

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

*Dr. Orhan Arseven
İstanbul Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları AD*

GİRİŞ

Pulmoner embolizm(PE), kardiyovasküler hastalık nedenli ölüm nedenleri içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra 3. sırada yer almaktadır. Venöz dolaşımdan gelen tromboembolilerin alt loblarda dağılımı üst loblardan 4 kat daha fazladır. Pulmoner embolizm geleneksel olarak masif ve non-masif olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yazıda pulmoner embolizm ; şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği *masif pulmoner embolizm*, normal sistemik kan basıncına karşılık sağ ventriküler yüklenmenin (dilatasyon ve hipokinezi) eşlik ettiği *submasif pulmoner embolizm* ve sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarının normal bulunduğu *non-masif pulmoner embolizm* olarak tanımlanmıştır. Masif embolizm dakikalar içinde ölüme neden olabilir. Bunun için infarktüs gelişmesi şart değildir. Pulmoner embolizm tekrarlayıcı olursa, pulmoner arter dallarında giderek artan obstrüksiyon sonucu kronik pulmoner hipertansiyona neden olabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Derin ven trombozu (DVT) geçiren hastaların yaklaşık % 10' unda daha sonra PE gelişmekte ve bunların yaklaşık % 10'u kaybedilmektedir. Akut olayı izleyen ilk 3 ay içindeki ölüm oranları PIOPED çalışmasında % 15, ICOPER çalışmasında % 17.5 bulunmuştur. Geneva serisinde bu oran % 8.4 saptanmasına karşılık ölümlerin yarısı ilk 15 gün içinde olmuştur. Tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumludur. PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3 'ünde doğru tanı konulamamaktadır. PE geçiren ve tanı konulamamış olan bu hastalarda mortalite oranı % 30 'lara ulaşmaktadır.PE tanısı doğru olarak olarak konulup,uygun tedavi yapıldığında bu oran % 3'e kadar düşebilmektedir . 40 yaşın üzerinde her 10 yıl için VTE insidansı iki katlanmaktadır.

PULMONER EMBOLİZMİN KAYNAĞI

Pulmoner embolilerin (PE) %90 'ından fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombuslardan gelişir. Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir.Septik abortus gibi pelvik infeksiyonlar, septik pulmoner embolilere neden olabilir.Bu durumda septisemi ile birlikte akciğer grafisinde sıklıkla kaviteleşmeye giden multipl konsolidasyon sahaları gözlenir. Prostat hastalıkları veya prostat cerrahisi sonrası erkeklerde de pelvik kökenli pulmoner embolizm oluşabilir.Bazen aksiller , subklavian venlerde,sağ kalp kapak ve boşluklarında ve nadiren pulmoner arterde primer olarak oluşan trombuslar pulmoner emboliye neden olabilirler.

Derin ven trombozunun (DVT) yerleşim yeri pulmoner emboli insidansı ile yakından ilişkilidir.Proksimal yerleşimli trombuslar (popliteal ya da daha proksimal venler) daha yüksek ve daha ciddi PE insidansı taşırlar.Proksimal DVT 'si belgelenmiş hastaların yaklaşık % 50 'sinde pulmoner embolizm gelişmektedir. Bu nedenle proksimal DVT saptandığında erken uygulanan tedavi ve sekonder profilaksi hem PE ve ölümcül PE insidansını belirgin olarak azaltır,hem de DVT 'nun tekrarlamasını önler. Proksimal venlere ilerlemedikçe baldır venlerinde gelişen trombuslar düşük oranda PE nedeni olurlar.Bu olguların % 20-30'unda baldırda DVT gelişimini izleyen 1-2 hafta içinde trombus proksimale ilerleme göstererek yaygın derin ven trombozu oluşturur.

RİSK FAKTÖRLERİ

Damar içi pıhtılaşmaya neden üç ana faktör 1856 yılında Virshow tarafından : (1) Damar endotel hasarı, (2) hiperkoagülabilitate ve (3) alt ekstremitelerde staz olarak açıklanmıştır.Bu çerçevede pulmoner emboli patogenezi de hiperkoagülabilitateye neden olan kalıtsal risk faktörleri ve

endotel hasarı ile stazın ön planda olduğu edinsel risk faktörleri şeklinde iki yönlü olarak ele alınmaktadır (Tablo- 1).

Tablo-1. Edinsel venöz tromboz nedenleri

Cerrahi	<ul style="list-style-type: none">* Major abdominal / pelvik cerrahi* Diz / kalça cerrahisi* Postoperatif yoğun bakım
Obstetrik	<ul style="list-style-type: none">* Gebelik / postpartum* Oral kontrastif kullanımı
Kardiyopulmoner hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">* Akut myokard infarktüsü* Konjestif kalp yetmezliği* Yatağa bağımlılığı arttıran diğer kronik durumlar
Alt ekstremitte problemleri	<ul style="list-style-type: none">* Fraktür* Variköz venler* İnme / spinal kord hasarı
Malign hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">* Abdominal / pelvik* İlerlemiş / metastatik* Kemoterapi
Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">* Yaş > 40 / ileri yaş* Önceden geçirilmiş DVT / PE* İmmobilite* Multipl travma* Östrojen tedavisi* Antifosfolipid sendromu* Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve diğer vaskülitler.* Myeloproliferatif hastalıklar* Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri* Nefrotik sendrom* Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu* Heparine bağlı tromboz

Venöz tromboembolizm (VTE) saptanan olgular edinsel ve kalıtsal risk faktörleri yönünden geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir. Aile öyküsü alınmalı, kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Tablo-2’de kalıtsal trombofili nedenleri ve trombozlu hastalarda bu faktörlerin sıklığı görülmektedir. Kalıtsal faktörler PE olgularının yaklaşık % 20’sinden sorumludur. Kalıtsal risk faktörleri için test örnekleri uygun zaman ve şekilde alınmalı, sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Kalıtsal risk faktörlerinin belirlenmesi, henüz VTE geçirmemiş aile üyelerinin tanınmasına ve riskin yüksek olduğu durumlarda profilaksi yeterli süre yapılmasına olanak tanıyacaktır. Bu faktörlere sahip kişilerde tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerin de katkısı olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo-2. Kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklığı.

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklığı (%)
Antitrombin eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci / FV Leiden mutasyonu	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210A alleli	1-2	6

Venöz tromboembolizm ile başvuran genç hastalarda ve tekrarlayan VTE öyküsü bulunanlarda öncelikle faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu aranmalıdır (Tablo-3).

Tablo-3. Kimlerde kalıtsal trombofili aranmalıdır ?

- 40 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan VTE atakları olanlarda,
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda,
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, serebral, batın içi venlerinde) tromboz gelişenlerde,
- Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda,
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü bulunanlarda,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda.

Tromboz sonrası akut dönemde protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin (AT) düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda AT, oral antikoagülan kullananlarda PC ve PS ölçümleri yapılamaz. En uygun olan, akut dönem geçtikten sonra oral antikoagülan kullanmakta iken AT ölçümü yapmaktır. Oral antikoagülan kullanmakta olan hastada PS ve PC bakılmak istenirse kısa süreli olarak heparine geçilip, heparine başladıktan 12-24 saat sonra PC ve PS bakılabilir. Homosistein düzeyi hastaneye yatmaktan ve diyetten etkilenir.

DOĞAL SEYİR

DVT'na bağlı olarak gelişen pulmoner embolizmde morbidite ve mortalite pulmoner damar yatağının tıkanma düzeyi ile ilgilidir. Ventilasyon/perfüzyon(V/Q) denge bozukluğu, difüzyon azalması ve şant nedeniyle öncelikle hipoksemi gelişir. Hipoksemi gelişimi ile birlikte bir süre sonra perfüzyonu azalmış segmentte hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içinde plate ateletaziler oluşur.

Pulmoner embolizm sonucu olguların yaklaşık 1/3 ünde pulmoner ve bronşiyal arter dalları arasındaki anastomozlara rağmen özellikle küçük çaplı periferik arter dallarının trombüs ile tıkanması sonucu hemoraji ve infarktüs gelişir. Bu durum, kollateral dolaşımın yetersiz olduğu kronik kardiyovasküler hastalığı bulunan (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği) hastalarda daha yüksek oranda oluşur. Masif embolizm sonucu akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir. Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan pulmoner embolizm olgularında mortalitenin 2-3 kata kadar yükseldiği bildirilmiştir.

DVT ve/veya PE oluşumu ile birlikte vücudun endojen trombolitik sistemi hızla aktive olarak 1-2 gün içinde tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içinde büyük ölçüde tamamlanır.

TANI

Dispne,takipne,taşikardi,göğüs ağrısı gibi sık raslanan semptomların ve fizik muayene bulgularının sadece bu hastalığa özgü olmaması ,DVT klinik bulgularının da hastaların en fazla % 50 'sinde var olabileceği bilindiğinde; özellikle submasif embolilerde yalnızca klinik bulguların kullanılmasının doğru tanı ve uygun tedavi kararı için ciddi yanılgılara neden olması şaşırtıcı değildir. Hipotansiyonun eşlik ettiği masif emboli olgularında bile aorta diseksiyonu, perikard tamponadı ve myokard infarktüsü gibi tabloları klinik bulgular ile ayırtetmek çok zor olmaktadır.

Günümüzde noninvazif tanı yöntemlerinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Özellikle ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi,derin ven trombozuna yönelik incelemeler,bilgisayarlı tomografik yöntemler, D-dimer tayini ve ekokardiyografik incelemeler yanında uygun tanı algoritmalarının kullanılması invazif tanı yöntemlerine olan ihtiyacı belirgin olarak azaltmıştır. Antikoagülan tedavinin yanında trombolitik ilaçların kullanıma girmesiyle özellikle masif ve submasif embolilerin tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Son yıllarda transözafageal ekokardiyografi ile yapılan çalışmalar sonunda, acil poliklinikler ve yoğun bakım ünitelerinde şok tablosu ile başvuran hastaların ayırıcı tanısı ve erken tedavilerinde yeni gelişmeler sağlanmıştır.

KLİNİK BULGULAR

Pulmoner embolizmde ana nedenin özellikle alt ekstremitte derin venlerinin trombusları olmasına karşılık PE gelişen hastaların % 50 sinden fazlasında embolinin kaynağı klinik olarak saptanamamaktadır . İlgili alanda ağrı, duyarlılık,eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik ve gastroknemius kasına ağrı veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler DVT gelişen olguların % 50'sinden azında bulunurlar.Aynı zamanda bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olup, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati,yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçleri sonunda da görülebileceği unutulmamalıdır.

Pulmoner emboli olgularında dispne, takipne, taşikardi, göğüs ağrısı gibi sık raslanan semptomların ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik prezantasyon, 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. Önceden kardiyo-pulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık raslanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plevral ağrı olguların yarıdan fazlasında saptanır. Hemoptizi yakınması olguların % 10'undan daha azında görülür.

