinin plasma seviyelerindeki artıştır. Antifosfolipid sendrom ile sistemik lupus eritematosus birlikteliğinde VTE riski daha belirgin artmaktadır. Bu lupus antikoagülanları ve antikardiyolipin antikorları varlığına bağlanmaktadır. (11) Myeloproliferatif hastalıklarda (polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve kronik myeloid lösemi) VTE riski kadar hepatik ve portal venöz tromboz riskide artmış bulunmuştur. LITE çalışmasında VTE riski, faktör 7 seviyesi 95. persantilin üzerinde olanlarda 2 kat, faktör 8 düzeyi 200 IU/dl üzerinde olanlarda 11 kat, Leiden trombofili çalışmasında da faktör 9 ve faktör 11 seviyesi 90. persantil üzerinde olanlarda 2 kat yüksek bulunmuştur. (10,23) Yine başka çalışmalarda fibrinojen ve faktör 10 seviyeleri ise VTE riski ile ilişkilendirilememiştir. (10,24)

Kalıtsal Trombofililer: Antitrombin 3, protein C ve protein S eksikliği, faktör V Leiden, G20210A protrombin gen mutasyonu sık karşılaşılan kalıtsal trombofili sebepleridir. AT3, protein C ve protein S eksikliği toplumda %1'den az oranda görülürken, VTE saptanan hastalarında %10'undan azında sebep AT3, protein C veya protein S eksikliğidir. (25,26) AT3

özgül ağırlığı 58000 dalton olan, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Heparin varlığında trombine geri dönüşümsüz bağlanarak antrombinik etki gösterir. Kalitatif eksikliğinden daha sıklıkla kantitatif eksikliğine rastlanır. (93)

AT3, protein C ve protein S eksikliğinde sırası ile VTE riski 5, 6,5, 1,7 kat artmış saptanmıştır. (26) Yapılan aile çalışmalarında ise bu aile bireylerinde ise VTE riski normal topluma oranla 11 - 42 kat artmış bulunmuştur. (27,28) Faktör V geninde meydana gelen nokta mutasyon FV Leiden olarak adlandırılmakta ve faktör V Leiden gen mutasyonu VTE riskini heterozigot ise 6-8 kat, homozigot ise 30-140 kat artırmaktadır. (29,30) G20210A protrombin gen mutasyonunda plasma faktör 2 düzeyi yüksek bulunmaktadır. Leiden çalışmasında VTE riski 3.8 kat artmış bulunmuştur. Bu trombofili sebeplerinin birlikteliğinde VTE riski daha da artmış bulunmuştur.

Diğer risk faktörleri arasında aspirin ve statin gurubu ilaç kullanımı, psikotropik ilaç kullanımı, nefrotik sendrom, iltihabi barsak hastalıkları, periferik arteriyel hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon, muskuler travma sayılabilir.

Tablo 4: Koagülasyon faktör anormalliklerine göre VTE risk oranları

Koagülasyon Faktörü Anormalliği	Vaka Çalışmasında Risk Oranı	Aile Çalışmasında Risk Oranı
F V Leiden + Protrombin Gene Mutasyonu	20	58,6
Antitrombin, Protein C Veya Protein S Eksikliği	1,7 – 6,5	5,0 – 42,8
Faktör VIII Fazlalığı	3,8 - 11	-
F V Leiden Heterozigot	4,9 – 9,7	2,5 – 16,3
Protrombin Gen Mutasyonu Heterozigot	2,8 – 3,8	2,0 – 3,6
Faktör VII > 95. Persantil	2,4	-
Faktör IX > 90. Persantil	2,2	-
Faktör XI > 90. Persantil	1,9	-

Tablo 5: Hasta genel özelliklerine göre (koagülasyon faktör anormallikleri hariç) major risk oranları

RİSK FAKTÖRLERİ	RİSK ORANI
Yaş	1,8 – 14,8
Hiperhomosisteinemi	7,1
Hormon içeren ilaçlar	2,1 – 6,9
Geçirilmiş VTE	1,7 – 4,7
Aile anamnezi	3,3 – 3,4
Antifosfolipid sendrom	4,3
Obezite	1,0 – 4,5
Sigara kullanımı	1,0 – 3,3
Etnik köken (siyah ırk – beyaz ırk)	1,4
Erkek cinsiyet	0,6 – 1,4
Aspirin kullanımı	0,5 – 1,0
Statin kullanımı	0,5 – 0,8

Tablo 6: Klinik tablolara göre VTE risk oranları

RİSK FAKTÖRLERİ	RİSK ORANI
Cerrahi Girişim	3,7 – 21,7
Hastanede Kalış Veya İmmobilizasyon	5,7 – 11,1
Kalp Yetmezliği	1,4 – 9,6
Malignite + Kemoterapi	6,5
Malignite	2,4 – 5,6
Miyokard Enfarktüsü	5,9
Venöz Kateterizasyon	5,6 – 6,0
Venöz Yetersizlik	0,9 – 4,2
Nörolojik Hastalık	2,0 – 3,0

Tablo 7: DVT risk faktörleri (4)

(profilaksi uygulanmaksızın)

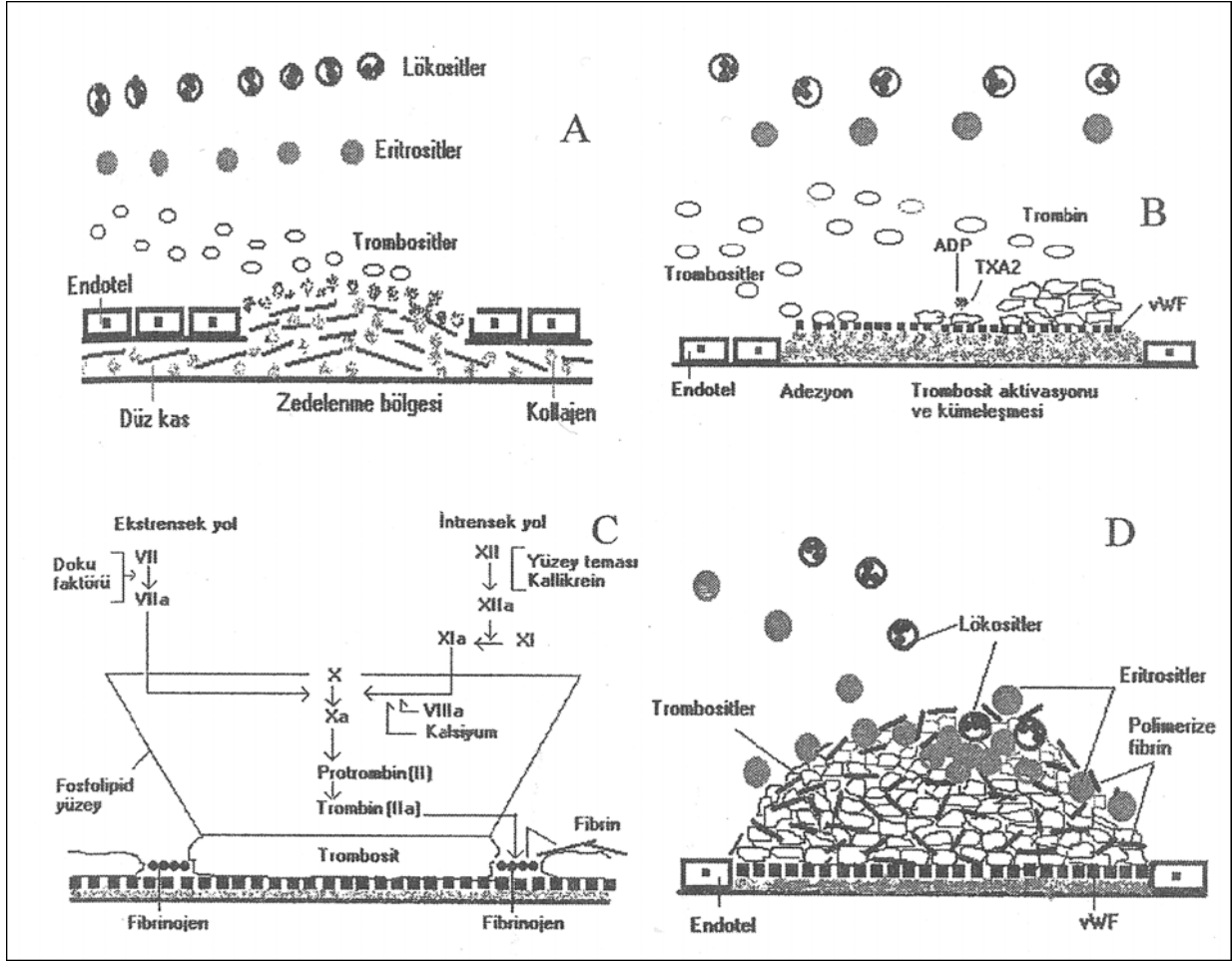
Cerrahi tedavi
Travma (majör veya alt ekstremite)
İmmobilite
Malignite
Geçirilmiş DVT
İleri yaş
Gebelik
Hormonoterapi (östrojen ile)
Kalp-solunum yetmezliği
İltihabi barsak hastalığı
Sigara
Santral ven kateterizasyonu

C) VTE Gelişiminin Patofizyolojisi:

Venöz sistemde oluşan tromboz tüm diğer patolojik trombozlar gibi pıhtılaşma sistemindeki normalden sapmalar sonucunda oluşmaktadır.

Normal Hemostaz:

Trombositler ve endotel primer hemostazı gerçekleştirirken, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem sekonder hemostazı sağlarlar. Vasküler endotel hücreleri, trombositler, doku faktörü von Willebrand faktör, koagülasyon faktörleri, fibrinolitik sistem aktivatörleri (plazminojen/plazmin, doku plazminojen aktivatörü), fibrinolitik sistem inhibitörleri (PAI 1, PAI 2, alfa 2 antiplazmin), antikoagülan proteinler (antitrombin 3, protein C, protein S, TPFI), vazokonstriksiyon, eikasanoidler, nitrik oksit gibi faktörlerin uygun etkileşimi ile normal hemostaz sağlanır.



Şekil 1: Normal hemostaziste gelişen olaylar dizisi. A) Damar hasarı bölgesinde endotel kaybı ve geçici vazokonstriksiyon. B) vWF aracılığı ile damar duvarına trombosit adezyonu, aktivasyonları süresince şekil değişikliğine uğraması, granüllerinden ADP ve TXA2 serbestleşmesi ve bunların etkisi ile trombositlerin kümeleşmesi ve primer hemostazisin sağlanması. C) hasarlı dokudan açığa çıkan doku faktörü ve trombosit yüzeylerinde fosfolipidlerin eksprese olup pıhtılaşma sistemini aktive etmesi, trombin oluşumu ve aktivasyonu ile fibrin oluşumu. D) Polimerize fibrinin trombositleri bağlaması ve kalıcı hemostatik tıkaç ile sekonder hemostazisin sağlanması.(16)

Trombofili:

Trombofili, protrombotik durumda kalıtsal veya edinsel kan koagülasyon veya fibrinolizis sistemi anormallikleri sonrası tromboz gelişimi olarak tariflenmektedir. Tariflenen ilk kalıtsal

trombofili sebebi Jordan ve Nandorff tarafından 1956'da tariflenen antitrombin 3, protein C ve protein S eksiklikleridir. (30) Alman patolog Rudolf Virchow venöz trombozu daha iyi anlayabilmemizi ve ayırıcı tanıya ulaşmamızı kolaylaştıran triadı tanımladı; endotel hasarı, venöz staz, hiperkoagülabilité. Cerrahi travma ile endotel hasarının klinisyen tarafından yaratıldığı, hastanın gerek ameliyat esnasında gerekse ameliyat sonrası cerrahi travma sebebi ile immobil olduğu, doğal olarak cerrahi travma alanında hemostazın sağlanabilmesi için fizyolojik sistemlerin hiperkoagülasyona eğiliminin olacağı düşünülürse cerrahi hasta gurubunun her üç sebebide barındırdığı ve aslında VTE için deneysel bir model olduğu görülebilir. Bu triaddan tek bir sebep dahi DVT'ye yol açabilsede hastaların pek çoğunda birden fazla sebep bulunmaktadır. DVT en sık alt ekstremité venlerinde görülsede azalan sırayla pelvik venlerde, vena cava inferior ve süperior ve üst ekstremité venlerinde de görülebilmekte. Vena cava süperior ve üst ekstremité venlerinde tromboz sıklıkla kateterizasyon gibi kolaylaştırıcı nedenlerle olmaktadır. Popliteal trifurkasyon düzeyinden daha aşağıda bulunan venlerde tromboz, yukarı doğru yayılım göstermediği durumlarda nadiren (<%20) pulmoner embolizme sebep olmaktadır. İliofemoral venöz trombozda %30-50 pulmoner emboli gelişmekte iken popliteal venlerinde tromboze olduğu durumlarda bu oran %90'lara kadar çıkmaktadır. (7)

a) Endotel Hasarı:

Endotel hasarı çoğunlukla cerrahi sırasında yada kateterizasyon gibi sebeplerle lokal travma sonrası olmaktadır. Hasralanmış alana trombositler yapışmakta ve koagülasyon kaskadı aktifleşmektedir. Sepsis veya otoimmün hastalıklardada immunkompleks depozitleri ile endotel hasarı oluşmakta ve tromboz gelişmektedir. (16)

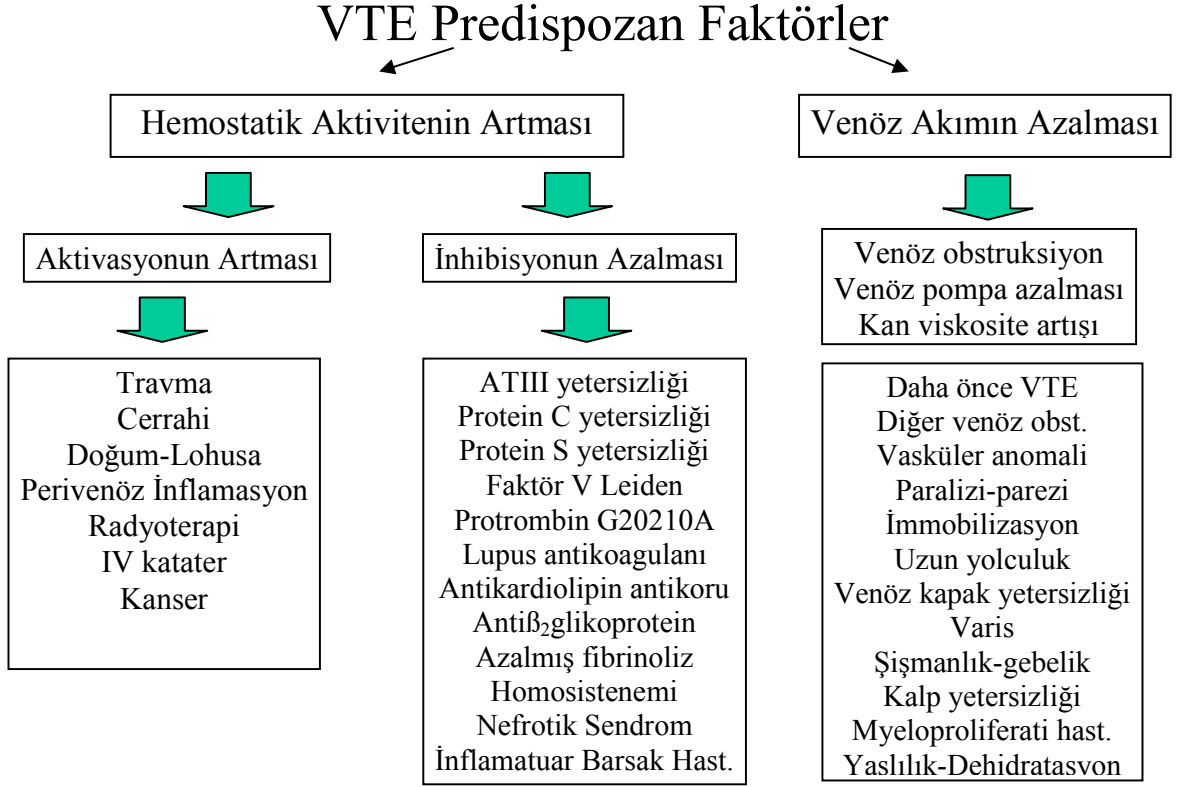
b) Venöz Staz:

Venöz kan akımı kardiyak output, venöz rezistans ve baldır kas pompası gibi etkenlere bağımlıdır. Bu etkenlerde venöz kan akım hızını yavaşlatacak değişiklik oluşturan durumlar venöz tromboza eğilim yaratır.

c) Hiperkoagülabilité:

Normal kişilerde koagülasyon kaskadı inaktif durumdadır. Aktive olduğunda intrensek regülatör sistem yaygın aktivasyonu önler. Pıhtılaşmayı sağlayan ve önleyen protein yapıdaki

elemanların düzeylerindeki edinsel veya kalıtsal değişiklikler, antikorlar tromboz eğilimini artırır.



