



TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

2015





HAZIRLAYANLAR

EDİTÖR KURULU

Orhan Arseven (Başkan)

N. Gülfer Okumuş (Sekreter)

Gül Öngen, Benan Müsellim

Orhan Arseven

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Numan Ekim

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Benan Müsellim

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

İ. Kıvılcım Oğuzülgen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

N. Gülfer Okumuş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Gül Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Savaş Özsu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Can Sevinç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Fusun Topçu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Oğuz Uzun

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Bedrettin Yıldızeli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı



İletişim

Adres: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394

Mecidiyeköy, Şişli-İstanbul

Tel.: 0212 217 17 00

Faks: 0212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com

Basım Tarihi: Mart 2015

Basım Yeri: ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti., Litros Yolu,

2. Matbaacılar S. E Blok No: (ZE2) 1. Kat Topkapı, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 567 12 42



KISALTMALAR

ACCP: American Collage of Chest Physicians
(Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği)

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AT: Antitrombin

BMI: Vücut kitle indeksi

BNP: Brain natriüretik peptid

BT: Bilgisayarlı tomografi

CrCl: Kreatinin klirensi

cTnI: Kardiyak troponin I

cTnT: Kardiyak troponin T

DD: D-dimer

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DVT: Derin ven trombozu

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EKOS: Ekosonik endovasküler sistem

ESC: European Society of Cardiology

GOLD: Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim

HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

HIT: Heparine bağlı trombositopeni

hsTnT: Yüksek duyarlılık troponin

ICOPER: International Cooperative PE Registry

INR: International normalized ratio
(Uluslararası normalleştirilmiş oran)

IU: International unit (uluslararası ünite)

IV: İntravenöz

İPK: İntermittan pnömatik kompresyon

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

KVA: K vitamini antagonisti

LDH: Laktik dehidrogenaz

LV: Sol ventrikül

MD-BT: Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi

MI: Miyokard infarktüsü

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

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

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PCC: Protrombin kompleks konsantresi

PCWP: Pulmoner kapiller wedge basıncı

PEA: Pulmoner endarterektomi

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism
Diagnosis

PTE: Pulmoner tromboembolizm

PVR: Pulmoner vasküler rezistans

PZ: Protrombin zamanı

REITE: Computerized Registry of Patients with Venous
Thromboembolism

Rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

RV: Sağ ventrikül

SC: Subkutan

SH: Standart heparin (fraksiyone olmamış heparin)

SK: Streptokinaz

TDP: Taze donmuş plazma

TDP: Total diz protezi

TKP: Total kalça protezi

TP: Tromboproflaksi

TTD: Türk Toraks Derneği

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

TZ: Trombin zamanı

UK: Ürokinaz

USG: Ultrasonografi

V/Q: Ventilasyon / Perfüzyon

VKİ: Vena kava inferior

VTE: Venöz tromboembolizm

YOAK: Yeni oral antikoagülan



ÖNSÖZ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) erken bir komplikasyonudur. Bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçalar pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkararak PTE'ye neden olurlar. Pulmoner tromboembolizm ve DVT çoğunlukla birbirlerine eşlik ederler. Bu nedenle venöz tromboembolizm (VTE) terimi, iki hastalığı birlikte ifade etmek için kullanılır.

Pulmoner tromboembolizm, tanı ve tedavi olanaklarındaki tüm iyileşmelere karşın, halen hastane-deki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Klinik riskleri yüksek olan hastalarda, VTE kliniği çoğunlukla maskelenir, bu da tanıyı hem güçleştirir hem de geciktirir. Bu güçlük ancak predispozan klinik risk faktörü olan hastalara hastane yatış süresinde yapılması gereken, uygun mekanik ya da farmakolojik koruyucu tedavi (tromboprofilaksi) ile aşılabılır. Oysa Türkiye'de hastanede yatmakta olup, ağır ve orta düzeyde VTE klinik riskleri taşıdığı belirlenen hastaların, %61'inde koruyucu tedavi ihmal edilmektedir (1).

Bu önemli hastalığın tanı, tedavi ve koruyucu önlemlerini ulusal boyutta iyileştirmek, standart bir yaklaşım oluşturarak, klinikler ve hekimler arası farklılıkları gidermek amacı ile Türk Toraks Derneği (TTD) 2009 yılında bir uzlaşma raporu oluşturmuştur (2). Bu yolla hastalığın mortalitesinin, morbiditesinin ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması hedeflenmiştir.

Bu rapor, konu ile ilgili çok sayıda uzmanın uzlaşması sonucu uluslararası ve ulusal toplantılarda yapılan tartışmalarla ortaya çıkan bilgilerin derlenmesi ile oluşmuştur. Bu hazırlık sırasında mevcut uluslararası kanıta dayalı klavuzlardan da yararlanılmıştır.

Geçen yıllarda bu uzlaşma raporunun, ülke genelinde kabul gören ve sıkça başvuru alan bir kaynak olduğu görülmüştür. TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu 2009 yılı raporunun yenilenmesi kararıyla, bu görevi çoğunluğu bir önceki ekipte de yer alan, VTE konusunda deneyimleri ve yayınları olan uzmanlar grubuna vermiştir. Bu komisyon, geçen beş yıl içinde ulusal ve uluslararası yayınların kanıt ve önerileri ışığında, ülke koşullarını da dikkate alarak bu uzlaşma raporunu tekrar gözden geçirmiş ve yenilemiştir.

Ayrıca günlük tıbbi uygulamada kolaylık sağlamak amacı ile önemli tabloların ve önerilerin yer aldığı, uzlaşma raporunun taşınabilir boyutta bir cep kitabı hazırlanmıştır.

Bu raporun ülke genelinde kullanılmasının yaygınlaştırılması ile pulmoner tromboembolizmin tanı, tedavi ve profilaksisinin daha doğru yapılması sağlanacaktır. Bunun sonucu olarak, raporun hastalığın mortalite ve morbiditesinde azalma yanında, tanı ve tedavi maliyetinde önemli düzeyde tasarruf sağlanmasına katkıda bulunmasını da diliyoruz.

Prof. Dr. Orhan Arseven

KAYNAKLAR

1. Ongen G, Yılmaz A, Cırak AK, et al. Venous Thromboembolism Risk and Thromboprophylaxis Among Hospitalized Patients: Data from the Turkish arm of the ENDORSE Study. Clin Appl Thromb Hemost 2011;17:539.
2. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi uzlaşma Raporu. Turk Toraks Derg 2009;10(Suppl 11):7-47.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	A-IV
Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	1
Klinik Değerlendirme	7
Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	10
Tanı Yaklaşımı	16
Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	22
Tedavi Yaklaşımı	27
Genel Destek Tedavisi	32
Antikoagülan Tedavi	34
Pulmoner Tromboembolizmde Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavi	41
Tedaviye Bağlı Komplikasyonların Yönetimi	45
Trombolitik Tedavi	49
Embolektomi ve Kateter Teknikleri	53
Vena Kava İnfirior Filtreleri	55
Özel Durumlarda Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavisi	58
Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	65
Venöz Tromboembolizm Proflaksisi	70

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

EPİDEMİYOLOJİ

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (1-9). Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (1-3,10). Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurulan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir (11,12). Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir (13,14). Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır (15,16).

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (17-21). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (21-23).

Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir (24-28). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (29). İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (22,27,30). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (31-33).

RİSK FAKTÖRLERİ

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

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde

gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır. Cerrahi girişimlerde DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 2'de gösterilmiştir (37).

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (38). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir (39).

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır (40). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (25,41,42). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar (43). KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (44-47).

Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir (3,48). Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbüminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbüminemide riskin arttığı saptanmıştır (49-56). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (Trousseau sendromu) (57). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (58-60). Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir (61-63). Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır (64). İmmünespresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (57,65). Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (66).

İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser belirlenebilir (23,38). Ancak ileri kanser araştırmasının sağ kalıma katkısı gösterilmediğinden dolayı, kanser yönünden tarama önerilmez (22,38).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmıştır (67,68). Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır (69-71). Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Alt ekstremitte kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard infarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Faktör VII eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği
Konjenital disfibrijojenemi	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Faktör IX artışı	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik/Lohusalık
	Santral venöz kateter
	Polisitemia vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Tablo 2. DVT ve ölümcül PTE'ye neden olabilen cerrahi riskler

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

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (3,72). Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılmamıştır (73-77).

Kullanılan ilaçlar riski arttırabilir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının riski 2 kat arttırdığına dair bulgular mevcuttur (78). Yeni başlanan sistemik kortikosteroid tedavisinde ilk 90 gün içinde risk 3 kat artar (79,80). Buna karşılık statin kullanımının riski azalttığına ilişkin yayınlar vardır (81-84).

Bir çalışmada, antibiyotik kullanmayı gerektiren akut enfeksiyonlarda (solunum yolu, üriner, deri, intraabdominal) hastanede yatanlarda ve ayaktan tedavi edilenlerde VTE riski 2 kat yüksek bulunmuştur (85). HIV enfeksiyonun-

da 5 yıl içinde VTE riski %8'dir ve intavenöz tedavi kullananlarda risk daha yüksektir (86).

PTE riski, gebelikte beş kat artmıştır (87). Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (88). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (38,89). Düşük veya orta doz östrojen içeren kombine preparatlarda risk daha azdır, sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır (90). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır (91,92). Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (92).

Sosyo-ekonomik faktörlerin de emboli gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Eğitim durumu daha kötü olanlar-

Tablo 3. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları

	Sağlıklı toplumda (%)	DVT'li hastalarda (%)	PTE'li hastalarda (%)	PTE+DVT'li hastalarda (%)
Faktör V Leiden mutasyonu	2-12	24,6-28,8	7,9-21	5,4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3,0	0-1,6		2,6-4,8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8,8	22,9-28,8		17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4,8	6,5	0-7,7	5,7-11
Protein C eksikliği	0-2			5,8-13,5
Protein S eksikliği	0-3,0			3,1-13,5
Antitrombin III eksikliği	0-0,5			1,0-5,4
Antifosfolipid antikoları	6,1			
Artmış faktör VIII	3,0-9,4		53,3	53,1-55
Artmış faktör IX	4,7			
Hiperhomosisteinemi	8,9			11,5
Kalıtsal trombofili	15,1	37,4	7,9-8,6	41,6

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

da, düşük gelir grubunda, evli olmayanlarda ve bazı meslek gruplarında risk daha fazla görülmektedir (93,94). Depresyon VTE riskini arttırırken, mutlu ve olumlu ruh halinin riski %40 azalttığına ilişkin veriler vardır (95).

Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır (96). Herediter trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur (23). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (22,23,97). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski arttırdığına dair bulgular mevcuttur (98). Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir.

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo 3). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (99-117).

Bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerekir (118,119). Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

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

Trombofili araştırmasına faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan

antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (120).

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
3. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
4. Pomeroy F, Fenoglio L, Melchio R, Serraino C. Incidence and diagnosis of pulmonary embolism in Northern Italy: A population based study. *Eur J Intern Med* 2013;24:77-8.
5. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology* 2012;2:2-11.
6. Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population based study. *Thromb J* 2014;12:6.
7. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:401-9.
8. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
9. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
10. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous

- thromboembolism-A nationwide population based study. *Circ J* 2011;75:1998-2004.
11. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
 12. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, et al. Pulmonary embolism in young people: Trends in Germany from 2005 to 2011. *Hamostaseologie* 2014;34:88-92.
 13. Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Cur Opin in Pulm Med* 2009;15:403-7.
 14. Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: A report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thromb Res* 2012;130:199-202.
 15. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-20.
 16. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, et al. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011;9:320-4.
 17. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
 18. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961;1:729-32.
 19. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
 20. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
 21. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
 22. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
 23. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.
 24. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
 25. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
 26. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
 27. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
 28. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397-402.
 29. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *Warfarin optimal duration Italian trial investigators. N Engl J Med* 2001;345:165-9.
 30. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
 31. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1208-14.
 32. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
 33. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
 34. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
 35. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
 36. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
 37. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
 38. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
 39. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Natural History, pathophysiology, and diagnosis. Chest* 2002;122:1440-56.
 40. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005;3:1187-94.
 41. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-80.
 42. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
 43. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.
 44. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:515-8.
 45. Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006;73:428-33.
 46. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:121-5.
 47. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
 48. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568-71.
 49. Stuijver DJF, Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3525-32.
 50. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: 5 year follow up study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2176-81.

51. Bakhtawar KM, Cansevoort RT, Veeger NJCM, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2009;301:1790-7.
52. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, et al. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: A population based cohort study. *Neuroepidemiology* 2012;38:76-83.
53. Seoyoung CK, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Research* 2013;65:1600-7.
54. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1182-7.
55. Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:254-8.
56. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010;104:100-4.
57. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
58. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
59. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
60. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
61. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
62. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860-6.
63. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PlosMed* 2012;9:e1001275.
64. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
65. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321-9.
66. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:253-8.
67. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997;50:238-42.
68. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008;3:325-30.
69. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report-Part 1: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000;49:132-9.
70. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490-6.
71. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620-4.
72. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
73. Canegietter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
74. Canegietter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
75. Gavish I, Brenner B. Air travel and risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2011;6:113-6.
76. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005;130:671-80.
77. Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic Review & Meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;4:1-8.
78. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho EG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1326-33.
79. Huerta C, Johansson S, Walander MA, Garcia-Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935-43.
80. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:743-52.
81. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64:1375-83.
82. Rabinowich L, Steinvil A, Rubinov EL, et al. Adherence to statins is associated with reduced incidence of idiopathic venous thromboembolism: real-life data from a large healthcare maintenance organisation. *Heart* 2012;98:1812-21.
83. Nguyen CD, Andersson C, Jensen TB, et al. Statin treatment and risk of recurrent venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BMJ* 2013;3:e003135.
84. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2013;34:1800-6.
85. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012;271:608-18.
86. Rasmussen LD, Dybdal M, Gerstoft J, et al. HIV and risk of venous thromboembolism: A Danish nationwide population-based cohort study. *HIV Medicine* 2011;12:202-10.
87. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl 10):S294-S300.
88. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347:f6099.
89. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
90. Lidegaard O, Milsom I, Geirson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769-78.
91. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
92. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(Suppl A):18-27.

93. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for venous thromboembolism in Sweden: A nationwide epidemiological study. *Thromb Res* 2012;129:577-82.
94. Isma N, Merlo J, Ohlsson H, et al. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-up. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:58-64.
95. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Hansen JB. Emotional states and future risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Thromb Haemost* 2012;107:485-93.
96. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
97. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013;163:655-65.
98. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
99. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:627-34.
100. Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Med J* 2000;41:436-40.
101. Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11:83-8.
102. Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:157-63.
103. Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:304-8.
104. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1528-9.
105. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998;58:249.
106. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67:107-11.
107. Ayyildiz O, Kalkanli S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004;19:164-6.
108. Gurgey A, Unal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005;22:309-14.
109. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, et al. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002;19:709-11.
110. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998;92:79-82.
111. Akar N, Akar E, Yilmaz E. Coexistence of Factor V 1691 G-A and Factor V 4070 A-G mutation in Turkish Thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000;65:88.
112. Oguzulgen IK, Demirtas S, Erkekol FO, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor-V Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:73-7.
113. Erkekol FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: An important risk for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006;11:70-4.
114. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006;57:193-6.
115. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevsehir, Turkey 2001.pp.106.
116. Ozbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64:291-2.
117. Okumus G, Kiyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;14:168-73.
118. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984;100:59-60.
119. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
120. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik Kuşku

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

Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboembolizmin Klinik Bulgu ve Semptomları

a. Derin ven trombozunda

Derin ven trombozunun (DVT) tipik semptomları; alt ekstremitede, özellikle de baldırda ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu semptomlar günler içinde yavaş yavaş artabilir, bir evreden sonra aniden daha hızlı seyrederek bacakta şişme ve mavi-kırmızı veya siyanotik renk değişikliği gelişir. Bununla beraber, postoperatif DVT sıklıkla herhangi bir semptomu yol açmaz ve bu hastalarda PTE'ye bağlı dispne ilk semptom olabilir (2).

Fizik muayenede; tüm bacakta çap artışı, tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon gözlenir. Ayrıca popliteal alandaki venlerde duyarlılık, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının provoke olması, ayağın dorsofleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homan's belirtisi), gibi bulgular saptanabilir. Buna karşın fizik muayenede baldırda duyarlılık olan hastaların sadece yarısında DVT kanıtlanmaktadır ve klinik tanı olguların yarısında hatalı olmaktadır, yani güvenilir değildir. Çünkü, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilirler. Bu klinik semptom ve bulgular DVT gelişen olguların yaklaşık %50'sinde saptanmaz. Yatan hastalarda bu oran %25'e kadar düşebilir (2).

Derin ven trombozu saptanan PTE olgularında; DVT saptanmayan olgulara göre mortalite ve nüks daha sıktır (3).

b. Pulmoner tromboembolizmde

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır. Masif PTE'de, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PTE'de, normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır. Non-masif PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

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

Tablo 1. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

DVT: Derin ven trombozu

retik göğüs ağrısı bazen yavaş gelişerek, günler-haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi, olguların %10'undan daha azında görülür.

Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 1'de görülmektedir. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyledir; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1-84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (4-13). Bu değerlendirmede görüldüğü gibi klinik semptom spektrumu, hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar göstermektedir.

Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının %9-35'inde gelişebilmektedir. Senkop geçiren masif ve submasif PTE hastalarında; hastane mortalitesi daha yüksektir, emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarındadır (14). Yaşlılarda senkop ile başvuru, gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (15). Kanser hastalarının asemptomatik PTE oranı yüksek bulunmuştur (16).

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır.

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri, infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha siktir. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon sistolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olması veya ≥ 40 mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner 2. ses sertleşmesi, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve sternumun sol kenarı boyunca triküspit yeterliliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorla-

Tablo 2. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0

DVT: Derin ven trombozu

Toplam puan:

<2,0 puan: Düşük klinik olasılık
2,0- 6,0 puan: Orta klinik olasılık
>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık

≤ 4 puan: PTE olası değil
>4 puan: PTE olası

Tablo 3. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

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

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Toplam puan:

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

0-5 puan: PTE olası değil
>6 puan: PTE olası

narak klinik olarak "düşük, orta ve yüksek olasılıklı" olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar (17).

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 2, 3) (18-21). Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta sınıflandırılırlar. Wells skorlama sonucunun "PTE olası" ve "PTE olası değil" olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, 3 ay içinde VTE insidansı %0,14 olarak bildirilmiştir (22).

Acil polikliniğe PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren

bir analizde, Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (14). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi non-invazif tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir.

Cenevre skorlamasının prospektif olarak, sadece ayakta gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir (20,21,23). Hekimlerin bir kısmı, modifiye Geneva skorlamasını daha objektif olarak değerlendirirler. Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir (24-26).

KAYNAKLAR

- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
- Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:243-51.
- Jimenez D, Aujesky D, Gema Diaz G, et al. Prognostic Significance of Deep Vein Thrombosis in Patients Presenting with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983-91.
- Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.
- Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, ve ark. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. *Akciğer Arşivi* 2001;2:79-84.
- Bartu S, Karabıyıkolu G, Enacar N, ve ark. Son on yılda kliniğimizde izlenen pulmoner embolili olgulardaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks* 1991;39:239-49.
- Tatar D, Kıraklı C, Özacar R, Halilçolar H. Pulmoner tromboembolili olgularımızın özellikleri. *Akciğer Arşivi* 2001;3:113-8.
- Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner tromboemboli: Başvuru kliniği ve radyografik özelliklerinin karşılaştırılması. *Akciğer Arşivi* 2006;7:6-10.
- Hacievliyagil SŞ, Mutlu LC, Kızkın Ö, ve ark. Altmış üç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004;15:15-21.
- Öğüş C, Özdemir T, Kodak A, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesindeki pulmoner emboli olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:107-18.
- Gökırmak M, Ural GM, Acıcan T, ve ark. Pulmoner embolili 66 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks* 1997;45:254-61.
- Dursun AB, Güven SF, Saka D, ve ark. Klinik pratikte pulmoner tromboemboliye yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2001;49:464-70.
- Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırk dokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:113-8.
- Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;2:1-6.
- Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005;69:981-6.
- Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian J Cancer* 2012;49:119-24.
- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
- Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44:503-10.
- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
- Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886-92.
- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
- Righini M, Gal GL, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:10.
- Sohne M, Kruij MJ, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-6.
- Kruij MJ, Söhne M, Nijketer M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İlk Değerlendirmede Kullanılan Testler

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısında en önemli adım; hastalıktan kuşkulandırılmasıdır. Ayrıca eşlik eden bir risk faktörünün sorgulanması / varsa belirlenmesi ve alternatif tanıların dışlanması gereklidir. Pulmoner tromboembolizm (PTE) özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı, tanıyı zorlaştırır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır ancak, bu tetkikler özellikle diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır, kesin tanı için yeterli olamazlar.

Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz. PTE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. Bu bulgular PTE'ye özgün değildir (1-3). PTE saptanan ve dışlanan hastalarda grafi bulguları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akciğer grafisinde hiler genişleme saptanmasının ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (5).

Elektrokardiyogram (EKG)

Pulmoner tromboembolizm olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 2'de yer almaktadır (6). Bu bulgular PTE için özgü değildir; daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar (7). Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Submasif ve masif PTE olgularında, akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır.

Arter Kan Gazları

Akut PTE'li hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (1,7). Ancak solunumsal alkalozun akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda oluşabileceği unutulmamalıdır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Hastaların % 20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir (1). Arteriyel

kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (8).

D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (9,10). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (12,13). Cerrahi girişim, travma, böbrek

Tablo 1. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevra sıvısı
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti)

PTE: Pulmoner tromboembolizm

Tablo 2. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V1'de QR
Sağ aks saptaması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
• V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme,
• V5'de S dalgası,
• Sağ dal bloğu,
• V4-6'da ST çökmesi,
• V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi

PTE: Pulmoner tromboembolizm; EKG: Elektrokardiyografi

hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik gibi durumlarda da D-dimer düzeyi yüksek bulunabilir (11).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (11). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (12-15). Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (15). Eşik değeri 500 µg/L'dir.

D-dimer'in yüksek değerlerde bulunması her zaman PTE tanısını doğrulamaz. Bu nedenle tanısal algoritma kullanılmadan gereksiz ileri inceleme yapılmamalıdır (*Bakınız: tanı yaklaşımı*). ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-Dimer negatifliği, özellikle ayakta başyuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PTE'nin dışlanması için kullanılabilir (11,12,16-19).

Klinik olasılık ve D-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir (20). 3306 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, D-dimer'i negatif (<500 µg/L) ve Wells kriterlerine göre PE olası-değil (Skor ≤4) olduğu belirlenmiş hastalarda, 3. ayın sonunda, çok düşük (%0,4) oranda nonfatal PE görülmüştür (21). Masif PTE'de D-dimer tanı amacı ile kullanılmaz. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz.

Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Yaşa göre D-dimer testinin özgüllüğü değişir. Genç (<50 yaş) hastalarda özgüllük %49-67 iken, yaşlı (≥80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer (22). Bu nedenle PTE düşünülen 50 yaş

üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilecek kullanılmalıdır. Düzeltme "yaş x 10 µg/L" formülü kullanılarak yapılır (23-25). Örneğin, 80 yaşındaki bir hastanın eşik değeri 800 µ/L olarak kabul edilmelidir (*D-dimer testinin klinik kullanımı için "Tanı yaklaşımı" bölümüne bakınız*).

Akciğer Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan akciğer sintigrafisi, özellikle çok detektörlü (≥4) bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi sonrası, daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif bir tanı yöntemidir.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (26). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır.

Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda, perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Yenilenmiş PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) kriterlerine göre sintigrafik değerlendirme Tablo 3'te gösterilmiştir (26).

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda, çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması, PTE tanısı

Tablo 3. Sintigrafik değerlendirme

Yüksek olasılık

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; >2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,
- Bir büyük segmental (segmentin %75'i) ve >2 orta büyüklükte segmental (segmentin %25-75'i) perfüzyon kaybı veya,
- Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı .

Orta olasılık

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve <2 segmental perfüzyon kaybı veya,
- Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı, veya küçük pleval efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya,
- Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.

Düşük olasılık

- Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması, veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya,
- Büyük pleval efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması, veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya,
- Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması, veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25'inden küçük) perfüzyon defektinin olması veya,
- Nonsegmental perfüzyon kayıpları.

Normal

- Perfüzyon kaybı saptanmaması.

nın dışlanması için yeterlidir (27,28). Normal sintigrafi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur. Ancak PTE şüphesi olan hastaların sadece %25'inde sintigrafi normal bulunmuştur (29).

Tek başına orta, düşük olasılıklı (tanı koydurucu olmayan) V/Q sintigrafisi PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi dışlar (27).

