



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Dergisi

Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır.

Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

Cilt 10 • Ek 11 • Eylül 2009
Volume 10 • Supplement 11 • September 2009

PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

Editörler *Editors*

Sema Umut, Sevgi Bartu Saryal

Editör Yardımcıları *Associate Editors*

Zeynep Pınar Önen, Mehmet Polatlı, Gaye Ulubay, Atilla Uysal, T. Bahadır Üskül

İstatistik Danışmanı *Biostatistical Consultant*

Ahmet Uğur Demir

Uluslararası Yayın Kurulu *International Editorial Board*

Piergiuseppe Agostoni, *ITALY*
M. Selim Arcasoy, *USA*
Philippe Astoul, *FRANCE*
Y. İzzettin Barış, *TURKEY*
Ülkü Bayındır, *TURKEY*
Dominique MA Bullens, *BELGIUM*
Richard Casaburi, *USA*
Tuğrul Çavdar, *TURKEY*
Turgay Çelikel, *TURKEY*
Lütfi Çöplü, *TURKEY*
James E Hansen, *USA*

İlhan İnci, *SWITZERLAND*
Oya İtil, *TURKEY*
A. Fuat Kalyoncu, *TURKEY*
Ali Kocabaş, *TURKEY*
Emel Kurt, *TURKEY*
Muzaffer Metintaş, *TURKEY*
Zeynep Mısırlıgil, *TURKEY*
Dilşad Mungan, *TURKEY*
Gökhan M. Mutlu, *USA*
Gül Öngen, *TURKEY*
Kannan Ramar, *USA*

Joseph Roca, *SPAIN*
Israel Rubinstein, *USA*
Abdullah Sayiner, *TURKEY*
Z. Toros Selçuk, *TURKEY*
Nadja Triller, *SLOVENIA*
Haluk Türктаş, *TURKEY*
E. Sabri Uçan, *TURKEY*
Karlman Wasserman, *USA*
Adnan Yılmaz, *TURKEY*
Arzu Yorgancıoğlu, *TURKEY*

Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü *Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish Thoracic Society*

Muzaffer Metintaş

Adres: Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran-Ankara

Tel.: +90 312 490 40 50

Faks: +90 312 490 41 42

E-posta: toraks@toraks.org.tr

Web sitesi: www.toraks.org.tr



Aves Yayincılık

Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 589 00 53

Fax: +90 212 589 00 94

E-posta: info@avesyayincilik.com

Baskı: Özgün Ofset Tic. Ltd. Şti.

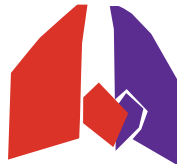
Baskı Tarihi: Ağustos 2009

TÜRK TORAKS DERNEĞİ
PULMONER TROMBOEMBOLİZM
TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

2009

Hazırlayanlar

Orhan Arseven (Başkan)
Can Sevinç (Sekreter)
Füsun Alataş
Numan Ekim
Levent Erkan
Serhat Fındık
Özalp Karabay
Muzaffer Metintaş
Benan Müsellim
İ. Kıvılcım Oğuzülgen
N. Gülfer Okumuş
Gül Öngen
Altay Şahin



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Yazarlar

Orhan Arseven	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Can Sevinç	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Fusun Alataş	Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Numan Ekim	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Levent Erkan	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Serhat Fındık	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Özalp Karabay	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi AD
Muzaffer Metintaş	Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Benan Müsellim	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
İ. Kıvılcım Oğuzülgen	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
N. Gülfer Okumuş	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Gül Öngen	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Altay Şahin	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD

Kısaltmalar

PTE: Pulmoner tromboembolizm

DVT: Derin ven trombozu

VTE: Venöz tromboembolizm

TTD: Türk Toraks Derneği

TTD MYK: Türk Toraks Derneği Merkez Yürütme Kurulu

V/Q: Ventilasyon Perfüzyon

PAB: Pulmoner arter basıncı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

USG: Ultrasonografi

cTnT: Kardiyak troponin T

RV: Sağ ventrikül

LV: Sol ventrikül

LDH: Laktik dehidrogenaz

BNP: Brain natriüretik peptid

NT-proBNP: N-terminal pro- brain natriüretik peptid

UFH: Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin)

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

H-FABP: Heart-type fatty acid binding protein

INR: International normalized ratio (Uluslararası normalleştirilmiş oran)

I.V.: İntravenöz

S.C.: Subkutan

IU: International unit (uluslararası ünite)

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

mg: Miligram

kg: Kilogram

ml: Mililitre

L: Litre

ACCP: American Collage of Chest Physicians

TDP: Taze donmuş plazma

PCC: Protrombin kompleks konsantresi

SK: Streptokinaz

UK: Ürokinaz

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

VKİ: Vena kava inferior

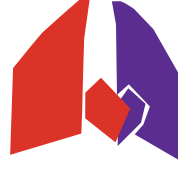
KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

NYHA: New York Heart Association

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim)

MI: Miyokard infarktüsü

İPK: İntermittan pnömatik kompresyon



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Derneği Rehber ve Uzlaşı Raporları



The next generation biopharma leader

firmalarının koşulsuz eğitim desteğiyle yayınlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

Giriş ve amaç , epidemiyoloji, patogenez	7
Risk faktörleri	8
Pulmoner tromboembolizmde klinik	13
Pulmoner tromboembolizmde tanı	15
Pulmoner tromboembolizmde algoritmik tanı ve tedavi yaklaşımı	19
Pulmoner tromboembolizm tedavisi	24
• Antikoagülan tedavi	26
• Tedaviye bağlı komplikasyonlar	29
• Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder proflaksi	30
• Trombolitik tedavi	33
• Vena kava inferior filtreleri	36
• Embolektomi	37
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve tedavisi	38
Venöz tromboembolizm proflaksisi	40
Özel durumlarda venöz tromboembolizm tanı ve tedavisi	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir.

PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir. Son yıllarda hastalığın tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler sağlanmıştır. Ancak tanıda kullanılan yöntemler bütün merkezlerde bulunmamaktadır, bu sebeple tanı ve tedavi uygulamasında standart yaklaşım sağlanamamıştır. Değişik uzmanlık alanlarını ilgilendiren bu hastalıkta tanı, tedavi ve profilaksi konusunda fikir birliğine gereksinim vardır. Türk Toraks Derneği, bu uzlaşma raporu ile güncel bilgiler ışığında PTE tanı, tedavi, izlem ve korunmasında önerilerde bulunmayı ve bu yolla;

Klinik uygulamada hekimler arası farklılıkların giderilmesini,

Yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan tanı ve tedavi girişimlerinin doğru biçimde uygulanmasını amaçlamaktadır.

-Ayrıca bu raporun uygulanması ile, hastalığın mortalitesi, morbiditesi ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması hedeflenmiştir.

Raporun hazırlanmasında Türk Toraks Derneği Merkez Yürütme Kurulu (TTD MYK) ve Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından belirlenen 13 uzman görev almıştır; Orhan Arseven (Başkan), Can Sevinç (Sekreter), Füsun Alataş, Numan Ekim, Levent Erkan, Serhat Fındık, Özalp Karabay, Muzaffer Metintaş, Benan Müsellim, İpek Kıvılcım Oğuzülgen, N. Gülfer Okumuş, Gül Öngen ve Altay Şahin.

Bu rapor "TTD Rehber, Rapor ve Görüş Belgesi Oluşturma Yönergesi"ne uygun olarak hazırlanmıştır. Rapor, oluşumundan sonra TTD MYK tarafından belirlenen 4 hakem tarafından incelenmiştir. Değişiklik önerilerinin değerlendirilmesinden sonra rapor TTD MYK tarafından onaylanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (1-3). VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (2,3).

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e

düşer (4-8). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (8-10).

VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (11-15). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (16). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (9,14,17). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (18-20).

PATOGENEZ

Pulmoner emboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (21-23). Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (22-24). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilir (25,26). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşırlar (25).

Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir (25,27,28). Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur.

Hastaların yaklaşık %10'unda pulmoner ve bronşial arter dalları arasındaki anastomozlara rağmen küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs gelişir. Önceden kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda infarktüs oranı daha yüksektir (29).

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanacağı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nin üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (27). Önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda damar yatağının az bir bölümünün obstrüksiyonu bile PAB'da ciddi yükselmelere yol açabilir (30).

Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır (31-33).

Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gerçekleşmez, pulmoner hipertansiyon gelişir. Tekrarlayan mikro-tromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edin-sel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (34). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (3,35). Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (36).

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde ger-çekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır(1,13). Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 2'de gösterilmiştir (37).

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (25). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak embo-li riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklar-daki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servisin-

de yatan hastaların %40'ında, dahili servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin %10'unun sebebi PTE'dir (17).

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuş-tur. PTE riski ise %10 kadardır (38). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, Konjestif kalp yeter-sizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (25,39,40). Ejeksiyon fraksiyonu düşükçe emboli riski artmaktadır (41). KOAH hastalarında akut ataklarda %3.3-8.9 oranın-da PTE saptanmıştır (42-45).

Diabetes mellitus hastalarında da pulmoner emboli riski yüksektir (3,46). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (47). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (48-50). Over, pankreas, mide, mesane, ute-rus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kan-serlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat fazladır (51). İmmünesupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (47).

Tablo 1. VTE risk faktörleri (36)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibriyojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

Tablo 2. Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri (37)

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1,0
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser tanısı konulabilir (10,25). Ancak ileri kanser araştırmasının sürviye katkısı gösterilmediğinden kanser tanısı yönünden tarama önerilmez (9,25).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır (52,53). Travmalı hastalarda PTE riski %0.13-1.5 olarak hesaplanmıştır (54-56). Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır (57). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (10). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (25,58). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır (59,60). Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (60). Herediter trombofili VTE olgularının yaklaşık %25-50 'sinde bulunur (10). Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda pulmoner emboli saptanır (61). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (9,10). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur (62). Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir.

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li

grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo-3). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (63-81).

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir (82,83). Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (83).

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir. İleri yaşlarda VTE insidansı artar ancak, ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (9,10). Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (3,84,85). Sıkışık pozisyonda dört saat-

Tablo 3. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları (63 - 81)

	Sağlıklı toplum (%)	DVT'li hastalar (%)	PTE'li hastalar (%)	VTE'li hastalar (%)
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot + homozigot)	2-12	24.6-28.8	7.9-21	5.4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3.0	0-1.6	*	2.6-4.8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8.8	22.9-28.8	*	17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4.8	6.5	0-7.7	5.7-11
Protein C eksikliği	0-2	5.4	2.5	5.8-13.5
Protein S eksikliği	0-3.0	5.4	3.8	3.1-13.5
Antitrombin III eksikliği	0-0.5	0	2.5	1.0-5.4
Antifosfolipid antikoları	6.1	*	*	*
Artmış faktör VIII	3.0-9.4	*	53.3	53.1-55
Artmış faktör IX	4.7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8.9	5.4	8.8	11.5-17.6
Kalıtsal trombofili	15.1	37.4	7.9-8.6	41.6

* Veri yok

ten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte (57,86), halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (87,88).

KAYNAKLAR

- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 585-93.
- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-70.
- Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 1: 729-32.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
- Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 131:517-23.
- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117; 19-25.
- Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
- Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
- Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1208-14.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. 2003; 290: 1071-4.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
- Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-8.
- Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-95.
- Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128; 1593-600.
- Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26; 1108-14.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
- Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: Suppl: 1635-1715.
- Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-4.
- James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440-56.
- Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombosis extension. *Int Angiol* 2003; 22: 376-82.
- Piovella F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515-22.
- Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
- Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.

38. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
39. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80.
40. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
41. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.
42. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
43. Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006; 73: 428-33.
44. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-5.
45. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
46. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128: 3568-71.
47. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-9.
48. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-9.
49. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164: 190-4.
50. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17-21.
51. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
52. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997; 50: 238-42.
53. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 325-30.
54. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report—Part 1: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000; 49: 132-9.
55. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004; 240: 490-6.
56. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007; 63: 620-4.
57. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: (10 Suppl) S294-S300.
58. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
59. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
60. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (suppl A): 18-27.
61. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
62. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729-36.
63. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-34.
64. Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2000; 41: 436-40.
65. Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005; 11: 83-8.
66. Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 157-63.
67. Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 304-8.
68. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1528-9.
69. Akar N, Misirlioğlu M, Akar E, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998; 58: 249.
70. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001; 67: 107-11.
71. Ayyildiz O, Kalkanli S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004; 19: 164-6.
72. Gurgey A, Unal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 22: 309-14.
73. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, et al. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 709-11.
74. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998; 92: 79-82.
75. Akar N, Akar E, Yilmaz E. Coexistence of Factor V 1691 G-A and Factor V 4070 A-G mutation in Turkish Thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000; 65: 88.

76. Oguzulgen IK, Demirtas S, Erkekol FO, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor-V Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 73-7.
77. Erkekol FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: An important risk for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006; 11: 70-4.
78. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006; 57: 193-6.
79. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevsehir, Turkey, May 24-26, 2001, pp106.
80. Ozbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996; 64: 291-2.
81. Okumus G, Kiyani E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73.
82. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
83. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
84. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
85. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.
86. Canegieter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006; 3: e307.
87. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
88. Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic Review & Meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004; 4: 1-8.

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KLİNİK Klinik kuşku

Pulmoner tromboembolizmde (PTE) tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE'den kuşkulmalıdır. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (1).

Semptom ve belirtiler

a. Derin ven trombozunda:

Pulmoner embolide ana nedenin, özellikle alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanan trombüslerin olmasına karşılık, DVT'ye bağlı ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler, olguların %50'sinden azında bulunurlar. Bu bulgular bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilirler.

b. Pulmoner tromboembolizmde:

Pulmoner emboli olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir. Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı olguların yarısından fazlasında bulunur. Hemoptizi olguların %10'undan daha azında görülür.

Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo-1'de görülmektedir. Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (2).

Klinik tablolar

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yak-

Tablo 1. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular
• Dispne	• Takipne (>20/dk)
• Batıcı göğüs ağrısı	• Taşikardi (>100/dk)
• Hemoptizi	• Raller
• Çarpıntı	• DVT bulguları
• Retrosternal göğüs ağrısı	• Ateş (>38 °C) ³
• Senkop / presenkop	• Gallop ritmi

laşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha siktir. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanığında ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon (Sistolik kan basıncı < 90 mmHg) saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

Pulmoner emboli klinik tabloları; masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır. Masif pulmoner embolide hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif pulmoner embolide, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Non-masif pulmoner embolide ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur.

Klinik skorlama

PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu amaçla iki skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Wells skorlaması olup, "Canadian" skorlaması olarak da bilinir (Tablo 2). İkinci skorlama ise modifiye Geneva skorlamasıdır (Tablo 3).

Tablo 2. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması* (4)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0

* Total skor: <2.0 puan : Düşük klinik olasılık
2.0- 6.0 puan : Orta klinik olasılık
>6.0 puan : Yüksek klinik olasılık

* veya
≤4 puan: PE klinik olasılığı zayıf
>4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 3. Modifiye Geneva skorlaması* (4)

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

* 0-3 puan : Düşük olasılık
 4-10 puan: Orta olasılık
 ≥11 puan : Yüksek olasılık

Acil polikliniğe PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek

olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (5). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PTE durumunda bu skorlamaların güvenilirliği bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
2. Kakturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005; 69: 981-6.
3. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000; 117: 39-42.
4. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
5. Perrier A, Bounaemeaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 475.

