

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**Klinik Şefi
Dr. Ayşe Özsöz**

**AKCİĞER KANSERLERİNDE RENKLİ DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ İLE DERİN VEN TROMBOZU İNSİDANSI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hülya Doğan

İzmir-2002

ÖNSÖZ

Tüm uzmanlık eğitimim süresince kişiliği, bilgisi ve deneyimi ile eğitimimi titizlikle sağlayan ve her konuda ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam, klinik şefim Sn. Dr. Ayşe Özsöz'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Her türlü yardım ve teşviklerini gördüğüm, hastanemiz değerli başhekimisi; Sn. Dr. Gültekin Tibet'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda büyük katkı ve desteklerini gördüğüm servisimiz başasistanı Sn. Dr. Nimet Aksel'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Servisimiz Şef yardımcısı Dr. Aydan Çakan'a, servisimiz başasistan ve uzmanları; Sn. Dr. Ahmet Emin Erbaycu, Sn. Dr. Güzin Gülerçe, Sn. Dr. Işıl Karasu'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hastanemiz göğüs hastalıkları servis şefleri; Sn. Doç. Dr. Hüseyin Halilçolar, Sn. Dr. Emel Çelikten, Sn. Dr. Serir Aktoğu, Sayın Dr. Rifat Özacar, Sn. Dr. Salih Güçlü'ye, Göğüs cerrahisi şef yardımcıları Sn. Dr. Metin Ülgen ve Sn. Dr. Gökhan Yüncü'ye teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Rotasyonlarım sırasında yanlarında çalışma olanağı bulduğum 3. Dahiliye Servis Şefi Sn. Doç. Dr. Leyla Aslan, İntaniye Servis Şefi Sn. Dr. Nejat Ali Coşkun, Radyoloji Servis Şefi Sn. Dr. Engin Uluç'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında her türlü desteği sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Departmanı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Mustafa Seçil'e ve asistan Sn. Dr. Mahmut Öksüzler'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazımı aşamasında yardımlarını esirgemeyen hastanemiz bilgi işlem merkezine ve arkadaşım Oya Tekfidan' a teşekkür ederim.

Ayrıca ihtisas sürem boyunca servis içi çalışmalarda destek ve ilgilerini gördüğüm, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemiz değerli şef yardımcılarına, başasistanlarına, uzmanlarına, tüm hemşire ve personele sonsuz teşekkürler.

Dr. Hülya Doğan

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
AKCİĞER KANSERİ	2
HEMOSTAZ MEKANİZMASI.....	10
VENÖZ TROMBOZ.....	13
PERİFERİK VENÖZ SİSTEMİN RENKLİ DOPPLER İNCELEMESİ VE DERİN VEN TROMBOZU BULGULARI	21
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	30
ÖZET.....	35
KAYNAKLAR.....	36

AKCİĞER KANSERLERİNDE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DERİN VEN TROMBOZU İNSİDANSI

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserli hastalarda trombotik bozuklukların gelişimine neden olan patojenik mekanizmalar bir yüzyıl kadar önce Trousseau tarafından ortaya konulmuştur. Bu korelasyon daha sonra Sproul tarafından en belirgin olarak pankreas kanserinde olmak üzere, değişik kanserlerden ölen hastalardaki postmortem çalışmalarda artmış venöz tromboembolizm (VTE) insidansı saptanması ile doğrulanmıştır(1).

VTE ve kanser birbiri ile bağlantılı iki yönlü bir klinik korelasyon içindedir. Her ne kadar kanserin ileri evrelerinde ortaya çıksa da VTE kanserin henüz semptomatik değilken erken safhalarında ortaya çıkıp erken tanıya neden olabilir. Tüm bulgular ele alındığında prostatik ve pankreatik malignansilerin çoğunda VTE ilk bulgu iken meme, akciğer, uterus ve beyin kanserli çoğu hastada VTE hastalığın terminal olayı olarak tespit edilmiştir. Kanser hastalarında ikinci sıklıkta ölüm nedeni trombozdur (2,3).

Derin ven trombozu ya da pulmoner embolizm şüphesi taşıyan hastaların takibinde kanser gelişmesi venöz tromboembolizm olmayanlardan daha fazladır. VTE olan hastalar konvansiyonel risk faktörü olmadan % 10' luk kanser taşıma riskine sahiptir (2).

Akut venöz tromboz, tanısı güç olan hastalıklardan birisidir. Klinik olarak tanıdaki zorlukların birçok nedeni bulunmaktadır. Bunun ilk nedenlerinden biri şikayetin belirsizliği, hikayenin zayıflığı ve semptomların spesifik olmayışıdır. İlgili alanda ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı ve gode bırakan ödem ve Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler DVT gelişen olguların % 50' sinden azında bulunurlar. Aynı zamanda bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (4).

Venöz tromboz tanısında Doppler ultrasonografi en sık kullanılan testlerden birisidir. Düşük maliyetli ve taşınabilir olması yanında her zaman için kolaylıkla tekrarlanabilir ve tanıda oldukça duyarlı bir testtir (5).

Bu çalışmada yeni tanı almış akciğer kanserli 50 hastada alt ekstremitte DVT insidansını saptamak amacıyla renkli doppler ultrasonografi uygulandı.

AKCİĞER KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ

Bugün dünyada en sık görülen kanser akciğer kanseridir ve her yıl insidansı %0.5 oranında artmaktadır. İnsidans kadınlarda % 81'lik artışa karşılık erkeklerde % 14.3'lük artışa neden olmaktadır (6,7).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseridir. Tüm malign tümörlerin % 16'sından, tüm kanser ölümlerinin %28'inden (erkeklerde %35 ve kadınlarda %19) ve tüm ölümlerin % 6' sından sorumludur. Bu ölüm oranı kolorektal, meme ve prostat kanserlerinin tümünden daha fazladır. Erken tanı ve gelişen tedavi yöntemleri diğer kanserlerde yaşam süresini uzatırken, akciğer kanserinde aynı başarıya ulaşılamamıştır. ABD' de ve ülkemizde akciğer kanserinden ölüm koroner arter hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 4-8 kat daha fazla görülmektedir. Bu durum sigara içme oranlarındaki farklılıktan kaynaklanır. 20. yüzyılın başında nadir bir hastalık olan akciğer kanseri sigara tüketiminin ve kısmen de endüstrinin gelişimi ile giderek artarak erkeklerde kanserden ölümlerin birinci nedeni haline gelmiştir. Kadınlardaki sigara içme oranının artışına bağlı olarak, akciğer kanseri bazı ülkelerde meme kanserini geçerek kadınlarda da kanserden ölümün birinci nedeni haline gelmektedir (6,7,8).

Hastalığın esas etkeni sigaradır. Etyolojide çevre kirliliği ve mesleki koşullar da belirli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri büyük ölçüde önlenabilir bir hastalıktır (6).

AKCİĞER KANSERİNİN RİSK FAKTÖRLERİ:

A.Sigara: Sigara dumanı partikül ve gaz fazından oluşmakta ve 4.000' den fazla kanserojen madde (aseton, akrolin, benzen, benzopirenler, siyanid, metan..vb) içermektedir. Akciğer kanserlerinin % 90'ı sigara ile ilişkilidir. Günde bir paketten fazla, 20 yıl veya daha uzun süre ile sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlere oranla 20-25 kat daha fazladır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riskini etkileyen faktörler sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, içilen sigara tipi sigaraya başlama yaşıdır. Pasif sigara içimi de akciğer kanserine neden olmaktadır (%17). ABD' de her yıl 500-5000 kişi pasif sigara dumanına maruz kaldığı için akciğer kanserinden ölmektedir. Skuamöz hücreli

kanserlerin % 90'ı, küçük hücreli kanserlerin önemli bir bölümü sigara ile ilişkili iken adenokanserlerde bu oran % 40'tır (7,9).

B.Diğerleri:

***Yaş:**İnsidans yaşla artmaktadır. En sık 50-70 yaşları arasında görülmektedir. Ancak %5'ten azı 40 yaş altındadır.

***İrk:** Beyazlarda siyah ırka göre daha az görülmekte olup oran 1/1,4' tür.

***Mesleksel etkenler:** Başlıca mesleki karsinojenler asbest, arsenik, klormetil eterler, krom, hidrokarbonlar,nikel, radyasyon, mustard gazı ve radondur.

***Radyasyon:**Uranyum parçalanma ürünleri ve radon

***Geçirilmiş akciğer hastalıkları:**Tüberküloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer infarktı, silikozis, fibrozis alanları.

***Viral enfeksiyonlar**

***Diyet:**Antioksidan özelliklere sahip olan vitamin A, vitamin E, beta karoten ve selenyumun diyet ile az alımının özellikle sigara içen hastalarda kanser gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir.

***Genetik:**P-450 sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) enziminin yüksek aktivite gösterdiği kişilerde, akciğer kanseri riski 8 kat artar.Aril hidrokarbon hidroksilaz, sigara dumanında bulunan polisiklik hidrokarbonları metabolizma yolu ile aktif karsinojenlere çeviren enzim sistemidir (7,9).

KLİNİK BELİRTİ VE SEMPTOMLAR

Akciğer kanserinin semptomları tümörün lokal büyümesine, metastazlarına, paraneoplastik sendromlarına bağlı olarak gelişebilir. Epidermoid akciğer kanserlerinde lokal tümör invazyonuna bağlı semptomlar sıklıkla oluşur. Büyük hücreli ve adenokanserler erken metastaz yapma eğilimindedirler. Küçük hücreli akciğer kanserleri ise sıklıkla uzak metastazlar ve paraneoplastik sendromlarla birlikte (10).

Akciğer kanserlerinde en sık görülen semptomlar; öksürük (%75), kilo kaybı (%60-70), dispne (%60), göğüs ağrısı (%45) ve hemoptizi (% 35) dir (6).

***Primer tümörün santral veya endobronşial büyümesine bağlı;**

- Öksürük
- Hemoptizi
- Wheezing ve stridor
- Dispne (obstrüksiyon nedeniyle)
- Pnömonitis (obstrüksiyon nedeniyle)

***Primer tümörün periferik büyümesine bağlı;**

- Plevra veya göğüs duvarı tutulumuna bağlı ağrı
- Öksürük
- Dispne (restriktif)
- Akciğer absesi (tümör kavitasyonu)

***Primer tümörün toraks içinde yayılımına bağlı;**

- Trakeal obstrüksiyon
- Disfaji (ösefagus basısı)
- Ses kısıklığı (rekürren larengeal sinir paralizisi)
- Tek taraflı diyafragma yüksekliği ve dispne (frenik sinir paralizisi)
- Horner sendromu (sempatik sinir tutulumu)
- Vena kava superior sendromu (vasküler obstrüksiyon)
- Kalp tamponadı, aritmi, kardiyak yetmezlik (perikard ve kalp tutulumu)
- Plevral effüzyon (lenfatik obstrüksiyon)
- Hipoksi, dispne (akciğerlere lenfanjitik yayılım)

Akciğer kanseri en sık olarak servikal lenf bezleri (%15-60), santral sinir sistemi (%20-25), kemik (%25), karaciğer (%10-15), sürrenal gibi organlara metastaz yapar (6).

