

Venöz Tromboembolizm

Prof. Dr. Altay Şahin

Venöz tromboembolizm (VTE) venlerde gelişen trombüslerle, bunlardan kopan parçaların pulmoner arter ve onun vasküler dallarında yarattığı tıkanıklık ve kan akımındaki kesintileri ifade etmektedir. Pulmoner tromboemboli (PTE) sadece pulmoner vasküler yataktaki bölümüdür. PTE'nin çoğu bacak derin venlerinde gelişen trombuslardan (DVT) kaynaklanır.

PTE çabuk veya ani gelişen ölüm nedenleri arasındadır. Çoğu kez başka hastalıklarla birlikte ve ölüme katkı sağlayan veya nedeni olan PTE'lere otopsi serilerinde sık rastlanmaktadır. Klinik tablo ve laboratuvar yöntemlerinde bazı sorunlar nedeniyle hastalığın tanısında zorluklar bulunmaktadır. Buna iyi örnek PTE ön tanısıyla kaybedilen hastaların otopsilerinde farklı nedenler saptanabilmesidir.1-3 Hastalığın sadece doğal seyri değil, tedavisi de ciddi mortalite ve morbiditelere neden olabilmektedir. İnsidans ve prevalansı, net olarak bilinmemesine rağmen sık rastlanan bir tablodur. Özellikle bacaklarda olmak üzere immobilizasyon-venöz staz, hiperkoagülopati yaratan nedenler, damar duvarında hasarlar ile yaşlı populasyon gibi PTE'ye risk yaratan faktörler günümüzde artmaktadır. Hemen bütün klinik dalları ilgilendiren bir hastalıktır.

PTE'nin tanı zorlukları yanında, tedavinin geç dönem mortaliteye etkisinin dışında, morbidite ve yaşam kalitesine etkisi konusu hala yeterince dökümanite edilememiştir. Doğumsal risk faktörlerinin önemi yeterince bilinmediği gibi kimlerde araştırılması gerektiği konusunda yeterli veri yoktur. Kimlere ne sürelerde profilaksi uygulanması gerektiği konusunda belirsizlikler vardır. PTE'de var olan bu olumsuzluklar ve belirsizliklere karşın elimizde tanı, tedavi ve profilaksi konusunda yeterli sayılabilecek bilgiler bulunmaktadır.

Epidemiyoloji

Klinik olarak sessiz VTE'nin hangi oranda tanınabildiği belirsizdir(4,5). Klinik olarak belirti ve bulgu verenlerin bir kısmına tanı konulamamaktadır(6). Bu zorluklara ek olarak, epidemiyolojik çalışmalarda yüksek olasılıklı tanı yöntemlerini kullanmak zordur. VTE daha çok ileri yaş hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda bu yaşlarda oldukça sık görülen hastalıklar arasındadır. 342 000 kişilik bir populasyonda yapılan çalışmada VTE insidansı 1.83/1000 dir (%95 CI 1.69-1.98). DVT ve PTE insidansları 1.24/1000/yıl (1.69-1.98), 0.60/1000/yıldır (0.52-0.69). İleri yaşla insidans artmaktadır.7 Medikal kayıtlardan 25 yılı kapsayan bir çalışmada VTE insidansı 117/100 000, DVT 48/100 000, PTE 69/100 000, erkeklerde kadınlara göre 130'a 110/100 000 dir.8 Postmortem otopside, erkek/kadın olarak, ölümlerinden önce düşünülenlerin 9/5 (14), düşünülmeyenlerin 13/17(30) total 44'ünde (%3.4) VTE tanısı konulabilmiştir.9 Daha çok kardiyolojiye bağlı 16 Fransız hastanesinde 1992-1994 yılları arasında ortalama yaşları 63±21 olan 547 hasta, 446 DVT, 387 PTE saptanmıştır(10).

Bir başka çalışmada hastanede yatan hastalarda prevalans %1.0, otopsilerde, %14.6, ölümü etkileyen veya ölüm sebebi olarak genelde %0.2, PTE'liler arasında %37.3'dir(11). Genel bir hastanede 175.730 hastada insidans 400 (%0.23) ve 50 yaş ve üzeri hastalarda kadınlarda daha fazla bulunmuştur(12). Michigan Medical Center'de 1955-1979 arasında total insidans pediatrik populasyonda %3.7 saptanmıştır(13). Devam eden risk faktörlerinin katkısıyla da VTE en çok 6-12 ay içinde %10-13 dolaylarında rekürrens yapmaktadır.10 198 hastanın 404'ünde tekrarlamıştır(14).