Klinik bulgular pulmoner embolinin büyüklüğüne (masif/submasif,nonmasif), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, ilk kez mi ? yoksa tekrarlayıcı mı ? olduğuna ve hastanın kardiyo-pulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir.

Bu nedenle klinik prezantasyon farklı patoloji ve değişik klinik şiddetteki üç sendromu içermektedir.

- 1. İzole dispne :** İnfarktüsün gelişmediği non-masif emboliler bu tablo içinde yer alırlar. Nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne,takipne ve taşikardi atakları görülür. Dispne bazı hastalarda günlerce sürebilir. Sistemik arter basıncı normaldir. Pulmoner damar yatağının %30'undan fazlasının tıkanıdığı durumlarda dispne şiddetli ve devamlıdır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Bu grupta sistemik arter basıncının normal olmasına karşılık sağ ventrikül fonksiyonları da etkilendiği submasif emboliler de yer alır. Elektrokardiyografi nadiren normaldir, fakat genellikle nonspesifik anormallikler görülür.Akciğer grafisi normal olabileceği gibi, tek taraflı diyafragma yüksekliği, akciğer bazalinde lineer (plate) atelektaziler ve avasküler bölgelere bağlı aerasyon artışı (westermark işareti) gözlenebilir.
- 2. Alveoler hemoraji :** Akut başlangıçlı plevral ağrı, nefes darlığı, hemoptizi, plevral frotman ve plevral sıvı ile karakterize bir tablodur. PE olgularının yaklaşık % 25 'inde bu tablo görülür. Plevral ağrı sıklıkla kottara lokalizedir. Fakat infarktüs sahasının lokalizasyonuna göre omuza ve karına doğru yayılabilir. Ağrı akut myokardiyal iskemiye taklit edebilir, fakat plevral özellikte

olması ve nitrogliserine cevap vermemesi ayırıcı tanıda önemli özelliklerdendir. Akciğer grafisinde erken dönemde bronkopnömoniyi taklid eden periferik görünüm, zamanla kama şeklinde görüntü oluşturabilir. Kostofrenik açıda yer alan akciğer infarktı, sıvı ile karışabilen fakat ucu hilusa bakan konveks bir dansite artışına (Hampton's kamburu) neden olabilir.

3. **Şok** : Senkop ve/veya şok akut ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetmezliğinin klinik belirtileridir. Pulmoner arter sisteminin en az % 50'sinin tıkanıp emboli grubudur(8). Pıhtı büyük çoğunlukla iki taraflıdır. Hasta hipotansiftir ve vital organlara perfüzyon azalmıştır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon (sistolik basınç< 90 mmHg) saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3 , venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküs pit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir. Akciğer grafisinde santral pulmoner arterlerde genişleme , akciğer damar gölgelerinde azalma , kesilme ,ilgili alanda artmış radyolusensi ve sağ atrium/ventrikülde büyüme gözlenebilir.

LABORATUVAR TESTLERİ

AKCİĞER GRAFİSİ

Pulmoner emboli tanısında çok fazla yarar sağlamaz. Akciğer grafisinde en sık ; fokal infiltrat, segmenter-subsegmenter kollaps (plate atelektazi), yüksek diyafragma ve plevral efüzyon ya da bunların kombinasyonlarından biri görülür.

Radyolojik bulgular embolik sahanın genişliğine,altta kronik kardiyo-pulmoner hastalık bulunup bulunmadığına ve infarktüs gelişip gelişmemesine bağlı olarak değişir .İnfarktüse bağlı keskin sınırlı ve tabanını plevraya dayanmış opasite görülme sıklığı azdır. Büyük embolilerde ilgili alandaki hipoperfüzyona bağlı olarak grafide vaskülarite azalması ve buna bağlı hipenluseksi(daha siyah akciğer) gözlenebilir. Santral pulmoner arterlerin masif tıkanmalarında aynı tarafta hiperluseksi ile birlikte etkilenmeyen karşı taraf pulmoner arterlerinde genişleme, sağ ventrikül ve atriumda genişleme görülebilir. Bazen etkilenen taraftaki pulmoner arter, pıhtının sınırına uygun olarak aniden düzgün bir hat ile kesintiye uğrar.

Pulmoner emboli olgularının yaklaşık % 40'ında akciğer grafisi normaldir. Akut hipoksemi ile karşımıza gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğunda, ilk olarak pulmoner embolizm olasılığı düşünülmelidir.

ARTER KAN GAZLARI

Pulmoner emboli olgularında hipoksemi ile birlikte normo/hipokapni saptanır. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. Hastaların % 10-25'inde arter kan gazları ve gradiyent normal bulunmaktadır. Bu nedenle kan gazlarının normal bulunması PE olasılığını tek başına ekarte edemez. Arter kan gazlarında benzer değişikliği yapan birçok akciğer patolojisi de göz önüne alındığında ,bu ölçümlerin hastalığın kesin tanısında veya ekarte edilmesinde yararı olmadığı ortadadır. Ancak başka bulguların varlığında, tanıyı destekleyici olarak kullanılırlar. Nedeni açıklanamayan hipoksemi ve normo/hipokapni saptandığında pulmoner emboli yönünden daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Arter kan gazlarından ayrıca pulmoner embolinin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılır.

ELEKTROKARDİYOGRAFI

Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Daha büyük pulmoner embolizmde en sık raslanan EKG bulguları nonspesifik ST – T dalga değişiklikleridir. DII, DIII ve aVF 'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S₁Q₃T₃ paterni daha çok masif embolizmde gözlenir. Ayrıca atrial aritmiler, sağ dal bloku veya sağ eksen sapması görülebilir. EKG bulguları, pulmoner emboli tanısı için nonspesifik bulgulardır. Bu bulgulardan daha çok akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlanılır.

Latex ve " whole blood aglutination " (simpliRed) testlerinin duyarlılığı daha düşüktür (% 85). Ayaktan başvuran ,klinik olasılığın yüksek olmadığı (düşük,orta) PE şüpheli olgularda ELISA veya benzeri yüksek duyarlılıklı D-dimer testlerinin negatif bulunması hastalığın dışlanmasını sağlar. Klinik olasılığın sadece düşük olduğu durumlarda negatif simpliRED veya diğer düşük duyarlılıklı testler PE için ekarte ettirici olarak yarar sağlayabilirler. Yüksek venöz tromboemboli prevalansının bulunduğu hastalarda (kanser,yoğun bakım hastası vs.) negatif D-dimer tek başına ekarte ettiremez (bu durumlarda negatif prediktif değer düşüktür : < % 80). Sonuç olarak bu testlerin hastanede yatmakta iken pulmoner embolizm şüphesi gelişenlerde ve altta yatan hastalığı bulunan yaşlılarda tanıya katkısı daha azdır.

AKCİĞER SİNTİGRAFİSİ

PE şüpheli hastada ilk 24 saat içinde ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi çekilmelidir. Ventilasyon sintigrafisinin çekilemediği durumlarda yalnızca perfüzyon sintigrafisi çekilerek akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat spesifik olmayan bir testtir. Amfizem,bronşektazi,akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri ,sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin spesifitesini artırır.

PIOPED çalışmasında sintigrafi bulgusu orta olasılıklı olanların % 30 'unda ,düşük olasılıklı olanların % 14 'ünde pulmoner embolizm saptanmıştır . PE şüpheli hastaların yaklaşık % 20-25 'inde normal ,normale yakın sintigrafi sonucu alınmaktadır. Normal perfüzyon sintigrafisinin negatif prediktif değeri % 99 civarındadır. Normal perfüzyon sintigrafisi pulmoner embolizmi ekarte ettirir. Normale yakın sintigrafisi olan emboli şüpheli kişilerde çok az oranda ve düşük şiddette PE saptanmaktadır. Bu durum antikoagülan başlanmayabilir / kesilebilir. PE şüpheli hastaların yaklaşık % 25 'inde yüksek olasılıklı sintigrafi elde edilmektedir. Yüksek olasılıklı testin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda % 85 civarında bulunmuştur. Bu durum antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Yüksek klinik ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PE şüpheli hastaların % 96 sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmış (Tablo-5) . Buna karşılık klinik olasılık düşük ise yüksek olasılıklı sintigrafinin pozitif prediktif değeri %60 ın altına düşmektedir.

Tablo- 5 . Anjiyografi ile kanıtlanmış olgularda sintigrafik ve klinik olasılıklar birlikte gözönüne alındığında Pulmoner embolizm olasılığı .

Sintigrafik olasılık	Klinik olasılık		
	Yüksek	Orta	Düşük
Yüksek	95	86	56
Orta	66	28	15
Düşük	40	15	4
Normal veya normale yakın	0	6	2

PIOPED Çalışması

Yüksek olasılıklı ve normal dışındaki nondiyagnostik sintigrafi sonuçlarında (olguların 1/2 - 2/3'ü) tanı ve tedavi kararı için ileri incelemeler gereklidir. Sonuç olarak sintigrafik sonuçların gelişmiş klinik skorlamalar ile birlikte değerlendirilmesi diğer testlere ihtiyacı azaltmaktadır.

