

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI



**AKUT ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZLU
HASTALARDA ULTRASONİK AKSELERE KATETER
ARACILI TROMBOLİZ TEDAVİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Dede

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Mustafa Parıldar**

İZMİR 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMA LİSTESİ	viii
TABLOLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ALT EKSTREMİTE DERİN VENÖZ SİSTEMİN ANATOMİSİ	3
VENÖZ SİSTEM HİSTOLOJİSİ	6
ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZU	6
Tanım.....	6
Epidemiyoloji	6
Etiyoloji ve Patogenez.....	7
A) Pıhtılaşma mekanizması	7
B) Venöz trombozun patofizyolojisi.....	8
Risk Faktörleri	9
Klinik Özellikler.....	12
Komplikasyonlar	13
A) Erken komplikasyonlar	13
B) Geç komplikasyonlar	14
ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZU TANI YÖNTEMLERİ	15
DVT Tanısında Algoritma.....	15
DVT' de Klinik Tanı.....	17
D-Dimer Testi.....	19
Venöz Doppler Ultrasonografi	20
A) Alt ekstremitte venöz doppler inceleme teknikleri	20
B) Normal venlerin ultrasonografi bulguları	20
C) Venöz trombozun renkli doppler US bulguları	21
Konvansiyonel Venografi.....	22
MR Venografi.....	22
İmpedans Pletismografi	23
BT Venografi.....	23

DERİN VEN TROMBOZUNDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	23
Mekanik Yöntemler	24
Antikoagülan İlaçlar	24
Sistemik Trombolitikler	25
Cerrahi Trombektomi	26
Vena Kava Filtresi	26
Perkutan Endovasküler Tedavi Yöntemleri	27
A) Kateter aracılı tromboliz (KAT)	27
B) Perkutan mekanik trombektomi (PMT)	28
C) Perkutan farmakomekanik tromboliz (KAT+PMT)	28
D) Perkutan aspirasyon trombektomi (PAT)	29
E) Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz	29
MATERYAL-METOD	32
Çalışmaya dahil olma kriterleri	32
Dışlama Kriterleri	32
Kullanılan Araç-Gereçler	32
Yöntem	33
BULGULAR	36
OLGU ÖRNEKLERİ	39
TARTIŞMA	50
SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59

ÖZET

Alt ekstremitenin derin ven trombozu (DVT) önemli morbidite ve mortalitesiyle yıllık görülme sıklığı yaklaşık her 1000 kişide 1-2 olan yaygın bir kardiyovasküler durumdur. Derin ven trombozu, Virchow triadı olarak bilinen staz, endotel harabiyeti ve hiperkoagulabilite nedeni ile oluşur.

Derin ven trombozu tedavisinde amaç, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalık, venöz tromboemboli nüksü ve posttrombotik sendrom gibi komplikasyonların oluşmasını önlemektir. Bu amaçla tedavilerde antikoagülan ajanlar, trombolitik ajanlar, cerrahi trombektomi ve perkütan endovasküler tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, Doppler ultrasonografi ile tanı alan, akut dönemdeki ilio-femoro-popliteal derin ven trombozu olan hastaların tedavisinde ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Aralık 2012-Nisan 2015 tarihleri arasında RDUS ile akut iliofemoral-popliteal (proksimal) derin ven trombozu tanısı konmuş 41 hasta (17 K, 24 E, ortalama yaş 51) dahil edilmiştir. Hastalara kılavuz kataterler (7F) ile ultrasonik akselere trombolitik infüzyon kateteri (EkoSonic® Endovascular System, EKOS Corporation, Bothell, Washington, USA) yerleştirilmiştir. Kontrol venografilerde %50'nin üzerinde darlık olan 8 (%19.5) hastaya PTA işlemi yapılarak uygun çap ve boyutlarda stentler yerleştirilmiştir. 4 hastaya (%9.7) infrarenal vena kava düzeyine, çıkarılabilir VCI filtresi yerleştirilmiştir. Girişim sonrası trombüsün temizlenme oranı kontrol venografiler ile belirlenmiştir. Hastalar RDUS tetkiki ile takip edilmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, kontrol venografilerde %90.2 oranında başarılı rekanalizasyon sağlanmıştır. Takipler sırasında venöz yapının 23 hastada (%56) tam açık, 14 hastada (%34.1) kısmi açık olduğu izlenmiştir. Hastaların %14.6'sında hafif derecede PTS semptomları gözlenirken, hiçbir hastada şiddetli PTS semptomları saptanmamıştır.

İliofemoral-popliteal DVT'de antikoagülan tedavinin trombüs üzerine litik etkisi bulunmamakta ve oluşan trombüsün yayılımını da yeterince önleyememektedir. Sistemik trombolitik tedavinin majör kanama riskinin yüksek olması ve trombotik alana özgün

olmayan bir tedavi olması nedeniyle daha az trombolitik ile trombüsün lizisini sağlamaya yönelik özgün uygulamalara yönelim artmıştır.

Literatürden elde edilen veriler ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz tedavisi; uygulama sırasında daha düşük dozda trombolitik ajan kullanımını sağlayan, düşük komplikasyon oranlarına sahip, trombolitik ajanın trombüs içine dağılımını hızlandırarak tedavinin etkinliğini artıran alternatif bir endovasküler tedavi yöntemidir.



ABSTRACT

Deep venous thrombosis (DVT) of lower extremity is the common cardiovascular condition that has considerable morbidity and mortality. The annual incidence of DVT is 1-2 in 1000. DVT is the clot formation due to stasis, endothelial damage and hypercoagulability which is also known as Virchow triad.

Pulmonary embolism, the most serious acute complication of DVT. It has been reported in 5% of treated and as many as 67% of untreated patients with lower-extremity DVT. Also venous gangren is an early complication of DVT which can causes loss of affected extremity . Venous hypertension that results in PTS is a late complication of DVT.

The treatment of deep venous thrombosis aims to prevent complications like pulmonary embolism and hypertension, peripheral venous disease, recurrent venous thromboembolism and post thrombotic syndrome. Treatment is based on the use of anticoagulation, thrombolysis, surgical thrombectomy and percutaneous endovascular techniques.

This study aims to evaluate retrospectively efficiency and reliability of ultrasonic accelerated catheter directed thrombolysis therapy in patients who had a diagnosis of acute iliofemoral-popliteal thrombosis detected by Doppler ultrasonography

The study included 41 patients (17 women, 24 men, mean age 51) who had a diagnosis of acute iliofemoral-popliteal thrombosis detected by Doppler ultrasonography (US) from December 2012 to April 2015. The ultrasonic accelerated thrombolytic infusion catheter (EkoSonic® Endovascular System ,EKOS Corporation, Bothell, Washington, USA) was placed to the patients via the guide catheter (7F). Appropriate diameter and size stents were placed after PTA in 8 (%19.5) patients who have a more than % 50 stenosis at control venography. Retrievable VCI filters were placed in 4 (%9.7) patients level of infrarenal VCI. Post interventional thrombosis clearance rates were controlled by venography. Patients were follow up by RDUS.

In the control venography results were evaluated, successful recanalization rate of 90.2% was achieved. During follow-up venous structures in 23 patients (56%) fully recanalizaed, in 14 patients (34.1%) partially recanalizaed. mild PTS symptoms was observed in 14.6% of patients, no patients were diagnosed as severe PTS symptoms.

Anticoagulation therapy does not have lytic effect to a thrombus and it does not prevent thrombus propagation adequately in iliofemoral-popliteal DVT. Systemic thrombolytic therapy has high major hemorrhagic complication and it is not specific to thrombotic area. Because of these limitations, new techniques are needed to lysis of thrombus by lower thrombolytic drug dosage.

According to literature and results of our study, ultrasonic accelerated catheter directed thrombolysis is an alternative endovascular treatment which provides lower thrombolytic drug dosage. It has lower complication rates and increases efficacy of treatment by accelerating thrombolytic drug diffusion into thrombus.



KISALTMALAR

ADP	:	Adenozin difosfat
AFV	:	Ana femoral ven
AİV	:	Ana iliak ven
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	:	BT Anjiyografi
BTV	:	BT Venografi
DMAH	:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	:	Derin ven trombozu
EİV	:	Eksternal iliak ven
FV	:	Femoral ven
INR	:	International Normalisation Ratio
İPG	:	İmpedans pletismografi
KAT	:	Kateter aracılı tromboliz
MTHFR	:	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
PAD	:	Phlegmasia alba dolens
PAT	:	Perkutan aspirasyon trombektomi
PCD	:	Phlegmasia cerulea dolens
PE	:	Pulmoner emboli
PMT	:	Perkutan mekanik trombektomi
PTA	:	Perkutan Transluminal Anjiyoplasti
PTS	:	Posttrombotik Sendrom
PV	:	Popliteal ven
RDUS	:	Renkli Doppler ultrason
TFPI	:	Doku faktör yolu inhibitörü
UH	:	Unfraksiyone heparin
UTK	:	Ultrasonik tromboliz katateri
VKİ	:	Vena kava inferior
VSM	:	Vena safena magna
VSP	:	Vena safena parva
VTE	:	Venöz Tromboemboli

TABLolar

Tablo 1:	Venöz tromboz için risk faktörleri	10
Tablo 2:	DVT riskinin saptanması amacıyla kullanılan Well's skorlaması	18
Tablo 3:	DVT ayırıcı tanısında yer alan patolojiler	19
Tablo 4:	KAT tedavisi uygulama koşulları.....	27
Tablo 5 :	Hastaların özellikleri	36
Tablo 6 :	İşlem sonrası akut klinik düzelme	37
Tablo 7:	Klinik takip sonuçları	38

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Pıhtılaşma mekanizmasının şematik ifadesi.....	7
Şekil 2:	Virchow Triadı	8
Şekil 3:	Derin ven trombozu şüphesi olan hastalarda tanı algoritması.....	16

RESİMLER

Resim 1:	Vena Safena Magna.....	3
Resim 2:	Vena Safena Parva.....	3
Resim 3:	Derin venöz sistem	5
Resim 4 :	May-Thurner Sendromu	11
Resim 5:	Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz.....	30
Resim 6:	EKOS EndoWave kateter sistemi (EKOS EndoWave, EKOS Corporation, Bothell, WA, USA).....	31
Resim 7:	Ultrasonik tromboliz katateri.....	31

GİRİŞ VE AMAÇ :

Alt ekstremitenin derin ven trombozu (DVT) önemli morbidite ve mortalitesiyle yıllık görülme sıklığı yaklaşık her 1000 kişide 1-2 olan yaygın bir kardiyovasküler durumdur (1). Derin ven trombozu, Virchow triadı olarak bilinen staz, endotel hasarı ve hiperkoagulabilite nedeni ile oluşur. Ekstremitelerin derin venöz sisteminde oluşan tromboz hastalığının akut dönemindeki ağrı, şişlik, kızarıklık gibi bulgulardan sorumludur (2).

Pulmoner emboli en önemli akut komplikasyonu olup alt ekstremitte DVT si olan tedavi edilmiş hastalarda %5, tedavisiz hastalarda ise %67 oranında bildirilmiştir (3). Ayrıca etkilenen ekstremitenin kaybına neden olabilen venöz gangren de DVT'nin erken dönem komplikasyonları arasındadır. DVT'nin uzun dönem komplikasyonu ise PTS'ye yol açan venöz hipertansiyondur (4).

DVT'nin akut döneminin tedavi yaklaşımında amaç; trombüsü ortadan kaldırmak ya da azaltmaktan ziyade hayatı tehdit eden komplikasyonu olan pulmoner emboliden hastayı korumaktır. Bunun için geleneksel tedavi yöntemi antikoagülan (heparin ve sonrasında oral antikoagülan) tedavidir (5,6). Fakat bu tedavinin trombüsü azaltmada ve sonuç olarak PTS'ü önlemede etkisi azdır. Özellikle iliofemoral ven trombozlarında antikoagülasyona rağmen spontan lizis veya komplet rekanalizasyon %10'un altındadır (7). Trombüsten dolayı meydana gelen uzun dönem venöz obstrüksiyon kalıcı venöz kapak hasarına neden olur ki bu da DVT'nin uzun dönem komplikasyonu olan PTS'nin sebebidir (8).

Son yıllarda yapılan araştırmalar PTS li hastaların aynı yaş grubundaki diyabet, artrit ve kronik akciğer hastalığı olan hastalara göre daha kötü hayat kalitesine sahip olduğunu; anjina, kanser ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarla ise benzer hayat kalitesine sahip olduğunu göstermektedir (9). PTS uzun vadede kronik venöz ekstremitte ülserasyonlarına neden olur. Bu durum DVT li hastaların yaklaşık %10 unda sıklıkla ilk iki yıl içerisinde meydana gelmekte olup önemli bir morbidite ve ciddi finansal yük nedenidir (10,11).

Sistemik trombolitik tedavinin majör kanama riskinin yüksek olması ve trombotik alana özgün olmayan bir tedavi olması nedeniyle daha az trombolitik ile trombüsün lizisini sağlamaya yönelik lokal uygulamalara yönelim artmıştır. Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz; uygulama sırasında daha düşük dozda trombolitik ajan kullanımını

sağlayan, trombolitik ajanın trombüs içine dağılımını hızlandırarak tedavinin etkinliğini artıran ve kullanılan ultrason dalgalarıyla fibrin liflerinin çözünmesini kolaylaştıran bir yöntemdir. Özellikle yüksek risk grubunda bulunan hastalarda kullanımının ölüm riski ve nüksü önlemede çok etkin olduğunu savunan yayınlar vardır (12).

Bu çalışmada, Doppler ultrasonografi ile tanı alan, akut dönemdeki ilio-femoro-popliteal derin ven trombozu olan hastaların tedavisinde ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

ALT EKSTREMİTE VENÖZ SİSTEMİN ANATOMİSİ

Alt ekstremitte venleri yüzeysel, derin ve perforan (kommünikan) venler olarak basitçe üçe ayrılır. Yüzeysel venler, yüzeysel fasyanın iki yaprağı arasında bulunurken derin venler alt ekstremitte arterlerini takip eder.

A) Yüzeysel Venler

Vena safena magna (Büyük safen ven): Ayak dorsalindeki venöz ark, ayak medialinde bacağı doğru ilerler. Ayak bileği seviyesinde malleolus medialisin önünden geçerken vena safena magna (VSM) adını alır ve bacak 1/3 distal seviyesinde oblik bir seyirle tibia'nın medialine doğru yüzeysel fasyanın içerisinde uzanır (Resim 1). Daha sonra diz ekleminin posteromedialine geçerek proksimale doğru ilerler. Uyluk seviyesinde, ekstremitenin medial yüzünde, yukarı çıkarak uyluk anteriorunda, fasyadaki hiatus saphenustan derin plana geçer ve burada ana femoral vene dökülür venöz sistem ile de bağlantı kurar. Uyluk proksimalinde hiatus saphenus seviyesinde, vena safena magna genellikle 3 ven dökülür. Bunlar vena circumflexa ilium superficialis, vena epigastrica superficialis ve vena pudendae externa'dır (Resim 1).

Vena safena parva (Küçük safen ven): Dorsal venöz arkın laterali ayak dış yanında, vena marginalis lateralis adıyla devam eder. Bu ven malleolus lateralisin arka kısmından geçerek vena safena parva adıyla kalkaneusun dış kenarı boyunca yukarı uzanır. Dizin arkasında derin fasyayı delerek fossa popliteaya girer. Burada vena popliteaya dökülerek sonlanır. Vena safena parva da vena safena magna gibi etrafındaki diğer yüzeysel venler ile ve perforan venler aracılığıyla derin venöz sistem ile bağlantılıdır (Resim 2).



Resim 1: Vena Safena Magna



Resim 2: Vena Safena Parva

B) Derin Venler

Vena tibialis posterior (Posterior tibial ven): Ayak tabanında venöz arktan çıkan vena plantaris medialis ve lateralis, malleolus lateralisin arka kısmında birleşerek vena tibialis posterioru oluşturur. Popliteal fossada popliteal vene dökülerek sonlanır.

Vena tibialis anterior (Anterior tibial ven): Ayak venöz ağından başlayarak bacakta tibiyanın lateralinde, bacağın ön fasyal kompartmanındaki kasların derin planında yukarıya doğru ilerler. Membrana interosseadaki deliğinden geçerek bacağın arka kompartmanından popliteal fossaya gelir. Burada vena popliteaya dökülerek sonlanır.

Vena poplitea (Popliteal ven): Popliteal ven, popliteus kasının alt kenarı hizasında genellikle posterior tibial ven ve peroneal venlerin birleşmesi ile oluşur. Popliteal fossada v. safena parva, v. surales ve v. geniculares popliteal vene dökülür.

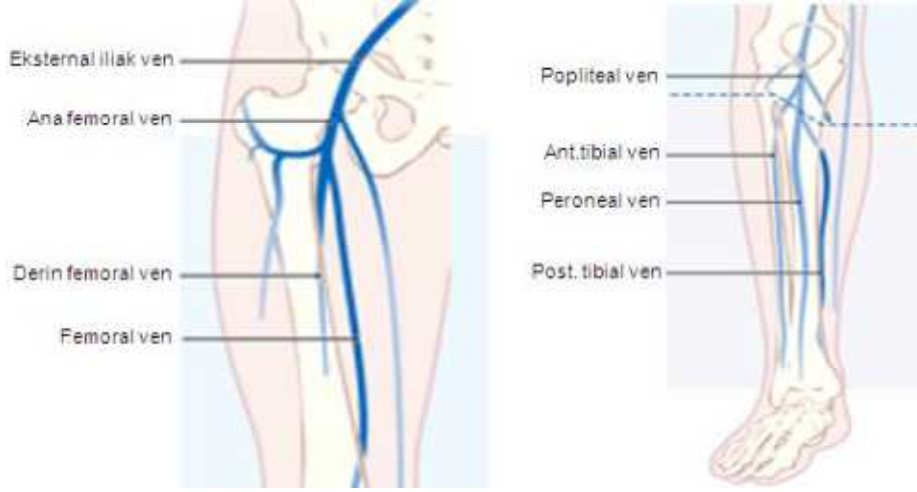
Vena femoralis (Femoral ven): Vena poplitea, hiatus tendineus'tan (adductorius) geçerek canalis adductorius'a (Hunter kanalı) girer. Burada vena femoralis adını alır. Uyluk distal kesiminde lateralde seyreden femoral ven, orta ve proksimal düzeylerde femoral arterin arkasında, ana femoral ven ise femoral arterin medialinde yer alır (13-15). Femoral üçgen düzeyinde, v. safena magna, lateral ve medial circumflex venler, v. profunda femoris, v. femoralise dökülür.

Vena profunda femoris (Derin femoral ven): A. profunda femorisi takip eder. Vena femoralis circumflexa lateralis ve medialis venlerini de drene eder. Femoral üçgende femoral vene dökülerek sonlanır.

Vena iliaca externa (Eksternal iliak ven): Femoral ven, inguinal ligamanın posteriorundan pelvise geçince eksternal iliak ven adını alarak devam eder (Resim 3). Sakroiliak eklemin anteriorunda internal iliak ven ile birleşerek ana iliak veni oluşturur.

Vena iliaca interna (Hypogastric ven) : Sakroiliak eklemin anteriorunda eksternal iliak ven ile birleşerek ana iliak veni oluşturur.

Vena iliaca communis (Ana iliak ven): Pelviste internal ve external iliak venlerin birleşmesi ile oluşur. Her iki ana iliak ven, 5. lomber vertebra korpusu seviyesinde birleşerek vena kava inferioru oluşturur (16).



Resim 3: Derin venöz sistem

Femoral ven ve popliteal venin duplikasyonu venöz sistemde en sık görülen anatomik varyasyondur. Popliteal ven duplikasyonu peroneal ve posterior tibial venlerin popliteal fossadan daha yukarı seviyede birleşmesinden dolayı oluşmaktadır. Ayrıca posterior tibial ven ve peroneal venlerin birleşmesinin de pek çok varyasyonları mevcuttur (17).

C) Perforan venler

Derin ve yüzeysel venöz sistemleri birleştiren küçük çaplı venlerdir. Sayıları ayak, ayak bileği ve bacak seviyesinde oldukça fazladır ve kanı yüzeysel venöz sistemden derin venöz sisteme doğru taşırlar.

Alt ekstremitte venleri, paralel, birbiriyle yaygın olarak bağlantılı ve kanı yüzeyselden derine doğru taşıyacak şekildedir (16- 18). Akımın tek yönlü olmasında en büyük faktör venöz kapakçıklardır. Derin ven trombozu veya venöz kapakçıklardaki yetersizliklere bağlı reflüde ven boşalması belirgin derecede bozulur. Ven kapakçıkları ve kasların desteğinin yanı sıra arteriyel kan basıncının venöz yatağa yansması, komşu arterlerin pulsasyonları, intratorasik negatif basınç, sağ atrial basınç, intravenöz onkotik ve osmotik basınçlar venlerin boşalması ve kanın proksimale iletilmesinde yardımcı diğer faktörlerdir (16-19).

VENÖZ SİSTEM HİSTOLOJİSİ:

Kan damarları genellikle 3 katmandan oluşur:

Tunika intima: Damarın iç yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinin oluşturduğu katmandır. Hücreler bir bazal lamina üzerinde bulunurlar. Endotelin altında seyrek düz kas hücreleri içerebilen gevşek bağ dokusunun oluşturduğu subendotel tabakası bulunur.

Tunika media: Başlıca sarmal bir biçimde dizilmiş düz kas hücrelerinin oluşturduğu konsantrik tabakalardan oluşur. Kapiller ve postkapiller venüllerde media tabakası perisit denilen hücrelerden oluşur.

Tunika adventisya: Uzunlamasına dizilim gösteren kollajen ve elastik liflerden oluşur.