Risk Faktörleri

VTE gelişmesi için Virchow tarafından ileri sürülen 1- **Hiperkoagülabite**, 2- **Venöz staz**, 3- **Vasküler hasar** günümüzde geçerliğini korumaktadır. Önemli olan bunların nedenlerini ve risk faktörlerini saptayarak VTE'nin tanısını kolaylaştırmaktır. Risk faktörleri Virchow'un 3 triadı için geçerli olabilir. Hiper koagülabite daha çok bir laboratuvar tanısıdır. Venöz staz yaratarak risk oluşturan nedenler, laboratuvar yöntemleri kullanmadan klinik olarak saptanabilir. VTE'nin

çok büyük oranda bacak proksimal derin venlerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu durumda bacak venlerinde staz yaratan, akımı yavaşlatabilecek nedenlerin tamamı DVT için risktir. VTE risk faktörleri tablo.1’de verilmiştir.

Tablo:1 Risk Faktörleri

A-Cerrahi Girişimler -Özellikle Kalça ve Diz Protezi, -Uygulanana Anestezi Süresi ile Risk Paraleldir (≥ 1 saat),	F-İleri Yaş (≥ 50 , hatta ≥ 60)
B-İmmobilizasyon Nedenleri -Yatağa Bağımlılık Yaratan Hastalıklar (Örneğin Miyokard İnfarktüsü gibi), -Hareketleri Engelleyen Hastalıklar (Örneğin Paraplejiler, İnmeler gibi),	H-Çeşitli Nedenlerle 3 Gün ve Daha Uzun Yatakta Kalma, Sabit ve Oturarak Çalışma, 6 Saati Geçen Seyahatler,
C-Kardiyo-respiratuar Hastalıklar (Venöz staz ve yatağa bağımlılıkla)	I-İlerlemiş Kanserler ve Kemoterapi
D-Kırıklar, Yanıklar	İ-Gebelik, Post-Partum Periyod
E-Yoğun Bakımda Yatma	K-Obezite, Minör Cerrahi, Travmalar

Bu risk faktörleri VTE tanısı düşünülen hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır(15,16). Obezite ve sürekli oturularak bacakları hareket ettirmeden yapılan işler, uzamış seyahat, kısa hastalıklar, minör cerrahi ve zedelenme gibi minör nedenlerin tromboz riskini üç kat arttırdığı saptanıyorsa yukarıdaki risk faktörlerinin önemi daha iyi anlaşılabilir (17,18) Hiperkoagülabilitate yaratan kalıtsal nedenler; Protein C, protein S, Antitrombin 111 eksiklikleri ilk bulunanlardır. Bunların VTE’lilerdeki görülme oranı toplam %5-15 dolaylarındadır(19). Homosistein metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir amino asiddir. Genetik olarak cystathionine β -synthase ve methylenetetrahydrofolate reductase eksikliklerinde, kronik renal yetmezlik, hipotiroidizm, malign hastalıklar ve özellikle folat, vitamin B12, B6 yetmezliğinde hiperhomosisteinemi görülür. Bu durum arteriyel ve venöz tromboz riskini yükseltir. VTE de riskin yaklaşık 2.5 artışı belirtilmektedir (20,21).

Diğer ve önemli kalıtsal bozukluklar gen nucleotide 20210 da guanine yerine adenine (G20210A) geçmesiyle protrombin nokta mutasyonu ve Faktör V geni nucleotide 1691 de guanine’in yerine adenine geçerek, FV protein residue 506’da arginin, glutamine’le (Arg506Gln) yer değiştirdiği için gelişen Aktive protein C (APC) rezistansıdır. Buna bulunduğu şehrin ismi anılarak Factor V Leiden’ da denilmektedir. Toplam APC rezistansının %95 ini oluşturmaktadır. Heterozigot veya homozigot olarak, değişen oranlarda ama en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Sağlıklı insanların yaklaşık %5’inde, VTE’ lilerin yaklaşık %20 sinde pozitifdir. Nucleotide 20210’da guanine yerine adenine geçerek (G20210A) heterozigot ve ya homozigot protrombin nokta mutasyonuna neden olur. İkinci sıklıkta rastlanan bu kalıtsal trombofili nedeni, sağlıklı insanlarda yaklaşık %3, VTE’lilerde yaklaşık %7 dolaylarındadır. VTE’lilerde sebebi net olarak anlaşılmamış olarak Factor VIII seviyeleri yüksek bulunmaktadır(22-26).

