

Ayak Venleri Yoluyla Uygulanan Trombolitik Tedavinin Alt Ekstremitte Akut ve Subakut Derin Ven Trombozunda Etkinliği

Efficacy of Thrombolytic Therapy Applied Through Foot Veins in Lower Extremity Acute and Subacute Deep Vein Thrombosis

Ümit ARSLAN^a,
Eyüp Serhat ÇALIK^a

^aKalp Damar Cerrahisi AD,
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzurum, TÜRKİYE

Received: 08.10.2018
Received in revised form: 05.12.2018
Accepted: 05.12.2018
Available online: 28.01.2019

Correspondence:
Ümit ARSLAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp Damar Cerrahisi AD, Erzurum,
TÜRKİYE/TURKEY
kvcumit@gmail.com

ÖZET Amaç: Akut dönemde mortal olabilen ve uzun vadede yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonları nedeni ile derin ven trombozu (DVT) önemli bir sağlık sorunudur. DVT'nin tedavisinde kullanılan doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'nın pedal venler yolu ile uygulanmasının hem akut hem subakut DVT tedavisindeki etkinliğinin sunulmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Akut ve subakut DVT tanısı alan 83 hastanın pedal venlerine 18 G yeşil branül yerleştirildi. 10 mg t-PA branülden bolus şeklinde uygulandıktan sonra 1 mg/saat dozunda 48-72 saat infüzyon olarak verildi. Kırk sekizinci saat sonunda, 3. 6. ve 12. aylarda doppler ultrasonografi (USG) çekilerek tedavi edilen derin venin akım durumu, reflü süreleri değerlendirildi. Klinik iyileşme için "venous clinical severity score (VCSS)" ve posttrombotik sendrom (PTS) açısından Villalta skorlamaları yapıldı. **Bulgular:** Akut DVT grubunda 44 (26 erkek), subakut DVT grubunda ise 39 (24 erkek) hasta çalışmaya dâhil edildi. Akut grupta 56,4±11,3 mg t-PA 52,3±9,3 saatte, subakut grupta 71,7±14,3 mg t-PA (0,001) 60,3 ±12,1 saatte (0,012) uygulandı. Kırk sekizinci saatte total açılma oranı akut grupta %82 (36 hasta), subakut grupta %43 (19 hasta) idi. On ikinci ayda VCSS ve Villalta skorları akut grupta 3,6±1,8 ve 2,4±1,9 ve subakut grupta 5,8±2,6, 4,3±2,2 olarak hesaplandı (0,008/0,001). Subakut grupta 7 (%18), akut grupta 2 (%4,5) hastada femoropopliteal segmentte asemptomatik DVT nüksü saptandı. Toplamda 14 (%16,8) hastada ise PTS bulguları mevcuttu. **Sonuç:** Anjiyografi ünitesi ve USG gerektirmemesi, kolay uygulanması ve noninvaziv olması nedeni ile bölgesel trombolitik tedavi yönteminin, seçilmiş hastalarda, DVT'nin invaziv olan trombolitik tedavilerine iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Derin ven trombozu; t-PA; trombolitik tedavi; posttrombotik sendrom

ABSTRACT Objective: Deep vein thrombosis (DVT) is an important health problem because of its complications that may be mortal in the acute period and affect the quality of life in the long term. We aimed to present the effectiveness of tissue plasminogen activator (t-PA) via pedal veins in the treatment of both acute and subacute DVT. **Material and Methods:** Eighteen G green tubules were placed in the pedal veins of 83 patients with acute and subacute DVT. First, 10 mg t-PA bolus was applied as bolus and then was given intravenous infusion at 1 mg/h for 48-72 hours. At the end of 48th hour, the thrombus was evaluated with Doppler ultrasonography (USG). Treated deep vein current status and reflux time was evaluated by USG at months 3, 6, and 12. Venous clinical severity score (VCSS) was performed for evaluating of clinical improvement and Villalta scoring was performed at the same time in terms of post thrombotic syndrome (PTS). **Results:** Forty four patients (26 men) in the acute DVT group and 39 (24 men) patients in the subacute DVT group were included in the study. In the acute group 56.4±11.3 mg t-PA and in the subacute group 71.7±14.3 mg t-PA (0.001) were administered in 52.3±9.3 and 60.3±12.1 hours (0.012) respectively. The total recanalization rate was 82% (36 patients) in the acute group and 43% (19 patients) in the subacute group at the end of 48th hour. At the 12-month follow-up, VCSS and Villalta scores were calculated as 3.6 ± 1.8 and 2.4±1.9 in the acute group, and as 5.8±2.6 and 4.3±2.2 in the subacute group (0.008/0.001). DVT recurrence which was asymptomatic was observed 7 (18%) patients in subacute group and 2 (4.5%) patients in the acute group. In total 14 (16,8%) patients had PTS findings. **Conclusion:** Because of easy application and being noninvasive and no need for angiography unit and USG, regional thrombolytic therapy is a good alternative treatment for selected patients in whom invasive thrombolytic therapy of DVT is not performed.