Fonksiyonel bir yapı olarak değerlendirildiğinde venler kapasitans damarları olarak sınıflandırılabilir. Herhangi bir anda tüm kanın % 70'i kardiovasküler sistemin bu kısmında yer almaktadır. Arterlerin aksine küçük ya da orta boy venlerin iç kısımlarında kapakçıklar (valvül) bulunur. Bu yapılar lümene yönelmiş olan iki tunika intima katlantısından oluşur. Elastik bağ dokusuna sahiptir ve her iki tarafından endotel ile örtülüdür. Özellikle ekstremitelerde sayıca çok olan kapakçıklar venöz kanı kalbe doğru yönlendirir. Venlerin çevresindeki kasların kasılması, kanın kalbe ilerleyişine katkıda bulunur (19-21).

ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZU

Tanım

Derin ven trombozu (DVT), bacağın derin venlerinin bir veya daha fazlasında pıhtı oluşumudur. DVT, trombüsün derin venöz sistemde oluşmasıyla ortaya çıkar ve genelde alt ekstremitelerde en sıktır (22). DVT zamanında teşhis edilip tedavi edilmediğinde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır (23).

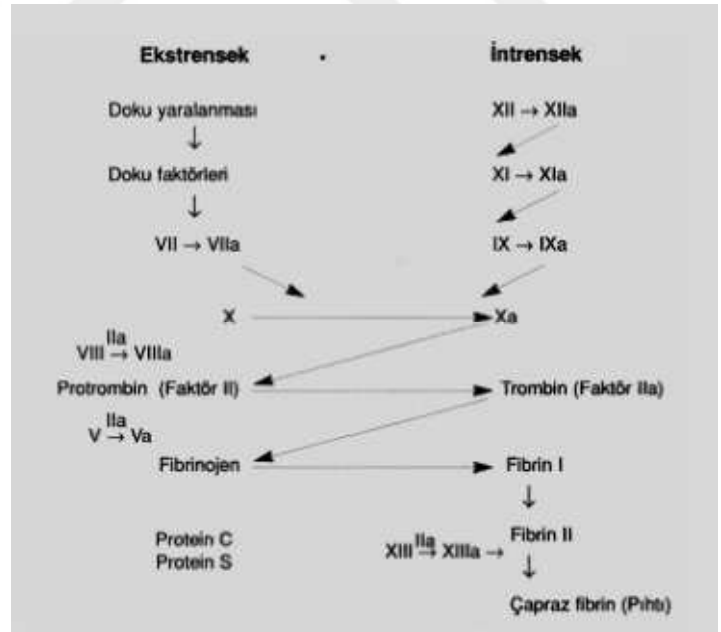
Epidemiyoloji

Derin ven trombozunun yaşa ve cinsiyete göre görülme olasılıkları farklılıklar taşır. DVT, hayatın 4. dekadından önce yılda her 10.000 kişide 1 sıklıkta görülmekle birlikte 45 yaşından sonra bu oran hızla artarak yılda her 1000 kişide 5-6'ya ulaşır (24). Doğurganlık

çağındaki kadınlarda DVT daha sık görülürken, 45 yaş sonrası erkeklerde daha fazla görülmektedir. Genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (1.2/1) (25). DVT, pediatrik yaş grubunda yaklaşık 1/100.000 oranında görülmektedir. Bunun nedeni olarak, çocukların erişkinlere oranla daha aktif yaşam tarzı, komorbiditelerinin (malignite vb.) daha az olması öne sürülmektedir. Gebelikte ise 0.5–7 / 1000 oranında görülmekte olup, gelişmekte olan ülkelerdeki maternal ölümlerin en sık ikinci nedeni olarak kabul edilmektedir (26). DVT'ye yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmalarda uluslara göre de fark bulunduğu tespit edilmiştir. Kanada 'dan bildirilen bir çalışmada 245/100000 olarak, İsveç ve ABD'den bildirilenlere göre daha yüksektir. Coğrafi farklar da nedeni tam bilinmeden DVT insidansını etkilemektedir (27).

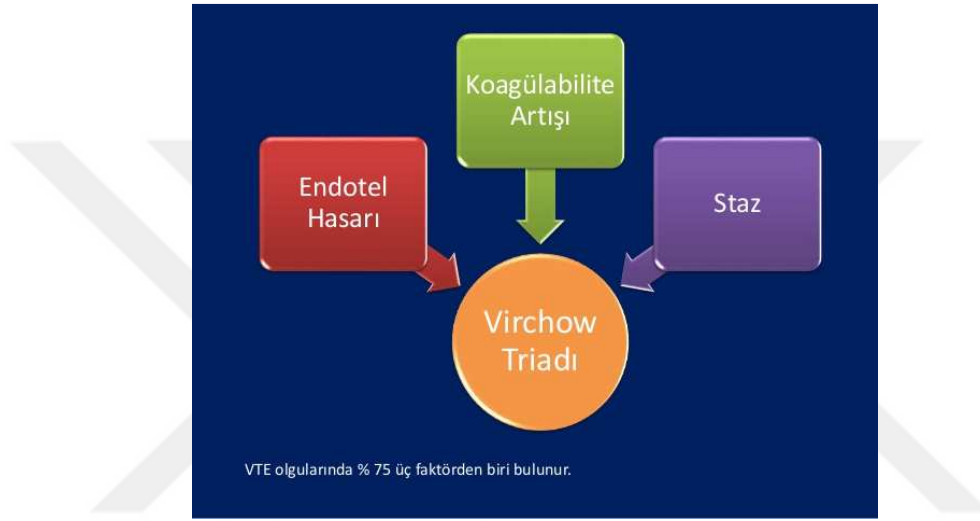
Etiyoloji ve Patogenez

A) Pıhtılaşma mekanizması: Normal hemostazis; kanın normal damarlar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığını koruması ve damar zedelenmelerinde hızlı, lokalize hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları kapsar. Trombozis, normal hemostazis mekanizmalarının uygun olmayan aktivasyonu sonucu gelişir, kan dolaşımında trombüs oluşur ve bunun sonucunda kan akımında bozukluk ortaya çıkabilir. Hemostazis ve trombozis gelişiminde damar duvarı (endotel ve endotelaltı dokular), trombositler ve pıhtılaşma sistemi rol almaktadır (28-29). Pıhtılaşmayı oluşturan olaylar zincirinin, pıhtılaşmanın plazmadaki (intrinsek) veya dokudaki (ekstresek) sistemlerinin aktivasyonu ile başlatılmasına göre ilk kısmı farklıdır. Sonraki kısım her iki durum için ortaktır (30-32). Pıhtılaşma mekanizması şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizmasının şematik ifadesi

B) Venöz Trombozun Patofizyolojisi: İlk kez 1856'da, Alman Patolog Rudolf Virchow tarafından venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlanmıştır (28,29,33,34,35). Virchow triadı olarak bilinen bu durum venöz tromboz gelişiminde primer mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu yönde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, DVT'nin patogeneğinde bu faktörlerin varlığını desteklemesine karşın tek bir faktörün yalnız başına DVT gelişmesine sebep olamayacağını göstermiştir (36, 37). Venöz trombozun oluşumu, yayılımı ve çözünmesi, dolaşımdaki koagülasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistem ile trombogenezis arasındaki dengeye bağlıdır.



Şekil 2 -Virchow Triadı

1-Normal Kan Akımında Değişiklikler (Staz ya da Kan Akımında Türbülans)

Staz, venöz trombüs gelişiminde en önemli faktördür. Staz ve türbülans laminar akımı bozar ve trombositlerin endotelle temasına neden olur. Aktive pıhtılaşma faktörlerinin akan taze kanla dilüe olmasını engeller. Pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin buraya akışını geciktirir. Endotelyal hücre aktivasyonunu artırır. Artan venöz staz yatak istirahati ve cerrahi sonrası immobilizasyon, gebelik, obezite, hiperviskozite, lokal damar hasarı, ilerleyen yaş ile gelişebilmektedir (28,29,33,34).

2) Endotel hasarı:

Büyük cerrahi girişimler venlerin gerilmesine neden olarak intima yırtıklarına yol açabilir. Bu damar yaralanmaları, doku tromboplastini ve diğer trombojenik maddelerin

salınımına neden olur. Bunun yanında subendotelyal bölgedeki kollajen lifler, trombositlerin kolayca adhezyonuna neden olarak venöz tromboz için uygun bir ortam yaratırlar.

3) Hiperkoagülabilité:

Kanın viskozitesinde artış, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar ve malign hastalıklar kanın pıhtılaşma yeteneğini artırır. Antitrombotik faktörlerdeki (Antitrombin III, Protein C ve S) konjenital bir defekt koagülasyona zemin hazırlayabilir. DVT, alt ekstremitelerde sıklıkla baldır venlerindeki kapakların çevresinde başlar. Olguların az bir kısmında ise primer olarak iliofemoral derin venlerde, cerrahi ya da intravenöz kateter yerleştirilmesine sekonder duvar hasarlanması sonucu ortaya çıkar.

Ouriel ve arkadaşlarının araştırma sonucuna göre, alt ekstremité derin venöz sisteminde tromboz, distal kesimde proksimal kesimden daha fazla görülmektedir. Diz altı bölgede en sık (%83) olup bunu femoropoplíteal (%53) ven segmentleri ve iliak ven (%9) takip etmektedir (38). Ancak baldır düzeyindeki izole DVT'ler genellikle asemptomatik olup klinik olarak anlamlı pulmoner emboli oluşturmazlar. Buna karşın proksimal kesimdeki trombozlara bağlı emboliler semptomatik olmaktadır.

Risk Faktörleri

Venöz tromboz nedenleri edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki ana grup altında değerlendirilebilir. Derin venöz trombozu için risk faktörleri Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1: Venöz tromboz için risk faktörleri

Edinsel	Kalıtsal	Diğer
Yaş	Antitrombin eksikliği	TAFI düzeylerinde artış
Obezite	Protein C ve S eksikliği	Faktör VIII, IX ve X
İmmobilizasyon	Faktör 5 Leiden mutasyonu	düzeylerinde artış
Travma	Disfibrinojenemi	Hiperhomosisteinemi
Major cerrahi	Faktör 13 eksikliği	PAI-3 düzeyinde artış
Malignite		APC rezistansı
Oral kontraseptifler		
Hormon replasman tedavisi		
Antifosfolipid sendromu		
Myeloproliferatif hastalıklar		
Femoral ven kateterizasyonu		
Periferel damar cerrahisi		
Kısaltmalar: TAFI, trombin aktive edici fibrinoliz inhibitörü, PAI-3, Plazmin aktivatör inhibitörü-3, APC, aktive protien C		

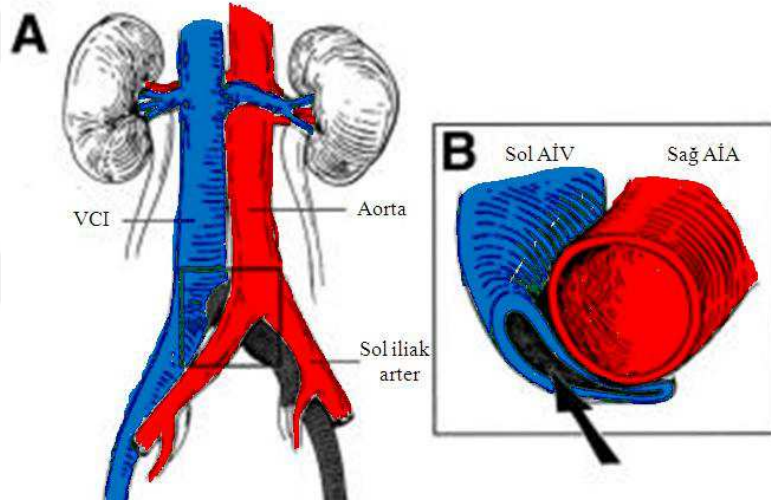
İmmobilizasyon, venöz staz oluşturarak DVT'yi başlatan en önemli risk faktörüdür. Özellikle yatan hastalarda 4 gün ve daha uzun süren immobilizasyon durumlarında DVT gelişme riski yüksektir (36,39,40). Uzun immobilizasyonda, bacak kas pompasının çalışmaması sonucunda venöz valv sinüslerinde kan akımının yavaşlaması esas mekanizmayı oluşturur.

Cerrahide VTE için çeşitli trombojenik faktörler vardır. Bunlar; operasyon öncesi, operasyon sırasında veya postoperatif dönemde immobilizasyon nedeniyle alt ekstremitelerde kan stazının olması, genel anesteziye verilen ajanların koagülasyon faktörü ve inhibitörlerinin dengesini değiştirmesi ve protrombotik durum yaratması, lokal doku travması ve damar hasarları sonucu salınan doku faktörlerinin hiperkoagülabl durum yaratmasıdır (41).

Majör travmaya maruz kalan hastalar ve ameliyat süresi uzun olan hastalar VTE gelişme riski altındadır. VTE için cerrahinin yeri, süresi, yöntemi, perioperatif immobilizasyon süresi ve travmanın yeri risk faktörünü etkiler. Riskin derecesi hastanın ileri yaşı, obezite, önceki VTE öyküsü, altta yatan hastalıkları ve trombofilik durum gibi hastaya ait spesifik risk faktörlerinin varlığında daha da artar (42,43).

Kanser hastalarında trombotik komplikasyon gelişme riski ve rekürrensi kanser olmayanlara göre yüksektir. Bu risk özellikle pankreas, akciğer ve gastrointestinal sistem müsinöz karsinomlarda daha belirgindir (44,45). Kanser hastalarında trombozisin sık görülmesine yol açan sebepler şunlardır; herhangi bir nedenle uzamış immobilizasyon, artan cerrahi girişimler, kemoterapi ve santral venöz kateter yerleştirilmesi (46, 47,48,49).

May-Thurner Sendromu'nda sıklıkla sol alt ekstremitede tromboz gelişir. Patofizyolojisinde, sol ana iliak venin, sağ ana iliak arter ile çaprazlaştığı yerde, lumbal vertebra ile arter arasında sıkışması söz konusudur (Resim 4). Ven duvarında intimal hasara bağlı kalınlaşma ve lümende fibröz septalar gelişir. Yapılan çalışmalarda, asemptomatik hastalardaki otopsi serilerinde %20 oranında görülmektedir (50). Sol ana iliak vende sağa göre 3-8 kat daha fazladır (51).



Resim 4 : May-Thurner Sendromu

Oral kontrasepsiyon ve kardiyak hastalık ayrı ayrı DVT riskini 2-4 kat artırır. Sadece yaş, DVT oluşması ihtimalini arttırabilmektedir. Her 10 yıllık artışta DVT riski 1.9 kat artmaktadır. Genel olarak 40 yaş üzeri DVT açısından risk grubu kabul edilmektedir (36,39,52).

Geçirilmiş DVT öyküsü, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yeni tromboz oluşması ihtimalini 2 kez artırır. DVT geçirmiş hastalarda oluşan venöz intimal skarlar, venöz yetersizliğe bağlı staz yeni DVT oluşumuna zemin hazırlar.

Yukarıda sayılan immobilizasyon, cerrahi girişimler, travma, malignite, kardiyak hastalık, 40 yaş üzeri olmak ve geçirilmiş DVT öyküsü trombüs gelişiminde major klinik risk faktörleridir. Oral kontrasepsiyon ise relatif risk faktörlerinden sayılır. Obezite, gebelik ve

postpartum dönem, sigara kullanımı, sepsis, bağ dokusu hastalıkları, hemipleji veya parapleji gibi birçok faktör DVT riskini artırır (52,53). ABO kan grubu ve venöz tromboz riski arasında ilişki değerlendirildiğinde, O kan grubundan olanlarda risk 2-4 kat artış göstermektedir (54).

DVT gelişen hastalarda yapılan araştırmalarda antitrombin III, protein C, protein S ve plasminojen aktivatörü gibi ven duvarında üretilen ve kanda bulunan bazı maddelerin eksikliği saptanmıştır (36,39). Antitrombin III, protein C ve onun kofaktörü olan protein S eksikliği toplumda %1'den az görülmektedir (55-57). Bu maddelerin heterozigot eksikliğinde, venöz tromboz riski 10 kat artış göstermektedir. Homozigot eksiklik ise çok nadir görülmekte olup, hastalarda hayatı tehdit eden ve doğumdan hemen sonra ortaya çıkan venöz tromboz gelişmektedir (Purpura Fulminans) (57,58).

Faktör V Leiden eksikliği, en yaygın olarak görülen genetik zeminli protrombotik nedendir. Bu olgularda venöz tromboz riskinde heterozigot eksikliklerde 3 - 8 kat, homozigot eksikliklerde ise 50 – 80 kat artış bildirilmektedir (59,60).

Homosistein metabolizmasında rol oynayan metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimindeki defekt nedeniyle homosistein düzeyleri artış gösterir. Venöz tromboz gelişiminde hiperhomosisteinemi etki mekanizması bilinmemekle birlikte bu olgularda venöz tromboz riskinde 10 kat artış saptanmıştır (61,62).

Behçet hastalığında venöz ve arteriyel trombozis hastaların %25 (10- 37)'inde oluşur. Venöz trombozis arteriyel trombozisten daha yaygındır (%88'e karşın %12). Derin ve yüzeysel tromboz alt ekstremitelerde daha sıktır. Etyolojisi bilinmemekle beraber bu hastalarda venöz trombozis ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında güçlü ilişki bulunmuştur (63).

Klinik Özellikler

Proksimal derin venlerdeki trombüs oluşumu ve yayılımı sonucu, venöz kapaklarda hasar ve venöz akımda farklı derecelerde obstrüksiyon görülür. Ana femoral ven ve iliak venlerin total obstrüksiyonlarında, şiddetli ağrı ile birlikte tüm alt ekstremitede belirgin, artmış venöz basınca sekonder, gode bırakan masif ödem ve şişlik meydana gelir. Yüzeysel venlerin tromboflebitinde ise ağrı, lokal hassasiyet, ısı artışı, eşlik edebilecek sellülitte bağlı lokal ödem bulunabilir ve tromboze ven deri altında palpe edilebilir (64).

DVT'nin klinik tanısı yukarıda belirtilen semptom ve bulguların varlığında kolayca konabilir. Buna ek olarak ayrıntılı bir anamnez ile risk faktörleri de belirlenebilir, fakat DVT'nin klinik bulgularının oldukça değişken olduğu; tamamen asemptomatik ve subklinik hastalar bulunabileceği unutulmamalıdır. DVT'de klinik olarak ağrı ve hassasiyet, trombozun yaygınlığı ve yerleşimi ile korelasyon göstermeyebilir. Özellikle bacak derin ven trombozu olan hastaların yarısından fazlası asemptomatiktir (66,67).

Baldır düzeyindeki izole DVT'ler genellikle asemptomatik olup klinik olarak anlamlı pulmoner emboli oluşturmazlar. Semptomatik hastaların ise %25'inde, trombüs, bir hafta içinde proksimal segmentlere ilerler (65). Proksimal DVT'si olan hastaların ise; uygun tedavi verilmezse %80'inde trombüste gerileme görülmez. Bu olguların yaklaşık %50'sinde ilk 3 ay içerisinde rekürren semptomatik pulmoner emboli saptanır (68). Uygun tedavi sonucunda ise, olguların %50'sinde, 3.ayda trombüste rezolüsyon ve kısmi rekanalizasyon görülür (69,70).

Komplikasyonlar

Yüzeyel trombozların aksine derin ven trombozları sıklıkla komplikasyonlara neden olur. Trombotik sürecin akut fazı sessiz seyreder veya farkına varılmayabilir ve ancak ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle geçirilmiş bir tromboz olduğuna karar verilebilir. Bozulan kapakçıkların rejenere olamaması nedeniyle ödem ve staz tablosuna yüzeyel venlere basıncın intikali ile üzüm şeklinde flebektaziler (corona phlebectasia) ve variköz ülserler oluşur. Derin ven trombozundan sonraki dermatosklerozdan posttrombotik ödemin zengin protein içeriği sorumludur. Zilliacus'a göre bütün posttrombotik sendromların %20'si çift taraflıdır (71).

Ödem ve bacaklardaki kramplar en sık görülen komplikasyonlardır. Ödem venöz hastalıklarda ana semptomdur. Cilt lezyonları; egzema, endüryasyon, atrofi, pigmentasyon, siyanoz ve staz ülserleri olarak karşımıza çıkar.

A) Erken komplikasyonlar

Pulmoner Emboli: DVT'nin erken dönemdeki en önemli komplikasyonu pulmoner embolidir. Pulmoner emboli (PE) oldukça yaygın görülen, tanı ve tedavisinde zorluk çekilen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Genel olarak PE'ye bağlı ölümlerin, tanı konulmayan hastalarda %30 ve tanı konulan hastalarda ise %10 dolayında olduğu bildirilmektedir (72). PE derin venöz yapılarda genellikle alt ekstremitedeki (en sık iliak venden popliteal vene kadar olan bölgede) DVT sonucu gelişmektedir (73). Uyluk bölgesindeki derin venlerde bulunan

trombüsün, %50 oranında PE yapma riski vardır. Semptomatik PE olgularında %20 oranında akut DVT görülmektedir (74). Bu hastalarda hipoksemi mekanizmaları; V/P dengesinde azalma, şant gelişimi ve difüzyon kapasitesinde azalmadır (75,76,77).

Phlegmasia alba dolens: Burada ekstremitte arteri de hastalığa katılmıştır. Tromboz komşu arterin tıkanması ile birlikte ilerler. Öyle ki, arterdeki patoloji vendeki patolojinin önüne geçer ve tabloya hâkim olur. Daha az akut bir olaydır. Tıkanma total değildir ve bu nedenle ağrı ve ödem daha azdır. Cilt rengi soluktur (beyaz bacak) ve gergindir. Ekstremitede nekroz bulunmaz, şok tablosu yoktur, beyaz renkli, ödemli, sıcaktır, serttir ve güçlkle gode bırakır.