HİSTOLOJİ

Akciğer kanserleri için en yaygın kabul gören sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen histolojik sınıflamadır (11). Bu sınıflamaya göre akciğer tümörlerinin histolojik tipleri ve görülme oranları şöyledir:

- Displazi/ Karsinoma in situ
- Skuamöz veya epidermoid (%30)
- Küçük hücreli karsinom (%30)
 - *yulaf hücreli
 - *intermediate
 - *kombine yulaf hücreli
- Adenokarsinom (% 25)
 - *asiner
 - *papiller
 - *bronkoalveoler
 - *müsin içeren solid karsinom
- Büyük hücreli karsinom (%9)
 - *dev hücreli karsinom
 - *berrak hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinoma (%0.6-2.3)
- Karsinoid tümör (%1-2)
- Bronşial bez karsinoma
 - *adenoid kistik karsinoma
 - *mukoepidermoid karsinoma
 - *diğer
- Diğer

BRONŞ KANSERİNDE RADYOLOJİK BULGULAR (6)

Tutulan Bölge	Tutulum Tipi
Hilus	1.Hilus genişlemesi 2.Hiler kitle 3.Perihiler kitle
Parankim	1.Küçük veya büyük çapta kitle 2.Apikal kitle 3.Lob veya segmentte hiperlüsensi 4.Bronş obstrüksiyon bulguları (atelektazi, pnömoni)
Ekstrapulmoner	1.Mediastinal genişleme 2.Göğüs duvarı yapılarında veya vertebralarda erozyon 3.Plevra sıvısı 4.Diyafragma yüksekliği

AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

Evreleme sisteminin en önemli fonksiyonu kanserli hastaları anatomik alt gruplar içinde toplayarak prognoz ve tedavi şekillerinin belirlenmesini sağlamaktır. Genellikle aynı evrede bulunan hastaların benzer tedavi seçeneği ve sağkalım süresi olduğu düşünülmektedir. Akciğer kanserinin klinik evrelemesi anamnez, fizik muayene, akciğer radyogramı ve genellikle toraks ve üst batin bilgisayarlı tomografisi, bronkoskopi, akciğer fonksiyon testleri, batin ultrasonografisi ve gereken olgularda toraks MR ve kemik sintigrafisi ile yapılır (7).

1986' da 'American Joint Committee on Cancer' (AJCC) ve 'International Union Against Cancer' (UICC) tarafından 'Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi' adıyla tek bir sistem haline getirilen TNM sınıflaması 1996' da tekrar gözden geçirilmiştir (6). Bu evreleme sisteminin küçük hücreli dahil olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipine de uygulanması önerilmektedir. Ancak küçük hücreli akciğer kanserli hastaların % 90'ı başvuru sırasında evre III (lokal yayılmış) veya evre IV' de (sistemik metastaz) yer almaktadırlar. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda 'Veteran's Administration Lung Cancer Study Group' (VALG) tarafından önerilen sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sistem pratik hayatta daha çok kullanılmaktadır (9).

TNM SINIFLAMASI (1996)

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx:Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri yada bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

TO:Primer tümör belirtisi yok.

Tis:Karsinoma in situ.

T1:En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili,bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması:

- En geniş çapı > 3 cm,
- Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm,
- Visseral plevra invazyonu,
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.

T3: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil),diafragma mediastinal plevra,pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4:Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten,kalp,büyük damarlar,trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör; veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodülleri.

BÖLGESEL LENF NODU (N)

Nx:Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0:Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1:Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2:Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3:Karşı taraf mediastinal,hiler;aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri

TNM'ye göre evreleme

EVRE 0:	Tis N0 M0	EVRE 3B: T4 N0 M0
EVRE 1A:	T1 N0 M0	T4 N1 M0
EVRE 1B:	T2 N0 M0	T4 N2 M0
EVRE 2A:	T1 N1 M0	T1 N3 M0
EVRE 2B:	T2 N1 M0	T2 N3 M0
	T3 N0 M0	T4 N3 M0
EVRE 3A:	T3 N1 M0	EVRE 4: Herhangi bir T
	T1 N2 M0	Herhangi bir N
	T2 N2 M0	M1
	T3 N2 M0	

Küçük hücreli akciğer kanserleri için ikili sistem;

Sınırlı Hastalık: Tümör bir hemitoraksta sınırlı. Aynı taraf ve/veya karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikuler lenf nodu tutulumu. Sıvı sitolojisi dikkate alınmaksızın aynı tarafta plevral effüzyon.
(TNM' ye göre Evre I,II,III)

Yaygın Hastalık: Sınırlı hastalık kapsamı dışında kalan herhangi bir hastalık evresi. (Bilateral akciğer parankim tutulumu, beyin, kemik, karaciğer gibi uzak metastazlar, karşı tarafta malign plevral effüzyon)
(TNM' ye göre Evre IV)

TNM evrelemesi küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda rutin olarak kullanılmamasına karşın, bazı gruplar cerrahi rezeksiyon uygulanacak hastalarda TNM sınıflamasının prognoz açısından önemli olacağı görüşündedirler (10).

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Paraneoplastik sendrom (PS), primer tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen ve kanser hücrelerinin ürettiği faktörlerin neden olduğu semptom ve bulguları tanımlar. İyi bilinen PS'lerin çoğundan sorumlu olan malignite akciğer kanseridir ve akciğer kanserlerinin % 7-15'inde görülürler. Paraneoplastik sendromların yaygınlığı tümör büyüklüğü ile ilişkisiz olabilir, malign hastalığa öncül olabileceği gibi, geç dönemlerde ortaya çıkabilir veya rekürrensin ilk bulgusu olabilir (9).

Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar:

Endokrin

Cushing Sendromu
Uyumsuz ADH salınımı sendromu
Hiperkalsemi (nonmetastatik)
Akromegali
Jinekomasti
Karsinoid sendrom
Hiperglisemi/hipoglisemi

Nörolojik

Ansefalomyelit
Subakut duyusal nöropati
Serebellar dejenerasyon
Lambert-Eaton sendromu
Opsoklonus/myoklonus
Retinopati

Kas iskelet

Hipertrofik osteoartropati
Polimiyozit
Osteomalazi
Miyopati

Metabolik

Laktik asidoz
Hipoürisemi
Hiperamilazemi

Hematolojik

Granülositoz/granülositopeni
Trombositoz
Hemolitik anemi
Koagülasyon bozuklukları
*geçici tromboflebit
*yaygın damar içi pıhtılaşma
*nonbakteriyel trombotik
endokardit

Cilde ait

Dermatomyozit/polimiyozit
Akantozis Nigrikans
Skleroderma
Prurit/ürtiker
Hiperpigmentasyon
Eritema multiforme

Sistemik

Ateş
Anoreksi-kaşeksi
Ortostatik hipotansiyon
Hipertansiyon

Renal

Nefrotik sendrom
Glomerülonefrit

Hematolojik Sendromlar:

Akciğer kanserlerinde hemostatik bozukluklar genellikle koagülabilitedeki hafif değişikliklerden, yaygın damar içi pıhtılaşmaya masif venöz trombozise veya nonbakteriyel trombotik endokardite kadar değişebilir (7).

İlk olarak Trousseau tarafından ortaya atıldığı gibi gizli kanserin ilk bulgusu venöz tromboembolizm olabilir. Bu korelasyon ilk olarak Sproul tarafından en belirgin olarak pankreas kanserinde olmak üzere, değişik kanserlerden ölen hastalardaki postmortem çalışmalarda artmış tromboembolizm insidansı saptanması doğrulanmıştır. Derin ven trombozu ya da pulmoner embolizm şüphesi taşıyan hastalarda gösterilmiştir ki bunların takibinde kanser gelişmesi venöz tromboembolizm olmayanlardan daha fazladır. Konvansiyonel risk faktörü olmadan venöz tromboemboli olan hastalarda gösterilmiştir ki idiyopatik olarak bilinen sekonder tromboembolizm % 10 kanser ile beraberdir (2).

HEMOSTAZ MEKANİZMASI

Hemostaz mekanizması damarlarda dolaşan kanın sıvı durumunda tutulmasını sağlar. Hemostatik denge terazisinin bir kefesinde pıhtılaştırıcı (prokoagülan) ve fibrinolizi inhibe edici (antifibrinolitik) güçler, diğer kefesinde ise pıhtılaşmayı inhibe edici (antikoagülan) ve fibrini eritici (profibrinolitik) güçler bulunur. Prokoagülan ve/veya antifibrinolitik aktivite arttığında ya da antikoagülan ve/veya profibrinolitik mekanizmalar yetersiz kaldığında terazinin ibresi trombus oluşumuna (tromboza) eğilim yönüne kayar (12) .

Hemostaz ve trombozis oluşumunda en önemli katılımcılardan birisi de pıhtılaşma sistemidir. Bu sistem işleyişi içerisinde trombin oluşumuna götüren yolda bir dizi reaksiyon gelişir. Her bir reaksiyon, aktive trombositler ya da endotel hücrelerinin fosfolipid yüzeylerinde bir enzim, bir substrat ve bir kofaktör içeren kompleksler ile yürütülür. Kalsiyum iyonları bu kompleksleri bir arada tutar, aynı zamanda reaksiyonlar için gereklidir. Pıhtılaşma sistemi aktive olduğunda, reaksiyonlar bu birlikteliklerin olduğu yerde sürdürülür ve vasküler zedelenme bölgesine sınırlı tutularak tüm vasküler ağda pıhtılaşmanın olması önlenir (13).