Keywords: Deep vein thrombosis; t-PA; thrombolytic therapy; postthrombotic syndrome

Alt ekstremite derin ven trombozu (DVT), yaşam süresini ve kalitesini etkileyen komplikasyonlara yol açarak önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.¹ Akut dönemde saptanması ve trombüs yükünün erken dönemde azaltılması DVT'nin kötü sonuçlanan klinik etkilerini en aza indirebilmektedir.² Pulmoner emboli ve DVT'nin nüks riskini azaltmasından dolayı antikoagülasyon tedavi standart olmasına rağmen, sadece antikoagülan kullanan hastaların %20-50'sinde iki yıl içinde posttrombotik sendrom (PTS) gelişmektedir.^{3,4} Son yıllarda, trombüsün erken dönemde uzaklaştırılması amacıyla endovasküler yöntemler önemli bir hız kazanmıştır. Kateter aracılı (catheter directed) ve direkt akım trombolitik tedavi [flow directed thrombolytic therapy (FDTT)] uygulamaları, mekanik trombektomi araçları kullanmadan, direkt trombüs içine farmakolojik trombolitik ajan uygulanmasının alt grupları olarak tanımlanmaktadır.⁵ FDTT, trombolitik ajanın turnike kullanarak veya kullanmadan, pedal ven üzerinden açılan intravenöz (IV) kateter yardımıyla etkilenen ekstremiteye uygulanmasını hedeflemektedir. FDTT yönteminde kullanılan IV kateter yerine branül kullanılarak trombolitik ajanın pedal ven veya safen venlerden uygulanması da bölgesel trombolitik tedavi (BTT) yöntemi olarak bilinmektedir.⁶

Çalışmamızda, BTT yönteminin akut ve subakut DVT tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırılması ile elde edilen bir yıllık sonuçların sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul tarafından onaylanmış olup (Erzurum BEAH KAİK 2018/08-50), tedavi öncesinde hastalardan "bilgilendirilmiş olur formu" ile onay alınmıştır. Veriler, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği hasta datalarından elde edilmiş, hastalar tek tek polikliniğe çağırılarak değerlendirilmiştir.

Alt ekstremitede ilk atak akut (0-14 gün) ve subakut (15-28 gün), tek taraflı infrapopliteal ve fe-

moropopliteal DVT ile başvuran 83 hastaya BTT uygulanmıştır. Tüm hastaların detaylı tıbbi öyküleri alınmış, ayrıntılı fizik muayene yapılmış ve laboratuvar tetkikleri çalışılmıştır. Hastaların beden kitle indeksi ve etkilenen ekstremitenin çapı tibial tüberkülün yaklaşık 5 cm altından ölçülmüştür. Venöz tromboz segmenti ve trombüs yapısının belirlenmesi, kronik zeminde oluşmuş akut tromboz nüksünün saptanması ve periferik arter hastalığı varlığı açısından supin pozisyonda venöz ve arteriyel renkli Doppler ultrasonografi (USG) çekilmiştir. DVT şikâyetlerinin başlama zamanı, kaçınıcı DVT atağı olduğu ve DVT ile ilgili kullanılan medikasyonlar, sigara içimi gibi alışkanlıklar, geçirilmiş operasyon ve uzun yolculuk öyküsü olup olmadığı, kadın hastalarda oral kontraseptif ajan kullanım öyküsü not edilmiştir. On sekiz yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan, kronik DVT nedeni ile izlem altında bulunan, intrakraniyal kanama, majör travma, majör cerrahi öyküsü (kraniyal, kardiyak vb.), gebelik, karaciğer hastalığı, kanama bozuklukları, arter anevrizması, dirençli hipertansiyon gibi trombolitik tedavi uygulanması kontrendike olan, alerjik duyarlılığa sahip, aktif kanser tedavisi gören ve kateter aracılı farmakomekanik trombektomi gibi invaziv tedavi metodu uygulanan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

YÖNTEM

Etkilenen ekstremitenin pedal venleri ışıklı ven dektörü (Veinlite® Fiberoptic Transilluminator, Sugar-Land, USA) ile muayene edilmiştir. En geniş çaplı olan pedal vene; pedal venleri uygun değilse vena safena magna veya parvaya 18 G IV intraket (Yeşil branül, Bıçakçılar®, Turkey) yerleştirilmiştir (Resim 1). 30 mL %0,9 NaCl ile sulandırılan 10 mg t-PA (tissue plasminogen activator; Actilyse® Boehringer Ingelheim, Almanya) 30 dk'da intraket içinden bolus şeklinde uygulandıktan sonra, 1 mg/saat dozunda 48-72 saat IV infüzyon olarak verilmiştir. Kırk sekizinci saat sonunda her hastaya kontrol renkli Doppler USG çekilmiştir. Total rekanalizasyon sağlanmış hastalarda ilaç infüzyonuna 24 saat daha devam edilmiş, 24 saatin sonunda belirgin açılma olmadıysa artık infüzyon sonlandırılmıştır.



RESİM 1: Vena safena magnaya yerleştirilen branül.