Phlegmasia cerulea dolens: Burada tromboz sonucu ekstremitedeki bütün büyük venlerin aniden ve tamamen tıkanması söz konusudur. Bu nedenle venöz dönüş staza uğrar. Arterlerin sağlam olmasına rağmen, arteriyel akım fonksiyonel değildir. Arteriyel spazm ve buna ilaveten arteriyel tromboz gelişebilir. Ekstremitede arteriyel nabızlar kaybolabilir. Ani başlayan hastalıkta yüksek ateş, bacakta 10-15 cm ye varan çap artışı şeklinde sert karakteristik ödem ve siyanoz vardır. Olguların %22'sinde taşikardi, hipotansiyon, susuzluk hissi, solukluk, soğuk terleme belirtileri olup şok tablosu görülebilir.

Venöz gangren: Derin ven trombozunun ilerlemesi sonucu ayak ve parmaklarda yer yer gangrenler gelişebilir. Nekrozla sonuçlanan tüm venöz gangrenlerde venöz trombozlardan şüphe edilmeli ve sorumlu tutulmalıdır. “Phlegmasia cerulea dolens” (PCD) de iskemik belirtilerin çıkmasından 4-8 gün sonra gangren gelişir ve ekstremitte amputasyona aday hale gelir. Bu olgulardan fatal sonuçlananların %22 sinde, fatal sonuçlanmayanların %19 unda arteriel tromboz görülür (78).

B) Geç komplikasyonlar

Posttrombotik Sendrom (PTS): Posttrombotik sendrom, venöz staz, kronik bacak ağrısı, ekstremitede şişlik ve ülserler ile karakterize, DVT'nin geç dönem komplikasyonudur. Semptomatik derin ven trombozundan sonraki 2 yıl içinde, hastaların yaklaşık %20'sinde gelişir (65, 79). Uzun dönem takipli yapılan prospektif çalışmalarda, akut DVT'ye sekonder PTS gelişimi, ilk yılda %17, ikinci yılda %23, beş yıldan sonra ise %28 olarak bulunmuştur (80). PTS'de klinik bulgular venöz hipertansiyona sekonder gelişir. Venöz hipertansiyon ise derin venöz tromboza sekonder akımda azalma ve venöz kapak disfonksiyonuna sekonder gelişir (40). PTS gelişimi için risk oluşturan durumlar tanımlanmıştır.

Bunlar;

- Yaş (>65)
- Obezite - Proksimal DVT
- Rekürren ipsilateral proksimal DVT
- Akut DVT sonrası 1.ayda semptomların devam etmesi
- Tedavinin ilk 3 ayında yetersiz antikoagülasyon olarak belirtilmektedir (80-82).

PTS gelişen hastalarda, etkilenen ekstremitede ağrı, şişlik, kramplar, kaşıntı ve uyuşma gibi semtolar bulunur. Bu semptomlar tipik olarak uzun süreli ayakta kalındığında ya da yürüyüş sonrası belirginleşir. Fizik muayenede, ekstremitte ödemi, telenjektaziler, hiperpigmentasyon, egzema ve süperfisyal varikoz kollateral venler görülür. Bazı olgularda ayak bileği çevresinde “lipodermaskleroz” olarak adlandırılan subkutan dokuda kalınlaşma ve sertleşme görülür (83,84).

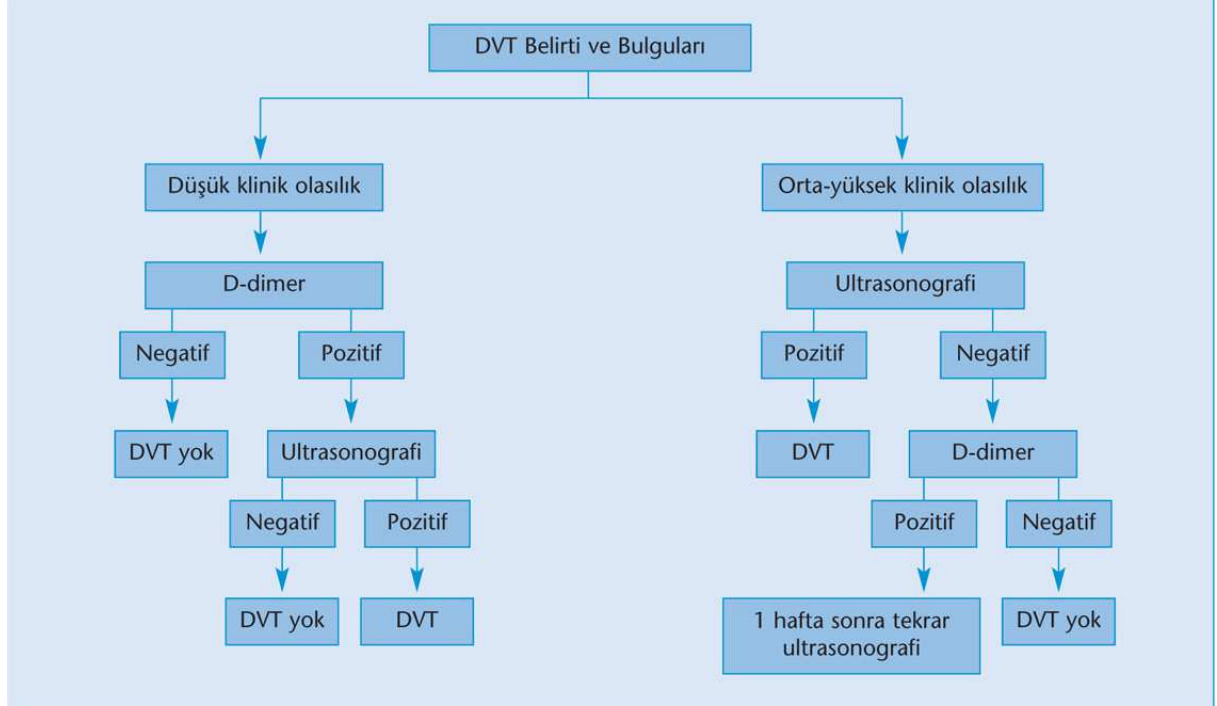
DVT'de, derin ven sistemi tromboz ile tamamen tıklandığından venöz dolaşım yüzeysel ve yan dallarla sağlanır. Birkaç haftaya kadar venlerde rekanalizasyon ve kollateral damarlarda genişlemeler meydana gelinceye kadar ağrı ve şişme devam eder. DVT sonrası rekanalizasyon süresinde, damarlarda ve kapakçıklarda kalıcı hasar gelişerek venöz yetmezlik gelişir. Bunun sonucu kasıklardan itibaren bacak bütünü ile ödemli olarak kalır. Ödemin derecesi kollateral dolaşımın yeterliliği ile orantılıdır. Kollateral dolaşım iyi ise veya derin vendeki tıkanıklık tam değilse ödem azdır, ağrı yoktur, ağırlık hissi vardır. Renk normaldir, ancak ayak sarkıtılınca hafif morarır. Her iki bacak arasında ağrı açısından farklılık olduğundan hasta yürürken tromboflebitli bacağını kullanmak için daha çok efor sarf eder, dolayısıyla bunda da efora bağlı yorgunluk ağrısı görülür ve yıllar geçtikçe kronik ödem, endürasyon, hiperpigmentasyon, sekonder varis, staz ülserleri gibi bulgular gelişir.

ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZU TANI YÖNTEMLERİ

DVT Tanısında Algoritma

Literatürde DVT şüphesi olan hastalarda tanı koymak için kullanılan ve farklı tanı yöntemlerini esas alan algoritmalar tanımlanmıştır. Bu algoritmalarda genellikle Wells klinik skoru, D-dimer ,dizüstü veya tüm bacak ultrasonografisi, venografi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde en yaygın kabul gören algoritma, derin ven trombozuna uyan semptomların varlığında, önce öykü ve fizik muayene yapılarak skorelama sistemlerinin

kullanılmasıdır. D-dimer ölçümünün negatif olması, düşük riskli (Wells skoru < 2 gibi) hastalarda DVT tanısını ekarte ettirebilmektedir (142). Orta ve yüksek riskli hastalarda ise ilk inceleme venöz ultrasonografi olmalıdır. Venöz ultrasonografi negatif ise D-dimer testi uygulanmalıdır. D-dimer testi negatifse takip görüntülemelere ihtiyaç duyulmazken, D-dimer testi pozitif olgularda seri venöz ultrasonografi veya venografiler uygulanmalıdır (Şekil 3).



Şekil 3: Derin ven trombozu şüphesi olan hastalarda tanı algoritması

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

Önceden DVT geçirmiş hastalarda rekürren akut DVT ile trombüse bağlı kronik değişiklikleri venöz USG ile ayırtetmek zor olabilir. Bu hastalarda venografi yapılması düşünülebilir. Ayrıca düşük kardiyopulmoner rezervi olan ve seri venöz USG yapılamayacak hastalarda ve venöz USG'si normal olan ancak ciddi kalf semptomları bulunan yüksek riskli hastalarda da venografi tetkiki yapılmalıdır.

DVT'de klinik tanı

Trombozun erken tanısı ayakta gezip yürüyen hastalarda yatan hastalara göre daha kolaydır. Gezen hastalarda venöz trombozun başlangıç semptomu olarak baldır ağrıları ve tek taraflı bacak ödemi ortaya çıkar. Yatan hastalarda bunlar pek belirgin değildir. Postoperatif derin ven trombozu gelişen olgularda genellikle klinik belirtiler 8-12. günler arasında ortaya çıkmaktadır. Tutulan venlerin trasesine uyan bölgelerde ağrı olur. Palpasyonla ekstremitenin ısısının artmış olduğu tespit edilir. Muayenede en önemli testlerden biri de ekstremitenin çevre ölçümleridir. Baldırın en kalın ve ayak bileğinin en ince yerlerinin çevresi ölçülerek diğer ekstremitenin ile karşılaştırılır. İyi bir klinik değerlendirme ile kesin tanı konulabilir. Ancak sessiz seyreden tromboz olgularında tanı güçlük olabilir. Bu nedenle hastanın dikkatli muayenesi ve incelenmesi şarttır. Venöz trombozların en çok görülen semptomu addüktör loj ve baldırdaki basınç hassasiyetidir. Derin ven trombozlarında tanı zorluğu olduğunda bazı otörler tarafından tarif edilen belirli bölgelerin muayenesi oldukça önemlidir (85,86).

Homans belirtisi Ayak dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olması,

Pratt belirtisi Diz arkası bölgede hassasiyet olması,

Tschmarke belirtisi Baldır sıkma ile ağrı olması,

Ducuing belirtisi Baldır ballotmanında ağrı olması,

Bisgard belirtisi Ayak tabanına basma ile ağrı olması,

Payr belirtisi Aşıl tendonunu sıkma ile ağrı olması,

Neageli-Natis belirtisi Öksürme esnasında bacakta ağrı veya yürüme esnasında baldırda kramp olması,

Löwenberg belirtisi Tansiyon aleti ile uylukta sistemik basıncın üzerinde basınç uygulandığında hasta bacak baldırda ağrı olmasıdır.

DVT ekstremitelerde farklı oranda renk değişikliğine neden olabilir. Venöz tıkanıklık nedeniyle kırmızı-mor renk izlenebilir. Masif iliofemoral tromboza bağlı arteriyel spazm gelişirse şiddetli ağrı ve solukluk ortaya çıkabilir (phlegmasia alba dolens). Yine masif iliofemoral tromboza bağlı ödem, ağrı, iskemi, siyanoz ve nöral kompresyon sonucu motor defisit görülebilir (phlegmasia cerulea dolens).

Klinik semptomlar, bulgular ve taşıdığı risk faktörlerine göre olgularda DVT gelişme riski belirlenebilir. Bu amaçla Wells skorlaması, risk gruplarının kolay saptanması ve standardize olması nedeniyle günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Wells skorlama sisteminin

bir diğer avantajı da, DVT dışındaki alternatif tanı olasılıklarını da puanlama yönünden dikkate almasıdır. Bu yolla daha doğru olarak risk saptaması yapılabilmektedir (tablo 2).

Tablo 2: DVT riskinin saptanması amacıyla kullanılan Well's skorlaması.

Well's skorlaması	
Klinik Özellikler	Skor
- Aktif kanserli olgular (son 6 ay içinde veya tedavisi hala devam edenler veya palyatif olarak takip edilenler)	1
- Alt ekstremitenin paralizi, parestizi veya flaster ile immobilizasyonu	1
- 3 günden uzun süren yatak istirahati veya son 4 hafta içinde geçirilmiş büyük cerrahi girişim	1
- Derin venöz sistem trasesi boyunca lokal hassasiyet	1
- Bir alt ekstremitenin bütünüyle şişmesi	1
- Tek taraflı uyluk bölgesinin diğer tarafa göre 3 cm'den daha fazla şişmesi	1
- Semptomatik bacakta gode bırakan ödem	1
- Yüzeysel venlerde kollaterallerin gözlenmesi (varikoz olmayacak)	1
- DVT dışında alternatif tanının yüksek olasılıklı olması	-2
Klinik olasılık değerlendirilmesi (toplam puan dikkate alınır)	
- Yüksek olasılık	3 ve üzeri
- Orta dereceli olasılık	1-2
- Düşük olasılık	1'den az

Ayırıcı tanı: Klinik olarak DVT'den kuşku edilen olguların % 70'inde ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar tespit edilir (Tablo 3). Bu hastalıklardan süperfisiyel tromboflebit, lokal ısı artışı ve kızarıklık, palpasyonda kordon şeklinde ven hissedilmesi, erizipel daha lokalize, keskin sınırlı olması ve sistemik enfeksiyon bulgularının eşlik etmesi ile ayrılır. Sellülit ise keskin sınırlı değildir, predispozan yara ya da yanık genellikle mevcut olup ateş, üşüme–titreme, lenfadenopati ve lökositoz olaya eşlik eder. Lenfödemde majör bulgu ödemdir. Hassasiyet ve ağrı bariz değildir. Akut arter tıkanıklığı (AAT), özellikle “phlegmasia cerula dolens” olguları ile karışabilir. Ancak, DVT'de tablo yavaş gelişir, ödem bulunmaz ve nörolojik defisit, AAT'deki kadar değildir.

Tablo 3: DVT ayırıcı tanısında yer alan patolojiler

- Aşil tendinit
- Arteriyel problemler
- Artrit ,stres kırığı veya diğer kemik lezyonları
- Asimetrik gode bırakan ödeme neden olabilen patolojiler (konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom)
- Selülit, lenfanjit
- İliyak venlere tümör, hematoma veya apse nedeniyle baskı
- Hematom, lenfödem
- Kas veya yumuşak doku yaralanması
- Nörojenik ağrı
- Postflebitik sendrom, yüzeysel tromboflebit, varis
- Uzamış immobilizasyon veya ayakta paralizi
- Ruptüre Baker kisti

D-Dimer Testi

Yaklaşık 20 yıl önce, şüpheli DVT tanısı olan olgularda alternatif veya destekleyici test olarak sunulmuştur. Çapraz bağlarla sağlamlaştırılmış fibrinin plazmin tarafından parçalanması sonucu oluşan bir ürün olan D-dimer'in kandaki düzeyi akut trombozda yükselmektedir (143-144). Ancak akut tromboz dışında maligniteler, hamilelik, enfeksiyonlar

ve kronik renal yetersizlik gibi klinik tablolarda da yükselmektedir. Bu nedenle sensitivitesi yüksek, ancak spesifitesi düşük bir testtir. D-dimer testinin negatif olması tromboz olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Ancak testin pozitif olması, DVT tanısı ile birlikte, diğer tanı olasılıklarını da gündeme getirmektedir. Günümüzde 3 yöntemle kalitatif ve kantitatif olarak kandaki D-dimer düzeyi saptanabilmektedir. Bu yöntemler ELİSA, lateks aglütinasyon ve tam kan aglütinasyon yöntemleridir (145).

Venöz Doppler Ultrasonografi

A) Alt Ekstremitte Venöz Doppler İnceleme Teknikleri:

Alt ekstremitte venlerinin net görüntülenmesi için venöz yapıların dolgun ya da geniş olması gerekmektedir. Bu nedenle hasta muayene masasının baş bölümü yükseltilerek incelenmelidir. Alt ekstremitte derin venlerinin iliyak sistem kısmı konveks proba, femoropopliteal kısmı ise lineer proba incelenmelidir. Eksternal iliyak ven en iyi anterolateral yaklaşımda görüntülediğinden prob rektus kasının latereline yerleştirilir. İliak venler kraniyal yönde mümkün olduğu kadar izlenmelidir. İliak sistem incelenmesi tamamlandıktan sonra ana femoral vene dönülür ve safena magna bileşkesine kadar longitudinal görüntüler alınır. Safeno-femoral bileşkeden sonra ana femoral ven femoral ven olarak devam eder. Tüm femoral venöz sistem, adduktör kanala kadar longitudinal düzlemde izlendikten sonra tekrar ana femoral vene dönülerek, transvers kesitlerle inceleme tamamlanır. Transvers görüntülerde küçük aralıklarla kompresyon uygulanır. Popliteal bölgede, popliteal ven artere göre daha yüzeysel konumda olup inferior popliteal segment tibialis posterior ve peroneal venlere ayrılmaktadır. Popliteal venin proksimal bölümünden bifurkasyona kadar kompresyon uygulanır (13).

B) Normal Venlerin Ultrasonografi Bulguları:

B mod görünümü:

1. *Normal ven duvarı* ince, iç yüzeyleri düzgün ve lümen ekodan yoksundur. Ven kapakları kaliteli görüntüde seçilebilir.
2. *Kompresibilite:* Normal ven lümeni minimal dış bası ile oblitere olur. Bu özellikle trombüs tanısı için çok önemli değer taşımaktadır. Kompresibilite en iyi transvers düzlemde değerlendirilir.

3. *Ven çapı:* Major ekstremiteler venleri eşlik eden arter çaplarına göre hafif derecede geniştirirler.
4. *Solunum değişiklikleri:* Geniş venlerin çapları derin inspiryum ya da valsalva manevrası ile artar. Bu bulgu, incelenen bölgenin proksimal bölümünde venöz sistemin normal sınırlarda olduğunu gösterir.

Doppler Özellikleri:

1. *Spontan akım:* Geniş ve orta çaptaki venlerde, dinlenme durumunda spontan akım mevcuttur.
2. *Fazik akım:* Normal venöz akım fazik özelliktedir. Fazik akım, akım hızının solunumla oluşan değişikliğidir.
3. *Valsalva cevabı:* Valsalva manevrası geniş ve orta çaptaki ekstremiteler venlerinde spontan akımın kesilmesine neden olur. Valsalva manevrası, özellikle direkt incelenmesi mümkün olmayan ilial venlerin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.
4. *Augmentasyon:* İncelenen segmentin distal bölümüne yapılan manuel kompresyon akım artmasına neden olur. Bu test, inceleme düzeyi ile kompresyon yapılan bölge arasında kalan venöz segmentte akımın normal olduğunu gösterir.
5. *Tek yönde akım:* Normal venöz sistemde akım kapaklardan dolayı kalbe doğrudur.

C) Venöz Trombozun Renkli Doppler US Bulguları:

- **Akut trombüs:** Saatler ya da birkaç gün içinde gelişen trombüsü ifade eder. Genellikle intraluminal trombüs materyali anekoik veya düşük eko yapısındadır. Trombüsün kendisi seçilemeyebilir, ancak spektral analizde ve renkli modunda akım yokluğu tanı için yeterlidir. Akut tromboze venlerin çapı belirgin artar, ven lümeni kompresyon ile oblitere edilemez. Venin kompresibilite kaybı normal veni tromboze venden ayırt eden en güvenilir bulgudur. İnkomplet obliterasyonda, trombüsün parsiyel olduğu düşünülmelidir. Taze trombüs ven duvarına tam olarak yapışmadığı için serbest kalır ve PE için tehlike oluşturabilir. Tromboze segmentin proksimal bölümünde augmentasyon ya azalır ya da saptanamaz. Tromboze segmentte ve distal bölümünde akım, 'continuous' özelliktedir. Valsalva manevrasına yanıt azalmış ya da yoktur (13,15).
- **Subakut trombüs:** Subakut dönem birkaç haftalık süreyi kapsar. Akut dönemdeki bulgular subakut dönemde de görülür. Ancak retraksiyon ve lizis nedeniyle trombüs materyalinin ekojenitesi artar, boyutu azalır. Buna eşlik ederek ven çapında azalma izlenir,

serbest konumdaki trombüs ven duvarına yapışmaya başlar, rekanalize akım görülebilir. Ancak bunlara rağmen patolojik akım bulguları devam edebilir.

- **Kronik trombüs:** Kronik dönemde intraluminal trombüs materyali organize olur, orta veya şiddetli ekojenik görünümündedir. Rekanalize olamayan ven lümeni 'ekojenik koral' görünümündedir. Ven çapı belirgin azalır, ven duvarında kalınlaşma veya düzensizlik izlenir. Venöz trombüsler sıklıkla kapaklara yakın yerleşimlidir. Trombüslerin kapaklarına zarar vermektedir. Kapak hasarında fizyolojik sonuçlar reflü ve venöz distansiyona yol açmaktadır. Kronik fazda normal akım özellikleri azalır ya da kaybolur (13-15).

Konvansiyonel Venografi

Alt ekstremitte venografi yöntemi ayak sırtındaki yüzeysel bir vene ince bir iğne ile girilip kontrast madde enjekte edilerek derin venlerin gösterilmesi temeline dayanır. Turnike ile bası uygulanması yüzeysel venlere kan geçişini önleyerek derin venlerin daha iyi opasifiye olmasını sağlayacaktır. Kontrast maddenin venleri doldurduğu floroskopi ekranından takip edilebilir ve optimal dolduğunda ön-arka, lateral ve oblik pozisyonlarda radyografiler çekilir. DVT tanısı için yeterli olan en önemli kriter birden fazla pozisyonda intraluminal dolum defektinin sebat etmesidir. Başka önemli bir kriter ise venöz yapılarıdaki devamsızlıktır. Ayrıca derin venöz yapıların seçilememesi, venöz kollateral formasyonları DVT tanısını destekler. Ancak tanı için tek başına yeterli değildir (74).