Şekil 2: VTE predispozan etkenler.

Tablo 8: Hiperkoagülabilité sebepleri

KALITSAL	EDİNSEL
Faktör V Leiden	İleri yaş
Protrombin gen (G20110A) mutasyonu	Cerrahi ve travma
Antirombin eksikliği	İmmobilizasyon
Protein C eksikliği	Malignite
Protein S eksikliği	Geçirilmiş venöz tromboz
Disfibrinojenemi	Gebelik
Homosistinüri	Hormonoterapi
Homozigot C677T mutasyonu	Antifosfolipid antikorlar
Tetrahidofolat redüktaz geni	

D) VTE'de Klinik:

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli hastanede yatan hastalarda sık karşılaşılan, güç tanı konması, yanlış tanı, tedavi hataları veya tedaviye bağlı kanama gibi komplikasyonlar sebebi ile halen yüksek mortalite ve morbidite sebebi bir durumdur. Özellikle yoğun bakımda yatan veya komorbid kardiyopulmoner hastalığı olanlarda VTE klinik önemini belirleyen hastanın rezervleridir. Tedavi edilmeyen DVT ve PE erken ve geç dönem morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. (53,54) DVT'yi klinik olarak önemli kılan 3 faktör PE şüphesi, PE tolerasyonunu düşüren komorbid kardiyopulmoner hastalık varlığı ve bacak semptomlarıdır. (54)



Resim 1: Sol alt ekstremitelerde venöz tromboz ve posttrombotik sendrom bulguları.

Pulmoner emboli tanılı tedavi edilmeyen olgularda mortalite %18 - 35 düzeyinde iken, pulmoner emboliden ölenlerden %10'dan azı ölümden önce tedavi almış olgulardır. Oysa doğru tanı ve tedavi ile mortalite oranı %2,5'e kadar düşebilmektedir. Son dekadlarda hastalık sürecinin daha iyi anlaşılmasına ve tanı yöntemlerinin gelişmesine rağmen mortalite oranında büyük bir azalma olmamıştır. Yoğun bakım hastalarında DVT ve PE tanısı hastaların sedatize ve mekanik ventilasyonda olması sebebi ile solunum, immobilitateye bağlı ödem sebebi ile ekstremitte semptom ve bulgularının maskelenmesi, hastaların altta yatan ve VTE semptomlarını taklit edebilecek komorbid hastalıklarının varlığı ve radyolojik tanı araçlarının kullanımının sınırlandırılması sebebi ile zor olmaktadır. (55) Mekanik ventilasyonda olan hastalarda, ani gelişen taşikardi, hipotansiyon veya hipoksemi durumunda PE'den şüphelenilmelidir. Yoğun bakım hastalarında saptanan DVT sonrası asemptomatik hasta grubunda yapılan ventilasyon perfüzyon sintigrafisi incelemesinde %38 PE saptanmaktadır. (56)

Tanı yöntemlerinde gelişmelere rağmen tanıda ilk basamak VTE'den kuşkulandır.

Derin Ven Trombozu Klinik Semptomları ve Bulguları:

DVT'si bulunan hastalardan pek çoğu asemptomatik veya atipik şikayetler ile hastaneye başvurur. Hastaneye DVT semptomları ile başvuran hastalardan sadece %25'inde yapılan ek incelemeler sonrası tromboembolik durum tanısı doğrulanmaktadır. Çünkü yakınmalar çoğunlukla nonspesifik ve duyarsız olmakta ve ileri inceleme gereği göstermektedir. (43) Buna rağmen VTE tanısı için ilk basamak anamnez ve klinik muayene sonrası oluşan VTE kuşkusudur. Doğru tanıya ulaşmada temel adım yakınmaları, bulguları ve risk faktörlerini yorumlamaktır. (44) Derin ven trombozunda ana yakınmalar bacak ağrısı, bacakta huzursuzluk, gerginlik ve şişliktir. Bacak venleri boyunca eritem veya siyanoz görülebilir. Homans testi genellikle pozitifdir. Bu bulgular venöz tıkanıklık ve perivasküler inflamasyon sebebi ile oluşmasına rağmen tromboflebit, selülit, rüptüre Baker kisti veya başka bir iskelet kas sistemi hastalığı sebebi ile de oluşabilmektedir. Risk faktörleri ve hastanın durumu göz önüne alınarak ayırıcı tanıya ulaşmak için pek çok sınıflama oluşturulmuştur. İlk defa Wells tarafından ayaktan hastalar için risk sınıflaması oluşturulmuş ve hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflanmıştır. (45,46)

Tablo 9: Wells DVT risk skorlaması (46) (skor 1'den büyük ise DVT kuşkuludur)

RİSK FAKTÖRLERİ	SKOR
Aktif kanser hastası	1
Paralizi veya İmmobilizasyon	1
>3 gün yatak istirahati veya 4 hafta içerisinde geçirilmiş majör cerrahi	1
Derin venöz sistem trasesinde lokalize gerginlik,hassasiyet	1
Bacak şişliği (semptomatik bacakta gode bırakan ödem)	1
>3 cm her iki bacak arası çap farkı	1
Pitting bacak ödemi	1
Nonvariköz kollateral yüzeyel venler	1
Yüksek kuşkulu DVT harici klinik tablo	-2

Pulmoner Emboli Semptomları:

PE'nin en sık belirtisi dispnedir. anjiyografik olarak pulmoner emboli kanıtlanmış olguların %70-84'ünde başvuru şikayeti dispnedir. (41,42) Dispnenin en önemli nedeni pulmoner kan

akımının tıkanması ile oluşan ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, sağdan sola pulmoner şant ile oksijenizasyonun bozulması ve refleks olarak oluşan bronkokonstriksiyondur. Pulmoner embolide en sık karşılaşılan ikinci semptom %66-74 görülme sıklığı ile göğüs ağrısıdır. Öksürük, terleme, senkop görülebilen diğer semptomlardır. Pulmoner embolinin bir kısmı asemptomatik olabilmektedir, tanı konamadan kaybedilmiş olguların sıklığının sebebi asemptomatik hastaların sıklığı olarak yorumlanmaktadır.

Pulmoner Emboli Bulguları:

PE klinik bulguları genellikle nonspesifiktir. En sık saptanan bulgu taşipnedir. (41) Oksijenizasyonun bozulması ve sistemik kan basıncında düşme nedeniyle taşikardi ve aritmiler diğer sık bir bulgudur. Periferik embolilerde duyulan plöretik frotman, raller, ateş, sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak venöz dolgunluk, sağ ventriküler gallop, hepatojugüler reflü, serebral oksijenizasyon anormalliğine bağlı olarak, özellikle yaşlı hasta gurubunda, nörolojik bulgular;konvülzyon, anksiyete,hemiparezi,monoparezi vb. görülebilir. Pulmoner emboli solunum yolu enfeksiyonları, kronik solunum yolu hastalıkları, miyokard enfarktüsü, perikadit, büyük damar hastalıkları, iskelet kas sistemi hastalıkları ile ayrılmalıdır.

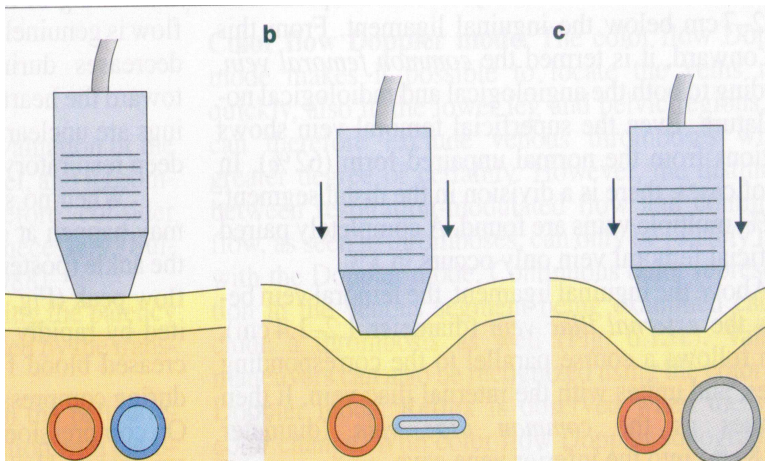
E) VTE Laboratuvar Tanı Yöntemleri:

Gerek yanlış ve geç tanının mortalite ve morbiditesinin yüksekliği, gerekse yanlış emboli tanısı sonrası kullanılan antikoagülan ajanların fatal yan etkilerinin varlığı ana sorunu teşkil etmektedir. Plazma D-dimer düzeyinin PE tanısı ekarte etmekte en faydalı test olduğu kanıtlanmıştır. (47) D-dimer spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Fibrinin oluştuğu ve yıkıldığı tromboemboli, enfeksiyon, gebelik, kanser, travma, gebelik ve ileri yaş gibi durumlarda yüksek saptansada nadiren normal bireylerdede yüksek saptanabilir. D-dimer testi tanıyı doğrulamaktan çok negatifliğinde tanıyı ekarte etmekte yararlı testtir. (47) D-dimer düzeyi düşük saptanan hastalara ileri tetkik yapmaya gerek olmadığı, izleyen 3 aylık periyotta DVT gelişme sıklığının %2 olduğu bildirilmektedir. Bu sayede venöz ultrasonogrfrfi ihtiyacının %23-40 azalacağı, D-dimer ve venöz ultrasonografinin her ikisinde negatif olduğu durumlarda da kontrol ultrasonografilere ihtiyaç olmadığı bildirilmektedir. (43) Solunum fonksiyonunu değerlendirmede

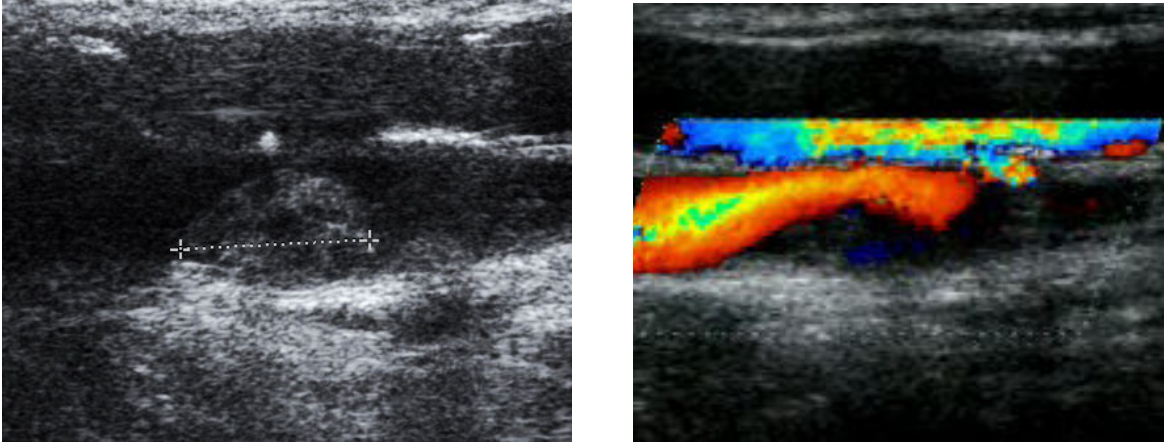
arter kan gazı parametrelerinin, tromboembolizm prognozunu belirlemede plazma beyin natriüretik peptid (BNP) ve kardiyak troponin düzeyinin tayini kullanılmaktadır. PE'de arter kan gazında oksijen basıncı azalmış, karbondioksit basıncı normal veya azalmış, alveoler-arteryel oksijen basınç farkı artmış bulunur. Ancak tek başına arter kan gazı PE tanısı için yeterli bulunmamıştır. (48) Troponin I ve troponin T tanı değeri düşük ancak prognozu belirlemede yardımcı laboratuvar testleridir. Troponin T ve I düzey yüksekliği ekokardiyografik olarak sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş ve bu hasta grubunda mortalite ve komplikasyon oranının yüksek olduğu saptanmıştır. BNP sol ventrikül disfonksiyonu için bir belirteçdir. yapılan çalışmalarda sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiş PE hastalarında BNP düzeyinin arttığını göstermiştir.

F) VTE Radyolojik Tanı Yöntemleri:

Venöz tromboembolizm (VTE) derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'nin birliktelik teşkil ettiği klinikopatolojik bir antite olarak tariflemiştik. PE ve DVT tanısında ve takibinde kullanılan radyolojik yöntemler farklılık teşkil etmektedir. PE sıklıkla DVT sonrası gelişen bir klinik tablodur. (58) Bu sebepten PE saptanan veya şüphelenilen hastalarda DVT taraması yapılmalıdır. DVT tanısı için en sık kullanılan radyolojik yöntem doppler ultrasonografidir (DUS). (51,52,53,59)



Resim 2: Doppler US'de venöz kompresibilite.