Beklenen ve/veya beklenmeyen alanlarda arteriyel ve venöz trombozlar, düşük ve ölü doğumlar, trombopeni ve kanamalarla ortaya çıkabilen, fosfolipidlere daha doğrusu fosfolipidlerin bağlandığı proteinlere karşı gelişen antikorların neden olduğu klinik tablolara, antifosfolipid sendromu (APS) denilmektedir. Antifosfolipid antikorlar sistemik lupusta olduğu gibi altta bulunan bir hastalıkla veya primer olarak bulunabilir. Koagülasyon testlerini bozduklarından (Lupus antikoagülan) bu testlerle veya immünolojik olarak uygulanan testlerle (Antikardiyolipin antikorlar gibi.) saptanabilirler. Trombozlarında görülme oranlarının fazla olduğu belirtilmesine karşın gerçek oran konusu net olarak belli değildir(27-29).

Trombofili genç yaşlarda özellikle 40 yaş altında, veya tekrarlayan VTE lilerde, aile öyküsü olanlarda, risk faktörü saptanamayanlarda, birden fazla düşük ve /veya ölü doğum yapanlarda beklenmeyen alanlarda tromboz gelişenlerde araştırılmalıdır.

Klinik Tablo

VTE klinik tablosu tanıya ulaşmada spesifik değildir. DVT' larının yarısı hatta daha fazlası sessizdir, bunlarda fizik bulgu yoktur. Küçük damarlarda yerleşen PTE' ler plöritik göğüs ağrısı dışında belirti ve fizik bulgu vermezler. Sessiz veya çok hafif klinik tablo ile seyreden VTE'ler bu nedenle tanınmazlar. Klinik belirti ve bulgular kardiyorespiratuar hastalıklardakilerle benzerlik gösterir. Altta kardiyorespiratuar hastalığı olanlarda klinik tablo ile VTE kararı daha da zorlaşır(30-33).

Tablo:2 de VTE'nin belirtileri, Tablo:3 de bulguları görülmektedir.

Tablo:2 VTE Belirtiler

PTE	DVT
-Nefes Darlığı	-Bacak Derin Venleri Trasesinde Hassasiyet ve/veya Ağrı
-Göğüs Ağrısı	-Semptomatik Bacakta Şişlik, Gode Bırakabilir
-Öksürük	-Kolleteral Süperfişyel Venlerde Variköz Olmayan
-Hemoptizi	Genişleme
-Sıkıntı Hissi	
-Çarpıntı	
-Hişiltılı soluk	
-Terleme	
-Siyanoz	
-Senkop	

Tablo:2 VTE Bulgular

PTE	DVT
-Takipne ≥ 20 /dakika	-Semptomatik Bacakta Şişlik \geq Diğer Taraf
-Taşikardi ≥ 100 /dakika	-Semptomatik Bacakta Hassasiyet
-Ateş	
-Lokalize Fizik Bulgular Raller (Crackles) Plevral Frotman	

Belirtiler ve bulgular VTE'nin doğal seyri nedeniyle akut olarak gelişir. Bu durum tekrarlayan kronik VTE içinde geçerlidir. Göğüs ağrısı masif PTE dışında genellikle plöritik karakterdedir. Masif PTE'de tablo genellikle ağır seyreder. Hastada nefes darlığı, non-plöritik göğüs ağrısı, takipne, taşikardi, siyanoz, hipotansiyon bulunur. Bu tablo Myokard enfarktüsü, disekan aort anevrizmasından ayrılmalıdır. Bu ayırım labaratuvar testleri ile kolaylıkla yapılabilir. PTE'nin en sık rastlanan belirtileri plöritik karakterde göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile istirahatte takipnedir. Bunların bulunmadığı durumlarda, ayırıcı tanıda kullanılan labaratuvar testleri de normalse PTE olasılığı zayıftır. Bu belirtiler başka bir hastalıkla açıklanamıyorsa PTE olasılığı yüksektir, hemoptizininde eklenmesi olasılığı daha da yükseltir (34).

Altta birlikte bulunan kardiyorespiratuar hastalıklar klinik tablonun tanı olasılığını düşürürler. Bu hastalıklarda benzer klinik tablo vardır. Ama yinede eklenen VTE, belirtilerde akut

gelişen bir artışa neden olur. KOAH'ın akut gelişen diğer nedenlere bağlı alevlenmeleri tabloyu karıştırabilir. Ancak bacaklarda tek taraflı DVT ile uyumlu belirti ve bulgular, klinik tablonun ani olarak ağırlaşması ve immobilizasyon gibi risk faktörlerinin varlığı VTE olasılığını artırır. Fizik bulgular DVT ve masif PTE' de tanıya daha çok yardımcıdır.