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE TANI

İlk değerlendirmede kullanılan testler

Pulmoner tromboembolizm tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulandırılması gerekir. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olamazlar.

Akciğer grafisi

Kardiopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. PTE'de saptanabilecek akciğer grafi bulguları Tablo 1'de sunulmaktadır. Bu bulgular PTE'ye özgü değildir (1-3). Akciğer grafisi normal olan ancak hipoksemi saptanan bir hasta- da hava yolu obstrüksiyonu bulguları yoksa PTE kuşkusu ön plana çıkarılmalıdır.

Elektrokardiyogram (EKG)

PTE olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 2'de yer almaktadır (4). Bu bulgular PTE için özgün değildir; daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar (5). Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir.

Arteriyel kan gazları

Akut PTE'li hastalarda arteriyel hipoksemi ve respiratuar alkaloz sık gözlenen değişikliklerdir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (1,5). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu

nu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (6).

D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (7,8). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (9,10). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (10).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (9).

Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (10-13). Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (13).

D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (9,10,14-16). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (10). D-dimer testinin klinik kullanımından "tanı stratejileri" bölümünde ayrıca söz edilmiştir.

Akciğer sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok detektörlü (≥ 4) BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (17). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsisi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır.

Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur (17,18).

Tablo 1. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral sıvı
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı – saydamlık artışı (Westermarck işareti)

Tablo 2. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Atriyal ekstrasistol
Atriyal fibrilasyon (yeni gelişen)
Sağ dal bloğu
Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği (S ₁ Q ₃ T ₃)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V ₁ 'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
• V ₁ 'den V ₃ ya da V ₄ 'e kadar T dalgasında negatifleşme, V ₅ 'de S dalgası, sağ dal bloğu
• V ₄₋₆ 'da ST çökmesi, V ₁ , aVR ve DIII'de ST yükselmesi

Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (17).

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96 sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (17). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafik bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (17,19). Alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin spiral BT) başvurulmalıdır.

PTE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE 'den kuşku edilen hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

Spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi)

PTE tanısı için yapılacak olan spiral BT anjiyografide kontrast madde belli bir protokol ile ve dinamik olarak uygulanmalıdır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağında ki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (20).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırdan geçen hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir.

BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografisinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (21,22). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (3).

Son yıllarda Spiral BT anjiyografisi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. Bu işlem hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. BT venografi ile iliak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir (20). Küçük olgu serilerinde femoral ve popliteal bölge venleri

için, venöz tromboz saptanmasında BT venografisinin duyarlılık ve özgüllüğü %95'in üzerinde saptanmıştır (23). DVT öyküsü, DVT semptom ve bulgularının varlığı kompresyon ultrasonografisi ile tanı olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Bu nedenle semptomatik olgularda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte USG incelemesi önerilir.

Alt ekstremitte venöz ultrasonografi

Pulmoner embolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerden kaynaklanır (24). Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (9). Pulmoner tromboemboli kuşkulu hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü Doppler ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografisi (USG) yer almaktadır (25).

Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerindeyken, özgüllüğü %95 civarındadır (26,27). DVT ile ilgili klinik bulguların varlığında kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanısı şansını arttırmaktadır. Ultrasonografisi tanısız olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5,7,14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır (28). Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, Gdolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. MRG, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena kava inferior-daki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği spiral BT'den düşüktür (29).

Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Ekokardiyografi (EKO) masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastaların EKO'sunda gözlemlenecek değişikliklerdir (30,31). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (32,33).

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle anti-koagulan yerine trombolitik tedavi önerilir (34). Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir (bakınız; tedavi öncesi hastalık riskinin belirlenmesi).

Ekokardiyografide RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (35). Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombuslar ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (31,32).

Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

ALTIN STANDART TESTLER

Pulmoner anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombuslar için tanısız olamayabilir (33). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5, major morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (34).

Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombusların saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (35).

Konvansiyonel venografi

Kontrast venografi, alt ekstremiteler ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır (25). PTE'den kuşku edildiğinde, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşılamadığı durumlarda DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakılmaktadır.

KLİNİKTE DEĞERİ OLABİLECEK KAN TESTLERİ

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH ve AST düzey artışı, CRP ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir.

Kardiyak troponin T (cTnT)

Kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu geli-

şen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül (RV) kaslarında mikrofarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi RV disfonksiyonunu gösterir (36). Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (36-38).

Natriüretik peptidler

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla RV kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (39-43). BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39, 44).

Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
2. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993; 189: 133-6.
3. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
4. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 843-8.
5. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
6. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-8.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-21.
8. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
9. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
10. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
11. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in

- the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 133-44.
12. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49: 1846-53.
 13. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-11.
 14. Kruij MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
 15. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 2002; 53: 15-33
 16. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 413-8.
 17. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
 18. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
 19. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-6.
 20. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
 21. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-52.
 22. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
 23. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology*. 2001; 219: 498-502.
 24. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-89.
 25. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders, 1996; p: 239-57.
 26. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9.
 27. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
 28. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20.
 29. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.
 30. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-62.
 31. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
 32. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-34.
 33. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.
 34. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
 35. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
 36. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
 37. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
 38. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
 39. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 107: 2545-7.
 40. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, et al. Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 225-30.
 41. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008; 121: 617-24.
 42. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005; 99: 1286-91.
 43. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007; 33: 286-92.
 44. Cavallazi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 2147-56.

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE ALGORİTMİK TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Pulmoner emboli kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. PTE kuşkulu hastaların ancak %25 'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir (1-3). Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar.

Noninvaziv tanı stratejilerinin ana hedefi, PTE kuşkulu hastalarda invaziv ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Bu amaçla ampirik klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları üretilmiştir (4-8).

Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Yaş ve ek hastalıklar arttıkça PTE prevalansının artmasına karşın, noninvaziv algoritmalar ile PTE'nin dışlanması daha da güçleşmektedir.

Tanı stratejileri; klinik tabloya (submasif-masif-nonmasif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin; nefes darlığı ve çarpıntı yakınması ile polikliniğe başvuran PTE kuşkulu hastada klinik olasılık skorlaması ile birlikte D-dimer ve/veya perfüzyon sintigrafisini içeren bir yaklaşım uygulanırken; KOAH ve solunum yetersizliği nedeniyle serviste yatan bir hastada ilk inceleme olarak doğrudan spiral BT anjiyografi istenebilir. Buna karşılık hipotansiyon ve şok tablosu ile acil polikliniğe başvuran, bilinci kapalı bir hastada öncelikle ekokardiyografi ile doğrudan masif embolizm tanısı konulabileceği gibi, kardiyojenik şok veya kalp tamponadı gibi ayrırcı tanıya giren hastalıklar da dışlanabilir.

I.ACİL POLİKLİNİĞE BAŞVURAN STABİL HASTALARDA TANI ALGORİTMASI

Birinci aşama

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık % 30 civarındadır (9). Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; pulmoner embolinin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (8,10-16). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerin (simpliRED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (17,18). PTE dışlanmasından sonraki üç aylık izlem sırasında nüks oranının %3'den az bulunduğu stratejiler "güvenli" olarak değerlendirilmektedir (19). Yapılan çalışmalar klinik skorlamanın yüksek kli-

nik olasılıklı olarak değerlendirildiği hastalarda düşük negatif prediktif değer nedeniyle D-dimer testinin yerine Spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmasını önermektedir (20,21).

İkinci aşama

Pulmoner emboli tanısı ilk aşamada dışlanamadığında ikinci aşamaya geçilir. Bu aşamada spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile tanı doğrulanması hedeflenirken, uygun stratejiler ile PTE'nin dışlanmasına da çalışılır.

Çok detektörlü BT cihazlarının kullanımı, çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde giderek diğer ikinci aşama incelemelerin önüne geçmektedir.

Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda tek detektörlü spiral BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PTE'nin dışlanması için alt ekstremitte USG ile proksimal trombüsün negatif bulunması gereklidir (22,23). Buna karşılık çok detektörlü spiral BT aynı durumda tek başına dışlama için yeterli olabilmektedir. Klinik skorlama (düşük/orta), negatif D-dimer ve çok detektörlü BT negatifliği ile PTE tanısının dışlandığı iki önemli çalışmada tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1.1 ve %1.3 bulunmuştur (24,11). Çok detektörlü spiral BT'si normal bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda incelemeye alt ekstremitte USG veya V/Q sintigrafisi ile devam edilmesi gerekir.

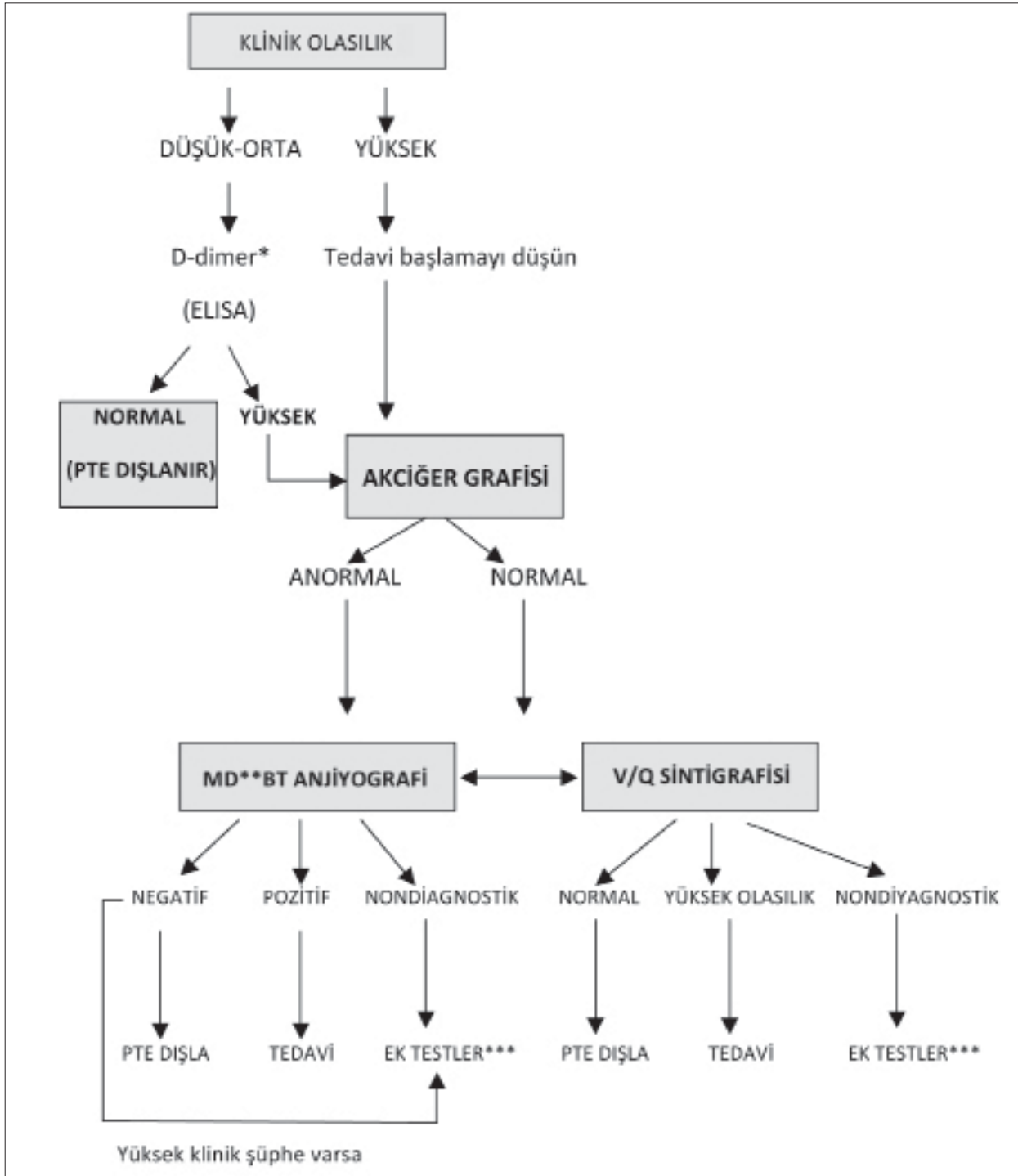
Perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması durumunda pulmoner emboli dışlanmaktadır. Normal sintigrafi ile PTE'nin dışlandığı çalışmalarda hastalarda üç aylık VTE riski %1 civarında bulunmuştur (25-32). Buna karşılık PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafinin normal sonuçlandığı bilinmelidir (1). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü yoksa ya da klinik olasılık düşük değilse tanı koydurucudur. Düşük/orta olasılıklı sintigrafide ek testlere gereksinim vardır.

Pulmoner tromboembolizme tanısal yaklaşımda, sintigrafi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi birlikte kullanılabilir. Sintigrafi ve alt ekstremitte USG incelemesi normal bulunarak PTE'nin dışlandığı çalışmalarda üç aylık VTE riski ortalama %0.6 civarında bildirilmiştir (4,32,33). Nondiyagnostik sintigrafi ile beraber seri alt ekstremitte venöz ultrasonografisinin normal bulunması, PTE'nin dışlanmasında güvenli bulunmuştur (31,34-36).

Üçüncü aşama

İlk iki aşamada PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış durumda ise artık üçüncü aşama inceleme için pulmoner anjiyografi ve venografi gibi "altın standart" testlere başvurulur. Klinik olarak stabil PTE olgusunda pulmoner anjiyografinin başlıca indikasyonu, PTE kuşkulu bir hastada yüksek klinik olasılık saptanmasına karşın, diğer noninvaziv tüm testler ile PTE tanısının doğrulanamaması veya dışlanamamasıdır. Bu hastalarda kanama riski de yüksek ise, gereksiz antikoagülan başlanmasını engellemek açısından anjiyografik inceleme önem kazanır.