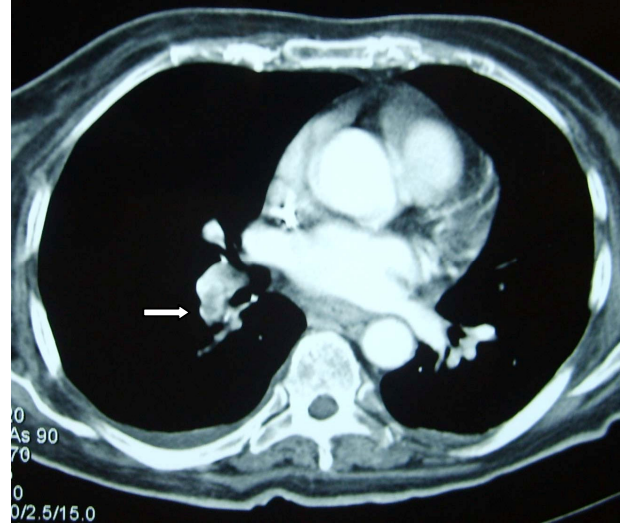
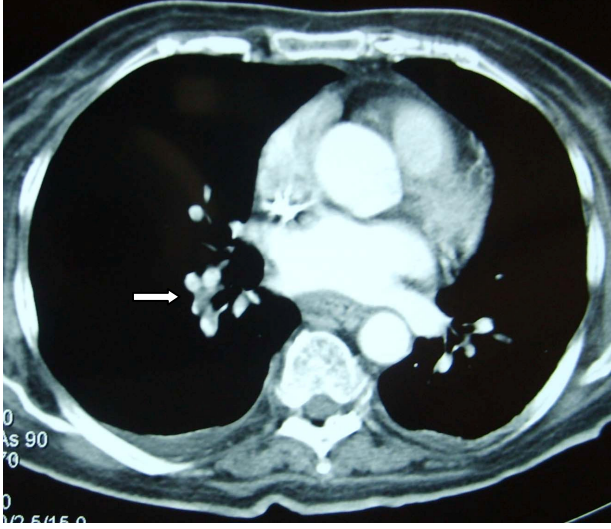


Resim 3: Doppler US'de venöz tromboz görüntüsü. Sagital görünümde lümende trombüs ve akımda oluşturduğu engel izlenmekte.

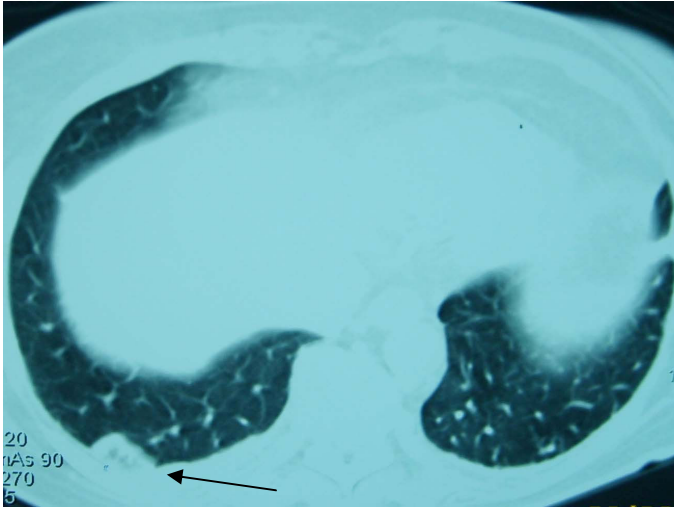
DUS'da saptanan proksimal yerleşimli büyük ve tam tıkanıklığa sebep olmuş venöz trombüs, küçük, distal yerleşimli ve kısmi tıkanıklık yapmış trombüse oranla morbidite ve mortalitesinin fazlalığı sebebi ile klinik öneme haizdir. (54) Konvansiyonel venografi, impedans pletismografi, manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) venografi-anjiyografi kullanılan diğer radyolojik tanı yöntemleridir. 2-3 dekad öncesinde kontrast madde verilerek çekilen konvansiyonel venografi altın standart yöntem iken (60) günümüzde yerini invaziv olmayan, kontrast madde verme ihtiyacı olmadığı için kontrast madde yan tesirlerinden korunabilen, hasta başında yapılabilen ucuz ve tekrarlanabilir doppler ultrasonografiye bırakmıştır. (52,53) Özellikle yoğun bakımda yatan ve mekanik ventilatöre bağlı hemodinamik olarak instabil hastaların radyoloji departmanına transportuna gereksinim duyulmadan hasta başında yapılabilmesi doppler ultrasonografinin en büyük avantajıdır. (56) DUS alt ekstremitte venlerinde trombozun tanınması için yüksek duyarlılık (%95) ve özgüllüğe (%96) sahiptir. (52,56) Ancak baldır venlerinde duyarlılığı %75'e düşmekte, iliak ve kaval venleri değerlendirmede zayıf kalmaktadır. (57,61) Doppler US için en önemli kısıtlayıcı nokta ise yapan kişiye bağımlı olmasıdır. Konvansiyonel venografide baldır, uyluk ve pelvik bölge venleri tümüyle görüntülenebilmektedir. Sistemik ve lokal kontrast reaksiyonları, radyasyona maruziyet, işlemin kendisine bağımlı gelişebilen DVT ve PE konvansiyonel venografinin bilinen en önemli riskleridir. İmpedans pletismografi venöz tıkanıklık sebebi ile artmış kan hacminin oluşturduğu elektriksel aktivite düzeyini kullanarak tanıya giden bir yöntemdir. Tam tıkanıklık oluşmamış

olgularda duyarlılığı azalmaktadır ve tecrübelerin artmasına rağmen rutin kullanım alanı bulamamıştır. Pulmoner emboli düşünülen hastalarda tanıya katkısı sınırlı olmasına rağmen kullanılan ilk görüntüleme yöntemi akciğer filmidir. Akciğer filminde en sık saptanan bulgular atelektazi, opasite alanları (Humpton bulgusu) ve plevral efüzyondur. Görüldüğü üzere bu bulgular nonspesifik, düşük pozitif öngörü değerine sahip bulgulardır. Akciğer grafisi direk tanıya ulaştırmamasına rağmen ayırıcı tanıya giren nedenlerin (pnömotoraks, pulmoner ödem, pnömoni... vb) ekarte edilmesinde ve eğer yapılmışsa sintigrafinin değerlendirilmesinde faydalıdır. (62,63) Günümüzde PE tanısında altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemi pulmoner anjiyografidir. Pulmoner anjiyografide intravasküler yatakta dolun defekti ve ani kesilme görülür. Duyarlılığı ve özgüllüğü %95'in üzerindedir. Düşükte olsa mortalite ve morbidite sebebi olabilmesi, invaziv ve uzun süren bir işlem olması sebebi ile sık kullanılan bir yöntem değildir. (52,55,63) Transözefageal ekokardiyografi ile direk ana pulmoner vasküler yapılar değerlendirilebileceği gibi daha çok kalp yetersizliği ve kalp odacıklarının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. MR anjiyografi yöntemleri ile gerek pulmoner vasküler yapılar gerekse pelvik ve ekstremiteler venleri verilen kontrast ajanlar sayesinde dinamik ve noninvaziv olarak incelenebilmektedir. (57) Venöz yoldan verilen kontrast madde sayesinde kısa eko zamanında pulmoner perfüzyona, oksijen inhalasyonu ile yapılan ventilasyon MR eklendiğinde ventilasyon / perfüzyon dengesizliği olan alanlar sintigrafideki kadar özgüllükle saptanabilir. Ancak pahalı, uzun süren ve uygulayana – yorumlayana bağımlı bir yöntemdir. (57)

Pulmoner emboli tanısı için BT ilk defa 1982'de Sinner W. tarafından kullanılmıştır. (50) Remy-Jardin ve ark. tarafından 42 hasta ile yapılan konvansiyonel anjiyografi ile BT anjiyografiyi karşılaştıran çalışmada ana, lobar ve segmenter dallarında %100 duyarlılık, %96 özgüllük saptamıştır. (51)



Resim 4: Pulmoner BT anjiyografide görülen trombus.



Resim 5: Kama (wedge) şeklinde pulmoner parenkimal iskemi alanı BT görüntüsü.

Pulmoner BT anjiyografi sonrası 3-5 dk sonra çekilen ekstremité ve pelvik BT venografi ile özellikle yoğun bakımda yatan instabil hastalarda tek seferde hem PE hem de DVT için tarama yapılabilmesine olanak sağlaması, pelvik bölgesinde görüntülenebilmesi avantaj olarak düşünülmektedir. (52,56,64) BT venografiyi DUS ile karşılaştıran çalışmalarda BT venografi duyarlılığı %89-100, özgüllüğü %94-100 düzeyinde bildirilmektedir. (52,65)

G) VTE Nükleer Tıp Tanı Yöntemleri:

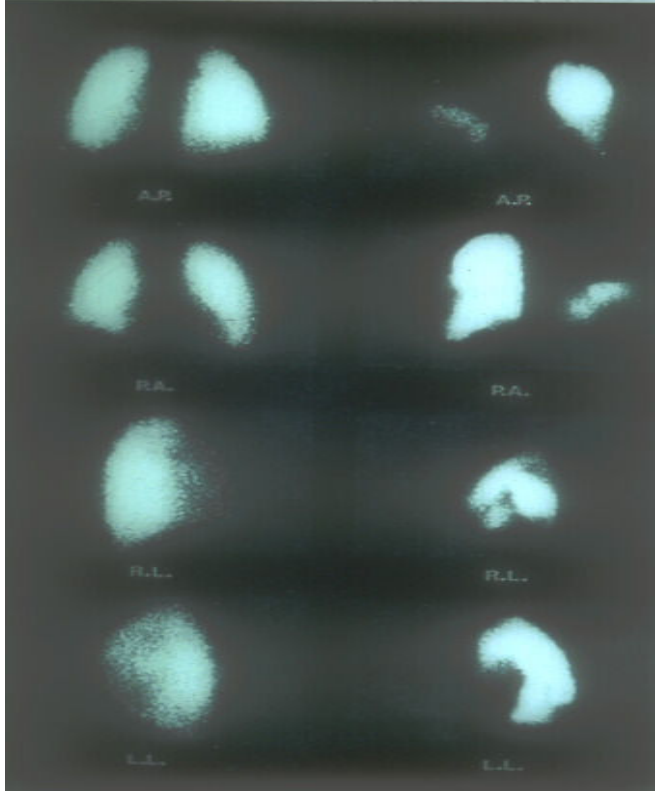
Mortal seyreden bir hastalıkta surviyi artırmak ve morbiditeyi azaltmak için uygulanan medikal tedavininde mortal sonuçlarının olması doktorları hep daha fazla güven veren tetkik arayışına itmiştir. PE tanısı için pulmoner anjiyografi altın standart olarak kabul edilsede daha kolay uygulanabilir, ucuz ve yaralanımı daha fazla tetkik arayışı devam etmektedir. Nükleer tıp yöntemi denilince akla 1960'dan beri PE tanısı için kullanılan ventilasyon / perfüzyon (V/P) sintigrafisi gelmektedir. Akciğer perfüzyonu ilk defa Wagner tarafından I-131 agregatları ile yapılmış ancak emboli tanısı için yetersiz olduğu saptanmıştır. (62) Bunun üzerine perfüzyon bozulsa dahi ventilasyonun iskemik alanda devam edeceği kanısı üzerine perfüzyon ve ventilasyon incelemesinin birlikte yapılmasına karar verilmiş ve bugünkü ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi temelleri atılmıştır. Radyonüklid işaretli maddelerin gama kameralar ile sayılması ile yapılan inceleme içi hastanın nükleer tıp departmanına gitmesi gereği, incelemenin uzun sürmesi ve pahalı olması V/P sintigrafisinin dezavantajlarıdır. (62)

PE'de klasik olarak tabanı akciğer periferinde olan üçgen ya da dörtgen biçiminde perfüzyon defekti izlenir. Periferde ince bant şeklinde perfüzyonun bulunduğu (stripe belirtisi), defektin perifere kadar uzanmadığı olgular daha çok amfizem veya eski emboli düşündürmektedir. (62)

V/P sintigrafisi pulmoner emboli için düşük, orta ve yüksek olasılıklı sintigrafi sonucu olarak yorumlanmaktadır.

Tablo 10: V/P sintigrafisi ile PE olasılık sınıflaması

OLASILIK	PE RİSKİ
Düşük olasılık a)nonsegmental perfüzyon defekti b)akciğer grafisindekinden daha küçük perfüzyon defekti c)akciğer grafisi normal olduğu halde küçük perfüzyon defekti d)orta büyüklükte uyumlu V/P defekti	% 10
Orta olasılık a)Orta büyüklükte tek alan ile 2 büyük alan arasında alanda perfüzyon defekti b)Akciğer grafisinde defekti açıklayacak patoloji olmadığı halde tek büyük V/P defekti c)Düşük yada yüksek olasılıklı olarak yorumlanamayan vakalar	% 30
Yüksek olasılık İki veya daha fazla sayıda büyük segmental perfüzyon defekti yada bunlara eşdeğer çok sayıda orta boyutta defekt (ventilasyon normal)	% 90
Normal Klinik olarak şüpheli ancak ventilasyon ve perfüzyon patolojisi saptanmayan olgular	<% 1



Resim 6: Ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde sol panelde akciğer normal ventilasyonu izlenirken sağ panelde pek çok perfüzyon defekti izlenmektedir.

DVT'nin gösterilmesi içinde kullanılan nükleer tıp yöntemleri bulunmaktadır ancak bunlar çok fazla kabul görmemiştir. Pedal venlerden Tc-99m MAA verilerek trombüs içerisinde tutulan radyonüklidin saptanması, T99m yada I-131 ile işaretli trombositler ile yada radyonüklid işaretli peptidlerle (Tc-99m apticid) embolinin saptanması denenmiştir ve halen çalışmalar devam etmektedir. (63)

H) VTE profilaksi yöntemleri:

VTE mortalite ve morbiditesi yüksek, önlenebilir bir hastalık olup, DVT ve PE olmak üzere ve çoğu kez birbiri ile neden sonuç ilişkili iki önemli hastalıktan oluşur. DVT'nin önemli bir kısmı klinik olarak sessiz seyretmektedir. Epidemiyolojik veriler açısından en güvenilir ülkelerden birisi olan Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri sıralamasında koroner kalp hastalıklarından sonra VTE gelmektedir. Hastane ölümlerinin yaklaşık %10'u VTE sebeplidir. Mortalite, morbidite ve tedavisi pahalı olan bu hastalıkla en akılcı mücadele hastalığın gelişiminin önlenmesi yani primer profilaksidir.

a) Primer VTE Profilaksisi:

Cerrahi hasta gurubunda primer VTE profilaksisi özellikle jinekoloji, ortopedi ve genel cerrahi kliniklerinde 30-35 yıldır yapılmaktadır. Cerrahi hasta gurubunda riskler ve profilaksi yöntemleri iyi bilinmektedir. Medikal hasta gurubunda ise durum bu kadar net ve profilaksi uygulaması halen bu kadar yaygın değildir. Oysaki hastanede gelişen VTE'nin %30'u cerrahi kliniklerinde, %70'i ise dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda oluşur. Genel olarak dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda VTE insidansı %10-30 arasında değişmektedir. Gene hastanede ölen hastaların otopsi incelemeleri, ölümlerin %11'inden PE'nin sorumlu olduğunu ve ölen 4 hastadan 1'inin cerrahi kliniklerinde yatan hastalardan olduğunu ortaya koymuştur. (13,66) Yani VTE medikal hasta gurubunda daha çok ölüme neden olmaktadır. Bir hastada birden fazla risk faktörü bulunabilir ve hasta bu risklerin toplam tehdidi altındadır. Bu nedenden ötürü her hastada bireysel toplam risk değerlendirilmeli ve sonuca göre profilaksi endikasyonu konmalıdır. Bunun kolay ve bir formülü olduğunu söylemek güçtür. (67)

I)Düşük Doz Standart Heparin (DDSH):

Heparin, O-sülfat esterleri ve N-sülfatlanmış glikozamin rezidüleri içeren bir aniyonik polisakkarid olarak ilk defa 1916 da ayrıştırıldı. Heparinin VTE profilaksisinde ilk defa Toronto General Hospital’de cerrahi sonrası hastalarda kullanılmış, VTE profilaksisinde faydalı olduğunu ilk defa 1937’de Crafoord yayınlamıştır. O tarihten bu güne medikal hasta gurubu ihmal edilmiş, daha çok cerrahi hasta gurubunda VTE çalışmaları yapılmıştır. (68,69)

VTE profilaksisinde ilk kullanılan yöntem düşük doz, subkütan 8-12 saat ara ile 5000 IU standart heparin uygulamasıdır. Yapılan pek çok çalışmada bu yöntem DVT ve PE riskini anlamlı olarak azaltmaktadır. (75,79,80)

Ucuz ve etkin olan bu yöntemin nadir de görölse kanamayı artırıcı, hematoma ve trombositopeni gibi yan etkileri vardır. (68,70,71,72,73,74)

II)Ayarlanmış Doz Standart Heparin:

aPTT düzeyi ölçümü yapılarak subkütan 3500 IU standart heparin tedavisi olarak başlar, istenilen aPTT düzeyine erişilinceye kadar 8 saat ara ile 500 IU ilave standart heparin dozları ile devam edilir. İstenilen aPTT seviyesine ulaşılnca aynı doz standart heparine 8 saat arayla devam edilir. Takip gerektirmesi, maliyetinin yüksek olması ve doz ayarlaması gerektirmesi sebebi ile tercih edilen bir yöntem değildir.