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif (öngörücü) değeri, pulmoner anjiyografi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PİOPED çalışmasında, yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile PTE saptanmıştır (27). Bu durumda tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda, eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcutsa veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise sintigrafi tanı koydurucu değildir (27,30). Alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin spiral BT anjiyografi) başvurulmalıdır. *Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi kullanılarak yapılan tanısal değerlendirme için "Tanı yaklaşımı" bölümüne bakınız.*

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

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin yeni bir modalitesi olan tek-foton emisyon BT - (SPECT) yöntemi; V/Q sintigrafisinden farklı olarak planar düzlem yerine, 3 boyutlu görüntü sağlar. Cihaz hastanın etrafında 360° dönerek görüntüler elde edilir. Pulmoner tromboembolizm tanısı için duyarlılığı %80-100, özgüllüğü %64-100 arasında bulunmuştur (31).

Spiral BT-Anjiyografi

Kontrastlı spiral BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (32). Tek kesitli BT'de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitli bu oran %9,4 olarak bulunmuştur (33). İki bin yirmi hastayı içeren ve çok detektörlü spiral BT ile yapılan bir metaanalizde trombüs saptanmayan hastalarda 3 ay sonunda VTE sıklığı %1,2 ve fatal PTE sıklığı ise %0,6 olarak bulunmuştur (33). Hareket artefaktlarına ya da pulmoner damarların eksik kontrastlanmasına bağlı teknik açıdan yetersiz (non-diyagnostik) BT anjiyografilerin oranı %5-8'dir (20).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Kreatinin seviyesi 1,1 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda, BT çekilmeden 1 saat önce 3 mL/kg/saat ve işlemden sonra 6 saat boyunca, 1 mL/kg/saat serum fizyolojik verilmesi, kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltır (34). Ayrıca iki gün boyunca 2x600 mg/gün asetil sistein verilebilir.

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda, BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (35,36). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı, vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemlidir (3).

Son yıllarda spiral BT anjiyografi sırasında, aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi venografide gonadların aldığı doz, tek başına BT aniyografide alınan dozun iki katıdır. Bilgisayarlı tomografi venografi ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilir. PİOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, bilgisayarlı tomografi venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir. İşlemin negatif beklenen değeri %95'ten %97'ye yükselmektedir. Ancak bu işlem ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olur. Bu nedenle yarar-zarar oranı göz önüne alınmalıdır (20,37).

Derin ven trombozu öyküsü, DVT semptom ve bulgularının varlığı, kompresyon ultrasonografisi ile tanı olasılığını belirgin olarak artırır. Bu nedenle semptomatik olgularda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte USG incelemesi önerilir.

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır (38). Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (11). Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli Doppler ultrasonografi (USG) yer alır (39).

Günümüzde DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır (40). Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında, kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısal olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs, proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı, yöntemin tanı değerini artırır (41). Distal ve proksimal derin venlerin kombine edilerek değerlendirildiği komplet KUS yöntemi, başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri USG gereksinimini azaltabilir. Komplet KUS yöntemi ile DVT saptanmayan hastalara, antikoagülan tedavi verilmesi önerilmez (42).

Rezidüel trombüslerin nöks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda, BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Manyetik rezonans, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Ancak hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür (43). PİOPED III çalışmasında MRG'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır (44).

Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı, PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdir (45). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (46,47).

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı, erken mortalite riskini gösterebilen bir bulgudur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (48). Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde, ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir (*bakınız: tedavi öncesi risk değerlendirmesi*).

Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (46).

Transözefageal ekokardiyografi, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (46,47).

Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşkulanılan ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Ekokardiyografinin duyarlılığı, yapan kişinin bu konuda tecrübeli olması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar

varlığında azalmaktadır. Hastaların eski ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırma yapılması, gereksiz ileri incelemeleri engelleyebilir.

Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısız olamayabilir (48). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (49). Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır.

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir.

Dijital subtraksiyon anjiyografi sayesinde, daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte, periferik trombüslerin saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (50).

Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır (39). PTE'den kuşkulanıldığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşamadığı durumlarda, DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakılmaktadır.

Kardiyak Belirteçler

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH, CRP ve AST düzey artışı ile sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular, PTE için özgün değildir. Prokalsitonin, pnömoni ve PTE ayırımında kullanılabilir (51).

Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponin T ve I (cTnT,I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Masif PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir (52). Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı, 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (52-54).

Natriüretik Peptidler

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda, serumda salgılanan BNP mik-

tarı artabilir (54-58). Beyin natriüretik peptid yüksekliğinin, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (55,59).

Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir (*bakınız: Tedavi öncesi risk değerlendirmesi*). Ancak bu belirteçlerin KOAH alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır (60).

KAYNAKLAR

1. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
2. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993;189:133-6.
3. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
4. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Cardiol* 2011;57:700-6.
5. Abul Y, Ozsu S, Karakurt S, et al. Prediction of right ventricular dysfunction from radiographic estimates of right descending pulmonary artery in hemodynamically stable pulmonary embolism patients. *Cardiol J* 2013;20:184-9.
6. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-8.
7. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
8. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-8.
9. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
10. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
11. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
12. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
13. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
14. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003;49:1846-53.
15. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
16. Kruij MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.
17. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 2002;53:15-33.
18. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:413-8.
19. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.
20. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
21. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
22. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:1475.
23. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.
24. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:2492.
25. Righini M, Van Es J, den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
26. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
27. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
28. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-6.
29. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ* 2013;20;346:f757.
30. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
31. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, et al. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investiga-

- tion of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42:1257-61.
32. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
 33. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
 34. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
 35. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
 36. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004;116:84-90.
 37. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;219:498-502.
 38. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico- pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-89.
 39. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders 1996:239-57.
 40. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.
 41. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998;316:17-20.
 42. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22.
 43. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210:353-9.
 44. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
 45. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
 46. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16: 534-8.
 47. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.
 48. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-91.
 49. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
 50. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003;24:13-28.
 51. Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:519-25.
 52. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123: 1947-52.
 53. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
 54. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
 55. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
 56. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, et al. Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. *Tuberk Toraks* 2007;55:225-30.
 57. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121:617-24.
 58. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-91.
 59. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008;34:2147-56.
 60. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, et al. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008;3:9-16.

TANI YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Pulmoner anjiyografi invaziv, kolay ulaşılamayan ve bazen yorumlaması zor bir tanı yöntemidir. Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı, %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (1-5).

Bu nedenlerle invazif tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldıran, acil birimlerde, hastane yatışlarında, yoğun bakım ünitelerinde test edilen, noninvaziv tanı stratejileri; klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındırır (1,2,4-8).

Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu, hemodinamik olarak stabil olan ayakta hastalara yöneliktir.

Tanı stratejileri; klinik tabloya (nonmasif-submasif-masif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına, şiddetine ve ilgili birimin olanaklarına göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin; nefes darlığı ve çarpıntı yakınması ile polikliniğe başvuran, akciğer grafisi normal bulunan PTE kuşkulu genç bir hastada, klinik olasılık skorlaması ile birlikte D-dimer ve gerekirse görüntüleme yöntemi olarak perfüzyon sintigrafisini içeren bir yaklaşım uygulanırken; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği nedeniyle serviste yatan bir hastada, ilk inceleme olarak doğrudan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi istenebilir. Gebelerde akut PTE kuşkusu varlığında farklı bir strateji izlenir (*Bakınız: Özel durumlarda venöz tromboembolizm tanısı ve tedavisi*).

Buna karşılık hipotansiyon ve şok tablosu ile acil polikliniğe başvuran, bilinci kapalı ve hemodinamisi stabil olmayan bir hastada, öncelikle ekokardiyografi ile doğrudan masif PTE'den kuşkulandırılabileceği gibi, kardiyojenik şok veya kalp tamponadı gibi ayırıcı tanıya giren hastalıklar da dışlanabilir.

1. Acil Polikliniğe Ayaktan Başvuran Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı

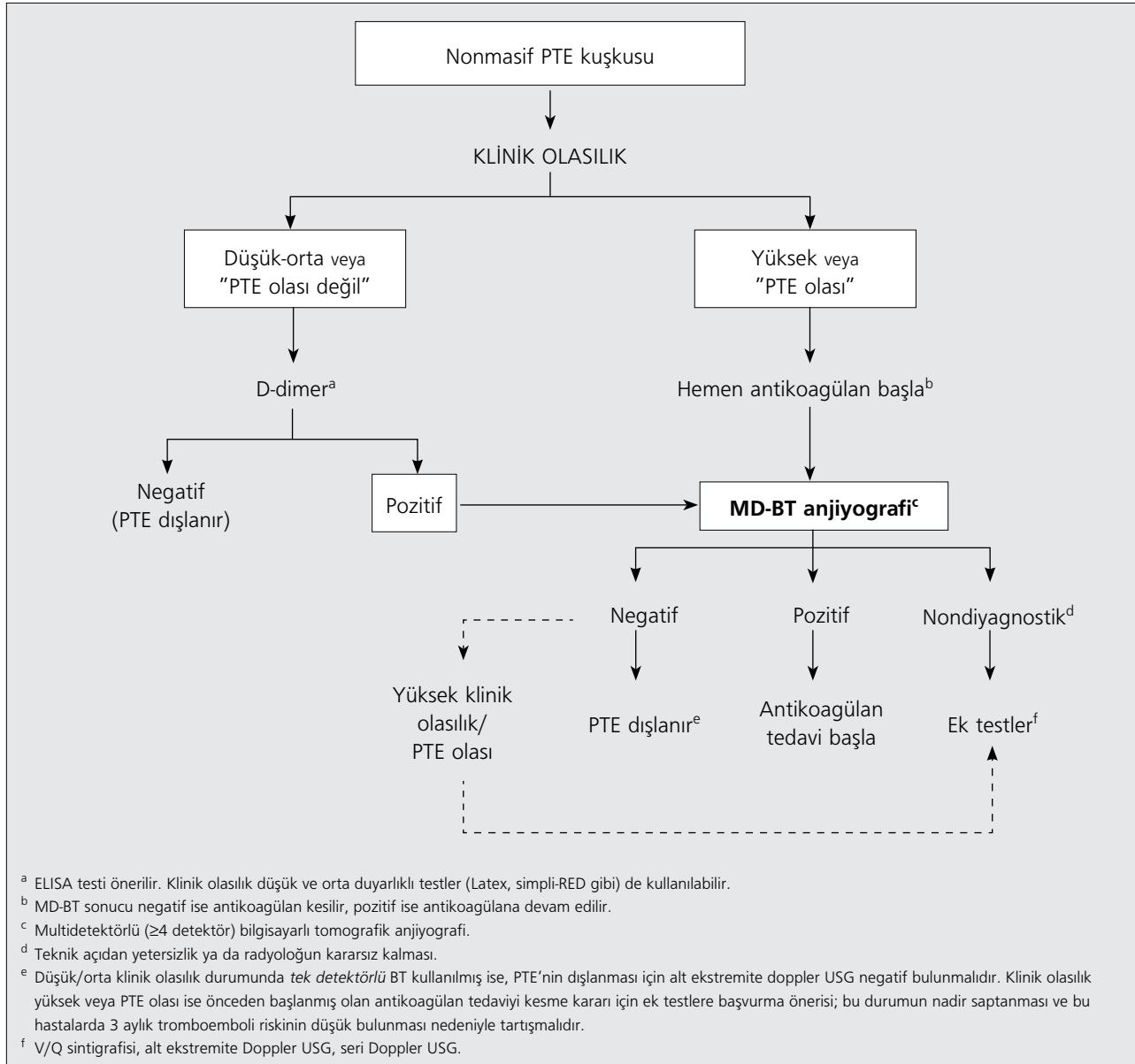
İlk Aşama

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (9). Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır (Şekil 1, 2). Bu dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalarda güvenilirliği yüksektir. Son yıllarda cerrahi geçiren hastalar hariç; yaşlılarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetersizliği ve malignitesi bulunan PTE kuşkulu hastalarda da güvenli olarak kullanılmaktadır (10,11).

Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (1,12-16). Bu dışlama stratejisi ile PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır (17). Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda üç aylık tromboembolik riski %1'in altında bulunmuştur (17,18). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (2,3). PTE dışlanmasından sonraki üç aylık izlem sırasında, nüks oranının %3'den az bulunduğu stratejiler "güvenli" olarak değerlendirilir (17).

Acil polikliniklere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorlama ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafisi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir (12,19).

Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir (20,21).



Şekil 1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım

İkinci Aşama

Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanmadığında, ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT) anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır (Şekil 1, 2).

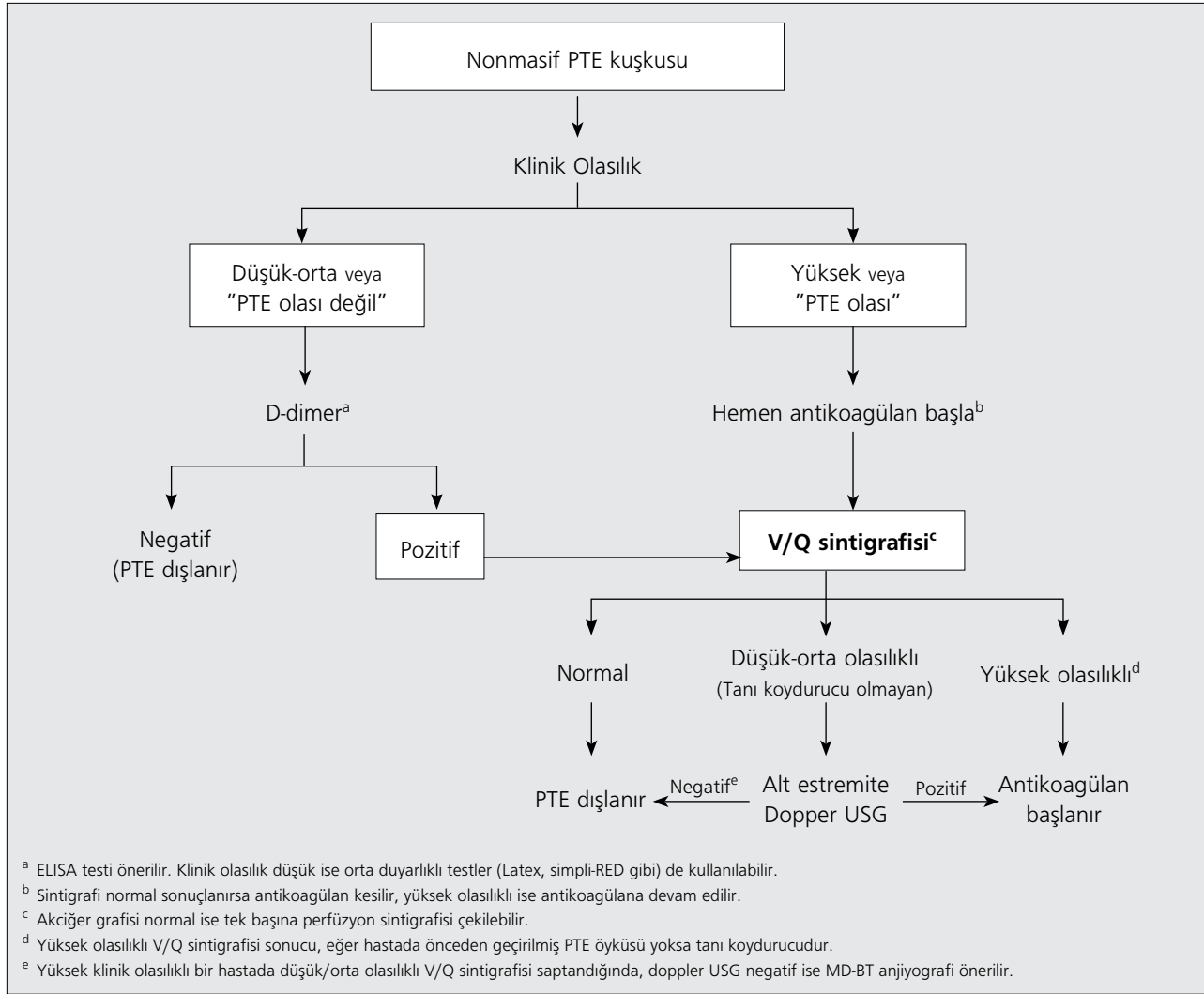
MD-BT Anjiyografi

Günümüzde çok detektörlü BT (detektör sayısı ≥4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde bu aşamada öncelikli olarak başvuru görüntüleme yöntemidir. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir. Detektör sayısı >64 olan spiral BT incelemesi ile subsegmenter düzeyde de güvenli sonuç alınmaktadır (22-24). Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda, tek detektörlü BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PTE'nin dışlanması için alt ekstremitte USG ile proksimal trombusün

negatif bulunması gereklidir (25,26). Buna karşılık çok detektörlü BT, aynı durumdaki PTE kuşkulu hastalarda tek başına dışlama için yeterli olabilir.

Klinik skorlama düşük/orta, negatif D-dimer ve çok detektörlü BT negatifliği ile PTE tanısının dışlandığı iki önemli çalışmada, tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1,1 ve %1,3 bulunmuştur (17). Bu hastalarda nondiyagnostik (radyoloğun kararsız kaldığı) BT sonucu alındığında, ek testler (V/Q sintigrafisi, alt ekstremitte Doppler USG, seri Doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi) yapılmalıdır (Şekil 1).

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, MD-BT ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (13). Ancak bu durumun nadir olması ve bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle, klinik skorlaması yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, çok detektörlü BT anjiyografi normal bulunduğu alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması konusu tartışmalıdır (2).



Şekil 2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım

Alt Ekstremitte Doppler Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-50'sinde, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile trombüs varlığı saptanmıştır (4,27,28). Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontraindikasyonlar varlığında, MD-BT öncesi alt ekstremitte ultrasonografi incelemesi, antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir (15,29,30).

Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

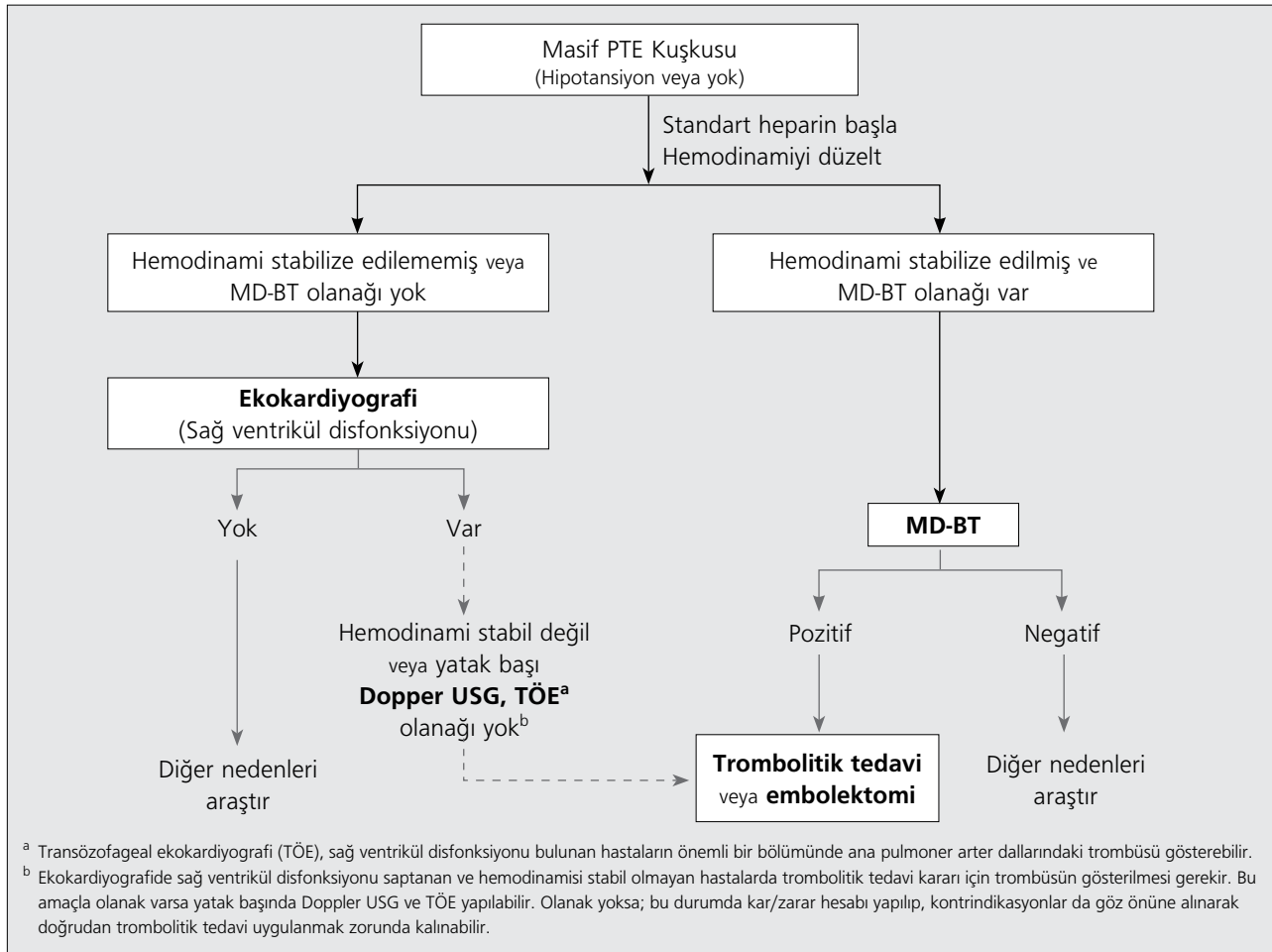
Bu aşamada, olanak bulunan merkezlerde, MD-BT anjiyografi yerine ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi kullanılması bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, genç kadınlarda, göğüs kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (31). Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir (Şekil 2) (32).

Normal sintigrafi ile PTE'nin dışlandığı çalışmalarda, hastalarda üç aylık VTE riski %1'in altında bulunmuştur (33-40). Buna karşılık PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafinin normal sonuçlandığı bilin-

melidir (6). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur (Bakınız: akciğer sintigrafisi). Ancak, hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü varsa ya da klinik olasılık düşük ise ek testler (alt ekstremitte Doppler USG, BT anjiyografi, seri Doppler USG gibi) önerilir. Tüm bu sonuçlara karşılık, V/Q sintigrafisi ile acil birimlerde PTE kuşkulu hastalarda %30-50 civarında tanı sağlanır (41-43).

Şekil 2'de gösterilen algoritmada; hastanın hangi klinik skorlama düzeyi ile V/Q sintigrafisi çekimine geldiği daha sonraki karar aşamasında önemlidir. Tanı koydurucu olmayan (düşük-orta olasılıklı) sintigrafide, klinik skorlama düşük olasılıklı ve alt ekstremitte Doppler USG negatif ise; PTE dışlanır (41,42,44). Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı bir hastada sintigrafi tanı koydurucu değilse (orta/düşük olasılıklı) ve alt ekstremitte Doppler USG negatif bulunmuşsa, MD-BT anjiyografi önerilir (Şekil 2).

Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemi, EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S₁Q₃T₃ veya psödoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral



Şekil 3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

damarlarda yaygın trombüs gözlenen veya BNP, Pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan hastalar, submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (45-47).

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ilk iki aşamada, ek testlere rağmen, PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise, bu durumda pulmoner anjiyografi indikasyonu vardır.

2. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı

Hastanede yatan, özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunan hastalarda, D-dimer testi, çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda, klinik skorlamanın prediktif (öngörücü) değeri ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır (14,48,49).

Günümüzde, yatan hastalarda PTE kuşkusu varsa ilk inceleme olarak multidetektör (≥4) spiral BT anjiyografi önerilir. Multidetektör BT anjiyografiye aynı seansta alt ekstremitte BT venografi eklenmesi, tanı şansını artırır (2). Ancak bu ek incelemenin ek radyasyon yükü dışında, alt ekstremitte doppler USG görüntülemesine göre tanısallık üstünlüğü yoktur (50). Mobilizasyonu zor hastalar için, BT veya sintigrafi öncesi yatak başı uygulanabilen Doppler USG ile derin ven trombozunun saptanması, erken tanı açısından önemli bir avantaj sağlar.

Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselir (49,51,52). Ayrıca bu durumlarda, yüksek olasılıklı perfüzyon sintigrafisinin pozitif beklenen değeri de düşer (41,53,54). Bu nedenle yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda önerilmemekle birlikte, sintigrafi kullanılacak ise mutlaka ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi birlikte yapılmalıdır.

3. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı

Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde gelişmektedir (55). Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif PTE'den kuşku edilen durumlarda, kanama riski yüksek değilse derhal standart heparin ile antikoagülan tedaviye başlanmalıdır.

Eğer hastanın hemodinamik durumu uygun ve olanak varsa bu aşamada MD-BT anjiyografi çekilmelidir. Klinik olarak masif PTE kuşkulu hastada MD-BT anjiyografide yaygın/büyük trombüs varlığı, trombolitik tedavi kararı için yeterli olacaktır. Buna karşılık ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle BT çekilemediğinde; hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvuler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında trans-

torasik ekokardiyografi yapılmalıdır (Şekil 3). Bu inceleme ile bazen intrakardiyak trombus gözlenebilir (56-58). Yatak başında alt ekstremitte doppler USG uygulanması ile trombotik olay kanıtlanabilir. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar.

Yatak başında uygulanabilen transözefageal ekokardiyografi, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında patent duktus arteriosus, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombusları, transtorasik ekokardiyografiden daha iyi görüntüleme olanağı sağlayabilir (59-61).