MR Venografi

MR ile DVT'yi değerlendirme amacıyla yapılan araştırma sonuçlarına göre, proksimal bölgedeki (iliak venden popliteal vene kadar) DVT tanısında MR'ın sensitivitesi %90' dan yüksektir (74). Araştırmalar MR venografinin sadece uyluk bölgesinde değil, pelvik venöz trombüsleri için duyarlılık ve özgüllüğü de oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Oysa ki pelvik DVT'nin saptanması RDUS, hatta kontrast venografi ile bile bazen çok zor olabilmektedir. MR venografi incelenmesinde derin venöz sistemi doldurmak için ayak bileğine, venöz boşalımı engellemek için de kasıklara turnike uygulanabilir. Günümüzde gradient eko "white blood" MRG'nin DVT tanısındaki etkinliği kanıtlanmıştır. DVT'nin değerlendirilmesinde yukarıda tanımlanan sekanslara kanın siyah izlendiği spin eko veya fast spin eko sekanslar eklenebilir, ancak bu ek sekanslar primer tanı için tavsiye edilmemektedir. Görüntüler aksiyal planda alınmalı, değerlendirme ham görüntülere dayanarak yapılmalıdır (74).

İmpedans Pletismografi

İmpedans pletismografi (İPG) vücut yüzeyindeki elektrik direnci ölçülerek doku volümündeki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılan bir metoddur. Alt ekstremité proksimal bölge DVT tanısında semptomatik hastalarda seri İPG'nin sensitivitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir (74). Ancak alt ekstremité proksimal DVT tanısında İPG' nin duyarlılık ve özgüllüğünün kullanılan protokole bağılı olduğu bildirilmiştir.

BT Venografi

BT venografide direkt ve indirekt olarak iki yöntem mevcuttur. *Direkt BT venografide*, konvansiyonel venografide olduğu gibi, kontrast madde ayaktaki dorsal venden enjekte edildikten sonra çekilir, aksiyal kesitlerle değerlendirilir. *İndirekt BTV ise* pulmoner BT anjiografiyi takiben, ek kontrast madde kullanmadan, aynı seansta derin venöz sisteme yönelik yapılan bir inceleme yöntemidir. Son yıllarda pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda BT pulmoner anjiografinin ilk tarama yöntemi olarak daha sık tercih edilmeye ve kullanılmaya başlamasından dolayı bazı araştırmacılar pulmoner BTA ile BTV'yi birleştiren yeni bir pulmoner anjiografi protokolü üzerinde çalışmalar yapmaktadır. Kombine BT anjiografi-indirekt BT venografi olarak adlandırılan bu yöntem ile tromboembolizmin kaynağı DVT ile bunun sonucu pulmoner embolinin tek bir incelemede beraber değerlendirilebileceğı belirtilmektedir (87,88).

DERİN VEN TROMBOZUNDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Derin ven trombozu tanısı konduktan sonra hastalık doğal gidişine bırakılırsa, ölümcül komplikasyonu olan pulmoner emboli ve uzun dönemde sakatlık oranı son derece yüksek olan posttromboflebitik sendrom ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonları nedeni ile hemen tedaviye başlanmalıdır. İliofemoral ve popliteal venlerin trombozu ven duvarında ve kapaklarında lokal destrüksiyon yaparak postflebitik sendrom gelişmesine neden olacağından tedavileri zorunludur. İnfrapopliteal venlerin trombozlarında da aynı sey geçerlidir. Bunların üçte biri popliteal vene uzar ve proksimal ven trombozu risklerini tasırlar. Uzmanlarında da risk oranları %20 kadardır ve pulmoner emboli riski de yine %2'ler civarındadır. Bu nedenle baldır venlerinde tespit edilen semptomatik derin ven trombozları da tedavi edilmelidir. Aksi halde bu olgular ilk 10 gün duplex scanning ile yakından izlenmelidir (89). Tedavinin amacı bu üç komplikasyonu önlemek olduğu gibi diğér bir amacı da tam tedavi

yapıldıktan sonra nükslerin önlenmesi ve fizyolojik trombozun da baskılanmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek kanama komplikasyonunun mümkün olduğu kadar aza indirgenmesidir.

Mekanik Yöntemler

Mekanik yöntemlerin tümü derin ven trombozu profilaksisinde destekleyici özellik taşıyan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin derin ven trombozu profilaksisinde başarılı olabilmesi için diğer yöntemlerle desteklenmeleri gerekir.

Erken mobilizasyon: Postoperatif dönemde erken mobilizasyonun, başka trombüs önleyici tedavi olmaksızın derin ven trombozu oranını düşürdüğü gösterilmiştir (90). Lassen ve ark. erken postoperatif dönemde bir dakika süreyle uygulanan ayak bileği hareketinin, ortalama 30 dakika süreyle ayak venöz dolaşımını artırdığını göstermişlerdir (91).

Antitromboembolik çoraplar: Elastik kompresyon çorabı damar çapını küçültmekte, venöz dönüşü artırmakta, venöz stazı ve trombüsü önlemektedir.

Pnömotik pompa: Pnömotik pompa damar çapını basınçla daraltarak hem kanı proksimale doğru pompalar, hem de akım hızını artırır. Bunun yanında pnömotik pompa uygulaması venöz dolaşımı ve fibrinolitik sistemi de stimüle eder (92).

Antikoagülan İlaçlar

Objektif yöntemlerle tanısı konmuş DVT'li tüm hastalara antikoagülasyon tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır.

Standart unfraksiyone heparin (UH): Derin ven trombozu başlangıç tedavisinde SH uygulaması devamlı IV infüzyon şeklindedir. IV UH dozu, 5000 U IV bolus ve devamında 24 saatte 30.000 U olacak şekilde devamlı infüzyon veya kiloya göre rejimde 80 U/kg bolus ve devamında 18 U/kg/ saat infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Her 6 saatte bir aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kontrol edilerek, normal üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapılır (93). Genellikle beş-yedi günlük heparin tedavisi yeterlidir. UH tedavisinin ilk 24 saati içinde kontrendikasyonu yoksa oral varfarin başlanmalı ve dozu protrombin zamanı kontrol değerinin 1.5-2.5 katı ya da INR (International Normalisation Ratio) 2.0-3.0 arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): DMAH, SH'ye göre daha öngörülebilir farmakokinetik özelliklere ve daha yüksek biyo-yararlanıma sahiptir. Bu nedenle çoğu hastada izlem gerektirmeden bir veya iki doz şeklinde subkutan olarak uygulanabilmektedir. DMAH tedavisi başlanan hastalarda UH tedavisinde olduğu gibi ilk 24 saat biçinde oral varfarin eklenerek en az beş günlük DMAH tedavisinden sonra tedaviye oral varfarin ile devam edilebileceği gibi VTE' nin uzun dönem tedavisine DMAH'lar ile devam edilebilir. Böbrek yetersizliği veya gebelik gibi bazı klinik durumlarda, DMAH dozu anti-faktör Xa aktivitesine göre ayarlanarak izlenebilir (93). DMAH ile SH kullanımının karşılaştırıldığı bir meta-analizde, DMAH grubunda tekrarlayıcı trombotik komplikasyonların, majör kanamanın ve ölüm olaylarının SH grubuna göre anlamlı derecede daha az görüldüğü saptanmıştır (95).

Gebe hastalarda VTE tedavisi 5-10 gün süreyle, DMAH veya UH uygulanması ve tedaviye DMAH ile devam edilmesi önerilmektedir (96).

Fondaparinux: Aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez.

Derin ven trombozunda antikoagülan tedaviyi, kanama riski daha az olduğu sürece devam ettirmek, trombozun tekrarlamasını engellemesi açısından düşünülmelidir. Bu amaçla genellikle 3 ay süreli tedavi önerilmektedir (93). Akut derin ven trombozunda uzun süreli tedavinin amaçları; akut DVT atağının tedavisini tamamlamak ve akut olayla doğrudan ilişkili olmayan tekrarlayan VTE ataklarını önlemektir (94).

Sistemik Trombolitikler

Antikoagülan tedaviyle birlikte uygulanan sistemik trombolizin posttrombotik morbiditeyi ve bacak ülserlerini azalttığı görülmüştür. Toplam 701 hastanın katıldığı 12 çalışma içeren Cochrane analizinde tek başına antikoagülasyona kıyasla erken PE ve geç reküren DVT'nin azaldığı saptanmıştır (97). Trombolitik tedavi mevcut trombüsü hızla eriterek, pulmoner perfüzyon, hemodinamik değişiklikler, gaz alışverişi ve sağ kalp fonksiyonlarında erken dönemde belirgin düzelme sağlar.

Günümüzde trombolitik tedavide rt-PA kullanılmaktadır. PE'li olgularda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda iki saat rt-PA infüzyonu sonrasında diğer ajanlara göre çok daha hızlı bir şekilde pulmoner arter basıncında ve vasküler direncinde azalma olduğu

gösterilmiştir. Ancak 24 saat sonunda ve daha ileriki zaman periyotlarında tüm ajanların benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip oldukları görülmüştür (98).

İntrakraniyal veya intraspinal hastalıklar, 10 gün içinde geçirilmiş operasyon veya biyopsi, son altı ay içinde geçirilmiş majör kanama, hipertansiyon (sistolik > 200 mmHg, diyastolik > 100 mmHg), endokardit, perikardit, anevrizma ve kanama diyatezi varlığında trombolitik tedavi kontrendikedir. Bu yöntem; 14 günden kısa süredir semptomu olan, fonksiyonel durumu iyi olan ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu, yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır (93).

Cerrahi Trombektomi

Operatif venöz trombektomi genellikle iliofemoral DVT'si olan hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Venöz trombektominin değerlendirildiği 509 hasta katılımlı (520 ekstremit) 9 randomize olmayan çalışmada hastaların %65-85'inin damarlarında kalıcı açıklık sağlanmış ve %65-75'inde femoral-popliteal kapakçık fonksiyonu korunmuştur. Bu işlemde operatif PE komplikasyonu seyrek olarak görülmektedir . Bu yöntem; yedi günden kısa süreli semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır (93).

Vena Kava Filtresi

Akut DVT hastalarında antikoagülasyon yerine veya antikoagülasyonla birlikte vena kava inferior ve daha seyrek olarak vena kava superior filtreleri uygulanabilir. Yapılan tek, randomize olmayan çalışma; rutin vena kava filtresi uygulamasının VTE nüksü ve total mortalite oranlarını değiştirmediğini, DVT'de artma ancak PE'de azalma sağladığını, posttrombotik sendrom sıklığını etkilemediğini işaret etmiştir. Geniş kapsamlı bir derleme, filtre bölgesinde venöz tromboz oluşumunun sık (hastaların yaklaşık %10'u) olduğunu ve filtrelerin gereğinde renal venlerin üzerine yerleştirilebileceğini, vena kava superior filtrelerinin kullanışlı olduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik veriler vena kava inferior filtrelerinin DVT hastalarında VTE nüksü riskini artırmadığını düşündürmektedir. Kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye başlanamayan hastalara geçici filtre uygulanması ve antikoagülan tedaviye başlandığında filtrenin çıkartılması da olasıdır (99).

Perkutan Endovasküler Tedavi Yöntemleri

Yaşamı tehdit eden, masif PE olgularında yüksek kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi verilememesi veya bu tedavinin başarısız olduğu durumlarda kateter aracılı trombolizis, perkütan embolektomi, trombüs fragmentasyon teknikleri ve balon anjiyoplasti gibi girişimsel tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır. Ancak bu yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda olgu sayısı sınırlı olup, kateter teknikleriyle diğer tedavi yöntemlerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Uygulanacak girişimsel tedavi yöntemi radyoloji ünitesinin olanakları ve girişimsel radyoloji uzmanının deneyimine göre belirlenmelidir. Tedavi başarısı trombüs yaşı ile ilişkilidir. Semptom süresi ve anjiyografi bulguları trombüs yaşının belirlenmesine yardımcı olur. Genellikle trombüs yaşı üç haftadan küçük olan olgularda girişimsel tedavi yöntemlerinin başarısı daha yüksektir (99).

A) Kateter Aracılı Tromboliz (KAT) : Perkütan girişimsel radyolojik tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde, kateter aracılı tromboliz tedavisinin kullanımı artmıştır. Bu yöntem, infüzyon kateterlerinin kullanımı ile, farmakolojik trombolitik ajanların doğrudan venöz trombüs içerisine, lokal olarak yüksek dozda verilmesini sağlar. Tedavide amaç, trombüste daha hızlı lizis yaratmak, akut dönemde semptomatik ağrı ve ödemi azaltmak, damar açıklığı ve antegrad akımı tekrar sağlamaktır. KAT tedavisinin uygulanmasında, endikasyon ve kontrendikasyonlar Tablo 4'de verilmiştir (100-102).

Tablo 4: KAT tedavisi uygulama koşulları

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
- Genç ve aktif hastalar - Normal yaşam beklentisi - Komorbiditenin olmaması - Semptomatik akut iliofemoral ven trombozu - IVC'ye uzanan trombüs varlığı - Phlegmasia serulae dolens - Venöz gangren	- Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi - Aktif internal kanama - Serebrovasküler travma - Gebelik - Koagülopati varlığı - Anevrizma, venöz malformasyon varlığı

KAT tedavisinin etkinliği, ilk 3 günde ki trombüslerde yüksek iken 4 günden daha yaşı trombüs varlığında etkinliği düşmektedir (103).

Bu yöntemde sıklıkla popliteal ven veya post. tibial venden girişim yapılır. Kılavuz tel aracılığı ile tromboze segmente uç-yan delikleri olan infüzyon kateteri yerleştirilir. Tromboliz amaçlı ürokinaz (120.000-180.000 U/saat, alteplaze(0,5-1mg/saat) gibi trombolitik ajanlar 8 saat süreyle verilir. Dozun takibi için 6 saat aralıklarla fibrinojen düzeyleri(>100mg/dL) bakılır. Ayrıca 500 U/saat heparin, aPTT normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde verilir.

Ürokinaz kullanılarak yapılan bir çalışmada major kanama komplikasyonu %11, intrakraniyal kanama %0,6 olarak bildirilmiştir (102).

Kateterle tromboliz etkin bir yöntem olmasına rağmen, uzun (8-72 saat arası) infüzyon zamanı, buna bağı hastanın uzun süreli hastanede kalması ve sistemik kanama komplikasyonu varlığı bu yöntemin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

B) Perkutan mekanik trombektomi (PMT): Perkütan mekanik trombektomide amaç mekanik enerji kullanarak dissolüsyon, fragmentasyon ve aspirasyonla trombüsün temizlenmesidir. Bu tedavi yönteminde de sıklıkla popliteal ven veya post. tibial venden girişim yapılır. KAT'den farklı olarak kılavuz tel ile tromboze segmente ulaşılması ardından mekanik trombektomi cihazları ile trombüsler önce parçalanır sonra aspire edilir. Girişimde trombolitik ajan kullanılmadığından ya da trombektomi cihazına bağı olarak lokal alana uygulanan ajan daha sonra aspire edildiğinden kanama komplikasyonu daha azdır. Ancak işlem süresinin uzun oluşu, trombektomi sırasında PE riski, trombektomi cihazlarına bağı venöz kapak hasarı ve kullanılan cihazların maliyeti dezavantajları olarak görülmektedir (104,105).

C) Perkutan farmakomekanik tromboliz (KAT+PMT): Akut DVT tedavisinde KAT ya da PMT tekniklerinin, yukarıda anlatılan kısıtlılıklarından dolayı tek başlarına etkinlikleri düşüktür. Ancak, farmakomekanik trombolizde, KAT ve PMT kombine olarak uygulanmaktadır. Bu şekilde tromboze segmentin mekanik olarak fragmentasyonu sonrası trombolitik ajan verilmesi ile çözülmesi sağlanır. Daha sonra da aspirasyon ile trombüs çıkarılır. Bu yöntemde, PMT ile lüminal açıklık sağlandığından, trombolitik ajanın etki yüzeyi artar. Bu da kullanılan ajan miktarını, uygulama süresini ve kanama komplikasyonlarını

azaltır. Ayrıca kullanılan trombolitik ajan, PMT'ye bağı mekanik olarak oluşturulabilecek PE'yi de önler. Ancak bu yöntemde, etkinliğinin yüksek olmasına karşın uygulama süresinin uzun oluşu, hem mekanik cihaz hem de trombolitik ajan kullanılması nedeniyle maliyet yüksekliği ve mekanik cihaza bağı valvüler hasar gelişimi dezavantajlar olarak görülmektedir (106,107).

D) Perkutan aspirasyon trombektomi (PAT): Aspirasyon trombektomi, geniş kılavuz kateterler aracılığıyla yapılır. Tromboze segmente ulaşıldıktan sonra, kılavuz katetere bağı bir enjektör ile uygulanan negatif basınçla aspirasyon yapılır. Bu sırada kateter de ileri-geri hareket ettirilerek lümendeki trombüs parçalanır. Venöz kapak hasarını önlemek için aspirasyon haricinde, kateter kılavuz tel üzerinden yerleştirilir (94).

Girişim öncesinde hastalar heparinize edilir. Ana iliak ven ve VKI'de hareketli trombüs varlığında, pulmoner emboliyi önlemek amacıyla inferior vena kava filtresi yerleştirilir.

Aspirasyon trombektominin kateter trombolizine göre bazı avantajları vardır. Kısa zamanda çok miktarda trombüsü temizleyebilir ve hastanın kontrol venografiler için anjiyografi ünitesine gelme gerekliliğini ortadan kaldırır (108).

E) Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz: EKOS kateteri (EKOS Endowave, EKOS Corporation, Bothell, WA, USA), USG dalgaları yayan çekirdekler içeren, kateter boyunca uzanan porlardan trombolitik ajan verebilen, çok lümenli infüzyonu sağlayan ve 6 cm'den 50 cm'ye kadar tedavi etkinlik aralığı sunan özelliklere sahiptir. Ultrasonik çekirdeklerden tedavi alanına radyal olarak yüksek frekanslı düşük enerjili (2.2-MHz, 0.45-W) yayılan USG dalgası, trombüsün fibrin bağlarının zayıflamasını ve trombolitik ajanın hedef bölgesine transportunun artırılmasını sağlamaktadır. Ultrasonik enerji tek başına trombüsü parçalamaz.

Ultrasonik enerji ile lokal litik infüzyonun kombinasyonu trombolitik süreci hızlandırır (109). Ultrasonik akselere katater aracılı trombolitik tedavi, ilk olarak fibrin ağını gevşeterek trombolitik ajanın etki edeceği plazminojen reseptörler bölgelerini açığa çıkartır. Aynı zamanda akustik mikrodalgalar sayesinde trombolitik ajanın trombüse penetrasyonunu artırır. Ultrasonik enerjinin %99.6'sı venöz valvleri penetre ederek diğer endovasküler tekniklerle (katater aracılı tromboliz, perkütan mekanik trombektomi) ulaşılması zor olan venöz valvlerin arkasında kalan, PTS gelişiminde önemli rol oynayan trombüsler de eritilir (resim 5).



Resim 5: Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz

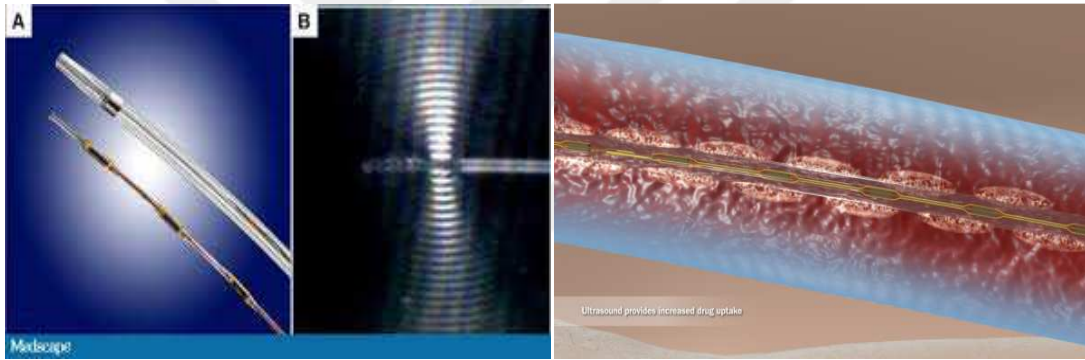
Ultrasonik Akselere Trombolitik İnfüzyon Katateri (EKOS) Sistemi

EKOS EndoWave kateter sistemi (EKOS EndoWave, EKOS Corporation, Bothell, WA, USA), USG dalgaları yayan çekirdekler içeren, kateter boyunca uzanan porlardan trombolitik verebilen, 5.2 F multilümenli ilaç infüzyon kataterini içeren bir sistemden oluşmaktadır. Bu sistem yüksek frekanslı (2-3 MHz) düşük enerjili ultrason dalgası üretmektedir. Sistem; heparinli soğutucu salin infüzyonu, trombolitik ajan ve ultrasonun tedavi bölgesine uygulanmasını sağlayan birleşik bir ünedir. Soğutucu sıvı, çalışma sırasında devamlı heparinli salin infüzyonu ile ısınan kateteri soğutmak için kullanılmaktadır.

EKOS katateri 1 santral lümen ve 3 ayrı infüzyon portu içerir. Santral lümene EKOS ultrasonik core wire yerleştirilir. Ultrasonik core wire 1 cm aralıklarla yerleştirilmiş minyatür 2.2 MHz akustik transdüserler içerir. Üretilen ultrasonik dalgalar damar lümeni içerisinde tedavi bölgesindeki kan, pıhtı ve çevreleyen dokuya radyal olarak verilmektedir. Sistem üzerinde, proksimal ve distal radyoopak belirteçlerle işaretlenen, lümenleri perfore, trombolitik ajanın dağılımını sağlayan ve tedavi bölgesi olarak adlandırılan bölüm vardır. Belirteçler arasındaki kısım çalışma uzunluğu olarak adlandırılır ve bu uzunluk tedavi görecektir hastalıktan etkilenmiş bölgeye göre değişmektedir (6-50 cm.) (Resim 6,7).