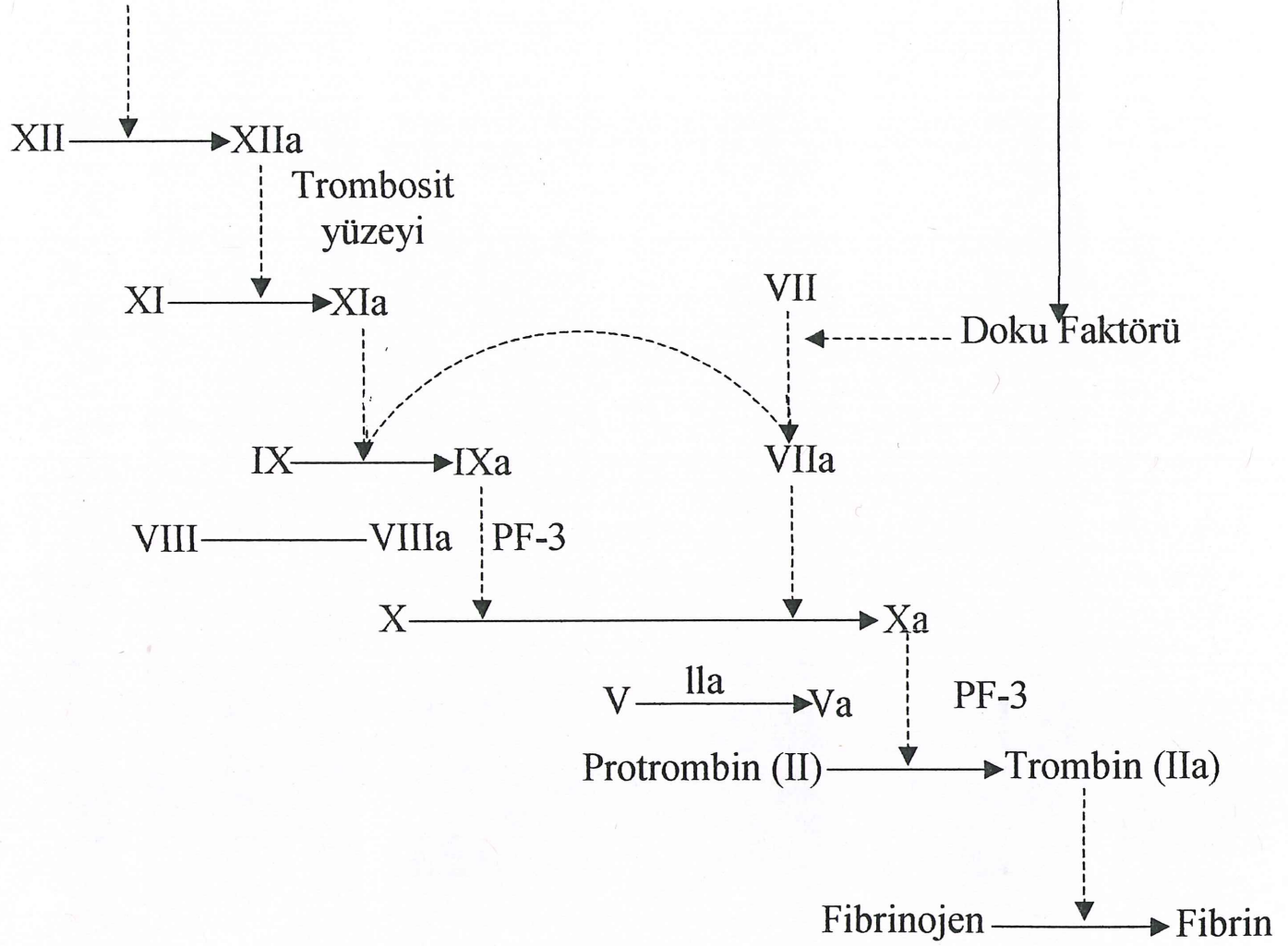
Kan pıhtılaşması birbirleriyle ilişkili ekstrinsek ve intrinsek yollar ile gelişmektedir. Bu iki yol arasında gerçekte bağlantılı reaksiyonlar vardır. Ekstrinsek ve intrinsek yolların ikisi de faktör X' un aktive olduğu basamaktan itibaren ortak yol izler. İntrinsek yol, invitro Hageman faktörünün (Faktör XII) genellikle kontakt aktivasyon oluşturan negatif yüklü kollajen ve diğer dokularla karşılaşması ya da prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ile aktive olur. Aktive olan faktör XII (FXIIa) , faktör XI' i aktive eder. Ekstrinsek yol ise doku zedelenmesinin olduğu yerde açığa çıkan hücresel bir lipoprotein olan doku faktörü ile faktör VII' nin birarada, faktör X üzerine etkisiyle aktive olur. Doku faktör-faktör VIIa kompleksi intrinsek yoldaki faktör IX' u da aktive etmektedir. Faktör X' un aktivasyonundan sonra yürütülen ortak reaksiyonlarda kalsiyum ve fosfolipidler gereklidir. Ortak yolda faktör Xa ve Va, protrombinden trombin oluşumunu sağlar. Trombin, eriyebilir fibrinojen proteinini, erimeyen lifsel bir protein olan fibrine dönüştürür. Fibrinojen başlangıçta fibrin monomerleri, sonra fibrin polimerleri haline dönüşür. Fibrin polimerleri çapraz bağlıdır ve aktive faktör XIII tarafından stabilize edilir (13) . Koagülasyon mekanizması şekil I' de gösterilmiştir.

İNTRENSEK

Yüzeyle etkileşim (kontakt)
(Kollajen, trombositler)

Prekalikrein

HMW-Kininojen



Şekil I: Koagülasyon Mekanizması

VENÖZ TROMBOZ

Hemostazisde rol alan mekanizmaların arasındaki dengenin bozulması arteriyel ve venöz sistemde trombozise neden olmaktadır (12).

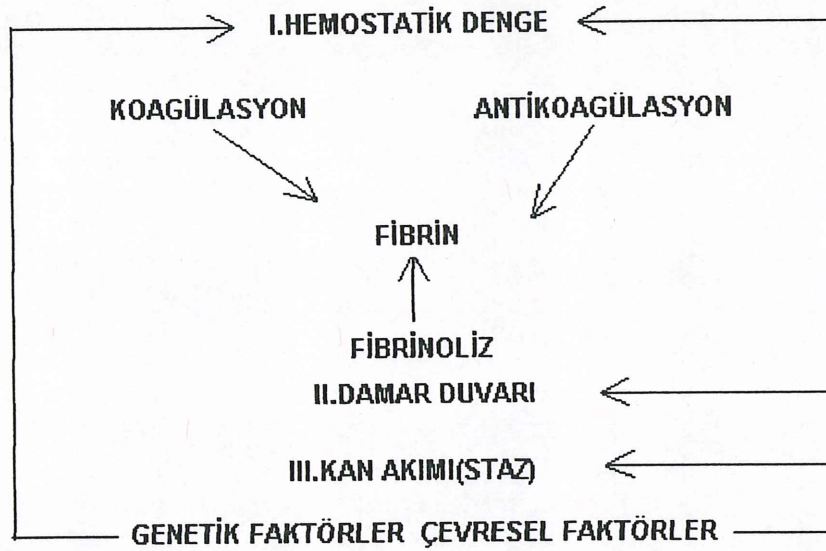
Venöz tromboz oluşumunda kan akımında staz ve hemostaz dengesinin hiperkoagülabilité lehinde bozulması ön planda rol oynarken, arteriyel tromboz oluşumunda damar endoteli lezyonları (ateroskleroz) ve başta trombositler olmak üzere kanın bileşimindeki değişiklikler önem taşır (11).

Venöz tromboz (VT) en sık kan akımının yerçekimine karşı ilerlediği ve stazın kolay olduğu alt extremité ve pelvis derin venlerinde görülür. Bu açıdan VT derin ven trombozu (DVT) ile adeta eş anlamda kullanılır. Ancak, daha seyrek de olsa, VT diğer venlerde de (üst extremité venleri, yüzeysel venler, serebral sinüsler, retina venleri, mezenter, portal, hepatik ve renal venler) gelişebilir (11).

Trombüsler en sık venin travmaya maruz kalan yerinde, bifurkasyonda oluşurlar. Akut trombüs genellikle kompakt olmadığından ven çapında artmaya neden olur ve zamanla olgunlaşıp santrale doğru yayılmaya başlar. Matür kesimi duvara sıkıca yapışır, immatür kısmı ise orijin aldığı yere gevşek olarak tutunur. Eğer pıhtı ven duvarını çepeçevre örterse tam tıkayıcı özelliktedir; hiçbir şekilde iyileşme göstermeyip tıkalı kalabilir veya santral lizise bağlı rekanalizasyon başlayabilir. Trombüsün stabilize olması, etkilenen ekstremitenin fonksiyonlarına ve normal görünümüne dönmesi en az 6 ayda olur (13).

Tromboz gelişiminde patojenik mekanizmalar bir yüzyıl kadar önce Alman patolog Virchow tarafından anlatılmıştır ve bugün de geçerliliğini korur:

- 1-Damar duvarında hasar (endotel lezyonu)
- 2-Kan akımında yavaşlama (staz)
- 3-Kanın bileşimindeki değişiklikler (hiperkoagülabilité) (15).



Şekil 2: Tromboz patogenezi

1-Staz: Venöz trombüs gelişiminde en önemli faktördür. Normal kan akımı laminardır. Hücresel elemanlar lümeninde ortada (aksiyel zonda) akarlar. Aksiyel akım bölgesinden ilk ayrılan hücreler daha yavaş hareket eden trombositlerdir. Venöz valvlerin anatomik yapısı geriye dönüşümlü girdaplı kan akımına (türbülans) ve böylece normal venlerde staz ceplerinin oluşmasına neden olmaktadır. 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 ve trombüs oluşumuna izin verir, endotelial hücre aktivasyonunu artırır. Bu lokal trombozis, lökosit adezyonu ve diğer endotelial hücre etkileri için ortam hazırlar. Artan venöz staz; yatak istirahati ve cerrahi sonrası immobilizasyon, gebelik, obezite, hiperviskozite, lokal damar hasarı veya ilerleyen yaş ile gelişebilmektedir (13).

2-Damar Duvarında Hasar: Endotelin birinci niteliği pıhtılaşmaya engel olmaktır. Bütünlüğünü koruyan endotel ileri derecede tromboz uyarıcı olan subendotelial bileşenler, özellikle kollajenden kan trombositlerini ve koagülasyon proteinlerini ayırmaktadır. Kan akımındaki trombositler endotele yapışmaz. Damar endotelindeki fiziksel değişiklikler, inflamasyon ve travmatik değişiklikler trombüs oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum tek başına trombüs oluşumuna yol açabilen bir mekanizmadır. Endotel hücreleri trombositlerin kollajene ve diğer

yüzeylere yapışmasında temel olan von Willebrand faktörü yapar ve salgılar. Zedelenmiş endotel hücrelerinden serbestleşen doku faktörü ekstremsel pıhtılaşma yolunu aktive eder. Bir taraftan endotel hücresi kanın pıhtılaşması ve trombozise karşı dururken diğer taraftan hem trombositlere hem de koagülasyon proteinlerine etkileyerek prohemostatiktir (13) .