VTE Tanısı ve Ayırıcı Tanı İçin Kullanılan Testler

Sık kullanılan, Hemoglobin, hematokrit, platelet, beyaz küre(CBC), periferik yayma gibi kan tetkikleri, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi (CXR), arter kan gazları gibi laboratuvar yöntemleri daha çok ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. EKG anormallikleri siktir, ancak non-spesifiktir. Kalp hastalıkları ile PTE'nin neden olduğu kardiyak anormallikleri gösteren bir testtir. PTE sağ kalpte zorlanma yaratabilecek boyutta olduğu zaman buna ait anormallikler, aks değişikliği, taşikardi, aritmiler saptanabilir. Arter kan gazlarında pulmoner vasküler yataktaki kesintiyle orantılı sağdan-sola şantın neden olduğu hipoksemi, alveoler-arteriyel PO₂ gradiyentinde artış, alveoler hiperventilasyona bağlı hipokapni gözlenebilir. Her iki testin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. CXR da genellikle normal ve/veya non-spesifik anormallikler vardır. Sık bulunabilen anormallikler diyafragmada yükselme, linear atelektaziler, az miktarda plevral effüzyon, fokal infiltrasyondur. Tepesi hilusa bakan, üçgen şeklindeki opasite, pulmoner arterlerde kesinti, hipovasküler alan nadir ve/veya kontrol CXR olmadan saptanabilmesi güçtür.

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) İzotop Sintigrafisi

Pulmoner perfüzyon net olarak sintigrafi ile gösterilebilir. Ventilasyon sintigrafisi ile iyi kalite CXR sini yorumlama arasında çoğu kez paralellik bulunmaktadır. Anormal CXR varlığında sintigrafilerin yorumlaması bazan zorlaşmaktadır. Sintigrafiler, CXR, klinik tablo ve ayırıcı tanıda kullanılan laboratuvar testleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Normal perfüzyon sintigrafisi pratik olarak tanıyı ekarte ettirir. Ventilasyon sintigrafisi perfüzyon sintigrafisi değerlendirildikten sonra gerekliyse yapılmalıdır. Hava yolu hastalıklarında -KOAH, bronş astması ve diğerlerinde, pulmoner fibrozislerde, sol kalp yetmezliğinde, pulmoner damarları invaze eden tümörlerde sintigrafileri PTE olasılığı yönünden yorumlamak zorlaşmaktadır. V/Q sintigrafileri, PTE yönünden “**Yüksek**”, “**Orta**” ve “**Düşük**” olasılıklı olarak yorumlanmaktadır. Yüksek olasılıklı ve normal sintigrafiler tanıya yardımcıdır. Düşük olasılıklarda, klinik olasılıkla risk faktörleri birlikte değerlendirilmelidir. Ancak orta olasılıklılarda durum karışıktır. Düşük ve orta olasılık saptanma oranlarının fazla olduğu bilinmektedir(35-38). Genellikle orta olasılıklılarda singrafinin değerini düşüren hastalıklar ve/veya anormal CXR birlikte dir.

Pulmoner Anjiyografi

PTE tanısında altın standart olarak tanımlanan pulmoner anjiyografi son yıllarda yerini, daha az invazif, uygulanabilme olasılığı çok daha yüksek ve kolay olan helikal bilgisayarlı tomografiye terketmektedir. Birçok merkezde yapıma olasılığı yoktur veya düşüktür. Subsegmental pulmoner arter dallarınadki trombusleri yorumlama zordur. Digital subtraction angiography (DSA)'nın konvansiyonel metoda göre kolay ve non-invazif olduğu düşünülebilir, ancak periferden verilen kontrast maddenin segmental ve sub segmental pulmoner arter dallarını çok iyi görüntüleyemediği ve yorumlamada güçlük yarattığı ileri sürülmektedir(39,40). Bu eksiklerine karşın pulmoner kontras anjiyografi, hala altın standart tanı aracı olarak kabul görmektedir.