Şekil 1'de acil polikliniğe başvuran PTE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımı görülmektedir. Birinci aşama değerlendirmede klinik skorlama ve D-dimer



Şekil 1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım (37)

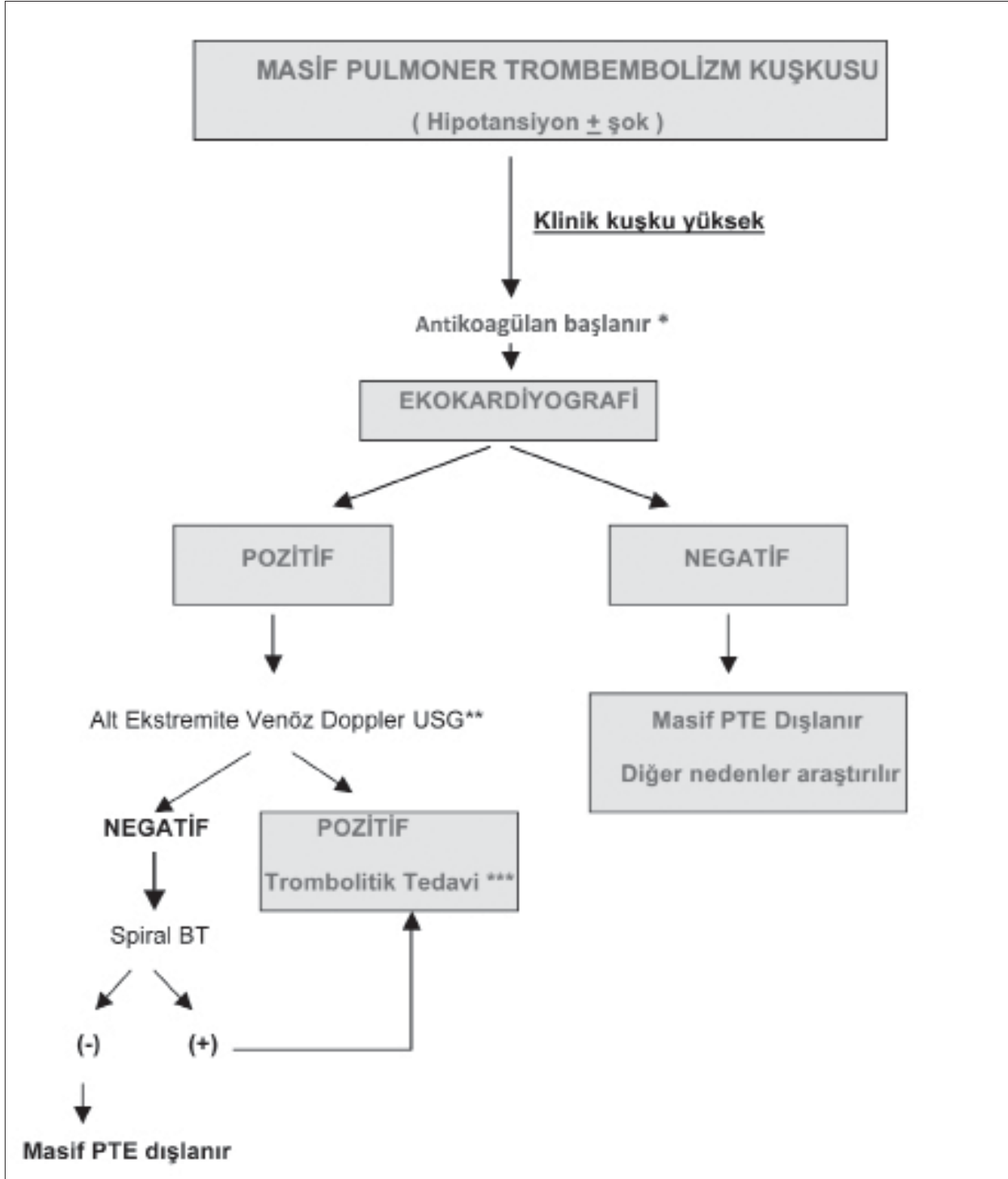
* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılık testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi

birlikteği uygulandığında PTE'nin dışlanamadığı durumda veya klinik olasılığın yüksek bulunduğu durumlarda ikinci aşama görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Çekilen akciğer grafisinin normal bulunması durumunda V/Q sintigrafisi öncelikli inceleme olabilir. Sintigrafinin normal bulunmasıyla PTE kolayca dışlanabilir. Akciğer grafisinde anor-

mallik saptandığında PTE tanısı (trombüsün, varsa infarkt alanlarının gösterilmesi) ve PTE ile karışabilecek diğer olayların dışlanabilmesi amacıyla öncelikli olarak spiral BT anjiyografi önerilir. Bu görüntüleme yöntemlerinden biri ile tanı konulmadığı veya dışlanamadığı durumlarda diğer incelemenin yapılması önerilir. Karar verilemeyen durumlarda alt



Şekil 2. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

** Dopler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım Spiral BT ile devam eder

*** Trombolitik tedavi kontraindikasyon ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir

ekstremitte kompresyon ultrasonografisi istenir. Kompresyon USG incelemesi negatif ise seri alt ekstremitte ultrasonografisi (5, 7 ve 14. günler) önerilir. Seri USG olanağı bulunmadığında ultrasonografik incelemenin en azından bir hafta sonra tekrarı edilmesi tanı şansını arttırmaktadır. Klinik skorlamanın yüksek olduğu hastalarda PTE hala ispatlanamamış veya dışlanamamış ise invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye başvurulur.

II.HASTANEDE YATAN HASTALARDA TANI ALGORİTMASI

Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşku hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır (özgüllüğü azalır ve yanlış negatiflik oranı artar) (36,38,39). Bu nedenle acil polikliniğe ayaktan başvuran genç ve ek hastalığı

bulunmayan hastalar için kullanılan D-dimer testi ile birlikte klinik olasılık değerlendirmesi kombinasyonunu içeren PTE dışlama stratejilerinin hastanede yatan yaşlı ve özellikle kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselmektedir (39-41). Bu durumlarda yüksek olasılıklı sintigrafinin pozitif prediktif değeri de düşer (42-44). Bu nedenle yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda sintigrafi kullanılacak ise V/Q sintigrafisi birlikte yapılmalıdır. Ancak artık günümüzde ilk inceleme olarak kontrastlı multidetektör spiral BT anjiyografi önerilir. Multidetektör BT anjiyografiye aynı seansta alt ekstremitte BT venografi incelemesi eklenmesi, tanı şansını artırır (7).

Başlangıçta hipotansiyon, şok gibi hayatı tehdit eden masif PTE bulguları saptanmayan fakat ciddi hipoksemi, EKG de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, S₁Q₃T₃ veya pseudoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombus gözlenen veya Pro-BNP ve kardiyak troponin T değerleri yüksek saptanan hastalar yüksek mortalite riskli submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılması önerilir (45,46).

III. MASIF PTE DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA TANI ALGORİTMALARI

Fatal PTE olgularında ölüm genellikle ilk 1-2 saat için gelişir. Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif pulmoner embolizm bulgularının varlığında, antikoagülan başlanarak hem masif PTE tanısı hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (Şekil 2). Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda olanak varsa hasta başında alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise derhal spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi tanı ile birlikte tedavinin de yönlendirilmesine (lokalize fibrinolitik mekanik fragmantasyon ve perkütan tromboembolektomi gibi) olanak sağlar.

KAYNAKLAR

- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA 1990; 263: 2753-9.
- Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. Chest 1993; 103: 1553-9.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Ann Intern Med 1983; 98: 891-9.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 997.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416.
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 864.
- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006; 295: 172.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135: 98.
- Kruij MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med 2003; 138: 941-51.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost. 2007; 5: 296-304.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006; 354: 2317-27.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001; 161: 92-7.
- Le Gal G, Righini M, Roy P-M, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144: 165-71.
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144: 812-21.
- Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. Arch Intern Med 2002; 162: 1631-5.
- Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. Use of spiral computerized tomography (CT) to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department (abstract). Thromb Haemost 2001; 7: OC156.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140: 589-602.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost 2007; 5: 296-304.
- Marieke JHA, Monique GL, Leclercq GL, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med 2003; 138: 941-51.
- Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Annals of Family Med 2007; 5: 63-73.
- Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the

- diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 821.
22. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-20.
 23. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.
 24. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-9.
 25. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-6.
 26. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991; 230: 333-9.
 27. Van Beek EJ, Kuyler PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108: 170-3.
 28. Van Beek EJ, Kuijter PM, Büller HR, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2593-8.
 29. Groot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, et al. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost*. 1999; 82: 1588-92.
 30. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528-35.
 31. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-70.
 32. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
 33. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-97.
 34. Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with suspected pulmonary embolism: preliminary results of a management study. *Thromb Haemost* 2001; 7: OC153.
 35. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.
 36. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
 37. Tapson VF. Review: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
 38. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
 39. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-61.
 40. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1452-7.
 41. Lesser BA, Stein PD, Chen J, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17-22.
 42. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.
 43. Stein PD, Coleman RE, Gottschalk A, et al. Diagnostic utility of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism is not diminished by pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 604-6.
 44. Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, Shivkumar K. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects. Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 1461-7.
 45. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2008; 121: 617-24.
 46. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.

PULMONER TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİ

Derin ven trombozu ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavileri de birlikte ele alınmalıdır. DVT ve PTE'nin tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

a. Antikoagülan tedavi: Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. [Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri]

b. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi

c. Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.

Tedavi öncesi hastalık şiddetinin belirlenmesi

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırdedilmesi tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler. Düşük riskli hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde; hemodinamik durum klinik olarak değerlendirilir. Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (ekokardiyografi, spiral BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları, fizik muayene bulguları) ve miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler) olanaklar ölçüsünde araştırılır.

Masif pulmoner embolinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Embolinin ağır olduğunu gösteren fizik muayene bulguları; takipne (>30/dk), geniş ve dolgun jugüler venler ve triküspit odakta işitilen sistolik üfürümdür. Sağ kalp yüklenmesi ile ilgili EKG bulguları (S₁Q₃T₃ paterni, V1-V4 arasında T dalgası negatifliği ve sağ dal bloğu), arteriyel oksijen desatürasyonu varlığı ve pulmoner hipertansiyona ilişkin radyolojik bulgular mortalite riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir.

Ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının ya da intrakardiyak trombüs varlığının gösterilmesi, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi seçiminde (antikoagülan/trombolitik) önem taşır. Hipotansiyon gelişmemesine karşılık ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, saptanmayanlara göre erken mortalite belirgin olarak yüksek bulunmuştur (1,2). Spiral BT incelemesinde RV/LV oranı ≥ 0.9 bulunan olgularda da erken mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3).

Sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçlerinden biri olan yüksek BNP ve NT-proBNP değerleri erken mortalite ve komplike klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (4-6). Miyokard hasarında ortaya çıkan kardiyak troponinlerin yüksekliği kötü prognostik belirteç olarak bildirilmiştir (7,8).

Submasif PTE olgularında yapılan bir çalışmada ilk 24 saatte ölçülen "kardiyak troponin I" düzeyi >0,5 ng/ml bulunan hastalarda üç ay içindeki mortalitenin 3,5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (8). Son yayınlarda "heart-type fatty acid binding protein" (H-FABP) yüksekliğinin miyokard hasarının erken bir göstergesi olduğu ve troponinlere göre daha değerli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (9). Kardiyak troponinlerin sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi ile submasif olgularda kötü prognozlu hasta grubu belirlenebilir (10-12).

Tedavi öncesi kanama riskinin belirlenmesi

Antikoagülasyonun iki mutlak kontrindikasyonu vardır. Bunlar aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakranial kanamadır (13). Bu durumda cerrahi veya mekanik tedavi yöntemleri düşünülmelidir. Son iki hafta içinde ameliyat olmuş veya travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diyastolik >120 mmHg) ve diğer kanama riski bulunan durumlar göreceli kontrindikasyonlardır.

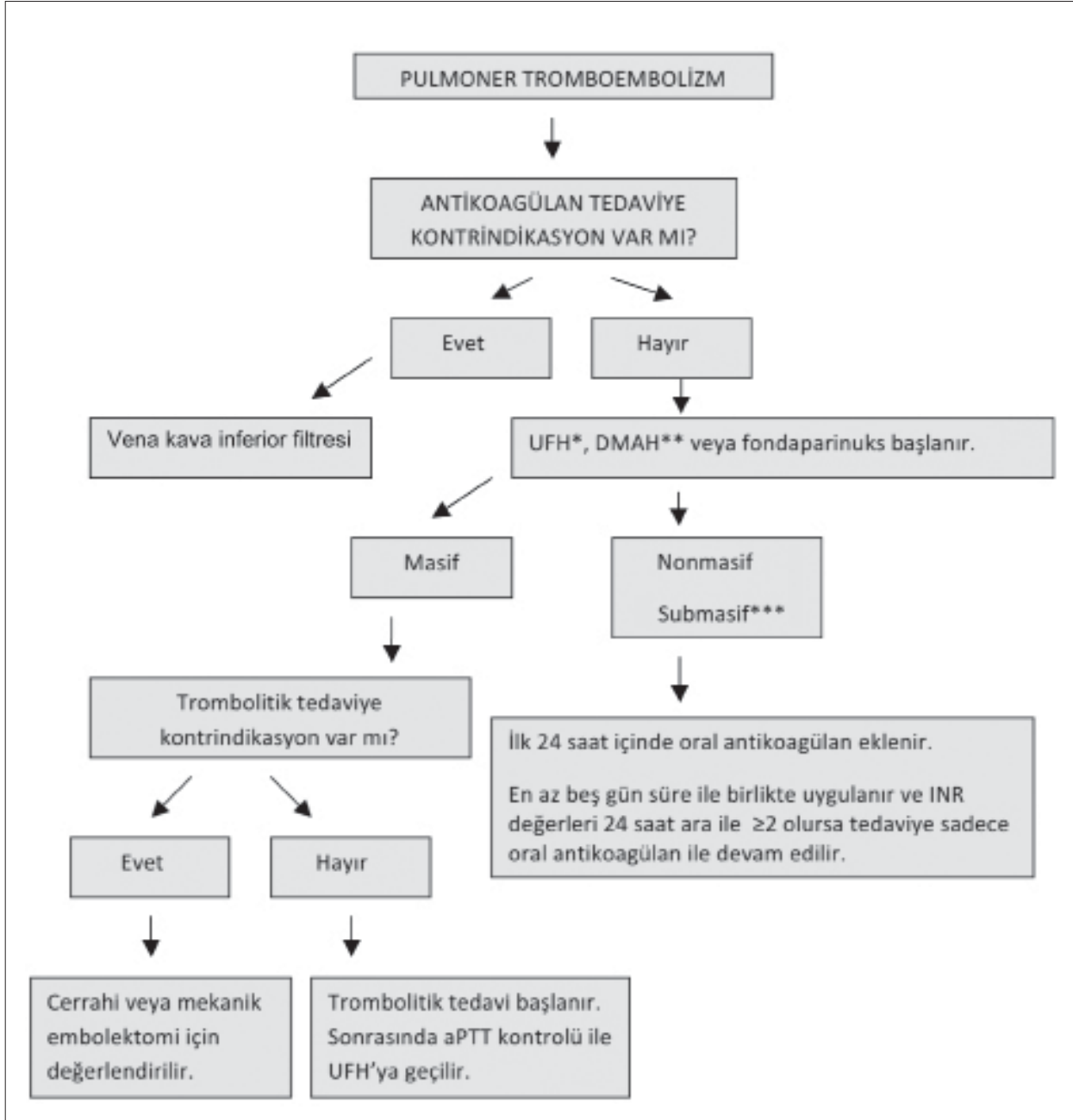
Ağır kanama riski olan olgular dışında kanama riskini değerlendirmek için Wells ve arkadaşlarının geliştirdiği indeks kullanılabilir (14) (Tablo 1).

Tablo 1. Wells kanama risk skorlaması (14)

Risk	Puan
Yaş >65	1
Gastrointestinal kanama öyküsü	1
Felç öyküsü	1
Aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı:	
• Hematokrit < %30	
• Kreatinin >1.5 mg/dL	1
• Diabetes mellitus	
• Yakın zaman içinde akut miyokard infarktüsü	
Düşük risk: 0 Puan	
Orta risk: 1-2 puan	
Yüksek risk: ≥ 3 puan	

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır (13). Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedaviye kontrindikasyon varlığında vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE kanıtlandığında kontrindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S₁Q₃T₃ paterni, troponin yüksekliği \pm BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir (15,16). Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda



Şekil 1. PTE'de tedavi yaklaşımı

* Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"),

** DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

*** Submasif pulmoner embolizmde (ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan PTE) kanama riski düşük, seçilmiş olgularda (Ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S₁Q₃T₃ paterni, troponin yüksek ± BNP yüksek) trombolitik tedavi verilebilir.

daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamış heparin ve oral antikoagülana geçilir.