Resim 6: EKOS EndoWave kateter sistemi
(EKOS EndoWave, EKOS Corporation, Bothell, WA, USA)



Resim 7:Ultrasonik tromboliz katateri

Bu çalışmada, Doppler ultrasonografi ile tanı alan, akut dönemdeki ilio-femoro-popliteal derin ven trombozu olan hastaların tedavisinde ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL- METOD

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bilimsel akademik kurulu ve üniversitemizin tıbbi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Aralık 2012 ile Nisan 2015 tarihleri arasında RDUS ile akut DVT tanısı konmuş ve ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz (EKOS) tedavisi uygulanmış 41 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların preop-postop ve takip sürecindeki RDUS/Venografi bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların başlıca şikâyetleri etkilenen ekstremitede ağrı, şişlik ve ödem idi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Klinik bulgular ve Doppler US inceleme ile akut dönemde (<14gün) iliofemoral-popliteal (proksimal) DVT tanısı almış hastalar,
- 18-80 yaş aralığında olgular.

Dışlama Kriterleri:

- 14 günden uzun süreli subakut ve kronik DVT' li olgular
- Pediatri grubu ve 80 yaş üstü geriatri hastaları
- Son 1 ayda major cerrahi operasyon geçiren hastalar,
- Son 1 ayda ciddi travma geçirmiş hastalar,
- Son bir yıl içinde geçirilmiş hemorajik stroke varlığı ,
- Aktif kanama (gastrik/duodenal ülser, serebrovasküler kanama) varlığı,
- Hemofili hastalıkları,
- Kanama-pıhtılaşma profili bozukluğu,
- Kısa yaşam beklentisi olan hastalar,
- Gebelik.

Kullanılan Araç-Gereçler:

- RDUS incelemeler için, 9-4 MHz lineer ve 4-1MHz konveks probları bulunan Siemens ultrasonografi cihazları,
- Anjiyografik girişimler için, TOSHIBA INFINIX monoplanar anjiyografi cihazı,
- Anjiyografik girişimlerde;
- o Tomboaspirasyon amaçlı kılavuz kateterler (7F guiding kateter Mach 1 90 cm Boston Scientific, USA)
- o Kılavuz tel (Hidrofilik, 150 veya 180 cm, açılı uçlu, Terumo, Tokyo Japan)

- o 7F vasküler kılıf
- o İntravasküler balon ve stentler,
- o Endikasyon olan olgularda vena kava filtreleri
- o Ultrasonik akselere trombolitik infüzyon katateri (EKOS).

Yöntem: Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünde RDUS ile akut DVT tanısı konulmuş 41 hasta incelendi.

Tüm ultrasonografik incelemeler Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan, yüksek çözünürlüğe sahip, geniş band özelliğinde 9-4MHz lineer ve 4-1MHz konveks probalar kullanılarak, Siemens, Toshiba veya Hitachi ultrasonografi cihazları ile yapıldı. RDUS değerlendirme, uzman gözetiminde en az bir yıl RDUS tecrübesi olan radyoloji asistanları tarafından yapıldı. RDUS incelemesinde, her iki ana iliak venden ayak seviyesine kadar alt ekstremitte derin venöz sistemi DVT açısından değerlendirilerek, trombus varlığı, varsa trombus yaşı ve anatomik lokalizasyonu raporlandı. İlk aşamada gri skala sonografi ile venlerin duvar yapısı, lümen içi ekojenitesi, damar çapı, kompresyona cevabı değerlendirildi. İkinci aşamada ise RDUS ile renk dolumları ve akım formları değerlendirildi. Trombus tanısı lümen içi akut dönemdeki hipoekoik trombusun direkt görülmesi, kompresyona cevabın azalması veya olmaması ile konuldu. Venlerin augmentasyona cevabı, renk dolumları ve spektral akım formları ise yardımcı tanı kriterleri olarak belirlendi.

İşlemler bölümümüz girişimsel radyoloji anjiyografi ünitesinde USG ve skopi eşliğinde yapıldı. İşlem öncesi çekilmiş olan Doppler ultrasonografi ile tahmini trombus uzunluğu ve trombus ucunun uzaklığına göre kateter seçildi.

Kateter yerleştirme işlemi lokal anestezi altında uygun sterilizasyon koşullarında prone pozisyonda uygulandı. Popliteal ven bölgesi povidon iyodür (Baticon) ile temizlenip açık bırakılarak örtüldü. Steril girişim seti açıldıktan sonra, steril kılıf geçirilmiş 9-4 MHz lineer probu olan ultrason cihazı kılavuzluğunda inferior popliteal ven giriş yeri belirlendi. Subkutan dokuya %2'lik lidokain ile yüzeysel anestezi uygulandı. 21 G mikroponksiyon iğne seti (Cook, Bloomington, IN, USA) ile popliteal vene ulaşıldı. Floroskopik kontrol altında, 0.035 inch çapındaki kılavuz tel, iğne içerisinden, kranial yönde ilerletildi. Kılavuz tel üzerinden mikroponksiyon iğne çıkarılarak 7F vasküler kılıf yerleştirildi. Kılavuz telin de çıkarılması ardından, sheath (vasküler kılıf) içinden non-iyonik kontrast madde verilmesi ile

derin venöz sisteme yönelik asendan venografik görüntüler elde edildi. Daha sonra her hastaya 7F vasküler kılıf ve 7F Mach1 kateter ile manuel tromboaspirasyon işlemi uygulandı.

Kateterizasyon laboratuvarında skopi eşliğinde venografi yapılarak cihazdaki proksimal radyoopak belirtecin tedavi bölgesinin proksimal ucuna yakın bir yerde, distal belirtecin ise tedavi bölgesinin (trombüsün) hemen distalinde olmasına dikkat edilerek ultrasonik akselere trombolitik infüzyon kateteri (EkoSonic® Endovascular System ,EKOS Corporation, Bothell, Washington, USA) yerleştirildi. İlaç infüzyon kateteri 0.035-inch kılavuz tel üzerinden ilerletildi. Kılavuz tel daha sonra ultrasonik tel ile değiştirildi.

Her hastaya ultrasonik tromboliz kateteri(UTK) lümeninden subteröpatik doz heparin (1000 U/mL) verilerek rekombinat insan doku plazminojen aktivatörü alteplase (Actilyse®, Boehringer Ingelheim GmbH&-Co, Ingelheim, Germany) infüzyonuna (3mg bolus enjeksiyon sonrası 1mg/saat 100ml SF içerisinde) başlandı. Ek olarak ultrasonik enerji nedeniyle oluşabilecek sıcaklık artışını engellemek için kataterin santral lümeninden devamlı olarak normal ya da heparinize soğutucu salin infüzyonuna başlandı (35–70 mL/saat).

Ultrasonik enerji, santral yerleşimli ultrasonik tel aracılığı ile trombolitik ilaç infüzyonuyla eş zamanlı verildi. EKOS EndoWave sistemi kontrol paneli ile infüzyon bölgesindeki sıcaklık ve güç devamlı olarak monitorize edildi.

İşlem sonrasında trombolitik ilaç enjeksiyonu sırasında hastalar yoğun bakım ünitesinde pulmoner emboli , kanama gibi olası gelişebilecek komplikasyonlar yönünden takip edildi . 12 saatlik hematokrit ve ACT takipleri yapıldı. 12 saatte bir olmak kaydıyla kontrol venografiler alındı. 12.saatte alınan kontrol venografilerde pıhtı erimesi yeterli değil ise tedavi süresi 24 - 48 saate kadar uzatıldı.

Tromboliz işlemi sonrasında venografik görüntüler tekrarlandı. Venografilerde %50'nin üzerinde daralma gösteren venöz segmentlere kalibrasyon ile ven çapları ölçümleri sonrası uygun (8, 10, 12, 14 ve 16 mm çaplarında) balonlar ile venoplasti yapıldı (Powerflex; Cordis,USA). Balon venoplastiye dirençli darlıklara (%50'nin üzerinde rezidü darlıklarda) self expandable nitinol metalik stent yerleştirildi (Epic stent Boston Scientific, USA) ve poststent balon dilatasyon uygulandı. Sol ana iliak ven basısına bağlı gelişen May-Thurner sendromu varlığında da ana iliak vene metalik stent yerleştirilerek poststent balon dilatasyon uygulandı.

Girişim öncesi Doppler US'de ya da girişim sırasında venografide ana iliak ven ve vena kava inferior düzeyindeki serbest, hareketli trombüs varlığında, pulmoner emboliyi önlemek amacıyla ya da bilinen pulmoner embolisi olan hastalarda, karşı ana femoral venden yaklaşılarak infrarenal seviyeye vena kava filtresi yerleştirildi.

İşlem sonrası UTK katateri angiografi ünitesinde çıkarıldı. Kontrol venografi görüntüleri alındı. Kanama kontrolü sağlanana kadar manuel kompresyon ile hemostaz sağlandı. Giriş yeri steril kapatıldı. Tüm hastalara taburcu edilirken warfarin tedavisi başlandı ve INR değerleri 2-3 arasında olacak şekilde takipleri yapıldı. Ayrıca tüm hastalara 6 ay boyunca varis çorabı giymeleri tavsiye edildi.

TANIMLAMALAR

Hastaların DVT için risk faktörleri, tromboze segmentlerin dağılımı, başarılı rekanalizasyon oranı, gelişen komplikasyonların sayısı ve tipi kayıt altına alındı. Girişim öncesi ve sonrası USG ve venografi karşılaştırmalarında rekanalizasyon oranlarının belirlenmesinde; %95-100 arasındaki rekanalizasyon varlığı tam rekanalizasyon, %50-95 arasındaki rekanalizasyon kısmi rekanalizasyon ve % 50'den daha az rekanalizasyon oranı ise minimal rekanalizasyon olarak kategorize edildi (110,111). Rekanalizasyon değerlendirilmesi, UTK tedavisi ve uygulanan ek girişimler (stent, balon) sonrasında alınan kontrol venografiler ile yapıldı. Tromboliz işlemi sonrası %50 ila %100 arasındaki rekanalizasyon teknik olarak başarılı kabul edildi. Klinik başarı ise işlem sonunda etkilenen ekstremitede ağrı ve şişliğin azalması olarak tanımlandı (102). Hastalara verilen total trombolitik ilaç dozu, saatlik ilaç infüzyon dozu ve infüzyon süreleri kaydedildi.

BULGULAR

Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisi uygulanan, alt ekstremitte DVT'li 41 hasta, ortalama yaşı 51 (23-78) olan, 24 erkek (%58.5) ve 17 kadından (%41.4) oluşmaktaydı. DVT olan ekstremitte değerlendirildiğinde 29 sol (%70.7), 12 sağ (%29.2) alt ekstremitte tutulumu saptandı. Tromboz hastaların 15'inde (%36.5) iliofemoropopliteal, 9'unda (%21.9) femoropopliteal ve 17'sinde (%41.4) iliofemoral segmentteydi.

Hastalarda DVT nedenleri; geçirilmiş cerrahi (n:17,%41.4), immobilizasyon (n:10,%24.3), May-Thurner sendromu (n:4,%9.7), geçirilmiş DVT öyküsü (n:4,%9.7), bağ dokusu hastalığı (SLE) (n:1,%2.4), kardiyak hastalık (n:2,%4.8), bilinmeyen (n:2,%4.8), sigara kullanım öyküsü (n:12,%29.2) olarak saptandı.

Tablo 5 : Hastaların özellikleri.

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	17	41.4
Erkek	24	58.5
Yaş	23-78	
	Ortalama yaş	
Etkilenen Ekstremitte		
Sağ	12	29.2
Sol	29	70.7
Tromboze Venöz Segment		
İlio-femoropopliteal	15	36.5
İlio-femoral	17	41.4
Femoropopliteal	9	21.9
DVT Nedenleri		
Geçirilmiş cerrahi operasyon	17	41.4
İmmobilizasyon	10	24.3
May-Thurner sendromu	4	9.7
Geçirilmiş DVT öyküsü	4	9.7
Bağ doku hastalığı	1	2.4
Kardiyak hastalık	2	4.8
Sigara kullanım öyküsü	12	29.2
Bilinmeyen	2	4.8

Total alteplase dozu 28.6 mg (20-50 mg), saatlik infüzyon dozu 1 mg ve total infüzyon zamanı 23.7 saat (12-48 saat) idi. Venöz rekanalizasyonun değerlendirilmesinde; hastaların %90.2'sinde (n=37) tromboliz başarılı oldu. Hastaların %51.2'sinde (n=21) tam tromboliz sağlanırken, %39 (n=16) hastada kısmi tromboliz elde edildi. Minimal rekanalizasyon olması ve rekanalizasyonun olmaması işlem başarısızlığı olarak değerlendirildi ve bu hastaların sayısı %9.6 (n=4) idi. Bu hastaların hepsinde daha önce geçirilmiş DVT öyküsü var idi. İşlem başarısızlığı olan hastaların %4.8'inde (n=2) minimal rekanalizasyon görülürken %4.8'inde (n=2) hiç rekanalizasyon görülmedi (Tablo 6).

Tablo 6:İşlem sonrası akut klinik düzelme

Klinik Cevap	N	Trombolizis Oranı/Aralık	Trombolizis Oranı/Aralık
Komplet Rekanalizasyon	21	% 51.2	% 95-100
Parsiyel Rekanalizasyon	16	% 39	%50-95
Minimal Rekanalizasyon	2	% 4.8	<%50
Rekanalizasyon Yok	2	%4.8	

Komplikasyon olarak %7,0 (n=3) hastada kateter giriş yerinde kanama gözlemlendi ve kompresyon bandajı ile kontrol altına alındı.1 hastada (%2.4) EKOS tedavisi sonrası ilk hafta içerisinde, 1 hastada (%2.4) ise EKOS tedavisi sırasında küçük çaplı intrakranial hemoraji gelişti. Hastalardan birisi ileri yaş olguydu (78). Her iki hastada hipertansiyon öyküsü vardı. Her iki hastanın çekilen kontrol kranial BT'lerinde hemorajinin tamamen regrese olduğu görüldü. 1 hastada (%2.4) tedavi sırasında hemoptizi gelişti. Hastanın aynı zamanda pulmoner embolisi de vardı. Alteplase infüzyonu kesilip heparin infüzyonuna devam edildi. 1 hastada (%2.4) ise tedavi sırasında allerjik döküntü gelişmesi üzerine EKOS tedavisi sonlandırılıp warfarin ile idame tedaviye geçildi. Hiçbir hastada tedaviye bağlı pulmoner emboli, kontrol edilemeyen kanama ya da ölüm görülmedi.

UTK tedavisi öncesinde tüm hastalara 7F vasküler kılıf ile manuel tromboaspirasyon işlemi uygulandı. UTK tedavisi uygulandıktan sonra, kontrol venografide %50'nin üzerinde darlık olan 8 (%19.5) hastaya PTA işlemi yapılarak uygun çap ve boyutlarda stentler (Epic,,

Boston Scientific, USA) yerleştirildi. Stent+PTA işlemi uygulanan 3 hastada (%7) May-Thurner sendromu vardı. Bu hastalarda yapılan ek işlemler sonrası alınan kontrol venografilerde oklüde segmentlerin yeterli patensiye ulaştığı izlendi.

Ana iliak ven ve vena kava inferior düzeyinde, hareketli trombüsü olan 3 hastaya (%7) pulmoner emboliyi önlemek amacıyla; 1 hastada (%2.4) ise antikoagülan DVT tedavisi sırasında PE gelişmesi nedeniyle toplam 4 hastaya (%9.7) infrarenal vena kava düzeyine, çıkarılabilir VCI filtresi yerleştirildi.

Hastaların ortalama takip süresi 5.5 ay (1-12) idi. SLE'li 1 (%2.4) hasta DİK nedeniyle ex oldu. Takipler sırasında venöz yapı 23 hastada (%56) tam açık, 14 hastada (%34.1) kısmi açık olarak izlendi. 2 hastada (%4.8) nüks akut DVT gelişirken 2 hastada (%4.8) ise venöz yapı tamamen oklüde görünümde idi. Kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise, %65.8 (n=27) hastada normal kapak fonksiyonları gözlenirken %34.1 (n=14) hastada anlamlı derecede reflü gözlemlendi. PTS değerlendirilmesinde %85.3 (n=35) hastada PTS semptomları gözlemlenmedi ve %14.6 (n=6) hastada hafif derecede PTS semptomları (ağrı, ödem, hafif dereceli pruritus vb.) gözlemlendi. Hiç bir hastamızda şiddetli PTS semptomları gözlemlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7: Klinik takip sonuçları

	N	%
Takip Zamanı (ay)		
Ortalama		
Aralık	1-12	
Venöz Açıklık		
Açık	37	
Retrombüs	2	4.8
Tıkalı	2	4.8
Kapak Fonksiyonları		
Normal	27	65.8
Reflü	14	34.1
Posttrombotik Sendrom		
Yok	35	85.3
Hafif	6	14.6
Şiddetli	0	0

OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1:

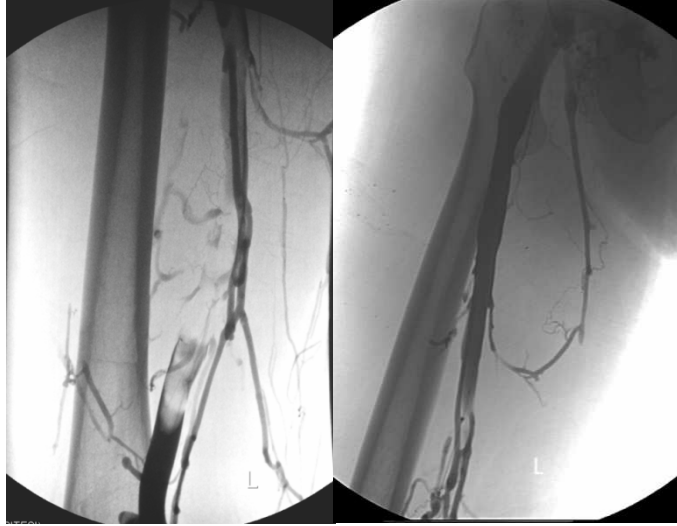
52 yş, E

Öykü : Sol alt ekstremitede 2 gündür olan ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti var.

FM: Solda çap artışı, ekstremitede gode bırakan ödem, Homan's testi (+).

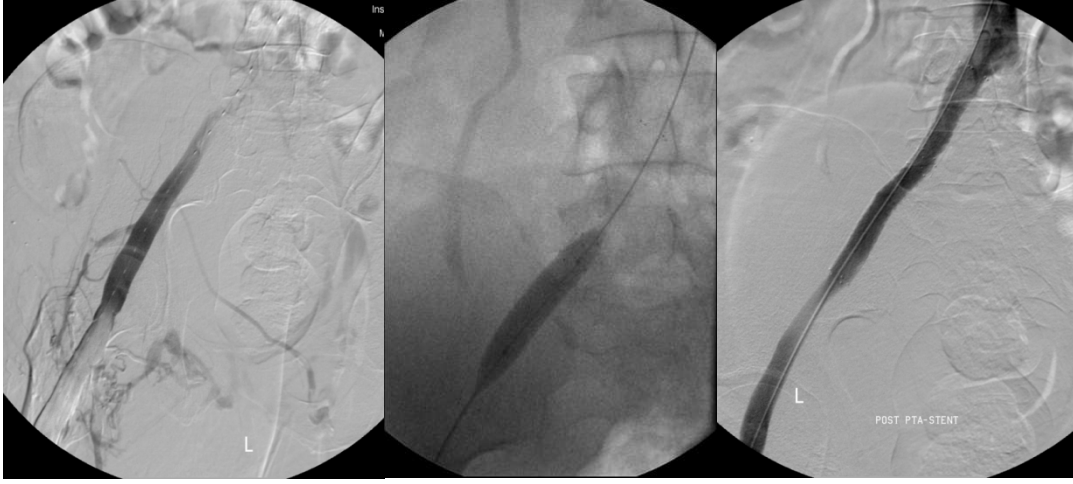
Doppler US: Sol AİV, EİV, AFV, FV ve PV'de çap artışı, akım yokluğu mevcuttur.

Lümeninde kompresyona yanıt alınamamaktadır. Lümen içinde hipoekoik trombüs mevcuttur.



A)

B)



C)

D)

E)

- A)** Prone pozisyonunda popliteal ven girişimiyle elde olunan venografilerde femoral ven 2/3 kranialinde ana femoral ve iliak venlerde akut tromboz mevcut .
- B)** EKOS kateteri yerleştirilerek yapılan 24 sa trombolitik tedavi sonrası kontrol venografilerde femoral venlerdeki trombozun tamamen eridiği izlenmekte.
- C)** Sol alt ekstremitede akut DVT (May Thurner sendromu) mevcut olan olguda venakavagrafide ana iliak vendeki kronik okluzyonun sebat ettiği görüldü.
- D) ,E)** Sol ana iliak vendeki oklüde segment kılavuz tel ile geçildi. Oklde segmente 12x40 mm ve 12x60 mm self expandable metalik stent implante edildi. Stent lümeni 12x40 mm anjioplasti balonu ile dilate edildi. Kontrol anjiografilerde oklüde segmentin yeterli patensiye ulaştığı saptandı. İşlem komplikasyonsuz bitirildi. İşlem sonrası subkutan LWMH ile medikasyon yapıldı.