III)Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler:

Heparinden düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) oluşumu enzimatik ve kimyasal pek çok yol ile olmaktadır.

- 1-hidrojen peroksit ile oksidatif oluşum
- 2-gama irradyasyon
- 3-heparinazlar ile enzimatik ayrışma

DMAH, sülfatlanmış glikozaminoglikan (GAG) tuzu olarak tariflenir, ağırlıkları 8000 daltondan küçüktür, ancak %60'dan azının ağırlığı 8000 daltondan küçük bulunur. Heparin fraksiyonu veya depolimerizasyonu ile elde edilirler. 1 U / mg DMAH, 1 ml koyun plasmasında 1 saatte, 20 °C de plasmanın yarısının trombozu için gerekli düzey olarak tariflenmektedir. LMWH antikoagülan etkileri AT3'ün geniş bir pentasakkarit yapısına bağlanması ve pek çok koagülan faktör inaktivasyonu ile olur. (F2a,F10a,F9a) Asıl antitrombotik etkileri anti F 10 A aktivitesi üzerinden olmaktadır. Heparinin fraksiyonu (enzimatik veya kimyasal) ile F2'ye etkisi F 10'a olandan daha fazla azalmakta, kanama riski azalmaktadır.

DMAH, heparine göre proteine daha az bağlanmakta, trombosit fonksiyonlarına daha az etki etmekte, antikoagülan etkileri daha güçlü, antitrombin aktivitesi daha az, antitrombin (AT3) aktivitesi daha az olmaktadır.

Pek çok DMAH türü bulunduğu gibi, DMAH hangi dozda ve ne sıklıkta kullanılacakları konusundada farklı görüş bildiren yayınlar mevcuttur. DMAH, birbirinden ayıran temel özellikler; AT3 bağlayıcı yüz sayıları, protein bağlama kapasiteleri, GAG içerikleri, spesifik antiproteaz aktiviteleri (anti F 2 A, anti F 10 A, anti F 9 A), antikoagülan aktivitelerinin farklı olmasıdır.

Anti F10 A aktivitesi DMAH potansiyel etkilerini göstermekte en sık kullanılan testtir. DMAH anti F 10 A aktivitesi standart heparinin %60'ı kadardır. Molekül ağırlıkları arttıkça anti-F10a aktivitesi artar anlamına gelmez. Bazı araştırmacılar heptest (anti F 10 A akt / anti F 2 A akt > 1,5 olmalıdır) ile etkinlik değerlendirmesinin daha doğru olacağı görüşündedir.(76,81)

Düşük molekül ağırlıklı heparinleri VTE profilaksisinde ilk kullanan ve öneren 1982 yılında Kakkar olmuştur. Cerrahi hasta gurubunda olduğu gibi medikal hasta gurubunda da etkinliği kanıtlanmıştır. Uygulanmalarının kolaylığı, yan etkilerinin daha az olması ve takip gerektirmemeleri en büyük avantajlarıdır. DMAH ile efektif profilaksi sağlanabildiği ve en çok korkulan komplikasyonlardan birisi olan kanama insidansının, standart heparine oranla %52 azaldığı saptanmıştır. (73,74,75) DMAH profilaksi için hangi dozda ve ne sıklıkla verileceği konusunda halen çelişkiler devam etmektedir. (77)

IV)Mekanik Trombofilaksi Yöntemleri:

VTE profilaksisinde mekanik yöntemlerin temeli venöz outflowu artırmaları ve ekstremitelerdeki staz düzeyini düzenlemeleridir. Kullanımları ile yapılmış çalışma sayısı azdır. Yüksek riskli hasta grubunda mekanik yöntemlerin yeterli VTE profilaksisi sağlamayacağı kanısı hakimdir. Mekanik yöntemlerin popülaritesini artıran kanama riski yüksek olan prokoagülan hastalardır. Ancak herhangi bir mekanik profilaksi yönteminin hasta sağ kalımını artırdığı veya PE gelişimini azalttığı gösterilememiştir. En sık kullanılan mekanik profilaksi yöntemleri elastik çorap, aralıklı kompresyon çorapları (IPC) ve venöz ayak pompası (VFP)dır.

Elastik çorapların boyutunun her hasta boyutu için ayarlama imkanı bulunmaması, hasta ve sağlık personeli kompliansının zorluğu, elastikiyetini kaybetmiş çorapların protrombotik etkisinden çekince gibi daha birçok sebepten dolayı mekanik yöntemlere kuşku ile bakılmaktadır. Ayrıca farmakolojik ajanlarla kıyaslanmış çalışma sayısı yetersizdir. Özellikle yoğun bakımda yatan ve kanama riski veya aktif kanaması olan, antikoagülan tedavi kontrendikasyonu bulunan hasta grubu için tercih edilen profilaksi yöntemidir. (5,79,82,83,84)



Resim 7: Elastik çorap ve aralıklı pnömotik kompresyon çorabı ile profilaksi.

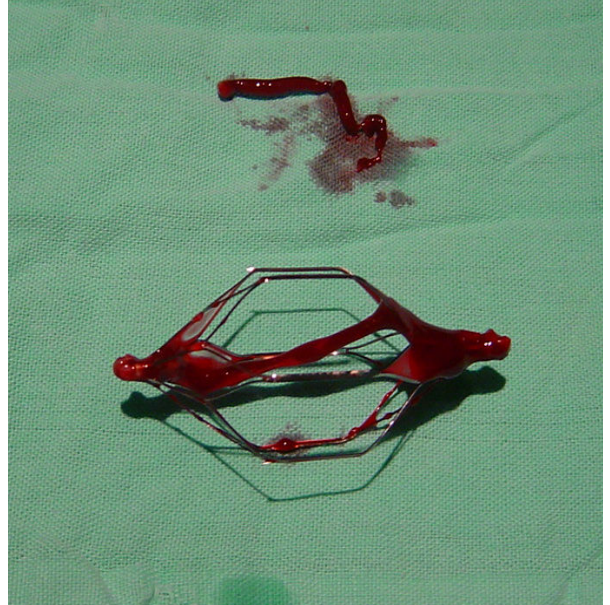
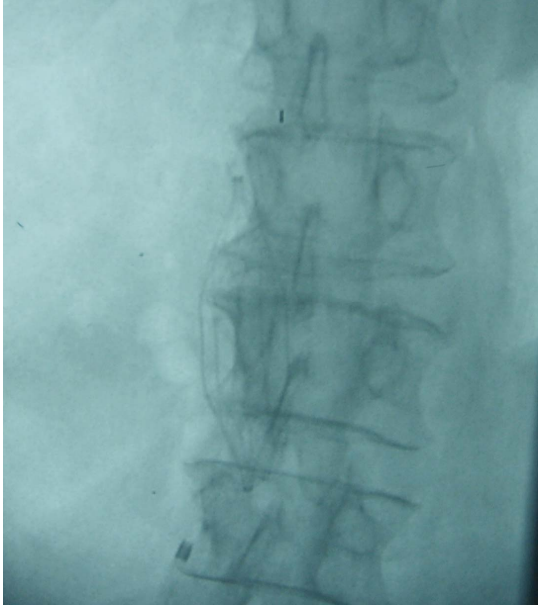
V)Oral Antikoagülanlar:

Düzeylerinin ve etkinliklerinin biyokimyasal olarak takibinin gerekmesi, yan etkilerinin fazla olması ve hasta uyumu ile ilişkili sorunlar nedeniyle tercih edilen profilaksi yöntemi olamamışlardır. Ancak yüksek riskli hasta gruplarında primer profilaksi veya tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar.

VI)Venöz Filtreler:

Venöz filtreler ilk defa 1967 yılında pulmoner dolaşımı emboliden korumak için geliştirilmiştir. Venöz trombozların büyük çoğunluğu alt ekstremitte venlerinde, vena cava inferior,una (VCI) altında görülmektedir. Transabdominal girişim ile VCI seviyesinde filtre işlemi genel anestezi gerektirmesi ve cerrahi suturasyonun prokoagülan etkileri sebebi ile tercih edilmeyen bir yöntem idi. İlk defa Eichelter ve Schenk tarafından kullanılan transvenöz filtreler lokal anestezi eşliğinde yerleştirilmekte idi ve patensileri daha iyi idi. (86)

Günümüzde kullanılan kronik VCI filtrelerinin açık kalma oranları %97, tekrarlayan PE oranı %5 düzeylerindedir. (87)



Resim 8: Vena kava inferior filtresi ve çıkarıldığında birlikte izlenen trombüs.

Antikoagölasyon kontendikasyonu olan veya antikoagölasyon ile majör kanama geçiren hastalar, tekrarlayan pulmoner emboli geçirenler, pulmoner embolektomi sonrası, antibiyotik dirençli septik tromboembolizm VCI filtresi yerleştirilmesi için endikasyon oluşturan durumlardır. Ayrıca hareketli iliofemoral tromboz gibi durumlardada tercih edilebilir. (87,88)

VII) Epidural katater ve antikoagulan tedavi

Epidural kataterlerin venöz tromboemboli profilaksisinde yeri olduğu gibi, profilaksi yapılanlarda epidural katater takılması da sorunludur. Çünkü epidural kanamalara ve paraplejilere sebep olabilir. Bu nedenle epidural katater takıldıktan 6–8 saat sonra düşük molekül ağırlıklı heparinlere başlanmalı ve düşük molekül ağırlıklı heparin yapılmadan önce epidural kataterler çıkarılmalıdır. Yine günümüzde profilakside en çok araştırmalar kanama komplikasyonlarını tamamen ortadan kaldırmak ve epidural katatere bağlı komplikasyonları da önlemek için ameliyat sonrası başlanılan profilaksilerle ilgilidir. Bununla ilgili olan çalışmalar ameliyat öncesi başlayan profilaksiye nazaran çok farklılık göstermediği lehindedir. Yüksek PE riskli, kanama riski de yüksek olacak hasta grubunda özellikle epidural anestezi ile yapılan ameliyatlarda, ameliyattan 6 saat sonra başlanılan profilaksiler yine de kabul edilebilir oranlarda venöz tromboemboli riskini düşürmektedir. (73)

VTE, halen tüm dünyada tam tanımlanamamış, profilaksi ve tedavi açısından halen konsensus oluşturulamamış ama üzerinde yoğun çalışmaların ve tartışmaların sürdüğü konu olmaya devam etmektedir. Patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmış olması, geniş serili toplum ve hastane çalışmalarının sonuçlanması ile tıp dünyası artık bu konuya gereken önemi göstermeye başlamış, ekonomik boyutu ile ilişkili çalışmalar sonrası sağlık politikasındaki yeri daha iyi tanımlanmıştır. Bütün bunlardan sonra ortak varılan kararların başında profilaksi ile VTE'nin önlenmesinin tedaviden, gerek sağlık gerekse ekonomik açıdan, tercih edilmesi gereken yol olduğudur. (2) Hasta gruplarında spesifik risk faktörlerinin belirlenmesi ile uygun profilaksi protokollerinin temelleri oluşturulmalıdır.

VTE hastanede kalış zamanını ve sağlık giderlerinin erken dönemde artırdığı kadar, geç dönemde de sorun yaratabilmektedir. DVT tedavisi sonrası persistan venöz tıkanıklık veya kapak anormallikleri gibi rezidüal venöz sorunlar görülmektedir. DVT sonrası uzun dönemde gelişen posttrombotik sendrom sebebi ile oluşan venöz ülserler, dermatit, kronik bacak şişliği gibi hasta hayat kalitesini düşüren ve sağlık giderlerini artıran sorunlar görülmektedir. (1,2,12,16)

Son 30 yılda yapılan çalışmalarda profilaksi yöntemleri ile VTE, PE ve ölümcül PE gelişiminin azaltılabileceği ispatlanmıştır. VTE konusu ile ilgili çalışmaları ve yayınları gerek kendisi yapan gerekse destekleyen organize örgütlerin başında gelen Amerikan Toraks Cemiyeti (American College of Chest Physicians (ACCP)) 2004'de yaptığı 7. ACCP Antitrombotik Ve Trombolitik Tedavi Konferansı'nda VTE profilaksisi için "**Kanıtı Dayalı Klavuz**" yayınladı. Bu klavuzda aspirinin tek başına venöz tromboembolik hadiselerin profilaksisi için kullanılamayacağı açıkça belirtilmiştir. Yine aynı klavuzda genel cerrahi hastalarının düşük risk gurubundakiler için erken ve etkin mobilizasyon, moderate risk gurubundakiler için DDSH (5000 IU, 12 saat arayla (bid), subkutan (sc)) veya DMAH (≤ 3400 IU/gün), yüksek risk gurubundakiler için elastik çorap (EÇ) ve aralıklı pnömotik kompresyon çorapları (IPC) ile kombine edilerek DDSH (5000 IU, 8 saat arayla,sc) veya DMAH (>3400 IU/gün) kullanılmasını önermektedir. (5)

GEREÇ VE YÖNTEM

Risk faktörleri dikkate alındığında cerrahi kliniğinde yatan hasta olarak takip edilen ve cerrahi tedavi uygulanan hastaların hemen hepsinin daha öncede bahsettiğimiz gibi birer VTE deneysel modeli olarak gözlemlenebileceği bir gerçektir. Ancak klinisyenler için asıl sorun VTE için korunma ve tedavi yöntemlerinden birisini bulmak ve uygulamaktan çok hastanın mevcut hastalıkları göz önüne alınarak, kanama gibi morbidite ve mortalite nedeni olabilecek ek sorun oluşturmaktan bunu sağlamak daha önemlidir. Özellikle kanama için yüksek riskli olan travma hastalarında mortalite ve morbidite nedeni olmadan yeterli ve güvenli bir profilaksi yöntemini araştırmayı amaçladık. Tahmin edileceği üzere VTE ile ilgili pekçok korunma ve tedavi yöntemi ve hatta algoritma tariflenmiştir.