3-Hiperkoagülabilité: Daha az sıklıkla trombotik duruma neden olur. Pıhtılaşma sisteminde trombozis gelişimine ortam oluşturan herhangi bir değişikliktir. Bu değişiklikler pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ya da antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu şeklinde olabilir. Kan koagülasyonu aktivasyonu; genellikle doku ya da vasküler travma ya da inflamasyonla başlar, venöz staz bunu artırır. Hiperkoagülabilité, primer (genetik) ve sekonder (akkiz) olarak gelişebilir (13) .

Primer Nedenler:

***Faktör V Mutasyonu:** Hiperkoagülabilitenin kalıtsal nedenleri arasında en sık görülür. Normalde faktör V, aktive protein C tarafından arginin rezidüsünün ayrılması ile inaktive edilir. Mutant faktör V Leiden, arginin taşımadığından protein C' nin antikoagülan etkisine dirençlidir. Sonuç olarak, bu hastalarda önemli bir antitrombotik karşıt mekanizma aktif değildir (13).

***Kalıtsal antitrombin III, protein C veya protein S gibi antikoagülanların eksikliği:** Bu antikoagülanların konjenital eksikliklerinde adölesan ve erken adult yaşlarda tipik olarak venöz trombozis ve tekrarlayıcı tromboembolizm ortaya çıkar. Antitrombin III' ün serum konsantrasyonu hafif azaldığında, faktör Xa,IXa,XIa ve XIIa ve trombin inaktive edilemez ve trombüs oluşur. Kalıtsal eksikliğin yanı sıra yaygın damar içi pıhtılaşma, oral kontraseptif kullanımı, karaciğer ve böbrek hastalıklarında antitrombin III düzeyinde azalma görülür. Antitrombin III eksikliğinde, en sık mezenterik ve alt ekstremité derin venlerinde trombotik olaylar gelişir ve pulmoner emboli eğilimi vardır. Protein C trombinin trombomodulinle etkileşimi ile aktive olur ve o mikroçevrede aktive pıhtılaşma faktörleri azalır. Aktive protein C' nin membran yüzeylere bağlanması protein S tarafından düzenlenir. Protein C' nin antikoagülan fonksiyonunu yapabilmesinde, protein S' in protein C' ye bağlanması önemlidir. Aktive protein C/protein S kompleksi, faktör Va ve VIIIa' yı inaktive eder ve trombotik eğilimi azaltır. Sonuç olarak, protein S' in eksikliği de trombotik hastalıklarla ilişkilidir (13).

Doğumsal protein C eksikliğinde görülen en sık klinik belirtiler; derin ven trombozu (%63) ve pulmoner embolidir (%40). Arteriyel tromboz nadirdir (18). Antitrombin III ve protein C karaciğer tarafından sentezlenen iki majör antikoagülandır. Kanselerde bu proteinlerin hepatik sentezi azalabilir(16).

***Kalıtsal homosistein seviyelerinin yüksekliği:** Son yıllarda arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna katkısı olduğu saptanmıştır. Bu belki de antitrombin III ve endotelyal trombomodulin üzerindeki inhibitör etkileri yolu ile gelişmektedir (13).

***Protrombin düzeylerinde allelik varyasyonlar:** Protrombin geninin 3 untranslated bölgesinde tek bir nükleotid değişikliği şeklinde bir allelik varyasyon oldukça sık olup, bu allel yapısı olan kişilerde protrombin seviyesi yüksektir. Bu durum venöz trombus gelişim riskini 3 kez artırır (13).

Sekonder Nedenler:

Çeşitli klinik durumlarda, trombotik eğilimin patogenezi daha karmaşık olup, multifaktöriyeldir. Cerrahi, kırık ve yanık nedenli doku hasarı, malignite, antifosfolipid antikor sendromu, nefrotik sendrom, oral kontraseptif ve özellikle östrojen kullanımı, sigara içimi, obezite, heparinle indüklenen trombositopeni sendromu sekonder nedenler arasındadır (13).

Konjestif kalp yetmezliği ya da travma gibi bazı durumlarda, staz ya da damar zedelenmesi en önemli rolü oynar.

Kanserli hastalarda trombotik eğilimin gelişimine farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Tümör ürünlerinin prokoagülan aktivite geliştirmesi, pıhtılaşmaya yönelik makrofaj aktivasyonu, endotel hücre zedelenmesi ve tümör hücreleriyle etkileşim sonucu trombositlerin aktivasyonu bunların arasındadır.

Oral kontraseptif alanlarda ve gebeliğin hiperöstrojenik durumlarında hiperkoagülabilité, pek çok pıhtılaşma faktörünün karaciğerde sentezinin artması ve antitrombin III' ün sentezinin azalması sonucu gelişebilir.

İlerleyen yaşla görülen hiperkoagülabilité, artan trombosit kümeleşmesi ve endotelden PGI₂ salınımının azalmasına bağlı olabilir.

Sigara ve obezite bilinmeyen mekanizmalarla hiperkoagülabiliiteyi artırır (13).

Heparinle indüklenen trombositopeni sendromu: Bu sendromda, heparinin bölünmeyen dozlarda verilmesi sonucu heparin trombosit faktör 4 kompleksine bağlanan antikor gelişir. Bu antikorlar trombosit ve endotel yüzeyindeki trombosit faktör 4' e ve heparin benzeri moleküllere bağlanır, sonuç olarak trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı meydana gelir. Bu iki durumda protrombotik ortam oluşur (13).

Antifosfolipid antikor sendromu (APS): APS' nda, serumda yüksek titrede kardiolipin gibi negatif yüklü fosfolipidlere karşı gelişmiş bir grup antifosfolipid antikor bulunur. APS' lu hastalarda, antifosfolipid antikorların doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistemi engelleyerek intravasküler trombozis gelişimine neden olabilecekleri öne sürülmektedir (13).

MALİGNİTELERDE HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER

Sağlıklı bir organizmada fizyolojik sınırlarda işleyen pıhtılaşma ve fibrinolizis mekanizmaları maligniteler tarafından etkilenebilir. Etkilenme insidansı tümörün tipine ve yaygınlığına göre değişmektedir (20,21).

Hemostazdaki anormallikler kanserli hastaların % 50' sinde ve metastatik hastalığı olanların % 95' inde saptanabilir. Bu anormallikler sıklıkla semptoma yol açmaz. Ancak tümörün yükü ve yaygınlığı ile orantılı olarak hastaların % 15' inde klinik olarak belirgin kanama ve tromboz bulunmaktadır (16, 17).

Akciğer kanserlerinde de gezici tromboflebit (Trousseau sendromu), yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), nonbakteriyel endokardit gibi koagülasyon anormallikleri gözlenebilir. Gövde ve üst ekstremiteler gibi alışılmadık bölgelerde tekrarlayan tromboflebit varlığında müsin üreten adenokarsinomlardan şüphelenilmelidir. YDP, akciğer kanserlerinde kronik seyirli olup, adenokarsinomlarda daha sık görülür ve intravasküler koagülasyon ile fibrinolizisin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Serum fibrinojen ve trombosit sayılarında yükselme ile kompanse edilir (19,21).

Malign hastalıklarla trombohemorajik değişikliklerin sıklıkla birlikte bulunması nedeniyle, özellikle 40 yaşından sonra tromboz

ve/veya hemorajik bozukluklar gelişen kişilerde altta yatan bir malignitenin bulunabileceği dikkate alınmalıdır (2).

Malig niteli hastaların hemostatik sistemini etkileyen değişiklikler 4 gruba ayrılabilir (16).

- 1.Koagülasyon kaskadının anormal aktivasyonu
- 2.Plasminojen aktivatörü salınımı
- 3.Protein C, antitrombin III gibi antikoagulan proteinlerin hepatik sentezinin azalması
- 4.Trombosit agregasyon ve aktivasyonu

1.KOAGÜLASYON KASKADININ ANORMAL AKTİVASYONU

Tümör hücreleri koagülasyon kaskadını direkt veya indirekt olarak etkileyen farklı mediatör salgırlarlar (16). Bunlar;

- 1-Prokoagulan aktivite (PKA)
- 2-Vasküler permeabiliteyi arttırıcı faktörlerdir.

Neoplastik hücreler pıhtılaşma sistemini trombini aktive ederek direkt yolla; bazı spesifik prokoagulanları sentezleyip açığa çıkmasını sağlayarak indirekt yolla harekete geçirebilir. Özellikleri en iyi belirlenen tümör hücre prokoagulanları doku faktörü, faktör VIIa ve faktör X aktivatörleri ile etkileşim yoluyla ekstrensek yolu harekete geçirebilen integral zar glikoproteindir. Doku faktörü prokoagulan aktivitesi bazı akut lösemilerde, over, mide ve böbrek tümörlerinde gösterilmiştir. Faktör X' u aktive eden prokoagulan bazı akciğer, prostat, kolon, meme, böbrek kanseri olan ve bazı lösemi hastalarında bulunmuştur. Müsin salgılayıcı adenokarsinoma da sık sık trombozis ile ilişkilidir; çünkü sialik asit faktör X' un enzimatik olmayan aktivasyonuna neden olabilir. Sonuçta; akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve over adenokarsinomaları sık sık venöz tromboz ile ilişkilidir (2,4,15).

Tümör hücrelerinin normal kan damarlarının plazma proteinlerini sızdırmasına neden olan bir peptid salgıladığı gösterilmiştir. Bu peptid vasküler permeabiliteyi arttırmada histaminden bin kez daha etkilidir. Bu etki venüllerdeki endotel hücrelerinin ayrılmasıyla olur. Artan permeabilite fibrinojen, plazminojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin tümör stromasına girişine izin verir (16).

2.PLASMINOJEN AKTİVATÖRÜ SALINIMI

Plasminojen aktivatörü tümörlerin çoğu tarafından salgılanan nötral bir serin proteazdır. Tümör hücrelerinin, vasküler bazal membranın doğal bariyerini geçmesine ve yayılmasına yardım edebilen lokal proteolitik aktivite oluşturur. Oluşan proteolitik aktivite, tümör migrasyonunu engelleyen bağ dokusu bariyerlerinin aşılmasında görev yapar. Bu nedenle plasminojen aktivatörü metastatik yayılımın oluşmasında önemli rol oynar (16).

3. ANTİKOAGÜLAN PROTEİNLERİN HEPATİK SENTEZİNİN AZALMASI

Antitrombin III ve protein C karaciğer tarafından sentezlenen iki majör antikoagülandır. Kanselerde bu proteinlerin hepatik sentezi azalabilir. Protein C eksikliğinde oluşan akut tromboz heparinle tedavi edilmelidir (16,23).