KAYNAKLAR

1. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
2. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
3. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
4. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52.
5. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;44:490-502.
6. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
8. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
9. Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.
10. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-6.
11. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.
12. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
13. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
14. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
15. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
16. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
17. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162:1631-5.
18. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. Use of spiral computerized tomography (CT) to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department (abstract). *Thromb Haemost* 2001;7:OC156.
19. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
20. Rathburn SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
21. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
22. Ghaye B, Szapiro D, Mostara I, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allows analysis. *Radiology* 2001;219:629-36.
23. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography; incidence and clinical implication. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
24. Salaun PY, Couturaud F, LE-Duc Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.
25. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007;5:63-73.
26. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004;329:821.
27. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
28. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-5.
29. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91:187-95.
30. Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:406-12.
31. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
32. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.

33. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914-20.
34. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
35. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
36. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991;230:333-9.
37. Van Beek EJ, Kuyper PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108:170-3.
38. Van Beek EJ, Kuijper PM, Büller HR, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:2593-8.
39. Groot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, et al. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999;82:1588-92.
40. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001;110:528-35.
41. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512-6.
42. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
43. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53.
44. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259.
45. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121:617-24.
46. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
47. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
48. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
49. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.
50. Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol* 2007;189:1071-6.
51. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1452-7.
52. Lesser BA, Stein PD, Chen J, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22.
53. Stein PD, Coleman RE, Gottschalk A, et al. Diagnostic utility of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism is not diminished by pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:604-6.
54. Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, Shivkumar K. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects. Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1461-7.
55. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
56. Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
57. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051-3.
58. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381-8.
59. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.
60. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.
61. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429-33.

TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırılması, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler (1,2).

Yüksek Riskli Hastalar

Masif pulmoner tromboembolizme bağlı akut sağ ventrikül yetersizliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı, erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluştururlar (3,4). Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'dir (5-7). Bu nedenle, bu hastalara hızla tanı konularak, öncelikle farmakolojik (veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel) reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.

Stabil Olgularda Prognostik Faktörler

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE'de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Emboli öncesi hastanın hemodinamik rezervi ve ek hastalıkların varlığı da erken prognozu etkiler. Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PTE olgularında, en sık kullanılan prognostik faktörler Tablo 1'de görülmektedir.

Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir (8). Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli (nonmasif PTE'li) hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, başlangıçtan itibaren antikoagülan ilaçlarla evde tedavi edilebilirler. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır (8).

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır (9-11). Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nöks ve nonfatal majör kanama gibi komplice klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunlardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (Tablo 2). Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere sahiptir (12-14).

Pulmoner emboli şiddet indeksi skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında, düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve 1,2 iken, yüksek riskli grupta (sınıf III-V) ise sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 olarak bildirilmiştir (10).

Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (10,15,16). sPESI'nin=0 hesaplanması 30 günlük kötü prognoz için düşük riski, sPESI ≥ 1 bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 2).

Basitleştirilmiş PESI, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology, ESC) prognostik skorlamasıyla karşılaştırıldığında 30 günlük mortaliteyi belirleme- de benzer etkinlik göstermiştir (17,18).

Orta Riskli Hastalar

Akut PTE'li normotansif hastaların %27-56'sında, sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (8,19-22). Orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu hastalarda,

Tablo 1. Hemodinamisi stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler

Klinik parametreler

- PESI skoru
- Basitleştirilmiş PESI skoru

Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri

- Transtorasik ekokardiyografi
- BT-anjiyografi
- BNP, Pro-BNP

Trombotik yük belirteçleri

- Rezidüel DVT
- D-dimer

Miyokard hasar belirteçleri

- cTnI veya cTnT
- hsTnT
- HFABP

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; BNP, Pro-BNP: Natriüretik peptidler; cTnI: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlılıklı troponin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, bu olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmaktadır (22-24). Bin bir akut PTE hastasının takip edildiği bir çalışmada, 407 submasif PTE olgusunda erken hastane mortalitesi %8.1 olarak bildirilmiştir (7).

Tablo 2. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O_2 satürasyonu $< \%90$	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: ≥ 1
	Sınıf V: > 125	
sPESI: Basitleştirilmiş PESI		

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi yapılması tartışmalıdır. Ancak bu grupta mortalite %5-15 arasında değişmektedir (8). Submasif PTE olguları içinde prognozu kötü, mortalite riski yüksek olan ve trombolitik tedavi verilmesi gereken alt grubunun belirlenmesi amacıyla ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Akut submasif PTE olgularında transtorasik ekokardiografi (EKO), sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart yöntemdir. Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvarında hipokinezi, interventriküler septumun paradoks hareketi, triküspit yetmezliği, pulmoner arter çapının artışı ve sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol çapına oranında artış gibi parametreler kullanılmaktadır (1,2,24). Akut PTE olgularında transtorasik EKO'da, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir ilişkilidir (19,24-27).

Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü spiral bilgisayarlı tomografide, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının $\geq 0,9-1$ bulunması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkilidir (28-31). Retrospektif analizlerde BT'deki sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir (32,33).

Kardiyak Biyo-belirteçler

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkili belirteçlerdir (34-43). Çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek bulunan hastalarda komplike klinik seyir ve mortalite oranları, troponin düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (44,45). Yüksek duyarlılıklı troponin-T testinin normal bulunmasının, kötü prognozu belirlemedeki negatif prediktif değeri %98'dir (46).

Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), akut ve kronik kalp yetersizliğini ve kötü klinik gidişi belirlemek için kullanılan, nörohormonal aktivasyonu yüksek duyarlılıklı belirteç-

Tablo 3. Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1^a$	RV disfonksiyon bulguları ^b	Kardiyak belirteçler ^c
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta	Yüksek	-	+	+
	Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez	Yapılmış ise ikisi de (-) ^d

^a PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $> 0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $> 0,9$ veya 1 bulunması.

^c Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

^d PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

lerdir (47-52). BNP ve Pro-BNP, akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidirler (53). Diğer yandan bu testlerin akut PTE'de düşük düzeylerde bulunması, erken kötü prognoz için negatif öngörücü değeri yüksek bulunmuştur (54-57).

Kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek bulunması, miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli bir belirteçtir (58). Ancak henüz rutin kullanımı yoktur.

Kombine Değerlendirme

Normotansif PTE olgularında; klinik skorlamada riskin yüksek saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulguların hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Bazı kayıt ve kohort çalışmaları, bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceğini göstermektedir (58-61). Çok sayıda çalışmada ekokardiyografi veya BT anjiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliği kombinasyonunun, erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlemede, tek başına var olmalarına göre daha etkin olduğunu gösterilmiştir (2,35,39,41,43,44,62-64).

Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Tablo 3'te ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır (65). Daha sonraki bölümlerde anlatılacak olan "riske göre ayarlanmış tedavi stratejileri ve algoritmalar" bu sınıflamaya göre önerilmiştir. Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girerler. PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf III veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir.

Orta riskli (submasif PTE'li) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (66).

KAYNAKLAR

1. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
2. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
3. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
4. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro

Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.

5. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
6. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
7. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
9. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
10. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
11. Bertolletti L, Gal GL, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013;132:32-6.
12. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
13. Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
14. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
15. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
16. Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:2115-7.
17. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:916-22.
18. Özsu S, Ozlu T, Şentürk A, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: Results from Turkey Pulmonary Embolism Group(TUPEG) study. *Thrombosis Research* 2014;133:1006-10.
19. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
20. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 2010;122:1124-9.
21. Buller HR, Prins MH, Lensin AWW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
22. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative

- Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
23. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic value of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
 24. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.
 25. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479-87.
 26. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
 27. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-63.
 28. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956-61.
 29. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month followup in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803.
 30. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-4.
 31. Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol* 2009;50:629-37.
 32. Collomb D, Paramelle P, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13:1508-14.
 33. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:1823-32.
 34. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
 35. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003;326:312-3.
 36. Post F, Mertens D, Sinning C, et al. Decision for aggressive therapy in acute pulmonary embolism: implication of elevated troponin T. *Clin Res Cardiol* 2009;98:401-8.
 37. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-8.
 38. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145:821-5.
 39. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:508-13.
 40. Aksay E, Yanturali S, Kiyani S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2007;25:138-43.
 41. Gallotta G, Palmieri V, Piedimonte V, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary embolism independent of clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol* 2008;124:351-7.
 42. Alonso Martinez JL, Annicchero Sanchez FJ, Urbieta Echezarreta MA, et al. Clinical usefulness of troponin I in acute pulmonary embolism [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2009;133:201-5.
 43. 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;36:1632-6.
 44. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
 45. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:974-82.
 46. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the highly sensitive troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
 47. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.
 48. Michael R, Jaff M, McMurtry S, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
 49. Kruger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-5.
 50. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-90.
 51. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with hemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
 52. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008;34:2147-56.
 53. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39:919-26.
 54. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:103.
 55. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.

56. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-8.
57. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166-72.
58. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224-9.
59. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
60. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1018-25.
61. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978-84.
62. Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150-7.
63. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
64. Özsü S, Özlü T. Pulmoner embolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun prognostik rolü. *Tuberk Toraks* 2012;60:86-91.
65. Authors/Task Force Members, Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
66. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir (1). (*Bakınız: antikoagülan tedavi bölümü*). Ancak kılavuzun yazıldığı tarihte bu indikasyon için ülkemizde yalnızca rivaroksaban ruhsat almıştır. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısız testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşkulu hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır (1).

Tanı kesinleştiğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagülan tedavinin kontrindike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır (Şekil 1).

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagülan (kumadin) eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (2-3) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kılınmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir (1). Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir (*Bakınız: uzun süreli ve uzatılmış antikoagülan tedavi bölümü*).

Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilir. Yeni oral antikoagülanlardan direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksaban, heparin tedavisinin ardından idame döneminde, varfarin yerine kullanılacak ilaçlardır.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrindikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 1).

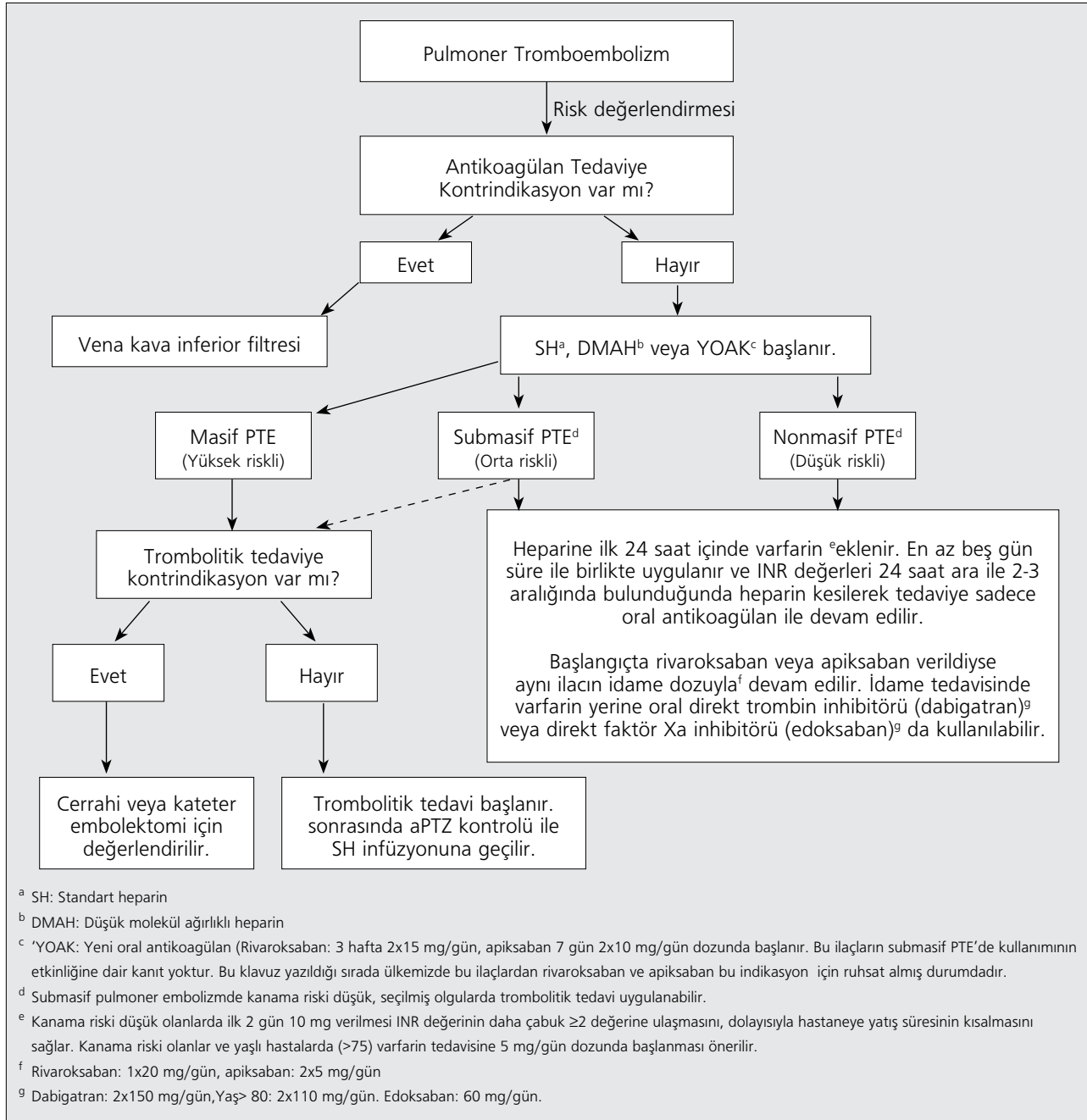
Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; (*Bakınız: tedavi öncesi risk değerlendirmesi bölümü*) seçilmiş submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (1-9).

Akut PTE olgularında erken (30 günlük) kötü klinik seyirin tahmininde pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) skorlaması ya da bunun basitleştirilmiş formu olan sPESI skorlaması ile yapılan risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi Şekil 2'de görülmektedir (10).

Hipotansiyon veya şok kliniğinin olması hastanın yüksek riskli olduğunu gösterir. Bu hastaların birincil tedavisi hızla reperfüzyonun sağlanması amacı ile; trombolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle kateter embolektomidir (*Bakınız: girişimsel kateter teknikleri bölümü*).

Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlamasının sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük riski göstermektedir. Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar; hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir.

Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI ≥ 1 hesaplanması mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu grupta ekokardiyografi veya MD-BT anjiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olguları, kardiyak biyobelirteç pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu grupta yer alan hastaların antikoagülan tedavi altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında, kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması



Şekil 1. PTE'de tedavi yaklaşımı

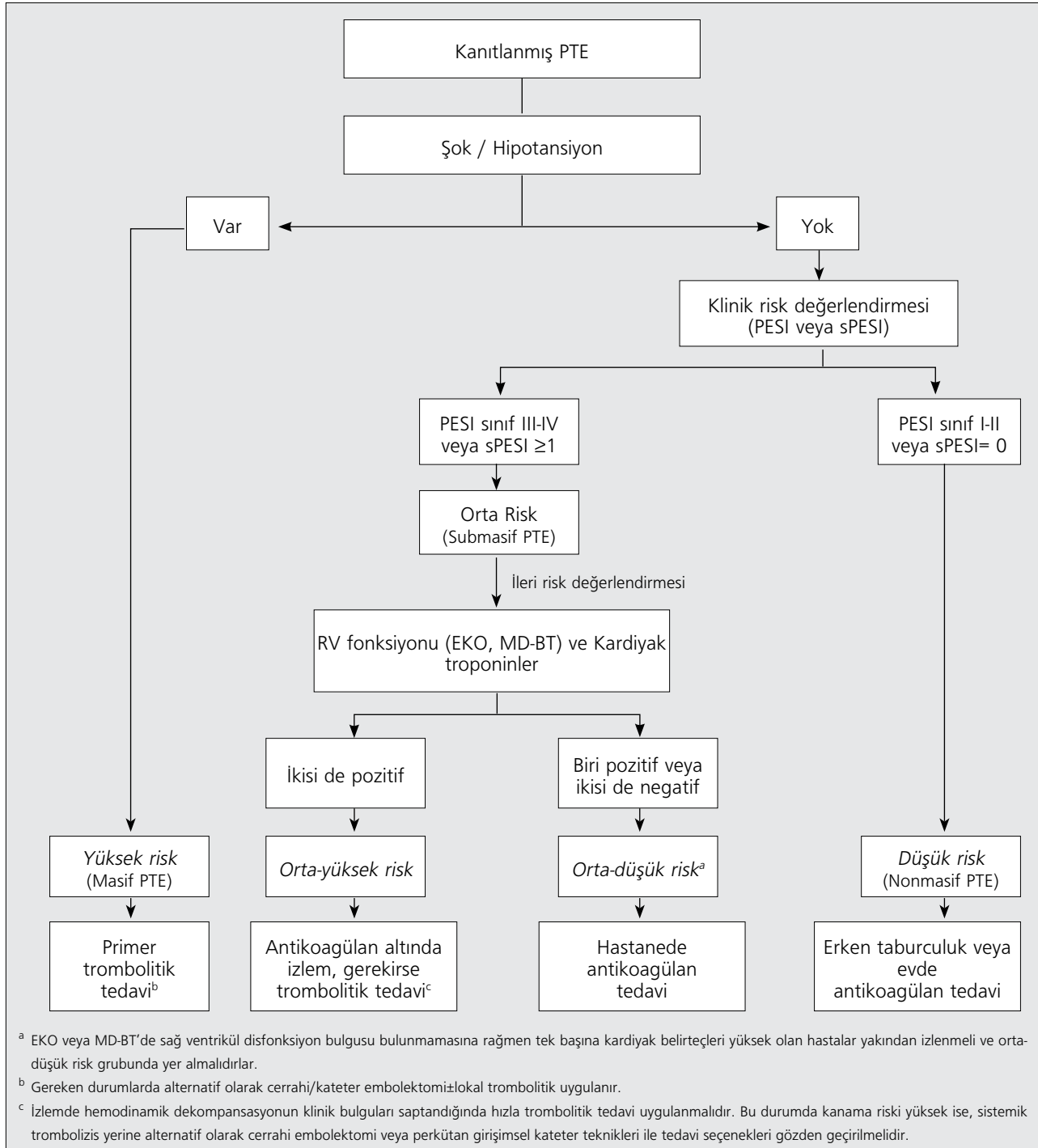
önerilmektedir (9). Bu hastalara trombolitik tedavi başlanırken, özellikle yaşı 75 ve üstü olan hastalarda majör kanama (özellikle serebral) riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (9). Yaşlı hastalarda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (10,11). Orta-düşük riskli hastalara trombolitik tedavi önerilmemektedir.

Erken Taburculuk ve Evde Tedavi

Klinik çalışma sonuçları ve bazı kohort çalışmaları; ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığı, komplikasyon riski düşük hastalarda tedavi etkinliği

ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığını göstermiştir (12-17). Klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan, klinik risk skoru düşük (PESI, sPESI), gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların erken taburcu edilmeleri (5 günden sonra) veya evde tedavileri düşünülebilir. Bu şekilde hastaların %13-51'i evde tedaviye uygun bulunmuştur (12,15,18,19). Bu hastaların belirlenmesinde sPESI'ye kıyasla PESI skorlamasının kullanılması daha uygundur (20,21).

Evde tedavide genellikle DMAH ve K vitamini antagonistleri kullanılmaktadır. Ancak günümüzde, tedavinin hem akut, hem de idame dönemlerinde aynı ilaçla antikoagülasyona olanak tanıyan, yeni oral antikoagulanlar (riva-



Şekil 2. Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi

roksaban, apiksaban gibi) da kullanılabilir (*Bakınız: Yeni oral antikoagülanlar*) (22).

Rastlantısal PTE ve İzole Subsegmenter PTE'de Tedavi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olmadan malignite tanısı amacıyla çekilen torasik MD-BT'de rastlantısal olarak %5'e kadar asemptomatik PTE saptanmaktadır (23-27). Malignitelerde bu şekilde saptanan çoğu PTE, genellikle lobar ve segmenter dağılım gösterir. Buna karşılık, semptomatik ve rastlantısal PTE ile karşılaştırıldığında nüks,

mortalite ve komplikasyon yönünden fark bulunmamıştır (28). ACCP rehberi asemptomatik/rastlantısal PTE'nin semptomatik PTE gibi tedavi edilmesini önermektedir (29).

Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT), tek detektörlü BT ile kıyaslandığında subsegmenter PTE tanısı için oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir. PTE kuşkusu olan hastalarda MD-BT'de %1-5 oranında izole subsegmenter PTE saptanmaktadır (23,30-32). Günümüzde semptomatik subsegmenter PTE'nin klinik önemi ve tedavi konusu tartışmalıdır. Buna karşılık asemptomatik hastaların bile çoğuna antikoagülan tedavi uygulanmakta ve bu nedenle

gereksiz kanama komplikasyonu riski ile karşılaşılmaktadır (33).

Bir meta-analizde PTE kuşkusu ile yapılan tek detektörlü ve multi detektörlü BT incelemesinde izole subsegmenter PTE insidansı, sırasıyla %4,7 ve %9,4 bulunmuştur (32). Bir çalışmada tedavi başlanmayan hastalarla başlananlar arasında 3 aylık takipte VTE insidansı arasında fark bulunmamıştır (32). Seri alt ekstremitte doppler ultrasonografide DVT saptanmayan ve antikoagülan başlanmayan izole subsegmenter PTE'li hastalarda 3 aylık takipte PTE nüksü saptanmamıştır (30). Yüksek riskli olmayan PTE kuşkulu hastalarda izole subsegmenter PTE saptandığında, tüm bacak veya seri alt ekstremitte USG incelemesi negatif ise tedavi başlanmaması kararı ağırlık kazanmaktadır. Bu hastalarda kanama riski dikkatle değerlendirilmelidir. Kanser veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek riskli durumlarda izole subsegmenter PTE'nin genellikle semptomatik ve non-subsegmenter PTE gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (34).

KAYNAKLAR

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2): 75-475.
- Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assesment and management. *Eur Heart J* 2012;33: 3014-22.
- Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- Jaff MR, McMurry MS, Stephen L, et al. Statement From the American Heart Association Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein. *Circulation* 2011;123:1788-830.
- Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.
- Stamm JA. Risk stratification for pulmonary embolism. *Crit Care Clin* 2012;28:301-21.
- Marshall PS, Mathews KS, Siegel M. Diagnosis and management of life threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med* 2011;26:275-94.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Study. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al; 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
- Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
- Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
- Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44.
- Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40:742-9.
- Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:1-5.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
- Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
- Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
- Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:916-22.
- Rudd KM, Phillips EL. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding risk, and monitoring. *Thrombosis* 2013;2013:973710.
- Ritchie G, McGurk S, McCreath C, et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* 2007;62:536-40.
- Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, et al. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* 1998;208:209-15.
- O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006;24:4928-32.
- Douma RA, Kok MG, Verberne LM, et al. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010;125:e306-9.
- Hui GC, Legasto A, Wittram C. The prevalence of symptomatic and coincidental pulmonary embolism on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:783-7.
- den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405-9.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-94S.
30. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. Clin Appl Thromb Hemost 2012;18:20-6.
 31. Le Gal G, Righini M, Parent F, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2006;4:724-31.
 32. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. J Thromb Haemost 2010;8:1716-22.
 33. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. Thromb Res 2010 Oct;126:e266-70.
 34. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. Thorax 2014;69: 174-80.

GENEL DESTEK TEDAVİSİ

Bacakta ağrı ve şişme olmadığı sürece derin ven trombozu (DVT) için yatak istirahati gerekli değildir. Buna karşılık pulmoner tromboembolizmde (PTE) yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri olmamakla birlikte, genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır (1). Hastada ciddi yan ağrısı mevcut ise nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, narkotiklerden önce tercih edilmelidir. Antikoagülan tedavi altındaki hastalarda intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Solunum Desteği

Hipoksemi ve solunum yetersizliği, masif ve bazı submasif PTE hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu oluşan, en önemli komplikasyondur. Bu durumda oksijen tedavisi gereklidir ve nazal kanül veya yüz maskesi ile saturasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde düzenlenmelidir. Oksijen destek tedavisi artmış olan pulmoner vasküler direncin ve sağ ventrikül iskemisinin daha da kötüleşmesini önler. Oksijen destek tedavisine rağmen solunum yetmezliği derinleştiğinde, O₂ desteği mekanik ventilasyon ile sağlanmalıdır. Ancak mekanik ventilasyon intratorasik basıncı artırarak kalbe venöz dönüşü önler, öte yandan neden olduğu hiperinflasyon da pulmoner vasküler direnci artırarak sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açabilir. Ayrıca entübasyon için kullanılan sedatif hipnotikler de katekolamin deşarjını önleyerek vazodilatasyon yapar ve bu yoldan kalp debisini düşürerek kardiyovasküler kollaps riskini artırır (2). Uygulama sırasında bu risk dikkate alınmalıdır.

Mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olduğu durumlarda, plato basınç seviyesini 30 cmH₂O'un altında tutacak şekilde PEEP minimum düzeyde tutulmalı ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır (3).