POSTPROSEDÜR

Hastalar, fibrinolitik tedavi süresince ve hastanede kalış süresi boyunca işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar yönünden gözlenmiştir. Verilen t-PA miktarları, kanama, enfeksiyon, pulmoner emboli ve ölüm dâhil komplikasyonlar kaydedilmiştir. Hemogloblin seviyesinde $\geq 2,0$ g/L üzerinde bir düşüş, hemodinamik bozulma, intrakraniyal kanama veya masif gastrointestinal kanama gelişmesi majör kanama olarak; diğer giriş yeri kanaması, diş eti ve burun kanaması, makroskobik ve mikroskobik hematüri minör kanama olarak kabul edilmiştir.

İşlem sonrasında hastalara 30-40 mmHg basınçlı varis çorabı giydirilmiştir. Taburculukta hastalara venotonik ilaçlar ve antitrombotik medikasyon olarak 6 ay boyunca uluslararası normalize edilmiş oran [international normalized ratio (İNR)] değerleri 2,0-3,0 arasında olacak şekilde varfarin, 6. aydan sonra asetilsalisilik asit (81-100 ve 150 mg) verilmiştir.

İşlem öncesi tibial tüberkülün yaklaşık 5 cm altından ölçülen ekstremite çapları işlem sonrası 1. hafta ve 1. ayda ölçülen değerlerle kıyaslanmıştır. Rekanalizasyon durumu ve yeni trombus varlığı,

venlerdeki açıklık ve reflü değerlendirilmesi için 3, 6 ve 12. aylarda yatarken ve ayakta Doppler USG çekilmiştir. Rekanalizasyon durumu tam ve parsiyel olarak değerlendirilmiştir. Derin venede akımın hiç sağlanmadığı durum DVT nüksü olarak tanımlanmıştır. Ayakta pozisyonda yapılan USG'de, derin venöz sistemde Valsalva manevrası ile reflü süreleri değerlendirilmiştir. Reflü derecesi; 0-0,9 saniye, 1-2 saniye ve 2 saniyeden uzun süren reflü olarak üç grupta tanımlanmıştır.

Postflebitik sendromun klinik etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla 3. aydan sonra venöz klinik şiddet [venous clinical severity score (VCSS)] ve Villalta skor ölçümü kullanılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS v21 programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılıma uygun olan değişkenler ortalama±standart sapma, uygun olmayan değişkenler ortanca (en küçük değer-en büyük değer) olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık (yüzde) ile verildi. Tekrarsız ölçümlerin gruplar arası karşılaştırmalarında sürekli sayısal veriler için Student t-testi, kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uygun olan değişkenler için tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (repeated measures two-way ANOVA) ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan VCSS değişkeninin değerlendirilmesi için Friedman's iki yönlü varyans analizi kullanıldı ve değişim miktarlarının elde edilip Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması yapıldı. Tekrarlı olarak ölçülen kategorik verilerin değerlendirilmesinde genelleştirilmiş tahmin denklemlerinden ve ki-kare analizinden faydalandı. p değerlerinin 0,05 ve altında olduğu durumlar istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Akut DVT grubundaki 44 (erkek/kadın; 26/18) hastanın yaş ortalaması $41,7 \pm 15,2$ yıl, subakut DVT grubundaki 39 (erkek/kadın; 24/15) hastanın ise yaş ortalaması

TABLO 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Akut DVT (Grup A; n=44)	Subakut DVT (Grup B; n=39)	p*
Yaş (yıl)	41,70 ± 15,23	40,51 ± 15,01	0,721
Erkek/kadın	26/18	24/15	0,998
Sigara	26 (%59,1)	22 (%56,4)	0,981
Hipertansiyon	11 (%25)	9 (%23,1)	0,956
KOAH	5 (%11,3)	4 (%10,3)	0,989
BKİ	26,72 ± 3,56	26,82 ± 3,29	0,902
İmmobilite	9 (%20,5)	10 (%25,6)	0,082
DVT semptom süresi (gün)	5,18 ± 2,98	19,28 ± 3,28	<0,001
Ven segmenti			
İnfrapopliteal	16 (%36,4)	9 (%23,1)	0,281
Femoropopliteal	28 (%63,6)	30 (%76,9)	
Tutulan ekstremitte			
Sağ	16 (%36,4)	13 (%33,3)	0,953
Sol	28 (%63,6)	26 (%66,7)	
Tutulan ekstremitte çapı;cm	52,7 ± 5,53	46,69 ± 4,51	<0,001

DVT: Derin ven trombozu; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; BKİ: Beden kitle indeksi; *p değeri <0,05 anlamlı.

40,5±15,01 yıl olarak saptandı. Predispozan faktörler olarak 48 hastada sigara kullanımı, 19 hastada immobilizasyon, 15 kadın hastada oral kontraseptif kullanımı, 13 hastada ileri yaş (70 yaş üzeri), 9 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 8 hastada obezite ve 5 hastada tromboza eğilimi artıracak genetik mutasyon belirlendi. Demografik ve klinik özellikler iki grupta da benzer; ancak semptomların başlama zamanı ile hastaneye başvuru zamanı arasındaki süre akut DVT grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa (5,18±2,98'e karşı 19,28±3,28; p<0,001); etkilenen ekstremitte çapları ise subakut DVT grubunda anlamlı oranda küçük bulundu (52,7±5,53'e karşı 46,69±4,51; p<0,001). Elli sekiz hastada femoropopliteal bölgede (akut/subakut; 28/30), 25 hastada ise infrapopliteal bölgede (akut/subakut; 16/9) DVT mevcuttu ve segmentler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,281).