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğu anda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir (bakınız; uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi bölümü). Trombolitik tedaviye kontrindikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 1).

GENEL DESTEK TEDAVİSİ

Bacakta ağrı ve şişme olmadığı sürece DVT için yatak istirahati gerekmez. Buna karşılık pulmoner embolizmde yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri olmamakla birlikte, genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır (17).

Ciddi yan ağrısı varlığında nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar narkotiklere tercih edilmelidir. Antikoagülan tedavi altındaki hastalarda intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Oksijen desatürasyonu varlığında oksijen tedavisi, ağır solunum yetmezliği olan hastalarda mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Hipotansif hastalarda kolloidler kullanılabilir. Akut korpulmonale ve kardiyojenik şok varlığında pozitif inotropik etki ve pulmoner vazodilatasyon sağlamak için öncelikle dobutamin tercih edilmelidir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüsxü ve mortaliteyi azaltırken kanama riski oluşturur.

Hızlı antikoagülasyon sadece "İ.V. UFH", "S.C. DMAH" veya "S.C. fondaparinux" gibi parenteral antikoagülan ajanlarla sağlanır (13). Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüsxü ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya neden olur.

Fraksiyone olmamış heparin

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Heparin osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktifleştirerek kemik kaybını artırır (18). Plazma yarılanma ömrü doza bağılı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli İ.V. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir.

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötraliye edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır. Akut masif emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile İ.V. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Sürekli İ.V. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağılıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin İ.V. bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Infüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (Tablo 2)

(19). Hem ucuz, hem de plazma heparin düzeyi ile paralellik göstermesi nedeniyle pratikte aPTT düzeyi kullanılmaktadır. Özellikle toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aşmışında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. aPTT'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTT değeri", hastanın bazal değerinin 1.5-2.5 katı olmalıdır (20). aPTT değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüsxü riski 15 katına kadar artabilir (21).

aPTT istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTT değeri ölçülür. aPTT istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi takdirde aPTT istenen düzeye gelinceye kadar "altı saatte bir" bakılmaya devam edilir.

Subkutan UFH uygulamasında monitorizasyona gerek yoktur. Bu uygulamada S.C. 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa S.C. 250 IU/kg dozda devam edilir. Hedef aPTT değerine ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat içinde) tedaviye warfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda UFH kesilir (15). Fraksiyone olmamış heparin uygulaması sırasında yapılması gereken işlemler Tablo 3'de verilmiştir (22).

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Major kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır (23). aPTT'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ve antiplatelet tedavisi (aspirin, clopidogrel vb) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda, heparin mutlak olarak kontrendikedir.

Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1-5'inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni gelişebilir ve bu durum "heparine bağılı immün trombositopeni" olarak bilinir (bakınız komplikasyonlar bölümü). Heparin hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süre heparin kullanımı osteoporozu neden olabilir.

Tablo 2. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması (19)

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT* < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır.
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır.
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma.
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt.
aPTT >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt.

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tablo 3. Fraksiyone olmamış heparin (UFH) ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

İndikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	<ul style="list-style-type: none">• Bazal aPTT, INR (veya PT) ve hemogram alınır• Heparin için kontraindikasyon varlığı araştırılır• Tanıyı doğrulayıcı testler istenir
VTE tanısı	<ul style="list-style-type: none">• Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir.• Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır.• Altı saat sonra aPTT değerine bakılır ve hedef aPTT değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir (bakınız Tablo 2).• Üç-beşinci günler arasında trombosit sayımı yapılır (3. günden sonra heparin infüzyonu kesilene kadar 2-3 günde bir bakılır. Son üç ay içinde heparin almış olanlarda 24. saatten itibaren trombosit sayımı istenir).• Hedef aPTT değerine ulaşıldığında oral antikoagülan başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*).• En az beş gün heparin ve oral antikoagülan birlikte verilir.• INR değeri ardışık iki gün 2-3 bulunduğunda UFH kesilir.• INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde oral antikoagülan tedaviye devam edilir.

*Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir.

Tablo 4. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin *	6400 IU/24 saat

* DVT tedavisinde

Heparin direnci

Venöz tromboembolizm tedavisinde hastaların bir bölümünde "kilodan bağımsız olarak" yüksek dozda heparine (>35000 IU/gün) ihtiyaç duyulması "heparin direnci" olarak tanımlanır. Bu olgularda, aPTT düzeyi sub-terapötik düzeylerde kalırken, plazma heparini hedeflenen düzeydedir. Heparin direnci kuşkusu olan hastalarda heparin dozunun aPTT değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa aktivitesi) ile kontrol edilmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı heparin yerine DMAH'ler tercih edilebilir (24).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin UFH'dan farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). DMAH'ler UFH'den daha az majör kanamaya yol açarlar (25).

Klirensleri dozdan bağımsızdır. DMAH'ler protrombin zamanı (PT) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol açma-

maları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda fraksiyone olmamış heparine göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür.

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'lerin en az UFH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (26,27). DMAH'ler subkutan yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan DMAH'ler ve tedavi dozları Tablo 4'de verilmiştir.

Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30ml/dk olanlarda) UFH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz % 50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 80 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir (21,27).

Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (28,29). Majör kanama ve nüks açısından DMAH'lerin daha avantajlı olduğu yakın zamanda yapılan bir metaanalizde bildirilmiştir (22). Ancak American Collage of Chest Physicians (ACCP)'nin 2008 uzlaşısı raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir (15,30,31). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler.

Fondaparinuks

Fondaparinuks aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitördür. Antitrombin III'e selektif olarak bağlanan fondaparinuks, Faktör Xa'nın antitrombin III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırarak koagülasyon kaskadını bloke ederek hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinuks, trombini inaktive etmez ve trombosit fonksiyonları üzerinde bilinen etkisi yoktur. Fondaparinuksa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz S.C. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuks hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (32). Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür. Tıpkı diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinuks tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir.

Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte kesin kontraindikedir. Onyediy yaşın altındaki hastalarda etkinliği bilinmemektedir. Renal yolla atıldığından ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olanlar ile yaşlı hastalarda (>75 yaş) kanama riski artmış olduğundan dikkatli olunmalıdır. Heparine bağlı immün trombositopeni öyküsü olan hastalarda kullanılabilir. Yararları risklerinden

fazla olmadığı sürece hamile kadınlarda kullanılmamalıdır. Fondaparinuks kullanımı sırasında emzirme önerilmez. Önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç "sodyum warfarin" dir. K vitaminiye bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler.

UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan "oral antikoagülan" ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni oral antikoagülanların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat).

İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (33). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare oluştuğunda, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yap-

Tablo 5. Warfarin ile etkileşen ilaçlar (34)

Etkinliği arttıranlar	Etkinliği azaltanlar
Antibiyotikler	Alkol
Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler Kloramfenikol, Florokinolonlar	
Antidepresanlar	Tüberküloz ilaçları
Fluksetin, Sertralin	Rifampin
Antifungallar	Antifungallar
Capacitabine Flukanazol İtrakonazol Mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	Griseofulvin
Antikonvülsanlar	Antikonvülsanlar
Fenitoin, Valproat	Karbamazepin
H2-reseptör antagonistleri	Antipsikotikler
Simetidin, Ranitidin	Haloperidol
Hipolipidemik ilaçlar	Hipolipidemikler
Klofibrat, Simvastatin	Atorvastatin, Pravastatin
İmmünesupresif ilaçlar	İmmünesupresifler
Prednizon, Siklofosfamid	Azatiopürin, Prednizon, Siklofosfamid
Non-steroidal anti-inflammatuarlar	Antitroid ilaçlar
Asetaminofen, Aminosalisilik asit , Aspirin, Diklofenak, Piroksikam	Metimazol, Propiltiourasil
Proton pompa inhibitörleri	Barbitüratlar
Lansoprazol, Omeprazol	Fenobarbital, Sekobarbital
Vitaminler	Vitaminler
E vitamini	C vitamini (Yüksek doz), K vitamini

Tablo 6. Koagülasyonu etkileyen bitkiler (34)

Grup	Örnekler
Kumarin içeren bitkiler	Acı ağaç, Anason, At kestanesi, Bohça otu, Çarkifelek çiçeği, Çemen, Dağ kestanesi, Frenk inciri, Isırgan otu, Karahindiba, Kaşıkotu, Kereviz, Kırmızı biber, Kırmızı yonca, Maydanoz, Melekotu, Mellot, Meyan kökü, Papatya, Parmakotu, Sinameki, Su rezenesi, Su yoncası, Tatlı yonca, Yabani turp, Yabani havuç, Yabani kıvrık salatası, Yonca, Zargan
Antikoagülan özelliği olan bitkiler	Deniz yosunu, Kara silcan
Salisilat içeren ve / veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler	Anıt ağacı, Ayakotu, Demirhindi, Fil kulağı, Gilobru germisek, Ginseng, Karahindiba, Karanfil, Koyungözü, Kaşıkotu, Keklik üzümü, Meyankökü, Sarımsak, Su yoncası, Sinameke, Karayılan kökü ekstresi, Su rezenesi, Süt otu, Söğüt, Toz ağacı, Yer elması, Zencefil
Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler	Ananas, Ginseng, Kırmızı biber, Sarımsak, Soğan
Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler	Civanperçemi, Kaşıkotu, Ökseotu, Yeşil yapraklı bitkiler (lahana, ıspanak, pazı, maydanoz, semiz otu, kıvrık, marul, Brüksel lahanası, yeşil çay)

raklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Warfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. Oral antikoagülanlar plasentadan kolayca geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

Warfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle (Tablo 5 ve 6) etkileşimde bulunurlar. Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

DİĞER ANTİKOAGÜLANLAR

Direkt trombin inhibitörleri hirudin, bivalirudin, argatroban ve melagatran/ximelagatran'dır. Özellikle heparine bağlı trombositopeni olgularında kullanılması gereken bu ilaçlar henüz ülkemizde ruhsat almamışlardır.

TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Heparine bağlı kanama

Heparinin antidotu protamin sülfattır. Protamin sülfat, UFH'nın tamamını, DMAH'lerin ise %30-70'ini nötralize edebilir. Protamin sülfat ile son 60-90 dakikada verilen heparin dozu nötralize edilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde verilir. Gerekirse injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre heparinin ve DMAH'lerin etki sürelerinden daha kısa olduğu için ikinci bir uygulama gerekebilir.

Protamin sülfat uygulanacak ise heparin infüzyonu kesildikten sonra uygulanması gereken protamin miktarı, heparinin metabolize olmasına paralel olarak zamanla azalacağından dolayı her 100 IU UFH için gereken protamin sülfat dozu aşağıda gösterilmiştir.

Heparin kesildikten sonraki;

- 30 dakika içinde uygulanacak ise 1.0-1.5 mg
- 30-60 dakika içinde verilecekse 0.5-0.75 mg
- 60-120 dakika arasında 0.25-0.375 mg uygulanır (35).

Ülkemizde 5000 IU/5ml'lik protamin HCl formu bulunmaktadır. 1000 IU'si 10 mg protamin HCl içermektedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı gelişen kanamalarda, eğer doz son sekiz saat içerisinde verilmişse 100 anti-factor Xa 'sine karşılık 1 mg protamin verilerek nötralize edilir (1 mg enoksoparin yaklaşık 100 anti-factor Xa IU taşır). Eğer doz sekiz saatten daha önce verildiyse daha düşük doz protamin kullanılır.

Protamin sülfatın en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Anafilaksiye neden olabilir, bu nedenle yavaş uygulanmalıdır. Protamin allerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, toluidin mavisi (5 mg/kg, intravenöz yavaş olarak veya 0,2-0,3 gr oral) ve heksadimetrim bromür (heparininin her miligramı kadar ve 1 mg/ml olacak şekilde 15 dakikada verilir) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir (33).

Heparine bağlı trombositopeni

Heparin alan hastaların %1-5'inde IgG aracılığı ile immün trombositopeni gelişebilir (36). Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşur (36). Bu tablonun erken başlayan geçici olan benign trombositopeniden ayırt edilmesi gerekir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (şayet hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken ortaya çıkabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının 100000/mm³ altına düştüğü tespit edilirse bu tablodan kuşulanmalıdır. Kesin tanı için platelet faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Trombosit sayısı ne kadar düşük ise prognoz o kadar kötüdür. Mortalite %20-30 arasındadır (37,38).

Heparine bağlı trombositopeni saptandığında heparin kesilmelidir. Warfarin; protein C'de azalma ve buna bağlı

hiperkoagülabilité yaptığından dolayı heparine bağı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. DMAH'ler UFH ile çapraz reaksiyona girebildiklerinden kullanılmaları önerilmez (15,39). Hızlı antikoagülasyon gerekli ise hirudin (lepirudin) ve danaparoid sodyum gibi direkt trombin inhibitörü ilaçlar kullanılır. Lepirudin, 400 µg/kg intravenöz yavaş enjeksiyonu takiben, 150 µg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanır. Takip eden dozlar aPTT oranı 1.5-2.5 olacak şekilde ve saatlik doz 16.5 mg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Danaparoid sodyum, intravenöz bolus şeklinde enjeksiyonu izleyen iki saat süresince (ağırlığa göre), saatte 400 IU, daha sonraki iki saat süresince ise saatte 300 IU ve izleyen saatlerde de 200 IU/saat infüzyon yapılır. Şu anda ülkemizde danaparoid ve lepirudin bulunmamaktadır. Alternatif olarak fondaparinux; 50 kg altındaki hastalarda 5 mg, 50-100 kg arasındakilere 7.5 mg ve 100 kg'dan fazla olanlara 10 mg günde bir kez subkutan (S.C.) uygulanır. Trombosit sayısı normale ulaştığında tedaviye warfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına warfarin ile devam edilir.

Oral antikoagülana bağı kanama

Özellikle 65 yaş üstü, felç veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği ve antiplatelet tedavi uygulananlarda (aspirin, clopidogrel vb) kanama riski artar.

Oral antikoagülan kullanan olgularda; INR değerlerinin yakın izlemi ve gerektiğinde doz atlanması esastır. Warfarine bağı kanama durumunda öneriler Tablo 7'de verilmiştir (40).

Yüksek doz K-vitamini verilirse en az bir hafta süre ile warfarin rezistansına neden olabilir. Bu nedenle yüksek doz vitamin K sonrası warfarinin devamının gerektiği durumlarda Vitamin K'nın etkisi geri dönene kadar UFH veya DMAH verilir.

Warfarine bağı cilt nekrozu

Warfarine bağı cilt nekrozu nadir bir durum olup protein C veya protein S eksikliği olan hastalarda görülür (15,27,41). Warfarin tedavisinin başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra küçük damarların trombotik oklüzyonu sonucunda gelişir.