Türkiye'nin en büyük travma ve cerrahi merkezlerinden biri olarak kliniğimizde uyguladığımız VTE profilaksi ve tedavi algoritmamızın etkinliğini ve eksik yönlerini araştırmak, aynı zamanda VTE profilaksisi yaparken morbidite ve daha da önemlisi mortaliteye sebebiyet veren durumlardan korunma yöntemlerindeki taramak amacı ile bu çalışmayı yaptık. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan çalışma için izin alınarak her hasta için aydınlatılmış hasta onamı alındı.

Hastalara gruplarına uygun olarak İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından oluşturulmuş olan VTE profilaksi algoritması doğrultusunda VTE profilaksisi uygulandı. (Form 1)

Bahsettiğimiz gibi yoğun bakımda yatan her hasta yüksek risk grubunda olsa dahi bu hastalar içerisinde belli kriterler oluşturulabileceği kaygısı ile kliniğimizde yatan hasta olarak takip ve tedavi ettiğimiz hastaların VTE riski takibi için oluşturduğumuz risk sınıflaması skorlamasını kullandık. (Form 2)

İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Travma ve Acil Cerrahi Birimi bünyesinde bulunan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2005 – Haziran 2007 tarihleri arasında takip ettiğimiz yaklaşık 1800 hastadan (1000 travma ve 800 akut karın sendromlu ve diğer

patolojiler) mekanik ventilatöre bağımlı, 7 günden uzun süre immobil olan 259 hasta; yaş, cinsiyet, etyoloji, uygulanan tedavi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, VTE risk skorları, uygulanan VTE profilaksisi yöntemi ve biyokimyasal sonuçları ile yoğun bakıma yatışlarının 3 ve 7. günlerinde yapılan alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi sonuçlarıyla VTE riski açısından takip edildi. Ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım ihtiyacı sebebi ile kısa süreli yoğun bakım takibi yapılmış olan, mekanik ventilatöre bağımlı olmayan, 7 günden daha kısa süre immobil kalmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Her hastaya yoğun bakıma yatışlarının 3 ve 7. günlerinde aynı cerrah tarafından asemptomatik olsalar dahi hasta başında bilateral alt ekstremitte venöz sistem doppler ultrasonografi (DUS) yapıldı. Yoğun bakımda yatışları esnasında mevcut patolojileri sebebi ile çekilen akciğer grafisi ve toraks BT pulmoner emboli açısından da radyoloji kliniği ile konsulte edildi.

Uygulanan profilaksi yöntemi etkinliğini biyokimyasal olarak araştırmak amacıyla STAR cihazında (Diagnostica Stago, FRANCE) sentetik kromojenik substratlar kullanarak, STA-Rotachrom Heparin kiti ile ölçülen kantitatif anti-F 10 A düzeyleri ile plazma UFH ve DMAH seviyesi ve STA-Stachrom AT III kiti ile plazma antitrombin aktivitesi belirlendi.

Form 1: İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda kullanılmakta olan VTE profilaksi algoritması

VTE RISK SINIFLAMASI		PROFLAKSİ DOZU	PROFLAKSİ SÜRESİ
Düşük risk	Komplike olmayan minor cerrahi yaş<40, risk faktörü yok	Profilaksiye gerek yok	-
Orta risk	40-60 yaş ve risk faktörü yok <40 yaş, major cerrahi, ek risk yok minor cerrahi ve ek risk faktörleri var	Ameliyattan 2 saat önce düşük doz DMAH (<4000 AntiXa/gün)	Mobilize olana kadar sürer
Yüksel risk	>60 yaş ve major cerrahi 40-60 yaş, major cerrahi ve ek risk faktörü var medikal hastalıklar	Ameliyattan 12 saat önce DMAH (=4000 AntiXa/gün)	Mobilize olana kadar (ancak kanserde 21 gün devam)
Çok yüksek risk	>40 yaş, major cerrahi ve daha önceden VTE/kanser/trombofili major alt ekstremitte ortopedik cerrahisi politravma, felç, spinal kord hasarı	DMAH (>4000 AntiXa/gün) + IPC veya geçici VCI filtre	21 gün devam edilecek

Form 2: İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Travma ve Acil Cerrahi Birimi'nde VTE riskini belirlemek için kullandığımız risk sınıflaması formu.

TROMBOZ RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRME FORMU

Hasta Adı-Soyadı:

Yaş-Cins:

Protokol No:

Telefon:

Ağırlık-boy:

Tarih:

Tanı:

1 Puan Değerinde Risk Faktörleri

- 41 – 60 yaş
- Planlanmış minör cerrahi
- Geçirilmiş majör cerrahi (<1 ay)
- Varis
- İnflamatuvar barsak hastalığı hikayesi
- Bacakta şişlik
- Obezite (BMI>25)
- Akut miyokard enfarktüsü
- Konjestif kalp yetersizliği (<1 ay)
- Sepsis (<1 ay)
- Ciddi akciğer hastalığı (pnömoni dahil) (<1 ay)
- Anormal akciğer fonksiyonları (KOA)
- Hastanın yatak istirahatinde olması
- Diğer risk faktörleri _____

3 Puan Değerinde Risk Faktörleri

- >75 yaş
- DVT/PE hikayesi
- Ailevi tromboz hikayesi
- Faktör-V-Leiden pozitifliği
- Protrombin 20210A pozitifliği
- Yüksek serum homosistein değerleri
- Lupus antikoagülan pozitifliği
- Antikardiyolipin antikoru pozitifliği
- Heparine bağlı trombositopeni (HIT)
- Diğer konjenital veya edinysel trombofililer var ise tipi _____

Total Risk

Faktörü Skoru	DVT İnsidansı	Risk Durumu	Uygulanacak Profilaksi Yöntemi
0-1	<%10	Düşük	Özel önlem gereksiz, erken mobilizasyon
2	%10 - 20	Orta	EÇ, IPC, DDUH, veya DMAH
3-4	%20 - 40	Yüksek	IPC, DDUH, veya DMAH
5 ve üstü	%40 - 80	En Yüksek	DUH, DMAH, Warfarin, veya tek başına Faktör Xa inhibitörü veya EÇ + IPC ile kombine

EÇ: Elastik çorap

IPC: İntermittan pnömotik kompresyon

DDUH: Düşük doz unfraaksiyone heparin

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Duplex US:

Torax BT:

Sintigrafi:

2 Puan Değerinde Risk Faktörleri

- 60 - 74 yaş
- Artroskopik cerrahi
- Mevcut ya da geçirilmiş kanser
- Majör cerrahi (>45 dakika)
- Laparoskopik cerrahi (45 dakika)
- Yatağa bağımlı hasta
- Sabitleyici alçı/atel/sargı (<1 ay)
- Santral venöz girişim

5 Puan Değerinde Risk Faktörleri

- Elektif majör alt extremitte artroplastisi
- Kalça, pelvis, veya bacak kırığı (<1 ay)
- İnme (<1 ay)
- Politravma (1< ay)
- Akut spinal kord hasarı (felç) (<1 ay)

Kadınlara İlgili Risk Faktörleri (Her Biri 1 Puan)

- Oral kontraseptif veya HRT kullanımı
- Hamilelik veya postpartum (<1 ay)
- Açıklanamayan ölü doğum, toxemili veya gelişme geriliği prematüre doğum, tekrarlayan spontan düşük ≥3

Total Risk Faktörü Skoru:

BULGULAR

Haziran 2005 – Haziran 2007 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağımlı, 7 günden uzun süre immobil olarak takip ettiğimiz 259 hastayı VTE açısından takip ettik. Biyoistatistik birimi ile veriler konsulte edildi, sıklığı %20’den fazla olan rastlantısal durum için 259 hasta ile elde edilecek verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Takip edilen 259 hastanın 167’si erkek (%64), 92’si kadındı (%36). Ortalama yaş 47,4, ortalama vücut kitle endeksi (BMI) 25,4 kg/m², yoğun bakımda ortalama yatış süresi ise 13,3 gün idi. En sık rastlanan ek hastalıklar kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık ve diyabetis mellitus idi.

Tablo 11: Hasta genel bilgileri

	GENEL	DMAH	EÇ + IPC
Hasta sayısı	259	152	94
Ortalama yaş	47,4	47	37
BMI	25,4	26,5	24,6
Yatış gün sayısı	13,3	13,3	11,5

Tablo 12: Hastalarda mevcut ek hastalıklar

	GENEL	%
AF	12	5
HT	88	34
KOAH	27	10
DM	23	9
KBY	4	2
İKH	25	10
SVH	5	2
Geçirilmiş malignite	5	2
Diğer	13	5

VTE profilaksi yöntemi için en sık uygulanan farmakolojik yöntem 152 hastada (%59) günde tek veya çift doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımı iken en sık kullanılan mekanik yöntem 94 hastada (%36) elastik çorap ve aralıklı kompresyon çoraplarının (EÇ + IPC) kullanımı idi.

VTE profilaksisi için DMAH kullanılan 152 hastanın yaş ortalaması 47, EÇ + IPC kullanılan 94 hastanın yaş ortalaması ise 37 idi. ($p<0.05$) Bu farkın sebebi EÇ + IPC ile profilaksi yapılan grupta daha çok travma hastalarının bulunması (79 travma, 15 travma dışı hasta grubu), travmanın daha çok erken yaş grubunda görülmesi olarak düşünüldü. EÇ + IPC ve DMAH gruplarında ortalama BMI ve hastanede kalış süresi sırasıyla 24,6 ve 26,48 kg/cm², 11,54 ve 13,35 gün olarak saptandı. Her iki hasta grubunda BMI ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.1$)

259 hastadan 131'i (%50) travma, 89'u (%34) akut karın sendromu, 39'u (%16) diğer sebeplerden (10 hasta yanık nedeniyle) yoğun bakımda tedavi edilmekte idi. Kliniğimiz tarafından oluşturulan VTE riski skoru formu cerrahi servisinde elektif cerrahi tedavi için yatarak takip edilen hastalar için oluşturulmuş olmasına rağmen, hemen hepsi yüksek riskli hasta grubunda bulunan yoğun bakım hastalarında aynı form ile risk skorlaması yapılarak bu hasta grubu için oluşturulabilecek risk skorlaması formu araştırıldı. Travma hasta grubunda ortalama VTE skoru 9,77 (5-22) iken, diğer hasta grubunda ortalama VTE skoru 9,4 (5-15) saptandı, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.1$) Yüzotuzbir travma hastası incelendiğinde en sık karşılaşılan travma kafa travması idi. Kafa travması 102 hastada (%78) saptanırken, 56 hastada yoğun bakımda tedavi görmelerinin sebebi sadece kafa travması iken, 41 hastada (%31) kafa travması ile birlikte toraks travması, 12 hastada (%9) karın travması, 11 hastada (%9) pelvis ve ekstremitre travması birlikteliği mevcut idi. Beyin cerrahisi kliniği ile birlikte takip gerektiren, VTE için yüksek riskli grubu oluşturan kafa travmalı hasta grubunda VTE profilaksisi daha büyük bir sorun olmaktadır. VTE profilaksisi 131 travma hastasının 79'unda (%60) EÇ + IPC, 45'inde (%34) DMAH, 1'inde (%0,4) vena kava filtresi ile yapıldı.

Tablo 13: Uygulanan profilaksi yöntemlerinin hastalara göre dağılımı.

	Genel toplam	TRAVMA			BATIN			DİĞER		
<i>Profilaksi Yöntemi</i>		<i>Toplam</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>	<i>Toplam</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>	<i>Toplam</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
1x0.35	26	20	18	2	6	5	1	-	-	-
1x0.4	30	6	5	1	17	9	8	7	4	3
1x0.45	59	15	11	4	37	16	21	7	5	2
1x0.6	3	-	-	-	3	1	2	-	-	-
2x0.35	9	3	3	-	6	3	3	-	-	-
2x0.4	3	-	-	-	-	-	-	3	1	2
2x0.45	3	-	-	-	2	-	2	1	1	-
2x0.6	17	1	1	-	10	4	6	6	3	3
1x1.2	2	-	-	-	-	-	-	2	2	-
Heparin	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1
EÇ+İPC	94	79	62	17	8	4	4	7	4	3
VCF	1	1	1	-	1	-	1	-	-	-
Yok	9	6	1	5	-	-	-	3	1	2
TOPLAM	259	131	102	29	90	42	48	37	21	16

Travma sebebi ile yoğun bakımda izlem indikasyonu olan 38 hastada (%29) solid organ yaralanması mevcuttu. Travma hastası gurubunda solid organ yaralanması bulunan 38 hastadan 26 hastaya (%68) kanama nedeniyle EÇ + IPC ile profilaksi uygulandı. 1 hastaya pelvis travması sonrası oluşan ve kontrol altına alınamayan, hastanın yaşamsal bulgularını etkileyen kanama nedeniyle VCI filtresi yerleştirildi. Solid organ yaralanması bulunan 11 hastaya DMAH ile profilaksi yapıldı.

Tablo 14 : Solid organ yaralanması

<i>Yaralanan Organ</i>	Toplam	%
Dalak	14	40
Karaciğer	18	49
Böbrek	6	18
Akciğer	12	32
Pankreas	3	8

Tablo 15: Travma lokalizasyonları

<i>Lokalizasyon</i>	Toplam	%
Kafa	56	43
Toraks	4	3
Batın	6	4
İki Alan	44	34
İkiden Çok Alan	16	12
Ekstremiteler	5	3

Toplam 131 travma hastasından 45 hastaya (%34) DMAH ile profilaksi uygulandı. Travma hastası gurubunda mortalite oranı %34 (41/131) olarak saptandı. Eks olan 41 travma hastasından 7 hastaya (%17) DMAH, 32 (%78) hastaya ise EÇ +IPC ile profilaksi yapılmakta idi, DMAH ile profilaksi yapılan travma hastalarında mortalite oranı 7/45 (%16) iken EÇ + IPC ile profilaksi yapılan travma hastalarında mortalite oranı 32/79 (%40) olarak saptandı. DMAH ile profilaksi yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mortalite oranı daha düşük olarak saptandı.

131 travma hastasından 7 hastada (%5) profilaksi sırasında kanama gelişti. Kanama gelişen 7 hastadan 2 hastaya DMAH, 4 hastaya EÇ +IPC, 1 hastaya VCF ile profilaksi uygulanmakta idi. EÇ +IPC ile profilaksi uygulanan 1 hasta ve VCF ile profilaksi uygulanan hasta kanama nedeniyle eks oldu. (EÇ +IPC gurubunda 1/79 mortalite saptanırken travma hastalarında DMAH ile profilaksi sonrası gelişen kanama nedeniyle mortalite saptanmadı.)

Tablo 16: Profilaksi esnasında gelişen kanama komplikasyonu ve kanamaya bağlı gelişen mortalite oranları.