Hastaların hastaneye başvurduklarında ölçülen D-dimer (mg/L) değerleri; akut DVT grubunda 6,28±1,91, subakut DVT grubunda 4,29±1,27 olarak ölçüldü (p<0,01). Tedaviden bir hafta sonra ölçülen d-dimer değerlerinin her iki grupta anlamlı olarak: Akut grupta 6,28±1,91'den 0,91±0,59'a (p<0,001); subakut grupta ise 4,29±1,27'den 0,84

±0,42'ye (p<0,001) düştüğü saptandı. D-dimer düzeylerindeki düşüş oranının akut grupta daha anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,001).

Etkilenen ekstremitteye trombolitik ajan infüzyonu için girişim yeri olarak; akut grupta 30 hastada pedal ven (PV); 8 hastada vena safena parva (VSP) ve 6 hastada vena safena magna (VSM) kullanıldı. Subakut grupta ise 29 hastada PV, 5 hastada VSP ve 5 hastada VSM kullanıldı. Girişim yeri açısından iki grupta fark saptanmadı (p=0,778). İlk aşamada 10 mg bolus yapılan t-PA'nın uygulama zamanı ve verilen doz oranına bakıldığında, subakut DVT'de daha fazla dozda ilacın uygulandığı (0,001) ve infüzyonun daha uzun süreli olduğu görüldü (p=0,012). Hastanede kalış süreleri her iki grupta da kısa idi ve aralarında anlamlı fark yoktu. Taburcu edilirken bütün hastalara varfarin tedavisi başlandı ve INR'leri terapötik düzeylerde tutulacak şekilde kontrolleri yapıldı. Uygulanan işlemle ilgili veriler **Tablo 2**'de görülmektedir.

TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların hastaneye başvurdukları zaman ölçülen ekstremitte çapları tedaviden sonraki 1. hafta ve 1. ayda ölçülen değerlerle kıyaslandı (**Tablo 2**). Akut grupta ekstremitte çapları tedavi öncesi ortalama

TABLO 2: Uygulanan işlemle ilgili bulgular.

	Akut DVT (Grup A; n=44)	Subakut DVT (Grup B; n=39)	p*
Girişim yeri, ven			
Pedal	30 (%68,2)	29 (%74,4)	0,778
VSP	8 (%18,2)	5 (%12,8)	
VSM	6 (%13,6)	5 (%12,8)	
İlaç uygulama süresi (saat)	52,3±9,3	60,3±12,1	0,012
Uygulanan t-PA miktarı (mg)	56,4±11,3	71,7±14,3	0,001
48. saatte açıklık oranı (n, %)	36 (%82)	19 (%43)	0,05
Hastanede kalış süresi (gün)	4±0,8	5±1,1	0,862
Etkilenen ekstremitte çapı (cm)			
1. hafta	44,23±4,45	41,82±3,16	<0,001
1. ay	37,86±3,08	38,56±2,15	<0,001
Varfarin terapötik düzeyi, dağılımı	2,28±0,4 (1,5-3,3)	2,34±0,5 (1,6-3,5)	0,918

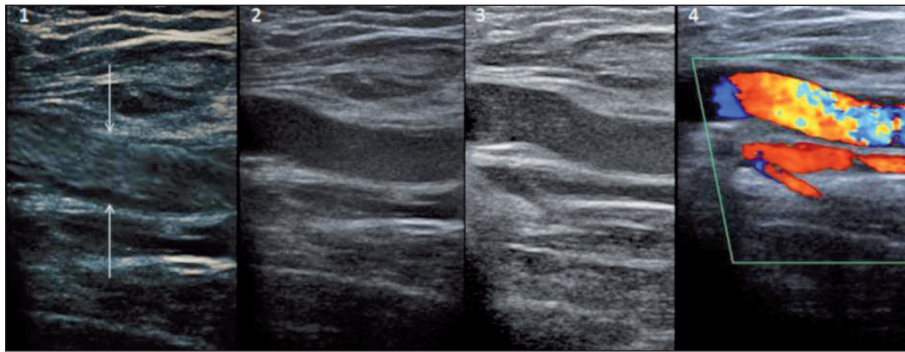
DVT: Derin ven trombozu; t-PA: Doku plazminojen aktivatörü; VSP: Vena safena parva; VSM: Vena safena magna; *p<0,05: anlamlı.

52,70±5,53 cm'den, 1.haftada 44,23±4,45 cm'ye ve 1.ayda 37,86±3,08 cm'ye geriledi. Subakut grupta tedavi öncesi ortalama 46,69±4,51 cm'den, 1. haftada 41,82±3,16 cm'ye ve 1.ayda 38,56±2,15 cm'ye geriledi. Her iki grupta da çap değerlerinin zamanla azaldığı gözlenirken (p<0,001), çap değerlerindeki azalmanın akut grupta subakut gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0,001).