UZUN SÜRELİ ANTİKOAGÜLASYON VE SEKONDER PROFİLAKSİ

Venöz tromboembolizm antikoagülan tedavi altındayken bile nöks riski taşıyan bir hastalıktır. Hastaların %50 sinden fazlasında altıncı ayda bile rezidüel trombus varlığı gösterilmiştir (42). Uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında nöks riski %90 oranında azalmaktadır (43). Nöks oranları tedavi süresince düşük kalırken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda azalarak devam eder (44-49). Pulmoner tromboembolizm nöksünü, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma "sekonder profilaksi" denir.

Tedavi sonrası nöks riski, uzun süre DMAH kullananlarda, oral antikoagülan kullananlara göre daha azdır. Fraksiyone olmamış heparin ve DMAH'ler PTE nöksünü

Tablo 7. K vitamini antagonisti kullananlarda yüksek INR düzeyi ve/veya kanama komplikasyonunda tedavi yaklaşımı

Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak <5.0 ve ciddi kanama yok	Dozu azalt veya atla, daha sık kontrol et, INR terapötik aralığa geldiğinde öncekinden daha düşük dozda devam et, terapötik dozun çok az üstünde ise doz azaltımı gerekemeyebilir.
9 > INR >5.0 ve ciddi kanama yok	İlk veya ilk iki dozu atla, INR'yi daha sık kontrol et, terapötik aralığa ulaşıncaya dozu dikkatle ayarla. Alternatif olarak hasta ciddi kanama riski taşıyorsa ilk dozu atla ve vitamin K (1.0-2.5mg oral) ver. Eğer daha hızlı düzelmeye isteniyorsa örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmenin 24 saatte olacağı düşünülerek verilebilir. Eğer INR hala yüksekse yeniden vitamin K (1-2 mg oral) verilebilir.
INR > 9.0 ciddi kanama yok	Warfarin tedavisini kes ve INR'nin 24-48 saat içinde düşeceğini düşünerek daha yüksek doz vitamin K ver. Daha sık kontrol et ve gerektiği yeniden vitamin K ver. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda devam et.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Warfarini kes ve vitamin K (10 mg İ.V. yavaş infüzyon ile) ver, durumun aciliyetine göre taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi (PCC) veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilebilir. Vitamin K gerektiğinde 12 saatte bir tekrarlanabilir.
Hayati tehdit eden kanama durumunda	Warfarin tedavisini kes ve vitamin K (10 mg İ.V. yavaş infüzyon ile) desteği ile birlikte TDP, protrombin kompleks konsantresi veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) ver. INR'ye göre gerektiği kadar tekrarlanabilir.

önlemede eşit etkiye sahiptir (50). Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülanlar kullanılır.

Oral antikoagülan tedavi dozu, geleneksel yoğunlukta yani INR 2-3 aralığında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kanama komplikasyonunu önlemek amacı ile düşük yoğunlukta tedavi (INR 1.5-2.0) protokolleri denenmiştir. Ancak düşük yoğunluklu tedavide kanama komplikasyonunun daha az olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle günümüzde kanıtlara göre sekonder profilaksi için optimal INR aralığının, süre ne olursa olsun, tüm tedavi boyunca 2.0-3.0 arasında olması önerilir.

Profilaksi süresi

Uzun süreli antikoagülan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de arttırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik cerrahi veya travma gibi reversibl ya da geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagülan tedavinin uzatılması nüks azaltılması açısından daha fazla yarar sağlamaz (51,52). İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (53,54).

Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagülan kullanımı için adaydırlar (15,16).

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (55).

Profilaksinin uzatılması düşünülen durumlarda kanama riski göz önüne alınarak kar/zarar hesabı yapılmalıdır. Bu hastaların üç ayın sonunda yeniden değerlendirilerek, kanama risk faktörü taşımayan ve düzenli INR takibi yapma olanağına sahip olan hastalarda uzun süreli tedavi yapılması önerilir (15).

Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagülan kullanılmalıdır. Kanama riski nedeniyle ilk 3-6 ayda oral antikoagülan yerine DMAH kullanılması önerilir. Kanama riski yüksek kanserli hastalarda sekonder profilaksi DMAH'ler ile sürdürülebilir (15).

Sekonder profilaksi döneminde venöz Doppler ultrasonografi ile kalıntı (rezidü) trombüsün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagülan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (56,57).

KAYNAKLAR

1. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-9.
2. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, nor-

- mal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
3. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-80.
4. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
5. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
6. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-9.
7. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
8. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a metaanalysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
9. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-9.
10. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
11. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-9.
12. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303-5.
13. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 1635-696S.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98.
15. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
16. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29: 2276-315.
17. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
18. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998; 80: 413-7.
19. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a Standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81.
20. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 104-9.

21. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-14.
22. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176-93.
23. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.
24. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ. Treatment of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994; 1346-66.
25. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 18: CD001100.
26. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15
27. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
28. Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. *Chest* 2001; 119: 64-94.
29. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002; 69: 440-4.
30. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296: 935-42.
31. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, et al. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1077-83.
32. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702.
33. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.
34. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of warfarin. 18 Oct 2007; Vol 1 pages 115-117.
35. *The Handbook of Critical care Drug Therapy*, ed. Susla GM et al. 2000; 358-359.
36. Warkentin TED, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
37. Ahmet I, Majdet A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia. *Diagnosis and management update*. *Postgrad Med* 2007; 83: 575-82.
38. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. Historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2607-16.
39. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.
40. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and Management of the vitamin K antagonists. American Collage of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160-198.
41. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983; 49: 2-51.
42. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 192-197.
43. Prins MH, Hutten BA, Kopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-8.
44. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
45. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1710-1.
46. Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 702-4.
47. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. 3 months versus 1 year of oral anticoagulant for idiopathic DVT. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
48. VanDongen CJ, Vink R, Hutten BA, et al. The incidence of recurrent VTE after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285-93.
49. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
50. Dalovich LR, Ginsberg SJ, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing LMWH with UFH in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160(2): 181-8.
51. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674.
52. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453.
53. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425.
54. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901.
55. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19.
56. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent VTE after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
57. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent VTE. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Pulmoner tromboemboli olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelmeye sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmeye benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (1).

Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PTE'li olguların %5-10'unda mevcuttur. Akut PTE'de ekokardiyografi yapılan olguların %30-50'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognozunu göstergesidir (1-4).

Trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelmesine karşın, sonuçta PTE nüks oranının bu tedavi ile azaltılabildiği gösterilememiştir. Trombolitik ilaçlar erken dönemde hemodinamik düzelmeye sağlarlar da uzun dönemde prognoza ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır (5-10). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir.

İndikasyonlar

Trombolitik tedavi için ana indikasyon, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düş-

mesi) geliştiği masif pulmoner embolizmdir (11-13). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir ("tedavi öncesi hastalık şiddeti değerlendirme" bölümüne bakınız) (8,9,11). Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (14,15). Bu nedenle, semptomların başlangıcından sonra 14 günden fazla süre geçen olgularda trombolitik tedavi uygulanması önerilmez.

Trombolitik ilaçlar

Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptittir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla yol açar. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rekombinan doku plazminojen aktivatörü infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve hızlı etkilidir (16). Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelmeye açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (17).

Tablo 1. Masif PTE'de trombolitik tedavi*

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yanılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

* Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler.

SK: Streptokinaz UK: Ürokinaz rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

Tablo 2. Trombolitik tedavinin kontraindikasyonları (20)

Mutlak	Göreceli
<ul style="list-style-type: none"> • Aktif kanama varlığı • Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme • Son altı ay içindeki iskemik inme • Santral sinir sistemi tümörleri • Son üç hafta içindeki majör travma, • Cerrahi girişim veya kafa travması 	<ul style="list-style-type: none"> • Son altı ay içindeki geçici iskemik atak • Gebelik veya postpartum ilk hafta • Kompresile edilemeyen girişim yerleri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • İnfektif endokardit • Aktif peptik ülser

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invazif girişimlerden (özellikle arteriyel) sakınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde antikoagülan tedavi kesilmelidir. Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Önceden heparin başlanan ve trombolitik tedavi nedeni ile daha sonra kesilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlandıktan sonra aPTT kontrolü yapılır (daha önceden heparin başlanmamış hastalarda bu kontrole gerek yoktur). aPTT normalin üst sınırının iki katından az ise; yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/saat dozunda UFH tedavisine başlanmalıdır. Eğer aPTT değeri söz edilen sınırı aşmış ise aPTT ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve istenen değerine geldiğinde UFH tekrar başlanmalıdır.

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olmasına kadar geçecek süreyi beklemeye izin vermeyen seçilmiş hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa girişimsel kateterizasyon teknikleri veya pulmoner embolektomi önerilir.

Kateterle lokal trombolizis

Trombolitik ajan bir kateter yolu ile lokal olarak doğrudan trombüse uygulanabilir. Ancak bir çalışmada bu tedavinin sistemik tedaviye üstünlüğü gösterilemediği gibi kateter giriş yerinde daha fazla kanamaya neden olduğu bildirilmiştir (18). Lokal intraembolik trombolitik tedavi, kateter ile yapılan mekanik pulmoner embolektomi ile birlikte de kullanılabilir (19).

Kontrendikasyonlar

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrindikasyonları Tablo 2’de verilmiştir. Trombolitik tedavinin göreceli kontrindikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Kanama

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan, tedaviye başlamadan önce PTE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Menstrüasyon trombolitik tedavi için bir kontrindikasyon oluşturmaz (1). Gebelikte trombolitik tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Maternal hemoraji riskinin yüksekliğine karşılık, hipotansiyon/şok’un eşlik ettiği masif emboli olgularında kullanılmalıdır.

Trombolitik ilaçlara bağlı kanama ya damara giriş yerinden ya da spontan bir şekilde gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden kaynaklanabilir. Bu nedenle trombolitik tedavi yapılması olası hastalarda özellikle arteriyel ve büyük damarların ponksiyonu ile kateterizasyon gerektiren konvansiyonel pulmoner anjiyografi gibi invaziv tanısıl işlemlerden kaçınılmalıdır.

Metaanaliz sonuçlarına göre trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kümülatif major kanama %13, intrakraniyal hemoraji %1.8 olarak bildirilmiştir (21). Serebral sistemde anevrizma, tümör, infarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise intrakraniyal kanama riski daha

da artar. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulanılıyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır.

Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa bura-ya elle kompresyon yapılması yeterli olabilir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında ise taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır (22).

KAYNAKLAR

1. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
2. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
3. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101: 2817-22.
4. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371-5.
5. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 251-7.
6. A National Cooperative Study. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. *Circulation* 1973; 47 (2 suppl): II 1-108.
7. Stein PD: Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. In Stein PD (ed): *Pulmonary embolism*. 2nd ed. Massachusetts, Blackwell Publishing; 2007, pp 425-36.
8. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S.
9. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301.
10. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577.
11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
12. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2197-9.
13. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
14. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
15. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-8.

16. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al. for the GUSTO-I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996; 94: 1233-8.
17. Meneveau, N, Schiele, F, Metz, D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1057-63.
18. Verstraete M, Miller GAH, Bounemeaux H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-60.
19. Tapson VF, Gurbel PA, Witty LA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of experimental pulmonary emboli: rapid low-dose intraembolic therapy. *Chest* 1994; 106: 1558-62.
20. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N. Eng J Med* 2008; 359: 2804-13.
21. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006: 1317-29.

VENA KAVA İNFERİOR FİLTRELERİ

Filtreler; kalıcı ve geçici "çıkartılabilir" filtreler olarak iki tiptedir. Vena kava inferior (VKI) filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir.

Etkinlik

Eski yıllardaki yaygın kullanımına karşılık, son yıllarda filtre uygulaması tartışmalı duruma gelmiştir. Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKI filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, buna karşılık pulmoner emboli mortalitesini ya da nüks oranlarını değiştirmedeği saptanmıştır (1-5). Hastaların sekiz yıl izlendiği "PREPIC" çalışmasında filtrelerin DVT'yi arttırdığı, fakat toplam VTE sıklığını değiştirmedeği, posttrombotik sendrom açısından da fark olmadığı bildirilmiştir (5).

İndikasyon

VKI filtreleri için başlıca indikasyonlar (6);

1. Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye kontrindikasyon varlığı,
2. Antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesi.

Antikoagülan tedavi altında iken PTE gelişen olgularda ya da masif pulmoner embolizmde fatal olabilecek yeni bir atağın önlenmesi amacıyla kullanımı konusunda görüş birliği yoktur. Masif PTE olgularında vena kava inferiora filtre yerleştirilmesinin erken nüks ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (7). Özellikle trombolitik tedavinin kontrindike olduğu masif PTE olgularında kullanımı önerilir. Birçok merkezde tekrarlayıcı VTE'ye bağlı pulmoner hipertansiyonlu hastalarda trombo-endarterektomi öncesi ve masif PTE nedeniyle yapılan başarılı pulmoner embolektomi sonrası VKI filtresi rutin olarak takılmaktadır. Ayrıca DVT ve fatal PTE insidansının ve antikoagülana bağlı kanama riskinin yüksek olduğu multipl travma hastaları, ortopedik cerrahi öncesi, kanser hastaları gibi durumlarda profilaktik amaçla, risk ortadan kalktığında çıkarılabilen filtrelerin (Gunther Tulip, Recovery, OptEase gibi) kullanılmasıyla başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Genellikle takıldıktan sonra ilk 15 gün içinde çıkarılsalar da bazı modeller aylarca kaldıktan sonra çıkarılabilirler (8-10). Bu filtreler gerektiğinde yerinde bırakılarak kalıcı filtre fonksiyonunu üstlenirler.

Filtre takılacak hastalarda derin ven trombozunun yeri bilinmelidir. Eğer trombüs renal venler, kalp odacıkları ya da üst ekstremitelerden kaynaklanıyorsa, vena kava inferiora takılacak filtrenin yararı olmayacaktır. Hasta heparin tedavisi altında ise UFH işleminden dört saat önce, DMAH ise en az 12 saat önce kesilmelidir.

Filtre takılmasına bağlı olarak giriş bölgesinde venöz trombüs gelişimi, hematoma, yara enfeksiyonu, hava embolizmi gibi lokal komplikasyonlar, giriş yerinde trombüs, filtrenin migrasyonu, damar duvarı erezyonuna bağlı retroperitoneal hemoraji, filtre kırılması, filtreye bağlı vena kava inferiora obstrüksiyon ve alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik gibi sorunlar gelişebilir (2,7,11,12). Özellikle

trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ciddi hematoma riski olup, femoral yaklaşımda filtre giriş yerinde %40'a kadar akut trombüs gelişebilir (13). Yalnızca heparin ile heparin+filtre uygulamasının karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda iki ve sekiz yıllık izlemde rekürren DVT gelişimi %12'ye karşın %21 ve %28'e karşın %36 bulunmuştur (4,5). Filtreye bağlı mortalite %0.12-0.3 arasında bildirilmektedir (2,14).

Vena kava inferior filtresi takılan hastalarda, kanama riski yaratan durum ortadan kalktığında profilaktik dozda ve VKI filtresi kaldığı sürece antikoagülan tedavi verilmesi önerilir (6).