	Travma		Diğer	
	<i>EÇ +IPC</i>	<i>DMAH</i>	<i>EÇ +IPC</i>	<i>DMAH</i>
Kanama	4 (%3)	2 (%2)	-	9 (%6)
Mortalite	1 (%0.8)	-	-	3 (%2)

EÇ + IPC ile profilaksi yapılan 94 hastadan 5'inde (%6) kanama, 4'ünde (%5) trombositopeni, DMAH ile profilaksi yapılan 152 hastadan (117 düşük doz, 35 yüksek doz) 9'unda (%6) kanama, 5'inde (%3) trombositopeni komplikasyonu gelişti.

Tablo 17 : Komplikasyonlar

<i>Komplikasyon</i>	<i>EÇ + IPC</i>	<i>DMAH</i>	
		<i>Düşük Doz</i>	<i>Yüksek Doz</i>
Kanama	5	9	-
Trombositopeni	4	4	1
Sepsis	9	16	2
Solunumsal komplikasyon	4	4	1

Takip edilen hastalarda genel mortalite 92/259 (%35,4) iken, 41 travma (41/131), 51 travma dışı (51/128) hasta gurubunda mortalite gelişti. Eks olan 92 hastanın 20'sine travma veya toraks içi sorun şüphesi sebebi ile yoğun bakımda takipleri sırasında toraks BT çekildi, her toraks BT radyoloji departmanı ile PE açısından konsulte edildi. Hastaların hiçbirinde radyolojik ve klinik olarak PE düşündürecek patoloji saptanmadı.

DMAH gurubunda 3 hastada DVT (%2) saptanırken, EÇ + IPC gurubunda 1 hastada DVT (% 1) saptandı. DVT saptanan her 4 hastada da PE gelişti.

Tablo 18: Uygulanan profilaksi yöntemine göre sınıflanmış hasta gruplarında veriler.

	<i>EÇ + IPC</i>			<i>DMAH</i>		
	toplam	erkek	kadın	toplam	erkek	kadın
	94	70	24	152	93	59
Ortalama yatış	11,54			13,35		
Ortalama yaş	37			47		
BMI	24,6 (24,1 – 25,9)			26,48 (25,54 – 27,9)		
AF 10 a aktivitesi	0,36			0,45		
AT 3 seviyesi	84			65		
DVT skoru	9,65			9,37		
DVT	1 (%1)			3 (%2)		
Ortalama çap farkı	0,7 cm			0,307 cm		

Yoğun bakım ünitesinde VTE açısından takip ettiğimiz 259 hastadan 83 hastaya uygulanan profilaksi yönteminin biyokimyasal olarak etkinliğini araştırmak amacıyla serum antitrombin 3 (AT3) ve antifaktör 10 A aktivitesi (F 10 A) düzeyi bakıldı.

Antitrombin özgül ağırlığı 58000 dalton olan, karaciğerde sentezlenen ve heparin varlığında trombine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak antitrombinik etki gösteren bir glikoproteindir. Aynı zamanda bazı hasta grupları için, özellikle travma sonrası, akut faz reaktanı olarak saptanan ve prognostik gösterge olarak kullanılan bir moleküldür. (93) Kalitatif eksikliğinden çok kantitatif düzey bozuklukları daha sık görülmektedir. (91)

Faktör 10 A ise doğal substratı olan protrombine bağlanarak onun enzimatik olarak trombine dönüşmesi ve böylece fibrin örtü oluşumunu sağlar. Heparin varlığında heparin-antirombin kompleksi ile bu dönüşüm engellenir. Anti F 10 A aktivitesi ölçümü ile plasma UFH ve DMAH düzeyi belirlenmiş olur. (92)

83 hastanın 48'i erkek, 35'i kadın idi. Ortalama AT3 düzeyi %68,8 (E:74,58 K:64,4), ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,42 UI/ml (E: 0,45 K: 0,38) olarak saptandı. Seksen üç hastadan 23'üne elastik çorap + aralıklı basınç çorapları (EÇ + IPC) ile profilaksi uygulandı, ortalama AT3 düzeyi % 84, ortalama anti F 10 A aktivitesi ise 0,36 UI/ml idi. Elli üç hastada ise düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi yapıldı; ortalama AT3 düzeyi % 65, ortalama anti F 10 A aktivitesi ise 0,45 UI/ml idi. EÇ + IPC ile profilaksi yapılanlarda DVT skoru ortalaması 9,6 iken, DMAH ile profilaksi yapılanlarda DVT skoru ortalaması 9,0 idi.

EÇ + IPC ile profilaksi yapılanlarda AT3 düzeyi, DMAH ile profilaksi yapılanlarda ise anti F 10 A aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($p<0.05$) EÇ + IPC ile profilaksi yapılan grupta AT3 yüksekliğinin, 23 hastadan 21'inin travma hastası olması göz önüne alındığında, beklenen sonuç olduğu görülür. Travma hastalarında AT3 düzeyi, diğer hasta gruplarına nispeten daha az düşmekte ve normal sınırlara yakın bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da 33 hastalık travma gurubunda AT3 düzeyi normal sınırlar içerisinde saptanmıştır.

DMAH ile profilaksi uygulanan 53 hastalık gruptan 39 hastaya tek ve düşük doz DMAH, 14 hastaya ise iki, yüksek doz DMAH kullanılmıştır. Tek doz DMAH ile profilaksi yapılan 39 hastanın (22 erkek, 17 kadın) ortalama AT3 düzeyi % 62,8, ortalama anti F 10 A aktivitesi ise 0,42 UI/ml idi. İki (yüksek) doz DMAH ile profilaksi yapılan 14 hastanın (8 erkek, 6 kadın) ortalama AT3 düzeyi % 70, ortalama anti F 10 A aktivitesi ise 0,58 UI/ml olarak saptandı.

Seksen üç hastadan 33'ü travma sebebi ile yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte idi (ortalama VTE risk skoru 9.96). Travma hasta gurubunda ortalama AT3 düzeyi % 91, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,31 IU/ml saptandı. Otuz üç travma hastasından 12'sine DMAH, 21'ine EÇ + IPC ile VTE profilaksisi uygulandı. DMAH verilen 12 hastada ortalama AT3 düzeyi % 92,

ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,26 IU/ml, EÇ + IPC ile profilasi uygulanan 21 hastada ise ortalama AT3 düzeyi % 96, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,34 IU/ml idi. Her iki grup arasında AT3 ve F 10 A aktivitesi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p<0.05$)

Seksen üç hastadan 50'si travma dışı hastalıklar sebebi ile yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte idi. (%60 akut karın patolojisi) (ortalama VTE risk skoru 9,61) Travma dışı hasta gurubunda ortalama AT3 düzeyi % 59, ortalama anti F 10 A aktivitesi ise 0,49 IU/ml saptandı. DMAH ile profilaksi yapılan 42 hastada ortalama AT3 düzeyi % 58, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,49 IU/ml, EÇ + IPC ile profilaksi yapılan 6 hastada ise ortalama AT3 düzeyi % 65, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,40 IU/ml idi. Travma hastası gurubunda beklendiği üzere AT3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.1$), anti F 10 A aktivitesi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ($p<0.1$)

Tablo 19 : Travma ve diğer hastaların ortalama AT3 ve F 10 A aktivitesi düzeyleri.

	<i>DVT Skoru</i>	<i>AT3</i>		<i>Anti F10 A aktivitesi IU/ml</i>	
		<i>DMAH</i>	<i>EÇ + IPC</i>	<i>DMAH</i>	<i>EÇ + IPC</i>
Travma	9,96	%92	%96	0,26	0,34
Travma Dışı	9,61	%58	%65	0,49	0,40
Genel	9,34	%65	%84	0,45	0,36

AT3 düzeyi ve F 10 A aktivitesi bakılan 83 hastadan 32 hasta (%38) yoğun bakımdaki takipleri esnasında eksitus oldu. Eksitus olan hastaların ortalama AT3 düzeyi % 64, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,48 IU/ml, taburcu olan 51 hastanın ise ortalama AT3 düzeyi % 77, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,38 IU/ml idi. Eksitus olan hastaların AT3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ($p<0.1$) Eksitus olan hastadan 9'u travma, 13 akut karın sendromu, 10'u ise diğer sebepler ile yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte idi. Travma hastalarında ortalama AT3 düzeyi % 93, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,55 IU/ml iken diğer 23 hastanın ortalama AT3 düzeyi % 52, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,46 IU/ml saptandı. Yine beklendiği üzere travma hastalarında AT 3 düzeyi normal sınırlarda saptanır iken diğer hasta gurubunda anlamlı düşme saptandı.

AT3 bilinen bir prognostik göstergedir. (93) Travma hastalarında AT3 düzeyinde düşme diğer hasta gruplarına oranla daha az olmaktadır. (93) Bizim serimizde de travma hastalarında AT3 düzeyi normal sınırlarda saptanmıştır. Travma dışı hasta grubumuzda mortalitenin daha fazla olması ve bu grupta AT3 düzeylerinin daha düşük saptanması AT3'ün prognostik önemini bir kez daha doğrulamıştır.

Eksitus olan 32 hastadan 22'sine DMAH, 10'una EÇ + IPC ile VTE profilaksisi yapılmakta idi.

AT3 ve anti F 10 A aktivitesi düzeyi bakılan 83 hastadan 14'üne iki (yüksek) doz, 39'una tek (düşük) doz DMAH ile VTE profilaksisi yapılmakta idi. Yüksek doz DMAH ile VTE profilaksisi yapılmakta olan 14 hastanın ortalama AT3 düzeyi % 70, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,58 UI/ml iken düşük doz DMAH ile VTE profilaksisi yapılmakta olan 39 hastanın ortalama AT3 düzeyi % 72, ortalama anti F 10 A aktivitesi 0,48 UI/ml olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p>0.05$) Yüksek doz DMAH ile profilaksi yapılan 14 hastanın 5'i (%34), düşük doz DMAH ile profilaksi yapılan 39 hastanın 17'si (%42) eksitus oldu. Eksitus olan hastaların AT3 ve anti F 10 A aktivitesi seviyeleri sırası ile yüksek doz alanlarda % 57 ve 0,45 UI/ml iken, düşük doz alanlarda % 50 ve 0,32 UI/ml idi. Her iki grupta da eksitus olan hastaların AT3 ve anti F 10 A aktivitesi seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. ($p<0.05$)

Tablo 20: DVT ve PE saptanan 4 hastanın bilgileri

Gün	Yaş	Cins	BMI	Etyoloji	Organ		Vte Skoru	Profilaksi	Bacak	
					Yaralanması	Ek Hastalık			Çap Farkı	Sonuç
16	50	K	25	TRAVMA AKUT	DALAK	YOK	11	EÇ+IPC	3	ŞİFA
19	55	K	26	BATIN	YOK	İKH+HT+DM	11	DMAH	1	EKSİTUS
14	44	K	28	DİĞER AKUT	YOK	YOK	8	DMAH	4	ŞİFA
12	75	K	27	BATIN	YOK	HT+SVH	9	DMAH	5	EKSİTUS

TARTIŞMA

Hastanede yatan hasta olarak takip ve tedavi edilmekte olan hasta gruplarında VTE en önde gelen ölüm nedenleri içerisinde yer almaktadır. (6,8,9,13,18) Profilaksi üzerine çalışmalar yıllardır yürütülmesine rağmen tedavide elde edilen sonuçlar kadar başarılı olamamıştır. Travma ve yoğun bakım ünitelerinde immobil olarak takip edilmekte olan hasta gruplarında VTE ve mortalite oranının diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. (6,8,18) Bu gerçeklerin daha iyi anlaşılması ve tıp dünyasındaki ilerlemenin sonucu olarak artık tüm dünyada VTE profilaksisi hastanede hasta sağlığını korumada bir numaralı strateji olarak kabul görmektedir. (1) Bizim kliniğimizde genel olarak özellikle elektif majör cerrahi uygulancak hastalarda VTE profilaksi uygulaması günlük uygulamalar arasına girmiştir. Ancak halen minör cerrahi girişim olarak düşünülen ancak malignite olması sebebi ile aslında riskli grupta değerlendirilmesi gereken meme veya tiroid gibi malignitelerde profilaksi uygulamaları istenilen düzeye ulaşmamıştır. Profilaksi yapılmasında en çok tartışılan konu kanama riskinin de artacağı düşüncesidir. (9,38) Venöz tromboemboli riski önemslenmemekle birlikte, cerrahlarda bilinçsiz bir kanama riski korkusu vardır. Dünya ile yarışan, majör cerrahi girişimlerin yapıldığı ve pek çok hasta gurubunda cerrahi tedavi sonrası yoğun bakımda takibi gereken hasta potansiyeline, kendi travma ve yoğun bakım ünitesine sahip bir referans merkezde görev yapan cerrahlar olarak VTE konusunu görmezden gelmemiz beklenemez. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı olarak kliniğimizde aralıklı olarak geri dönüşümlü yapılan klinik içi taramalarda doğru VTE profilaksi uygulamasının ancak %70 düzeyinde olduğu, yanlış veya yetersiz uygulamanın da en sık nedeninin kanama komplikasyonundan korkulması veya gerek görülmemesi olduğu bilinmektedir. Ülkemizde ve maalesef hastanemizde kayıtlar yetersiz olduğu için tam sayısal değerini bilmememize rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın profilaksi kullanılmasına rağmen pulmoner emboliye bağlı hastane ölümleri yılda 200000'nin üzerinde bildirilmekte olduğu bilinmektedir. Bu nedenle terazinin bir yanına pulmoner emboliyi diğer yanına da kanama riskini koyarak karar vermek gerekir.

VTE profilaksisi için pek çok yöntemin varlığı ve her geçen gün yeni yöntemlerin bulunması VTE profilaksisini daha karmaşık hale getirirse de temel zorluk değişik hasta gruplarında etkin yöntemi uygulama güçlükleri olmaktadır. Yalnız cerrahi yönden önemli

olduğunu zannettiğimiz venöz tromboemboli riski aslında medikal hastalarda çok daha fazladır (2,5,13) ve pulmoner embolilerin % 75'i hastanede yatan ciddi medikal hastalığı bulunan hastalarda görülür. (13) Bunun sonucu olarak cerrahi tedavi uygulanan hastalarda, kalp krizi, nörolojik komplikasyonlar, hemipleji, kanser, gebelik, lohusalık, enfeksiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi medikal hastalıkların eşlik etmesi venöz tromboemboli riskini daha da artırır ve ayrıca VTE gelişmesi halinde komorbid hastalıklar sebebi ile bu grupta mortalite oranı daha yüksek olması olağandır. (13,37) Yoğun bakımda takip edilen hastalar düşünüldüğünde pek çoğunun ciddi medikal ek hastalığının veya hayatı tehdit edici travmalarının bulunduğu, mekanik ventilatöre bağımlı oldukları saptanır. Bizim çalışmamızda 114 hastada (%44) ek hastalık mevcut idi. En sık görülen ek hastalık ise kardiyovasküler hastalıklar idi.