4. MALİGNİTELERDE TROMBOSİT DEĞİŞİMLERİ

Tedavi edilmemiş maligniteli hastaların % 30-60' ında trombositoz, % 4-11' inde trombositopeni görülür. Neoplastik hastalıklar ile yükselmiş trombosit miktarı arasındaki ilişki yaklaşık yüz yıldır bilinmektedir. Bu birliktelik ilk kez Riess tarafından 1872' de tanımlanmıştır. Bu konuda daha sonra yapılan birçok çalışmada trombositoz bir PS olarak kabul edilmiştir (16,22).

Tümör hücrelerinin yayılımına karşı ilk bariyer sağlam damar endotelidir. Trombositler, dolaşımdaki tümör hücreleri ile agregatlar oluşturarak tümör hücrelerinin damar duvarına adezyonunu artırırlar. Normal damar endoteline trombosit depolanması, heparin benzeri mukopolisakkaritler ve endotel tarafından yapılan prostasiklin sentezi ile önlenir. Prostrasiklin damar lümenini genişletir, trombosit adezyon ve agregasyonunu önler. Ancak endotel yüzeyi hasarlanmışsa bu koruyucu mekanizmalar kaybolur, trombositlerin subendotelyal kollajene yapışması kolaylaşır. Böylece trombosit agregasyonunu arttıran tümör hücreleri damar endoteline daha kolay tutunur (16,24).

Trombositler tarafından salgılanan platelet growth faktör tümör hücrelerinin büyümesini direkt olarak stimüle edebilir. Ayrıca tümör hücrelerini immün sistemin etkilerinden koruyarak ve vasküler

permeabiliteyi artırıcı faktörler salgılayarak metastazların oluşumunda önemli rol oynarlar. Bu nedenle trombositoz kanserli hastalarda metastazların oluşumunu kolaylaştırarak, sağkalım sürelerini kısaltır ve kötü prognoza yol açar (25).

KANSER HASTALARINDA VENÖZ TROMBOEMBOLİK KOMPLİKASYONLAR

Kanserli hastaların hastalıkları boyunca karşımıza çıkabilen VTE hemostaz mekanizmasının anormal aktivasyonu dışında;postoperatif VTE, kemoterapi ile indüklenmiş VTE ve de kalıcı santral venöz katetere bağlı VTE olmak üzere 3 farklı mekanizma ile de oluşabilir (2).

Postoperatif VTE; Kanser için cerrahiye verilen hastalarda postop dönemde DVT riski yüksektir. Hemostatik sistem cerrahi sırasında daha aktif hale gelir. Böylece muhtemelen cerrahinin kendisi kanser hastalarında VTE için bir predispozan faktördür (2).

Venöz staz ciddi şekilde halsiz olan kanser hastalarında hareketsizlik ,sonucunda veya kanser cerrahisi ile birlikte veya şişkin tümör kitleleri olan hastalarda dış vasküler kompresyon nedeniyle venöz obstrüksiyon sonucu oluşur. Ayrıca staz nedeniyle endotelial hücrelerin hipoksik zedelenmesi protrombotik değişiklikler üretebilir (15).

Kemoterapi ve Venöz Tromboemboli; Hem retrospektif, hem prospektif çalışmalar kanser hastalarında kemoterapi veya hormon terapisinin tromboembolik riskle ilişkisine odaklanmıştır. Kemik iliği naklinden önce L-asparaginaz, mitomisin C, sisplatin ve yoğun kemoterapi rejimleri geleneksel olarak yüksek VTE insidansı ile karşımıza çıkar (2).

Kanser hücrelerinin, doğrudan vasküler invazyon ile endoteliumu zedeleyebileceği ve böylece protrombotik durumla sonuçlanacağı ileri sürülmektedir. Kemoterapotik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan trombotik olaylardan sorumlu olan mekanizmalar arasında vasküler endotelium zedelenmesi oldukça büyük rol oynar (15).

Kemoterapi protein C ve S açığını başlatabilir, bunların ikisi de doğal olarak oluşan antikoagülanlardır. Üçüncü bir doğal antikoagülan olan antitrombin III' ün seviyelerinin meme kanseri için yakın zamanda kemo/hormonal tedavi alan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (1).

Kemoterapi alan hastalarda tromboz riski, hemotopoetik koloni etkileyici faktörlerinin kullanımıyla artmaktadır (15).

Kalıcı CVP Kateterlerinin Kullanılması; Sistemik venografi kullanılarak kalıcı CVP kateteri kullanan hastalarda üst ekstremitte trombozu görülmüştür. CVP ilişkili trombozis katı veya trombojenik materyal, sepsis, kateter takılmasında zorluk, hiperkoagülabilité gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Randomize kontrollü çalışmalar 1 mgr günlük varfarinin kalıcı CVP kateterine bağlı venöz tromboz prevalansını düşürdüğünü göstermiştir (1,2).

PERİFERİK VENÖZ SİSTEMİN RENKLİ DOPPLER İNCELEMESİ

VE DERİN VEN TROMBOZU BULGULARI

Venöz ultrasonografi özellikle derin ven trombozu tanısını ekarte etmek veya doğrulamak için yapılır. Üst ekstremitte ven trombozu nadirdir. Pulmoner emboli en sık alt ekstremitte venlerindeki trombüsten kaynaklanır. Bu nedenle DVT taraması için en sık alt ekstremitte venleri incelenir. Venöz valvüler işlev bozukluğu veya venöz yetmezliği bulunan hastalar DVT'ye daha yatkındırlar. Aynı şekilde alt ekstremitte derin ven trombozu geçirenlerde de venöz valvüler işlev bozukluğuna veya kronik venöz yetmezliğe yatkınlık artar (18,26).

Yakın zamanlara kadar venografi DVT tanısı için altın standarttı. Ancak yüksek riskli hastalarda, böbrek yetmezliği, proteinürisi olanlarda, kontrast madde alerjisi bulunanlarda ve gebelerde bu metod uygulanamamaktadır. Bununla beraber McLachlan ve ark. venografiyi yorumlarken kişiye bağlı % 10 hata payının bulunduğunu göstermişlerdir. Daha önce derin ven trombozu geçirenlerde, varisleri ve venöz anomalileri olanlarda ve koopere olamayan hastalarda bu yöntemin duyarlılığı daha da azalmaktadır. Günümüzde noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan kompresyonlu US ve Doppler ultrasonografinin birlikte kullanımı DVT tanısı için altın standarttır (27).

Renkli Doppler Uygulama Tekniği

Gerçek zamanlı, B-mod US DVT tanısını %93' ten fazla duyarlılık ve % 99' dan fazla özgüllükle koyabilir veya ekarte edebilir. Yalnız bu oran tetkiki yapan kişinin tekniğine ve esas aldığı tanı kriterlerine de büyük ölçüde bağlıdır (28).

Şişman hastalarda ve distal uyluk kesimini değerlendirmek için 5MHz' lik; pelvik venleri veya çok şişman hastalarda ekstremit venlerini değerlendirmek için 3.5 MHz' lik probe kullanılması gerekebilir. Rutin tetkik inguinal ligaman düzeyinden başlar ve kalf venlerinin ayırım yerlerine dek sürer. İliofemoral venler cilt yüzeyine paralel seyrettiğinden uygun Doppler açısı sağlamak için kranyale doğru mekanik veya elektronik açılendirma yapılmalıdır. Mekanik plastik aparay, damar akımını tüm ekran boyunca kesmeden longitudinal olarak gösterdiği için tercih edilmelidir. Venöz akım araştırılırken PRF (Pulsed Repetition Frequency) düşük akım hızlarını gösterecek şekilde azaltılmalıdır. Gain de artırılarak renkli akımın damarın içini tamamen doldurduğu gözlenmelidir. Tüm venler hem transvers hem de longitudinal düzlemde değerlendirilir. Ana femoral ven, süperfisyal femoral ven ve popliteal venin proksimal parçası hasta supine pozisyonda yatarken incelenir. Popliteal ven hasta diğer bacağının üzerinde lateral dekübitis pozisyonda ve diz 30 derece fleksiyondayken değerlendirilir. Eğer mobilizasyon problemi varsa hasta supin yatarken bacak eksternal rotasyona ve abduksiyona getirilerek incelenir. Üçüncü yöntem ise hasta prone pozisyonda yatarken bacağın yerden 15 derece elevasyona getirilmesi ile olur. Popliteal ven incelenirken v. safena parva popliteal venle karıştırılmamalıdır. Safen veni daha yüzeyden, popliteal ven daha derinden gider. Ancak çok obez hastalarda veya ileri derecede ödemli bacaklarda bu pek kolay olmayabilir (27,28).

Derin ven trombozu ile takip edilen hastalarda yapılan çalışmalarda kalf venlerindeki trombüslerin popliteal ven ve yukarısına yayılım göstermedikçe pulmoner emboliye neden olmadıkları gösterilmiştir. Çoğu merkezde de kalf venlerindeki trombüsler için herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmamaktadır. Bu nedenle tetkik zamanını ikiye katlayıp bu venleri de incelemek tamamen kişiye bağlıdır. Eğer bunlar görüntülenmek isteniyorsa hasta oturur ve bacaklarını aşağıya sallandırır pozisyonda ve kranyale doğru kan akımını arttırmak için distal kompresyon uygulanarak incelenir (28).

Derin Ven Trombozunda Renkli Doppler US Tanı Kriterleri

B-mod US ile derin ven trombozu tanısını doğrulamak veya ekarte etmek, birkaç tanı kriterini kullanarak mümkündür. Bu metodlar içinde en az güvenilir olanı pıhtıyı direkt görebilmektir.

Akut olgunlaşmamış trombüs anekoik olacağından farkedilmez. Akut tromboze ven ileri derecede geniştir. Komprese edilemez.

Subakut dönemde (ilk birkaç hafta) trombüsün ekojenitesi artmış, boyutları küçülmüştür. Böylelikle trombüs görünür hale gelmiş ven çapı ise normal sınırlara dönmüştür. Trombüsün tamamen damar duvarına yapışıp retraksiyona uğraması nedeni ile akım yeniden izlenebilir.

Kronik dönemde trombüs tamamen organizedir ve damar duvarının düzensiz kalınlaşmasına neden olur. Bu dönemde kapak hasarı en belirgin patofizyolojik süreçtir ve venöz reflüye, normal akım özelliklerinde kaybolmaya yol açarlar.

Koopere hastalarda Valsalva manevrasına cevabın (venöz çapta artış) duyarlılığının % 82, özgüllüğünün % 80 olduğu bildirilmiştir.