Helikal Bilgisayarlı Toraks Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hızlı, kolay ulaşılabilir, non-invazif bir yöntemdir. İşlemin, emboli protokollarıyla, helikal bilgisayarlı tomografi (BT) de uygulanması gerekir. Teknolojik gelişmelerle paralel olarak helikal BT, yeni protokollerle DVT ve PTE tanısında aynı anda kullanılmaya başlanmıştır. Multi dedektörlü BT lerin kullanıma girmesiyle subsegmental pulmoner damarlara kadar trombuslerin

daha kaliteli ve doğru yorumlanabilecek görüntüleri elde edilebilecek gibi görünmektedir. Bu şekilde pulmoner anjiyografinin gerçek bir alternatifi haline gelebilir. Helikal BT'nin temel sorunu subsegmental embolileri değerlendirmedir. Subsegmental emboliler dışında, V/Q sintigrafileri ile karşılaştırılabilir sensitivite ve spesifiteye sahiptir(41-47) Helikal BT ile toraksın tamamı ince kesitlerle tarandığından, PTE için olduğu kadar özellikle anormal akciğer grafisi bulunanlarda olmak üzere, diğer hastalıkların ayırıcı tanısına da yardımcı olur. Manyetik Rezonans Görüntüleme yavaş ve pahalı olması, günümüzde kullanılan cihazlarla yapılan uygulamalarda helikal BT'ye üstün olmaması ile tercih edilen bir yöntem değildir. Teknolojik gelişmelerle sorunları giderildiğinde helikal CT'ye tercih edilebilecek konuma geçebilir.

Ekokardiyografi

Özellikle masif emboliye bağlı senkop geçiren hipotansif hastalarda yatak başında uygulanabilecek bir yöntemdir. Transtorasik ve transözofageal olarak uygulanabilir. Transözofageal yöntem daima tercih edilmelidir. Vena kava inferiorun kollapsibilitesi, ana pulmoner arterle, kalp boşluklarındaki trombüsler, ventrikül diskinezileri, aort anevrizması ve diseksiyonu gibi anormallikler transözofageal ekokardiyografi ile daha iyi gösterilebilir. Hemodinamik bozukluk yaratan PTE kadar, ayırıcı tanıda yer alan kardiyak hastalıkların tanısına da yardımcıdır. Kullanımının artması ile sağ kalp boşluklarında yerleşen trombüslerin sıklığı ve bunlara tedavi yaklaşımı yönünden faydalı bilgiler elde edilebilecektir(48-50). Hatta kan basıncı normal olanlarda bile erken ve 6 hafta gibi geç dönemde tekrarlanan ekokardiyografinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonu saptayabildiği, böylece prognoz ve profilaksi açısından değerli olduğu ileri sürülmektedir(51,52).

DVT Tanısı

Bacak derin venlerinde gelişen trombüslerin yaklaşık yarıya yakın kısmında PTE gelişmektedir. Baldır venlerinde gelişen thrombüslerin proksimal tarafa ilerleme olasılığı ve/veya PTE riski konusundaki bilgiler net değildir. Gerek baldır, gerekse proksimal derin venlerde gelişen thrombüsleri saptamak için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar kullanımı günümüzde azalan Impedance Plethysmography (IPG), ile I125 Fibrinogen'le bacak sintigrafisi, Dopler veya Renkli Dopler, Kontras Venografi, Compression Ultrasaund (CUS), Helikal BT, ve MRI dir. İzotopla bacak sintigrafisi ve kontras venografi çeşitli nedenlerle tercih edilmemektedir. Helikal BT ile DVT görüntülemesi, PTE için yapılan uygulama protokoluna yeni dahil olmuştur. MRI VTE tanısında sık kullanılan bir yöntem değildir. Uygulaması kolay, yaygın kullanılan yöntem duplex real time CUS'dur. Dopler veya renkli doplerin buna üstünlüğü yoktur(53). Duplex real-time CUS sensitivitesi yaklaşık %50-60 dolaylarındadır(54,55).

VTE Tanısında Yeni Testler

D-Dimer

Koagulasyon sonu fibrin yıkım ürünlerinden D-Dimerin kandaki seviyesinin VTE tanısındaki değerini araştıran birçok yayın bulunmaktadır(56-58).

Bu test, tanıyı desteklemekten çok klinik olasılık düşük ve risk faktörü bulunmayanlarda ekarte etme yönünden daha değerli gibi görünmektedir. Klinik olarak orta ve düşük olasılık grubuna giren hastalarda 0.5 µg altındaki değerler pratik olarak VTE tanısını ekarte ettiği ileri sürülmektedir(59).