Profilaksi için kullanılabilecek yöntemler

- **Farmakolojik yöntemler:** Heparin, DMAH, oral antikoagulanlar, dekstran
- **Mekanik yöntemler:** Dizaltı varis çorabı, intermittan pnömatik kompresyon cihazları (I.P.K.)
- **VCI Filtreleri:** Günümüzde profilaktik filtre kullanımı poli-travmatik hastalarda PE'yi engellemek içindir. Filtre kullanımının gerektiği travma hasta grupları; aktif kanaması olan, alt ekstremitelerde hasarlanmalarında mekanik yöntem uygulanamayacak olanlar ve spinal kord hasarına bağlı kuadropleji ya da paraplejidir.

VTE profilaksisi için değişik hasta gruplarında farklı yöntemler tercih edilmekle birlikte en çok tercih edilen ve en yaygın kullanılan yöntem DMAH ile uygulanan profilaksidir. (9,49,67,68,69) Çalışmamızda acil cerrahi yoğun bakım ünitemizde takip ettiğimiz 259 hastamızdan 152'sine (%59) DMAH ile profilaksi uyguladık.

VTE profilaksisi için üzerinde en çok yoğunlaşılan ve halen araştırılması gereken pek çok alanı bulunduğu düşünülen, en zorlu hasta gruplarından biriside travma hastalarıdır. (8,38,82,93) Travma hastalarında, acil hasta bakımı ve venöz tromboemboli profilaksisinde son 50 yılda üst düzey ilerleme olmasına rağmen, yoğun bakım ünitelerinde derin ven trombozu ve pulmoner emboliye bağlı morbidite ve mortaliteler maalesef halen hedeflenen düzeye indirilememiştir. İyi merkezlerde bile pulmoner emboli, politravmatize hastalarda % 6 oranında mortaliteye sebep

olmaktadır. (6) Ayrıca geç takiplerde ortaya çıkan posttromboflebitik sendromun önemi gerek mortalite ve morbidite sebebi olarak, gerekse ekonomik kaynakları tüketen bir canavar olarak yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır.

Özellikle kanama riski yüksekliği bulunan ve multidisipliner yaklaşım ile takip ve tedavisi gereken travma hastaları gurubunda halen doğru VTE profilaksisi planlamaları konusunda ideal yöntemi gösteren literatür eksiği aşıkardır. Bizim alışmamızda VTE profilaksisi 131 travma hastasının 79'unda (%60) E + IPC, 45'inde (%34) DMAH, 1'inde (%0,4) vena kava filtresi ile yapıldı. Otuz sekiz travma hastasında solid organ yaralanması mevcut idi ve bu gruptan 11 hastaya (%29), kontrol altında kanamaları olması sebebi ile DMAH ile profilaksi uygulandı.

Ülkemizin önde gelen travma merkezlerinden birisi olarak VTE profilaksisi için geliştirdiğimiz algoritmamız ışığında travma ve acil cerrahi birimi yoğun bakım ünitesinde tedavi ettiğimiz hastalar içinde doğru ve yeterli VTE profilaksi algoritması oluşturmayı amaçladığımız kadar aynı hasta gurubunda profilaksi sebebi ile gelişebilecek komplikasyonlar ve bunların mortalitesinide en aza indirecek profilaksi algoritmasını oluşturmayı amaçladık. Travma hastalarında korkulan komplikasyon olan kanama riskini heparinlerin artırdığı bilinen bir gerçektir. (38) Bizim alışmamızda 131 travma hastasından 7 hastada (%5) profilaksi sırasında kanama gelişti. Kanama gelişen 7 hastadan 2 hastaya DMAH ile, 4 hastaya E +IPC ile, 1 hastaya VCF ile profilaksi uygulanmakta idi. Solid organ yaralanması bulunan 38 travma hastasından 5'inde kanama komplikasyonu gelişti, DMAH ile profilaksi uyguladığımız 11 hastadan sadece 1 hastada heparine bağlı kanama gelişti, bu hastada mortalite gelişmedi. Bu sonuçlara baktığımızda DMAH profilaksisi ile kanama komplikasyonunun o kadarda sık gelişmediği görülmektedir.

st ekstremitede görülen tüm DVT'lerin hemen hepsi katatere bağlı iken, alt ekstremitedekilerin %33' katater nedeni ile oluşmaktadır. (21,37,54) Bu çarpıcı sonuç nedeni ile uzun süre santral venöz kateterizasyon ile takibi planlanan hastalara VTE profilaksisi uygulanması ihtiyaı aşıkardır. Bizim alışmamızda hastalarımızın tamamında santral venöz kateter bulunmasına rağmen st ekstremitede venöz tromboz gelişimi saptanmadı.

Geerts ve ark yaptıkları çalışmada profilaksi yapılmaksızın değişik cerrahi ve medikal hasta gruplarında VTE riski ayrıntılı olarak bildirilmiştir. (49) Elektif cerrahi uygulanan gruplarda dahi %30'lara varan oranlarda DVT sıklığı bildirilen günümüzde yoğun bakım hastalarında profilaksi uygulanmaması halinde %50'lere varan oranlarda DVT görüleceği tahmin edilmektedir. VTE profilaksisi yapmamanın malpraktis olarak kabul görmeye başladığı günümüzde, profilaksi yapılmaksızın grupları randomize etmek etik ve hukuksal açıdan yükümlülükler getireceğinden ancak profilaksi yöntemlerini ve etkilerini karşılaştırabiliriz. Travma nedeni ile uzun süre immobilizasyon venöz tromboembolizm riskini arttırır. Travma sonrası koagülasyon aktivitesi ve fibrinoliz dengeleri değişmektedir. Birçok araştırma yüksek riskli VTE gruplarına uzun süreli yatak istirahati, pelvis ve alt ekstremitte kırıkları, spinal kord yaralanmaları, majör venöz yaralanmalar, santral venöz kataterizasyon ve kan transfüzyonlarını ilave etmiştir. (3,6,8,9,11) Bahsettiğimiz bütün bu risk faktörlerini tahmin edeceğiniz üzere travma merkezlerinin yoğun bakımında takip edilmekte olan hastaların pek çoğunda ve genellikle birden fazla risk faktörünü aynı hastada görmekteyiz.

Kanama riski yüksek, komorbid hastalıkları bulunan travma hastası gurubunda vena cava filtreleri de profilaksinin bir parçası olarak günümüzde kullanılmaktadır. (8,84,87,88) Diğer bir profilaksi yöntemi olan elastik çorap ve aralıklı basınç çorapları kanama riski yüksek hastalarda yalnız başına veya farmakolojik ajanlarla kombine olarak uygulanmaktadır. (5,8,9,73,81,82) Teorik olarak EÇ ve IPC stazı önleyip, venöz velositeyi arttırırken, fibrinolitik aktiviteyi stimule edip, venöz dilatasyon sonucu oluşacak endotel hasarabiyetini azaltır. Comerota ve ark. fibrinolitik aktivite artışını plasminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyinin regülasyonu ile olduğunu iddaa etmektedirler. (90) En sık kullanılan VTE profilaksisi yöntemi farmakolojik ajanlar iken travma hastası gurubunda durum değişmektedir. (8,9,77,79,80,82) Gerek travma gerekse cerrahi hasta grubunda en çok korkulan komplikasyon olan kanamadan kaçınmak, aynı zamanda da etkin VTE profilaksisi uygulamak her zaman mümkün olmamaktadır. (38) Bizim çalışmamızda 152 hastada profilaksi için DMAH kullanılır iken, travma hastası gurubundada en sık kullandığımız profilaksi yöntemi EÇ + IPC idi. Aktif kanaması devam eden sadece bir travma hastasında VCI filtresi kullanma ihtiyacımız oldu.

Pulmoner emboli yoğun bakım ünitesinde yatan politravmatize hastalarda DMAH profilaksisine rağmen majör bir problemdir. Ancak PE insidansının DMAH ile %22 den %2,6 oranına düştüğü bir gerçektir, fakat ideal sonuca ulaştıramadığı görülmektedir. (9)

Haas ve ark. VTE profilaksisi için ameliyat öncesi başlanan ve sonrasında 7 gün boyunca devam eden enoksoparin tedavisi kullanarak randomize ettikleri 9907 ameliyat edilmiş genel cerrahi hasta grubunda %0,11 DVT saptarken, %0,03 fatal olmak üzere toplamda %0,24 oranında PE geliştiğini bildirmişlerdir. (94) Geerts ve ark. yaptıkları analizde profilaksi kullanılmayan hasta grubunda cerrahi sonrası %70'lere varan oranda DVT geliştiğini, bu gruptan 1/3'ünde PE geliştiğini ve bununda 1/3'ünün fatal olduğunu bildirmişlerdir. (49) Bizim çalışmamızda takip ettiğimiz 259 hastadan 2'si akut batın hastası (%2), 1'i travma hastası (%0,8) ve 1'i periferik vasküler hastalık nedeniyle ameliyat edilmiş olan toplam 4 hastada (%2) DVT gelişmiştir.

DVT saptanan her 4 hastada PE gelişmiş ancak bunlardan DMAH ile tedavi ettiğimiz akut karın sendromu nedeniyle ameliyat edilmiş olan 2 hasta (% 0,7) pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Akut batın sendromu nedeniyle ameliyatlı, DMAH ile tedavi edilen bir hasta PE tedavisi sonrası yoğun bakımdan cerrahi servise çıkarılmasının 4. gününde yeni bir emboli atağı sonrası eksitus oldu.

Profilaksi uygulanmayan gruplarda DVT gelişme riski ile kıyaslandığında yoğun bakımda takip edilen hastalarda %1,5 DVT ve %0,7 fatal pulmoner emboli sıklığı istenilen düzeyde profilaksi yapıldığının bir göstergesi olabilir. Kurtoğlu ve ark. Acil Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2003 yılında yapmış oldukları çalışmalarında gerek sağlık çalışanı gerekse yoğun bakım doktorlarının DVT profilaksisine uyumunda artışa bağlanan %10'dan %9 seviyesine gerileyen kanama sıklığı ile %3,7'den %2,6'ya gerilediği belirtilen PE sıklığı gö önüne alındığında %5 kanama ve %1,4 PE sıklığı ile istenilen sonuçlara ulaşma yolunda bir hayli yol alınmış olduğu söylenebilir. (81)

Bu hasta gruplarının diğer yönlerden ve komplikasyonları açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır. Kanama riski yüksek olan gruplarda, özellikle travma hastalarında ve erken

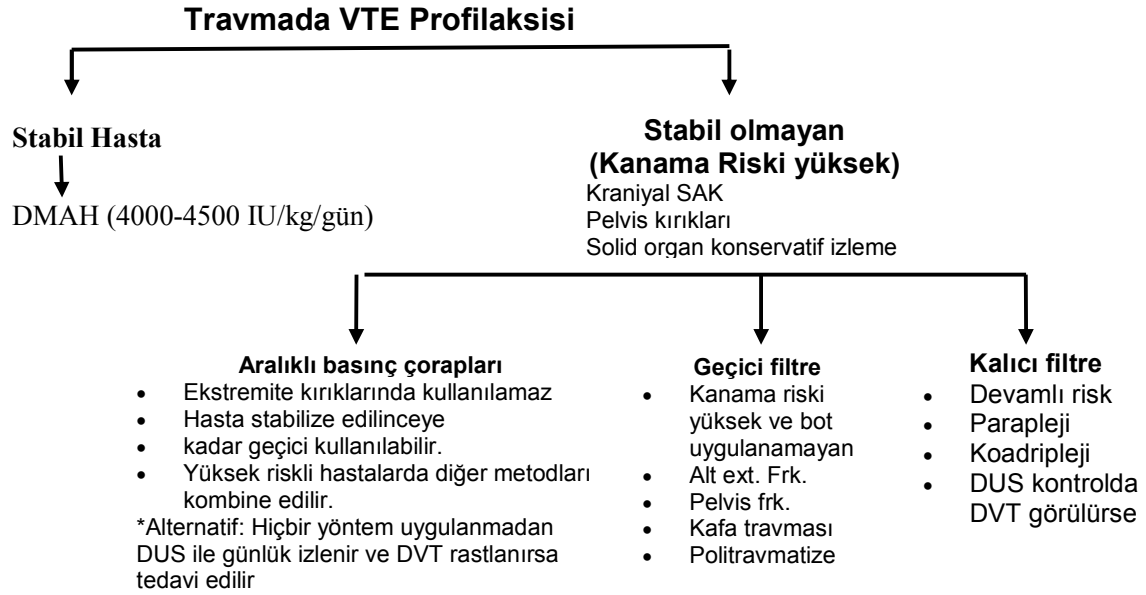
ameliyat sonrası dönem majör cerrahi tedavi uygulanan gruplarda bu durumlar göze alınmaksızın yapılacak yüksek doz heparin profilaksisi ile DVT ve PE sıklığının azalacağı aşıkardır. Diğer yandan kanama, trombositopeni gibi korkulan komplikasyonlarda daha sık görülecektir.

Profilakside dikkat edilmesi gereken diğer bir konu da profilaksinin ne kadar devam etmesi gerektiğidir. Yapılan tüm çalışmalar göstermiştir ki, venöz tromboz süreci hastahaneden taburcu olduktan sonraki ilk 3 ay içinde de devam etmektedir. (3,5,9) Özellikle günümüzde hastahaneden mümkün olduğunca erken taburcu ettiğimiz hastaların evde de profilaksilerinin devam etmesi gerektiğini unutmamak gerekir. Cook ve ark. yapmış oldukları çalışmada 2. hafta yapılan kontrol doppler US'de VTE saptanmayan asemptomatik hastaların klinik olarak takibinin yeterli olduğu ve aralıklı doppler US ile takibe gerek olmadığı belirtilmektedir. (9) Semptomatik hastalarda ise yapılan alt ekstremitte venöz sistem doppler US ile kontrolün yeterli olduğu vurgulanmaktadır. (9)

Travma hastalarında prognostik önemi bilinen (93) AT3 düzeyinin yoğun bakımda yatan diğer hastalar içinde prognostik bir gösterge olabileceği, AT3 ile beraber anti F 10 A aktivitesi düzeyinin de prognostik bir parametre olabileceği düşünülebilir. Kesin sonuca varmak için ise daha fazla vaka üzerinde düzeylerinin tespit edilmesi gerekmektedir.

Yine yaptığımız çalışmada heparin verilmeksizin mekanik yöntemler ile profilaksi uygulanan kanama komplikasyonu riski yüksek, özellikle travma hastalarında heparin verilerek profilaksi yapılan hasta grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı fark olmaksızın AT3 ve anti F 10 A aktivitesi yüksekliği saptanması dikkat çeken en önemli nokta olmaktadır. Bunun pek çok nedeni olabileceği gibi günümüzde bildiğimiz en başta gelen neden endojen heparinoid olarak tariflenen ve vücuttan salgılanan, heparin benzeri etki gösteren moleküller olduğu düşünülmektedir. (89) Yaptığımız literatür taramalarında mekanik profilaksi yöntemleri sonrası AT3 ve anti F 10 A aktivitesinde kantitatif olarak ölçüm yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Chan ve ark. yaptıkları çalışmada heparin uygulaması olmaksızın endotel kaynaklı AT3 ve anti F 10 A'nın hızla antikoagülan etkilerinin görüldüğünü göstermiştir. Bu etkinin büyük kısmının endojen heparinoidler vasıtası ile olduğunu ve eksojen heparin itiyacını azalttığını bildirmişlerdir. (90) Halen yeterli çalışma yapılmamış ve belkide bu alanda araştırılması en elzem nokta olan

travma hastalarında endojen heparinoidlerin etkileri ve rolü belirlendikten sonra biz cerrahlar için korkulu bir rüya olan heparine bağlı kanama komplikasyonundan kurtulmamız hiçten bile değil.