KAYNAKLAR

1. Streiff MB. Vena caval filters: A comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-77.
2. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-94.
3. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002; 122: 963-7.
4. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
5. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006; 18: 187-8.
6. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
7. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113: 577-82.
8. Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2007; 131: 223-9.
9. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 449-59.
10. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
11. Joels CS, Sing RF, Heniford BT. Complications of inferior vena cava filters. *Am Surg* 2003; 69: 654-9.
12. Kinney TB. Update on IVC filters. *J Vasc Interv Radiology* 2003; 14: 425-40.
13. Blebea J, Wilson R, Waybill P, et al. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. *J Vasc Surg* 1999; 30: 821-8.
14. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, et al. Inferior vena caval filters: Review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000; 216: 54-66.

EMBOLEKTOMİ

Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon ya da sağ kalp yetersizliğine yol açan ve trombolitik tedaviye rağmen ilk bir saat içinde hemodinamisi düzelmeyen masif PTE olgularında veya trombolitik tedaviye kontraindikasyon varsa uygulanır (1,2). Embolektomi yeterli deneyime sahip merkezlerde yapılmalıdır. Cerrahi dışında kateter aracılığı ile perkütan olarak da yapılabilir (3). Günümüzde, olanak ve yeterli tecrübe varsa, kateter tekniklerinin cerrahi embolektomiden önce denenmesi önerilir. Bu mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik tedavi kombine olarak uygulanabilmektedir (4-8). Son yıllarda balon anjioplasti yöntemleri de kullanıma girmiştir.

Kateter teknikleri ile başarı sağlanamayan durumlarda normotermik kardiyopulmoner by-pass altında cerrahi embolektomi uygulanmalıdır. Cerrahi embolektomide mortalite %25-60 arasındadır. Embolektomi öncesi kardiyak arrest öyküsü olan masif emboli olgularında ise mortalite %70-80'e yükselmektedir (9,10).

Embolektomi sonrası vena kava inferiora filtre takılması tartışmalıdır. Ancak tekrarlayan PTE durumu veya anti-koagulan tedaviye kontraindikasyon bulunan hastalarda vena kava inferiora filtre konulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition).Chest 2008; 133: 454S-545S.
2. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 1018-23.
3. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. Chest 2007; 132: 657-63.
4. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC 3rd. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. J Surg Res 1969; 9: 347-52.
5. Koning R, Cribier A, Gerber L, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism: Percutaneous rheolytic thrombectomy. Circulation 1997; 96: 2498-500.
6. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. Lancet 1991; 338:1186-9.
7. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 375-80.
8. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. Am J Roentgenol 2004; 183: 589-95.
9. Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2005; 79: 1240-4.
10. Clarke DB. Pulmonary embolectomy re-evaluated. Ann R Coll Surg Engl 1981; 63: 18-24.

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON ve TEDAVİSİ

Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oluşur. Pulmoner vasküler rezistansın artması, ilerleyici pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (1). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon insidansı çeşitli yayınlarda %0.1–3.8 arasında bildirilmiştir (1-4). Hastalığın patofizyolojisinde, proksimal pulmoner vasküler yataktaki akut trombüsün organizasyonu ve yavaş gelişen periferik vaskülopati önemli rol oynar (2). KTEPH hastalarının ancak % 35-45'inde VTE öyküsü mevcuttur (5).

Klinik ve laboratuvar bulgular

Olguların genellikle nonspesifik veya hafif bulgularla başvurması nedeniyle yakınmaların başlaması ile KTEPH tanısının konması arasındaki süre genellikle 2-3 yıldır. Semptomatik veya asemptomatik bir tromboembolik olaydan sonra, aylar veya yıllar süren hiçbir klinik semptomun olmadığı bu "balayı dönemi" olguların çoğunda görülmektedir (2,6,7).

Olgular genellikle VTE öyküsü olmaksızın ilerleyici egzersiz dispnesi, hemoptizi ve/veya sağ kalp yetmezliği bulguları (örneğin; yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı ve senkop) ile başvururlar. Bazı olgularda ise bu bulgular VTE öyküsünü takiben gelişir (2,7-9).

Hastalık ilerledikçe hipoksemi, alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış ortaya çıkar. Klinik olarak kuşkulanan, ancak henüz hipoksemisinin belirgin olmadığı dönemde "altı dakika yürüme testi" ile saptanan oksijen desatürasyonu uyarıcı olmalıdır. Spirometrik inceleme genellikle normaldir. Hafif-orta derecede difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) düşüklüğü olabilir (2,6,9).

Klinik bulgular KTEPH'den kuşkulananı sağlarken, kesin tanı görüntüleme yöntemleri ile konulur (10).

Tanısal incelemeler

Akciğer grafisi normal olabileceği gibi, hiler dolgunluk veya oligemi bulguları kuşku uyandırmalıdır (2,6).

Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme ve disfonksiyonu ile birlikte pulmoner arter basıncında artış saptanır (2,3,6).

Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi'nde ventilasyon defekti saptanmayıp, en az bir veya daha fazla segmental ya da daha geniş perfüzyon defektinin varlığı tanıyı destekler. Yöntemin KTEPH tanısı için duyarlılığı %96, özgüllüğü %90 civarında bulunmuştur (6,8-10).

Bilgisayarlı tomografide KTEPH'a ait bulgular; mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme ile beraber segmental dalların boyutunda varyasyonlar, arteriyel lümen çapında azalma, sistemik arteriyel dolaşımdan çıkan mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması, kontrast verilmesi ile özellikle büyük damarlarda konsantrik veya eksantrik yerleşimli organize trombüs görünümüdür. Ancak bilgisayarlı tomografide bu bulguların saptanmaması KTEPH tanısını dışlamaz. Detektör sayısı arttıkça duyarlılık belirgin olarak artar.

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, çok detektörlü BT anjiyo olanağının olmadığı durumda alternatif olarak kullanılabilir (10).

Pulmoner arter basıncında artış saptanan (EKO ile) ve kronik tromboembolik durumun söz konusu olduğu hastalarda, mutlaka vazoreaktivite testi ile birlikte sağ kalp kateterizasyonu yapılarak, pulmoner hipertansiyon tanısı doğrulanmalı ve ileri tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Pulmoner Anjiyografi KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun olguların seçiminde sağ kalp kateterizasyonu ile beraber "altın standart" olarak kabul edilmektedir (11).

Tedavi

Pulmoner endarterektomi antikoagülasyonla beraber kardiyopulmoner fonksiyonları düzelterek prognozu iyileştiren en etkili yöntemdir. Santral trombüslü olgularda düşünülmelidir. Cerrahi kararında şu dört kriterin sağlanmış olması gereklidir (12,13):

1. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre III veya IV. grupta olmak,
2. Preoperatif pulmoner vasküler rezistansın 300 dyn.s.cm-5 dan büyük olması,
3. Santral (ana, lobar veya segmental) pulmoner arterlerde cerrahi ile ulaşılabilecek trombüs varlığı,
4. Hastanın ciddi bir komorbiditesinin olmaması.

Endarterektomi konusunda deneyimli merkezlerde cerrahi mortalite %5-12 arasında bildirilmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı cerrahi ile %75-80'dir (14,15). Akciğer transplantasyonu sınırlı sayıda KTEPH olgusunda denenmiştir. Mortalite oranı %20 civarındadır (6). Balon anjiyoplasti ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Medikal tedavi ise ancak aşağıda tanımlanan olgularda yararlı olabilir (16):

1. Belirgin distal tromboembolik hastalık nedeni ile pulmoner endarterektominin uygun olmadığı olgular
2. Hemodinamisinin kötü olması nedeniyle cerrahi açıdan riskli olguların cerrahiye hazırlanması amacıyla
3. Pulmoner endarterektomi sonrası rezidü veya persistan pulmoner hipertansiyonu kalan olgular
4. Postoperatif mortalite riskini arttıran ciddi komorbidite nedeniyle cerrahinin kontrendike olduğu olgular.

Medikal tedavide kullanılan prostanoidler (epoprostenol, iloprost, treprostinil), dual endotelin reseptör antagonisti olan bosentan ve PDE-5 inhibitörü olan sildenafil prognozu iyileştirmektedir (2,16-19).

KTEPH tedavi edilmezse; progresif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ölümle sonuçlanmaktadır (3). Konvansiyonel destek tedavisi ile beş yıllık sağ kalım PAB > 40mmHg olan olgularda %30 iken >50 mmHg olan olgularda %10'dur (20,21).

KAYNAKLAR

1. Tapon VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 564-7.
2. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2007; 28: 255-69.

3. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one year follow-up with echocardiographic Doppler and five year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of CTEPH after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 35: 2257-64.
5. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, et al. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japans. *Circ J* 2008; 72: 2069-74.
6. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
7. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
8. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 273-85.
9. Auger WR, Kerr KM, Kim NHS, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 453-66.
10. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 577-83.
11. Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 519-29.
12. Mayer E, Petko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 589-93.
13. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments / interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 635-715.
14. Mayer E. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 491-7.
15. Menzel T, Kramm T, Wagner S, et al. J. Improvement of tricuspid regurgitation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 756-61.
16. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594-600.
17. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 601-7.
18. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil treatment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-7.
19. Coddliffe R, Kieley DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-27.
20. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
21. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23.

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ

Venöz tromboembolizm, hastanede yatan hastalarda en sık rastlanan ve buna karşılık önlenabilir bir ölüm nedenidir (1-4). Derin ven trombozu insidansı kadın ve erkekte benzer olup tüm yaş grupları içinde sıklığı 160/100000'dir. Hospitalizasyon ve cerrahi işlem DVT oluşumunda temel predispozan faktör olarak rol oynar.

Venöz tromboembolizm, hastane ölümlerinin yaklaşık %10'undan sorumludur (5-8). Ölen hastaların %25'i cerrahi kliniklerinde, %75'i dahili kliniklerde yatmakta olan hastalardır. Tromboprofilaksinin amacı riskli hastalarda henüz DVT oluşmadan, DVT ve PTE tehdidinin önlenmesidir. Buna "primer profilaksi" adı verilmektedir. Primer profilaksi hastalıktan korunmada en etkin yoldur. Buna karşın, hem cerrahi hem de medikal hastalarda çoğu kez ihmal edilir ya da doğru uygulanmaz.

MEDİKAL HASTALARDA VTE PROFİLAKSİSİ

Medikal hastalarda VTE profilaksisi, bugün için hastalığın önlenmesinde en etkili ve güvenli yöntemdir (9). Bu olgularda koruyucu tedavi yapılmadığı durumlarda, hastanede DVT oluşma riski %10-40'dır (10,11). Hastaların %84'ünde birden fazla risk birlikte bulunmaktadırlar (12-15). Bu hastalarda profilaksi kararını; yatış nedeni olan hastalıklar, eşlik eden diğer hastalıklar (medikal risk faktörleri) ve kolaylaştırıcı ek risk faktörlerinin (yaş, obezite, immobilizasyon gibi) varlığı belirler.

Akut klinik risk faktörleri

Birçok çalışma ve meta-analiz bazı hastalıkların VTE riski oluşturduğunu göstermiştir (Tablo 1). Bu hastalıklar nedeniyle hastanede yatmakta olan ve öncelikle 40 yaş üzerindeki olmak üzere tüm hastalar profilaksi açısından değerlendirilmelidir.

Miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği gibi önemli akut kardiyak hastalıklar nedeniyle yatmakta olan hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi önerilir (10,29,30).

Aktif kanser hastalarında, VTE sık rastlanan ve ikinci ölüm nedeni olan bir komplikasyondur (31,32). Venöz tromboembolizm riski kanser tipine göre değişir. Akciğer, prostat, over, beyin ve pankreas gibi bazı kanser tiplerinde ve metastatik kanserlerde VTE riski daha yüksektir (33). Kanser ameliyatlarında risk, kanser dışı ameliyatlara göre iki kat fazladır (34). Yatağa bağımlı olan olgularda kemoterapi ve radyoterapi uygulanması riski daha da artırır (35-37). Kemoterapi ve radyoterapi yatağa bağımlı olmayan kanser hastalarında riski artırmakla birlikte, bu hastalarda rutin profilaksinin yararını gösteren bir kanıt yoktur (5). Tekrarlayan ve idiyopatik VTE ile malign hastalıklar arasında güçlü bir bağlantı vardır (31,38-40). Sonuç olarak tüm kanser hastaları, kolaylaştırıcı ek riskler de göz önüne alınarak VTE profilaksisi açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Medikal hastalarda klinik risk faktörleri ve VTE sıklığı

Risk faktörü	VTE sıklığı (%)
Kalp hastalıkları	
Miyokard infarktüsü ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾	17-34
Kalp yetersizliği ^(19,20)	26
Aktif kanser ⁽²¹⁻²³⁾	60
Akut Solunum Hastalıkları ⁽²⁴⁾	8-25
KOAH ^(25,26)	0-29
Solunum yetersizliği ⁽²⁷⁾	25
İnme ⁽²⁸⁾	55
Spinal yaralanmalar ^(5,10)	67-100

lidir. Kanser hastalarında uzun süreli takılan santral venöz kateter nedeniyle rutin profilaksi gerekmez.

Akut solunumsal hastalıklar nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda bildirilen VTE prevalansı %8-25 arasında olup, immobilizasyon ve diğer kolaylaştırıcı risk faktörlerinin varlığında profilaksi düşünülmelidir (24). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) VTE ile en sık birlikte görülen solunumsal hastalıklardan birisidir (41). GOLD (Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim) kılavuzunda; immobil, polisitemik, dehidrate olan KOAH hastalarına geçirilmiş VTE öyküsü olsun veya olmasın profilaksi önerilmektedir (42).

Yoğun bakım hastalarında DVT insidansı %25 kadardır (27). Sonuç olarak kontrindikasyonlar göz önünde bulundurularak, akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan ağır KOAH hastalarına ve yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan tüm olgulara profilaksi yapılmalıdır (5).

İnmeli hastalarda DVT prevalansı %55, VTE prevalansı ise %70'lere yaklaşır (28). İnme sonucu hemipleji olan hastaların %1-2'si fatal PTE nedeniyle kaybedilir (43). Antikoagülasyon için kontrindikasyon yoksa VTE profilaksisi yapılmalıdır (10,29,38).

İnflamatuar barsak hastalıkları, romatizmal hastalıklar ve akut infeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda VTE insidansı artar (30, 44-47). Bu hastalar kolaylaştırıcı risk faktörleri varsa VTE koruyucu tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

Kolaylaştırıcı ek risk faktörleri

VTE insidansını arttıran önemli ek riskler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bilinen riskleri (geçirilmiş VTE, obezite, trombofililer gibi) olanlarda yatağa bağımlılık ya da uzun yolculuk sırasında (>4 saat) profilaksi uygulanmalıdır. Risk taşıyanlara, yolculuğa çıkmadan dizaltı basıncı çoraplar önerilebilir ya da tek doz DMAH yapılmalıdır. Sekiz saatten uzun yolculuk yapacak olan herkes için genel öneriler; bol su içilmesi, alt ekstremiteler ve ayak bileklerini sıkmayacak çorap ve giysilerin tercih edilmesi, bacak kaslarının çalıştırılmasıdır.