Kardiyak Troponin

Troponin I ve troponin T kalp kasının kontraksiyonunda fonksiyon görürler. Myokard hasarında kana geçerler. Troponin'in kardiyak spesifik isoformlarının küçük myokard hasarında sensitif bir biyokimyasal belirleyici olduğu bilinmektedir. PTE'ye bağlı sağ ventrikül

disfonksiyonunda hatta prognozun belirlenmesinde troponin seviyelerinin kanda yükselmesinin anlamlı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(60,61).

VTE Tanısı

Tanı için laboratuvar testlerinden önce, koagülopatiler dışında kalan, yukarıda adı geçen risk faktörlerinin varlığı, klinik belirti ve bulgular ile tanı olasılığı değerlendirilmelidir. Çalışmalarda değişik klinik olasılıklar kullanılmıştır. Risk faktörü veya faktörleri, öykü, fizik inceleme, CXR, EKG, IPG bulgularına göre –yüksek olasılık > %85, -orta olasılık %10-85, -düşük olasılık< %10 dur(62).

PIOPED çalışmasında pulmoner anjiyografi sonuçlarına göre PTE tanısı alanlarda öykü, fizik inceleme, EKG, CXR, arter kan gazlarına göre yüksek olasılık \geq %80, orta olasılık % 20-80, düşük olasılık < % 20 olarak görülmüştür.35 VTE risk faktörleri, belirti ve bulgular alternatif tanı olasılığı, arterkan gazları, CXR bulguları dikkate alınarak olasılık oranları - yüksek % 80-100, -orta %21-79, düşük % 0-20 bulunmuştur. Sonuçta düşük olasılıklarda % 3.4 orta olasılıklarda % 20.4, yüksek olasılıklarda % 65 PTE tanısı doğrulanmıştır(35,63).

Acil serviste yapılan bir çalışmada (64) VTE düşünülen hastalarda odds ratio'ya göre –80 yaş üstü, –Önceki VTE (PTE, ve/veya DVT) öyküsü, -60-79 yaş arası, -Bir aydan kısa süreli cerrahi girişim, -Hemoptizi, -Nefes darlığı, -Kronik venöz yetmezlik, -Kalp hızının 100/dakika'dan fazla olması, -İmmobilizasyon 48 saatten fazla yatak istirahati veya 6 saatten fazla yolculuk, -Kanser varlığı, -İnme varlığı, -yakın tarihte travma geçirilmesi, -Kronik kalp hastalığı, -KOA, -Estrojen tedavisi, -Gebelik veya post partum periyod, -Göğüs ağrısı riski artıran faktörler olarak saptanmıştır. Bunlara CXR da -Plevral effüzyon, -Platelize ateletazi, -Diyafragmada yükselme, -Kan gazlarında PAO₂-PaO₂ farkı eklenerek, en yüksek 4 üzerinden VTE'yi destekleyebileceklere yüksek olmak üzere puan verilmiştir. 1090 hastada 4 puan eşik değer olarak saptandığında buna eşit ve altında puan alan düşük olasılıklılarda %10.3, 5-8 puan alan orta olasılıklılarda %38, 9 ve yukarı puan alanlarda yüksek olasılıklılarda %81 oranında PTE saptanmıştır.

Risk faktörleri, klinik belirti bulgular, diğer hastalıkların ekarte edilmesine yönelik basit laboratuvar testleri ile yukarıda örneklere ek olarak, tanı maliyetini düşürmeye yönelik başka benzer çalışmalar da bulunmaktadır(65-68).

Bütün bu çalışmalardan şu sonuçlar çıkartılabilir. Risk faktörleri özellikle **-Önceki VTE öyküsü, -İmmobilizasyon yaratan nedenler, -Cerrahi girişimler, 60 ve üzeri yaş, 48 saatten fazla yatakta kalma, 6 saat ve daha fazla sabit oturma, -Bacak venlerinde stazdan birinin veya fazlasının bulunması, -Klinik tabloda ani gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan nefes darlığı, -Takipne, -Taşikardi, -Göğüs ağrısı, -Bacaklardaki DVT belirti ve bulgularının varlığı** tanı olasılığını arttırmada çok önemlidir. Ayırıcı tanı için de kullanılan testlerden **CXR'da volüm kaybı (diyafragma yüksekliği ve/veya mediastinal şift), diyafragma üzerinde linear-platelize ateletaziler, EKG'de sağ ventrikül zorlanması, veya arter kan gazlarında açıklayabilecek bir tablo olmadan SaO₂ nin %90'nın altına düşmesi, POA₂-POa₂ gradiyentinde önemli artma, tanı olasılığını daha da yükseltir. Tabloyu açıklayabilecek başka bir hastalık bulunmaması dikkate alınarak VTE'nin olasılığı düşük, orta ve yüksek olarak guruplandırılabilir. Altta kardiyorespiratuvar hastalığı olanlarda durum biraz karışık görülebilir.. Ama bu hastalarda da aynı olasılık akışını kullanmak yararlıdır.**