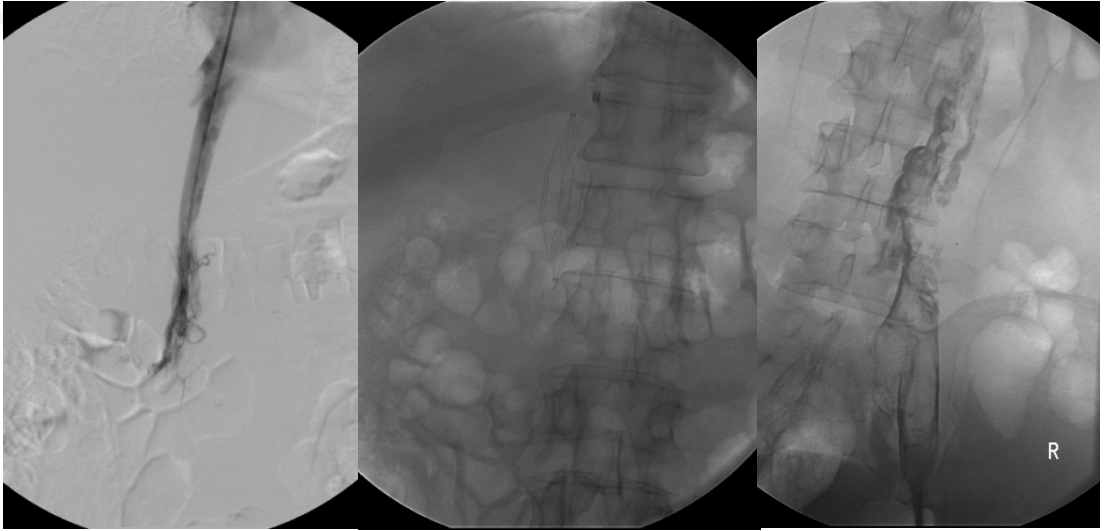
OLGU 2:

43 yş, E

Öykü : Sağ alt ekstremitede 3 gündür olan ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti var.

FM: Sağda çap artışı, ekstremitede gode bırakan ödem, Homan's testi (+).

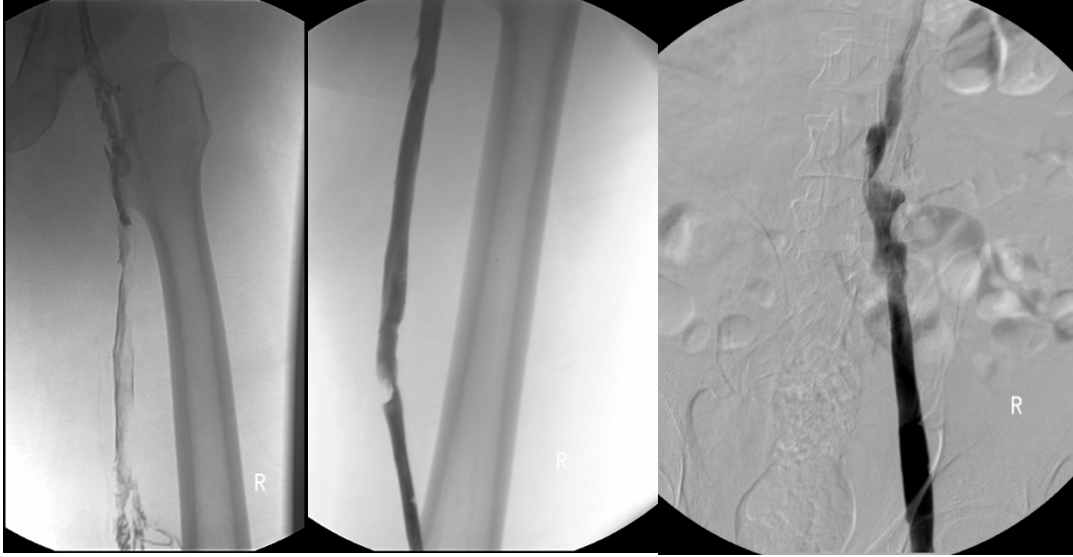
Doppler US: VCI infrarenal segmentinde, sağ AİV, EİV, AFV, FV ve PV'de çap artışı, akım yokluğu mevcuttur. Lümende kompresyona yanıt alınamamaktadır. Lümen içinde hipoekoik trombüs mevcuttur.



A)

B)

C)



D)

E)

F)

A), B) Sağ İJV ponksiyonuyla vana kava inferior kateterize edilerek vena kava grafi yapıldı. VCI suparenal segment açık, infrarenal segment total trombozeydi. Suparenal segmente metalik filtre implante edildi.

C), D) Sağ popliteal ven girişiyle yapılan alt ekstremitte venografisinde vena kavada ve iliofemoropopliteal akut tromboz izlendi. Tromboze segmentlere 7F guiding kateterle manuel tromboaspirasyon yapıldı. VCI'ye ulaşarak trombolitik infüzyon kateteri (EKOS) yerleştirildi. 5 mg Actilyse bolus enjekte edilerek saatte 1 mg/sa tan 24 saat infüzyon ile idamesi başlandı.

E), F) Kontrol venografilerde iliofemoropopliteal ve kaval trombozun tama yakın lizise uğradığı ve fokal trombüslerin kaldığı izlendi.

OLGU 3:

52 yş, E

Öykü : Sağ alt ekstremitede 4 gündür olan ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti var.

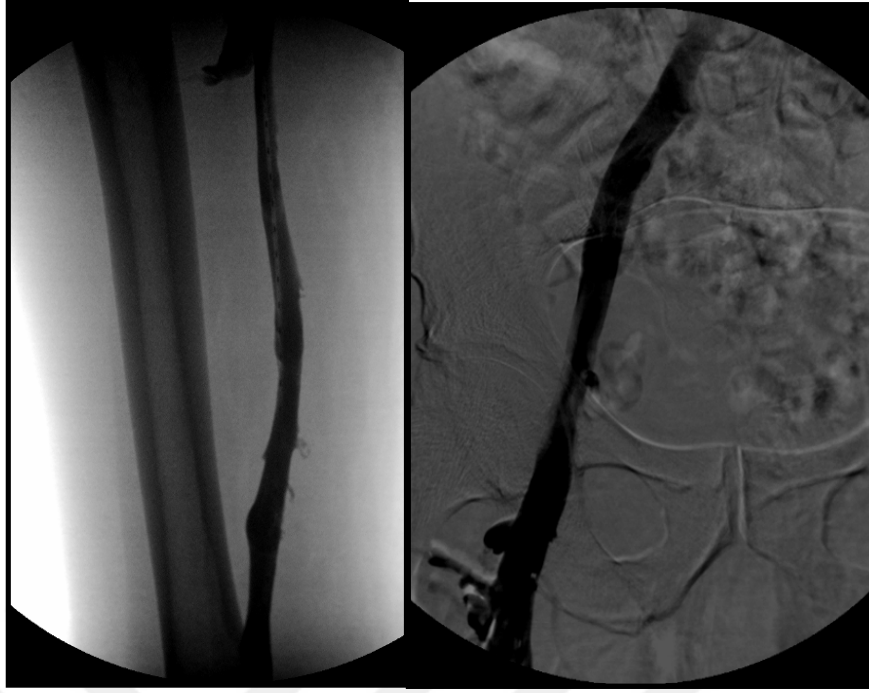
FM: Sağda çap artışı, ekstremitede gode bırakan ödem, Homan's testi (+), fizik aktivite kısıtlı.

Doppler US: Sağ iliak venlerde, FV ve PV'de çap artışı, akım yokluğu mevcuttur. Lümeninde kompresyona yanıt alınamamaktadır. Lümen içinde hipoekoik trombüs mevcuttur.



A)

B)



C)

D)

A, B) Prone pozisyonda popliteal ven girişimiyle elde olunan venografilerde femoral ven ½ kranialinde ve iliak venlerde akut tromboz mevcut .

C, D) EKOS kateteri yerleştirilerek yapılan 24 sa trombolitik tedavi sonrası kontrol venografilerde iliak ve femoral vendeki trombozun tamamen eridiği izlenmekte.

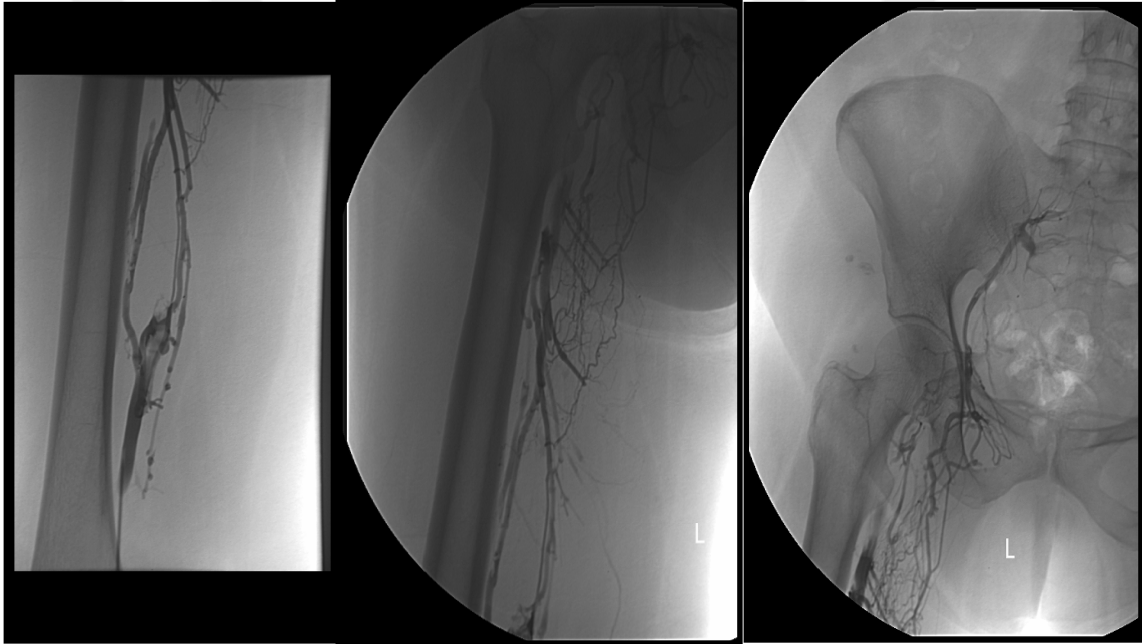
OLGU 4:

52 ys, K

Öykü : Sol alt ekstremitede 8 gündür olan ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti var.Yakın zamanda kolon kanserinden opere olmuş.

FM: Solda çap artışı, ekstremitede gode bırakan ödem, Homan's testi (+), fizik aktivite kısıtlı.

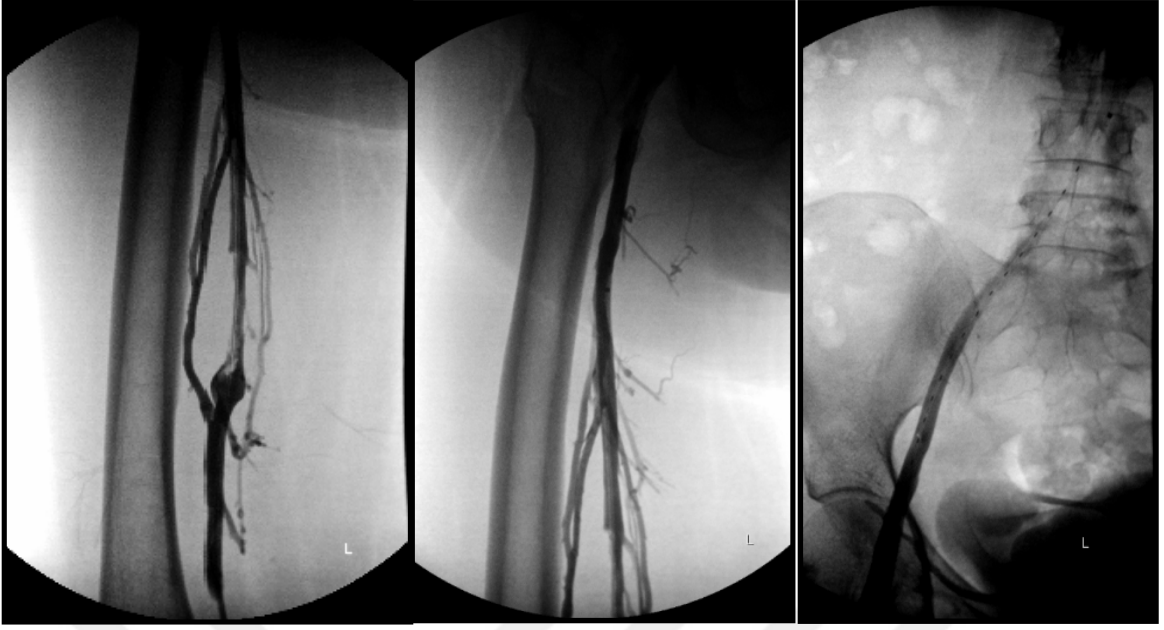
Doppler US: Sol iliak venlerde, AFV ve FV'de çap artışı, akım yokluğu mevcuttur. Lümende kompresyona yanıt alınamamaktadır. Lümen içinde hipoekoik trombüs izlendi.



A)

B)

C)



D)

E)

F)

A, B, C) PV girişimiyle elde olunan venografilerde iliofemoral tromboz ve yaygın kollateralizasyon izlendi.

D, E, F) EKOS ile yapılan 24 sa tPA infüzyonu sonrası kontrol venografide femoral ve iliak venlerde tama yakın rekanalizasyon izlendi.

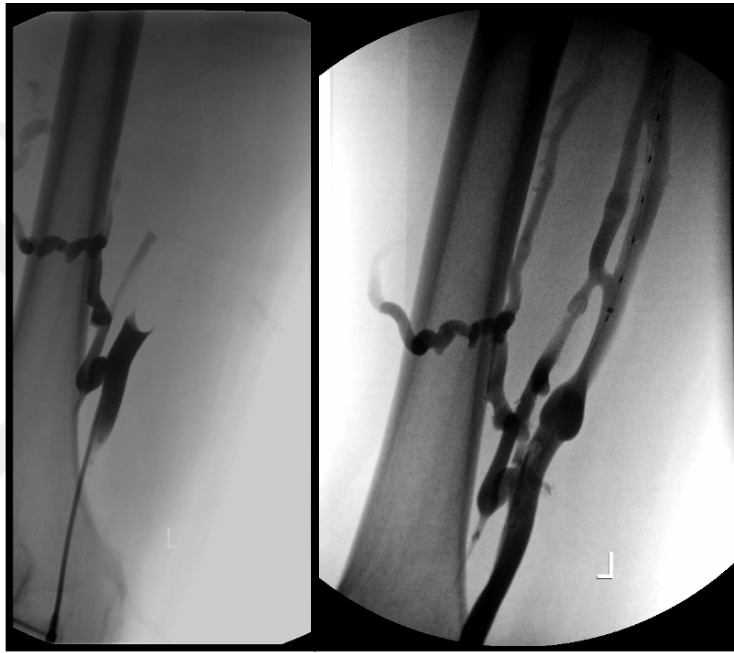
OLGU 5:

57 yş, E

Öykü : Sol alt ekstremitede 3 gündür olan ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti var.

FM: Solda çap artışı, ekstremitede gode bırakan ödem, Homan's testi (+), fizik aktivite kısıtlı.

Doppler US: Sol AFV ve FV'de çap artışı, akım yokluğu mevcuttur. Lümeninde kompresyona yanıt alınamamaktadır. Lümen içinde hipoekoik trombüs izlendi.



A)

B)

A) Popliteal ven girişimiyle yapılan alt ekstremitte venografisinde femoral vende total tromboz mevcuttu.

B) EKOS ile yapılan 24 sa tPA infüzyonu sonrası kontrol venografilerde femoral venin tamamen rekanalize olduğu izlendi.

OLGU 6:

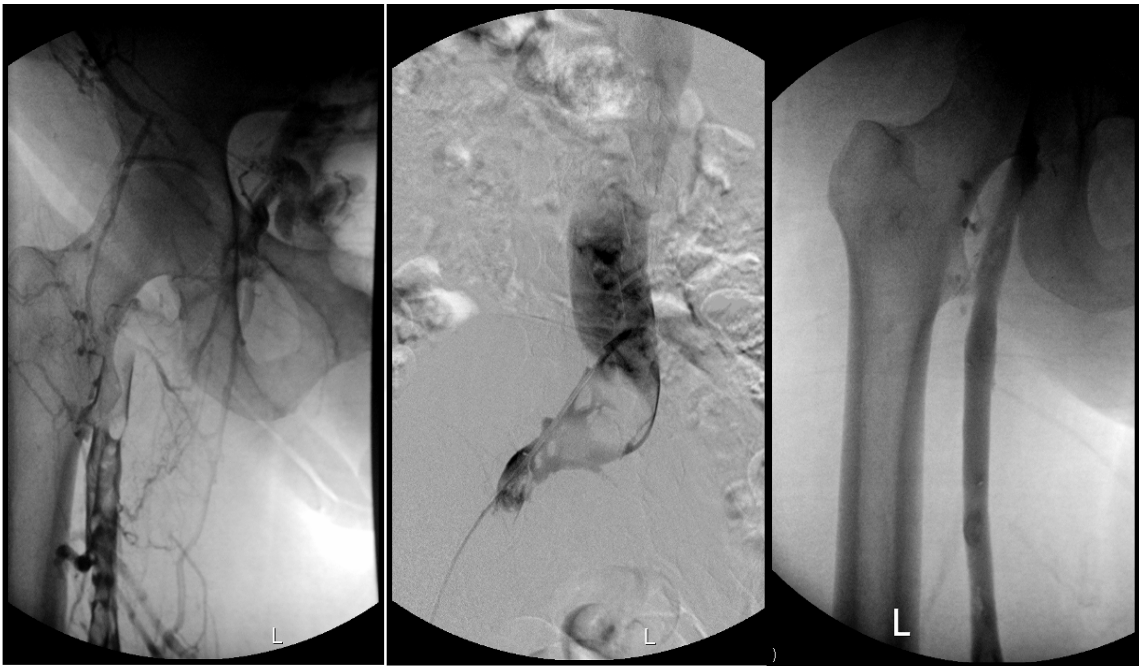
32 ys,K

Öykü : Sol alt ekstremitede 4 gündür olan ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti var.

FM: Solda çap artışı, ekstremitede gode bırakan ödem, Homan's testi (+).

Doppler US: Sol iliak venlerde, AFV ve FV' de çap artışı, akım yokluğu mevcuttur.

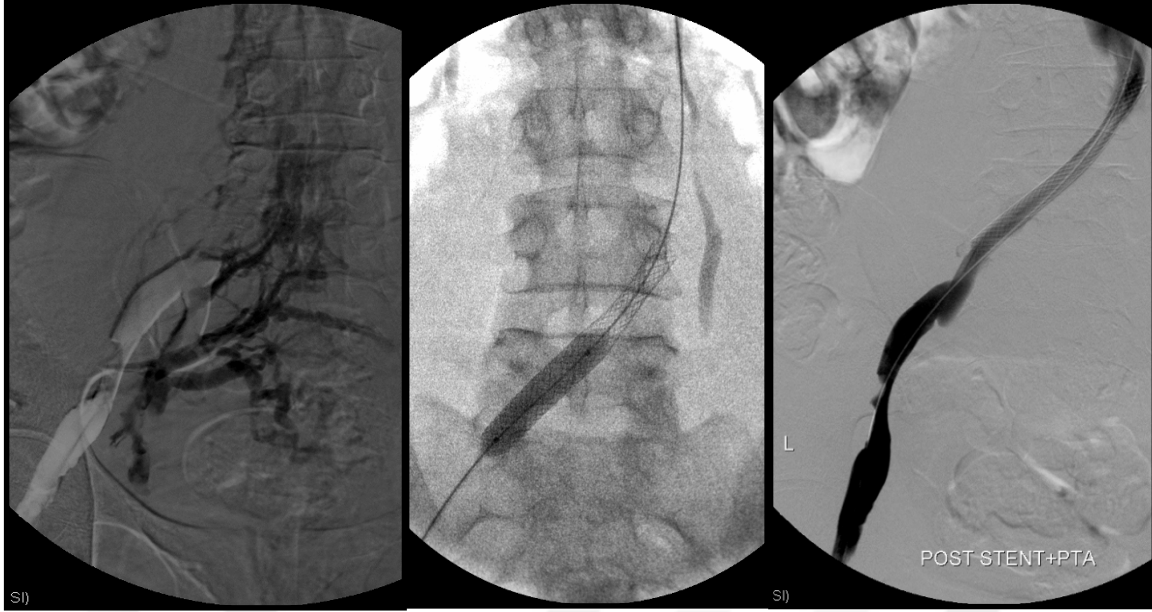
Lümeninde kompresyona yanıt alınamamaktadır. Lümen içinde hipoekoik trombüs izlendi.



A)

B)

C)



D)

E)

F)

A, B) Prone pozisyonunda elde olunan venografilerde iliofemoral akut tromboz izlenmekte.

C, D) Kateter aracılı trombolitik tedavi sonrası femoral ven patent ancak ana iliak vende stenoz mevcut.

D, E, F) Stent +PTA sonrası iliak venler tam patenside izlenmekte.

TARTIŞMA

Derin ven trombozu (DVT), kliniğinin asemptomatik olabilmesi ve pek çok patolojiyi taklit edebilmesi nedeniyle sanıldığından daha yaygın görülen, tanı ve tedavisinde zorluklarla karşılaşılın, masif pulmoner embolizasyon sonucu ani kardiyovasküler çökmeye (kollaps) ve ölüme yol açabilen bir tablodur. Günümüzde, gelişen teknoloji paralelinde artan tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarını korumaktadır (7). DVT'nin görülme sıklığı yılda yaklaşık olarak her 1000 kişide 1-2 olarak bildirilmektedir (1). Pulmoner emboli en önemli akut komplikasyonu olup yılda yaklaşık 100.000 ölüm ile sonuçlanmaktadır.