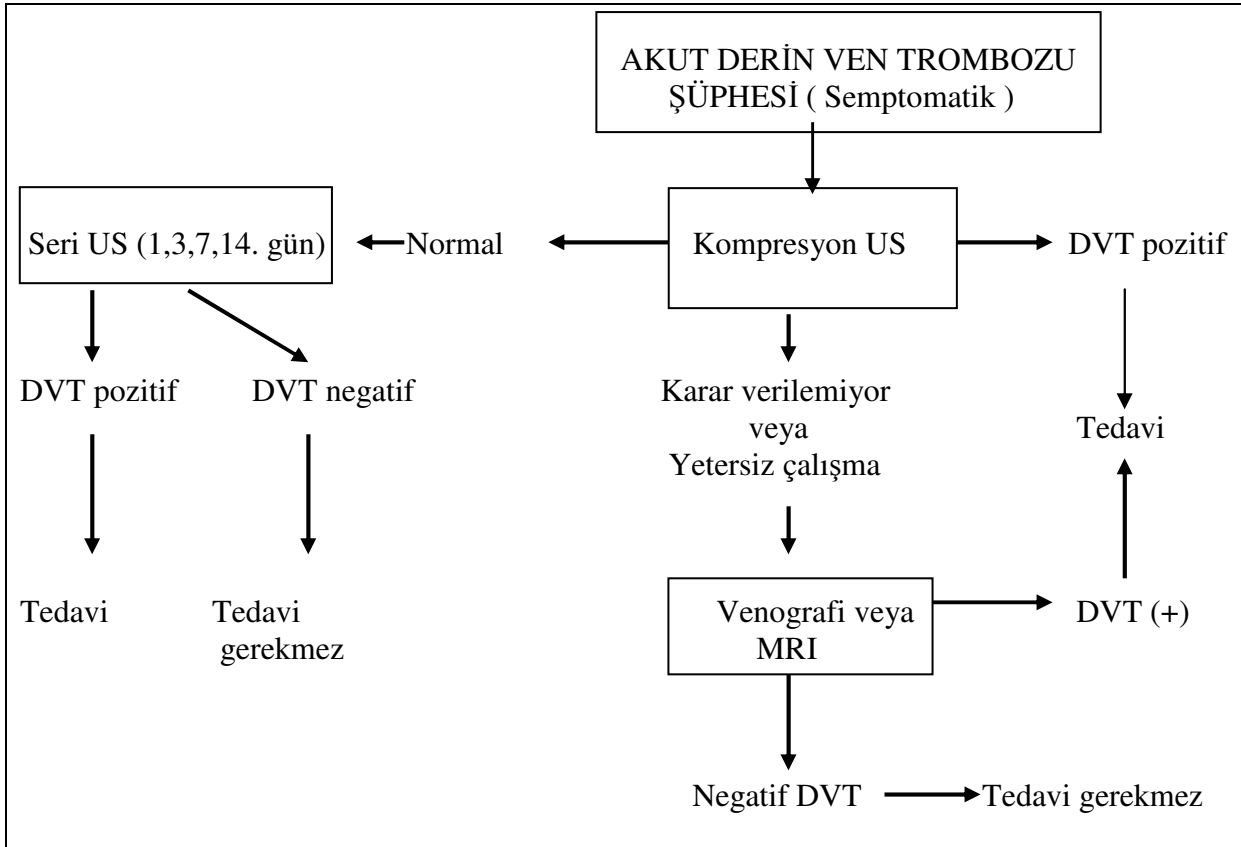
DVT İNCELEMESİ

Proksimal DVT si bulunan hastaların % 50 sinde sessiz PE geliştiği saptanmıştır. Derin ven trombozu tanısında asandan kontrast venografi altın standart testtir. Yöntemin pahalı ve invazif bir işlem oluşu, kolaylıkla ulaşılamaması, kullanılan kontrast maddelere karşı allerjik reaksiyonlar oluşabilmesi veya flebit gelişmesi, tecrübeli yorumlayıcılara ihtiyaç duyulması ve özellikle damarda

tam tıkanmaya neden olan masif trombuslarda tanı hatalarına neden olması sonucu, günümüzde ancak yüksek DVT şüphesine karşılık ultrasonografi ile negatif sonuç alınan hastalarda kullanılmaktadır.

Kompresyon ultrasonografisi pratikte noninvazif olarak en çok yararlanılan testtir. Semptomatik akut proksimal trombozlu hastalarda duyarlılığı % 97, özgüllüğü % 98 civarındadır. Kompresyon ultrasonografisi kanıtlanmış PE olgularının ancak % 50 'sinde pozitif bulunmuştur. Asemptomatik akut proksimal trombozlu, yüksek riskli hastalarda sensitivitesi düşük % 38 'e kadar düşebilir. Diz altı / asemptomatik , yüksek riskli hastaların trombozların saptanmasında sensitivitesi çok daha düşük düzeydedir. Bu nedenlerle ultrasonografik incelemenin normal bulunması , derin ven trombozunu ekarte ettirmez. Baldır trombozu şüphesi bulunan semptomatik hastalarda negatif sonuç alındığında belirli aralıklarla(1,3,7,14.günler) *seri ultrasonografik inceleme* yapılmalıdır (Tablo- 6).

Tablo-6. Alt ekstremitte derin ven trombozu tanı algoritması



Ultrasonografi nondiyagnostik bir sintigrafik incelemeden sonra yapılırsa, tanıya katkısı düşüktür (% 4-10). Buna karşılık PE şüpheli hastalarda sintigrafik öncesi yapıldığında tanıya katkısı % 10-15 civarında olur.

Magnetik rezonans görüntüleme(MRG) tekniği , ultrasonografik incelemenin negatif sonuç verdiği pelvik, iliak, kaval ve baldır trombozlarının tanısında son yıllarda başarı ile kullanılan bir yöntemdir.

SPİRAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Spiral bilgisayarlı tomografi (Spiral BT) , tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntem ile ancak santral pulmoner(2-4. dallanmalar) damarlar sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıdaki çalışmalarda % 64-100 (ortalama %95.5) , özgüllüğü % 89-100 (ortalama % 97.6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter

ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36 'ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografi 'nin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliye ekarte edememektedir.

Bu yöntem , aynı zamanda pulmoner emboliye ait parenkimal konsolidasyonları daha belirgin olarak saptama ve PE ile ayırıcı tanıya giren diğer parenkimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde olanağı bulunan bir çok klinikte özellikle acil polikliniklerde, serviste yatan yaşlı - altta kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda ve yoğunbakım ünitelerinde spiral BT , V/Q sintigrafisinin yerine kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen teknolojiler sonucu multidedektör BT cihazları, multislice görüntüleme ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde, subsegment ve periferindeki damarların görüntülenme düzeyi giderek artmaktadır.

MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Bu yöntemin PE tanısında kullanımı , kalp ve solunum hareketlerinin sonucu olumsuz etkilemesi nedeniyle kısıtlıdır. Anjiyografi gereken hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada izole PE tanısında MRG' nin duyarlılığı lobar, segmenter ve subsegmenter dallar için sırasıyla % 100, % 84 ve % 40 olarak bildirilmiştir.

EKOKARDİYOĞRAFI

Özellikle pulmoner embolizm tanısı konulmuş, masif ve submasif embolizm şüphesi bulunan hastalarda doppler ekokardiyografi ile sağ ventriküler hipokinezi ve/veya dilatasyonu bulgularının saptanması, trombolitik tedavi kararı açısından çok değerlidir. *Transtoraksial ekokardiyografi* sağ kalp boşluklarındaki veya ana pulmoner arterdeki trombüsü gösterebilir. Tolere edilmesi daha zor olan *transözofageal ekokardiyografi* ile sol ana pulmoner arter dalı görüntülenebilir. Ekokardiyografik inceleme sırasında triküsbit yetersizliği bulunan hastalarda pulmoner arter basıncı hesaplanabilir. Ekokardiyografi aynı zamanda aort diseksiyonu, myokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi masif embolizmi taklid edebilecek olan patolojilerin ayırıcı tanısında da büyük yarar sağlar. Bu nedenle şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden şüphelenilen olgularda ayırıcı tanı için ilk yapılması gereken inceleme olmalıdır.

PULMONER ANJİYOĞRAFI

Pulmoner anjiyografi PE tanısı için altın standart incelemedir. Yine de belli ölçüde morbidite ve mortaliteye (%0.2) sahip olduğu, teknik ve değerlendirme güçlüklerinin olduğu unutulmamalıdır. Değerlendiriciler arasında uyum oranları konusunda yapılan çalışmalarda PE tanısı ve tedavi kararı için fikir birliği % 92 civarında iken, PE nin dışlanması konusunda % 87 bulunmuştur. Günümüzde noninvazif incelemeler ve klinik skorlama ile bu incelemeye gereksinim % 20'nin altına inmiştir.

Hızlı film değiştirme teknikleri, DSA(digital subtraction angiography), pigtail kateter ve daha güvenli kontrast maddelerin kullanımı gibi gelişmeler, yöntemin olumsuzluklarını azaltmıştır. Başlıca algoritmik indikasyon; V/Q sintigrafisi, alt ekstremite ultrasonografisi, spiral BT gibi incelemelerin negatif sonuçlanması (diagnostik olmayışı) ve PE yönünden hala yüksek klinik şüphenin devam etmesidir . PIOPED çalışmasında anjiyografi % 3 oranında nondiagnostik bulunmuştur. Anjiyografi sonrası tedavi başlanmama kararı alınan PE şüpheli hastalarda 3 aylık VTE oranı yaklaşık % 1-2 civarındadır.

TANI STRATEJİLERİ

Noninvazif tanı stratejilerinin hedefi, pulmoner embolizm şüpheli hastalarda PE tanısı ve tedavi kararı için pulmoner anjiyografiye olan ihtiyacı mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Algoritma seçimi veya oluşturulması için hekimin sahip olduğu lokal olanaklar, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranlar gözönüne alınmalıdır. Özellikle lokal kaynakların varlığı, hasta prezantasyonu ve hekimin tecrübesine göre oluşturulan algoritmalar daha yararlı olmaktadır.

Algoritmaların uygulanmasında rijid olunmamalıdır. Örneğin, acil servise getirilen klinik olasılığın çok yüksek olduğu PE şüpheli hastada doğrudan kontrastlı spiral BT istenmesi daha doğru

bir karar olabilir. Hipotansif - şoktaki PE şüpheli hastada ekokardiyografik inceleme öncelikli olmalıdır. Buna karşılık nefes darlığı ve çarpıntı ile polikliniğe başvuran ve hipoksemi saptanarak PE 'den şüphelenilen hastada klinik skorlama ile birlikte ilk inceleme perfüzyon sintigrafisi ve D-dimer ölçümü olabilir.

Ayaktan başvuran non-masif PE şüpheli hastalarda tanı yaklaşımları

Tanı ve tedavi stratejileri hastanın kliniğinin şiddetine(masif, submasif, non-masif), yaşına, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine, embolizmin hastanede yatarken gelişip gelişmediğine göre farklılıklar göstermelidir. Seçilen bir tanı yönteminin başarısının ölçütü, özellikle bu algoritmik yaklaşım sonucu PE tanısı dışlanarak tedavi başlanmama kararı alınan olgularda daha sonraki üç aylık takiplerinde VTE rekürrensının en düşük düzeyde kalmasıdır.

Tablo-7 de değişik tanı yöntemleri (tek veya kombine) ile pulmoner embolizmin dışlanması sonucu, tedavi başlanmayan hastalardaki 3 aylık VTE gelişme riskleri görülmektedir.