Transvers düzlemde uygulanan venöz kompresyon tekniği duyarlılığı (%93), özgüllüğü (%98) en yüksek yöntemdir. Ancak pelvik ve kalf venleri bu teknikle değerlendirilemez.

Alt ekstremité venlerinin kompresyonlu değerlendirilmesine renkli doppler incelemenin eklenmesi DVT tanısını doğrulama veya ekarte edebilme oranını arttırmaz. Ancak tetkik zamanını kısaltır, iliyak ve kalf venlerinin değerlendirilmesini mümkün kılar. Trombüsün total veya parsiyel oklüzyona yol açtığını belirler. Bu bölgedeki hematomları, lenf nodlarını, pseudoanevrizmaları, Baker kistlerini ve vasküler veya nonvasküler kitleleri de ayırır. En önemlisi, pelvik damarlara kompresyon uygulanamayacağından bu kesim ancak renkli doppler US ile değerlendirilir. Ana femoral vene dek uzanan trombüsün iliyak yayılımı olmadığını göstermede noninvaziv bir yöntemdir.

Venöz yetmezlik, kronik DVT' nin hem sekeli hem de predispozan faktörüdür. Tibioperoneal ve gastroknemius venlerindeki yetmezlik en iyi alt ekstremité venografisi ile sağlanır. Valsalva manevrası veya distal kompresyon sırasında rengin veya spektrumun ters yöne dönmesi tanıyı koydurur (28,29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 8B ve 3. servislerinde Haziran 2001 ve Ağustos 2002 tarihleri arasında yatarak tetkik edilen ve akciğer kanseri tanısı almış 50 olgu DVT yakınmaları dikkate alınmaksızın randomize olarak alındı.

Hastaların özgeçmişinde ilaç kullanım öyküsü, geçirilmiş operasyon, eşlik eden hastalık, travma, sigara alışkanlığı gibi venöz tromboemboliye predispozisyon yaratacak durumlar sorgulandı ve kaydedildi.

Laboratuvar bulgularında kan trombosit (N: 100.000 – 400.000 / mm³) düzeyleri , hematokrit (kadında N=42±5, erkekte N=47±2) değerleri kaydedildi. Kanama ve pıhtılaşma zamanı tayin edildi. Arteriyel kan gazı değerleri belirlendi.

Lezyonun radyolojik olarak lokalizasyonu, büyük damar invazyonunun varlığı PA Akciğer grafisi, Toraks BT ve / veya MRG yöntemleri ile verifiye edildi.

Tanısal amaçla yapılan bronkoskopide tümöre ait bulguların direkt veya indirekt olma özellikleri belirlendi. Patoloji sonucuna göre hastalar sitopatolojik olarak sınıflandırıldı (11). Bronkoskopi ve radyolojik bulgular ışığında, 1996 TNM sınıflamasına göre evrelendirme yapıldı (9). Evrelerine göre hastaların cerrahi, KT ve/veya RT olarak tedavi rejimleri belirlendi.

Hastaların tümüne tanı konduktan sonra herhangi bir tedavi rejimi uygulanmadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalında alt ekstremite renkli doppler ultrasonografisi yapıldı. İnceleme Toshiba Sonolayer SSH-140 A renkli duplex Doppler US cihazı ile 7.5 Mhz lineer ve gerekli olgularda 3.5 Mhz konveks prob kullanılarak yapıldı. İnceleme inguinal ligaman düzeyinde ana femoral venden başlayıp, kalf venleri dallarına kadar yapıldı. Ana femoral ven ve süperfisiyal ven hasta supin pozisyonda, popliteal ven ve distali pron pozisyonda, diz yaklaşık 15 derece fleksiyonda iken incelendi. Ana ve süperfisiyal ven adduktor kanala kadar longitudinal olarak incelendikten sonra, tekrar ana femoral vene dönüp transvers planda inceleme yapıldı. Benzer şekilde popliteal ven de her iki planda

incelendi. Tetkik sırasında aralıklı olarak kompresyon tekniği uygulandı. Ayrıca, özellikle obes hastalarda, incelemesi güç olan adduktor kanal düzeyinde augmentasyon uygulayıp venöz yapıların patensi değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 58.4 (33-84) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 52.5, erkek hastaların yaş ortalaması 59.5 idi. Sekizi kadın (% 16), 42' si erkek (% 84) idi. Hastaların 14 tanesi 65 yaş ve üzerinde, geri kalan 36 hasta ise 65 yaşın altında idi.

Dördü kadın, ikisi erkek olmak üzere toplam 6 hasta (%12) sigara içmiyordu. Sigara içen 44 hastanın ortalama paket yılı 38.3 idi. Hastaların sigara paket yılına göre dağılımı Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Hastaların Sigara Paket Yılına Göre Dağılımı

Sigara Paket Yılı	Hasta Sayısı
İçmeyen	6
1- 9 paket yılı	2
10- 19 paket yılı	4
20- 29 paket yılı	7
30 ve üzeri paket yılı	31

Eşlik eden hastalık 16 hastada (% 32) tespit edildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 8 hastada (% 16) , hipertansiyon 10 hastada (% 20) aterosklerotik kalp hastalığı 3 hastada (% 6) ve diabetes mellitus bir hastada (% 2) mevcuttu. Kolon tümörü nedeniyle 2 yıl önce opere olan bir hasta (% 2) vardı.

Hastalarda akciğer hastalığına yönelik en sık semptomlar nefes darlığı , öksürük ve hemoptizi idi. Kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, sırt ve omuz ağrısı gibi nonspesifik semptomlar ise daha az sıklıkta görüldü. Semptomların sıklık sırasına göre dağılımı tablo 2' de gösterildi.

Tablo 2: Görülen Semptomların Sıklık Sırasına Göre Dağılımı

Semptom	Hasta Sayısı	(%)
Nefes Darlığı	19	38
Öksürük	18	36
Hemoptizi	12	24
Göğüs Ağrısı	9	18
Kilo Kaybı	8	16
Balgam Çıkarma	7	14
İştahsızlık	7	14
Sırt Ağrısı	6	12
Halsizlik	5	10
Gece Terlemesi	3	6
Ses Kısıklığı	3	6
Omuz Ağrısı	3	6
Ateş Yüksekliği	2	4

15 hastada trombosit düzeyleri mm³'te 400.000' in üzerindeydi. Kanama zamanı (N= 1-7 dk) sadece 1 hastada uzamış (14 dk) bulunurken, pıhtılaşma zamanı (N= 4-8 dk) 7 hastada uzamıştı. Hematokrit değeri ise (kadında N=42±5, erkekte N=47±2) sadece 1 hastada yüksek (50) bulundu.

Kan gazı sonuçlarına göre 17 hastada (%34) hipoksi (pO₂< 80 mmHg) tespit edildi. Bu hastaların da 8' inde (% 16) hiperkapni (pCO₂> 44mmHg) mevcuttu.

Toraks BT ve MR bulgularına göre 24 hastada (% 48) santral, kalan 26 hastada (%52) ise periferik lokalizasyon izlendi. Büyük damar invazyonu olan 21 hastadan 3' ünde klinik olarak vena kava superior sendromu gelişmişti. 3 hastada mediasten, 2 hastada göğüs duvarı invazyonu saptandı. 3 hastada aynı akciğerde ve 1 hastada karşı akciğerde olmak üzere toplam 4 hastada parankimal metastatik nodüller tespit edildi. 10 hastada plevra, 1 hastada ise perikard invazyonu vardı. Radyolojik olarak tümör dokusunun toraks içi yayılım bulguları tablo 3' te özetlendi.

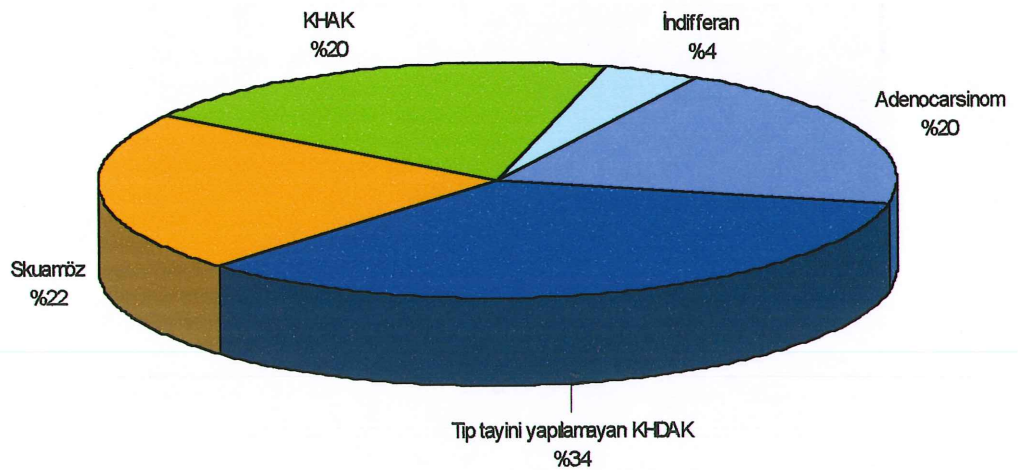
Tablo 3:Tümör Dokusunun Toraks İçi Yayılım Yerleri

Yayılım Yeri	Olgu Sayısı	(%)
Büyük damar invazyonu	21	42
Plevra	10	20
Parankimal metastaz	4	8
Göğüs duvarı	2	4
Perikard	1	2

Bronkoskopide 17 hastada direkt, 31 hastada indirekt tümör bulguları gözlendi. 2 hastada ise bronş sistemi olağandı, transtorasik ince iğne aspirasyonu ile tanı konuldu.

Patoloji sonucuna göre 10 hastaya (% 20) küçük hücreli akciğer kanseri, 38 hastaya (% 76) ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı kondu. Bunlardan 11' i skuamöz hücreli karsinom, 10' u adenokarsinom idi. Kalan 17 hastada tip tayini yapılamadı. 2 hasta (% 4) ise indiferan karsinom olarak değerlendirildi.

Olguların Histolojik Dağılımı



Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar TNM sınıflamasına göre, küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalar ise ikili sisteme göre evrelendirildi. Sonuçlar tablo 4 ve 5' de gösterildi.

Tablo 4: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olguların Evrelere Göre Dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	(%)
Evre IIA	1	2
Evre IIB	2	4
Evre IIIA	1	2
Evre IIIB	22	44
Evre IV	14	28

Tablo 5: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Olguların Dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	(%)
Sınırlı	6	60
Yaygın	4	40

50 hastadan 14' ünde (% 28) uzak organ metastazı saptandı. Bu hastaların altısında birden fazla uzak organ metastazı tespit edildi. 6 hastada beyin, 4 hastada karaciğer, 2 hastada surrenal, 8 hastada kemik metastazı vardı. Hastalar metastaz yerlerine göre tablo 6' da sınıflandırıldı.