Sıvı Tedavisi

Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan VTE'li hastalarda sıvı tedavisi, olası hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (4). Önyükün yetersiz olduğu durumlarda sağ ventrikül diyastol sonu volümünü artırmak faydalı olabilir, ancak fazla sıvının zaten iyi çalışmayan sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da bozabi-

leceği akılda tutulmalıdır (2,4). Sağ ventrikül-diyastol sonu volümünün aşırı derecede artması sağ ventrikül iskemisine, interventriküler şiftin daha da artmasına neden olarak, sol ventrikülün dolmasını bozabilir. Bu nedenle, başlangıç sıvı replasmanın 250-500 mL olması, daha sonraki sıvı replasmasının ise hemodinamik ve ekokardiyografik değerlendirmeye göre yapılması uygun olacaktır. Santral venöz basıncın 12-15 cmH₂O'nun üzerinde olduğu durumlarda sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, vazopresör ve inotrop ajanlarla tansiyon yükseltilmeye çalışılmalıdır

Vazopresörler

Hemodinamik olarak stabil olmayan masif PTE hastalarında, sıvı replasmanı hastanın durumunu düzeltmez ise, vazopresör ilaçlara acil olarak başlamak gerekir. Çünkü sıvı tedavisini artırmak hastanın ventrikül fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açacaktır. Bu amaçla norepinefrin, dopamin ve epinefrin kullanılabilir (4,5). Bu ilaçlar, sistemik vasküler direnci artırmasına, ortalama arteriyel basıncın ve sağ ventrikül koroner perfüzyon basıncının korunmasına yardımcı olur. Dobutamin gibi pozitif inotrop ajanlar kardiyak outputu artırarak, doku oksijenasyonuna yardımcı olabilir (5). Ancak bu ilaçlar potent vazodilatör olduklarından hipotansiyonu artırabilir. Bu nedenle, masif PTE hastalarında tansiyonu yükseltmek için vasopresör ilaçlarla destek tedavisine başlamak, buna rağmen şok ve hipotansiyon devam ediyorsa, inotrop ajan eklemek gerekir.

Pulmoner Arter Vazodilatörleri

Venöz tromboembolizmlili hastalarda pulmoner arter basıncını düşürmek için inhale nitrik oksit, sildenafil infüzyonu, inhale prostosiklin ve levosimendan'ın kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (3,6-8). Bunlar içinde inhale nitrik oksit, pulmoner arter basıncını düşürüp, kardiyak indeksi arttırarak en fazla yararı sağlar. Trombolitik tedavi veya kateter/cerrahi embeloktomi uygulanmasında gecikme olan ya da bu uygulamalara kontraindikasyonu bulunan hastalarda, vasopresörlere refrakter hipotansiyon ve şok tablosu devam ediyorsa, vazodilatör tedaviler denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
2. Wood K. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
4. Kucher N, Goldhaber S. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:28-32.
5. Layish D, Tapson V. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218-24.
6. Tanus-Santos J, Theodorakis M. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? *Am J Respir Med* 2002;1:167-76.
7. Dias-Junior C, Montenegro M, Florencio B, Tanus-Santos J. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103:374-9.
8. Dias-Junior C, Vieira T, Moreno HJ, et al. Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:1816.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısı ile mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK).

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların dikkatle değerlendirilmesi ve yakın izlenmesini gerektirir.

Hızlı antikoagülasyon i.v. SH veya s.c. DMAH veya s.c. fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK'lar ile devam edilir (1-4). En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır.

STANDART HEPARİN

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanır. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir.

Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Heparin osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktifleştirerek kemik kaybını artırır (5). Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir.

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Akut masif PTE olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile i.v. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Sürekli i.v. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Infüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir (Tablo 1) (6). Toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Günlük heparin dozu bu

Tablo 1. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn (>3,0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

*aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

düzeyin üzerine çıkılmasına rağmen, aPTZ hedef aralığa ulaşmıyorsa "heparin direnci" düşünülmelidir. aPTZ'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTZ değeri", hastanın bazal kontrol değerinin, ya da normal aPTZ'nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır (7). aPTZ değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nöks riski 15 katına kadar artabilir (8). İdame aPTZ değeri, kontrol değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTZ değeri ölçülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi takdirde aPTZ uygun düzeye gelinceye kadar "altı saatte bir" bakılmaya devam edilir.

Subkutan SH uygulamasında monitorizasyona gerek yoktur. Bu uygulamada s.c. 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa s.c. 250 IU/kg dozda devam edilir. İlk 24 saat içinde tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğu SH kesilir. Fraksiyone olmamış heparin uygulaması sırasında yapılması gereken işlemler Tablo 2'de verilmiştir (9).

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır (10). Aktive parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaci-

ğer hastalığı, ciddi trombositopeni (<50.000/mm³) ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidogrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin, sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varsa, disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak olarak kontraindikedir (Tablo 3).

Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Böylece hem tedavi sırasında etkili dozun kişiden kişiye farklı düzeylerde olmasına, hem de tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) komplikasyonuna yol açabilir. Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1-5'inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni gelişebilir ve bu durum "heparine bağlı immün trombositopeni" (HIT) olarak bilinir (*Bakınız tedaviye bağlı komplikasyonların yönetimi bölümü*). Heparin, hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süre heparin kullanımı osteoporozu neden olabilir.

Tablo 2. Standart heparin (SH) ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

İndikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	<ul style="list-style-type: none"> Bazal aPTZ, INR (veya PZ) ve hemogram alınır. Heparin için kontraindikasyon varlığı araştırılır. Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısı	<ul style="list-style-type: none"> Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir. Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar gün aşırı trombosit sayımı yapılır (Son 100 gün içinde heparin almış olanlarda tedaviden önce bazal tedavi başladıktan sonra 4. saatte tekrar trombosit sayımı istenir). Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*). En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğu SH kesilir. INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir.

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

Tablo 3. Heparin tedavisinin kontraindikasyonları

Göreceli Kontraindikasyonlar	Kesin Kontraindikasyonlar
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda
Malign hipertansiyon	Disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Peptik ülser	Intrakraniyal kanama kuşkusunda
Göz cerrahisi	Ağır trombositopeni (<50.000/mm ³) varlığında
Epidural anestezi	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	

Heparin direnci

Venöz tromboembolizm tedavisinde hastaların bir bölümünde "kilodan bağımsız olarak" yüksek dozda heparine (>35000 IU/gün veya 1667 IU/saati aşarsa) ihtiyaç duyulması "heparin direnci" olarak tanımlanır. Başlıca nedenleri arasında artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış bulunmaktadır. Bu olgularda, aPTZ düzeyi subterapötik düzeylerde kalırken, plazma heparini hedeflenen düzeydedir. Heparin direnci kuşkusunu olan hastalarda heparin dozunun aPTZ değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa konsantrasyonunu 0,35-0,7 U/mL olacak şekilde) ile kontrol edilmesi daha doğrudur. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı SH yerine DMAH'ler tercih edilebilir (11).

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLILIK HEPARİNLER

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin, ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa' ya göre daha az inhibe ederler.

Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşüktür (12).

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada, nüks yönünden DMAH'lerin en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (13,14). DMAH'ler subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanırlar. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan

DMAH'ler ve tedavi dozları Tablo 4'de verilmiştir.

- Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30mL/dk olanlarda) SH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır.
- Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir (8,14). Tedavinin kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulanması ile anti faktör-Xa aktivitesi ortalama 4 saatte zirve yapar. Bu nedenle kullanımdan sonraki 4. saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır. Hedef anti-Xa aktivite düzeyleri Tablo 4'te görülmektedir.

Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16). Majör kanama ve nüks açısından DMAH'lerin daha avantajlı olduğu yakın zamanda yapılan bir meta-analizde bildirilmiştir (9). Ancak American Collage of Chest Physicians (ACCP)'nin 2012 uzlaşısı raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir. Bu nedenle akut PTE tedavisinde DMAH'lerin SH'e tercih edilebileceği bildirilmektedir (2,17-19). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler.

Fondaparinuks

Pentasakkarit (fondaparinuks), aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz s.c. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Venöz tromboembolizmin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuks hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (20,21). Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeniye neden olmaz. Bu nedenle heparine bağlı trombositopenide anti-koagülan olarak heparin yerine kullanılabilir. Kanama riski DMAH'lerden daha fazladır ve antidotu yoktur.

Ancak ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. Heparine bağlı trombositopenide, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir. Ayaktan hastalarda, yalnızca Sağlık Bakanlığına indikasyon dışı başvuru ile geri ödemesi bulunmaktadır.

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

DMAH	Doz	Hedef Anti-Xa U/mL
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek)	1,05 (Tek doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	

*DVT tedavisinde

Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür. Tıpkı diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinux tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir (20,21).

K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ

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

Tablo 5. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar

Antibiyotikler	Antitrombosit ajanlar
Sefaleksim	Aspirin
Sefradin	Klopidogrel
Sefalosporinler	Aspirin + Klopidogrel
Metronidazol	Non steroid antiinflatuar ajanlar (NSAİD)
Kotrimaksazol	COX-2 selektif NSAİD
Levofloksasin	Antidepresan ajanlar
Norfloksasin	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
Amoksisilin	Tramadol
Amoksisilin/klavulanik asit	
Doksisiklin	
Flukanazol	

Tablo 6. Varfarin ile etkileşen ilaçlar

Etkinliği Arttıranlar	Etkinliği Azaltanlar
Antibiyotikler	Alkol
Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler Kloramfenikol, Florokinolonlar	
Antidepresanlar	Tüberküloz ilaçları
Fluksetin, Sertralin	Rifampin
Antifungallar	Antifungallar
Kapesitabin	Griseofulvin
Flukanazol	
İtrakonazol	
Mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	Antikonvülsanlar
Antikonvülsanlar	Karbamazepin
Fenitoin, Valproat	Antipsikotikler
H2-reseptör antagonistleri	Haloperidol
Simetidin, ranitidin	Hipolipidemikler
Hipolipidemik ilaçlar	Atorvastatin, pravastatin
Klofibrat, simvastatin	İmmüsupresifler
İmmüsupresif ilaçlar	Azatiopurin
Kortizon	Antitroid ilaçlar
Non-steroidal anti-inflatuarlar	Metimazol, propiltiourasil
Asetaminofen, aminosalisilik asit , aspirin, diklofenak, pirosikam	Barbitüratlar
Proton pompa inhibitörleri	Fenobarbital, sekobarbital
Lansoprazol, omeprazol	Vitaminler
Vitaminler	C vitamini (yüksek doz), K vitamini
E vitamini	

Tablo 7. Koagülasyonu etkileyen bitkiler

Grup	Örnekler
Kumarin içeren bitkiler	Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, At kestanesi, bohça otu, çarkifelek çiçeği, çemen, dağ kestanesi, frenk inciri, ısırgan otu, kaşıkotu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melekotu, melilot, parmakotu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabancı turp, yabancı havuç, yabancı kıvrık salatası, yonca, zargan.
Antikoagülan özelliği olan bitkiler	Deniz yosunu, kara silcan
Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayakotu, demirhindi, fil kulağı, gilobru germisek, Ginseng, koyungözü, Kaşıkotu, keklik üzümü, meyan-kökü, sarımsak, su yoncası, sinameke, karayılan kökü ekstresi, su rezenesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı.
Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, Ginseng.
Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler	Civanperçemi, kaşıkotu, ökseotu

Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kılmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (22). Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan KVA'lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA'ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Ayrıca varfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilitate önlenemeyecektir. Yarılanma ömürleri yaklaşık 7 saat gibi az olan doğal antikoagülanların plazma düzeyleri daha da azalacağından özellikle deride görülen trombotik olaylar (varfarine bağlı deri nekrozu) gelişebilir.

Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (23). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare varlığında, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

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

Varfarin kullanan hastalarda özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve bazı antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır.

Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir (Tablo 5) (22).

Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar (Tablo 6, 7). Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

Varfarin direnci ve yetersizliği

Varfarin dozunun günde 15 mg ya da haftada toplam 105 mg'ın üzerine çıkılmasına rağmen INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise varfarin direnci sözkonusudur. Bu durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) polimorfizimlerine bakılması gerekir. Tedavide yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/hafta), takip edilemeyecekse DMAH veya YOAK'lar ile devam edilmesi uygun olacaktır (25,26).

Varfarin yetersizliği ise, INR'nin etkin düzeyde olmasına karşın trombüs oluşumunun engellenemediği, nükslerin devam ettiği durumu tanımlar.

YENİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Anfraksiyone heparin ve DMAH'ler, faktör Xa ve trombine dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sırasında trombüsün büyümesi ve tedavi kesildikten sonra pıhtı oluşumunun aktive olması gibi sorunlara neden olabilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle HIT komplikasyonu gelişebilir. Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler.

Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE'nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (27-31). Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin/plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (32).

Yeni oral antikoagülanlar; oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takip gerektirmemeleri, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır (33). Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. Yeni oral antikoagülanlar, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

Rivaroksaban

Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır. DVT ve nonmasif PTE için akut dönemde 3 hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Ülkemizde de bu şekilde ruhsatlıdır. Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır. Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi >50 mL/dk. olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi <50 mL/dk. olan hastalarda 15 mg/gün dozu uygulanır. Kreatinin klirensi <15 mL/dk. olan hastalarda kullanımı kontraindikedir.

Rivaroksaban kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Kanama ve nüks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kanser hastaları ve gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılması önerilmez (27,28,34).

Ketokanazol, ritonavir, klaritromisin, flukanazol ve eritromisin gibi ilaçlar rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sistemi ve P-glikoproteini inhibe ederler. Birlikte kullanıldıklarında rivaroksabanın kan düzeyini yükselttiklerinden kanama riski artar. Diğer yandan rifampisin, karbamezin, fenitoin ve fenobarbital rivaroksabanın etkisini azaltırlar.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda rivaroksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2,5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra rivaroksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, rivaroksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında rivaroksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken; rivaroksaban kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullanan olgularda düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç 48 saat önce kesilmelidir.

Dabigatran eteksilat

Oral, direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atılır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur.

Sekonder profilaksisde varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur (30,32).

Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir. Rifampisin, fenitoin ve karbamazepin etkinliğini azaltırken, etkinliğini arttıran sistemik ketakonazol, siklosporin ve itrakonazol ile birlikte kullanımı kontraindikedir.

Kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Etkisini tam olarak nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olanlarda kullanımı önerilmez. Dabigatran kullanan hastalarda KVA'ya geçiş zamanı kreatinin klirensine (CrCL) göre şu şekilde ayarlanmalıdır; CrCL ≥50 mL/dk ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden 3 gün önce; CrCL ≥30-50 mL/dk ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden 2 gün önce KVA başlanır.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda dabigatran geçişlerde INR değeri önemlidir. K vitamini antagonisti kesilir, INR değeri 2'nin altına indiğinde dabigatran başlanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilirken; dabigatran kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir.

Apiksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2x5 mg/gün olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (30,31).

Edoksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir (35). Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksabanın varfarin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir (31).

KAYNAKLAR

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:163-9.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008;133:454-545.
3. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest 2012;141(Suppl):7-47.

4. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
5. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-7.
6. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
7. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-9.
8. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-14.
9. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176-93.
10. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
11. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ. Treatment of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994;1346-66.
12. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.
13. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001100.
14. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
15. Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. *Chest* 2001;119:64-94.
16. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69:440-4.
17. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935-42.
18. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, et al. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1077-83.
19. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: accp guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):e419S-e494S
20. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
21. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
22. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):152S-84S.
23. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.
24. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of varfarin. 2007;1:115-7.
25. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing varfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009;761:724-30.
26. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause varfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.
27. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363:2499-510.
28. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
30. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
31. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, varfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
33. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
34. Rojas-Hernandez CM, Garcia DA. The noval oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:117-26.
35. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE UZUN SÜRELİ VE UZATILMIŞ TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tedavisinin esas amacı; tıkalı damarda perfüzyonu yeniden sağlamak, oluşmuş pıhtının progresyonunu, embolizasyonunu engellemek ve nüksü önlemektir. Bunun için başlangıçta parenteral heparin ile yoğun antikoagülan tedavi uygulanır. Pulmoner tromboembolizm tedavisi; *başlangıç tedavisi* (0-7 gün), *uzun-sürelili tedavi/idame tedavisi* (5-7. günden 3-6 aya kadar) ve *uzatılmış tedavi* (3-6 aydan sonra) olarak üç bölüme ayrılabilir. Başlangıç tedavisi genellikle parenteral uygulanırken, uzun-sürelili ve uzatılmış tedavide genellikle K vitamini antagonistleri kullanılır.

Uzun süreli tedavi sürecinde bu güne kadar kullandığımız varfarine alternatif olarak, günümüzde yeni oral antikoagülanların (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban) da kullanılabilmesine ilişkin kanıt sayısı giderek artmaktadır (1-5). Uzun süreli ve uzatılmış tedavi süresinin kararı verilirken, nüks olasılığı ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Antikoagülan tedaviye, nüks riskinin, kanama riskine göre belirgin olarak üstün olduğu sürece devam edilmelidir.

Nüks Riski

Venöz tromboembolizmin (VTE) nüks (tekrarlama) riski, akut olaydan sonraki ilk haftalarda en yüksek düzeyde olup, aylarca yüksek seyredebilir. Bu risk; akut olayın etkili tedavisine, uzun-sürelili tedavinin minimum süresine ve yeni bir VTE için hastanın kalıcı bir risk faktörü taşıyıp taşıyamamasına bağlı olarak değişir.

Venöz tromboembolizm cerrahi, travma, immobilizasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi geçici veya reversibl risk faktörlerine bağlı olarak geliştiğinde "*provoke*", bu faktörler olmadığında ise "*provoke olmamış*" olarak tanımlanmaktadır. Bu kılavuzda "*provoke olmamış*" terimi "*idiyopatik*" VTE ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Geçici risk faktörleri bulunan hastalarda optimal antikoagülan tedavi kesildikten sonra nüks olasılığı; predispozan riskin niteliğine göre değişir. Geçici risk faktörlerinden, yeni geçirilmiş cerrahi sonrası nüks riski, cerrahi dışı risk faktörlerine (örneğin östrojen tedavisi, hamilelik, ayak yaralanması, 8 saat üzerinde uçak/otobüs seyahati gibi) sahip hastalara göre daha düşüktür (6,7).

Cerrahi risk sonucu oluşan VTE'de, tedavi sonrası kümülatif nüks riski ilk yılda %1 iken, 5 yılda %3; cerrahi dışı geçici risk faktörlerinin VTE'ye yol açtığı hastalarda ilk yılda %5 iken, 5 yılda %15; idiyopatik VTE'de ise ilk yılda %10 iken, 5 yılda %30 civarındadır (8-10).

Kanser hastalarının tedavi kesildikten sonraki nüksü açısından veriler yeterli değildir, çünkü bu grup hastalarda, nüks riski yüksek kabul edildiğinden tedavileri nadiren kesilir. Kanser hastalarının yıllık nüks riski %15 kabul edilir (11). Metastatik kanserde ve kemoterapisi süren ilerleyici, aktif kanser hastalarında nüks riski artar (8,10).

Kansere bağlı olmayan, ilk kez PTE tanısı konulan 2925 hastanın dahil edildiği yedi randomize kontrollü çalışmayı kapsayan meta-analizde; 3 aydan daha kısa süreli tedavilerde nüks riskinin daha yüksek olduğu, 3 aylık tedavi ile 6 ay veya daha uzun süreli tedavi alanlar arasında nüks açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir (12,13). Bu çalışma tüm PTE'li hastalarda tedavinin en az 3 ay olması gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca ACCP'nin 2012 yılında yayınladığı kılavuzda 3 aylık tedavi ile 6 veya 12 aylık tedavinin karşılaştırıldığı altı randomize çalışmanın dahil edildiği meta-analizde de, 6-12 aylık tedavinin nüks oranını düşürmeksizin majör kanama riskini 2.5 kat artırdığı bildirilmiştir (11).

Venöz tromboembolizm geçiren hastaların tedavileri kesildikten sonra nüks oranlarını etkileyecek, dolayısıyla tedavi süresine karar vermede yardımcı olabilecek ikincil faktörler de bulunmaktadır. Örneğin, birden fazla VTE atağı geçirmiş olanlarda nüks riski, tek atak geçirenlere kıyasla %50 daha fazladır (13). Erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite ve lipid düşürücü ilaçlar (fibratlar), yüksek hematokrit düzeyi, albuminüri, tedavi kesildikten sonra D-dimer düzeyinin yüksek seyretmesi, antifosfolipid antikorlarının varlığı, herediter trombofil varlığında nüks olasılığı artar (14). Posttrombotik sendrom varlığı ya da proksimal venlerde rezidüel trombus varlığı da tedavi sonrası nüks riskini artırır.

Kanama Riski

Venöz tromboembolizmde tedavi sürelerinin belirlenmesinde dikkat edilecek diğer önemli konu, hastaların antikoagülan tedavi sırasında kanama açısından taşıdık-

ları risklerdir. Bu riski belirlemede geçerliliği kanıtlanmış yeterli bir puanlama modeli yoktur. Bu konuda, risk analizi yapmak için en önemli veri, 19274 VTE hastasının dahil edildiği RIETE (Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism) kayıt çalışmasından elde edilmiştir (15).

Skaladaki her değişkenin ağırlığına göre hastalar düşük, orta ve yüksek kanama riski grubuna ayrılmışlardır (Tablo 1). Bu gruplarda sırasıyla majör kanama riski %0,1, %2,8 ve %6,2 olarak belirlenmiştir. Ancak 3 aylık tedavi sonrası için veriler daha sınırlıdır.

Tablo 1. Antikoagülan tedavinin ilk 3 ayında kanama riski için RIETE Skoru

RIETE Skoru	Skor
Yeni majör kanama (1 ay)	2,0
Kreatinin >1,2 mg/dL	1,5
Anemi (Hb; erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL)	1,5
Kanser	1
Klinik olarak aşikar PTE	1
Yaş >75	1
Düşük risk: 0 puan, Orta risk: 1-4, Yüksek risk: >4 puan	

RIETE: Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism; PTE: Pulmoner tromboemboli; Hb: hemoglobin

Tablo 2. Uzun süreli antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama risk değerlendirme (ACCP skoru*)

Değişken**
Yaş >65
Kanama öyküsü
Kanser
Metastatik kanser
Böbrek yetmezliği
Karaciğer yetmezliği
Trombositopeni
İnme öyküsü
Diyabet
Anemi
Antitrombosit tedavisi
İyi kontrol altında olmayan antikoagülasyon
Komorbite ve azalmış fiziksel aktivite
Yeni cerrahi girişim
Sık düşmeler
Alkol alışkanlığı
<i>Düşük risk: 0 risk faktörü, Orta risk: 1 risk faktörü, Yüksek risk: ≥2 risk faktörü</i>

ACCP: American College of Chest Physicians *On bir numaralı referanstan uyarlanmıştır.

**Her bir değişken için 1 puan hesaplanır.

ACCP'nin 9. kılavuzunda literatürdeki kanama olayları-na göre bir kanama risk modeli önerilmiştir (11). Bu mode-le göre, herhangi bir risk faktörü olmadığı durumda ilk üç aylık tedavi döneminde majör kanama riski düşük (%1,6), bir risk faktörü olduğunda orta (%3,2) ve iki ya da daha fazla risk faktörü bulunduğu yüksek (%12,8) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

İdiyopatik VTE'de Bireysel Nüks Faktörleri

İdiyopatik VTE hastalarının önemli bir kısmında antikoagülan tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks olasılığı yüksektir. Bu hastalarda nüks riskinin %50'lere kadar artabileceği bildirilmiştir (16-17). Bir ya da daha fazla VTE öyküsü olanlar, antifosfolipid antikor sendromlu hastalar ve herediter trombofilik durumu olan hastaların nüks etme olasılığı daha yüksektir (18-20).

Tekrarlayan idiyopatik VTE hastalarında gizli kanser olması ya da kanser görülme riski normal popülasyona göre yüksektir. Bu nedenle, bu gruptaki hastaların henüz tespit edilmemiş kanser açısından incelenmesi uygun olacaktır.

2554 VTE hastasının 5 yıl süreyle izlendiği bir meta-analizde; başlangıç trombotik olayı PTE olanlarda nüks olasılığı DVT olgularına göre 3 kat yüksek bulunmuştur (21). PE mortalitesinin DVT'ye göre yüksek olması nedeniyle bu durum klinik açıdan oldukça önemlidir.

Antikoagülan tedavi kesildikten en az bir ay sonra, D-dimer düzeyi yüksek devam edenlerde, D-dimer düzeyi normal olanlara göre nüks oranı daha fazladır (22). Pulmoner embolizme DVT'nin de eşlik ettiği hastalarda, derin venlerdeki trombozun tam olarak düzelmediği ve kalan rezidüel DVT'nin nüks açısından bir risk faktörüdür (23). Ayrıca; ileri yaş, erkek cinsiyet, post-trombotik sendrom, obezite, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ve bazı antipsikotik ilaçlar, antikoagülan ilaçların kesilmesi sonrası nüks riskinde artışa neden olurlar (14).

İlk ya da İkinci VTE atağı

Tek VTE atağı geçirenlere kıyasla 2 ve daha fazla atak geçirenlerde nüks riski 1.5 kat daha fazladır. İkinci atak antikoagülan tedavi kesildikten kısa bir süre sonra gelişirse, nüks riski özellikle yüksektir (24).