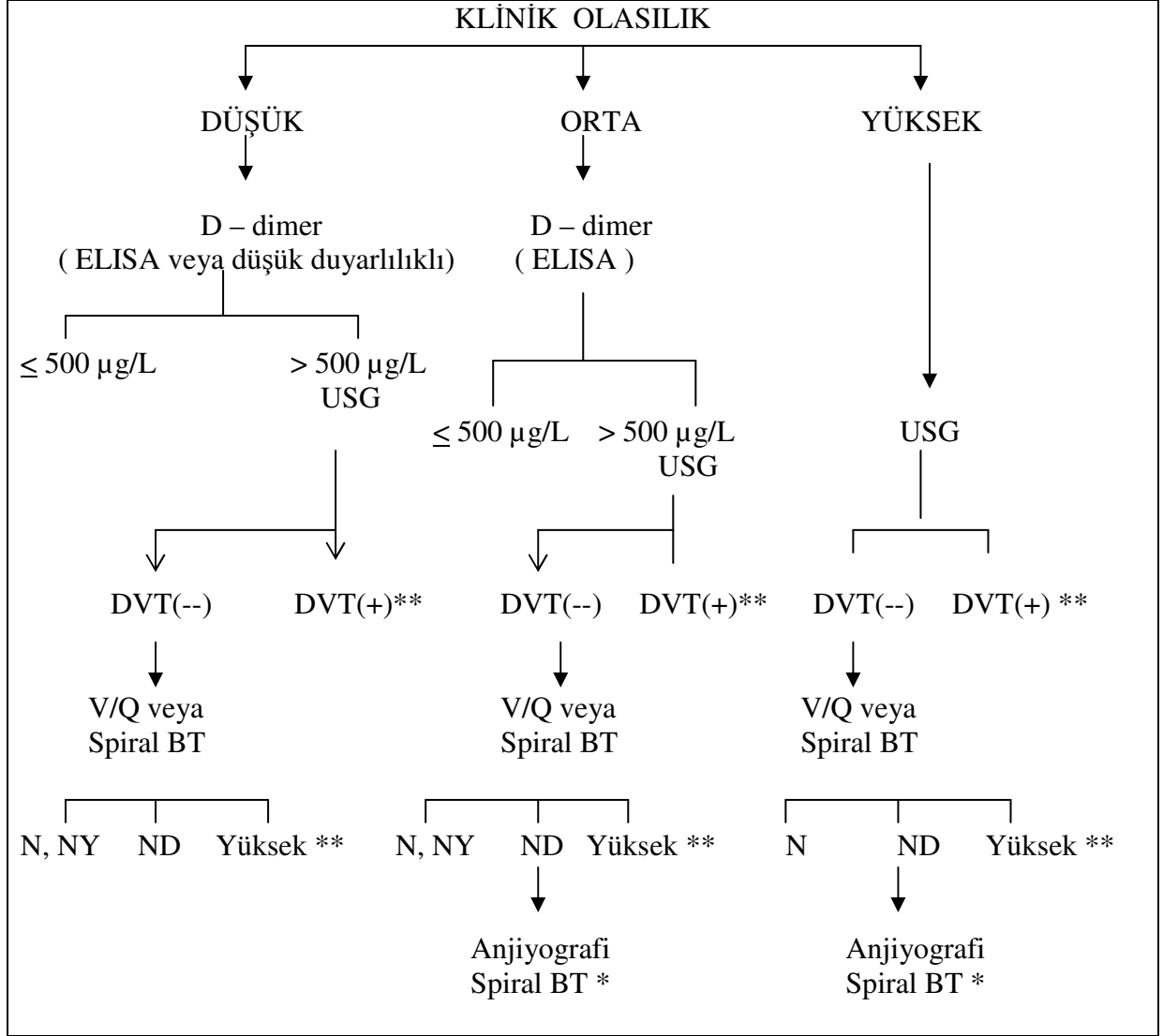
Tablo-7. Pulmoner embolizmi ekarte eden kriterlere göre tedavi başlanmayan hastalarda 3 aylık VTE riski.

Tanı Kriterleri	Hasta (n)	3 aylık % VTE riski
Normal pulmoner anjiyogram	547	0.9 -3.1 (1.6)
Normal sintigrafisi	1031	0.3 – 1.4 (0.7)
Plazma D-dimer / klinik olasılık (PE)		
ELISA < 500 µ gr/L ve düşük / orta klinik olasılık	159	0 – 2.4 (0)
Normal düşük duyarlılıklı D-Dimer ve düşük klinik olasılık	437	0 – 1.3 (0.2)
Nondiyagnostik sintigrafisi		
+ Negatif proksimal USG ve düşük klinik olasılık	864	1.5 – 3.5 (2.3)
+ Negatif seri proksimal USG ve düşük klinik olasılık	702	0.2 – 1.3 (0.5)
Normal spiral BT (tek dedektör)		
+ Negatif proksimal USG ve düşük / orta klinik olasılık	525	0.9 – 3.2 (1.7)

Perrier A. ERS Monograph (27), 2004: 165-176.

Klinik semptom ve bulgular PE tanısı için sensitivite ve spesifitesinin düşük olmasına karşılık, yapılan çalışmalarda Wicki veya Wells skorlamaları ile hesaplanan klinik olasılığın prediktif değerinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Pulmoner embolizmin sonunda anjiyografiyle kanıtlandığı ayaktan başvuran PE şüpheli hastalarda yapılan bu çalışmalarda; yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE prevalansı % 67-81 , orta klinik olasılıklı olanlarda % 30-40 bulunmasına karşılık, düşük klinik olasılıklı hastalarda PE prevalansı ancak % 10 civarında bulunmuştur. Tablo- 8' de klinik olasılık, D-dimer, alt ekstremitte ultrasonografisi , akciğer sintigrafisi ve/veya spiral BT yöntemlerinin kullanıldığı güncel bir tanı algoritması görülmektedir.

Tablo-8. Ayaktan başvuran hastalarda güncel tanı algoritması.



Perrier A, et al. Thromb Haemost 2001;86:47

NY : Normale yakın N : Normal, ND: Nondiyagnostik

* İlk basamakta sadece V/Q yapılmış ise

** Tedavi başlanır.

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda yüksek klinik olasılıklı PE şüpheli hastaların D-dimer negatifliğinin kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir. Aynı zamanda ELISA yöntemi dışındaki daha düşük duyarlılıklı D-dimer testlerinin orta klinik olasılıklı hastalarda, yanlış negatifliklerinin yüksekliği nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında düşük duyarlılıklı testler, düşük klinik olasılıklı hastaların PE tanılarının ekarte edilmesinde kullanılırken, ELISA testi düşük ve orta olasılıkta kullanılabilir.

Hastanede yatan ve ek hastalığı bulunan kişilerde PE tanısı

Bu hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır. Özellikle kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunan yaşlı hastalarda perfüzyon sintigrafisi yerine mutlaka ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi kullanılmalıdır. Bu hastalarda klinik olanakları elveriyor ise , sintigrafi yerine kontrastlı spiral BT çekilmesi tercih edilmelidir. Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PE şüpheli

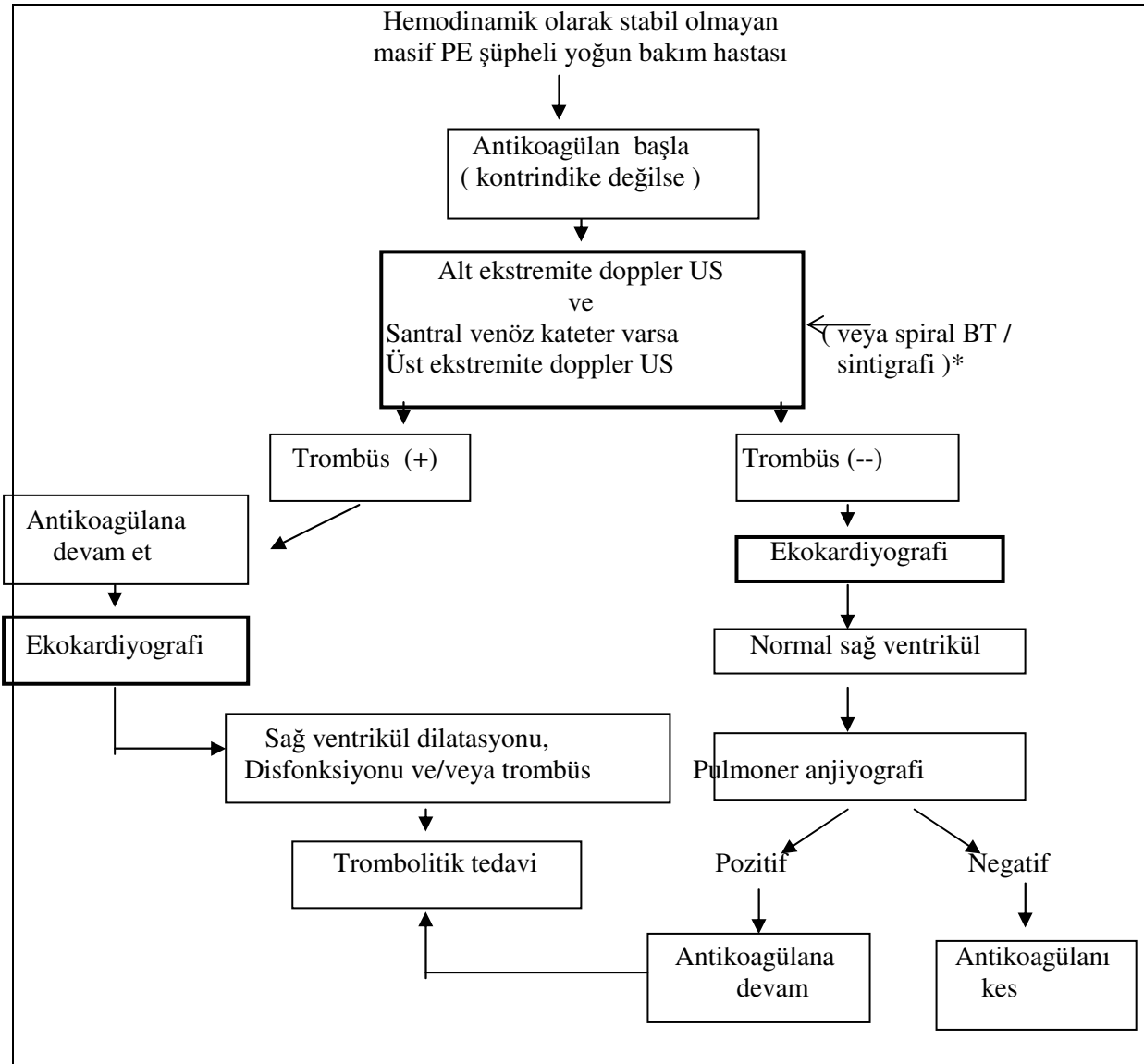
hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri azalmaktadır. Bu hastalarda kompresyon ultrasonografisinin negatifliğinde seri ultrasonografik inceleme yapılmaya çalışılmalıdır. Ciddi hipoksemi durumunda mutlaka ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır.

Masif pulmoner embolizm şüpheli hastalarda tanı

Fatal PE olgularında ölüm genellikle ilk 1-2 saat içinde gelişir. Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının tıkanma oranı ve altta yatan kardiyopulmoner hastalık varlığı olayın şiddetini belirleyen en önemli faktörlerdir.

Ani gelişen dispne,siyanoz , akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon varlığında bu tabloya neden olabilecek diğer patolojilerin (aort diseksiyonu, myokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (Tablo-9).

Tablo-9. Masif PE şüpheli hemodinamik yönden stabil olmayan hastalarda tanı algoritması .



Rocha AT, Tapson VF.Venous thromboembolism in intensive care patients. Clin Chest Med. 2003 Mar;24(1):103-22.

* Spiral BT (veya portabl perfüzyon sintigrafisi) olanağı var ise başlangıç incelemesi olarak uygulanabilirler.