Oral kontraseptif, statin, antipsikotik ilaç kullanımı, erkek cinsiyet ve sigara alışkanlığının VTE riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (58), bu risklerin tek başlarına varlığında profilaksi gerektiğine ilişkin yeterli kanıt yoktur.

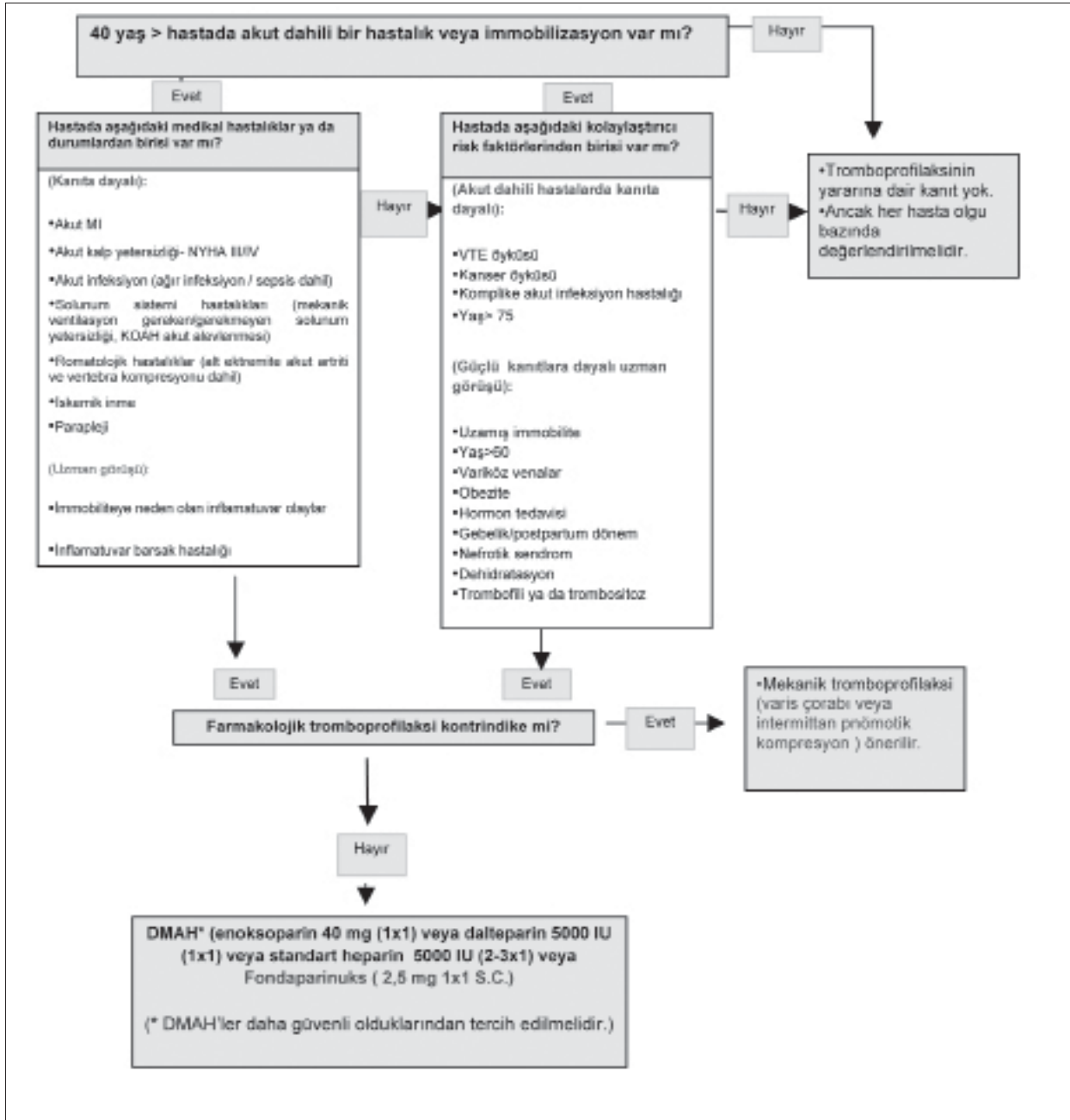
Medikal hastalarda profilaktik tedavi

Hastanede yatmakta olan 40 yaş üzerinde olanlar başta olmak üzere tüm medikal hastalar tromboprofilaksi açısından değerlendirilmeli ve gerekli olanlara koruyucu

Tablo 2. Medikal hastalarda VTE gelişimini kolaylaştırıcı risk faktörleri (48-57)

Risk faktörü

- İleri yaş (>60 yaş)⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾
- Geçirilmiş VTE öyküsü^(49,51-53)
- Malign hastalık öyküsü^(48,51,53)
- Obezite^(35,48,54-57)
- Uzamış yatak istirahati
- Trombofililer (Doğumsal ve edinsel)
- Variköz venler, venöz yetersizlik
- Hormon replasman tedavisi



Şekil 1. Medikal hastalarda profilaksi akım şeması (73)

Cohen AT, et al. Thromb Haemost 2005; 94: 750-9'den uyarlanmıştır*

cu tedavi verilmelidir. Medikal hastalarda profilaksi yaklaşımı için önerilen akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Koruyucu tedavide ülkemizde kullanılacak farmakolojik yöntemler; fraksiyone olmamış heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux ve warfarindir (Tablo 3). Farmakolojik profilaksi VTE'yi %48-62 oranında önlemektedir (59-67).

Profilaktik tedavi için genel öneriler:

- Düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz UFH eşit etkiye sahiptir (68,69). DMAH'ler, yan etki profili ve kullanım kolaylığı açısından daha avantajlıdır (70, 60,61).
- VTE profilaksisinde aspirinin yeri yoktur.
- Profilaksi dozları belirlenirken böbrek fonksiyonları dikkate alınmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda ve kanama riski yüksek hastalarda bu konuda özen gösterilmelidir.

• Profilaksi uygulanan hastalarda spinal ya da epidural anestezi yapılacaksa dikkatli olmak gerekir.

• Tedavi süresi konusunda yeterli veri yoktur. Ancak bu süre en az ondört gün olmalıdır (60,61).

Tedavi süresi riskin devamlılığına göre daha da uzun olabilir (71).

• Profilaksi, kanama riskini artırmaksızın VTE riskini %48-63 oranında azaltır.

• Mekanik koruyucu tedavi yöntemleri kanama riski yüksek hastalara önerilir veya antikoagülan tedavinin yanı sıra verilebilir.

Düşük doz fraksiyone olmamış heparin (UFH)

Venöz tromboembolizm koruyucu tedavisinde ilk kullanılan ilaç UFH'dir. Fraksiyone olmamış heparinler plaseboya göre DVT ve PTE oluşma riskini sırasıyla %56 ve

%58 oranında azaltılmaktadır (68). DMAH'lerle kıyaslandığında VTE insidansı ve mortalitesi üzerine etkileri eşittir. Günde 2-3 kez 5000 IU subkutan olarak uygulanır (72). Yüksek riskli hastalarda günde üç kez 5000 IU olarak kullanılmalıdır. Uygulama biçimi ve medikal hastalarda profilaktik etkileri konusunda kanıtların daha az olması dezavantajlarıdır. Bu nedenle medikal hastaların profilaksisinde daha az sıklıkta kullanılmakta ve kılavuzlar tarafından daha az önerilmektedir (59).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)

Medikal hastaların VTE profilaksisi için rutin olarak önerilen ilaçlar DMAH'lerdir. Heparinlerin koruyucu tedavi dozları Tablo 3'de verilmiştir (27,60-61).

Tablo 3. Medikal hastalarda VTE profilaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaçlar	Doz
Fraksiyone olmamış heparin (UFH)	5000 IU 2-3* doz/gün S.C.
Enoksoparine	40 mg/gün S.C.
Dalteparin	5000 IU/gün S.C.
Nadroparin	3400 IU/gün S.C.
Fondaparinux	2.5 mg/gün S.C.

*Riski yüksek hastalarda günde üç doz (ağır medikal hastalık ve trombofilik öyküsü, alt ekstremitte paralizisi gibi)

Fondaparinux

Medikal hastaların VTE profilaksisinde, faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux yeni bir tedavi seçeneğidir. Akut kalp ve solunum hastalıkları, infeksiyon ve inflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle yatmakta olan hastalarda fondaparinux günde 2,5 mg S.C. olarak uygulanmalıdır (62).

Mekanik yöntemler

Mekanik yöntemler olarak intermittan pnömatik kompresyon (İPK) ve elastik çoraplar kullanılabilir. Ancak medikal hastalarda mekanik yöntemlerin tek başlarına etkili oldukları konusunda yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle medikal hastalarda rutin kullanımları önerilmemektedir (5,27,59).

Mekanik koruyucu tedavi yöntemleri; antikoagülan tedavinin kontraindike olduğu hallerde ve kanama riski yüksek hastalara kullanılmalıdır. Koruyucu etkiyi artırmak amacıyla antikoagülan tedaviye ek olarak da uygulanabilir. Pnömatik kompresyonun hastayı hareketsiz kılması paradoks olarak VTE riskini artırabilir. Elastik çorapların ise hastanın konforunu bozması ve sürekli kullanılmaları gerektiğinden hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkiler. Bu nedenle hastaların eğitilmesi ve uyumun izlenmesi gerekir.

Tedavi süresi

Mevcut kanıtlar en az 14 gün koruyucu tedavi önermektedir (60,61). Ancak iki haftalık profilaksinin yeterli olup olmadığı tartışma konusudur. Risk devam ettiği sürece tedavi uzatılabilir.

CERRAHİ HASTALARINDA VTE PROFİLAKSİSİ

Cerrahi hastalarda yaş, obezite, malignite, geçirilmiş VTE öyküsü, variköz venler, trombofilik bozukluklar VTE

riskini artırmakta olup yapılan operasyon tipi ve süresi, anestezi yöntemi, immobilizasyon, dehidratasyon ve sepsis de DVT gelişiminde etkili risk faktörleridir (74). Derin ven trombozu sonrası obstrüksiyon ve venöz reflüye bağlı olarak post-trombotik sendrom tablosu sıklıkla (%25-65) gelişebilmektedir. Günümüzde cerrahi uygulanan olgularda; erken mobilizasyon, gelişmiş perioperatif bakım, tromboprofilaksinin uygulanması ile DVT komplikasyonlarının gelişim riski azaltılabilmektedir. Hastanede yatan ve profilaksi uygulanmayan olgularda DVT görülme sıklığı Tablo 4'te belirtilmiştir (74).

Cerrahi olgular arasında DVT gelişim insidansı risk sınıflamasına göre dört grup tanımlanmıştır. Her bir gruptaki olgular için DVT önleme stratejileri geliştirilmiştir. Bu gruplar ve her gruba uygun profilaksi önerileri Tablo 5'te özetlenmiştir (74-76). Düşük doz, fraksiyone olmamış heparin ve DMAH ile cerrahi olgularda yapılan profilaksi, DVT gelişimini %68-76 oranında azaltılmaktadır (77).

Profilaksi yöntemleri

Düşük doz standart heparin (UFH) (2-3 x 5000 IU) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) (enoksoparin 40 mg/gün, dalteparin 5000 IU/gün, nadroparin 3400 IU/gün), DVT insidansını azaltmada eşit derecede etkin tedaviler olup, %68-76 risk azalması sağlarlar (77). Düşük molekül ağırlıklı heparin ile daha az yara hematomu ve majör kanama komplikasyonu bildirilmektedir. Ortopedik olgularda yeni antikoagülanlardan fondaparinux (2.5 mg/gün S.C.) profilakside DMAH kadar etkindir. Aspirin kullanımının cerrahi olgularda da profilakside yeri yoktur (74).

Mekanik yöntemlerden, intermittan pnömatik kompresyon (İPK) cihazları her dakikada 10 saniye süreli 35-40 mmHg eksternal ritmik kompresyon sağlayarak etki gösterir (78). Elastik kompresyon bandajı veya İPK; antikoagülanların kontraindike oldukları orta riskli hastalarda tek başına kullanıldıklarında da etkilidirler. Ayrıca yüksek riskli hastaları korumada antikoagülanlarla birlikte kullanıldıklarında daha etkili olmaktadır.

Diz uzunluğunda bandajlar baldır uzunluğundaki bandajlara göre eşit ölçüde etkili, daha ucuz, hasta uyumu açısından daha iyidir. Elastik kompresyon bandajı ya da çorabı asemptomatik DVT gelişimini %50-60, İPK ise %69 oranında azaltır. Ancak bu yöntemlerin tek başına PTE profilaksisinde etkinlikleri daha azdır (77). İntermittan pnömatik kompresyon veya elastik kompresyon çoraplarının kullanılmadığı veya antikoagülanların kontraindike olduğu, çok yüksek riskli olgularda "vena kava inferior filtreleri" kullanılabilir. Yüksek riskli cerrahi olgularda tek ajanla profilaksi yerine, günümüzde optimum profilaksi-

Tablo 4. Profilaksi uygulanmayan cerrahi olgularda DVT gelişim sıklığı

Olgu grubu	DVT sıklığı %
• Genel cerrahi	15-40
• Majör jinekolojik cerrahi	15-40
• Majör ürolojik cerrahi	15-40
• Nöroşirurjik cerrahi	15-40
• Major ortopedik cerrahi	40-60
• Major travma	40-80
• Spinal kord yaralanması	60-80
• Yoğun bakım hastaları	10-80

Tablo 5. Cerrahi olgularda DVT riski ve profilaksi önerileri

Risk Düzeyi	Profilaksi uygulanmadığında DVT riski (%)	Profilaksi önerileri
Düşük risk • Ek risk faktörü* olmayan <40 yaş olguda minör cerrahi	<10	• Tromboprofilaksiye gerek yok. • Erken ve etkin mobilizasyon önerilir.
Orta risk • Ek risk faktörü olan olguda minör cerrahi • Ek risk faktörü olmayan 40-60 yaş olguda cerrahi • Orta riskli olguda kanama riski yüksek ise	10-20	• DMAH (1x1), UFH (2-3x1) veya fondaparinuks • Mekanik tromboprofilaksi**
Yüksek risk • >60 yaş olguda cerrahi • Ek risk faktörü olan 40-60 yaş olguda cerrahi • Yüksek riskli olguda kanama riski yüksek ise	20-40	• DMAH (1x1), UFH (2-3x1) veya fondaparinuks • Mekanik tromboprofilaksi**
Çok yüksek risk • Multiple risk faktörü varlığında cerrahi, diz veya kalça artroplastisi, kalça kırığı cerrahisi, major travma, spinal kord yaralanması • Çok yüksek riskli olguda kanama riski yüksek ise	40-80	• DMAH (1x1), fondaparinuks, oral vitamin K antagonistleri (INR 2-3) veya • Mekanik tromboprofilaksi + DMAH/UFH • Mekanik tromboprofilaksi**

*Ek risk faktörleri: Geçirilmiş VTE, malignite varlığı, moleküler hiperkoagülabilité

**Mekanik tromboprofilaksi yöntemleri: İntermittan pnömatik kompresyon, elastik kompresyon bandajı veya çorabıdır. Yüksek kanama riski azaldığında anti-koagülan profilaksiye geçiş düşünülmelidir

nin elastik kompresyon bandajı/İPK ve DMAH gibi kombinasyonlar ile elde edilmesi önerilir (76-78).