Herediter ve Kazanılmış Trombofilik

Doğal antikoagülanların (protein C, protein S ve antitrombin) eksikliğinin nüks riski belirsizdir (6). Heterozigot faktör V Leiden ve protrombin G20210A taşıyıcılarında, uzatılmış tedavinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur. Rölatif VTE nüks riskinin heterozigot faktör V Leiden hastalarında 1.4 (%95 CI 1,3-2,3), heterozigot protrombin gen mutasyonu için 1,7 (%95 CI 1,3-2,3) olduğu tespit edilmiştir (25). Bu düzeyde artmış risk, uzatılmış tedavi verilmesini gerektirmemektedir.

Lupus antikoagülanları pozitif bulunan hastalar, protein C, protein S eksikliği kanıtlanmış hastalar ve homozigot faktör V Leiden ile homozigot protrombin G20210A saptanan hastalar birinci idiyopatik (provoke olmayan) PTE atağından sonra uzatılmış antikoagülan tedavi adayı olabilirler.

Uzatılmış Antikoagülan Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Venöz tromboemboli olayının ilk 3-6 aylık tedavi dönemi sonlandırıldıktan sonra, devam edilen ve ne zaman sonlandırılacağı kesin olarak belli olmayan uzatılmış antikoagülan tedavi altındaki hastaların belli aralıklarla kanama ve nöks riski açısından değerlendirilmeleri gerekir. Bu hastaların yeniden değerlendirilmesi için kesin bir süre tanımlanmamakla birlikte, bu sürenin en fazla bir yıl olması önerilmektedir.

Şunu unutmamak gerekir ki, "uzatılmış" veya "süresiz" antikoagülasyon yaşam boyu antikoagülasyon demek değildir. Bu sadece 3-6 aylık tedavi sonrasında tedavi süresinin kestirilemediği anlamını taşır. Bu hasta grubunda belli aralıklarla kanama riski ve nöks etme riski arasındaki denge kontrol edilerek antikoagülan tedavinin kesilmesi ya da devam etmesi yeniden değerlendirilmelidir.

Uzatılmış Tedavi Süresi Önerileri

- Cerrahi ya da cerrahi dışı geçici risk faktörlerine bağlı gelişen PTE hastalarında en az 3 aylık antikoagülan tedavi yeterlidir.
- İdiyopatik PTE hastalarında antikoagülan tedavi süresi, minimum 3-6 ay olmalıdır. Bu hasta grubunda kanama riski yüksek değilse ve hasta ek bireysel nöks faktörleri varsa, uzatılmış tedavi düşünülmelidir.
- İkinci bir idiyopatik PTE atağı geçiren hastalarda, uzatılmış antikoagülan tedavi önerilmektedir.
- Kanser hastalarında tedavi süresi en az 3-6 aydır. Kanser aktif olduğu sürece tedavi süresi, kanama riski sık aralıklarla gözden geçirilerek uzatılır.
- Lupus antikoagülanları pozitif bulunan hastalar, protein C, protein S eksikliği kanıtlanmış hastalar, homozigot faktör V Leiden ve homozigot protrombin G20210A saptanan hastalarda birinci idiyopatik PTE atağından sonra, uzatılmış antikoagülan tedavi önerilir.
- "Uzatılmış" antikoagülasyon tedavi indikasyonu alan hastalar belli aralıklarla (en az yılda bir kez), kanama riski de dikkate alınarak yeniden değerlendirilmelidir.

Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavide Kullanılan Antikoagülan İlaçlar

K Vitamini Antagonistleri

Varfarin, K vitamini antagonisti olarak ülkemizde bulunan tek ilaçtır (*Antikoagülan tedavi bölümüne bakınız*).

İlacın etkinliği ve güvenliği bakımından en ideal INR aralığı, 2-3 arası olup, nöks riskini %80 oranında azaltır. INR aralığı 1,5-1,9 aralığında tutulduğunda, 2-3 aralığı ile karşılaştırıldığında; majör kanama riski değişmeden, nöks oranlarında anlamlı artış olmuştur (26).

Takipte ilk günden itibaren, günlük INR ölçümü ile antikoagülan etki izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar, ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (27). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare oluştuğunda, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil

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

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), varfarin düzeyini etkileyecek ilaç kullanımı veya diyet faktörleri nedeniyle INR ayarlanmasının problemlili olduğu hastalarda ya da yakın zamanda cerrahi bir işlem planlanan hastalarda uzun süre kullanılabilirler. Uzun-süreli tedavide DMAH alan hastalar, ilaca-bağlı osteoporoz ve HIT riski taşırlar.

Aktif kanser hastalarında DMAH'lerin, kanama ve nöks riski açısından K vitamini antagonistlerinden daha etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle kanser ve VTE birlikteliğinde, özellikle ilk 3 ayda DMAH'lerin tercih edilmesi önerilir (11,16). Uzun süreli tedavide DMAH'lerin dozları tam olarak belirlenmediğinden, parenteral kullanımları ve maliyetlerinin de daha yüksek olması nedeniyle kanser dışındaki durumlarda birinci tercih olarak önerilmezler.

Yeni Oral Antikoagülanlar

Yeni oral antikoagülanlar olarak adlandırılan bu gruptaki ilaçlar arasında, direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve ayrıca direkt trombin inhibitörü olan dabigatran bulunmaktadır (*Bakınız: antikoagülan tedavi bölümü*).

Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanın VTE'nin akut döneminde nöks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (1-5). 6-12 aylık uzun süreli tedavileri randomize olarak 20 mg/gün rivaroksaban veya varfarin ile tamamlanan 1197 hastada, rivaroksaban nöks riskini belirgin olarak azaltırken, majör kanama insidansında fark bildirilmemiştir (1).

Üç aylık uzun süreli tedavilerini randomize olarak varfarin veya dabigatran ile tamamlayan hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü, iki uzatılmış tedavi çalışmasında; dabigatran en az varfarin kadar etkili, plasebodan ise daha etkili bulunmuştur (5). Aynı çalışmalarda varfarin ile kıyaslandığında, dabigatran ile major kanama/klinik non-major kanama insidansı daha düşük bulunmuştur. Apiksabanla yapılmış plasebo kontrollü uzatılmış antikoagülan tedavi çalışmasında, 2,5 mg/gün apiksabanın kanama riskini arttırmadan plaseboya göre anlamlı olarak VTE riskini azalttığı bildirilmiştir (3).

Sonuç olarak mevcut çalışmalar, YOAK'ların uzun süreli ve uzatılmış antikoagülan tedavide en az varfarin kadar etkili ve kanama açısından daha güvenli olduğunu göstermiştir. INR'nin ayarlanmasında ve takibinde sorun yaşayan, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda kullanılabilirler.

Aspirin

Başlangıç antikoagülan tedavisini tamamladıktan sonraki 2 yıl boyunca uygulanan düşük doz aspirinin VTE

nüksünü önlemede etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, aspirin alan hastalarda plaseboya göre nüks daha az görülmüştür (28). Dört yıl boyunca düşük doz aspirinin plasebo ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, her iki grupta VTE nüksü açısından bir fark saptanmazken, aspirin grubunda majör vasküler komplikasyonlar (inme, miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm) daha az görülmüştür (29).

İdiyopatik PTE olgularında, en az 3 ay süre ile antikoagulan tedavi yapıldıktan sonra, süre uzatılmak istenmesine karşın yan etkiler nedeniyle herhangi bir antikoagulan ilaç kullanılamıyorsa, günde 100mg aspirin ile tedavi sürdürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
4. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, varfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
6. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
7. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-6.
8. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
9. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
10. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:419-94.
12. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
13. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
14. Eichinger S, Prandoni P, Barbar S, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med* 2014;25:25-30.
15. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
16. Uresandi F, Monreal M, Garcia-Bragado F, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and treatment of patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2013;49:534-47.
17. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007;91:199-205.
18. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376:2032-9.
19. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298-310.
20. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;878(Suppl 19):63-7.
21. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2436-42.
22. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
23. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1119-25.
24. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407-14.
25. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
26. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity varfarin therapy with conventional-intensity varfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
27. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of varfarin. 2007;1115-7.
28. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
29. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.

TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Heparine Bağlı Kanama

Heparine bağlı kanama riski, heparin dozu yükseldikçe veya heparin kesilip fibrinolitik tedavi verildiği zaman artar. Heparinin antidotu protamin sülfattır (1). Protamin sülfat, standart heparinin (SH) tamamını, DMAH'ların ise %30-70'ini nötralize eder. Bir miligram protamin sülfat yaklaşık 100 IU SH' i nötralize eder. Bu nedenle örneğin; i.v. bolus olarak 5000 IU heparin almış olan bir hastaya, 50 mg protamin sülfat verilmelidir. Anfraksiyone heparinin yarı ömrü 60-90 dakika olduğu için, hastaya SH infüzyonla verilmişse, protamin dozu hesaplaması, hastanın son 60-90 dakikada aldığı SH dozu dikkate alınarak yapılır. Örneğin sürekli infüzyonla 1250 IU/saat heparin alan bir olguda, son 2 saate alınan heparinin nötralize edilebilmesi için yaklaşık 25 mg protamin sülfat gereklidir.

Protamin sülfat bir kerede 50mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde verilir. Gerekirse infüzyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Subkutan yolla verilen SH'in nötralizasyonu için protamin infüzyonu, daha uzun sürede yapılmalıdır. Protaminin etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre SH ve DMAH'lerin etki sürelerinden daha kısa olduğu için ikinci bir uygulama gerekebilir. Aktive protrombin zamanına bakılarak, protamin sülfatın antikoagülan etkiyi nötralize edip etmediği kontrol edildikten sonra, ikinci bir uygulama yapılabilir (1).

Son 1 saatte verilen her 100 IU SH için gereken protamin sülfat dozu aşağıda gösterilmiştir.

- Heparin kesildikten sonraki;
- 30 dakika içinde uygulanacak ise: protamin sülfat 1,0-1,5 mg
- 30-60 dakika içinde verilecekse: protamin sülfat 0,5-0,75 mg
- 60-120 dakika arasında 0,25-0,375 mg uygulanır (1,2).

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

Düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı gelişen kanamalarda, protamin sülfatın DMAH'ların anti-faktör Xa aktivitesini kısmen nötralize ettiği unutulmamalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin dozu eğer son sekiz saat içerisinde verilmişse 100 anti-faktör Xa'ya karşılık 1 mg protamin (maksimum 50 mg) verilerek nötralize edilir (1 mg enoksoparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU'ye eşdeğerdir). Eğer doz sekiz saatten daha önce verildiyse daha düşük doz protamin kullanılır. Kanama devam ediyorsa ikinci kez, 100 anti-faktör Xa'ya karşılık 0,5 mg protamin verilebilir (1).

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

K Vitamini Antagonistine Bağlı Kanama

K vitamini antagonisti (KVA) yani varfarin alan hastalarda INR düzeyi 4,5'i geçince kanama riski anlamlı olarak artmaktadır (4). Özellikle 65 yaş üstü, felçli veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar ve antiplatelet tedavi uygulananlarda (aspirin, klopidogrel vb.) kanama riski yüksektir.

K vitamini antagonisti kullanan olgularda; INR değerinin yakın takibi önemlidir. INR terapötik düzeyin üzerinde ise ve hastada kanama yoksa INR'yi düşürme stratejileri; KVA'da doz atlanması, sonrasında dozun tekrar ayarlanması ve K vitamini verilmesidir. K vitamini INR'nin normale dönme süresini kısaltmaktadır (2). Varfarine bağlı uzamış INR veya kanama durumunda öneriler Tablo 1'de verilmiştir (2,4,5).

Yüksek doz K-vitamini verilmesi en az bir hafta süre ile varfarin rezistansına neden olabilir. Bu nedenle yüksek doz K-vitamin sonrası, varfarinin devamının gerektiği durumlarda, K vitamininin etkisi geri dönene kadar, SH veya DMAH verilmelidir.

Varfarine Bağlı Cilt Nekrozu ve Ekstremitte Gangreni

Varfarine bağlı cilt nekrozu veya ekstremitte gangreni nadir bir durum olup, genellikle varfarin tedavisinin başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra ortaya çıkar. Cilt altı yağ dokusundaki venül ve kapillerlerindeki yaygın tromboz veya ekstremitte venöz dönüşünde masif tıkanma sonucunda oluşur. Patogenezi tam anlaşılacakla birlikte protein C eksikliği veya daha nadiren protein S eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu genetik bozukluğu olmayan kişilerde de görülebilir (5,6).

Ömür boyu antikoagülan tedavi indikasyonu olan olgularda varfarine bağlı cilt nekrozunun tedavisi zordur. Her ne kadar bu olgularda varfarinin kontrindike olduğu kabul edilse de, uzun süre heparin tedavisi pratik olmadığı gibi, osteoporoz da neden olabilir. Bu tip olgularda tedavi dozunda parenteral antikoagülan koruması altında, düşük dozla tekrar varfarin (örn. 2mg) tedavisine başlanabilir. Varfarin dozu 1-2 haftada bir yavaş yavaş yükseltilecek istenen INR aralığına ulaşıldığında parenteral antikoagülan kesilir. Bu yaklaşım ile faktör II, IX ve X seviyelerinde düşme başlamadan protein C seviyelerindeki ani düşme önlenmiş olur ve bu yöntem ile cilt nekrozunun da tekrarlama riskine ilişkin olgu sunumları mevcuttur (6).

Heparine Bağlı Trombositopeni (HIT)

Heparin alan hastaların %0,1-5'inde, IgG aracılığı ile immün trombositopeni gelişebilir (7,8). Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşur. Bu tromboembolik komplikasyonlar DVT, PTE, miyokard infarktüsü, inme, amputasyona kadar gidebilecek ekstremitte nekrozuna neden olan periferik arteriyel trombüslerdir. Mortalite trombotik komplikasyonlara bağlıdır ve %5-10 olarak bildirilmiştir (7,9). Trombüs gelişmeden sadece trombosit düşüklüğü ile seyreden tablo "izole HIT" olarak adlandırılır (8).

Heparine bağlı trombositopeninin erken başlayan, geçici olan benign trombositopeniden ayırt edilmesi gerekir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (ancak hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken

ortaya çıkabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının 100.000/mm³'ün altına düştüğü saptanırsa HIT'den kuşkulmalıdır. HIT nadiren heparin tedavisinin kesilmesinden sonraki 3. hafta içinde de olabilir, buna geç başlangıçlı HIT denilmektedir (8). Yaşlı hastalar ve kadınlarda risk daha yüksektir. HIT görülme olasılığı, cerrahi hastalarda (özellikle ortopedik hastalarda) dahili hastalara göre, standart heparin alan hastalarda DMAH alanlara göre daha yüksektir (9,10).

Heparine bağlı trombositopeniden şüphelenilen hasta, tanı için öncelikle klinik skorlama modelleri kullanılabilir. *4T skoru* en sık kullanılan skorlama modelidir (Tablo 2). Bu skorlama modelinin negatif prediktif değerleri yüksektir (düşük klinik olasılıkta HIT olasılığı %0-3'dür), ancak pozitif prediktif değerleri düşük bulunmuştur (8-12).

Kesin tanı için trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Testin duyarlılığı yüksek (%100'e yakın) ancak özgüllüğü düşüktür. Yani negatif test HIT'i tamamen dışlarken, yanlış-pozitif sonuçlar sıktır. Serotonin salınım testi veya heparinle indüklenen platelet agregasyon testi gibi fonksiyonel testlerin ise hem duyarlılıkları hem de özgüllükleri yüksektir (8,9). Trombosit sayısı ne kadar düşük ise prognoz o kadar kötüdür (13,14).

Heparine bağlı trombositopenide tedavi: Tanıda ELISA testlerinin kullanılmaya başlaması ve trombosit faktör 4/heparin (PF4/H) antikorlarındaki yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle, günümüzde klinik pratikte, HIT'in aşırı tanısı (overdiagnosis) sorunu mevcuttur. Bu nedenle önerilen; tanıda öncelikle klinik olasılık skorlamalarının kullanılması, buna göre sonrasında laboratuvar incelemelerinin istenmesidir (10). Bu skorlamalara göre *düşük klinik kuşku* veya *düşük olasılık skoru* saptanan hastalarda laboratuvar incelemesi istenmesine ve heparin tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Ancak *orta ve yüksek klinik kuşku* veya *orta ve yüksek olasılık skoru* varlığında öncelikle tüm heparin ürünleri kesilmeli ve alternatif antikoagülanla tedaviye devam edilmelidir (10).

Varfarin; protein C'de azalma ve buna bağlı hiperkoagülabilité yaptığından dolayı, heparine bağlı trombositope-

Tablo 1. K vitamini antagonisti kullananlarda yüksek INR düzeyi ve/veya kanama komplikasyonunda tedavi yaklaşımı

Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak ≤4,5 ve ciddi kanama yok	Varfarin dozunu azalt veya atla, INR'yi daha sık kontrol et, INR terapötik aralığa geldiğinde, öncekinden daha düşük varfarin dozuyla devam et, terapötik aralığın çok az üstünde ise doz azaltımı gerekemeyebilir.
10> INR >4,5 ve ciddi kanama yok	INR terapötik aralığa dönene kadar varfarini kes, INR'yi her gün kontrol et, terapötik aralığa ulaşınca dozu dikkatle ayarla. Eğer daha hızlı düzelmeye isteniyorsa, örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmeyi hızlandıracığı düşünülmektedir. Ancak bu durumda rutin kullanımının yararına ilişkin yeterli kanıt yoktur.
INR >10 ciddi kanama yok	Varfarin tedavisini kes ve vitamin K (5-10 mg i.v yavaş infüzyon ile) ver. INR'yi günlük kontrol et ve gerektikçe yeniden vitamin K ver. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda varfarine devam et.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Varfarin tedavisini kes. Dört faktörlü protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve vitamin K (5-10 mg i.v yavaş infüzyon ile) ver. PCC, taze donmuş plazma (TDP)'ya tercih edilmelidir. Vitamin K, rekombinan faktör VIIa (rVIIa) ya tercih edilmelidir. Vitamin K gerektiğinde 1 2 saatte bir tekrarlanabilir.

ni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler SH ile çapraz reaksiyona girebildiklerinden kullanılmaları önerilmez (15). Ciddi trombositopeni

varlığında, sadece kanama varsa veya yüksek kanama riskli girişimsel bir işlem yapılacaksa trombosit infüzyonu verilmelidir (8).

Tablo 2. Heparine bağlı trombositopeni olasılığının değerlendirilmesi için 4T skoru

	Puan		
	2	1	0
Trombositopeni	• Trombosit sayısındaki düşme >%50 ve en az $\geq 20 \times 10^9/L$ (son 3 günde cerrahi geçirmemiş olması)	• Trombosit sayısındaki düşme %30-50 ama son 3 günde cerrahi varlığı, ya da • Platelet sayısındaki düşme >%30-50 ve en az $\geq 10-19 \times 10^9/L$	• Trombosit sayısındaki düşme <%30 • En az $< 10 \times 10^9/L$
Trombosit sayısında azalmanın zamanı	• 5-10. günler arasında belirgin azalma • Son 30 günde heparin almış olanlarda ilk günden trombosit sayısında azalma	• 5-10 günler arasında net olmayan azalma (eksik veri nedeniyle) -ancak şu an değer düşükse, • İlk günden düşme başladıysa (son 31-100 günde heparin almış olanlarda) >10 günden sonra trombosit sayısında azalma	• Trombosit sayısında 4 günden önce düşme (son 100 gün içinde önceden heparin almamış hastada)
Tromboz varlığı veya diğer komplikasyonlar	• Doğrulanmış yeni trombozlar, • Enjeksiyon yerinde cilt nekrozu, • IV SH bolus uygulamasından sonra akut sistemik anafilaktik reaksiyon, • Adrenal hemoraji	• Progresif veya rekürren tromboz, • Enjeksiyon yerinde nonnekrotizan (eritematöz) cilt lezyonları, • Kanıtlanmamış şüpheli yeni tromboz	• Yok
Trombositopeninin diğer nedenleri	Başka bir neden yok	Başka bir neden olabilir	Başka bir neden var

Klinik olasılık skoru: 6-8: yüksek; 4-5: orta; 0-3: düşük

Tablo 3. HIT'de alternatif antikoagülan tedavi

	Argatroban	Lepirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Atılım yolu	Karaciğer-safra	Böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarı ömrü	40-50 dk	2-3 saat	24 saat	17-20 saat
Bolus	Gerek yok	Gerek yok	<60 kg: 1500 U 60-74 kg: 2250 U 75-90 kg: 3000 U >90 kg: 3750 U	Gerek yok
Başlangıç dozu	i.v. infüzyonla 2,0 mcg/kg/dk	15-30 mg 2 x 1 subkutan, sabit doz	i.v. infüzyonla ilk 4 saat 400 U/st, sonraki 4 saat 300 U/saat, sonra 150-200 U/saat	Subkutan <50 kg: 5 mg/gün 50-100 kg: 7,5 mg/gün >100 kg: 10 mg/gün
Böbrek yetmezliğinde başlangıç dozu	Doz ayarına gerek yok	V/Y*	V/Y*	CrCl 30-50 mL/dk: dikkatle kullanılmalı CrCl <30 mL/dk: kontrindike
Karaciğer yetmezliğinde başlangıç dozu	0,5-1,2 mcg/kg/dk	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok
Monitorizasyon	İnfüzyonun 2. saatinde aPTZ bakılır	Gerek yok	55-90 kg aralığı dışındaki olgularda ve böbrek yetmezliğinde anti-Xa aktivitesi bakılmalıdır	Böbrek yetmezliğinde anti Xa aktivitesi bakılabilir
Hedef	aPTZ'nin başlangıç değerinin 1,5-3 katı olması (maksimum aPTT: 100 sn)	-	-	V/Y*
Doz ayarlanması	Hedef aPTZ'ye ulaşmak için doz 0,25-0,5 mg/kg/st olarak artırılıp, azaltılabilir. Her doz değişiminden 2-4 st sonra aPTZ kontrol edilmelidir.	-	Anti-Xa aktivitesi 0,5-0,8 U/mL olacak şekilde ayarlanmalıdır	-
Maksimum doz	10 mcg/kg/dk	60 mg	V/Y*	10 mg/g

*V/Y: Veri yok, HIT: Heparine bağlı trombositopeni

Alternatif antikoagülanlar direkt trombin inhibitörleri olan argatroban ve lepirudin, non heparin düşük molekül ağırlıklı sülfatlı glikozaminoglikan olan danaparoid ve sentetik sülfatlı pentasakarid olan fondaparinuxtur. Son yıllarda lepirudin ve danaparoidin üretimi ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Ülkemizde ise bu ilaçlardan sadece fondaparinux bulunmaktadır. Bu ilaçlar içinde sadece argatroban tamamen hepatik yolla elimine edildiği için böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilmektedir. Bu ilaçların klinik pratikte kullanımına ait doz ve öneriler, Tablo 3'te verilmiştir (8-10).

Trombosit sayısı normale ulaştığında ($>150 \times 10^9/L$) tedaviye düşük doz (5 mg) varfarin eklenir. Kombine tedaviye 5 gün devam edilir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına varfarin ile devam edilebilir (8).

Gebe bir hastada HIT geliştiğinde öncelikle danaparoid tercih edilmelidir. Danaparoid bulanmadığı durumlarda ikinci tercih olarak lepirudin veya fondaparinux kullanılabilir. Özgeçmişinde HIT hikayesi olan bir kişide akut bir trombüs geliştiğinde böbrek fonksiyonları normale tedavi dozunda fondaparinux başlanmalı ve varfarine geçilerek tedaviye devam edilmelidir (8).

Yeni Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanama

Yeni oral antikoagülan alan hastalarda ilaca bağlı kanama riski 75 yaş üzerinde, çok sayıda ek ilaç kullananlarda, beraberinde antitrombosit ilaç alanlarda, altta yatan böbrek veya hematolojik hastalığı olanlarda artmaktadır. Yarılanma ömürleri oldukça kısa olan bu ilaçlar altında kanama olduğunda, öncelikle ilaç kesilmelidir. Sonrasında antikoagülasyon düzeyinin belirlenmesi gerekir. Bu konuda PT, aPTZ veya INR yardımcı değildir. Dabigatran için "trombin süresi (TS)" veya "ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT)" bakılabilir. Rivaroxaban için anti-faktör Xa düzeyi bakılması önerilmektedir. Her iki ilacın da kesin antidotu halen bulunmamaktadır.