Bu hastalarda ekokardiyografik değerlendirme öncesi yatak başında kolaylıkla uygulanabilen doppler ultasonografi ile derin ven trombozunun gösterilmesi, PE tanısını güçlendirdiği gibi, başlanan ampirik antikoagulan tedavinin sürdürülmesine de olanak sağlar transözefageal ekokardiyografide

(olanak varsa transtrorastik ekokardiyografi yerine tercih edilmelidir) dilate ve hipokinetik sağ ventrikül ve interventriküler septumun sol ventriküle doğru distorsiyonu ile masif emboli tanısı kesinleşir. Ekokardiyografik bulguların PE yönünden spiral bilgisayarlı tomografi veya perfüzyon sintigrafisi ya da pulmoner anjiyografi gibi diyagnostik bir test ile desteklenmesi gerekir

Destekleyici tedaviye rağmen hasta klinik yönden stabil hale gelmiyor ise hemen spiral BT veya pulmoner anjiyografi uygulanmalıdır. Eğer hasta stabil hale gelmiş ise spiral BT ve/veya akciğer sintigrafisi istenmelidir. Spiral BT çekimi için İ.V. kontrast maddeye karşı kontraindikasyon bulunmamalıdır. Her iki yöntemde sahip klinikler için spiral BT incelemesinin öncelikle yapılması önerilmektedir. Negatif bulunması halinde sintigrafik inceleme yapılmalıdır.

Serum troponinleri akut sağ ventrikül yüklenmesi, koroner kan akımında azalma veya hipoksemi nedeniyle myokarddan serbest kalırlar. Akut PE olgularında prognostik faktör olarak kullanılabilirler. 56 PE olgusunda yapılan bir çalışmada serum troponin düzeyi yüksek olan hastalarda EKG de daha sık oranda sağ dal bloku, V1-V4 arası derivasyonlarda T negatifliği saptanmıştır . Bu grupta PE mortalitesi %44 iken, troponin düzeyi normal olanlarda % 3 bulunmuştur. Buna karşılık serum CK aktivitesi mortalite ile korelasyon göstermemiştir .

Sonuç olarak sirkülan troponin düzeylerindeki artış sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon göstermektedir. Bunların belirgin olarak yükseldiği pulmoner embolizm olgularında hipotansiyon ve hastane mortalite insidensi önemli derecede artmaktadır .

TEDAVİ

Derin ven trombozu ve pulmoner embolizm, aynı hastalığın(VTE) iki farklı klinik tablosunu oluşturduğundan nonmasif embolizm ve DVT tanısı konulduğunda her ikisine de yeni pıhtı oluşumunu, genişlemesini veya fatal pulmoner embolizm rekürrensini önlemek amacıyla *antikoagülan tedavi* başlanmaktadır.

Pulmoner embolizm prognozunun belirlenmesinde, sintigrafide perfüze olmayan alanın genişliği ve ekokardiyografide sağ ventriküler hipokinezinin varlığı araştırılır. Hastaların çoğunda heparin tedavisine oral warfarin ile devam edilir. Kanama riski yüksek olan hastalarda subkutan düşük molekül ağırlıklı heparinler tercih edilebilir. Antikoagülan tedavi sırasında vücudun doğal fibrinolitik sistemi aktive olarak pıhtılarda hızlı bir erime ile birlikte tıkanan pulmoner arter dallarında rekanalizasyonlar başlar.

Masif embolizm olgularında ve hipotansiyon olmasa bile ekokardiyografik incelemede sağ ventriküler hipokinezi oluşturan submasif pulmoner embolizm olgularında kontraindikasyon yok ise *trombolitik tedavi* önerilmektedir. Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kontraindikasyon bulunan hipotansif masif olgularda *embolektomi* kararı verilir . Trombolitik tedavi veya embolektomiyi takiben tedaviye antikoagülan ile devam edilir.

Komplikasyon veya kontrendikasyon nedeniyle antikoagülan uygulanamayan özellikle proksimal DVT 'li hastalarda ya da yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve/veya DVT 'u saptanan hastalarda vena kava inferior 'a filtre takılması önerilir.

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

Ciddi plevra tipi yan ağrısı varlığında analjezi uygulanmalıdır. Ağrı için nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar narkotiklerden daha etkili olduğu bilinmektedir. Hipoksemi durumunda, özellikle PaO₂<60mmHg ise mutlaka yüksek konsantrasyonda (2-4 L/dakika) oksijen verilmelidir. Ciddi solunum yetersizliğinde geçici mekanik ventilasyon uygulanabilir.

Hipotansif hastalarda santral venöz basınç kontrolü altında kolloidler verilir. Sağ atrial basıncın yüksek (15-20 mmHg) tutulması, sağ kalp dolumunun maksimum olmasını sağlar. Pulmoner embolizmde diüretik ve vazodilatör tedavi indikasyonu yoktur. Kardiyak debinin ve sistemik kan basıncının belirgin olarak düştüğü hastalarda sağ ventrikül fonksiyonunu düzeltmek, yeterli sağ ventriküler koroner perfüzyon basıncı sağlamak ve alfa adrenerjik stimülasyon ile sağ ventrikül

perfüzyonunu arttırmak için norepinefrin kullanılması , buna karşılık orta derecede sistemik hipotansiyonu bulunan hastalarda sistemik vasküler direnç ve ortalama arter basıncının yakın izlenmesi ile pozitif inotropik etkili dobutamin kullanımı (3.5-10 mikrogr/dakika/kg) daha uygun bulunmuştur. Hemodinamisi bozuk PTE olgularında isoproterenol kullanımı sistemik arter basıncında düşmeye ve sağ ventrikül iskemisine neden olduğundan dolayı önerilmemektedir. Tedavi başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde hemodinamik ölçümler yapılmalıdır. Bu amaçla santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, kardiyak output, total pulmoner vasküler direnç ve sistolik arteriyel basınç değerlendirilir. Bu ölçümler altında trombolitik ve destek tedavisinin sonuçları izlenir.

Bu hastalarda, sol ventriküler output'u azaltacağından dolayı volüm yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Volüm replasmanı mutlaka hemodinamik ölçümler eşliğinde yapılmalıdır . Sistemik hipotansiyon ve şok tablosundaki hastalar trandelenburg pozisyonuna getirilerek sağ ventrikül atım hacmi ve akciğer perfüzyonu artırılmaya çalışılır. Kardiyovasküler kollaps durumlarında opium türevleri ve vazodilatör ilaçlar önerilmemektedir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

ANFRAKSİYONE HEPARİN TEDAVİSİ

Antikoagülan tedavi olarak 5000-10000 U (veya 80 Ü/kg) standart (anfraksiyone) heparin bolusunu takiben 1000-1250 Ü / saat (veya 18 Ü/kg/saat) olacak şekilde sürekli heparin perfüzyonu başlanır (Tablo-10). Tedavi öncesi (kontrol) ve bolustan 4-6 saat sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT) bakılır. aPTT ortalama kontrol değerinin (veya normal aPTT aralığının üst sınırının) 1.5-2.5 katı arasında sürdürülecek şekilde (ya da serum heparin düzeyi takibi ile) heparin perfüzyon dozu ayarlanır. Doz ayarlaması yapıyor ise, ideali her doz değişiminden 6-10 saat sonra aPTT kontrolü yapılmasıdır. Heparin infüzyonu sırasında günde en az bir kez aPTT bakılmalıdır. Tablo-'de heparin dozu ayarlaması görülmektedir. İlk heparin bolusundan 4-6 saat sonra bakılan aPTT düzeyi yetersiz ise bolus tekrarlanmalıdır. Daha sonra tekrarlanan aPTT düzeylerine göre infüzyon dozu azaltılır veya artırılarak uygun infüzyon dozu belirlenir. Tabloda önerilen yöntem ile yapılan heparin tedavisi ile ilk 24 saat içinde terapötik aPTT düzeyine ulaşma oranı standart uygulamaya göre çok daha yüksektir (% 75'e karşılık % 89) . Dolayısıyla bu uygulama ile rekürrens riski de daha düşüktür.

Tablo-10. Heparin dozunun ayarlanması.

DEĞİŞKEN	HEPARİN DOZU
Başlangıç heparin dozu	80 Ü/Kg bolus, sonra 18 Ü/ kg /saat infüzyon
aPTT < 35 s* (1.2 x kontrol)	80U/Kg rebolus, sonra infüzyon hızını 4Ü / kg / saat arttır.
aPTT 35-45s (1.2 -1.5 x kontrol)	40U/kg rebolus, sonra infüzyon hızını 2 U / kg / saat arttır.
aPTT 46-70s (1.5 -2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma.
APTT 71-90s (2.3 -3 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2Ü / kg / saat azalt.
APTT>90s (>3 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur,sonra infüzyon hızını 3 Ü/kg/saat Azalt.
* Saniye	

aPTT birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Kan örneği alınırken travma oluşturulması APTT zamanında uzama veya kısalmaya neden olabilir. Kan örneğinin bekletilmesi, örneğin heparin ile bulaşması, eritrosit varlığı, dehidratasyon ve Lupus antikoagülanlarının varlığı durumlarında APTT zamanı uzayabilir. Bu karşılık örneğin yetersiz düzeyde santrifüje edilmesi, hemoliz gelişmesi, malignite varlığı, sepsis ve post-operatif dönem gibi durumların varlığında APTT zamanı kısalabilir. Monitorizasyon için kan alımı sırasında minimal travma ile vene girilmeli, turnike çok sıkılmamalı ve uzun süre kalmamalı, aynı venden tekrarlanan girişimlerden kaçınılmalı, kan alımı için vakumlu tüp veya iki enjektör tekniği uygulanmalı, kullanılan sodyum sitrat % 3.2-3.8 konsantrasyonunda olmalı ve kanın heparin ile temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Heparin tedavisine 5-7 gün devam edilmesi yeterlidir. Heparinin en önemli komplikasyonu kanamadır. Beş günü aşan heparin kullanımlarında immunolojik mekanizma sonucu trombozisle birlikte heparine bağlı ciddi trombositopeni ve kanama komplikasyonu gelişebileceğinden, düzenli trombosit kontrolleri yapılmalıdır. Trombosit sayısının başlangıçtaki kontrol değerinin yarısından aşağıya düşmesi ciddi bir uyarı olmalıdır. Trombosit sayısı heparin kesildikten sonraki 10 gün içinde giderek normale döner. Trombositopeni saptanan hastalarda gün aşırı trombosit sayımı yapılmalıdır.

Tedavinin ilk günlerinde immunolojik olmayan mekanizmalarla gelişebilen trombositopeni reversibl olup, genellikle tedavi sırasında düzelir.

Kanamaya komplikasyonu :

Major kanamalar genellikle daha önceden gizli kalmış kolon veya mesane gibi organların maligniteleri nedeniyle oluşur. Tedavi öncesi yedi gün içinde cerrahi girişim, ciddi travma, doğum ve invazif vasküler incelemeler yapılan hastalar, aktif peptik ülser, gastrointestinal ve ürogenital kanama hikayesi, kanamaya eğilimli hematolojik bozukluğu bulunan veya trombosit sayısı < 150.000/mm³ olan hastalarda heparin ile kanama riski % 10 iken, bu özellikleri taşımayan düşük riskli hasta grubunda % 1 civarındadır. Aktif peptik ülser, major travma, bir aydan kısa süre içinde hemorajik inme hikayesi, malign hipertansiyon ve bakteriyel endokardit gibi durumlarda heparin kullanımı relatif olarak kontraindikedir. Bu durumlarda hekim kar/zarar hesabı yaparak karar vermek durumundadır. Anfraksiyone heparine bağlı major kanama oranı % 0-7, fatal kanama ise % 0-2 civarında bildirilmektedir.