Tablo 6: Metastaz Yerlerine Göre Hasta Sayısı ve Yüzdesi

Metastaz Yeri	Hasta Sayısı	(%)
Kemik	8	16
Beyin	6	12
Karaciğer	4	8
Surrenal	2	4

Evre IIA ve IIB olan 3 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Evre 3A olarak değerlendirilen 1 hasta ise solunum fonksiyon testlerinin bozukluğu nedeniyle opere edilemedi, radikal RT aldı. 1 hastaya palyatif amaçlı RT, 1 hastaya da beyin metastazına yönelik RT uygulandı. 3 hastaya hem RT hem de KT uygulandı. 40 hasta sadece KT programına alındı. Aktif akciğer tüberkülozu geçiren 1 hastada ise tüberküloz tedavisine öncelik verildi. Hastalara uygulanan tedaviler tablo 5' te özetlendi.

Tablo 7: Tedavi Rejimine Göre Hastaların Dağılımı

Tedavi Rejimi	Hasta Sayısı	(%)
KT	40	80
RT(Radikal ve palyatif)	3	6
KT+ Palyatif RT	3	6
Cerrahi	3	6

Hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri tablo 8' de gösterildi.

Tablo 8: Uygulanan KT Rejimleri

KT Rejimi	Hasta Sayısı	(%)
Etoposid/Sisplatin	31	62
Etoposid/Karboplatin	1	2
Dosetaksel/Sisplatin	1	2
Dosetaksel/Karboplatin	3	6
Gemsitabin/Sisplatin	1	2
Gemsitabin/Karboplatin	4	8
MIC*	2	4

*M:Mitomisin I:İfosfamid C:Sisplatin

Renkli alt ekstremitte doppler USG uygulanan 50 hastanın tümünde bilateral alt ekstremitte derin venöz sistemi ana femoral venlerden trifurkasyona kadar patent olarak izlendi. Tromboze görünüm saptanmadı. Kompresyona yanıt olağandı.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri seyrinde venöz tromboembolizm gelişme oranı % 20' dir. Akciğer kanserli hastalardaki trombozis nedenleri yaygın damar içi pıhtılaşma, 'Trousseau' sendromu, nonbakteriyel trombotik endokardit ve büyük damarlarda obstrüksiyon gibi geniş bir spektrum gösterir. Cerrahi girişim ve kemoterapi kanser hastalarındaki trombotik komplikasyonları arttırır (1).

Kanserin ve tedavisinin VTE komplikasyonunun gerçek insidansını belirlemede; geniş, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler baz alınmaktadır. Bu çalışmalara göre insidanslar çok çeşitlilik göstermektedir. Örneğin sınırlı evrede meme kanseri olup tamoksifenle tedavi edilen bir grup hastada insidans % 1 iken heparin profilaksisi almayıp ortopedik cerrahiye maruz kalan herhangi kanserli bir grup hastada bu risk % 60' lara kadar çıkmaktadır (30).

Sack ve arkadaşlarının yapmış olduğu olgu sunumu derlemelerine göre tromboz ile en ilişkili kanserler pankreas, akciğer ve mide kanserleridir (31).

Lieberman ise yaptığı retrospektif çalışmada; trombozla ilişkili kanserlerin erkeklerde akciğer ve pankreas; kadınlarda jinekolojik, kolorektal ve pankreas olduğunu rapor etmiştir (32).

Akciğer kanseri tanısı alan 1050 yaşlı hastada Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 hastada (% 1.9) tromboembolik hastalık gösterilmiştir. Bu hastalardan sekizinde (% 0.7) derin ven trombozu, dördünde (% 0.3) pulmoner tromboemboli, 4 hastada (% 0.3) hem VTE hem pulmoner tromboemboli ve 4 hastada da (% 0.3) nonbakteriyel trombotik endokardit gelişmiştir. Bu hastalardan altısında akciğer kanseri tanısı konmadan 2-6 hafta önce DVT veya PTE gelişmiştir. Nonbakteriyel trombotik endokardit saptanan 3 hastada ise akciğer kanseri tanısı konmadan 2-7 ay önce beyin ve periferik arter embolisi gelişmiştir. Tromboz gelişen akciğer kanserli 12 hastada tümör histolojik tipi adenokarsinomdur. Bu çalışma ile tromboz gelişiminin; akciğer kanserli hastalarda nadir olmadığı, gizli akciğer kanserinin ilk belirtisi olabileceği ve daha çok adenokarsinomda geliştiği belirtilmiştir (33).

Bizim çalışmamızda yer alan 50 akciğer kanserli hastanın bir kısmında venöz tromboza eğilim yaratacak sekonder nedenler mevcuttu; 14 hasta 65 yaş ve üzerinde idi. 44 hasta sigara içiyordu. Eşlik eden hastalık 8 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 10 hastada hipertansiyon, 3 hastada aterosklerotik kalp hastalığı, bir hastada diyabet olmak üzere toplam 16 hastada tespit edildi. Bir hastada kolon tümörü nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda trombosit düzeyleri 15 hastada (%30) 400.000' in üzerindeydi. Koagülasyon testleri 8 hastada (%16) bozulmuştu. Bir hastada polisitemi vardı. Hipoksi 17 hastada (%34) mevcuttu. Akciğer kanserinin yanı sıra tüm bu predispozan faktörlere rağmen hiçbir hastada alt ekstremitelerde renkli doppler ultrasonografide derin ven trombozuna ilişkin bulgu saptanmadı.

Kanser varlığının yanında; kanserli hastalarda cerrahi operasyon, kemoterapi, hemopoetik koloni etkileyici faktör kullanımı gibi diğer uygulamaların da venöz tromboemboli gelişmesinde etken olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (34,35,36). Tamoksifen tedavisi alan evre I ve II meme kanserli hastalarda tromboembolizm riski % 1 civarındadır. Kemoterapi alan evre II meme kanserli hastalarda tromboz oranı % 5-13' e yükselmiştir. Kemoterapiye tamoksifen eklenmesi tek başına kemoterapiyle kıyaslandığında tromboz riski artmaktadır (34). Von Templehoff ve arkadaşları kemoterapi alan ileri evre over kanserli hastalarda tromboz oranını % 10.6 olarak rapor etmişlerdir (35).

Barbai ve arkadaşları ise hematopoetik koloni etkileyici faktörlerin kullanıldığı kanserli hastalarda tromboz riskinin arttığını öne sürmüşlerdir (36).

Santral venöz kateteri olan kanserli hastalar aksiller ve subklavian ven trombozu açısından yüksek risk altındadır. Bununla birlikte kateterler rutin heparin yıkamaları yapılmadığı takdirde kendileri de trombotik tıkanmaya neden olurlar (37).

Cerrahi girişim uygulanan kanserli hastaların postoperatif tromboz riski kanserli olmayan cerrahi girişim uygulanan hastalara göre 2 kat artmıştır. Cerrahi hastaların tahmini VTE oranları, genel cerrahide % 29, jinekolojik cerrahide % 20, ürolojik cerrahide % 4, ortopedik cerrahide % 50-60 ve nöroşirurjide % 28' dir (38).

Çalışmamızda bilateral alt ekstremitelerde renkli doppler ultrasonografisi tüm hastalara kanser tanısı konduktan sonra ve herhangi

bir tedavi yöntemi uygulanmadan önce yapılmıştır. Böylelikle kemoterapinin indüklediği veya hematopoetik koloni etkileyici faktörlerin kullanılmasına bağlı gelişen tromboz riski ekarte edilmiştir. Yine cerrahi müdahaleye giden kanserli hastalardaki artan venöz tromboz insidansı bu çalışmada yer alan hastalar için geçerli değildir.

Tüm bunlar kanser tanısının yanısıra kemoterapi, hematopoetik koloni etkileyici faktör uygulaması ve cerrahi müdahalenin venöz trombozu arttırdığı kabul edilirse hastaların hiçbirinde venöz tromboz bulgularının saptanmama nedeni olabilir.

Bazı araştırmacıların ileri sürdüğü gibi son 6 ay içinde bir VTE atağı geçiren hastanın kanser tanısı almasının rölatif riski 10 kat artmıştır. Bununla birlikte VTE atağı geçiren hastalarda agresif kanser taramasının maliyet yarar ilişkisi henüz yeteri kadar tanımlanamamıştır. Ancak idiopatik VTE' li hastalarda erkekler için prostat, kolon ve mesane kanseri, kadınlar için endometrium, meme ve kolon kanseri üzerine hedeflenmiş taramalarla hayat beklentisinde muhtemel kazançlar tarif edilmiştir. Bu olayı araştırmak üzere başlatılan bir prospektif randomize kontrollü çalışma olan SOMIT (screening for occult malignant disease in patients with symptomatic idiopathic venous thromboembolism) halen devam etmektedir (39).

Baron ve arkadaşları İsviçre yatan hasta kayıtlarını inceleyerek, hastaneye tromboemboli tanısı ile yatırılan 61.998 hastada sonradan kanser gelişme insidansını araştırmışlardır. Tromboembolik olay sırasında ve ilk takip yılı boyunca hemen hemen bütün kanserlerin tanısında % 4 oranında artış bulmuşlardır. Takibin ikinci yılından itibaren 25 yılı boyunca , bütün kanserlerin insidansındaki artış genel olarak % 30' dur ve iki veya daha fazla hastaneye yatan hastalar arasında % 40' tır. Kanser insidansı erkek ve kadınlarda, genç ve yaşlılarda, ameliyat geçiren ve geçirmeyenler arasında hemen hemen aynı bulunmuştur. VTE olan hastalarda kanser riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (40).

Bu çalışmaya benzer olarak Sorensen ve arkadaşları da derin ven trombozu olan ve pulmoner emboli geçiren hastalarda kanser gelişimini incelemiştir. Sonuçta trombozisle; özellikle pankreas, over, karaciğer ve beyin kanserleri arasında kuvvetli bir ilişki saptamışlardır. Bununla birlikte trombotik olayı takiben ilk 6 ayda kanser riski belirgin yükselirken bundan sonra gözlenen hızlı düşüş; tromboembolik olayın nedenden çok bir sonuç olduğu kanısına varmalarını sağlamıştır. Ayrıca derin ven trombozu ya da pulmoner embolisi olan hastalarda, gizli bir

kanser odağını ortaya çıkarmak için agresif bir araştırmanın gereksiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (41).