Alt ekstremitte DVT'li hastalarda pulmoner emboli görülme sıklığı, tedavi edilmiş hastalarda %5, tedavisiz hastalarda ise %67 oranında bildirilmiştir(3). Ayrıca etkilenen ekstremitenin kaybına neden olabilen venöz gangren de DVT'nin erken dönem komplikasyonları arasındadır. DVT'nin uzun dönem komplikasyonu ise PTS'ye yol açan venöz hipertansiyondur (4). DVT'nin taşıdığı büyük komplikasyon risklerine ve kronik dönemde bırakabildiği kalıcı sekellere karşın günümüzde etkin bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Yaygın olarak kullanılan sistemik antikoagülan tedavi ile tedavide sadece sınırlı yanıt alınabilmekte ve birçok hasta için komplikasyon riskleri sürmektedir, kronik sekeller ise kalıcı olabilmektedir. Bugün için DVT'nin tedavisinde standart medikal tedavi olarak kabul görmüş antikoagülan ilaçların yanında, bazı merkezlerde sistemik trombolitik ilaçlar, cerrahi trombektomi, perkutan endovasküler tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır.

DVT'nin akut döneminin tedavi yaklaşımında amaç; trombüsü ortadan kaldırmak ya da azaltmaktan ziyade hayatı tehdit eden komplikasyonu olan pulmoner emboliden hastayı korumaktır. Bunun için tercih edilen geleneksel tedavi yöntemi, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da unfraaksiyone heparini (UH) takiben oral varfarin ile antikoagülasyondur (5,6). Ancak antikoagülan ajanlar intrinsek trombolitik aktiviteleri bulunmadığından oluşmuş olan trombüse etki etmezler. Bu nedenle antikoagülan ilaçların rekanalizasyon sağlanmasında tedavi edici etkisi bulunmamaktadır. Rekanalizasyon ise trombüsün doğası gereği zamanla oluşacak olan rezorbsiyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Özellikle iliofemoral ven trombozlarında antikoagülasyona rağmen spontan lizis veya komplet rekanalizasyon %10'un altındadır (7). Trombüsten dolayı meydana gelen uzun dönem venöz obstruksiyon kalıcı venöz kapak hasarına neden olur ki bu da DVT'nin uzun dönem komplikasyonu olan PTS'nin sebebidir (8).

Streptokinaz ya da rekombinant doku plasminojen aktivatörü (r-tPA) gibi intravenöz fibrinolitik ajanlarla uygulanan sistemik tromboliz tedavisi ve etkinliği, çeşitli randomize çalışmalarda incelenmiştir. Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışma göstermiştir ki trombolitik tedavi, heparin ile antikoagülasyona göre venöz akımın tekrar sağlanmasında belirgin olarak üstündür (112). Ancak trombolitik ajanlar sadece temas ettiği trombüsü eritebildiği için komplet venöz oklüzyonda bazen pıhtıya penetre olamaz ve tedavi başarısız olabilir. Yapılan çalışmalardan elde edilen kümülatif sonuçlar göstermiştir ki hastaların %45'inde trombolizis başarılı olurken, bir çoğunda lizis sağlanamamaktadır (113). Ancak başarılı trombolizis gerçekleşen olgularda posttrombotik morbiditede belirgin derecede azalma ve venöz kapak fonksiyonlarında korunma gözlemlenmiştir. Trombolitik tedavide en önemli engel hastalarda görülen artmış hemoraji riskidir. Goldhaber ve arkadaşlarının (114) streptokinazın etkinliğini araştırdığı çalışmada streptokinaz ile, sadece antikoagülasyona göre 3 kat fazla başarılı trombolizis oranları elde edilmiştir. Ancak major kanama sadece antikoagülasyona göre 4 kat fazla sıklıkta görülmüştür. DVT tedavisinde trombolitik tedavinin etkinliğinin yaygın olarak kabul görmesine karşın kanama ve buna bağlı gelişecek ciddi komplikasyonlar, doz ve uygulama şeklindeki belirsizlikler, hastanın yoğun bakım takibi gerektirmesi, hastanede yatış süresinin uzunluğu ve çok sayıda laboratuvar tetkiki ile takip gerektirmesi bu tedavi yönteminin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

Cerrahi trombektomi ise sınırlı bir hasta grubunda uygulanabilmekte ve özellikle masif iliofemoral ven trombozuna bağlı ekstremitte viabilitesini tehdit eden phlegmasia cerulea dolens kliniğinde tercih edilmektedir (115). Ancak nadir görülen bu patolojik durumda dahi cerrahi trombektomi ile yeterli venöz patensinin sağlanması ve venöz valvüler fonksiyonların korunması mümkün olmamaktadır. Heparinizasyon ya da antikoagülasyon yapılmaksızın sadece trombektominin primer tedavi olarak seçilmesi yüksek retromboz oranları nedeniyle genellikle başarısızlıkla sonuçlanır. Bu nedenle medikal tedavi cerrahi tedavinin tamamlayıcısı olarak kullanılır.

DVT'de tedavi amaçlı uygulanan kateter aracılı tromboliz (KAT) ve perkutan mekanik trombektomi (PMT) gibi diğer endovasküler tedavi yöntemlerinde başarılı rekanalizasyon oranları bildirilmektedir (116, 117, 118). Ancak işlem sırasında artan PE riski, trombektomi cihazlarına bağlı venöz kapak hasarı ve kullanılan cihazların yüksek maliyeti nedeniyle bu yöntem yaygın kabul görmemiştir.

Endovasküler trombolitik tedavi yöntemleri son yıllarda giderek daha fazla kabul görmeye başlamış ve bu tedaviler içerisinde UTK tedavisi, seçilmiş DVT'li hastalarda hızlı ve tam bir şekilde trombüsün tedavi edilmesini sağlayan bir endovasküler yöntem olarak yerini almıştır.

Kullanılan ultrasonografi dalgaları hem trombolitik ajanın pıhtı içine yayılımını kolaylaştırmakta hem de plazminojen reseptörlerinin açığa çıkmasını artırmaktadır. UTK tedavisi standart kateter aracılı tromboliz tedavisiyle karşılaştırıldığında ümit verici bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir ve perkütan mekanik trombektomi gibi mekanik trombektomi yöntemlerine göre çeşitli avantajları vardır. UTK tedavisinin önemli bir özelliği, kullanılan ultrason dalgalarının venöz valvleri penetre etmesi ve diğer endovasküler teknikler ile ulaşılması zor olan, venöz valvlerin arkasında kalan ve PTS gelişiminde önemli rol oynayan pıhtıların da eritilebilmesidir. Fragmentasyona yol açmadan trombüs rezolüsyonu yaptığı için perkütan mekanik trombektomi gibi mekanik trombektomi yöntemlerine göre tromboembolik komplikasyonlar da daha az görülmektedir (119,120,121). Ayrıca UTK tedavisi trombolitik dozunu ve infüzyon zamanını da azaltmaktadır.

Literatürde, DVT tedavisinde ultrasonik akselere kateter aracılı tromboliz tedavisini inceleyen 2 büyük çalışma yayınlanmıştır. Raabe ve arkadaşları EKOS kateteri ile tedavi edilen, üst ve alt ekstremitelerde toplam 45 DVT'si bulunan (akut, subakut, kronik, kronik zeminde akut DVT'li olgular) 40 hastayı incelemiştir. Bu çalışmada tam lizis (anjiyografik değerlendirmede %90 üstünde lizis) %71 hastada izlenirken, %20 hastada parsiyel lizis izlenmiştir. Elde edilen veriler, Mewissen ve arkadaşlarının standart kateter aracılı tromboliz tedavisi yapılan DV'li 287 hastayı incelediği National Venous Registry çalışmasıyla karşılaştırılmıştır. National Venous Registry çalışmasında hastaların %83'ünde toplam lizis (komplet+parsiyel lizis) görülürken yalnızca %31 hastada tam lizis ve %52 hastada parsiyel lizis izlenmektedir. (122).Parikh ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. EKOS kateteri ile tedavi edilen 53 DVT'li 47 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada toplam lizis oranı % 90.6 iken tam lizis %69.8 hastada görülmüştür. Bu çalışmada da National Venous Registry çalışmasına göre daha daha yüksek tromboliz oranları elde edilmiştir (119). Celalettin Karatepe ve ark. yaptığı UTK tedavisi yapılan DVT'li 22 hastada toplam tromboliz oranı % 77.3 bulunurken, olguların %50'sinde tam, %27.32'ünde ise parsiyel lizis elde edildi (123). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda toplam tromboliz oranı %90.2 (n:37) olarak saptandı. Tam lizis

%51.2 (n:21), parsiyel lizis ise %39 (n:16) hastada görüldü. Bizim çalışmamızda da, sadece trombolitik ajanların kullanıldığı standart KAT tedavisinin incelendiği National Venöz Registry çalışmasına göre daha yüksek trombolizis oranları elde edildi.

Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavilerindeki ortalama infüzyon sürelerine bakıldığında; Raabe ve ark. yaptığı çalışmada, ortalama infüzyon süresi 24.7 saat bulunmuştur. Bu süre, standart KAT tedavisinin uygulandığı National Venous Registry'de görülen ortalama infüzyon süresinin (53.4 saat) yaklaşık olarak yarısıdır (102). Parikh ve ark. ise ortalama infüzyon süresini 22 saat olarak belirtilmiştir. Celalettin Karatepe ve ark. yaptığı çalışmada da ortalama infüzyon süresi 27.4 ± 6.1 saat (20-32 saat) idi (123). Bizim çalışmamızda da ortalama infüzyon süresi 23.7 saat olup, standart KAT tedavisinin incelendiği National Venöz Registry çalışmasına göre daha düşük infüzyon süreleri elde edildi.

Standart katater aracılı tromboliz tedavisinin incelendiği National Venous Registry çalışmasında, ürokinazın ortalama total dozu 7.8 milyon U. olup ortalama infüzyon süresi 53.4 sa. bulunmuştur (102). Bu çalışmadaki total ilaç dozu, Parikh ve ark.'nın ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisini incelediği çalışmaya göre 3.4 kat daha fazla olup, ortalama infüzyon süresi de Parikh ve ark 'nın 2 katıdır. Grunwald ve Hofmann'ın standart katater aracılı tromboliz tedavisini incelediği çalışmayla karşılaştırıldığında; ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisi ile, ortalama ilaç dozlarında belirgin azalma izlenmektedir (ürokinaz 'da %54, tPA 'da %35, rPA 'da %68 oranda azalma) (124). DVT tedavisinde major kanama komplikasyonları, total trombolitik ilaç dozu ve infüzyon süreleri ile doğru korelasyon göstermektedir. Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisi, standart katater aracılı tromboliz tedavisi ile kıyaslandığında total trombolitik ilaç dozu ve infüzyon sürelerinde azalma ve dolayısıyla major kanama komplikasyonlarında azalmaya neden olmakta ve bu yöntemin en önemli avantajı olarak görülmektedir.

Grunwald ve Hofmann standart katater aracılı tromboliz tedavisinde 3 farklı trombolitik ajanı (UK, tPA, ve rPA) karşılaştırdığı retrospektif bir çalışma yayınlamıştır. Her üç ilaçta da benzer trombolizis oranları bulunmuştur. Tam lizis oranı %50-%71, toplam lizis oranı ise %96.9-%100 aralığındadır (124). Bu oranlar Parikh ve ark. yaptığı çalışma ile benzerdir. Ancak final venografiler Grunwald ve Hofmann'ın yaptığı çalışmada ek tedaviler (stent, PTA) sonrası alınırken, Parikh ve ark. yaptığı çalışmada ise ek tedaviler öncesinde alınmıştır. Ek tedavi sonrası alınan venografilerde daha iyi venografik sonuçlar elde edileceği

için Parikh ve ark.yaptığı çalışmada bu karşılaştırmalı dataya göre suni olarak daha düşük tromboliz oranları elde edilmiştir.

Yüksek trombolitik ilaç dozları ve uzun infüzyon süreleri major kanama komplikasyonları ile ilişkilidir. Standart katater aracılı tromboliz tedavisinin araştırıldığı National Venous Registry çalışmasında major kanama komplikasyonları %11 hastada görülmüştür. (102).Ultrasonik akselere katater aracılı tromboliz tedavisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında major kanama komplikasyonlarında azalma olduğu görülmüştür. Raabe ve ark. major kanama komplikasyonlarını %4.4 hastada, Parikh ve ark. ise %3.8 hastada saptamıştır (119,122). Bizim çalışmamızda da major kanama komplikasyonu %7.2 (n:3) hastada görüldü.

Standart DVT tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin ya da uzun süreli antikoagülasyon kullanımı, sırasıyla; %0.8 -%2.4 ve %2-%3 gibi nispeten düşük major kanama oranlarına sahiptir (5,6). Trombolitik ilaçların kullanıldığı endovasküler tedavi yöntemlerinde ise bu oran artış göstermektedir. Trombolitik ajan olarak Actylise kullandığımız çalışmamızda, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da oral antikoagülan tedavisine göre daha fazla major kanama oranı görüldü (%7.2, n:3). İntrakranial hemoraji 2 hastada saptanmış olup hastalarda hipertansiyon öyküsü vardı.1 hasta ise ileri yaş (78) olguydu. Hastaların takiplerinde intrakranial hemorajilerin tümüyle regrese olduğu izlendi. Hemoptizisi gelişen 1 olgunun ise eş zamanlı pulmoner embolisi vardı. Bu hastada da actylise infüzyonu kesilerek kanama kontrol altına alındı.

May-Thurner sendomu, sol ana ilak venin vertebra korpusu ve sağ ana iliak arter arasında sıkışması ve sağ ana iliak arterin sol ana iliak vene pulsatil kompresyonu sonucu oluşmaktadır. May-Thurner sendromu ile ilişkili anatomik varyasyonlar, sol taraflı DVT'nin sağ taraflı DVT'ye göre 3-8 kat daha sık görülmesini açıklar. Bizim çalışmamızda da hastaların önemli bir kısmında (%70.7) sol taraflı DVT görülmüştür. Rekürren DVT riski taşıyan May-Thurner sendromunda antikoagülan tedavi tek başına yeterli olmamakta, venöz patensinin sağlanabilmesi için trombolitik tedavi yanısıra stent, PTA gibi ek girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalara manuel tromboaspirasyon işlemi yapılmış, 8 hastaya (%19.5) ek tedavi yöntemi olarak stent+PTA işlemi uygulanmıştır. Stent+PTA işlemi uygulanan 3 hastada May-Thurner sendromu saptanmıştır. Değnilmesi gereken önemli bir

nokta da çalışmamızda kontrol venografilerin ek tedaviler sonrası alınmasıdır. Ek tedavi sonrası alınan venografilerde daha iyi venografik sonuçlar elde edilmesi ve uzun dönemde venöz açıklığın daha yüksek oranda olması beklenmektedir. Bu da özellikle May-Thurner sendromu gibi rezidüel stenozu olan olgularda venöz patensinin sağlanmasında UTK gibi trombolitik tedavilerin yanında ek tedavi yöntemlerinin katkısını göstermektedir.

DVT'de, pulmoner emboliyi önlemek amacıyla inferior vena kava filtresi yerleştirilmesi konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Kai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tekrarlayan pulmoner embolisi olan, DVT için kalıcı riske sahip (malignite, protein C-S eksikliği vb...), antikoagülasyon için kontrendikasyonu bulunan, proksimal DVT'li hastalarda kalıcı filtre yerleştirilmesi önerilmiştir. DVT için geçici risklere sahip hastalar ile proksimal venlerde hareketli trombüs varlığı ya da proksimal DVT'si olup da cerrahi ya da endovasküler tedavi uygulanacak hastalarda ise geçici filtre takılması önerilmektedir (125). Bir başka çalışmada ise endovasküler tedavi sırasında küçük miktarlarda trombüs embolisinin olduğu ancak semptomatik pulmoner emboli yaratmadığı belirtilmekte olup proksimal DVT'si olan ve agresif trombektomi uygulanacak ya da proksimalde hareketli trombüsü olan hastalarda vena kava filtresi yerleştirilmesi önerilmektedir (126). Bizim çalışmamızda da ana iliak ven ve vena kava inferior düzeyinde, hareketli trombüsü olan 3 hastaya (% 7) pulmoner emboliyi önlemek amacıyla; 1 hastada(%2.4) ise antikoagülan DVT tedavisi sırasında PE gelişmesi nedeniyle toplam 4 hastaya (%9.7) infrarenal vena kava düzeyine, çıkarılabilir VCI filtresi yerleştirilmiştir. Risk taşımayan diğer hastalarda ise uygulanan UTK tedavisi, uygulama tekniği nedeniyle semptomatik pulmoner emboli yaratmayacağından rutin olarak vena kava filtresi yerleştirilmemiştir.

Mewissen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olan National Venous Registry çalışmasında; standart endovasküler mekanik trombektomide 6 aylık etkinlik oranı %65,12 aylık etkinlik oranı %60 olarak bulunmuştur (102). Elsharawy ve Elzayat, Enden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 6 aylık etkinlik oranları yukarıdaki oranlara benzer bulunmuştur (127,128). Erken ve geç dönem etkinlikte önemli olan faktörlerden birisi de trombolizisin derecesidir. Tam tromboliz yapılan vakalarda 1 yıllık etkinlik oranı %75 iken, %50'nin altında tromboliz yapılan vakalarda ise bu oran %32 civarındadır. Celalettin ve ark. yaptığı çalışmada 1 yıllık venöz etkinlik oranı % 77.3 (n:17) olarak bulunmuştur (123). Bizim yaptığımız çalışmada takip periyodunda venöz yapı %56 (n:23) hastada tam açık, %34.1 (n:14) hastada kısmi açık olarak olarak izlenmiştir.

Markel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UTK tedavisinde; 1 yıllık takipte %37 venöz reflü tespit etmiştir (129). Celalettin ve ark. yaptığı çalışmada %36.4 (n=8) hastada venöz reflü gözlenmiştir (123). Bizim yaptığımız çalışmada da %34.1 (n=14) hastada anlamlı derecede reflü izlenmiştir.

Kronik venöz yetmezliğin patofizyolojisi, egzersiz sırasında artış gösteren venöz basınç olarak tanımlanan ambulator venöz hipertansiyondur (130). Venöz hipertansiyona katkıda bulunan komponentler, venöz valvüler yetmezlik ve lümenal obstrüksiyondur. Çalışmalar kronik venöz obstrüksiyonlu olguların daha ciddi posttrombotik morbiditeye sahip olduğunu göstermiştir (130,131). Her ne kadar bu durum, venöz sistemin tüm segmentleri için geçerli olsa da, multisegment venöz tutulum ve iliofemoral obstrüksiyon en belirgin morbiditeye sahiptir (132,133).

Sadece antikoagülan tedavinin kullanıldığı DVT'li olgularda, posttrombotik kronik venöz yetmezlik, bacak ülserasyonları ve venöz klaudikasyon daha sıktır (134,135,136). Akesson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sadece antikoagülan ile tedavi edilen olguların %95'inde ambulator venöz hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (135). Bu olguların %90'ı kronik venöz yetmezliğin bulgu ve semptomlarını göstermekte olup %15 olguda venöz ülser, %15 olguda da venöz klaudikasyon semptomları görülmüştür. Çalışmalar göstermektedir ki, akut iliofemoral DVT'li hastalarda trombus yükünün hızlı bir şekilde azaltılması, posttrombotik morbidite oranını azaltarak uzun dönem sonuçlarda iyileşme sağlayacaktır (1137,138).

Comerota ve arkadaşlarının yaptığı çalışma UTK tedavisinin standart antikoagülan tedaviye göre daha az PTS gelişmesini sağladığı ve hastanın yaşam kalitesini artırdığını göstermiştir (139). Celalettin ve ark. yaptığı çalışmada %18.1 (n:4) oranında hafif dereceli PTS semptomları görülmesine rağmen hiç bir vakada şiddetli PTS semptomları görülmemiştir (123). Yine Mert Dumantepe ve ark. yaptığı çalışmada %11.5 hastada hafif dereceli PTS semptomları görülmüş ve hiçbir olguda şiddetli PTS saptanmamıştır (140). Bizim çalışmamızda takip süresi 1-12 aydır. Bu süre PTS'nin geç semptomlarını (kutanöz hiperpigmentasyon, filebotik ülser) göstermek için yeterli olmamakla birlikte ağrı, persistan ödem gibi erken bulgularını gösterebilir. Bizim yaptığımız çalışmada da, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da oral antikoagülan tedavisine göre PTS oranlarında belirgin azalma izlenmektedir. Çalışmamızda %14.6 (n:6) hastada hafif dereceli PTS semptomları (ağrı,ödem,pruritus) gözlenmiş olup hiçbir hastada şiddetli PTS semptomları izlenmemiştir.

Baker ve ark. 2012 yılında iliofemoral derin ven trombozlarında UTK tedavisi ve standart kateter aracılı tromboliz tedavisinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışma yayınlamıştır (141). Bu çalışmada UTK tedavisinin, standart kateter aracılı tromboliz tedavisine göre etkinlik ve güvenilirlik açısından önemli klinik fayda sağlamadığı belirtilmektedir. Bu da DVT'de, UTK tedavisinin net etkinliği ve güvenilirliğinin ortaya konulabilmesi için geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

- 1- Çalışmamız retrospektif bir araştırmadır. Bölümümüzde diğer endovasküler girişimler için yeterli hasta sayısı olmadığından kontrol grup oluşturulamamıştır.
- 2- Çalışmamız PTS'nin geç semptomlarını göstermek için yeterli takip süresinde değildir. Bu nedenle uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastalar net olarak değerlendirilememiştir.
- 3- Hastaların uzun dönem takipleri RDUS tetkikiyle yapılmıştır. Bu tetkik baldır bölgesi ve iliak venleri değerlendirmekte altın standart yöntem değildir.

SONUÇ:

DVT tedavisinde uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin asıl amacı, trombüsün ortadan kaldırılarak hastaların semptomlarının düzeltilmesi, pulmoner emboli ve posttrombotik sendrom gelişiminin önlenmesidir.