- Heparin ile genellikle orta düzeyde bir kanama gelişir. Bu durumda heparin tedavisi kesilir. Heparinin yarı ömrü 60-90 dakika olduğundan aPTT 'nin genellikle en geç 6 saat içinde normale iner. Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır. ya da alternatif tedavi verilir.
- Hayatı tehdit eden veya intrakraniyal bir kanama halinde kriyopresipitat veya taze dondurulmuş plazma (genellikle 2 ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4 saatte kullanılan heparinin her 100 ünitesi için 1 mg) 10-30 dakikada yavaşça İV verilir. Protamin sülfat allerjik reaksiyon yapabilir.
- Heparine bağlı ciddi trombositopeni (başlangıç değerinin < % 50'si veya < 100.000/mm³) ve kanama durumunda heparin kesilir, alternatif tedavi (rekombinant hirudin - lepirudin , danaparoid sodyum veya argatroban) verilir.

Heparin tedavisi sırasında osteoporoz, hiperkalemi, eozinofili, hipokalsemi, serum SGOT, SGPT 'inde yükselme, allerjik reaksiyonlar, deri reaksiyonları ve alopesi gelişebilir.

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN TEDAVİSİ

DMAH'ler (enoxaparin, Dalteparin, nadroparin, tinzaparin vs.) molekül özelliklerinden dolayı anfraksiyone heparine göre daha uzun yarı ömürlü, immun trombositopeni komplikasyonu ve osteoporoz riski nisbeten daha az, kanama yönünden rutin laboratuvarı izlemi gerektirmeyen heparinlerdir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) en önemli özellikleri faktör II'yi faktör X'a göre daha az inhibe etmeleri ve bu nedenle anfraksiyone heparinlere göre daha az majör kanamaya yol açmalarıdır. Anfraksiyone heparinlerde Anti-Xa / Anti-IIa oranı = 1/2 iken, DMAH'lerde bu oran 2/1 - 4/1 civarındadır. Bu nedenle DMAH'ler major kanama riskinin daha yüksek olduğu hastalarda tercih edilebilir. DMAH ile major kanama riski % 0-3, fatal kanama ise % 0-0.8 oranında bildirilmektedir.

DMAH'in etkinliği son injeksiyondan sonra 12-24 saat sürmektedir. Bu ilaçların protamin sülfat ile nötralizasyonu da tam olarak sağlanamamaktadır. Bu nedenle DMAH kullanan bir hastada kanama gelişmesi durumunda problem yaşanır.

DMAH'ler günümüzde daha çok DVT ve PE profilaksisi için kullanılmaktadırlar. Son yıllarda anfraksiyone heparinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ,düşük molekül ağırlıklı heparinlerin venöz tromboemboli tedavisinde en az standart heparin kadar etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle masif olmayan DVT ve emboli olgularında tedavi dozlarında kullanılmaya başlanmıştır. Masif embolizm olgularda DMAH kullanımını destekleyen yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu nedenle bu olgularda kullanımı henüz önerilmemektedir.

DMAH'ler böbrek yolu ile atılırlar, bu nedenle böbrek yetmezliğinde yarı ömürleri uzar. Plasentaya geçemedikleri için gebelerde anfraksiyone heparin gibi kullanılabilirler. Uygulama günde bir veya iki kez subkutan olarak yapılır. DMAH'lerin VTE tedavisindeki dozları tablo-11'de görülmektedir.

Tablo-11. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ile VTE tedavisi.

DMAH	Doz	24 saatte / Subkutan
Enoxaparin	1 mg (100IU) / kg	2x1
	1.5 mg / kg	1x1
Nadroparin	0.1ml (950 IU) / 10kg	2x1
	(85.5U/kg)	(2x1)
	(171 U/kg)	(1x1)
Tinzaparin	175 U/kg / gün	1x1
Dalteparin	100 IU / kg	2x1
	200 IU / kg	1x1

ORAL WARFARİN TEDAVİSİ

Warfarin türevleri K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, X) inhibe ederek antikoagölan etki gösterir. Bu faktörlerin arzulanan düzeye inmesi için 4-5 gün geçmesi gereklidir. Protein C ve S eksikliği nedeniyle hiperkoagülabiliteye neden olduğundan dolayı, VTE tedavisinde etkili heparin düzeyi sağlandıktan sonra başlanır.

İlk 24 – 48 saatlik heparin kullanımından sonra (heparin tedavisinin terapötik düzeye,yani aPTT düzeyinin > 1.5 x kontrol değeri elde edildikten sonra) ,bir taraftan heparin tedavisi devam edilirken, sekonder profilaksi için tedaviye oral warfarinler eklenir. Oral warfarinin başlangıç dozu ortalama 5 mg/gündür.Yaşı < 50, ağırlığı=80-100 kg arasındaki hastalar için 7.5 mg,>100kg ağırlıklı hasta için 10mg, 80 yaşın üzerinde, kronik alkol kullanımı, malnutrisyon ya da bilinen karaciğer hastalığı durumlarında başlangıç dozu 2mg/ gün olarak önerilmektedir.

Protrombin zamanı (PT) kontrol değerinin 1.5-2.5 katına veya INR (International Normalized Ratio) =2.0 - 3.0 değerine ulaştığında heparin tedavisi kesilir. INR değerine daha erken ulaşılsa bile, heparin tedavisine toplam olarak en az 5 gün devam edilmelidir. Monitorizasyon PT veya INR düzeyi etkili aralığa ulaşana kadar günlük, daha sonra stabil düzey sağlanana kadar 3 günde bir ve stabilite sağlandıktan sonra 15 günde bir yapılmalıdır .

Oral warfarin tedavisi ilk kez tromboembolik atak geçiren, reversibl veya kısa süreli risk faktörlerine (örneğin, immobilizasyon, cerrahi, travma, östrojen kullanımı) sahip hastalarda 3-6 ay sürdürülür. Derin ven trombozunda genellikle 3 aylık süre yeterlidir. Belirli bir risk faktörünün saptanmadığı idyopatik ve ilk kez gelişen PTE ataklarında en az 6 ay kullanılmalıdır. Antikardiyolipin antikörları, antitrombin eksikliği ve malignite gibi risk faktörlerinin devam ettiği durumlarda aylarca (12 ay) veya ömür boyu kullanılması önerilmektedir Reküran tromboemboli durumunda en az 12 aylık kullanım süresi önerilmektedir. Warfarin türevlerinin birçok ilaçla etkileştiği unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle yaşlı hastaların aldığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir.

65 yaşın üzerinde olmak, inme, gastrointestinal kanama hikayesi, böbrek veya karaciğer yetersizliği ve eş zamanlı antiplatelet tedaviler warfarin kullanan hastada kanama için önemli risk faktörleridir. Gebelerde, ciddi karaciğer yetersizliğinde, santral sinir sistemi ve göz ameliyatı geçirenlerde warfarin kontraindikedir.

Oral antikoagülan tedavinin kontraindike olduğu durumlarda uzun süreli tedavi düşük molekül ağırlıklı heparinlerle veya ayarlanmış dozda (standart heparinin, APTT zamanını normalin üst sınırında tutabilecek dozu) anfraksiyone heparin ile sürdürülebilir. Ayarlanmış dozda heparin uygulaması laboratuvar takibi gerektirdiğinde bu durumda düşük molekül ağırlıklı heparinler önerilmektedir.

Warfarin türevleri ile kanama riski özellikle $INR > 4-5$ olduğunda belirgin olarak artar. INR değerinin $> 4-5$ olduğu saptanan hastalar 24-48 saatte bir yeniden değerlendirilmelidir. Bu durumlarda doz atlanarak ve/veya düşük doz oral K vitamini (1-5 mg) verilerek doz ayarlaması daha kolay yapılabilir.

Warfarine bağlı kanamada ilaç kesilir. Kanama düşük düzeyde ise INR kontrolleri yapılarak beklenir. INR terapötik düzeye indiğinde daha düşük warfarin dozu verilerek hasta yakından izlenir. Ciddi kanamalarda Kriyopresipitat veya taze dondurulmuş plazma verilir. Orta düzeyli kanamalarda 10 mg K vitamini subkutan veya intramüsküler uygulandığında warfarinin etkisini 6-12 saat içinde kaldırır. Fakat bu işlem 2 hafta boyunca yeniden warfarin kullanımını engeller. Özellikle protein C , S eksikliğinde ve malignite varlığında warfarin tedavisinin ilk haftasında cilt nekrozu gelişebilir .

Oral antikoagülan kullanan hastalarda invazif (cerrahi) girişim

Oral antikoagülan tedavi altındaki hastalara elektif cerrahi uygulaması gerektiğinde kanama riski : hastanın yaşına, ek hastalıkların varlığına, cerrahinin tipine, oral antikoagülan tedavinin ne zamandan beri uygulanmakta olduğuna, hemostazisi etkileyen başka ilaçların kullanımına, antikoagülasyonun stabilitesine ve monitorizasyon düzeyine bağlı olarak değişir . Uzamış major, kompleks cerrahiler kanama yönünden yüksek risk taşırlar. Heparin kullanan hastalarda kanama riski değişkendir. Cerrahi öncesinde 2 günlük intravenöz heparin kullanımı genellikle ciddi bir risk oluşturmazken, cerrahiden hemen sonra % 3' e varan major kanamalara neden olabilir.

Oral warfarinin kesilmesinden sonra INR düzeyinin < 2.0 olabilmesi için birkaç gün geçmesi gereklidir. Oral antikoagülan alanlarda INR değerinin cerrahi öncesi 1.5 civarında sürdürülmesi arzulanır. Cerrahi sonrası warfarin tekrar başladığında 3-4 gün içinde INR tekrar > 2.0 düzeyine ulaşır. Bu nedenle oral warfarinin cerrahiden 4 gün önce kesilmesi ve cerrahi sonrası hemen başlanması önerilir. Sonuçta hasta cerrahi öncesi 2 gün ve cerrahi sonrası 2 gün olmak üzere ortalama 4 gün subterapötik düzeyde warfarin almış olur.(51). Warfarinin kesilmesini takibeden dönemde rebound hiperkoagülabilitate gelişse de klinik yönden ciddi sonuçlar yaratmaz. Buna karşılık cerrahi işlemin kendisi protrombotik etki nedeniyle venöz tromboembolizm riskini artırır.