Monreal ve arkadaşlarının yaptığı idiopatik VTE li 674 hastanın 5 yıllık takibini içeren retrospektif çalışma ile VTE' nin prostatik ve pankreatik malignansilerin çoğunda ilk işaret olduğu, bunun tersine meme, akciğer, uterus ve beyin kanserlerindeki çoğu hastada hastalığın terminal olayı olarak geliştiği saptanmıştır (3).

Başka bir çalışmada hastanede yatarak (1505 hasta) ve ayaktan kemoterapi gören (2590 hasta) toplam 4095 kanserli hastanın 21' inde tromboembolik olay gelişmiştir. Bunlardan beşi meme, dördü testis, üçü akciğer kanseri, üçü over kanseri , ikisi non-Hodgkin lenfoma ve birer tanesi mesane, kolon, anal bölge ve beyin kanseri tanısı almış hastalardır. Hastalardan ikisinde arteriyel tromboemboli gözlenmiş olup bir olgu venöz gangren nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuçta; erken teşhis ve tedavi gerektiren kanserli hastalarda, venöz tromboembolizmin morbidite ve mortalitenin genel ve önemli bir sebebi olduğu kanısına varılmıştır (42).

Bizim çalışmamızda da alt ekstremité renkli doppler USG uygulanan 50 hastanın hiçbirisinde derin venöz trombozu saptanmamış olması; terminal dönemdeki akciğer kanserli hastaların transportunda yaşanan sorunlar nedeniyle doppler USG uygulanamamış olmasına bağlanabilir.

Schulman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada VTE tanısından sonraki dönemde hastalara 6 hafta ve 6 aylık dönemlerde varfarin ile profilaksi uygulanmış ve kanser insidansındaki artış gözlenmiştir. İlk VTE episodundan en az iki yıl sonra kanser teşhis edilmiştir ve 6 haftalık antikoagülasyon verilen hastalarda, 6 ay verilenlerden daha fazla kanser vakası olduğu görülmüştür. Biyokimyasal bir açıklama getiremeseler de varfarinin antineoplastik bir etkisi olduğu kanısına varmışlardır (43).

Prandoni ve arkadaşları herhangi bir nedenden dolayı ve cerrahi müdahaleleri takiben uzayan hareketsizlik sırasında, kanser hastalarının diğerlerine göre daha yüksek VT riski taşıdığını ileri sürmüşlerdir. Bir trombozis epizodu yaşadktan sonra, kanser hastaları, kanser aktif olduğu sürece tekrarlama riskinde kalırlar. Bu nedenle, uzun süreli antikoagülasyon ile korunmalıdırlar. Yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayıcı trombotik olayların riski ileri dönemde kanser olan hastalarda daha yüksektir. Subkutan heparin tedavisi warfarinin etkisiz

olduğu hastalar için uygundur. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle tedavinin anfraksiyone heparin terapisinden daha az oranda ölüme neden olduğu ve bu nedenle antineoplastik bir aktivitesinin olabileceği ileri sürölmüşdür (15).

Bu çalışmadan henüz tedavi uygulanmamış olan akciğer kanserli hastalarda derin ven trombozunun klinik bulguları olmadan rutin olarak tarama amaçlı alt ekstremite renkli doppler ultrasonografinin uygulanmasının gerekli olmadığı sonucuna varıldı. Ancak bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

Tromboembolik hastalık erken tanı ve tedavi gerektiren bütün kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkiler. Kanser hastalarında ikinci sıklıkta ölüm nedeni trombozudur. Kanserli hastalar özellikle cerrahi ve kemoterapi sırasında venöz tromboembolizm gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Bu durum venöz kateter uygulamaları ve belki de hemotopoetik koloni etkileyici faktörlerin kullanımı ile de ağırlaşmaktadır.

Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı konan hastalarda venöz tromboembolizm insidansının renkli doppler ultrasonografi ile saptanması amaçlandı. Akciğer kanseri tanısı alan 50 hasta semptomlar, eşlik eden hastalık, venöz tromboemboliye predispozisyon yaratan durumlar açısından sorgulandı. Radyolojik, sitopatolojik ve bronkoskopik özellikleri tespit edildi. Evreleri, tedavi rejimleri ve metastaz yerleri saptandı.

Toplam 16 hastada eşlik eden hastalık tespit edildi. Bir hasta kolon tümörü nedeniyle opere olmuştu. Dördü kadın ve ikisi erkek olmak üzere toplam 6 hastanın dışında diğer tüm hastalar sigara içiyordu. Koagülasyon testleri 8 hastada bozulmuştu. 15 hastada trombositoz saptanırken sadece bir hastada polisitemi tespit edildi. Arteriyel kan gazlarında ise 17 hastada hipoksi, 8 hastada hiperkapni mevcuttu. Patoloji sonucuna göre 10 hasta küçük hücreli, 38 hasta küçük hücreli dışı (skuamöz hücreli 11 hasta, adenokanser 10 hasta, tip tayini yapılamayan 17 hasta) akciğer kanseri ve 2 hasta ise indiferan karsinom olarak değerlendirildi. Bir hasta evre IIA , 2 hasta evre IIB, bir hasta IIIA, 22 hasta evreIIB ve 14 hasta evre IV olarak değerlendirildikten sonra uygulanan tedavi rejimleri kaydedildi.

Çalışmada yer alan tüm hastalara alt ekstremitte renkli doppler ultrasonografi uygulandı; hepsinde bilateral alt ekstremitte derin venöz sistemi patent olarak izlendi, tromboze görünüm saptanmadı.

Bu çalışmadan henüz tedavi uygulanmamış olan akciğer kanserli hastalarda derin ven trombozunun klinik bulguları olmadan rutin olarak tarama amaçlı alt ekstremitte renkli doppler ultrasonografi uygulanmasının gerekli olmadığı sonucuna varıldı. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Shlebak AA, Smith DB. Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/or hormonal therapy . Cancer Chemother Pharmacol 1997; 39: 462-6.
2. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two- way clinical assosiacion. Thrombosis and Haemostasis 1997; 78(1): 117-20.
3. Monreal M, Liamazares JF, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. Thromb Haemost 1997; 78: 1316-8.
- 4.Arseven O. Pulmoner tromboembolide klinik ve laboratuar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (ed). Pulmoner Tromboemboli' de. ASD Toraks yayınları Eskişehir 2001:95-6
- 5.Kural T. Derin ven trombüsü tanısı. Metintaş M (ed).Pulmoner Tromboemboli'de. ASD Toraks yayınları Eskişehir 2001:87-91
- 6.Kılıçaslan Z, Ece T. Akciğer Hastalıkları. Arseven O (ed). Nobel TIP Kitabevleri İzmir 2002:303-15
7. İtil O.Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etiolojisi. Haydaroğlu A (ed). Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavi'de. Ege Üniversitesi Basımevi İzmir 2000: 15-34
- 8.Gönüllü U. Akciğer kanserleri. Numanoğlu N (ed). Solunum Sistemi ve Hastalıkları'nda. Antıp AŞ Ankara 1997: 593-630
- 9.Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G. Akciğer Kanseri. Ekim N (ed). Toraks kitapları 1999:17-21
- 10.Pass H, Mitchell JB, Johnson DH. Lung cancer : Principles and practice. Philadelphia; 1996: 361-496
- 11.Litzky LA. The pathology of non-small cell lung carcinoma. In: Fishman AP (eds). Pulmonary diseases and disorders. Philadelphia: Mcgraw-Hill ;1998: 1739-57

12. Tangün Y. Tromboza eğilim. Aleksanyan V, Acunas GV, Adalet K, Buğra Z (ed). Semptomdan teşhise. II. cilt. 10. baskı. Filiz kitabevi . İstanbul; 2000: 1790-1807
13. Mitchell RN, Cotran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis and shock. In: Cotran RS, ed. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 13-130.
15. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. Haematologica 1999; 84: 437-45.
16. Nand S, Messmore H. Hemostasis in malignancy. American Journal of Hematology 1990; 35: 45-55
17. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP (eds). Pulmonary disease and disorders. Philadelphia: McGraw-Hill; 1998: 1297-1328
18. Vogel P, Laing FRC, Jeffrey RB, et al: Deep venous thrombosis of the leg: US findings. Radiology 1987; 163: 747-51
19. Alper D, Özyardımcı N. Pulmoner tromboemboli. ASD toraks Yayınları 2001: 339-43
20. Andreoli ET, Carpenter CJ, Plum F. Cecil essentials of medicine. Philadelphia: Saunders; 1990: 401
21. Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 1994: 1504-58
22. Pederson ML, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. European Respiratory Journal 1996; 9: 1826-30
23. Bick RL, Pegram M. Syndromes of hypercoagulability and thrombosis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1994; 20: 109-25
24. Mehta P. Potential role of platelets in pathogenesis of tumor metastasis. Blood 1984; 63: 55-63
25. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. Cancer 1992; 62: 2975-77

26. Foley WD, Middleton WD, Lawson TL. Color Doppler ultrasound imaging of lower extremity venous disease. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 371-76
27. Murphy T, Cronan JJ. The evaluation of deep vein thrombosis : A prospective ultrasound evaluation. *Radiology* 1990; 177: 543-8
28. Zwiebel WJ: Anatomy and duplex characteristics of the normal deep veins. *Semin Ultrasound, CT, MR* 1988; 9: 269-76
29. Cronan JJ, Froehlich JA, Dorfmann GS: Image directed Doppler ultrasound: A screening technique for patients at high risk to develop deep vein thrombosis. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 133-8
30. Rickles FR, Levine MN. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1998;28:43-9
31. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1- 37
32. Lieberman JS, Borrero J, Urdoneta E. Thrombophlebitis and cancer . *J Am Med Ass* 1961; 177: 542-45
33. Lu W, Li L, Gao Y, et al. Thrombosis diseases and lung cancer. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2000 Jul; 23 (7): 400-2
34. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy . *Thromb Haemost* 1997; 78: 133-6
35. Von Templehoff GF, Dietrich M, Niemann F. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456-61
36. Barbai T, Finazzi O, Grassi A, Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors- a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 368-71
37. Monreal M, Alastrae A, Rell M. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low-molecular weight heparin (fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-3

38. Claggen GP, Anderson PA, Helt J. Prevention of venous thromboembolism . Chest 1995; 108: 312-34

39. Screening for occult malignant disease in patients with symptomatic idiopathic venous thromboembolism (SOMIT). Thromb Haemost 1992; 58: 783

40. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E. Venous thromboembolism and cancer. Lancet 1998; 351: 1077-80

41. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. The New England Journal of Medicine 1998; 338: 1169-73

42. Johnson BE, Chute JP. Extrapulmonary syndromes associated with lung tumors. In: Fishman AP (eds). Pulmonary diseases and disorders. Philadelphia: Mcgraw- Hill;1998: 1846-7

43. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine 2000; 342: 1953-57