Profilaksi süresi

Cerrahi olgularda profilaktik tedavi, en az hastanede yatış süresi kadar olmalıdır (7-10 gün). Ancak çok yüksek risk grubundaki olgularda taburculuktan sonra 35 güne kadar; genel ve jinekolojik cerrahi uygulananlarda önceden VTE öyküsü, malignite varlığı gibi risk faktörlerinin eşlik ettiği olgularda ise taburculuktan sonra 28 güne kadar profilaksinin uzatılması önerilir (2,5,74,77).

KAYNAKLAR

- Lindbald B, Stemby NH, Berquist D. Incidence of VTE verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-11.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients. *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
- Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, et al. The changing patterns of VTE disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65-71.
- Cohen A, et al ENDORSE Study. *Lancet* 2008; 371:387-94.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2004; 126: 338S-408S.
- Goldhaber SZ, et al. Framingham Study. *Am J Med* 1983; 74: 1923-8.
- Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PE in surgical department: analysis if period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991; 78: 849-52.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute PE among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
- Sperry KL, Key CR, Anderson RE. Toward the population-based assessment of death due to pulmonary embolism in New Mexico. *Hum Pathol* 1990; 21: 159-65.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2001; 119: 132S-175S.
- Anderson FA. Worcester Study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8
- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753-9.
- Anderson FA, Wheeler HB. The prevalence of risk factors for VTE among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-4.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. relative impact of risk factors for DVT and PE: a population based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for VTE *Circulation* 2003; 107 (23 suppl 1): I6-9.
- Emerson PA, Marks P, et al. Preventing VTE after MI: effect of low-dose heparin or smoking. *BMJ* 1977; 1: 18-20.
- Handley AJ. Low dose heparin after MI. *Lancet* 1972; 2: 623-4.
- Warlow C, Beattie AG, Kenmure AC, et al. A double-blind trial of low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after MI. *Lancet* 1973; 2: 934-6.
- Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of DVT in medical patients by low dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26: 115-7.
- Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, et al. Incidence of DVT in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 409-14.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of VTE is increased throughout the course of malignant glioma: evidence based review. *Cancer* 2000; 89: 640-6.
- Southerland DE, Weits IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer. *Am J Hematol* 2003; 72: 43-52.
- Otten HM, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA. Risk assessment and prophylaxis of VTE in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl 2): 72-6.

24. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparine in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
25. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with COPD, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
26. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, et al. Pulmonary embolism and sibilant types of COPD decompensations. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 415-23.
27. Nicolaides AN, et al. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
28. McCarty ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet* 1977; 2: 800-1.
29. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, et al. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1-37.
30. Yavin Y, Cohen AT. VTE prophylaxis for the medical patients: Where do we stand? *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 75-82.
31. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; 24: 128-31.
32. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001; 73: 137-44.
33. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
34. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997; 78: 141-4.
35. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for DVT in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
36. Goldhaber SZ, Tapson VF. DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
37. Falanga A, Zacharski L. DVT in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann of Oncology* 2005; 16: 696-701.
38. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. VTE and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
39. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, et al. DVT and occult malignancy. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
40. Sorenson HT, Møllerkjær L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary DVT or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
41. Goldhaber SZ, Tapson V: DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
42. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Inst. Global Initiative for COPD: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Bethesda, MD: NIH; April 2001 NHLBI/WHO Workshop Report 2701.
43. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. VTE after acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 262-7.
44. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-8.
45. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for VTE in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
46. Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk factors for DVT and PE after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-9.
47. Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 577-84.
48. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and VTE incidence. The longitudinal investigation of VTE etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
49. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, et al. The value of risk factor analysis in clinical suspected deep venous thrombosis. *Respiration* 1997; 64: 326-30.
50. Sellier E, Labarere J, Bosson JL, et al. Effectiveness of guideline for venous thromboembolism prophylaxis in elderly post-acute care patients. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2065-71.
51. Quere I, Perneger TV, Zittoun J, et al. Red blood cell methyflolate and plasma homocysteine as risk factors for VTE. *Lancet* 2002; 359: 747-52.
52. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for DVT and PE. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
53. Kucher N, Koo S, et al. Electronic alerts to prevent VTE among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.
54. White RH, Gettner S, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic VTE after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000; 343: 1758-64.
55. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increased risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
56. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for PE in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
57. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Hemost* 2003; 89: 493-8.
58. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, et al. Quantification of risk factors for VTE: a preliminary study for the development of risk assessment. *Haematologica* 2003; 88: 1410-21.
59. Turpie AGG, Leizorovicz A. Prevention of VTE in medically ill patients. *Postgrad Med J* 2006; 82: 806-9.
60. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 739-800.
61. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of VTE in acutely ill patients. *Circulation* 2004; 110: 874-9.
62. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of VTE in older acute medical patients. *BMJ* 2006; 332: 325-9.
63. Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P, et al. Lack of effect of a low-molecular weight heparin (nadroparine) on mortality in bedridden medical in patients. *Eur J Pharmacol* 2005; 61: 347-51.
64. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am J Med* 2006; 119: 54-9.
65. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of DVT in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1986; 16: 159-64.
66. Sjölander A, Jansson JH, Bergqvist D, et al. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent VTE in acutely ill patients. A meta-analysis. *J Intern Med* 2008; 263: 52-60.
67. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anti-coagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous

- thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-88.
68. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of VTE in internal medicine with unfractionated heparin or LMWH: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thrombosis Haemost* 2000; 83: 14-9.
 69. Kleber F-X, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with UFH for prevention of VTE in medical patients with heart failure and severe respiratory disease. *Ann Heart J* 2003; 145: 614-21.
 70. Samama MM, Kleber F-X. An update on prevention of VTE in hospitalized acutely ill medical patients. *Thromb J* 2006; 4: 8.
 71. Hull RD, Schellong SM, tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 22: 31-8.
 72. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism Part II: Treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42-e47.
 73. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-9.
 74. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: (8th Edition). Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians. *Chest* 2008; 133: 381-453.
 75. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpentier P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2005; 24: 1-26.
 76. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
 77. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
 78. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features and prevention. *BMJ* 2002; 325: 887-90.

ÖZEL DURUMLARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİSİ

GEBELİK

Gebelerde venöz tromboembolizm (VTE) riski, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (1). Özellikle postpartum dönemde risk daha da artar (2). Gebeliğin pıhtılaşmaya eğilimi arttırması ve büyüyen uterusun venlere basısı, tromboemboli riskinin yükselmesine neden olur. Yaşın 35'in üzerinde olması, obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), multipar gebelik ve sezaryanla doğum gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdir (3). Gebelik öncesinde genetik veya edinsel trombofilisi ve VTE öyküsü olan kadınlar özellikle yüksek risk altında olup, bu olgular primer profilaksi açısından değerlendirilmelidir (4).

Gebelikte en büyük sorun PTE tanısı için yapılacak incelemelerin seçimidir. Gebe bir kadında DVT'den kuşkulandığında ilk basamak tanısız test Doppler ultrasonografi olmalıdır. Gebelik döneminde, DVT tanısında altın standart tanısız test; manyetik rezonans (MR) anjiyografik görüntülemidir. Özellikle fetusun radyasyona duyarlılığının en fazla olduğu 6-12. haftalar arasındaki gebeliklerde, PTE tanısı için seçilecek ilk tanısız testin MR anjiyografisi uygun olacaktır.

Alternatif tanıların değerlendirilmesi için akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi normal olan olgularda; ventilasyon sintigrafisi yapılmadan, yarı radyoaktif madde dozu ile yapılacak perfüzyon sintigrafisi tetkiki, pulmoner tromboembolinin görüntülenmesi için uygun ve nisbeten güvenli bir testtir (5,6). Akciğer grafisinde sintigrafik sonucu etkileyebilecek (KOA, amfizem vb) patolojileri olan olgularda ise öncelikle spiral BT anjiyografi çekilmesi uygundur. Spiral BT anjiyografide en önemli sorun fetusun maruz kaldığı radyasyon dozudur. Ancak yapılan çalışmalarda, fetus koruyucu teknikler kullanılarak ve düşük dozla çekilecek spiral BT anjiyografide, fetusun maruz kaldığı radyasyon dozunun sintigrafiden daha düşük olduğu gösterilmiştir (7).

Güvenlik açısından, fetal radyasyon dozunun 5 rad'dan daha düşük olması önerilir. Değişik tanısız tetkiklerde fetusun maruz kaldığı tahmin edilen radyasyon dozları şöyledir (7,8):

- Akciğer grafisi: <0.001 rad
- Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi: <0.011 rad
- Pulmoner anjiyografi (brakial arter yolu ile): <0.05 rad
- Multidetektör Toraks BT: <0.016 rad

Gebelikte radyasyona maruz kalmanın anne adayında meme kanseri, fetusta sonraki yıllarda malignite, postpartum hipotiroidi ve körlük riski oluşturacağı bilinmeli, olgular bu yönden uyarılmalı, bilgilendirilmeli ve izlenmelidir.

Gebelik ve özellikle postpartum dönemde D-dimer düzeyleri yüksek bulunacağından bu testin yararı oldukça sınırlıdır (8). Ekokardiyografi, tanıyı destekleme, masif pulmoner tromboemboli varlığını değerlendirme ve tedavi planının belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir.

Gebe bir kadında, klinik olarak pulmoner tromboemboliden kuşkulandığında, antikoagülan tedavi hemen başlanmalı, objektif testlerle tanı dışlanıncaya kadar bu tedavi sürdürülmelidir. Yine bu dönemde, DVT olasılığına karşı bacak elevasyonu ve varis çorabı giydirilmesi de ihmal edilmemelidir. Gebelikte masif olmayan pulmoner

tromboembolinin tedavisinde, plasentayı geçmediği için heparin ve türevleri kullanılır. Fetal hemoraji ve malformasyonlara neden olduğu için warfarin 6-12. haftalar arasında mutlak kontraindikedir (2).

Düşük molekül ağırlıklı heparin veya UFH kullanılabilir. Gebelikte DMAH dozu, alınan kilo ve hedeflenen anti-Xa aktivitesi düzeyine göre (1.0-1.2 IU/mL) ayarlanması önerilir. Doğumdan 12-24 saat önce heparin kesilmeli, sezaryandan 12 saat, normal vajinal doğumdan ise altı saat sonra kanama yok ise heparin tekrar başlanmalıdır. Doğum sonrası antikoagülan tedavi warfarin ile sürdürülebilir. Gebelikte gelişen pulmoner embolide tedavi altı ay sürdürülür. Altı aylık süre doğumla birlikte tamamlanıyorsa, doğum sonrasında da en az altı hafta süreyle antikoagülan tedaviye devam edilmesi önerilir.

Gebelikte masif pulmoner emboli tedavisi özen gerektiren sıkıntılı bir süreçtir. Gebenin yaşamının ciddi tehdit altında olduğu bir durumda uygulanacak trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır (9-11). Hipotansiyon gelişen olguların sol lateral dekübit pozisyona getirilmeleri inferior vena kavaya basıyı azaltarak venöz dönüşü arttırıp, hipotansiyonun düzelmesine katkıda bulunabilir. Maternal perfüzyonun arttırılması için vazopresör ajanlar kullanılabilir. Dopamin gebelerde kullanılabilir bir vazopresör ilaçtır.

Gebelerde saptanan pulmoner embolilerde de gerektiğinde, daha önce belirtilmiş olan indikasyonlarda vena kava inferior filtresi takılması ve embolektomi gibi alternatif tedavi seçenekleri göz önüne alınmalıdır (10).

Akut DVT'de, doğuma kadar tam dozda ya UFH ya da DMAH kullanılmaya devam edilmesi önerilir. Eğer DMAH kullanılıyorsa, beklenen doğum tarihinden iki hafta önce UFH'a geçilmelidir. Doğum sonrası da 4-6 hafta süre ile warfarin kullanılarak antikoagülan tedavi sürdürülmelidir (2,12).

Laktasyon döneminde antikoagülan ve trombolitik ilaç kullanımı, standart tedaviden farklı değildir. Kullanılan ilaçlar kısmen süte geçmekle birlikte bebek için risk oluşturmazlar. Fondaparinux kullanımı sırasında emzirme önerilmez.

KANSER

Kanserli olguların %90'dan fazlasında koagülasyon sisteminin aktivasyonu söz konusu olmasına karşılık bunların %4-15'inde VTE gelişmektedir (13). Tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının %20'ye yakın bir kısmında sonradan kanser tanısına ulaşıldığı gösterilmiştir (14-18). Kanserli olgularda VTE gelişimi multifaktöriyel bir olaydır. Temel mekanizmalar; nekroz veya salınan akut faz reaktanlarına bağlı inflamasyon gelişimi ve staz gibi hemodinamik bozukluklardır. Kemoterapi ve hormonal tedavi, damar duvarı veya koagülasyon kaskatının regülatuar proteinlerini etkileyerek hemostatik dengeyi bozabilir (17).

VTE, pankreas ve prostat kanserlerinde daha sık gelişir. Ayrıca, meme, akciğer, uterus ve beyin kanserlerinin seyri sırasında da gelişebileceği bilinmektedir (18). İdiyopatik ve tekrarlayan VTE olgularında kanser olasılığı değerlendirilmelidir.

Kanserli olduğu bilinen bir olguya herhangi bir nedenle cerrahi uygulanacağı veya immobilité söz konusu olduğunda primer DVT profilaksisi yapılmalıdır (bakınız primer

profilaksi bölümü) (19). Majör abdominal veya pelvik cerrahi sonrası profilaksi 4-6 hafta sürdürülmelidir. İleri evre kanser nedeniyle kemoterapi almakta olan hastalara rutin profilaktik tedavi önerilmemektedir.

Kanser hastalarında VTE tedavisi için ilk seçenek olarak DMAH'ler önerilmektedir (19).

Antikoagülan tedavi sırasında nüks ve major kanama olasılığı, kanser olmayan VTE'li hastalara göre daha yüksektir (19-21). Bu risk, kanserin yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Bu nedenle tedavinin ilk 3-6 ay boyunca warfarin yerine daha güvenli olan DMAH ile sürdürülmesi daha uygundur. DMAH'ler bu dönemde tedavi dozunda kullanılmalıdır. Bu sürenin sonunda hastanın yaşı ve kanama riski gözönüne alınarak sekonder profilaksi aktif kanserlilerde ömür boyu veya kür elde edilene kadar DMAH ile sürdürülür ya da warfarine geçilir.

KAYNAKLAR

1. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thrombembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 75: 203-12.
2. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-644S.
3. Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2008; 115: 453-61.
4. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28.
5. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007; 17: 2554-60.
6. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170-5.
7. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224: 487-92.
8. Shapiro JM. Venous thromboembolism in pregnancy. *J Intensive Care Med* 2001; 16: 22-8.
9. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
10. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
11. Gregory S, Ahearn GS, Hadjilias D, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy. Successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1221-7.
12. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 499-521.
13. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 670-96.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-82.
15. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2208-15.
16. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement. Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428-31.
17. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2199-207.
18. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 545-51.
19. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al. Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 194-204.
20. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *N Z Med J* 2002; 115: 257-60.
21. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-83.