Akut VTE nedeniyle tedavi gören hastalarda ilk ay içinde elektif cerrahiden kaçınmak gerekir. Eğer cerrahi kaçınılmaz ise cerrahi işlemden 3-4 gün önce oral warfarin kesilir. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde ($INR < 2.0$ iken) intravenöz heparin ile antikoagülasyon uygulanır. APTT zamanı takibedilerek cerrahi işlemden 6 saat öncesine kadar heparinizasyon sürdürülür. Özellikle major cerrahi sonrası postoperatif dönemde heparin tedavisine 12 saatten önce başlanmamalıdır. Cerrahi sonrası kanama bulgusu var ise bu süre daha da uzatılır.

Eğer hasta VTE nedeniyle 1-3 aydır oral warfarin kullanmakta ise ek risk faktörleri olmadıkça preoperatif dönemde intravenöz heparin tedavisine gereksinim olmaz. Buna karşılık postoperatif dönemde $INR > 2.0$ düzeyine ulaşana kadar intravenöz heparin tedavisine başlamak gerekir. Postoperatif 12. saatte APTT düzeyi kontrol edilerek heparin dozu ayarlanmalıdır. Postoperatif dönemde etkin INR düzeyine ulaşılana kadar anfraksiyone heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparinler subkutan olarak kullanılabilir.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Antikoagülan tedavi yeni pıhtı oluşumunu veya mevcut pıhtının genişlemesini önleyerek hayatı tehdit edecek tekrarlayıcı embolilerin gelişimini engellerken, endojen fibrinolitik sistemin aktive olarak mevcut tromboemboliyi eritmesine fırsat yaratır. Pıhtının 7-14 gün içinde tamamen eridiği kabul edilmesine rağmen, rezolüsyon haftalar veya aylar sürebilir. Hatta bazı olgularda aylar sonra bile tam olarak erimeyerek organize olduğu ve periferik pulmoner damar yatağını kronik olarak daralttığı ve pulmoner hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir.

Trombolitik tedavinin 1970'li yıllarda devreye girmesi ile özellikle masif emboli tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Sağ kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografik incelemelerde, trombolitik tedavinin mevcut pıhtıların hızla erimesini sağlayarak pulmoner arter basıncını düşürdüğü, pulmoner perfüzyonu arttırdığı, sağ ventrikül hemodinamiğini düzelttiği ve 24 saat sonunda yapılan V/Q sintigrafilerinde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir. Trombolitik tedavi ile alınan başarılı sonuçlar, bu tedavinin pulmoner arteriyel trombus yanında tekrarlayıcı embolilerin kaynağı olan pelvik veya bacak derin ven trombozlarını da eriterek rekürren emboli insidansında da azalma sağlayabileceğini göstermiştir.

Son yıllarda yapılan ve yalnızca heparin tedavisi ile trombolitik tedaviyi takiben heparin uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmaları inceleyen bir meta-analizde :

1. Trombolitik tedavi pıhtının rezolüsyonu tek başına heparin tedavisine göre çok daha hızlı olmaktadır. Her iki tedavi yönteminde de 5-7 gün içinde sintigrafi ile pulmoner perfüzyonun benzer düzeyde iyileşme sağlanmaktadır.
2. Trombolitik tedavi şok tablosu içindeki masif emboli olgularında mortaliteyi azaltmaktadır (Bu görüşü destekleyen çalışma sayısı henüz az).
3. Hemodinamik olarak stabil hastalarda trombolitik tedavinin mortalite ve emboli rekürrens riskini azalttığı ispatlanamamıştır.
4. Trombolitik tedavinin küçük periferik embolilerin rezolüsyonunu artırarak, egzersizde alınan hemodinamik cevabı iyileştirdiği gösterilmiş, fakat uzun vadede semptomatik tromboembolik pulmoner hipertansiyon riskini azaltıp azaltmayacağı henüz bilinmemektedir.

Endikasyonlar :

Trombolitik tedavinin başlıca indikasyonu pulmoner damar yatağının % 50 'sinden fazlasının tıkandığı ve hipotansiyonun bulunduğu masif pulmoner embolizmdir. Yapılan çalışmalar, sistemik hipotansiyonun bulunmadığı, fakat ekokardiyografik incelemede sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif embolizm olgularında da trombolitik tedavinin heparin tedavisine göre mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (53,54). Hemodinamik stabilitenin olmadığı veya ciddi solunum yetersizliği içinde bulunan hastalarda da (önceden kardiyopulmoner hastalık varlığı) embolinin büyüklüğüne bakılmaksızın trombolitik tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir. Ekokardiyografi ile sağ kalp fonksiyonları normal bulunan orta büyüklükteki pulmoner emboli olgularında aynı zamanda masif derin ven trombozu saptandığında trombolitik tedavi indikasyonu vardır.

Tüm bu bulgular gözönüne alındığında trombolitik tedavi kararı için özellikle ciddi kanama komplikasyonu yönünden her olgu kendi özelliklerine göre hekim tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Kanama yönünden heparine kontrindikasyon bulunan tüm durumlarda trombolitik tedavinin çok daha yüksek oranda ciddi kanamaya neden olabileceği unutulmamalıdır. Masif embolizmden 7 gün sonra elde edilen radyolojik ve hemodinamik rezolüsyonun tek başına heparin kullanılan hastalar ile trombolitik + heparin tedavisi verilen hastalar arasında önemli bir fark göstermediği yönündeki veriler de gözönüne alındığında, hayatı tehdit eden ve tıbbi tedavi ile stabil hale getirilemeyen hipotansif / ciddi hastalar dışındaki hastalara trombolitik tedavi uygulanması hala tartışmalıdır .

Altı ay içinde geçirilmiş major kanamalar, intrakraniyal veya intraspinal hastalıklar, 10 gün içinde geçirilmiş operasyon veya biyopsi işlemi, hipertansiyon (sistolik > 200mmHg veya diyastolik > 100 mmHg), aktif veya infektif endokardit, perikardit, anevrizma ve kanama diyatezi varlığında

trombolitik tedavi kontraindikedir. Yaşlılarda kanama riski artmasına rağmen ileri yaş trombolitik tedavi için kontraindikasyon oluşturmaz. Bu hastalar daha dikkatli izlenmelidir.

Uygulama

Streptokinaz(SK),ürokinaz (UK) ve rekombinant doku plasminojen aktivatörü(rTPA) trombolitik tedavi için kullanılan üç ana ajandır. Her üç ajan da direk veya indirek yolla plasminojeni plasmine çevirirler. Plasmin hızla fibrini yıkarak pıhtının erimesini sağlar. Streptokinaz C grubu β-hemolitik streptokok proteinlerinden,ürokinaz insan idrarı veya embriyonik renal hücre kültüründen rekombinant DNA teknonolijisi ile ,rTPA ise çeşitli hücre serilerinden rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilirler. SK antijenik özellikte olup, oluşan sirkulan antikorların hem ilacı inaktive etmesi hem de ciddi allerjik reaksiyon oluşturabilmesi nedeniyle 6 ay içinde yeniden kullanılamaz. UK ve rTPA antijenik değildirler. UK ve rTPA plasminojeni direkt olarak plasmine çevirerek hızlı etki gösterirler. rTPA,diğerlerine göre daha fibrin spesifiktir.

Trombolitik ajanların uygulama şekilleri ve dozları tablo-12 'de görülmektedir. Son yıllarda özellikle ürokinaz 'ın daha yüksek dozda (3.000.000 Ü / 2saat) infüzyon uygulamalarının 12-24 saatlik uygulamalarına eşit etki gösterdiği bildirilmiştir.

Tablo-12. Venöz tromboembolizmde trombolitik tedavi.

Ajan	Plazma Yarılanma Süresi(dak.)	Yükleme dozu(İ.V.)	İnfüzyon Dozu (saatte)	Önerilen Tedavi Süresi (Saat)
Streptokinaz	18 – 25	250.000IU	100.000IU / h 30 dakikada	PE : 24 DVT : 48 – 72
Urokinaz	13 – 20	4400 IU	4400IU / Kg/h 10 dakikada	PE : 12 DVT :Onaylanmamış
Doku tipi				
Plasminojen	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg / h	PE : 2 DVT:Onaylanmamış
Aktivatörü (rt-PA)				

SK ,UK ve rTPA ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonunda rTPA 'nın ilk 2 saat sonunda diğerlerine göre pulmoner arter basıncı ve vasküler direncini çok daha hızlı bir şekilde düşürmesine karşılık 24 saat sonundaki hemodinamik parametrelerin ,24-48 saat sonra anjiyografi ve 10 gün sonra perfüzyon sintigrafisi ile saptanan pıhtı rezolüsyon düzeyinin 12-24 saatlik SK ve UK uygulamalarından farklı olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalarda kanama ve mortalite yönünden de üç ilaç için anlamlı bir fark bulunmamıştır. SK ve rTPA 'nın iki saatlik perfüzyonlarının uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, 2 saat sonunda pulmoner vasküler direncin rTPA ile daha çabuk düşmesine karşılık her iki grup arasında hemodinamik bir fark bulunmamıştır. Buna rağmen trombolitik ajan seçiminin, maliyet ve hangi hızda pıhtı eritme ihtiyacı bulunduğuna göre yapılmasını tavsiye edenler de bulunmaktadır. Hipotansiyonun bulunduğu masif embolizm indikasyonu dışındaki indikasyon durumlarında daha ucuz olan ve 24 saat süre ile verildiğinde diğer ajanlarla eşit düzeyde etki sağlayan streptokinazın uygulanması daha doğru olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğun bulunduğu masif embolizm olgularında ise olanak varsa 2 saatlik rTPA perfüzyonu tercih edilmelidir.

Trombolitik ajanlar venöz yolla sistemik olarak uygulanmaktadırlar. İlacın direkt olarak kateter yardımı ile pulmoner artere verildiği lokal uygulamaların pıhtının daha fazla oranda erimesini ve düşük doz uygulandığı için daha az kanama riski taşıyacağı konusunu araştıran çalışma sayısı yeterli düzeyde değildir. Fakat eldeki veriler lokal uygulamanın sistemik uygulamaya göre belirgin bir avantaj sağlamadığı yönündedir.

Trombolitik tedaviye pulmoner emboliz atağından sonra ne kadar erken başlanırsa, alınan cevap o kadar fazla olmaktadır. Buna karşılık semptomların başlangıcından itibaren 14 güne kadar olan uygulamaların hala etkin olduğu saptanmıştır .