Şekil 3 : VTE profilaksisinde kullandığımız algoritmamız.

SONUÇ

Takip ettiğimiz 259 hastada DVT ve PE sıklığını %1,5 (4/259) olarak saptadık. PE gelişen 4 hastadan ikisinde fatal pulmoner emboli gelişti. (%0,8) Profilaksi uygulanmayan gruplarda DVT sıklığının %50, PE sıklığı %20, fatal PE %8'den fazla beklendiği bir durum için yeterli ve güvenli profilaksi uyguladığımızı görmekteyiz.

En sık uygulanan profilaksi yöntemi DMAH idi. 152 hastada DMAH, 94 hastada EÇ + IPC kullanıldı. DMAH gurubunda 3 hastada DVT (%2) saptanırken, EÇ + IPC gurubunda 1 hastada DVT (% 1) saptandı.

Profilaksi yaparken özellikle kanama riski yüksek, multidisipliner takip ve tedavisi gereken travma ve cerrahi hastalarında korkulan komplikasyon kanama ve trombositopeni sıklığı sırası ile %5 (14/259) ve %3,5 (9/259) olarak saptadık. Kanama sıklığı travma hastalarında %5 (7/131) olarak saptandı.

DMAH ile profilaksi yapılan 152 hastadan (117 düşük doz, 35 yüksek doz) 9'unda (%6) kanama, 5'inde (%3) trombositopeni EÇ + IPC ile profilaksi yapılan 94 hastadan 5'inde (%6) kanama, 4'ünde (%5) trombositopeni komplikasyonu gelişti. EÇ +IPC ile profilaksi yapılan hastalarda saptanan trombositopeni ön planda altta yatan sepsis gibi diğer patolojilere bağlanabilir. Heparin kullanılan hastalarda heparine bağlı trombositopeni akla gelmeli ve heparin tedavisi ciddi hallerde kesilmelidir.Kanama gelişen hastalardan hiçbirisinde cerrahi girişim ihtiyacı olmadı ve profilaksiye bağlı gelişmiş kanama nedeniyle gelişmiş mortalite saptanmadı.

Bu bulgular eşliğinde DMAH profilaksisi ile uygun hasta seçimi sonrası kanama komplikasyonunun korkulan kadar sık olmadığı, DMAH ile profilaksi yapılamayan grupta EÇ +IPC ile güvenli ve yeterli profilaksi uygulanabileceğini saptadık.

AT3'ün travmada prodnostik bir gösterge olduğunu bir kez daha saptadık. Travma hastalarında AT3 düzeyi %91, anti F 10 A aktivitesi 0,31 UI/ml saptanırken, travma dışı grupta AT3 aktivitesi %59, anti F 10 A aktivitesi 0,49 UI/ml saptandı. Eks olan hasta gurunda AT3 düzeyi %64 iken şifa ile giden hasta gurubunda AT3 düzeyi %77 olarak saptandı. (p<0,05)

KAYNAKLAR

- 1) Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, et al. The changing pattern of venous tromboembolic disease. *Haemostasis* 1996;26:65-71
- 2) Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81
- 3) Cushman M, Tsai A, Heckbert SR. Incident rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost* 2001;86:OC2349 (abstract)
- 4) Hallet JW, Mills JL, Earnshaw JJ, Reekers JA, Editors. Deep vein thrombosis. *Copmrehensive Vascular and Endovascular Surgery*, Mosby 2004. 625-65
- 5) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Berqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of Venous Tromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antitrombotic and Trombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400
- 6) Marik PE, Andrevs L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest*. 1997 Mar;111(3):661-4
- 7) Moser KM. Venous tromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49
- 8) Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994 Dec 15;331(24):1601-6
- 9) Cook D, Laporta D, Skrobik Y, Peters S, Sharpe M, Murphy P, Chin D, Crowther M; Canadian ICU Directors Group. Prevention of venous thromboembolism in critically ill surgery patients: a cross-sectional study. *J Crit Care*. 2001 Dec;16(4):161-6

- 10) Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N, Yanez ND, Psaty BM, Folsom AR. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Hematol*. 2003 Mar;72 (3):192-200.
- 11) Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica*. 2003 Dec;88(12):1410-21.
- 12) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and PE: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93
- 13) Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and PE. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- 14) Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for DVT in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-8
- 15) Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of DVT within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60
- 16) Reddick RL, Bellinger DA. Hemostasis and thrombosis. In: Damjanov I, ed. *Anderson's pathology*. Vol 1, 10th ed. St. Louis: Mosby, 1996;pp:472-481
- 17) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998;128:737-40.
- 18) Lilienfield DE, Chan E, Ehland J, Godbold JH, Landrigan PJ, Marsh G. Mortality from PE in the

United States: 1962 to 1984. *Chest* 1990;98:1067-72.

- 19) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for PE in women. *JAMA* 1997;277:642-5.
- 20) Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: 'The study of men born in 1913'. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-90.
- 21) Bonifacj C, Quere I, Dupuy C, Janbon C, Daures JP. A case control study of the risk factors for DVT. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997;45:465-73.
- 22) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk faktors for deep vein thrombosis and PE: a population based case control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- 23) Van Hylekama VA, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of faktor IX increase the risk of thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82
- 24) De Visser MC, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR, Bertina RM. Factor X levels, polymorphisms in the promoter region of factor X, and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):1011-7.
- 25) De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica.* 2002 Oct;87(10):1095-108.
- 26) Van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost.* 1997;78(1):631-5.
- 27) Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, Büller HR, Wouter ten Cate J, Girolami A, Prins MH. Incidence of venous thromboembolism

in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1999;81(2):198-202.

- 28) Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998;92(7):2353-8.
- 29) Quéré I, Perneger TV, Zittoun J, Bellet H, Gris JC, Daurès JP, Schved JF, Mercier E, Laroche JP, Dauzat M, Bounameaux H, Janbon C, de Moerloose P. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *Lancet.* 2002;359(9308):747-52.
- 30) Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 1995;85(6):1504-8.
- 31) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1182-9.
- 32) Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415-20.
- 33) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(9):689-96.
- 34) Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood.* 198;62(1):14-31.
- 35) Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(6):608-12.

- 36) Camba L, Peccatori J, Pescarollo A, Tresoldi M, Corradini P, Bregni M. Thalidomide and thrombosis in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2001;86(10):1108-9.
- 37) Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J, Bory M, Morand P. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J*. 1997;18(4):685-91.
- 38) Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, Ljungstrom KG, Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg*. 1996;162(10):783-9.
- 39) Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Büller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet*. 2000;356(9240):1492-3.
- 40) Ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Schiereck J, Hagen PJ, Mathijssen JJ, Mac Gillavry MR, Koopman MM, Buller HR. Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):499-505.
- 41) Arseven O. Pulmoer tromboembolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboembolism*.
- 42) Dalen JE. Cilinical diagnosis of acute pulmonary embolism. Morpurgo M (ed) *Pulmonary Embolism. Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Deccer Inc. 1994;75:55-66
- 43) Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and terat deep vein thrombosis. *Blood* 2002;99(9):3102-10
- 44) Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill - Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998;279:1094-9
- 45) Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis.

Lancet 1995;345:1326-30

- 46) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997;350:1795-8
- 47) Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: An update. Q J Med 1997;90:437-42
- 48) The PIOPED Investigators. Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 1990;263:2753-9
- 49) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;119:132S-75S
- 50) Sinner W. Computed tomography of pulmonary thromboembolism. Eur J Radiol 1982;2:8-13
- 51) Remy-Jardin M, Remy J, Wattrinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography. Radiology 1992;185:381-7
- 52) Gülsün M. Radyolojik Tanı Yöntemleri. Venöz Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi. Altay Şahin (Ed) Bilimsel Tıp Kitabevi 2005;75-95
- 53) Murphy TP, Cronan JJ. Vaskular ultrasound in the intensive care unit. Crit Care Clin 1994;10(2):341-63
- 54) Cook D, Meade M, Guyatt G, Griffith L, Granton J, Geerts W, Crowther M, the Canadian Critical Care Trials Group. Clinically important vein thrombosis in the intensive care unit: a survey of intensivists. Critical Care 2004;8:R145-52

- 55) Cook d, Douketis J, Crowther MA, Anderson DR, fo the VTE in the ICU Workshop Participants. The diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in medical-surgical intensive care unit patients. J of Crit Care 2005;20:314-9
- 56) Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism:frequency in a respiratory intensive care unit. JAMA 1981;246:1422-4
- 57) Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparision of indirect CT venografi versus venous sonography in ICU patients. Am J Radiol 2005;185:457-62
- 58) Davidson BL, Eliot CG, Lensing WA. Low accuracy of color doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. The RD Heparin Arthroplasty Group. Ann Intern Med 1992;117:735-8
- 59) Zierler BK. Sonography and diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 2004;109:I9-I14
- 60) Redman HC. Deep venous thrombosis:is contrast venography still the diagnostic ‘‘gold standart’’? Radiology 1988;168:277-8
- 61) Özbudak Ö, Eroğulları İ, Öğüş C, Çilli A, Türkay M, Özdemir T. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. J Thrombosis and Thrombolysis 2006;21:159-62
- 62) Wagner HN. Regional ventilation and perfusion. In: Wagner H, Zsabo Z, Buchanan J (eds). Principles of Nucleer Medicine. 2nd ed. WB Saunders Co. 1995:887-95
- 63) Kır KM. Pulmoner Emboli Tanısında Nükleer Tıp Yöntemleri. Venöz Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi. Altay Şahin (Ed) Bilimsel Tıp Kitabevi 2005;113-24
- 64) Velmahos GC, Toutouzas KG, Vassiliu P, Rhee P, Wilcox A, Hanks SE, Chan LS, Tillou A, Demetriades D. Can we rely on computed tomographic scanning to diagnose pulmonary embolism

in critically ill surgical patients? *J Trauma*. 2004;56(3):518-25;

- 65) Kelly AM, Patel S, Carlos RC, Cronin P, Kazerooni EA. Multidetector row CT pulmonary angiography and indirect venography for the diagnosis of venous thromboembolic disease in intensive care unit patients. *Acad Radiol*. 2006;13(4):486-95.
- 66) Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med*. 1998;26(8):1332-6.
- 67) Bergmann JF, Elkharrat D. Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis*. 1996;26:16-23.
- 68) Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J*. 1981;26(2):115-7.
- 69) Crafoord C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937;79:407-26
- 70) McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;15:800-1.
- 71) Ibarra-Perez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubiate S, Arevila-Ceballos N, Fong JH, Sanchez-Martinez R, Dominguez MV, Elizalde-Gonzalez J. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology*. 1988;39(6):505-13.
- 72) Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest*. 1997;111(3):661-4.
- 73) Cook DJ, Rocker G, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Anderson D, Skrobik Y, Hebert P, Albert M, Cooper J, Bates S, Caco C, Finfer S, Fowler R, Freitag A, Granton J, Jones G, Langevin S, Mehta S, Pagliarello G, Poirier G, Rabbat C, Schiff D, Griffith L, Crowther M; PROTECT Investigators;

Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis of Thromboembolism in Critical Care (PROTECT) Trial: a pilot study. *J Crit Care*. 2005 Dec;20(4):364-72.

- 74) Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, Herbecq P, Pordes R, Poussel JF, Roux L Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1109-14
- 75) Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*. 1982;10(7):448-50.
- 76) Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 9;341(11):793-800
- 77) Cook D, Crowther MA, Douketis J; VTE in the ICU Workshop Participants. Thromboprophylaxis in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2005;20(4):320-3.
- 78) Lacherade JC, Cook D, Heyland D, Chrusch C, Brochard L, Brun-Buisson C; French and Canadian ICU Directors Groups. Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: a Franco-Canadian cross-sectional study. *J Crit Care*. 2003;18(4):228-37
- 79) Cook D, Laporta D, Skrobik Y, Peters S, Sharpe M, Murphy P, Chin D, Crowther M; Canadian ICU Directors Group Prevention of venous thromboembolism in critically ill surgery patients: a cross-sectional study. *J Crit Care*. 2001;16(4):161-6
- 80) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1162-73.

- 81) Kurtoglu M, Buyukkurt CD, Kurtoglu M, Dural CA, Guloglu R, Akar U. [Venous thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparins in polytraumatized patients in intensive care unit (extended serie)] *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2003;9(1):37-44.
- 82) Kurtoglu M, Guloglu R, Ertekin C, Taviloglu K, Alimoglu O. Intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in high-risk trauma and surgical ICU patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2005;11(1):38-42
- 83) Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, Granit V. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg.* 2004;28(8):807-11.
- 84) Kurtoglu M, Aydin E, Necefli A, Guloglu R, Poyanli A. Applications of the inferior vena cava filter for the prevention of the risk for pulmonary emboli. *Ulus Travma Derg.* 2001;7(1):35-9.
- 85) Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med.* 1954;250(4):148-49
- 86) Eichelter P, Schenk WG Jr. Prophylaxis of pulmonary embolism. A new experimental approach with initial results. *Arch Surg.* 1968;97(2):348-56.
- 87) Paton BL, Jacobs DG, Heniford BT, Kercher KW, Zerey M, Sing RF. Nine-year experience with insertion of vena cava filters in the intensive care unit. *Am J Surg.* 2006;192(6):795-800
- 88) Rosenthal D, Wellons ED, Levitt AB, Shuler FW, O'Conner RE, Henderson VJ. Role of prophylactic temporary inferior vena cava filters placed at the ICU bedside under intravascular ultrasound guidance in patients with multiple trauma. *J Vasc Surg* 2004 Nov;40(5):958-64
- 89) Chan TK, Chan V. Antitrombin III, the major modulator of intravaskuler coagulation, is synthesized by human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1981 Aug;46(2):504-6

- 90) Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, Comerota AJ Jr, Schlappy D, Rao AK. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg.* 1997 Sep;226(3):306-13
- 91) Conard J, Lecompte T, Horellou MH, Cazenave B, Samama M. Antithrombin III in patients treated with subcutaneous or intravenous heparin. *Thromb Res.* 1981 May 15;22(4):507-11.
- 92) Kakkar VV. Low-doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1973 Nov;29(4):235-43.
- 93) Aasen AO, Kierulf P, Vaage J, Godal HC, Aune S. Determination of components of the plasma proteolytic enzyme systems gives information of prognostic value in patients with multiple trauma. *Adv Exp Med Biol.* 1983;156 (Pt B):1037-47.
- 94) Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19 Suppl 1:164-73.

ÖZGEÇMİŞ

- 14.08.1978 yılında Karaman’da doğdu.
- İlköğretimini Karaman Gazi Mustafa Kemal İlkokulu’nda tamamladı.
- Ortaöğretimini Karaman Anadolu Lisesi’nde tamamladı.
- 1996 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimine başladı.
- 2002 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi’nden mezun oldu.
- 14.10.2002 de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık eğitime başladı ve halen eğitime devam etmektedir.
- İyi derecede İngilizce bilir.
- Evlidir.