İzlem süresi ortalama 13 (dağılımı 9-15) ay idi. Kırk sekizinci saatte yapılan USG muayenelerinde; tedavi edilen derin venin rekanalizasyon durumu ve rezidüel trombus varlığı değerlendirildi. Akut grupta 36 (%82), subakut grupta ise 19 (%43) hastada total açıklığın sağlandığı saptandı (p=0,05). Etkilenen venlerde tam veya parsiyel rekanalizasyon

durumunun değerlendirilmesi, derin ven akım durumu (nüks DVT ve kollateral varlığı) ve reflü süresinin değerlendirilmesi amacıyla 3, 6 ve 12. aylarda ayakta pozisyonda Doppler USG muayeneleri yapıldı (Resim 2). On ikinci ayın sonunda subakut grupta 7 (%18), akut grupta 2 (%4,5) olmak üzere 83 hastanın 9 (%10,8)'unda femoropopliteal segmentte DVT nüksü belirlendi.

Birinci yılda akut DVT grubunda 4 (%9,1), subakut DVT grubunda ise 10 (%25,6) hastada iki saniyeden uzun reflü saptandı. Bu hastalardan, subakut gruptaki birinde aktif venöz ülser mevcuttu. Klinik iyileşmenin değerlendirilmesinde; akut grupta ortalama VCSS değerleri işlem öncesi 7,1±3,9'dan, 12. ayda 3,6±1,8'e (0,001) ve subakut

**RESİM 2:** Vena safena magnaya yerleştirilen branül.

1) Akut-subakut DVT, oklar trombusu göstermektedir. 2) Aynı hastanın 3. aydaki venöz açıklık görüntüsü. 3) 6. aydaki venöz açıklık. 4) 12. ayda venöz açıklık ve reflü değerlendirilmesi.

TABLO 3: Klinik başarının değerlendirilmesi.

	Akut DVT (Grup A; n=44)	Subakut DVT (Grup B; n=39)	p*
VCSS			
İşlem öncesi	7,1±3,9	6,8±3,6	0,008
3. ay	4,6±2,8	6,6±3,5	
6. ay	4,1±2,2	6,2±3,1	
12. ay	3,6±1,8	5,8±2,6	
Villalta Skoru			
İşlem öncesi	6,8±3,7	6,5±3,2	0,001
3. ay	3,8±2,4	6,2±3,3	
6. ay	3,1±2,1	5,4±2,8	
12. ay	2,4±1,9	4,3±2,2	

DVT: Derin ven trombozu, VCSS: Venöz klinik ağırlık skoru; *p<0,05: anlamlı.

grupta 6,8±3,6'dan 5,8±2,6'ya (0,05) geriledi. On ikinci ayda Villalta skorları; akut grupta ortalama 6,8±3,7'den 2,4±1,9'a (0,001), subakut grupta 6,5±3,2'den 4,3±2,2'ye (0,008) geriledi. On ikinci ayın sonunda her iki grupta istatistiksel olarak önemli oranda klinik iyileşme mevcuttu, fakat akut DVT grubundaki klinik iyileşme istatistiksel olarak önemli oranda belirgindi (Tablo 3).

KOMPLİKASYONLAR

Fibrinolitik tedavi süresince hastalar komplikasyonlar yönüyle yakın takip edilerek monitörize edildi. Periprocedüral ve takip dönemlerinde gözlenen komplikasyonlar Tablo 4'te görülmektedir. Tedavi sırasında subakut grupta 1 hastada girişim yeri enfeksiyonu gelişti. Girişim yeri değiştirilerek fibrinolitik tedavi tamamlandı ve enfeksiyon 3 gün pansuman yapılarak düzeltildi. Subakut grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta transfüzyon gerektirmeyen giriş yeri kanamaları mevcuttu (akut/subakut, 18/22; 0,046). Giriş yeri kanamalarının infüzyon tedavisini kesintiye uğrattığı belirlendi. Kanamalar kompresyon ile durdurularak infüzyona devam edildi, ancak tekrar tekrar kanama oluşmuş ise infüzyon sonlandırıldı. Yine hastaların beşinde kısa süreli tamponla kontrol altına alınan epistaksis ve dördünde oral gargara ile kısa sürede düzelen jinjival kanama görüldü. Hiçbir hastada majör kanama, alerjik reaksiyon, periprocedüral pulmoner emboli ve hastane içi mortalite gözlenmedi. İlaç infüzyonu sonrasında akut grupta

4 ve subakut grupta 6 hastada minör hematom (p=0,588); akut grupta 8 ve subakut grupta 11 hastada ekimoz (p=0,410) saptandı.