Minör kanamalarda ilacın kesilmesi yeterlidir. Majör kanama durumunda protrombin kompleks konsantrisi (PCC) verilebilir. PCC taze donmuş plazmaya göre daha etkilidir. Direkt trombin inhibitörlerine bağlı kanamada aktive PCC (FEIBA)'nin ve diyalizin etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Diyalizin faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamada ilaç düzeyini azaltmada etkili olmadığıdır (16). Öte yandan, direkt trombin inhibitörü olan dabigatran, diğer YAOK'lardan farklı olarak proteinlere bağlanmazlar. Bu özellikleri nedeniyle dabigatranla oluşan majör kanamalarda diyaliz yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,

- 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e245-435.
2. The Handbook of Critical Care Drug Therapy, ed. Susla GM. 2000;358-9.
3. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000:584-617.
4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e152S-84S.
5. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1983;49:251.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e44S-88S.
7. Warkentin TED, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995;332:1330-5.
8. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e495S-530S.
9. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2013;368:737-44.
10. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:541-63.
11. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006;4:759-65.
12. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2007;21:589-607.
13. Ahmet I, Majdet A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia. Diagnosis and management update. Postgrad Med 2007;83:575-82.
14. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. Historical perspective. Blood 2008;112:2607-16.
15. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996;335:1816-28.
16. Whalley D, Skappak C, Lang E. The need to clot: A review of current management strategies for adverse bleeding events with new oral anticoagulants. Minerva Anestesiol 2014;80:821-30.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (1).

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

Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelterek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır (5-10). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir.

İndikasyonlar

Trombolitik tedavi için ana indikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir (11-13). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülden serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (*Bakınız: Tedavi öncesi risk değerlendirilmesi*) (8,9,11). Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (14-16).

Trombolitik İlaçlar

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır (17). Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanır (11,18-20).

İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelmeye açısından birinci nesil trombolitik ilaçlar (streptokinaz, ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (21). İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasının yanısıra, kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir (22). Bu durum, rt-PA için avantaj sağlamaktadır.

Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz, PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır (23-26). Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir (27). Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur.

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz, ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur. Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Önceden standart heparin başlanan ve trombolitik tedavi sırasında heparine ara verilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlanıp, aPTZ kontrolü yapıldıktan sonra

Tablo 1. Masif PTE'de trombolitik tedavi^a

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

^a Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler. SK: Streptokinaz; UK: Ürokinaz; rt-TPA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

^b rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.

^c 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

Tablo 2. Trombolitik tedavinin kontraindikasyonları

Mutlak	Görel
<ul style="list-style-type: none"> • Aktif iç kanama/bilinen kanama riski • Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu • Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme • Son altı ay içindeki iskemik inme • Santral sinir sistemi tümörleri • İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma • Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması • Son bir ayda gastrointestinal kanama 	<ul style="list-style-type: none"> • Son altı ay içindeki geçici iskemik atak • Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası • Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • İnfektif endokardit, diyabetik retinopati • Aktif peptik ülser • Geçirilmiş iç kanama • Oral antikoagülan tedavi

tekrar SH başlanmalıdır (daha önceden SH başlanmamış olan hastalarda bu kontrole gerek yoktur). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı normalin üst sınırının iki katından az ise (<80 sn); yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/saat dozunda tekrar başlanır. Eğer aPTZ değeri halen 80 sn üzerinde ise, aPTZ ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve 80 sn altına indiğinde SH tekrar başlanmalıdır. Trombolitik tedavi öncesinde DMAH kullanmış olan hastalarda, DMAH 12 saatte bir yapılmakta ise, SH infüzyonu son DMAH uygulamasından 12 saat sonra, DMAH 24 saatte bir yapılmakta ise son uygulamadan 24 saat sonra başlanır.

Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı olgularda, trombolitik ilacın ikinci kez kullanılması uygun değildir. Trombolitik tedavinin ikinci kez uygulandığı hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranında görülmektedir (28).

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu, sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini bekleme-ye izin vermeyen, seçilmiş masif PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir.

Kontraindikasyonlar

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontraindikasyonları Tablo 2'de verilmiştir (22,29). Trombolitik tedavinin göreceli kontraindikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontraindikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE'de göreceli duruma gelebilir.

Kanama

Trombolitik tedavi, kanama riskini arttırır ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Çeşitli çalışmalardan bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır (16). ICOPER (International Cooperative PE Registry) çalışmasında major kanama komplikasyonu %21,7 ve seçilmiş hasta gruplarında intrakraniyal veya fatal hemoraji %1,8-3'dür (2,11,16).

Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, PTE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Serebral sistemde anevrizma, tümör, infarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise intrakraniyal kanama riski daha da artar. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulaniyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Menstrüasyon, trombolitik tedavi için bir kontraindikasyon oluşturmaz (1). Gebelikte trombolitik tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Maternal hemoraji riskinin yüksek olmasına karşın, masif emboli olgularında trombolitik kullanılmalıdır.

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

Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa, bura-ya elle baskı uygulanması yapılması yeterli olabilir. Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik

ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılır (30).

Orta Derece Riskli (Submasif) Pulmoner Tromboembolizmde Trombolitik Tedavinin Yeri

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Ancak bu grupta prognozu kötü olup, trombolitik verilmesi gereken yüksek riskli alt grubun belirlenmesi amacıyla, ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede submasif (orta riskli) olgular, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli grup) ve düşük riskli submasif (orta-düşük riskli grup) PTE olguları olarak yeniden tanımlanmıştır (*Bakınız: Tedavi öncesi risk değerlendirmesi bölümü*) (31).

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde klinik skorlamalar (PESI, sPESI), sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (ekokardiyografi, spiral BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları), miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler), hipoksemi düzeyi ve mental durum, olanaklar ölçüsünde birlikte değerlendirilerek trombolitik uygulanacak kötü prognozlu submasif PTE olguları saptanmaya çalışılır (16,32-36).

Kardiyak belirteçlerin eşik değerleri konusunda çeşitli faktörlere bağlı farklılıklar tartışılmakla birlikte, Amerikan Kalp Derneği masif ve submasif pulmoner embolizm tedavisi ile ilgili raporunda; BNP>90 pg/mL, NT-proBNP>500 pg/mL, cTnT>0.1 ng/mL, cTnI >0,4 ng/mL üzerindeki değerlerin yüksek riskli submasif olguları belirlemek amacıyla kullanılmasını önermektedir (36).

Kardiyak troponin testi pozitif, sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan 1006 submasif PTE olgusu PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışmasında değerlendirilmiştir. Tenekteplaz + heparin ile plasebo + heparinin karşılaştırıldığı, çift kör, randomize çalışmada, trombolitik tedavinin ilk 7 ve 30. günde mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmadığı, ancak hemodinamik kötüleşmeyi önlediği görülmüştür. Buna karşılık tenekteplaz grubunda majör kanama ve intrakraniyal kanama (inme riski) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (37).

Submasif PTE olgularında intravenöz bolus tenekteplaz ve takiben DMAH tedavisinin tek başına DMAH ile randomize edildiği bir diğer çalışmada; 3 aylık takipte tenekteplaz grubunda prognoz, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitenin daha iyi olduğu belirlenmiştir (38).

Özellikle 75 yaşın üzerinde kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle ileri yaşlarda trombolitik tedavisi düşünülen, kanama riski düşük, yüksek riskli submasif hasta grubunda azaltılmış doz/yarı doz trombolitik verilebilir. Bu grupta kanama riski orta veya yüksek ise trombolitik tedavi önerilmez.

Ayrıca son yıllarda yüksek riskli submasif PTE olgularında trombolitik tedaviye alternatif olarak girişimsel olarak ultrasonik kateterle çok düşük dozlarda lokal trombolitik uygulaması yapılabilir (*Bakınız: perkütan kateter ile girişimsel tedavi bölümü*).

Azaltılmış Doz rt-PA Uygulaması

Rekombinan doku plasminojen aktivatörü, halen pulmoner embolide en sık kullanılan trombolitik ajandır. Bu ilacın PTE için onaylanan dozu 2 saatte 100 mg şeklindedir. Bu dozun başta serebral hemoraji olmak üzere majör hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir.

Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standard doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü, beş çalışmayı inceleyen bir meta analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standard doz uygulananlara göre daha az olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (39).

KAYNAKLAR

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

14. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003;58:470-84.
15. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;10:184-8.
16. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
17. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al. for the GUSTO-I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996;94:1233-8.
18. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6.
19. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
20. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
21. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e494S.
23. Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660-7.
24. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004437.
25. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6.
26. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
27. PEITHO pulmonary embolism thrombolysis study. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639743>. Accessed January 12, 2013.
28. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
29. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N. Eng J Med* 2008;359:2804-13.
30. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
31. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
32. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
33. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
34. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
35. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.
36. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
37. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
38. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459-68.
39. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63.

EMBOLEKTOMİ VE KATETER TEKNİKLERİ

Embolektomi

Masif (yüksek riskli) pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında, kontrindikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa, veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa, ya da trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün olmayan, hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan çok yüksek riskli bir olgu ise, cerrahi ya da kateter embolektomi indikasyonu vardır (1-3). Takip sırasında hipotansiyon ve şok gelişme riski taşıyan, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli) olgularda sistemik trombolitik tedavi ile kanama riski yüksek ise kurtarıcı reperfüzyon tedavisi için cerrahi veya kateter embolektomi seçeneği bir alternatiftir (*Bakınız: perkütan kateter ile girişimsel tedavi*).

Bu indikasyonlar dışında, sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir (2,4,5). Masif PTE olgularında özellikle sağ kalpteki serbest trombüs, yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir.

Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tekrar edilen trombolitiklere bağlı mortalite %38 ve ciddi kanama %15 olarak bildirilmiştir (6). Bu nedenle ilk uygulamaya yanıt alınamayan olgularda trombolitik tedavi tekrarlanmamalıdır.

Ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle hayatı tehdit altında bulunan ağır hastalara, cerrahi embolektomi için uygun bir merkeze ulaşana kadar, cerrahi embolektomi öncesi ekstrakorporeal oksijenasyon tekniklerinin uygulanması, hemodinami ve oksijenasyonu düzelterek hayat kurtarıcı olur (7,8).

Trombolitik tedaviye kontrindikasyon veya yanıtızlık nedeniyle cerrahi embolektomi için ameliyathaneye alınan hastaya transözofageal ekokardiyografi uygulanması, cerrahi indikasyon için gereklidir. Ameliyat, anesteziyi takiben mediyan sternotomi, çıkan aorta ve sağ atriumun hızlı kanülasyonu ve normotermik kardiyopulmoner bypass ile uygulanır. Bilateral pulmoner arter insizyonu ile doğrudan gözlenerek, segment düzeyine kadar pıhtı temizliği yapılır.

Perioperatif mortalite hızları 1990'lı yıllarda %26 gibi yüksek oranlardan son yıllarda %6'ya kadar düşmüştür (7,9-11). Preoperatif trombolitik tedavi uygulanması kanama riskini artırır (12). Hızlı teşhis ve risk değerlendirilmesine dayalı multidisipliner bir yaklaşım, ağır sağ ventrikül disfonksiyonu olan PTE hastalarının tanımlanmasını ve cerrahi tedavinin erken dönemde yapılmasını sağlayarak mortaliteyi azaltır. Ameliyat öncesi organ yetmezliği saptanan hastalarda ve kardiyak arrest nedeniyle resüsitasyon uygulananlarda prognoz kötü ve mortalite yüksektir.

Bazı klinik koşullarda pulmoner embolektomi mutlak olarak kontrindikedir. Bunlar; kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan akut embolik atak, sağ kalp yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, kardiyopulmoner bypass sırasında heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere aktif bir kanama odağı varlığıdır (13,14).

Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi

Masif ve bazı seçilmiş submasif PTE olgularında, trombolitik tedaviye kontrindikasyon varsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamış ise cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi yapılmalıdır.

Girişimsel kateter embolektomi günümüzde; pigtail veya balon kateterleri ile trombüs fragmentasyonu, hidrodinamik kateterlerle reolitik trombektomi, aspirasyon kateterleri ile emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi gibi farklı tekniklerle yapılmaktadır (15-18). Ayrıca trombolitik tedavinin göreceli olarak kontrindikede olduğu durumlarda, kateterle lokal trombolitik tedavi veya mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik lokal olarak uygulanabilir (19,20).

Bu girişimler deneyimli kişilerce yapılmalıdır. Pulmoner hemoraji, pulmoner arter perforasyonu ve hemoraji, pulmoner arter diseksiyonu, perikard tamponadı, sağ ventrikül yetersizliğinde artma, aritmi, hemoliz, kontrast maddeyle ilişkili böbrek yetmezliği, kateter giriş yerinde kanama, hipotansiyon ve ölüm gibi majör komplikasyonları

vardır ve %2 civarında görülür (21,22). Bu nedenle girişimsel işlemler, hemodinamik düzelmeye sağlanır sağlanmaz, radyolojik düzelmeye beklenmeden, sonlandırılmalıdır.

Perkütan kateter tekniklerinin uygulandığı, 29 retrospektif ve 6 prospektif non-randomize çalışmayı (toplam 594 hasta) içeren bir meta-analizde; başarı oranı (hemodinami ve hipoksemide düzelmeye, sağ olarak taburculuk gibi) %86,5 olarak bildirilmiştir (21). Ancak hastaların yarısından fazlasına kateter embolektomi ile birlikte lokal trombolitik tedavi uygulandığından, bu tekniklerin gerçek başarı oranı tam olarak bilinmemektedir.

Kateterle uygulanan düşük doz rt-PA (0,5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu, 24-48 saat içinde düzelir. Bu etki standart trombolitik tedavinin etkisi ile kıyaslanabilir düzeydedir (23,24).

Ultrasonik (EKOS=ekosonik endovasküler sistem) kateter teknikleri ile uygulanan düşük doz (akciğer başına 15 saatte 10 mg rt-PA) lokal trombolitik tedavi ile kanama komplikasyonunda artış olmadan başarılı sonuçlar alınmıştır (19,25,26).

KAYNAKLAR

1. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1087-95.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e94S.
4. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137:164-70.
5. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;129:826-7.
6. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
7. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2012;94:104-8.
8. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;94:785-91.
9. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1018-23.
10. Aymard T, Kadner A, Widmer A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:90-4.
11. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91:728-32.
12. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416-9.
13. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007;99:421-3.
14. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* 2011;41:1-6.
15. Kucher N, Windecker S, Banz Y, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 2005;236:852-8.
16. Greenfield L, Proctor M, Williams D, Wakefield T. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450-7.
17. Kuo W, van den Bosch M, Hofmann L, et al. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest* 2008;134:250-4.
18. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Recent advances in interventional radiology for acute massive pulmonary thromboembolism. *J Nippon Med Sch* 2005;72:74-84.
19. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
20. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Angiojet rheolytic thrombectomy versus local intrapulmonary thrombolysis in massive pulmonary embolism: a retrospective data analysis. *J Endovasc Ther* 2005;12:206-14.
21. Kuo W, Gould M, Louie J, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431-40.
22. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124:2139-44.
23. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6.
24. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;35:758-64.
25. Chamsuddin A, Nazzal L, Kang B, et al. Catheter-directed thrombolysis with the Endowave system in the treatment of acute massive pulmonary embolism: a retrospective multicenter case series. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:372-6.
26. Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA, Kucher N. Catheter directed ultrasound accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:149-54.

VENA KAVA İNFERİOR FİLTRELERİ

Antikoagülan tedavi venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisi ve önlenmesinde önceliklidir. Ancak, kontraindikasyon veya kanama komplikasyonu nedeniyle antikoagülanların kullanılmadığı durumlarda mekanik profilaksi yöntemi olan, vena kava inferior (VKİ) filtreleri gündeme gelmektedir.

Filtreler; *kalıcı ve opsiyonlu* filtreler olarak iki tiptedir. Kalıcı filtrelerin uzun dönem komplikasyonlarının fazla olması nedeniyle günümüzde; uzun yaşam beklentisi olan ve bir süre sonra antikoagülan tedaviye engel durumunun ortadan kalkması beklenen olgularda opsiyonlu filtreler tercih edilmektedir. Opsiyonlu filtreler; *geçici, çıkartılabilen ve dönüştürülebilir* filtreler olarak üç farklı tiptedir. Geçici filtreler çok kısa süreli kullanımlar için uygundur. Dönüştürülebilir filtreler, VKİ filtresine gereksinim kalmayınca stent haline dönüştürülebilir özelliğindedir. Çıkartılabilen filtreler ise kalıcı filtrelere benzemekle birlikte teknik özellikleri nedeniyle implantasyondan sonraki bir dönemde çıkartılabilecekleri gibi, kalıcı filtre gerekliliğine karar verilirse kalıcı filtre gibi de bırakılabilirler. Bu nedenle günümüzde en sık tercih edilen filtrelerdir.

Vena kava inferior filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir.

Etkinlik

Vena kava inferior filtresi kullanımının tek amacı pulmoner tromboembolizmin (PTE) önlenmesidir. Filtrelerin etkinliği ile ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur. Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, ancak PTE mortalitesini değiştirmediği saptanmıştır (1-7). Hastaların sekiz yıl izlendiği "PREPIC" çalışmasında filtrelerin, derin ven trombozlu (DVT) olgularda erken ve geç dönemde semptomatik PTE gelişimini anlamlı olarak azalttığı buna karşın rekürren DVT'yi arttırdığı, toplam VTE sıklığını değiştirmediği, post-trombotik sendrom gelişimini etkilemediği bildirilmiştir (7). Bu verilerin sonucunda VKİ filtrelerinin kontraindikasyon yoksa antikoagülasyonla beraber kullanımının PTE sıklığını azalttığı, ancak uzun dönemde DVT ve VKİ trombozu sıklığını arttırdığı, mortaliteye etkisinin olmadığı bildirilmektedir.

İndikasyonlar

Vena kava inferior filtrelerinin kesin indikasyonları şunlardır: akut proksimal alt ekstremite DVT veya PTE'li olgularda antikoagülan tedaviye kontraindikasyonun olması; tedavi altında kanama komplikasyonu ile karşılaşılması; ya da antikoagülan tedavi altında nüks gelişmesidir (1,8,9).

Bazı merkezlerde tekrarlayıcı VTE'ye bağlı pulmoner hipertansiyonlu hastalarda trombo-endarterektomi öncesi ve masif PTE nedeniyle yapılan başarılı pulmoner embolektomi sonrası VKİ filtresi rutin olarak takılmaktadır. Ayrıca DVT ve fatal PTE insidansı ile antikoagülanla bağlı kanama riskinin yüksek olduğu multipl travma hastaları, ortopedik cerrahi öncesi, kanser hastaları gibi durumlarda profilaktik amaçla, risk ortadan kalktığında çıkartılabilen filtrelerin (Gunther Tulip, Recovery, OptEase gibi) kullanılmasıyla başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Genellikle takıldıktan sonra ilk 15 gün içinde çıkartılırsa da bazı modeller aylarca kaldıktan sonra çıkartılabilme özelliğindedir (10-12).

Ancak, VKİ filtrelerinin profilaksi amacıyla kullanımı günümüzde tartışmalıdır. Özellikle travmalı olgularda, işleme bağlı komplikasyon gelişme olasılığı, çıkartılmadığı takdirde kalıcı filtreye bağlı uzun dönem riskler, travma hastalarında fatal PTE riskinin değişken olması, VKİ filtrelerine alternatif olabilecek etkin tromboprofilaksi yöntemlerinin etkinliğinin kanıtlanmış olması gibi nedenlerle artık kullanılmaları önerilmemektedir (1,8,9).

Filtre takılacak hastalarda DVT'nin yeri bilinmelidir. Eğer trombus renal venler, kalp odacıkları ya da üst ekstremite venlerinden kaynaklanıyorsa, vena kava inferiora takılacak filtrenin yararı olmayacaktır. Hasta heparin tedavisi altında ise SH işleminden dört saat önce, DMAH ise en az 12 saat önce kesilmelidir.

Vena Kava İnfierior Filtreleri ile Beraber Antikoagülasyon

Vena kava inferior filtrelerinin majör indikasyonu antikoagülasyonun yapılamadığı VTE'li olgular olmakla birlikte, filtreye bağlı trombotik komplikasyon olasılığı nedeniyle, antikoagülasyona kontraindikasyonun ortadan kalkması durumunda profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir.

Ancak antikoagülan tedavinin süresi konusunda, kanama riski nedeniyle netlik yoktur. 8 yıllık takibin yapıldığı PREPIC çalışmasında her iki grupta da olguların %35'i antikoagülan tedavi almıştır. Ancak hastaların %15'inde majör kanama görülmüştür. Antikoagülan tedavi VKİ filtresi olan hastalarda gelecek VTE ve tromboz riskini azaltsa da trombotik komplikasyonları tam olarak engelleyememekte ve kanama riskini arttırmaktadır.

Mevcut bilgiler, antikoagülan tedavi süresinin VKİ filtresi olmayan hastalarla aynı olması gerektiği yönündedir. VKİ filtreli hastalarda eş zamanlı antikoagülasyonun etkinliği, güvenilirliği ve süresini belirlemek için prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (1,8).

Vena kava inferior filtresi takılan hastalarda, kanama riski yaratan durum ortadan kalktığına VKİ filtresi kaldığı sürece profilaktik dozda antikoagülan tedavi verilmesi önerilir (8).

Komplikasyonları

Vena kava inferior filtrelerinin komplikasyonları; takılmasına bağlı, takıldıktan sonra ve çıkartılmasına bağlı olabilir. Akut işleme bağlı komplikasyonlar nadir görülür. Yanlış yerleşim yeri, pnömotoraks, lokal hematoma, yara yeri enfeksiyonu, hava embolisi, karotid arter ponksiyonu ve arteriovenöz fistül nadir görülen akut komplikasyonlar arasında sayılabilir (1,13-17). Özellikle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ciddi hematoma riski vardır. Femoral yaklaşımda filtre giriş yerinde % 40'a kadar akut trombüs gelişebilir (16).

Takıldıktan sonra kalıcı filtrelerde en çok görülen komplikasyonlar; DVT gelişimi, VKİ trombüsü, filtrenin migrasyonu, vena kava inferiora penetrasyonu, damar duvarı erozyonuna bağlı retroperitoneal hemoraji, filtrenin kırılması veya parçalanması, alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik, filtrede trombüs oluşumuna bağlı tekrarlayıcı PTE ve filtrenin trombotik tıkanmasıdır (1,13-18).

Uzun dönemde, farklı serilerde değişmekle birlikte, bu komplikasyonlardan en sık olarak olguların yaklaşık %25'inde DVT nüksü, %20'sinde ise filtre trombozu görülmektedir (2). Yalnızca heparin ile heparin + filtre uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmalarda iki ve sekiz yıllık izlemede tekrarlayıcı DVT gelişimi %12'ye karşın %21 ve %28'e karşın %36 bulunmuştur (6,7). Bu komplikasyonlar nedeniyle son beş yılda opsiyonel filtreler, kalıcı filtrelere göre çok daha sık kullanılmaya başlanmıştır (1).

Sonuç olarak, hastalarda çıkartılabilen filtreler tercih edilmeli ve PTE riski kalmadığı zaman filtrenin çıkartılması önerilmektedir. Filtrelerin çıkartılması için ideal süre takıldıktan sonraki birkaç haftadır. Filtrenin güvenli olarak çıkartılabilmesi için bu sürenin 90-120 günü aşmaması gerekir (1,2,18).

Kanserli olgularda da antikoagülan tedavi altında PTE geliştiğinde veya akut VTE varlığında antikoagülasyonun kontraindike olduğu durumlarda VKİ filtreleri önerilmektedir. Ancak filtreler primer VTE profilaksisi amacı ile önerilmemektedir. Kanserli olgularda uzun dönem antikoagülan

tedavinin hemorajik morbiditesi daha fazla olmasına karşın, risk-yarar oranı dikkate alındığında antikoagülan tedavinin, VKİ filtrelerine göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir (1). Yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda VKİ filtresi varlığında trombotik komplikasyonların daha yüksek oranda görülmüştür. Bu nedenle antikoagülasyon kontraindikasyonu ortadan kalktığına, filtre çıkartılmalı ve antikoagülan tedaviye devam edilmelidir. Yaygın evre kanser hastalarında VKİ filtre takılması kararı risk-yarar oranı dikkate alınarak verilmelidir (19,20).

KAYNAKLAR

1. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev* 2013;27:225-41.
2. Imberti D, Dentali F, Ageno W, et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014;111:618-24.
3. Streiff MB. Vena caval filters: A comprehensive review. *Blood* 2000;95:3669-77.
4. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992;152:1985-94.
5. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002;122:963-7.
6. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
7. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:187-8.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):419-94.
9. Weinberg I, Kaufman J, Jaff MR. Inferior vena cava filters. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:539-47.
10. Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2007;131:223-9.
11. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:449-59.
12. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
13. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
14. Joels CS, Sing RF, Heniford BT. Complications of inferior vena cava filters. *Am Surg* 2003;69:654-9.
15. Kinney TB. Update on IVC filters. *J Vasc Interv Radiology* 2003;14:425-40.
16. Blebea J, Wilson R, Waybill P, et al. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. *J Vasc Surg* 1999;30:821-8.

17. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014;311:717-28.
18. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Sem Vasc Surg* 2013;26:23-8.
19. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.
20. Narayan A, Hong K, Streiff M, et al. The Impact of Cancer on the Clinical Outcome of Patients After Inferior Vena Cava Filter Placement: A Retrospective Cohort Study. *Am J Clin Oncol* 2014 Apr 28 [Epub ahead of print].