VTE tanısı için çeşitli algoritmalar öne sürülmüştür. Algoritmalar var olan olanaklara ve uygulanabilirliklerine göre kullanılmalıdır. Algoritmaların kullanımlarından önce, tanı ve ayırıcı tanıda yararlı olan ve yardım eden, gerekli kan tetkikleri, CXR, EKG ve duruma göre SaO₂ veya arter kan gazlarına bakılmalıdır. Bunlar yapıldıktan sonra algoritmalara sıra gelir.

DVT için kullanılabilir örnek algoritmalar şu şekilde özetlenebilir: CUS pozitif hastalara tedavi başlanmalıdır. Klinik olasılık yüksek, CUS negatif, D-dimer pozitifliğini başka açıklayacak bir neden yoksa, tedavi verilmeli, eğer D-dimer negatifse CUS tekrarlanmalı, gerekiyorsa duruma göre kontrast venografi yapılmalıdır. Olasılık düşük, CUS negatifse başka araştırma gerekmez. Orta olasılıkta, negatif CUS ve negatif D-dimer durumunda tedavi gerekmez, D-dimer pozitifse CUS tekrarlanmalıdır.

Genel olarak, PTE olasılığına bakmaksızın pozitif CUS, pozitif helikal volumetrik torakal BT ve yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi varlığında tedavi verilmelidir. PTE olasılık durumlarına göre aşağıdaki pratik algoritmalar uygulanabilir:

1 - PTE olasılığı düşükse,

A) D-dimer testi yapılmalı negatifse başka test istenilmemelidir.

B) D-dimer pozitifse,

a- Normal EKG ve normal CXR bulunuyorsa,

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q)sintigrafisi yapılmalı PTE tanısını destekliyorsa tedavi başlanmalı, tanıyı desteklemiyorsa hastanın durumuna göre ayırıcı tanı için başka testler gerekebilir.

b- CXR'da anormallik var ve PTE'yi destekliyorsa, V/Q sintigrafisi yaptırılmalıdır.

Orta olasılık durumunda CUS pozitifse tedavi, negatifse helikal volumetrik torakal BT veya pulmoner anjiyografi bulgularına göre karar vermelidir. Yüksek olasılıkta tedavi uygulanmalıdır.

c- CXR'daki anormallik PTE ile uyumlu değilse,

Doğrudan yeni protokolle helikal volumetrik BT istenilmeli, tanıyı destekliyorsa tedavi verilmelidir. Desteklemiyorsa ayırıcı tanı için gereken başka testlere başvurulmalıdır.

2 - PTE orta olasılıklıysa,

A) D-dimer testinin negatif olduğu durumlarda, düşük olasılık D-dimer pozitif olanlarla aynı şema uygulanmalıdır.

B) D-dimer pozitif olanlarda normal CXR, normal EKG ve normal SaO2 durumunda, V/Q sintigrafisi yaptırılmalıdır

a-Yüksek olasılıkta tedavi başlanmalıdır.

b-Düşük olasılıkta ayırıcı tanıya yönelik testler yapılmalıdır.

c-V/Q sintigrafisi orta olasılık olanlarda, CUS ve gerekiyorsa helikal BT yaptırılarak karar verilir.

Olasılığın **yüksek** olduğu durumlarda D-dimer testine gerek yoktur.

A) Normal CXR bulunanlarda V/Q sintigrafisi yapılmalı, sonucuna göre orta olasılıktaki sıra takip edilmelidir.

B) Altta kardiyorespiratuar hastalık ve/veya anormal CXR bulunanlarda

a- Olanak varsa, helikal volumetrik torakal BT ve/veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

b- Diğer durumda V/Q sintigrafisi tercih edilmelidir. Sonucuna göre, yüksek olasılıkta doğrudan, orta olasılıkta hastanın durumuna göre karar vererek tedavi verilmeli, düşük olasılıkta DVT tanısına yönelik testler yapılmalıdır.