İzlem sürecinde akut grupta 1, subakut grupta 3 (0,012) pulmoner emboli hastası gözlemlendi. Akut gruptaki pulmoner emboli masif idi ve hasta takibin 14. ayında kaybedildi. Subakut gruptaki üç pulmoner emboli hastası ise segmenter dallarda idi ve hafif klinik bulguları mevcuttu. İzlem sürecinde subakut gruptaki iki hasta ise başka nedenlerle kaybedildi. Bir hasta kalp yetersiziği, bir hasta ise pnömoni + sepsis nedeni ile hayatını kaybetti (Tablo 4).

TARTIŞMA

DVT'nin tedavisinde antikoagülan kullanımı altın standart olmasına rağmen, antikoagülan kullanımının tek başına derin venlerde tam açıklık sağlamadığı bilinmektedir.⁷ Bu nedenle trombolitik ajanın direkt trombus içine uygulandığı yöntemler son yıllarda popüler hâle gelmiş ve yaygın uygulanır olmuştur. Genellikle anjiyografi ünitelerinde skopi eşliğinde ve USG kılavuzluğunda IV kateter uygulaması gerektiren kateter aracılı tromboliz, farmakomekanik kateter aracılı tromboliz veya venöz anjiyoplasti/stentleme yöntemleri kullanılmaktadır. IV kateter ihtiyacı olmayan, dolayısıyla anjiyografi ünitesi olmadan klinikte uygulanabilen BTT yönteminde, trombolitik ajan, büyük ve küçük safen venler veya pedal ven üzerinden açılan bra-

TABLO 4: Periprocedürel ve takipte gözlenen komplikasyonlar.

	Akut DVT (Grup A; n=44)	Subakut DVT (Grup B; n=39)	p*
Periprocedürel mortalite	0	0	
Hastane mortalitesi	0	0	
Erken ve orta dönemde mortalite	1 (%2,3)	2 (%5,1)	0,068
Periprocedürel pulmoner emboli	0	0	
Takipte pulmoner emboli	1 (%2,3)	3 (%7,7)	0,012
Giriş yeri enfeksiyonu	0	1 (%2,6)	0,928
Transfüzyon gerektirmeyen minör giriş yeri kanaması	18 (%40,9)	22 (%56,4)	0,046
Majör kanama	0	0	
Jinjival kanama	3 (%6,8)	1 (%2,6)	0,028
Epistaksis	2 (%4,5)	3 (%7,7)	0,845
Hematom	4 (%9,1)	6 (%15,4)	0,588
Ekimoz	8 (%18,2)	11 (%28,2)	0,410
Nüks DVT	2 (%4,5)	7 (%17,9)	0,001

DVT: Derin ven trombozu; *p<0,05: anlamlı.

nül yardımıyla etkilenen ekstremiteye direkt uygulanabilmektedir. Uygulama veninin kısmen daha küçük olması ve girişim için bir damar yolu branülünün bile yetmesi bu yöntemde girişim yeri komplikasyonlarını azaltmaktadır. Bu çalışmada; akut ve subakut DVT hastalarında, derin venedeki trombus yükünün erken dönemde azaltılması amacıyla, seçilmiş hastalarda, özellikle akut trombuslarda BTT'nin oldukça etkili olabileceği ve güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir.

Cerrahi eksplorasyon gerektirmeyen ve bir branül ile ven tarama ışığı kullanılarak kolayca girişim yapılabilen pedal venlerin geniş bir pleksus oluşturması, VSM, VSP ve derin venlerle olan bağlantıları sayesinde verilen trombolitik ajanın etkilenen ekstremitede geniş bir şekilde dağılımını kolaylaştırması BTT yönteminin temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda, ilaç uygulaması çoğunlukla pedal venler aracılığıyla yapılsa da uygulama yerine göre rekanalizasyon oranlarında istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,379). Ülkemizde en çok kullanılan, fibrin spesifik özelliği ve ikinci kuşak plazminojen aktivatörü olan t-PA, hem eski hem yeni trombus üzerine etkilidir.⁸ Sistemik etkiden ziyade lokal olarak pıhtı alanında daha çok etki göstermesi nedeni ile çalışmamızda t-PA kullanılmıştır.⁹ Çalışmaya dâhil ettiğimiz 83 hastanın 55

(%66)'inde 48. saatte tam rekanalizasyon sağlanmıştıdır. Bu hastaların 19'u, subakut DVT tanısı almış olmaktadır. Akut DVT hastalarında rekanalizasyon oranlarının daha yüksek olması, t-PA'nın yeni trombus üzerine daha etkili olduğunu göstermektedir. Erken dönemde sağlanan rekanalizasyon, hastaları akut dönemde klinik olarak rahatlatmaktadır. İşlemden sonraki birinci hafta ve birinci ayda ölçülen ekstremitte çaplarının işlemden önceki değerlere göre anlamlı küçülmesi, kramp, bacakta gerginlik ve şişlik hissi gibi şikâyetlerin azalması hastalardaki hızlı klinik iyileşmeyi göstermektedir.