- Trombolitik tedavi yüksek major kanama riski taşıdığından, uygulama öncesi pulmoner emboli tanısının kanıtlanması gereklidir. Tanı için , sırasıyla spiral bilgisayarlı tomografi, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi, özellikle hipotansif olgularda transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi gibi noninvazif incelemelerin öncelikli olarak yapılması gerekir. Bu incelemeler ile tanı kanıtlanmadığında veya ekarte edilemediğinde pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Trombolitik tedaviye başlamadan önce kanama diyatezi yönünden iyi bir öykü alınmalı,gastrointestinal ve intrakraniyal anormallikler gözden geçirilmelidir. Başlangıç testleri olarak ; hemoglobun, hematokrit, trombosit düzeyi ve kan grubu tayini yapılmalıdır.
- Trombolitik ajan infüzyonu sırasında asla heparin kullanılmamalıdır. Trombolitik tedaviyi takiben hasta standart bir şekilde heparinize edilir. Heparinasyon öncesi aPTT değeri, kontrol değerinin 2.5 katının altında ise heparin başlanmalıdır. Bu değerin üzerinde ise 2-4 saatte bir aPTT kontrolu yapılarak beklenir.
- Trombolitik tedavide kanama riski , tek başına antikoagulan tedaviye göre belirgin olarak yüksektir. En sık korkulan komplikasyon, intrakraniyal kanamadır . Arteriyel veya venöz ponksiyon sahaları da yüksek kanama riski taşıdığından,trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda bu invazif işlemlerden kaçınılmalıdır. Bu nedenle trombolitik tedavi kullanılması olası hastalarda özellikle tanı için pulmoner anjiyografi yerine spiral BT veya V/Q sintigrafisi tercih edilmelidir. Kanamanın lokal kompresyonla kontrolü mümkün olmaz. Ciddi kanama oluştuğunda trombolitik ajan infüzyonu kesilmesi , kanama kontrolü için genellikle yeterli olmaktadır. Masif ve sürekli kanamalarda fibrinojen ve faktör VIII içeren kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. 10 ünitelik başlangıç dozundan sonra fibrinojn düzeyine bakılır. Bu düzey < 1.0 gr / litre ise , 10 ünite daha kriyopresipitat uygulanır.Bu tedavi yetersiz kalırsa taze dondurulmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı),trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar gerekebilir.

CERRAHİ TEDAVİ

VENA KAVA İNFERİOR FİLTRESİ

Pulmoner tromboembolizm olgularında tekrarlayıcı emboli atakları morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilmektedir. Bu hastalarda antikoagulan veya trombolitik tedavi uygulanırken oluşabilecek bu komplikasyon , acilen filtre takılması ile mümkün olduğu kadar önlenmiş olur. Bu nedenle :

- Yeni embolilerin tekrarlama olasılığı yüksek akut VTE varlığında (proksimal derin ven trombozu) : antikoagulan tedavinin mutlak kontrindike olduğu veya trombositopeni , major kanama gibi ciddi komplikasyona neden olduğu durumlarda,
- Yeterli antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan emboli ataklarının varlığında vena kava inferior filtresi uygulanması düşünülmelidir.

Filtre uygulaması ayrıca yüksek riskli hastalarda profilaksi amacıyla (örneğin; pulmoner damar yatağının %50'den fazlasının tıkandığı kor-pulmonale olgularında), başarılı pulmoner embolektomi sonrası veya DVT saptanan kardiyak ya da pulmoner arteriyovenöz şanlı hastalarda da yapılabilir.

Filtreler; *kalıcı* ve *geçici* (çıkarılabilir) filtreler olarak değişik tiptedirler. Geçici filtreler genellikle profilaktik olarak (Multipl travma hastaları, ortopedik cerrahi öncesi,kanser hastaları) fibrinolizis döneminde kısa süre kullanılırlar . Kısa süre için antikoagulan tedavinin kontrindike olduğu cerrahi girişimler öncesi takılabilir. Günümüzde profilaksi amacıyla kısa bir süre için takılan fakat gereğinde yerinde bırakılarak kalıcı filtre olarak da kullanılabilen *çıkartılabilir filtreler* (Gunther Tulip , Recovery, OptEase) üretilmiştir.

Hasta tanı için pulmoner anjiyografik incelemeye gönderildiğinde aynı seansta, aynı venöz yolla vena kava inferior filtresinin de takılması önerilir. Vena kava inferior filtreleri genellikle renal

venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Yeni geliştirilen filtreler çok iyi tolere edilmektedirler.

Perkütan yerleştirmelerden sonra filtrenin uygun pozisyon almaması, hematoma, hava embolisi ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar % 5 'in altındadır. Retroperitoneal hemoraji nadiren gelişebilir. Takılan filtrelerin zamanla yer değiştirme sıklığı % 50 'ye kadar ulaşabilir. Filtre yerleştirme alanında tromboz oluşumu PTE için ek bir risk oluşturur. Bu komplikasyon juguler yolla filtre uygulamasında , femoral yola göre daha yüksektir. Alt ekstremitelerde venöz yetmezlik ve vena kava inferior tıkanması gibi komplikasyonların filtre takılmasını takibeden yıllar içinde giderek artması (% 30-50 'lere ulaşabilen) kalıcı filtreler konusunda ciddi tartışmalara neden olmaktadır.

Eski yıllardaki yaygın kullanımına karşılık, son yıllarda filtre kullanımı tartışmalı duruma gelmiştir. Proksimal DVT'li hastalarda standart antikoagülan kullanımı ile antikoagülan + filtre kullanımının karşılaştırıldığı 400 olguluk büyük bir seride ilk 12 gün içinde PTE insidensindeki azalma, filtre kullanan grup lehine büyük bir farklılık (% 5 'e karşılık % 1)saptanmıştır . Aynı grup iki yıl izlendiğinde vena kava inferior'a filtre takılanlarda rekkürren DVT insidensinin belirgin olarak yüksek olduğu (% 12'ye karşılık % 21) , semptomatik PTE ve mortalite bakımından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.

PULMONER EMBOLEKTOMİ

Pulmoner damar yatağının % 50-75 oranında tıkanması masif emboliyi gösterir. % 80'den fazla tıkanma mortal seyredir. Ölüm akut kardiyopulmoner bozukluk ve sağ kalp yetersizliği ile oluşur.

Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon veya sağ kalp yetersizliğine yol açan ve uygun medikal tedaviye rağmen hemodinamisi düzelmeyen pulmoner emboli olgularında : ilk bir saat içerisinde trombolitik tedaviye yanıt alınmadığında veya trombolitik tedavi kontraindikasyonu bulunan durumlarda uygulanabilir.

Günümüzde kateter teknikleri, cerrahi embolektomiden önce denenmektedir. Örneğin Greenfield embolektomi kateteri sağ internal juguler venotomi yolu ile sevk edilen, elle kontrollü ve ucundan aspirasyon olanağı sağlayan bir pulmoner arter kateteridir. Ucunda dakikada 100.000 devir yaparak pıhtı içinde ilerleyip onu mikroskobik parçalara ayırıp, aspirasyonunu sağlayan sistemlerin bulunduğu alternatif kateterizasyon metodları da geliştirilmiştir. Bu mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik tedavi kombine olarak uygulanabilmektedir. Son yıllarda balon anjioplasti yöntemleri de kullanıma girmiş bulunmaktadır. Kateter teknikleri ile başarı sağlanamadığı durumlarda kardiyopulmoner by-pass altında cerrahi embolektomi uygulanmalıdır.

Cerrahi mortalite % 25-60 arasındadır(62,63). Embolektomi öncesi kardiyak arrest geçiren masif emboli olgularında mortalite % 70-80' e yükselir. Resusitasyon sırasında santral damarlardaki büyük pıhtıların parçalanıp ,periferik pulmoner arter dallarına itilmesi sonucunda embolektomi ile bu pıhtıların tamamen çıkarılma şansı azalır. Bu olgularda trombolitik tedavi daha öncelikli olarak denenmelidir.

Embolektomi sonrası vena kava inferiora filtre konulup konulmaması tartışmalıdır. Bazı cerrahlar embolektomi sonrası intraperikardiyal düzeyde vena kava inferiora klips koymayı önerirler. Alt tarafta venöz basıncın artmasına neden olduğu için filtreye gerek olmadığını savunan yazarlar 6 aylık antikoagülan tedavinin yeterli olacağı görüşündedirler. Ancak tekrarlayan PTE durumu veya antikoagülan tedaviye kontraindikasyon bulunan hastalarda vena kava inferiora filtre konulmalıdır. Greenfield' in konik filtresi bu amaçla sık olarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Perrier A. Evidence based diagnostic algorithms for pulmonary embolism: why are they necessary? In: Demedts M, Deleroix M, Verhaeghe R, Verleden GM (Eds). Pulmonary vascular pathology : A clinical update. ERS Monograph 2004, Volum 9(27): 165-176.

2. Perrier A, Bounameaux H, Goldhaber SZ. Diagnosis,treatment (acute pulmonary thromboembolism).In: Peacock AJ,Rubin LJ (Eds). Pulmonary circulation diseases and treatment. Second Ed.Arnold Ltd. London 2004.
3. Arseven O. Venöz tromboembolizm. In: Travma. Eds: Ertekin C, Tavilođlu K,Gülođlu R,Kurtođlu M. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2005 ; 24: 1339-42.
4. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, Gregorio MA, et al. Guidelines for diagnosis, Treatment and Follow up of pulmonary embolism (SEPAR). Arch Bronconeumol 2004;40(12):580-94.
5. Verhaeghe R, Moerloose P, Greer I, Huisman MV, et al. Diagnostic aspect of pulmonary embolism. In: Demedts M, Deleroix M, Verhaeghe R, Verleden GM (Eds). Pulmonary vascular pathology : A clinical update. ERS Monograph 2004, Volum 9(27):15-24.
6. Tapson VF. Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. The literature review . UpToDate-January 2, 2003.
7. Erkan ML(Ed).Pulmoner tromboembolizm özel sayısı. Türkiye klinikleri;2003; 1(3):89-125.
8. Meneveau N, Ming LP, Seronde MF, Mersin N, Schiele F, Caulfield F, Bernard Y, Bassand JP. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy.Eur Heart J. 2003 Aug;24(15):1447-54.
9. O.Arseven. Masif pulmoner embolizm. Turkish Journal of Intensive care medicine. 2004; 4 (3):168-178.
10. O. Arseven. Pulmoner embolizm: Tanı yaklaşımı. 5. Ulusal tromboz,hemostaz, anjiyoloji kongresi. 7-9 Mayıs 2004. (Panelist)İstanbul. Kongre kitabı: 231-240.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M,et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonry embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001 ; 135: : 98-107.
12. Arcasoy SM, Vachani A .Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med. 2003 Mar;24(1):73-91.
13. Rocha AT, Tapson VF.Venous thromboembolism in intensive care patients. Clin Chest Med. 2003 Mar;24(1):103-22.
- 14.Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) Lancet 1999; 353:1386-1389.
15. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. In: Ekim N, Türктаş H, eds. Göğüs hastalıkları Aciller. Ankara: Bilimsel Tıp, 2000: 247-265.
16. The PIOPED investigators: Value of the ventilation/perfusion in acute pulmonary embolism :Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis(PIOPED).Jama 1990;263:2753.
17. Task Force Report.European Society of Cardiology.Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2000;21:1301-36.

18. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Dis* 2000;162:1413-18.
19. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002 May 7;136(9):691-700.
20. Rocha AT, Tapson VF. Venous thromboembolism in intensive care patients. *Clin Chest Med*. 2003 Mar;24(1):103-22.
21. American Thoracic Society. Clinical Practice Guideline: The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-1066.
22. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):211-7.
23. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1632-6.
24. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Evidence based guidelines. *Chest* 2004; 126 -3(suppl):163S-702S.