Altta kardiyorespiratuar hastalığı bulunanlarda klinik olasılık skorlaması aynı şekilde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1-Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1991;151:933-938

2-Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978-981

3-Modan B, Sharon E, Jelin N. Factors contributing to the incorrect diagnosis of pulmonary embolic disease. Chest 1972;62:388-393

4-Huisman MV, Büller HR, te Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Chest 1989;95:498-502

5-Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein

thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-225

6-Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;73:822-826

7-Oger E, EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-660

8-Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593

9-Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-1426

10-Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. *Eur Heart J* 1997;18:685-691

11-Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patient in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-981

12-Stein PD, Huang H, Afzal A, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. *Chest* 1999;116:909-913

13-Evans DA, Wilmott RW. Pulmonary embolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:569-584

14-Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:761-768

15-Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic test. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:643-656

16-Michiels JJ, Freyburger G, vanderGraaf F, et al. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-Dimer testing, and compression ultrasonography. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:657-667

17-Paganin F, Laurent Y, Gaüzere BA, et al. Pulmonary embolism on non-stop flights between France and Reunion Island. *Lancet* 1996;347:1195-1196

18-Eekhoff EMN, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:408-411

19-Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep venous thrombosis. *New Eng J Med* 1990;323:1512-1516

20-D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. *Thromb Haemost* 2000;83:563-570

21-Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:554-558

22-Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Eng J Med* 2001;344:1222-1231

23-Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-662

24-Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-834

25-Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med* 2001;161:1051-1056

26-Simioni P, Sanson B, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202

27-Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-3691

28-Rance A, Emmerich J, Fiessinger J. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;77:221-222

29-Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, et al. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant patients with the antiphospholipid syndrome. *Brit J Haematol* 1997;98:887-892

30-Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977;62:355-360

31-Stein PD, Terrin ML, Hayes 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

32-Lesser BA, Leeper KV, Stein PA, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22

33-Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Crit Care Med* 1999;159:864-871

34-British Thoracic Society, Standards of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism a practical approach. *Thorax* 1997;52(Suppl):1-26

35-The PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-2759

36-Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, et al. Long-term follow-up of patients with suspected embolism and a normal lung scan. *Chest* 1982;82:411-415

37-Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:819-828

38-The PISA-PED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary embolism diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-1393

- 39-Pond GD, Ovitt TW, Capp MP. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology* 1983;147:345-350
- 40-Musset D, Rosso J, Petiptretz P, et. al. Acute pulmonary embolism: diagnostic value of digital subtraction angiography. *Radiology* 1986;166:455-459
- 41-Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et. al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT vs angiography. *AM J Roentgenol* 1995;164:1369-1374
- 42-Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et. al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706
- 43-Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, et. al. Spiral CT of pulmonary embolism: diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications *Eur Radiol* 1999;8:1376-1390
- 44-Kuzo RS, Goodman LR. CT evaluation of pulmonary embolism: technique and interpretation. *Am J Roentgenol* 1997;169:959-965
- 45-Woodart PK. CT scan negative for pulmonary embolism: Where do we go from here? *Radiology* 2000;215:325-326
- 46-Goodman LR. CT diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *RadioGraphics* 2000;20:1201-1205
- 47-Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et. al. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram-prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-542
- 48-McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *AM J Cardiol* 1996;78:469-473
- 49-Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et. al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722-728
- 50-Krivec B, Voga G, Zuran I, et. al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310-1316
- 51-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;101:2817-2822
- 52-Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et. al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-1330
- 53-Lensing AW, Doris CI, McGrath FP, et. al. A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless post-operative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;127:439-445
- 54-Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et. al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:47-53
- 55-Hull RD, Raskop GE, Ginsberg JS, et. al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154:289-297
- 56-Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, et. al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819-2822
- 57-Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, et. al. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996;156:939-946
- 58-Oger E, Lebroyer C, Bressollette L, et. al. Evaluation of a new, rapid and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70
- 59-Bates SM, Grand'Maison A, Johnston M, et. al. A latex D-Dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001;161:447-453
- 60-Meyer T, Binder L, Hruska N, et. al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-1636
- 61-Giannitis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et. al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-217
- 62-Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et. al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-899
- 63-Bates SM, Ginsberg JS. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000;83:182-184
- 64-Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et. al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001;161:92-97
- 65-Celi A, Palla A, Petruzzelli S, et. al. Prospektif study of a standardized questionnaire to improve clinical estimate of pulmonary embolism. *Chest* 1989;95:332-337
- 66-Hull RD, Feldstein W, Stein PD, et. al. Cost-effectiveness of pulmonary embolism diagnosis. *Arch Intern Med* 1996;156:68-72
- 67-ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996;109:233-237
- 68-Samama M, for Sirius Study Group. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-3420