BTT yönteminin uygulama süresi diğer invaziv yöntemlere göre daha uzundur.¹⁰ Trombus miktarı ve şeklinin bu süreye etkisi aşikârdır, ancak uygulanan ilacın yarı ömrünün kısa olması (4-6 dakika) nedeni ile, etkilenen ekstremitede yeterli şekilde dağılması ve etki edebilmesi için infüzyon süresinin uzun olması mantıklı görünmektedir.¹¹ Çalışmamızda, tedavi süresi akut grupta daha kısa olsa da ortalama değerler 48 saatten fazla sürmüştür. İlk aşamada bolus olarak uygulanan 10 mg t-PA dozunun lizisi kolaylaştırarak daha etkili olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, literatür ile uyumlu olan tedavi süremizin, özellikle femoropopliteal DVT hastalarında daha uzun olduğu saptanmıştır.

BTT, kateter aracılı trombolitik ve farmakomekanik trombolitik tedavi yöntemlerine göre komplikasyon oranının daha az olması ve noninvaziv bir yöntem olması nedeni ile seçilmiş hastalarda tercih edilebilir bir yöntemdir. Unkel ve ark.nın 1.184 hastalık serisinde, bölgesel uygulanan trombolitik tedavi riskinin sistemik tedaviden daha az olduğu belirtilmiştir.¹² Hangi yöntem tercih edilirse edilsin, fibrinolitik kullanımının kanama riski taşıdığı akıld tutulmalıdır. Lin ve ark.nın çalışmasında 72 saat, CAVENT çalışmasında ise 96 saate kadar uygulanan t-PA'nın kandaki fibrinojen seviyeleri ve aktive edilmiş tromboplastin zamanı ile yakın takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.^{13,14} Çalışmamızda, t-PA infüzyonu en fazla 72 saat uygulanmış, ilaç infüzyonunu sınırlandıracak kadar fibrinojen seviyelerinde herhangi bir azalma, majör kanama ve alerjik reaksiyon gelişmemiştir. Ek olarak, uygulama sırasında gelişen minör kanamalar ve giriş yerinde oluşan ekimoz ve hematoma ciddi komplikasyon olarak düşünülmemiştir.

Genellikle baldır venlerinde başlayıp proksimale ilerleme özelliğine sahip DVT'nin mortalite açısından tehdit oluşturduğu bilinmektedir.¹⁵ Akut dönemde pulmoner emboli gibi mortal komplikasyonlara sahip olması, kronik dönemde hayatı olumsuz etkileyen PTS'ye yol açması, yüksek oranda tekrar etme ve proksimal venlere ilerleme özelliği nedeni ile DVT tedavisinin erken dönemde yapılması önemli bir stratejidir.^{16,17} Hastalarımızda periprocedural dönemde pulmoner emboli gibi mortal seyreden herhangi bir komplikasyona ve trombozun proksimale ilerlemesine dair bir kanıt rastlanmamıştır. Erken dönemde klinik rahatlama sağlanmasına rağmen uzun dönemde 9 hastamızda DVT nüksü saptanmıştır. Bu hastalar medikal tedavilerini ihmal eden ve sigara içmeye devam eden hastalardır.

VCSS ve Villalta skorlarının, takipte akut grupta daha düşük saptanması trombüsün erken dönemde azaltılması veya giderilmesinin ne derece önemli olduğunu göstermektedir. VCSS, özellikle klinik düzelmenin gösterilmesi ve hasta memnuniyetinin belirlenmesi açısından önemli bir göstergedir. Villalta skoru ise PTS gelişiminin takibinde önemli bir

testtir. PTS gelişiminin tüm hastalarda tam olarak gösterilmesi için 2 yıllık izlemin tamamlanması gerekse de DVT gelişen hastalarda 1 ay ile 2 yıl içinde PTS geliştiği bilinmektedir.¹⁸ Bir yıllık takibimizde 14 (%16,8) hastamızda PTS klinik bulgularının yanında, 2 saniye üzerinde reflü saptanmıştır. Bu hastaların birinde aktif venöz ülser gelişmiştir.

Son olarak, her ne kadar Vedantham ve ark. 2016 yılında yayımladıkları "Venöz Tromboemboli Tedavisinde Trombolitik Kullanımı" kılavuzunda asemptomatik veya izole infrapopliteal DVT hastalarında trombolitik tedavi önermeler de distal DVT'lerin yaklaşık %20 oranında proksimale ilerlediği ve yine bunlarda %20-80 oranlarında PTS geliştiği gösterilmiştir.¹⁹⁻²¹ Aynı zamanda ATTRACT çalışması, yalnız proksimal DVT hastalarını içermekte idi. Çalışmamız ise distal DVT'yi, özellikle 25 hastada infrapopliteal segmentte DVT'si olan hastaları içeriyordu. Özellikle bacak veni DVT hastalarında klinik iyileşmenin hızlı olması, erken dönemde DVT nüksünün ve PTS'nin görülmemesi nedeni ile akut/subakut infrapopliteal DVT tanılı hastalarda BTT yönteminin yararlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda, femoropopliteal segment DVT'li hastalarda da BTT yönteminin özellikle akut dönemde faydalı olduğuna kanaat getirilmiştir. Hasta sayımızın az olması ve uzun dönem sonuçlarımızın henüz değerlendirilmemiş olması çalışmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