İliofemoral-popliteal DVT'nin konvansiyonel antikoagülan ajanlar ile etkin tedavisi düşük düzeydedir. Trombolitik ajanlar ile sistemik tedavi ise antikoagülan tedaviye oranla daha efektif olmakla birlikte yüksek kanama riskine sahiptir.

Sınırlı bir hasta grubuna uygulanabilen cerrahi trombektomi ile yeterli venöz patensi sağlanamamakta ve venöz valvüler fonksiyonların korunması mümkün olmamaktadır.

İliofemoral-popliteal DVT'nin kateter aracılı tromboliz (KAT) ile tedavisinin antikoagülan tedavi ile karşılaştırıldığında etkili olduğu kanıtlanmakla birlikte, ciddi kanama komplikasyonlarının varlığı, trombolitik ajanın yüksek maliyeti, venografi çekilmesi gerekliliği, tekrarlayan laboratuvar incelemeleri, uzun hastane yatış süresi ve yoğun bakımda takip gerekliliği nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır.

Perkutan mekanik trombektomi (PMT), iliofemoral-popliteal DVT tedavisinde KAT'ye oranla daha etkili bir yaklaşımdır. Ancak bu yöntemde de pulmoner emboli ve kullanılan cihazlara bağlı valvüler hasar riski mevcuttur. Maliyetlerinin çok yüksek olması yanısıra KAT ile kombine kullanımda da trombolitik ajanın etkinliğine bağlı olarak kanama komplikasyonları gelişmektedir.

Literatürden elde edilen veriler ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, ultrasonik akselere kateter aracılı tromboliz tedavisi iyi seçilmiş hastalarda uygulandığında; daha düşük doz ve daha kısa süreli trombolitik tedavi sayesinde daha hızlı ve daha etkili tromboliz sağlayarak pulmoner emboli riskini azaltan, erken ve hızlı tromboliz sayesinde kapak fonksiyonlarını koruyarak geç dönem komplikasyonu olan PTS'nin gelişimini azaltan, kullanımı kolay, uygulanabilir ve düşük komplikasyon oranlarına sahip alternatif bir endovasküler tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Ancak bu tedavinin net etkinliği ve güvenilirliğinin ortaya koyulabilmesi için geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:692–699. [CrossRef] .
- 2- Fowkes, F.J., J.F. Price, and F.G. Fowkes, *Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003. 25(1): p. 1-5.
- 3- Markel, A. **Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs**. *Semin Vasc Med*. 2005; 5:65–74
- 4- Patel NH, Plorde JJ, Meissner M. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Ann Vasc Surg* 1998; 12:471–475.
- 5- Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1554–1560
- 6- Tovey C, Wyatt S. Diagnosis, investigation and management of deep vein thrombosis. *Br Med J* 2003; 326:1190–1184.
- 7- Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları; 2002.
- 8- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive summary: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:110–112.
- 9- Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1173–1178.
- 10- Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev* 2002; 16:155–165. [CrossRef]
- 11- Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997; 48:67–69. [CrossRef]

- 12- Lin PH, Ochoa LN, Duffy P. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for symptomatic lower-extremity deep vein thrombosis: review of current interventional treatment strategies. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2010;22:152-63.
- 13- Erden, İ., *Periferik venoz sisteminin renkli Doppler incelemesi, T Klin Tıp Bilimleri, 1991; 11; 367-381*
- 14- Özcan, H., *Üst ve alt ektremite venoz sistem renkli Doppler ultrasonografi, Türk Radyoloji Kongresi 2000, 96-109.*
- 15- Taylor, K., *Clinical applications of Doppler ultrasound, 2th edition, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995, 1-19,263-286. .*
- 16- Rampton, J., *Bilateral venography of the lower extremities. Radiology 1977; 123: 802-804.*
- 17- Mihmanlı, İ., *Vasküler ultrasona giriş, Birinci baskı, İstanbul; İstanbul medikal yayıncılık 2006:448-450.*
- 18- Naidich, J.B., et al., *Contrast venography: reassessment of its role. Radiology, 1988. 168(1): p. 97-100.*
- 19- Gray, H., *Gray's Anatomy of the Human Body. 30th Edition.1985.*
- 20- Junqueira, L., *Basic Histology: Text & Atlas, 2005.*
- 21- Sadler, T.W., *LANGMAN's Medical Embriology, 7th Edition, 1996: 175-221.*
- 22- Naidich, D., *Computed tomography and magnetic resonans of the thorax. 3th edition, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999, 603-646.*
- 23- Brill-Edwards P, Lee A. D-Dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 1999; 82: 688–694.
- 24- Silverstein M, Heit J, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton L. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585–593.

25. Heit AJ. Cancer and venous thromboembolism :scope of the problem .Cancer and control 2005; 12(S1):31-7
- 26- Wahlström, B., *Venous thromboembolism (VTE) - Guidelines for treatment. , Emergency department, Uppsala Academic Hospital. January 2008.* 2008.
- 27- Meisner MH, Strandness E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. Rutherford Vascular Surgery 5th edition Vol.2 .Chap133;p1920
- 28- Mitchell RN, Cotran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Cotran RS (Ed.). Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999: p.13- 130.
- 29- Reddick RL, Bellinger DA. Hemostasis and trombosis. In: Damjanov I (Ed.). Anderson's pathology Vol. 1. 10th ed. St. Louis: Mosby; 1996: p.472-81.
- 30- Evarts, C., *Surgery of the musculoskeletal system: Thromboembolic disease. , Cilt 1, 2.baskı, Churchill Livingstone, 1990: 55-70.*
- 31- Weitz, J.I., *Low-molecular-weight heparins.* N Engl J Med, 1997. 337(10): p. 688-98.
- 32- Kayaalp, O., *Tıbbi farmakoloji: Antitrombotik ilaçlar., Cilt 2, altıncı baskı, 1386-1437, 1992.*
- 33- Yenerman M. Genel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 526-34.
34. Prendergast TJ, Ruoss SJ. Pulmonary disease. In: McPhee SJ (Ed.). Pathophysiology of disease. 2th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997: p.213-4.
- 35-. Moore S. Vascular system. In: Damjanov I (Ed.). Anderson's pathology Vol. 2. 10th ed. St. Louis: Mosby; 1996: p.1414-15.
- 36- Rollins, D.L., W.E. Lloyd, and D. Buchbinder, *Venous thrombosis: the clinical problem.* Semin Ultrasound CT MR, 1988. 9(4): p. 277-85.
- 37- Aaron, R.K. and D. Ciombor, *Venous thromboembolism in the orthopedic patient.* Surg Clin North Am, 1983. 63(3): p. 529-37.

- 38- Ouriel K, *The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity*, *J Vasc Surg* 2000; 31: 895-900.
- 39- Hopkins, N.F. and J.H. Wolfe, *ABC of vascular diseases. Thrombosis and pulmonary embolism*. BMJ, 1991. 303(6812): p. 1260-2.
- 40- Hopkins, N.F. and J.H. Wolfe, *ABC of vascular diseases. Deep venous insufficiency and occlusion*. BMJ, 1992. 304(6819): p. 107-10.
- 41- Herold CJ, Bankier AA, Burgbuber OC, Minar E, Watzke HH. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Eds.). *Comprehensive respiratory medicine*. Philadelphia: Mosby; 1999: p.1-12.
- 42- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152(8): 1660-4.
- 43- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125(1): 1-7.
- 44- Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3078-83.
- 45- Ege T, Duran E, Yuksel V, Çakir H. An important factor in etiology of deep venous thrombosis: Malignancy. *The Internet Journal of Oncology* 2004; 2 (1).
- 46- 4. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127(3): 310-3.
- 47- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified. *South Med J* 1980; 73(7): 841-3.
- 48- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9(2): 286-94. 63

- 49- Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxort J, Rosell R et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75(2): 251-3.
- 50- Cockett, F.B. and M.L. Thomas, *The iliac compression syndrome*. *Br J Surg*, 1965. 52(10): p. 816-21.
- 51- Kibbe, M.R., et al., *Iliac vein compression in an asymptomatic patient population*. *J Vasc Surg*, 2004. 39(5): p. 937-43.
- 52- Morano, J.U. and S. Raju, *Chronic venous insufficiency: assessment with descending venography*. *Radiology*, 1990. 174(2): p. 441-4.
- 53- Cronan, J.J., *Venous thromboembolic disease: the role of US*. *Radiology*, 1993. 186(3): p. 619-30.
- 54- Hill, H., et al., *Venous thromboembolic disease and ABO blood type*. *Lancet*, 1969. 1(7595): p. 623.
- 55- Tait, R.C., et al., *Prevalence of protein C deficiency in the healthy population*. *Thromb Haemost*, 1995. 73(1): p. 87-93.
- 56- Tait, R.C., et al., *Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population*. *Br J Haematol*, 1994. 87(1): p. 106-12.
57. Rosendaal, F.R., *Risk factors for venous thrombotic disease*. *Thromb Haemost*, 1999. 82(2): p. 610-9.
- 58- Heijboer, H., et al., *Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis*. *N Engl J Med*, 1990. 323(22): p. 1512-6.
- 59- Rees, D.C., M. Cox, and J.B. Clegg, *World distribution of factor V Leiden*. *Lancet*, 1995. 346(8983): p. 1133-4.
- 60- Rosendaal, F.R., et al., *High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)*. *Blood*, 1995. 85(6): p. 1504-8.
- 61- Kluijtmans, L.A., et al., *Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis*. *Thromb Haemost*, 1998. 79(2): p. 254-8. 82

62. Frosst, P., *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase*. Nat Genet, 1995. 10(1): p. 111-113.
- 63- Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1081-85.
- 64- Harris EJ. Superficial thrombophlebitis. In : Scribner RG, Brown WH, Tawes RL, ed. Decision making in vascular surgery. Toronto : B.C. Decker, 1987 68- 69.
- 65- Kearon, C., *Natural history of venous thromboembolism*. Circulation, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I22-30.
- 66- Norris, C.S., L.J. Greenfield, and J.B. Herrmann, *Free-floating iliofemoral thrombus. A risk of pulmonary embolism*. Arch Surg, 1985. 120(7): p. 806-8.
- 67- Beare, J., *Pulmonary embolism. Decision making in vascular surgery*. Toronto : B.C. Decker, 1987; 174-5.
- 68- Nielsen, H.K., et al., *Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study*. Thromb Res, 1994. 73(3-4): p. 215-26.
- 69- Killewich, L.A., et al., *Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome*. J Vasc Surg, 1989. 9(1): p. 89-97.
- 70- van Ramshorst, B., et al., *Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning*. Circulation, 1992. 86(2): p. 414-9.
- 71- Zilliacus, H., *Post-thrombotic sequelae preventable with anticoagulant therapy*. Circulation, 1959. 19(1): p. 127-8.
72. Dalen, J.E. and J.S. Alpert, *Natural history of pulmonary embolism*. Prog Cardiovasc Dis, 1975. 17(4): p. 259-70.
- 73 - Kearon, C., et al., *Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative*. Ann Intern Med, 1998. 128(8): p. 663-77.

- 74- Tapson, V.F., et al., *The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(3): p. 1043-66.
- 75- Palavsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, vol 1.3 ed. New York: McGraw- Hill, 1998; pp: 1297-1331.
- 76- Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21: 1301-1336.
- 77- Huet Y, Lemaire F, Brun- Buisson C, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. Chest 1985; 88: 829-836.
- 78- Ascher, E., L.H. Hollier, and E. Strandness, *Haimovici's Vascular Surgery*. 5th Edition ed, ed. E. Ascher. 2004, Massachusetts: Blackwell Publishing. 1047-90.
- 79- Schulman, S., et al., *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group.* N Engl J Med, 1995. 332(25): p. 1661-5.
- 80- Prandoni, P., et al., *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis.* Ann Intern Med, 1996. 125(1): p. 1-7.
- 81- Tick, L.W., et al., *Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis.* J Thromb Haemost, 2008. 6(12): p. 2075-81. 83
- 82- Kahn, S.R., et al., *Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis.* J Thromb Haemost, 2005. 3(4): p. 718-23.
- 83- Kahn, S.R., et al., *Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of life.* J Gen Intern Med, 2000. 15(6): p. 425-9.
- 84- Bernardi, E. and P. Prandoni, *The post-thrombotic syndrome.* Curr Opin Pulm Med, 2000. 6(4): p. 335-42.

- 85 Shafer, N. and S. Duboff, *Physical signs in the early diagnosis of thrombophlebitis*. Angiology, 1971. 22(1): p. 18-30.
- 86- Wells, P.S., et al., *Does this patient have deep vein thrombosis?* JAMA, 2006. 295(2): p. 199-207.
- 87- Loud, P.A., et al., *Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: diagnostic accuracy for deep venous evaluation*. AJR Am J Roentgenol, 2000. 174(1): p. 61-5.
- 88- Duwe, K.M., et al., *Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography*. 2000 ARRS Executive Council Award I. American Roentgen Ray Society. AJR Am J Roentgenol, 2000. 175(6): p. 1525-31.
- 89- Ekim H, Kırallı K, Özkökeli M. İnfrapopliteal derin ven trombozlarında antikoagülan tedavinin yeri. Van Tıp Dergisi 2001;8:23-26.
- 90- Paiement, G.D., *Prevention and treatment of venous thromboembolic disease complications in primary hip arthroplasty patients*. Instr Course Lect, 1998. 47: p. 331-5.
- 91- Lassen, M.R., et al., *Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo*. Acta Orthop Scand, 1991. 62(1): p. 33-8.
- 92- Fordyce, M.J. and R.S. Ling, *A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1992. 74(1): p. 45-9.
- 93- Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. 133(6 Suppl): p. 454S-545S.
- 94- Achkar, A., et al., *[Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease.]*. Rev Mal Respir, 2005.
- 95- Zhu, T., I. Martinez, and J. Emmerich, *Venous thromboembolism: risk factors for recurrence*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. 29(3): p. 298-310.

- 96- Duhl, A.J., et al., *Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2007. 197(5): p. 457 e1-21.
- 97- Watson, L.I. and M.P. Armon, *Thrombolysis for acute deep vein thrombosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD002783.
- 98- Arcasoy, S.M. and A. Vachani, *Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism*. Clin Chest Med, 2003. 24(1): p. 73-91.
- 99- Uflacker, R., *Interventional therapy for pulmonary embolism*. J Vasc Interv Radiol, 2001. 12(2): p. 147-64.
- 100- Markel, A., R.A. Manzo, and D.E. Strandness, Jr., *The potential role of thrombolytic therapy in venous thrombosis*. Arch Intern Med, 1992. 152(6): p. 1265-7.
- 101- Martin, M. and B.J. Fiebach, *Short-term ultrahigh streptokinase treatment of chronic arterial occlusions and acute deep vein thromboses*. Semin Thromb Hemost, 1991. 17(1): p. 21-38.
- 102- Mewissen, M.W., et al., *Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry*. Radiology, 1999. 211(1): p. 39-49.
- 103- Theiss, W., et al., *The success rate of fibrinolytic therapy in fresh and old thrombosis of the iliac and femoral veins*. Angiology, 1983. 34(1): p. 61-9.
- 104- Vedantham, S., et al., *Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy*. J Vasc Interv Radiol, 2002. 13(10): p. 1001-8.
- 105- Sharafuddin, M.J., et al., *Injury potential to venous valves from the Amplatz thrombectomy device*. J Vasc Interv Radiol, 1999. 10(1): p. 64-9.
- 106- Bjarnason, H., et al., *Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy*. J Vasc Interv Radiol, 1997. 8(3): p. 405-18.

- 107- Uflacker, R., *Mechanical thrombectomy in acute and subacute thrombosis with use of the Amplatz device: arterial and venous applications*. J Vasc Interv Radiol, 1997. 8(6): p. 923-32.
- 108- 94. Kwon, S.H., et al., *Percutaneous aspiration thrombectomy for the treatment of acute lower extremity deep vein thrombosis: is thrombolysis needed?* Clin Radiol, 2009. 64(5): p. 484-90.
- 109- 3. Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. Thromb Haemost. 1997;78:1063-1068.
- 110- Vedantham S, Grassi CJ, Ferral H, et al. Reporting standards for endovascular treatment of lower extremity deep vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2006;17:417-434.
- 111- Park YJ, Choi JY, Min SK, et al. Restoration of patency in iliofemoral deep vein thrombosis with catheter-directed thrombolysis does not always prevent post-thrombotic damage. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 36:725-730.
- 112- Rogers, L.Q. and C.L. Lutchter, *Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: a comprehensive review of the English literature*. Am J Med, 1990. 88(4): p. 389-95.
- 113- A.J. Comerota, S.E. Aldridge, **Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis**, Semin Vasc Surg, 5 (1992), pp. 76-84
- 114- S.Z. Goldhaber, J.E. Buring, R.J. Lipnick, C.H. Hennekens, **Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis**, Am J Med, 76 (1984), pp. 393-397
- 115- Plate, G., et al., *Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis*. J Vasc Surg, 1984. 1(6): p. 867-76.
- 116- Elsharawy, M. and E. Elzayat, *Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002. 24(3): p. 209-14.
- 117- Shi, H.J., et al., *Percutaneous mechanical thrombectomy combined with catheter-directed thrombolysis in the treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis*. Eur J Radiol, 2009. 71(2): p. 350-5.

- 118- Bush, R.L., et al., *Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: safety and feasibility study*. J Vasc Surg, 2004. 40(5): p. 965-70.
- 119- Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, et al. Ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of deep vein thrombosis: initial clinical experience. J Vasc Interv Radiol 2008; 19:521–528.
- 120- Pianta MJ, Thomson KR. Catheter-directed thrombolysis of lower limb thrombosis. Cardiovasc Intervent Radiol 2011;34:25–36.
- 121- Motarjeme A. Ultrasound-enhanced thrombolysis. J Endovasc Ther 2007;14:251–256.
- 122- Raabe RA, Ultrasound Facilitated Thrombolysis in Treating DVT, Endovascular Today, 2006;4:1–14.
- 123- Celalettin Karatepe , Bayer Çınar , Cem Lale , Onur Göksel . Derin Ven Trombozunda Ultrasonik Tromboliz Kateter Tedavisi, Mustafa Kemal Üniv.Tıp Derg, Cilt 5, Sayı 19, Yıl 2014.
- 124- Grunwald, M.R. and Hofmann, L.V. **Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis**. J Vasc Interv Radiol. 2004; 15: 347–352
- 125- Kai, R., et al., *Temporary inferior vena cava filter for deep vein thrombosis and acute pulmonary thromboembolism: effectiveness and indication*. Heart Vessels, 2006. 21(4): p. 221-5.
- 126- Noguchi, M., et al., *Thrombus removal with a temporary vena caval filter in patients with acute proximal deep vein thrombosis*. Heart Vessels, 2003. 18(4): p. 197-201.
- 127- Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002; 24:209–214.
- 128- Enden T, Klow NE, Sandvik L, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open random

- 129- Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence. *J Vasc Surg* 1992; 15:377–382.
- 130- K.C. Shull, A.N. Nicolaides, J. Fernandes e Fernandes, C. Miles, J. Horner, T. Needham, *et al.*, **Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration**, *Arch Surg*, 114 (1979), pp. 1304–1306
- 131- B.F. Johnson, R.A. Manzo, R.O. Bergelin, D.E. Strandness Jr, **Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up** *J Vasc Surg*, 21 (1995), pp. 307–312
- 132- D.E. Strandness Jr, Y. Langlois, M. Cramer, A. Randlett, B.L. Thiele, **Long-term sequelae of acute venous thrombosis** *JAMA*, 250 (1983), pp. 1289–1292
- 133- R.J. Beyth, A.M. Cohen, C.S. Landefeld **Long-term outcomes of deep-vein thrombosis** *Arch Intern Med*, 155 (1995), pp. 1031–1037
- 134- T.F. O'Donnell, N.L. Browne, K.G. Burnand, M.L. Thomas **The socioeconomic effects of an iliofemoral venous thrombosis** *J Surg Res*, 22 (1977), pp. 483–488
- 135- H. Akesson, L. Brudin, J.A. Dahlstrom, B. Eklof, P. Ohlin, G. Plate **Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation** *Eur J Vasc Surg*, 4 (1990), pp. 43–48
- 136- K.T. Delis, D. Bountouroglou, A.O. Mansfield **Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life** *Ann Surg*, 239 (2004), pp. 118–126
- 137- A.J. Comerota, S.C. Aldridge, G. Cohen, D.S. Ball, M. Pliskin, J.V. White **A strategy of aggressive regional therapy for acute iliofemoral venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter-directed thrombolysis** *J Vasc Surg*, 20 (1994), pp. 244–254
- 138- A.J. Comerota, D. Paolini **Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal** *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33 (2007), pp. 351–360

- 139- Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD, Haughton S, Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deepvenous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg* 2000;32:130–137.
- 140- Mert Dumantepe, Arif Tarhan, İlhan Yurdakul, Azmi Özler, US-accelerated catheter-directed thrombolysis for the treatment of deep venous thrombosis *Diagn Interv Radiol* 2013; 19:251–258
- 141- Baker R¹, Samuels S, Benenati JF, Powell A, Uthoff H. **Ultrasound-accelerated vs standard catheter-directed thrombolysis--a comparative study in patients with iliofemoral deep vein thrombosis.** *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Nov;23(11):1460-6. doi: 10.1016/j.jvir.2012.08.008.
- 142- Segal, JB, ENG. J. (2007) Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism 5:63-73.
- 143- 14. Tick LW, van Voorthuizen THMMC, Leeuwenburgh I, et al. Effective and safe practical diagnosis of deep vein thrombosis in 811 patients referred to non-academic teaching hospitals; the PRADIA Study. *Thromb Haemost.* 2001. Presented at the International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting, Paris, France, July 6-12, 2001. Abstract 38.
- 144- Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al. The optimal diagnostic management strategy in patients with suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001. Presented at the International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting, Paris, France, July 6-12, 2001. Abstract 40.
- 145- Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ*. 1998;317:1037-1040