DVT tedavisi için yıllardır birçok yöntem uygulanmış, kateter aracılı trombolitik tedavi yöntemleri ise son yıllarda popüler hâle gelmiştir. Kateter aracılı trombolitik tedavi yöntemleri invaziv yöntemler olup, girişim için anjiyografi ünitesi veya en azından skopi cihazı gerektirmektedir. Çalışmamızda uyguladığımız BTT yöntemi ise kava filtresi ve kateter implantasyonu gerektirmeyen noninvaziv bir yöntemdir. Sadece bir branül yardımıyla ilaç infüzyonuna olanak tanıyan BTT yöntemi, klinik ortamında kolayca uygulanabilmektedir. Fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonu olmayan seçilmiş DVT hastalarında, özellikle invaziv işlemi kabul etmeyen veya kateter aracılı tromboliz veya farmakomekanik tromboliz için endikasyonu ol-

mayan distal DVT hastalarında güvenle uygulanabilmektedir. Erken klinik düzelme sağlaması, nüks DVT ve PTS gelişimini önemli oranlarda engellemesi nedeni ile etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarımızın, hasta sayısı daha geniş araştırmalar ve uzun dönem sonuçlarla destekleneceği kanaatindeyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ümit Arslan; **Tasarım:** Ümit Arslan, Eyüp Serhat Çalık; **Denetleme/Danışmanlık:** Ümit Arslan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ümit Arslan, Eyüp Serhat Çalık; **Analiz ve/veya Yorum:** Ümit Arslan; **Kaynak Taraması:** Eyüp Serhat Çelik; **Malakalenin Yazımı:** Ümit Arslan; **Eleştirel İnceleme:** Eyüp Serhat Çolak; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Eyüp Serhat Çolak, Ümit Arslan; **Malzemeler:** Ümit Arslan.

KAYNAKLAR

- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersach R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208-18. [Crossref] [PubMed]
- Baran Ç, Çakıcı M, Özçınar E, Hasde Aİ, Gümüş F, Soykan C, et al. [Comparison of different venous accesses through catheter-directed thrombolysis procedures in patients with acute deep vein thrombosis]. *Damar Cerrahi Dergisi*. 2017;26(3):80-4.
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang H, Qi X, Chen Y, Sun J. A retrospective study comparing two approaches to catheter-directed thrombolysis for acute deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2018;50:30-7. [Crossref] [PubMed]
- Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, Nayak L, Razavi MK, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(9):1317-25. [Crossref] [PubMed]
- Schwieder G, Grimm W, Siemens HJ, Flor B, Hilden A, Gmelin E, et al. Intermittent regional therapy with rt-PA is not superior to systemic thrombolysis in deep vein thrombosis (DVT)-- a German multicenter trial. *Thromb Haemost*. 1995;74(5):1240-3. [Crossref] [PubMed]
- Lu Y, Chen L, Chen J, Tang T. Catheter-directed thrombolysis versus standard anticoagulation for acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(7):1134-43. [Crossref] [PubMed]
- Bayır A, Ak A. [Thrombolytic therapy in urgent cases]. *Genel Tıp Derg*. 2003;13(2):81-8.
- Forster A, Wells P. Tissue plasminogen activator for the treatment of deep venous thrombosis of the lower extremity: a systematic review. *Chest*. 2001;119(2):572-9. [Crossref] [PubMed]
- Fiengo L, Bucci F, Khalil E, Salvati B. Original approach for thrombolytic therapy in patients with Ilio-femoral deep vein thrombosis: 2 years follow-up. *Thromb J*. 2015;13:40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hasanoğlu HC. [Thrombolytic therapy: to whom, when and, how?]. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2015;3(1):34-44. [Crossref]
- Unkel B, Kahrau K, Bahl M. [Experiences with loco-regional fibrinolytic therapy of deep venous thrombosis with defined drainage management]. *Zentralbl Chir*. 1999;124(1):18-23.
- Lin M, Hsieh JCF, Hanif M, McDaniel A, Chew DK. Evaluation of thrombolysis using tissue plasminogen activator in lower extremity deep venous thrombosis with concomitant femoral-popliteal venous segment involvement. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(5):613-20. [Crossref] [PubMed]
- Enden T, Haig Y, Klöw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31-8. [Crossref]
- Zostautiene I, Zviniene K, Kiudelis M. Modern methods of deep vein thrombosis diagnosis: literature review. *Teorija ir Praktikai*. 2016;T.22(Nr. 1):51-5. [Crossref]
- Sharifi M. Modern management of deep venous thrombosis. *Clinical Review Vascular Disease Management*. 2014;11(1):E2-E11.
- Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDVT). *Blood*. 2014; 123(12):1802-9. [Crossref] [PubMed]
- Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707. [Crossref] [PubMed]
- Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):68-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lohr JM, James KV, Deshmukh RM, Hasselfeld KA. Calf vein thrombi are not a benign finding. *Am J Surg*. 1995;170(2):86-90. [Crossref]
- McLafferty RB, Moneta GL, Passman MA, Brant BM, Taylor LM Jr, Porter JM. Late clinical and hemodynamic sequelae of isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1998;27(1): 50-6. [Crossref]