ÖZEL DURUMLARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİSİ

GEBELİK

Gebelikte VTE Riskleri

Venöz tromboembolizm (VTE), gebelikte en sık raslanan nontravmatik ölüm nedenidir (1,2). Gebelerde VTE riski, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (3). Özellikle postpartum dönemde risk daha da artar (4). Gebelikte fibrin ve birçok koagülasyon faktörü artar, kazanılmış aktive protein C direnci gelişimi siktir. Buna karşılık protein S düzeyleri azalırken trombolitik aktivite de azalmıştır. Ayrıca, büyüyen uterusun venlere basısı, tromboemboli riskinin yükselmesine neden olur. Yaşın 35'in üzerinde olması, gebelik öncesi geçirilmiş VTE öyküsü, obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), kalp hastalığı, orak hücreli anemi, sistemik lupus eritematozus, multipar gebelik ve sezaryanla doğum, gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdir (Tablo 1) (5-8). Gebelik öncesinde genetik veya edinsel trombofilisi ve VTE öyküsü olan kadınlar özellikle yüksek risk altında olup, bu olgular primer profilaksi açısından değerlendirilmelidir (9-12).

Gebelerde VTE Kliniği ve Tanısı

Pulmoner tromboembolinin klinik bulguları gebelerde farklı değildir. Gebelikteki normal fizyolojik değişikliklerin, pulmoner tromboembolizm (PTE) ve DVT'deki semptom ve bulguları taklit etmesi nedeniyle, klinik bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bacakta şişme, takipne, taşikardi, ağrı, dispne gibi bulgu ve yakınmalar gebelikteki normal fizyolojik değişiklikler sonunda gözlelenebilir. Ancak, dispnedeki ani artış, senkop gelişimi, göğüs ağrısı veya hemoptizi varlığında PTE'den kuşkulandırılmalıdır. Gebelik boyunca PaO₂ düzeyi normaldir. Üçüncü trimesterde yatar pozisyonda kan alındığında PaO₂ düşük bulunabileceğinden dolayı, kan gazı örneği dik pozisyonda alınmalıdır (13).

Gebe olmayan kadınlarda PTE tanısından kuşkulananların %25'inde PTE varlığı kanıtlanırken, gebe kadınlarda PTE kuşkulu olgularda PTE kanıtlanma oranı %10 ve altına düşer (14). Bununla birlikte, PTE kuşkusunun yüksek olması durumunda, tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için objektif tanısal testler yapılmalı ve kesin bir kontraindikas-

yon yoksa planlanan testlerin sonuçları beklenirken bir yandan da tedavi başlanmalıdır (15,16).

Gebe bir kadında VTE'den kuşkulandığında ilk basamak tanısal test, alt ekstremitte doppler USG olmasıdır (17).

Plazma D-dimer düzeyi gebelik boyunca fizyolojik olarak artar (18). Özellikle postpartum dönemde genellikle yüksektir. Ancak 20 haftalık gebelerin yaklaşık %50'sinde D-dimer düzeyleri normal bulunmuştur (19). PTE kuşkusu olanlarda bu testin birinci ve ikinci trimesterde normal düzeylerde olması ile birlikte alt ekstremitte doppler USG de normal ise VTE tanısı dışlanır. Bu dışlama yöntemi yüksek negatif prediktif değere sahiptir (20).

Doppler USG ile DVT'nun varlığının gösterilmesi PTE tanısını dolaylı olarak doğrular ve tedavi başlama kararı alınmasını sağlayarak, hem anne hem de fetusun radyasyon almasını engelleyebilir. Eğer doppler USG sonucu negatif ya da nondiagnostik olursa, ikinci basamak test olarak akciğer grafisi seçilmelidir. Akciğer grafisi ile fetusun alacağı radyasyon, gebeliğin bütün evreleri için oldukça önemsizdir (21).

Akciğer grafisi ile, PTE ayırıcı tanısında önemli olan, pnömoni ve pnömotoraks gibi diğer olası hastalıkların

Tablo 1. Gebelikte venöz tromboembolizm riskini artıran faktörler

Yaş > 35
Gebelik öncesi VTE öyküsü
Obezite (BMI ≥ 30 kg/m ²)
Genetik ve edinsel trombofilisi
Çoklu gebelik
Sezaryanla doğum
Ek hastalıklar:
• Kalp hastalığı
• Sistemik lupus eritematozus
• Orak hücreli anemi
BMI: Vücut kitle indeksi

varlığı da araştırılmış olur. Objektif olarak PTE olduğu kanıtlanan gebe kadınların %50'sinde akciğer grafisi normal olarak bulunabilse de grafide atelektazi, plevral sıvı, fokal opasite ve pulmoner ödem gibi PTE varlığını düşündürülecek nonspesifik bulgular gözlenebilir (22). Başlangıçta akciğer grafisinin çekilmesi daha sonra hangi görüntüleme yönteminin seçileceğini belirler.

Akciğer grafisi normal bulunan, PTE kuşkulu olgularda, yarım doz radyoaktif madde kullanılarak yapılacak perfüzyon sintigrafisi PTE tanısı için uygun ve oldukça güvenli bir testtir (23,24). Akciğer grafisinde sintigrafik sonucu etkileyebilecek (KOA, amfizem vb.) patolojileri olan olgularda ise öncelikle spiral BT anjiyografi çekilmesi uygundur. Bu iki tetkik arasında pozitif, negatif ve nondiyagnostik sonuçlar açısından fark bulunmamıştır (25).

Spiral BT anjiyografinin sintigrafiye göre avantajı, her üç trimesterde de fetusun daha az radyasyona maruz kalmasıdır (26,27). Dezavantajları ise; fetusun iyodlu kontrast maddeye, anne meme dokusunun yüksek doz radyasyona maruz kalmasıdır. Sintigrafiye bağlı yüksek fetal radyasyon yeterli hidrasyon, çekimden sonra hızla idrar kesesinin boşaltılması ve sadece perfüzyon sintigrafisinin kullanımı ile azaltılabilir.

Sıçan ve insanlardan elde edilen değişik verilerin derlenmesi sonucunda, gebeliğin herhangi bir döneminde 0,1 Gy radyasyona maruz kalmanın, olası konjenital anomali gelişimi için bir eşik değer olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (26,27). Değişik tanılarda fetusun maruz kaldığı radyasyon dozu Tablo 2'de görülmektedir (28).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyasyona neden olmaz ve fetus için zararlı değildir. Bu yöntemin DVT için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına karşılık, PLOPED III çalışmasında PTE tanısı için kullanıldığında olguların %25'inde görüntüleme ciddi teknik sorunlar yaşandığı gösterilmiştir (29,30).

Ekokardiyografi, masif ve submasif PTE varlığını değerlendirme ve tedavi planının belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Tablo 2. Değişik tanılarda işlemler sırasında fetusun aldığı radyasyon dozu

Tetkik	Radyasyon dozu (Gy)
Akciğer grafisi	0,000001
Ventilasyon sintigrafisi	0,00028-0,00051
Perfüzyon sintigrafisi (Yarı doz)	0,00014-0,00025
Toraks BT anjiyografi	0,000003-0,000131
Konvensiyonel pulmoner anjiyografi	<0,0005 (brakial yol) 0,002-0,003 (femoral yol)
BT venografi	>0,05
Konvensiyonel venografi	0,006

Kullanılan ajanlar, görüntüleme protokolü, tarayıcı tipi, gestasyonel yaş ve radyasyon maruziyetini tahmin etme yöntemine göre dozlar değişebilir ya da artabilir.

BT: Bilgisayarlı tomografi

Gebelerde VTE Tedavisi

Gebelerde yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkusunda, anti-koagülan tedavi hemen başlanmalı, objektif testlerle tanı dışlanıncaya kadar bu tedavi sürdürülmelidir. Yine bu dönemde, DVT olasılığına karşı bacak elevasyonu ve varis çorabı giydirilmesi de ihmal edilmemelidir. Gebelikte non-masif PTE tedavisinde, plasentayı geçmeyen "heparin ve türevleri" kullanılır. Heparin anne sütünde de önemli düzeylere ulaşmaz. Varfarin, plasentadan geçtiği ve gebeliğin ilk trimesterinde embriyopati yaptığı, spontan düşüklere yol açtığı ve fetal intrakraniyal kanamalara neden olduğu için gebelerde kullanılması, özellikle 6-12. haftalar arasında mutlak kontraindikedir (4).

Antikoagülan olarak standart dozlarda DMAH veya SH kullanılabilir. DMAH'ler, bilinen avantajları nedeniyle öncelikle önerilirler. Gebelikte DMAH yarı ömrü fizyolojik olaylar nedeniyle azaldığından, tek doz yerine günde iki dozda kullanılması önerilir (31,32). Düşük ve yüksek tıbbi gebelerde veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda, serum anti Xa düzeyi kontrol edilmelidir (33). Fondaparinux, oral faktör Xa ve trombin inhibitörleri, gebelerde kullanımları ile ilgili yeterli ve güvenilir kanıtlar olmadığından önerilmezler.

Doğumdan 12-24 saat önce heparin kesilmelidir. Sezaryenden 12 saat, normal vajinal doğumdan ise altı saat sonra önemli miktarda kanama yok ise heparin tekrar başlanmalıdır. DMAH'ler epidural analjeziden 12 saat önce kesilmelidir. Tedaviye epidural kateterin çıkarılmasından 12-24 saat sonra devam edilebilir.

Emboli yükü ve nüks olasılığı yüksek gebelikte, doğumun ne zaman olacağı önceden kestirilemiyorsa, DMAH kullanmakta olan hastalarda doğuma birkaç hafta kala, olası doğum sırasında antikoagülan etkinin daha çabuk ortadan kalkması için tedaviyi, yarılanma süresi kısa olan SH ile değiştirmek uygun olabilir (34). Kanama riski yüksek hastalarda veya masif PTE kuşkusunda da, SH tercih edilmelidir. Terapotik dozda s.c. SH almakta iken ve aPTZ değeri uzamış gebelerde, spontan doğum eylemi başlayacak olursa, olası artmış kanama riski nedeni ile protamin sülfat ile antikoagülan etkinin antagonize edilmesi gereklidir.

Doğum sonrası antikoagülan tedavi varfarin ile sürdürülebilir. Bu durum, emziren anneler için sorun yaratmaz. Gebelikte gelişen PTE'de tedavi en az 3 ay sürdürülür. Bu süre doğumla birlikte tamamlanıyorsa, antikoagülan tedaviye, doğum sonrasında da en az altı hafta daha devam edilmesi önerilir.

Gebelikte "masif PTE" tedavisi özen gerektiren sıkıntılı bir süreçtir. Gebenin yaşamının ciddi tehdit altında olduğu bir durumda uygulanacak trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır (35-37). Streptokinaz gebelerde en sık kullanılan ajandır. Streptokinaz ve diğer trombolitik ajanlar plasentaya geçmezler. Genital kanama %8 civarındadır (38). Sezaryen sonrası 10 saat içinde trombolitik kullanımı kontraindike olmasına karşılık, vaginal doğumdan sonra 1 saat içinde, sezaryen sonrası 12 saat içinde başarılı trombolitik kullanımları bildirilmiştir (39). Hipotansiyon gelişen olgular, sol lateral dekübit pozisyona

getirilerek vena kava inferiyora baskının azaltılması sağlanır. Bu pozisyon venöz dönüşü artırıp, hipotansiyonun düzelmesine katkı sağlar. Maternal perfüzyonun artırılması için vazopresör ajanlar kullanılabilir. Dopamin gebelerde kullanılabilir vazopresör bir ilaçtır. Trombolitik tedavi olanağı yok, ya da kullanılması uygun değilse veya anne adayının kliniği çok ağırsa, olanak varsa cerrahi embolektomi yapılmalıdır. Bu riskli girişim öncesi olgunun klinik bulgularının stabilize edilmesi için ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) yararlı olabilir (40).

Gebelerde saptanan PTE'de de gerektiğinde, daha önce belirtilmiş olan indikasyonlarda vena kava inferiyor filtresi takılmalıdır (36). Geç gebelik döneminde gelişen ciddi embolilerde geçici filtre takılması, doğum sırasında heparini kesilen hastalarda antikoagülan tekrar başlanana kadar, nüksü engelleyebilir (41).

Gebelikle ilişkili VTE olgularının %20-50'sinde kalıtsal trombofilinin varlığı gösterilmiştir (42,43). Daha önce VTE öyküsü olup, olası predispozan etiyolojiler açısından tam bir araştırma yapılmamış olgularda, kalıtsal trombofililer ve antifosfolipid antikor varlığı araştırılmalıdır (34).

KANSER

Kanser ve VTE Riskleri

Kanser birçok yoldan tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Malign hücrelerden doku faktörü salgılanması, diğer proinflatuvar sitokinler, doğal koagülasyon inhibitörlerinin azalması (kazanılmış aktive protein C direnci gibi), azalmış fibrinolizis ve tümör hücreleri ile trombosit, monosit ve makrofajlar arasında artmış adhesiv etkileşimler, tromboz sürecinde önemli rol oynamaktadırlar (44). Kanser cerrahisi, immobilizasyon, tümörün direkt vasküler invazyonu, tümör kitlesi ya da lenfadenopatilerin vasküler yapıları dıştan basısı tromboz gelişmesine katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir (Tablo 3) (45-47).

Kanserli hastalarda tromboz riski genel popülasyona göre 4 kat, kemoterapi uygulananlarda yaklaşık 7 kat yüksek bildirilmiştir (48,49). Kanserli olguların %4-15'inde VTE gelişmektedir (50). İleri evre kanserlerde VTE gelişimi daha sıktır (51). Aynı zamanda tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının %20'ye yakın bir kısmına daha sonraki dönemlerde kanser tanısının konulduğu gösterilmiştir (52-56). Ancak bu hastalarda rutin kanser tarama testlerinin yapılması tartışmalıdır (57,58). Bu testlerin dikkatli öykü ve fizik muayene sonucu ciddi kanser kuşkusu bulunan VTE'li hastalarda yapılması önerilmektedir (59,60).

Kanserli Hastada VTE Tedavisi

Kanserle ilişkili VTE'nin prognozu kötü olduğu kadar nüks riski de yüksektir. Aynı zamanda bu hastalarda kanama riski de, hem hastalıklarının hem de kullanılan ilaçların etkisiyle, oldukça yüksektir. Genel VTE popülasyonu ile karşılaştırıldığında, kanserli VTE olgularında tedavi komplikasyonları daha sık görülmektedir. Bu nedenle antikoagülan tedavi dikkatle ve yakın takip altında yapılmalıdır (61,62).

Aktif kanser ile ilişkili VTE olgularında yüksek nüks riski nedeni ile antikoagülan tedavinin uzun süreli olarak uygulanması önerilmektedir (63,64).

Kansere ikincil DVT ya da PTE gelişen olgular ilk 3-6 ay, öncelikle kiloya göre ayarlanmış dozda DMAH ile tedavi edilip, daha sonra kanama riski düşük yada orta düzeyde ise kanser aktif olduğu sürece tedavi sürdürülmelidir (46,65,66). Kanama riski daha yüksek hastalarda, DMAH dozu bir ay sonunda yarıya indirilebilir. Kanser hastalarında herhangi bir DMAH'ın diğerine üstünlüğü yoktur (66). Ancak kanserli olgularda VTE tedavisinde DMAH'lar varfarine tercih edilmektedir.

Kanserli hastalarda DVT ve/veya PTE gelişen olgularla ilgili CLOT çalışmasında DMAH ile yapılan antikoagülan tedaviyle, varfarin kullananlara göre kesin nüks riskinin

Tablo 3. Kanserde venöz tromboembolizm riskini artıran faktörler

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Hasta ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Yaş >75 Obezite VTE öyküsü Ek hastalıklar (enfeksiyon, trombofil, böbrek ve akciğer hastalığı) Performansı düşük olanlar (yatağa bağımlılık, dehidratasyon)
Kanserle ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Kanser histopatolojisi Kanserin yeri (pankreas, beyin, mide, akciğer, testis, jinekolojik kanserler, lenfoma, miyeloproliferatif ve metastatik kanserler) Evresi: ileri evre kanserlerde risk artar Taniya kadar geçen süre (risk ilk 3-6 ay içinde en fazla)
Tedavi ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahi girişim (≥60 dk'dan uzun süren operasyon, santral venöz kateter uygulaması) Kemoterapi, anti-angiyojenik ilaçlar, hormon tedavisi, eritropoezi uyaran ilaçlar Radyoterapi tedavisi
Kan değerleri ile ilişkili riskler (kemoterapi öncesi değerler)	<ul style="list-style-type: none"> Lökosit sayısı >11 x 10⁹/L Hemoglobin < 10g/dL Trombosit sayısı >350 x 10⁹/L

%8, rölatif riskin ise %52 azaldığı gösterilmiştir (67). Ayrıca varfarinin ilaç ve besinlerle etkileşimi, damar yolu sorunları, olası invaziv girişimler sırasında antikoagülan tedaviye ara verme problemleri, bulantı ve kusma, malnutrisyon ve hepatik fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle, kanserli hastalarda INR takibi ve doz ayarlanması da güçleşmektedir (68). Bu nedenlerden dolayı, kanserli olgularda gelişen akut semptomatik VTE'nin uzun süreli tedavisinde DMAH monoterapisi önerilmektedir (69-71).

Yeni oral antikoagülanların (YOAK) kanserli olguların VTE tedavisinde etkili olduklarına ilişkin az sayıda çalışma vardır. Olumlu sonuçlar alınmış olsa da henüz rutin kullanılmalarını önerebilecek güçlü kanıtlar yoktur.

Tablo 4'te kanserli VTE olgularında, 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi görülmektedir (72).

Aktif kanser varlığı ile ilişkili VTE gelişen olgularda, düşük riskli bulunan grupta 30 günlük mortalite %4,4 iken, yüksek riskli grupta %29,9 olarak bulunmuştur. Bu risk skorlaması özellikle, düşük riskli ve mortalite beklentisinin düşük olduğu gruptaki olguların ayaktan tedavi edilmesi kararının verilmesinde yardımcı olabilir (73).

Ayaktan izlenen kanser olgularında birçok kılavuzda rutin tromboz profilaksisi önerilmemekle beraber, yapılan son bir metaanalizde özellikle ayaktan KT uygulanan olgulara tromboprofilaksi uygulamasının VTE riskini azalttığı gösterilmiştir (73). Myeloma nedeni ile yoğun kemoterapi

alan ve kanama riski düşük olgularda, DMAH ya da varfarin ile profilaksi yararlı olabilir.

Hastanede tanı ya da tedavi amacıyla yatmakta olan aktif kanser olgularına, DMAH ile tromboz profilaksisi uygulanması önerilir (74). Kanser nedeni ile KT uygulanacak olgularda, Tablo 5'te verilen risk skorlaması uygulanarak, tromboz açısından riskli olguları önceden belirlemek olasıdır (75).

SAĞ ATRİYUMDA TROMBÜS

Akut PTE olgularının %4-8'inde, MD-BT anjiyografi veya ekokardiyografi sırasında sağ atriyal trombüs saptanmaktadır (76-82). Bu hastalara uygulanacak uygun tedavi konusu henüz netleşmemiştir. Bir çalışmada heparin, tromboliz veya embolektomi ile tedavi edilmiş 42 hastada 15 günlük mortalite her bir grup için yaklaşık olarak eşit oranlarda (%20-25 gibi) bulunmuştur (77).

Atriyal trombüslerin tiplendirilmesi, tedavi seçimi için kolaylık sağlamaktadır (83-85). *A tipi* atriyal trombüs, solucan benzeri ince, uzun ve mobil olup, genellikle yüksek riskli PTE olgularına eşlik eder ve yüksek mortalite riski taşır. MD-BT anjiyografi ile %100'e yakın tanı konular, eğer sağ ventrikül dilate olmamışsa inkomplet kontrast doluşu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar alınabilir (79). *B tipi* trombüs, immobil ve düşük erken mortalite riski taşır. Olguların %60'ında beraberinde PTE bulunmaz. Mobil olan *C tipi* atriyal trombüs en küçük grubu oluşturur, ancak sağ atriyal ve ventriküler akımı tıkkama potansiyeli vardır.

Sistemik bir derlemede (177 hasta) sağ atriyal trombüs için trombolitik tedavi uygulanan grupta mortalite %11, buna karşılık yalnızca antikoagülan kullananlarda %29, cerrahi embolektomi olgularında %24 oranında saptanmıştır (84). Trombolitik tedavi uygulanan 16 olguda sağ atriyal trombüs, olguların tümünde 24 saat içinde kaybolmuş, 30 günlük sağkalım %100 olarak bildirilmiştir (80).

Foramen ovale açıklığının eşlik ettiği sağ atriyal trombüslü 88 hastada, benzer mortalite oranlarına (%14) rağmen, bu olgularda antikoagülanla tedavi edilen hastalarda, cerrahi embolektomiye göre çok daha yüksek oranda serabral inme bildirilmiştir (85). Bu grupta trombolitik kullanımında %36'ya ulaşan yüksek mortalite nedeniyle, cerrahi embolektomi önerilmektedir (85).

Sonuç olarak, *A tipi* atriyal trombüs varsa trombolitik tedavi, buna karşılık *B tipi* trombüs varsa tek başına antikoagülan tedavi, foramen ovale açıklığının eşlik ettiği olgularda

Tablo 4. Kanserli VTE olgularında 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi

Parametre	Odds ratio (%95 CI)	Puan
Metastaz varlığı	6,26 (3,92-9,99)	4
İmmobilizasyon	3,29 (2,32-4,66)	2
Yaş >80	2,06 (1,38-3,08)	1
Kalp hızı ≥ 110 /dk	1,68 (1,19-2,39)	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	2,00 (1,25-3,20)	1
Vücut ağırlığı <60 kg	1,51 (1,02-2,25)	1

Düşük risk: <2, Orta risk: 2-4, Yüksek risk: 5-7, Çok yüksek risk: >7

Tablo 5. Kemoterapi ile ilişkili tromboz gelişimi açısından risk skorlaması

Hasta özellikleri	Risk skoru
Kanser bölgesi	
- Çok yüksek risk: Mide, pankreas	2
- Yüksek risk: Akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis	1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350.000/mm^3$	1
KT öncesi hemoglobin düzeyi <10 g/dL	1
KT öncesi lökosit >11000/mm ³	1
Vücut kitle indeksi $\geq 35 kg/m^2$	1

Yüksek risk: ≥ 2 , Orta risk: 1-2, Düşük risk: 0

ise öncelikle cerrahi embolektomi daha uygun tedavi seçeneği olarak görünmektedir (86). C tipi atriyal trombüsler eğer aşırı derecede büyükse ve sağ atriyal veya ventriküler akımı engelliyorsa, yine cerrahi embolektomi önerilir (86).

KAYNAKLAR

- Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:839-59.
- Browse NL, Thomas ML. Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974;1:258-9.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thrombembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:203-12.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627-44.
- Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453-61.
- Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:240-5.
- Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard L, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014;9:e96495
- Lee MY, Kim MY, Han JY, et al. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:260-5.
- Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
- Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* 2014;28:123-33.
- Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract* 2014;27:243-52.
- Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation. *Thromb Res* 2014;134:837-45.
- Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969;4:2013.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
- The Acute Management of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green Top Guideline no 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e691S-736S.
- Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153:698-708.
- Ercan S, Ozkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;5:1-5.
- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
- To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:222-3.
- Damilakis J, Perinakis K, Prassopoulos P, et al. Conceptus radiation dose and risk from chest screen-film radiography. *Eur Radiol* 2003;13:406-12.
- Fidler JL, Patz Jr. EF, Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:937-42.
- Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17:2554-60.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
- Shahir K, Goodman LR, Tali A, et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:214-20.
- Brent RL, Gorson RO. Radiation exposure in pregnancy. In: Moseley RD et al, eds. *Current problems in radiology*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1972:1-48.
- International Commission on Radiation Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000;3-41.
- Bourjeily G, Paidas N, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
- Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al, PIOPED III Investigators. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
- Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
- Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Anti-thrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1-457.e21.
- Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no. 37. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
- ACOG. Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin; 2011.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401-28.
- Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
- Gregory S, Ahearn GS, Hadjiiladis D, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy. Successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002;162:1221-7.
- Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-41.
- Stefanovic BS, Vasiljevic Z, Mitrovic P, et al. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after

- cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med* 2006;24:502-4.
40. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91:728-32.
 41. Baglin TP, Brush J, Streff BM. Guidelines on the use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134:590-5.
 42. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756-66.
 43. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003;90:77-85.
 44. Sood SL. Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2009;16:378-85.
 45. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:e504-14.
 46. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21:134-43.
 47. Lyman GH, Alok A, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-204.
 48. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
 49. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2005;293:715-22.
 50. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:670-96.
 51. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
 52. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82.
 53. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2208-15.
 54. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995;74:1428-31.
 55. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2199-207.
 56. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991;114:545-51.
 57. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(Suppl 1):37-9.
 58. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
 59. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997;78:121-5.
 60. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876-81.
 61. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002;115:257-60.
 62. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
 63. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419-94.
 64. Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD006650.
 65. Goldhaber ZS, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
 66. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev* 2014;28:1-8.
 67. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
 68. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
 69. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl 6):454-545.
 70. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
 71. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
 72. Exter PL, Gomez V, Jimenez D, et al. A Clinical Prognostic Model for the Identification of Low-Risk Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism and Active Cancer *Chest* 2013;143:138-45.
 73. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Systematic Review* 2012:CD008500.

74. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012;2012:626-30.
75. Khorana AA, Kudere NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
76. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
77. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99:2779-83.
78. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996;87:169-74.
79. Mansencal N, Attias D, Caille V, et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011;21:240-5.
80. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, et al. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051-3.
81. European Working Group on Echocardiography. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989;10:1046-59.
82. Finlayson GN. Right heart thrombi: consider the cause. *Can J Cardiol* 2008;24:888.
83. Ruiz-Bailen M, Lopez-Caler C, Castillo-Rivera A, et al. Giant right atrial thrombi treated with thrombolysis. *Can J Cardiol* 2008;24:312-4.
84. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121:806-14.
85. Fauveau E, Cohen A, Bonnet N, et al. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:637-44.
86. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69:174-80.

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmoner hipertansiyonun alt sınıflarından biri olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkaması ve kan akımını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir, hastalık giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliği ve ölümlerle sonlanır (1). KTEPH'in akut PTE hastalardaki insidansı %0.57, idiyopatik PTE geçiren hastalarda ise %1-5'tir (1, 4-7).

Ancak KTEPH hastalarının sadece %75'inde PTE öyküsü vardır (6). Akut PTE sonrası 1 ve 2. yıllarda KTEPH kümülatif insidansı sırasıyla %3,1 ve %3,8 bulunmuştur (4).

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgü muayene bulgusu ya da semptom yoktur. Bu nedenle tanısı çoğu zaman gecikir. Venöz tromboembolizm (VTE) geçirmiş ve ilerleyici nefes darlığı tanımlayan her olguda KTEPH de düşünülmelidir. Olguların yaklaşık %25'i, geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın var olan ilerleyici egzersiz dispnesi, senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği bulguları (örneğin; yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı, nadiren hemoptizi ve senkop) ile başvurabilir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon oluşmasını kolaylaştıran bazı klinik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Splenektomi, hidrosetali tedavisi amacı ile yapılan ventrikulo-atriyal şantlar, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik osteomyelit KTEPH için en sık saptanan önemli klinik risk faktörleridir ve bu riskler sonucu oluşmuş KTEPH'in prognozu kötüdür (7-10).

Hastalık ilerledikçe hipoksemi derinleşir ve alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. Klinik olarak kuşkulanan hastalarda, henüz hipoksemisinin belirgin olmadığı dönem-de, altı dakika yürüme testi sırasında oluşan oksijen desatürasyonu uyarıcı olmalıdır. Spirometrik inceleme genellikle normaldir. Difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) hafif-orta düzeyde

düşük olabilir (2,11-14). Klinik bulgularla KTEPH kuşkulanan her hastadan akciğer grafisi, ekokardiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi istenmelidir (15).

Tanısal incelemeler

Akciğer grafisi normal olabileceği gibi, hiler dolgunluk veya oligemi bulguları kuşku uyandırmalıdır (2,11). Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme ve disfonksiyonu ile birlikte sistolik pulmoner arter basıncında artış saptanır (2,3,11).

Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi'nde ventilasyon defekti gözlenmeyip, en az bir veya daha fazla segmenter ya da daha geniş perfüzyon defektinin saptanması tanıyı destekler. Yöntemin KTEPH tanısı için duyarlılığı %96, özgüllüğü %90 civarında bulunmuştur (11,13-15).

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

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, çok detektörlü BT anjiyo olanağının olmadığı durumda alternatif olarak kullanılabilir (15).

Pulmoner arter basıncında artış saptanan (EKO ile) ve kronik tromboembolik durumun söz konusu olduğu hastalarda, *sağ kalp kateterizasyonu* yapılarak, pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleştirilmeli ve hemodinamik veriler (Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç, kardiyak indeks) değerlendirilmelidir.

Pulmoner anjiyografi, KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun olguların seçiminde sağ kalp kateterizasyonu ile beraber "altın standart" olarak kabul edilir (16).

Sonuç olarak tanıyı doğrulamak için ilk olarak ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi operabilitenin değerlendirilmesi ve tanı için altın standart yöntem olmakla birlikte yüksek kaliteli multidedektör-

Tablo 1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Medikal risk faktörler
<ul style="list-style-type: none"> Geçirilmiş PTE Yaş >70 ya da çok genç yaş Büyük perfüzyon defektleri İdiyopatik PTE sPAB >50 mmHg (EKO ile) 	<ul style="list-style-type: none"> Myeloproliferatif hastalıklar İnfekte ventrikulo-atrial şant Splenektomi Kanser Kronik inflamatuvar barsak hastalığı Tekrarlayan VTE Kronik osteomyelit Tiroid hastalıkları
Trombotik risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> Antifosfolipid sendromu/Lupus antikoagülanları Faktör VIII artışı (>230 IU/dL) Disfibrinojenemi 	<ul style="list-style-type: none"> "0" dışı kan grubu HLA polimorfizmleri Anormal endojen fibrinolizis

PTE: Pulmoner tromboembolizm; VTE: Venöz tromboembolizm

lü spiral bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyo ya da Magnetik rezonans (MR) anjiyo alternatif yöntemdir (Tablo 2) (17).

En az üç aylık etkin antikoagülyasyona rağmen aşağıdaki kriterlerin varlığında KTEPH tanısı kesinleşir (18,19):

1. Pulmoner hipertansiyon semptomlarının bulunması
2. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB \geq 25 mmHg, Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) \leq 15 mmHg, veya ölçülemeyen PCWP olması
3. Pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmenter, veya sub-segmenter) kronik/organize trombüs/embolinin görüntülenmesi.

TEDAVİ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kuşku-su olan her hasta, tanının kesinleştirilmesi ve tedavi modalitesinin belirlenmesi için, hızla deneyimli bir pulmoner hipertansiyon merkezine yönlendirilmelidir (Şekil 1) (17).

Pulmoner Endarterektomi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda birincil tedavi, uygun olgularda pulmoner endarterektomidir (PEA). Pulmoner endarterektomi, genel anestezi altında sternotomi ve kardiyopulmoner bypass ile vücut sıcaklığı 20°C iken bilateral yapılmalıdır. Pulmoner endarterektomi için en uygun hasta, ana pulmoner arterlerde ve segmenter arter proksimalinde organize kronik santral trombüsleri olup, ortalama PAB ve PVR değerleri yüksek olan hastalardır. Preoperatif PVR >12,5 wood olan hastalarda mortalite yüksek (>%20) olmasına karşın, PEA kontrindike değildir (2,17-20). İleri KOAH, koroner arter hastalığı gibi ek hastalıkların varlığında trombüsler santral dahi olsa 'yarar-zarar analizleri' yapılarak PEA kararı verilmelidir. Örneğin, KOAH'lı olgularda PEA sonucunda reperfüze olan akciğer bölgelerinde ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu artar ve hipoksemi derinleşir. Diğer yandan eşlik eden koroner arter hastalığı veya kalp kapa-

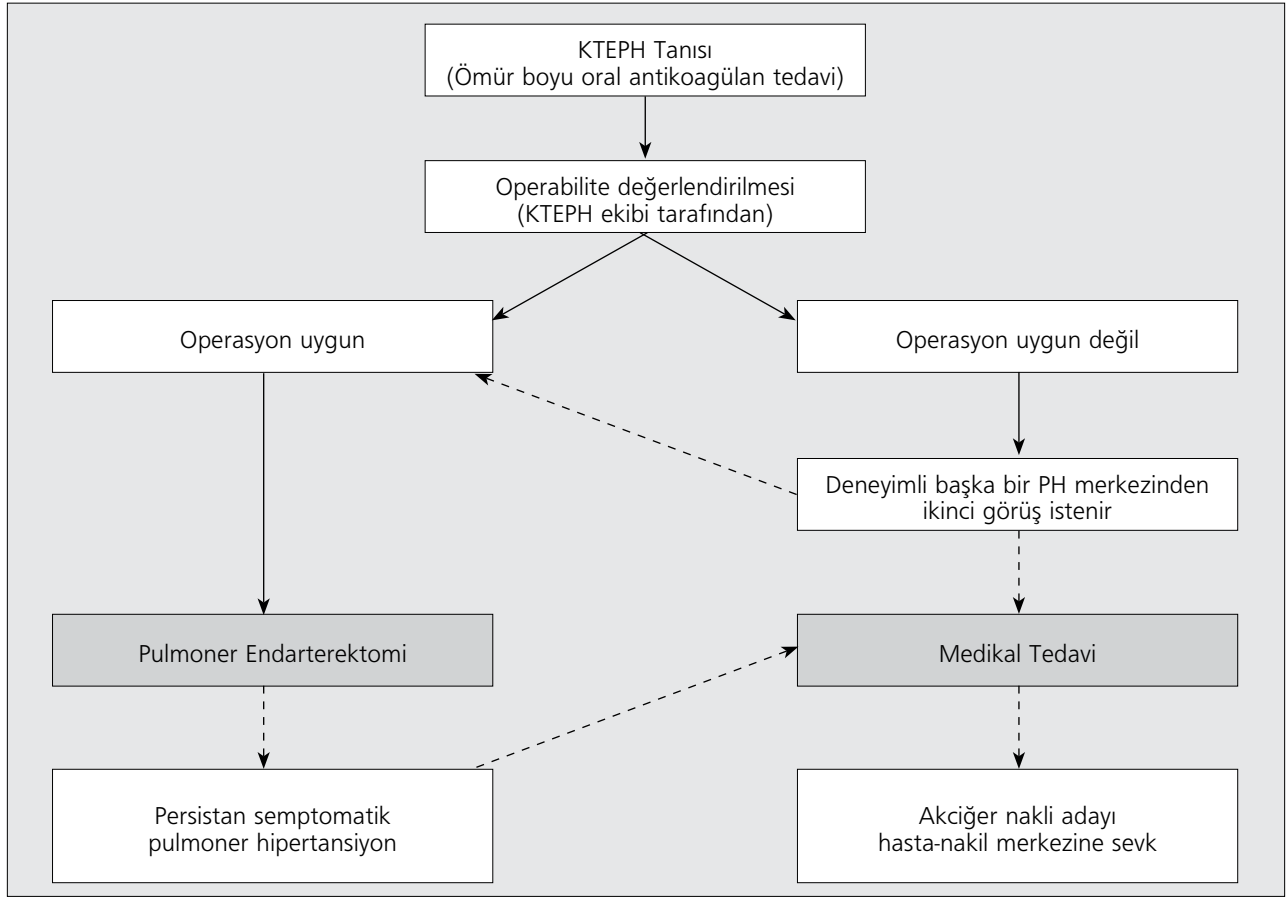
Tablo 2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastasına yaklaşım

Kuşku
Ekokardiyografi
V/Q sintigrafisi
Tanı
Sağ kalp kateterizasyonu
Pulmoner anjiyografi (ya da BT-anjiyo, MR-anjiyo)
Risklerin değerlendirilmesi
Hemodinamik verileri gözden geçir
Ek hastalıkların varlığını araştır
Cerrahi ekibin deneyimini değerlendir.
V/Q: ventilasyon/perfüzyon; BT: bilgisayarlı tomografi; MR: manyetik rezonans

ğı hastalığı varsa, aynı seansta kalp operasyonları yapılabilir (21,22). İleri yaş, cerrahi riskleri arttırmakla beraber kontrindikasyon oluşturmaz (23).

Trombüsler periferikse ve küçük damar vaskülopatisi ağırlıktaysa PEA kontrindikedir. Sintigrafideki perfüzyon defektleri ile hemodinamik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda ya da yeni eklenen perfüzyon defektleri olmasına karşın; hemodinamik verilerin kötüleşmesi halinde küçük damar hastalığından kuşkulananmak gerekir. Bu hasta- lar ilaçla tedavi edilmelidir.

Cerrahi mortalite merkezlerin deneyimine göre %2,2-11,4 arasında değişmektedir (24-26). Kalıcı pulmoner hipertansiyon ve reperfüzyon akciğer hasarı, PEA'nın önemli iki komplikasyonudur. Pulmoner endarterektomi sonrası hastaların %5-33'ünde, persistan-kalıcı pulmoner hipertansiyon devam edebilir (27). Erken postoperatif dönemde bu iki komplikasyon mortalitenin en önemli nedenidir. Hemodinamisi ve oksijenasyonu ileri derecede bozuk, komplike hastalarda ekstrakorporeal membran



Şekil 1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tedavi şeması

oksijenasyon (ECMO) desteği mortaliteyi azaltır. Veno-arterial ECMO, hemodinamik destek ihtiyacı olan hastalarda, veno-venöz ECMO ise sadece hipoksinin olduğu durumlarda kullanılır (17).

Medikal tedavi

Medikal tedavi aşağıda tanımlanan olgularda yapılmalıdır (28):

1. *Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüsleri olduğu için PEA kontraindike olan olgular (periferik hastalık):* Küçük damarlardaki yeniden biçimlenme (vasküler remodeling) trombüs ile tıkalı olmayan damarlarda dahi görülebilir ve patolojik özellikler açısından PAH'la büyük benzerlik gösterir. Bu hastalar doğrudan medikal tedavi için uygundur.
2. *PEA için uygun oldukları halde hemodinamisi bozuk hastalar:* İleri derecede hemodinamik bozukluğu olan hastalar, fonksiyonel kapasitesi NYHA IV, sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama PAB >50 mmHg, kardiyak indeksi <2 L/min¹/m² ve/veya PVR >1200 dyn.s/cm⁵ olan hastalardır. Bu hastalara medikal tedavi başlanır (köprü tedavisi) ve kısa bir süre sonra PEA için yeniden değerlendirilir. Medikal tedavi ile hemodinamik bulgulara düzelmeye elde edilmişse gecikmeden PEA yapılmalıdır.
3. *Pulmoner endarterektomiye rağmen pulmoner hipertansiyonu kalıcı olanlar (persistan PH):* PEA yapılmış

olguların %10-15'inde klinik olarak ciddi kalıcı PHT görülür (11,14,29,30).

4. *Postoperatif mortalite riskini artıracak önemli ek hastalıkları olanlar.*
5. *Pulmoner endarterektomiye kabul etmeyen hastalar.*

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve PAH'ın patogenezindeki bazı ortak bulgular nedeniyle, PAH spesifik ilaçların bu hastalık grubunda da etkisinin olabileceği düşünülerek çok sayıda araştırma yapılmıştır. Prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve PDE-5 inhibitörü ilaçlarla yapılmış olan çalışmalarda bazı olumlu sonuçlar alınsa da, anlamlı hemodinamik ya da klinik düzelmeye elde edilememiştir. Bu nedenle, bu ilaçların KTEPH tedavisinde indikasyonları yoktur (2,17,28,31-33). Yeni üretilen bir ilaç olan, çözünür guanilat siklaz stimülatörü riociguat ile yapılan CHEST çalışmasında, bu ilaç tedavisinin fonksiyonel kapasiteyi, hemodinamik bulguları düzelttiği, PVR ve NT-proBNP'yi azalttığı, 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı saptanmıştır (34). Riociguat şu anda Avrupa, Amerika ve ülkemizde KTEPH'de indikasyon onayı olan tek ilaçtır. Oral bir ilaç olan riociguat günde üç kez kullanılır. Başlangıç dozu günde 3 kez, 0,5 mg' dır. Yan etkiler kontrol edilerek, titre edilip doz artırılarak, optimum doz olan günde 3 kez 2,5 mg'a ulaştırılmalıdır.

Medikal tedavi altında olan, ya da PEA yapılmış olan hastalar, nüksleri önlemek amacıyla ek olarak oral antikoagülan ilaç kullanılmalıdır.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon medikal tedavisinde kullanılabilecek olan ERA ve PDE-5 inhibitör grubu ilaçlar, yeni oral antikoagülanlardan, faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban ve apiksaban ile etkileşime girecek (ilaç-ilaç etkileşimi), bu YOAK'ların konsantrasyonlarını azaltır. Bu nedenle ve YOAK'ların (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban) KTEPH hastalarında etkili ve güvenli olduklarına ilişkin yeterli kanıt olmadığından KTEPH hastalarında kullanılmazlar (6,35,36).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavi edilmezse; progresif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (3). Konvansiyonel destek tedavisi ile beş yıllık sağkalım PAB <40 mmHg olan olgularda %30 iken, PAB >50 mmHg olan olgularda %10'dur (37,38).

KAYNAKLAR

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-7.
2. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:255-69.
3. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one year follow-up with echocardiographic Doppler and five year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
4. Klok F, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
5. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:281-8.
6. Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:258-64.
7. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153.
8. Natali D, Jais X, Abraham M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with indwelling Port-A-Cath central venous access systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A2409.
9. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93:512-6.
10. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
11. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
12. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
13. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:273-85.
14. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:453-66.
15. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:577-83.
16. Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:519-29.
17. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25):D92-9.
18. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735-43.
19. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Jason XJ. Yuan Series "Chronic Thromboembolic Pulmonary hypertension" Edited by J. Pepke-Zaba, M.M. Hoeper and M. Humbert Number 2 in this Series Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding "Eur Respir J" 2013;41:462-8.
20. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patient. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103.
21. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;72:13-9.
22. Kunihara T, Gerds J, Groesdonk H, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:154-61.
23. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e154-60.
24. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34:779-97.
25. Yildizeli B, Taş S, Yanartaş M, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e219-27.
26. Oh SJ, Bok JS, Hwang HY, et al. Clinical outcomes of thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: 12-year experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:41-8.
27. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:383-7.
28. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601-7.
29. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985-90.
30. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.
31. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:594-600.
32. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil treatment in chronic thromboem-

- bolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-7.
33. Coddiffe R, Kieley DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-7.
 34. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
 35. Bertolotti L, Delavenne X, Montani D. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:872-8.
 36. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-66.
 37. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
 38. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ

GİRİŞ

Venöz tromboembolizmin (VTE) nedeni, çoğunlukla bacak derin venlerinde oluşan trombüslere bağlıdır. Bu trombüslere bir kısmı koparak dolaşım yolu ile akciğerlere gelir ve pulmoner tromboembolizme yol açar. Hastanede yatmakta olan hastaların tümünde en az bir, yaklaşık %40'ında ise, üç ya da daha fazla sayıda venöz tromboembolizm riski bulunur. Bu nedenle VTE, önlem alınmazsa, hastane morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenidir (1-4). Hastalığın kendisinin olduğu kadar, erken ve geç komplikasyonlarının da tanısı ve tedavisi güçtür. Ayrıca, yüksek maliyete neden olurlar (5). Derin ven trombozunun (DVT) komplikasyonu olan post-trombotik sendrom (PTS), kronik venöz yetersizlik nedeniyle oluşur ve olguların %25-65'inde, farklı ağırlıkta olmak üzere, görülür (6,7). Pulmoner tromboembolizmin geç komplikasyonu ise kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondur (KTEPH). Bu durumda hastanın yaşam kalitesi ileri derecede bozulur. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun (KTEPH), tedavisi güç ve tedavi maliyeti yüksektir (bakınız; KTEPH).

Venöz tromboembolizm; mortalite, morbidite ve sağlık harcaması yüksek olan, ancak önlenebilir bir hastalıktır.

Hastanede yatmakta olan hastalarda, VTE oluşmasını kolaylaştıran bazı medikal hastalıklar ve cerrahi girişimler tanımlanmıştır. Bunların yanı sıra, hastanın kendisine ait (yaş, kilo, sigara, genetik trombofililer, VTE öyküsü gibi) tanımlanmış ek klinik riskleri Tablo 1'de gösterilmiştir (8). Bu riskleri taşıyan hastalarda, VTE oluşmadan, mekanik ya da farmakolojik yöntemlerle yapılan koruyucu tedaviye tromboprofilaksi (*birincil koruma*) denir. Koruyucu etkisi kanıtlanmış olmasına karşın tromboprofilaksi (TP) dünyada ve ülkemizde ne yazık ki çoğunlukla ihmal edilmektedir. Günümüzde, VTE için orta-yüksek düzeyde risk taşıyan hastaların bile, dünya genelinde %50'si, Türkiye'de ise %61'i optimal TP'den yoksun bırakılmaktadırlar (9-11).

Bu olumsuz durumun aşılması için, hastanede yatmakta olan tüm immobil hastalar, VTE riski açısından değerlendirilmeli ve kontraindikasyon yoksa, özellikle riskin yüksek olduğu, hastalara TP yapılmalıdır (Tablo 2, 3).

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

- Aktif kanser ya da kanser tedavisi uygulanıyor olmak
- 60 yaş ve üstünde olmak
- Yoğun bakım hastası olmak
- Dehidratasyon
- Bilinen trombofilik hastalık
- Obezite (vücut kitle indeksinin $>30 \text{ kg/m}^2$)
- Hastada ya da birinci dereceden yakınında geçirilmiş VTE öyküsünün olması
- Hormon replasman tedavisi alıyor olmak
- Östrojen içeren doğum kontrol ilacı kullanıyor olmak
- Flebitli variköz venlerin bulunması
- Bir ya da daha fazla önemli komorbiditenin bulunması (kronik kalp hastalığı; metabolik, endokrin ya da solunumsal hastalıklar; akut infeksiyonlar; inflamatuvar hastalıklar)
- Hamilelik ya da 6 hafta içinde doğum yapmış olmak
- Ortopedik cerrahi (total kalça protezi, total diz protezi ve kalça kırığı hastaları) varlığı
- Non-ortopedik cerrahi (genel cerrahi, abdominal, jinekolojik, toraks, ürogenital, travma ve kanser cerrahisi) hastası olmak.

Tablo 2. Kanama riskini arttıran klinik durumlar

- Aktif kanama
- Akut inme
- Trombositopeni ($<75.000/\text{mm}^3$)
- Edinsel kanama diyatezi varlığı [akut karaciğer yetersizliği (INR >1.5), böbrek yetersizliği (GFR $<30 \text{ mL/dk/m}^2$)]
- Tedavisiz kalıtsal kanama diyatezinin olması (hemofili, von Willebrand hastalığı...)
- Eşzamanlı oral antikoagulan kullanımı
- Son 4 saat içinde yapılmış lomber ponksiyon, epidural / spinal anestezi
- Gelecek 12 saat içinde yapılacak olan lomber ponksiyon, epidural / spinal anestezi
- Kontrolsüz sistemik hipertansiyon ($230/120 \text{ mmHg}$ ve üstü)

İmmobilizasyon, en az 3 gün süre ile yatağa bağımlık, ya da zamanının büyük bir kısmını, yatarak ya da oturarak geçirmek durumunda olmak olarak tanımlanır (12). Farmakolojik TP yapılacak olan hastalar, TP başlamadan önce özellikle, kanama riski açısından da değerlendirilmelidir. Hasta ister medikal, ister cerrahi hastası olsun TP sırasında kanama riskini arttıracak klinik durumlar olabilir (Tablo 2) (8,13). Ayrıca ileri yaş (>75), aktif kanser ve TP süresinin uzaması kanama riskini artıran önemli nedenlerdir (14-17). Tablo 2'de gösterilmiş olan risklerden birini taşıyan hastada, TP farmakolojik ajanlarla yapılmamalı, mekanik yöntemlere başvurulmalıdır. Ancak mekanik yöntemlerin yetersiz kaldığı, ya da kalacağı düşünülen hastalarda, VTE riski ve kanama riski birlikte değerlendirilerek, yöneme karar verilmelidir.

Venöz tromboembolizm riskini azaltmak için yapılan TP'nin yanı sıra, yatan hastaların yeterli hidrasyonunu sağlamak, mümkün olduğunca erken ayağa kaldırmak gerekir. Aspirin ya da diğer antitrombosit ilaçlara güvenerek TP ihmal edilmemelidir (8). Ayrıca tedaviye başlamadan önce hastalara, taşımakta oldukları VTE riskleri ve uygulanan TP'nin, istenmeyen olası sonuçları konusunda bilgi verilmelidir. VTE profilaksisinde izlenmesi gereken yol haritası Tablo 3'te gösterilmiştir.

VTE Tromboprofilaksi Stratejileri

Profilaksi yönteminin seçiminde, VTE risk düzeyi, hastanın klinik koşulları, kanama riski, seçilecek yöntemin komplikasyonları, hastanın tercihi ve hastanın yöneme uyumu dikkate alınmalıdır. Yatan hastada TP, non-farmakolojik yöntemler kullanılarak (*mekanik Profilaksi*) ya da antikoagülan ilaçlarla (*farmakolojik Profilaksi*) yapılır.

Mekanik Tromboprofilaksi

Mekanik yöntemler; farmakolojik TP'nin kontrindike olduğu veya aktif kanaması olan ya da kanama riski yüksek hastalarda tercih edilmelidir. Koruyucu etkiyi artırmak amacıyla farmakolojik profilaksi ile birlikte de uygulanabilir (18-20). Bu amaçla *basınçlı elastik çoraplar* (diz ve uyluk boyu) ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları kullanılır. Bu cihazlar kanı, yüzeysel venlerden derin venlere yönlendirerek, derin venlerdeki kan hacmini ve akım hızını artırmak yolu ile venöz stazı azaltırlar (21). Bu yöntemler asemptomatik DVT oluşmasını %50-60 oranında azaltır. Fakat PTE

oluşmasını önlemede bu oranda başarılı değildir. Mekanik yöntemlerin, hastanın hareketlerini kısıtlamak ve yaşam konforunu bozmak, cilt sorunları oluşturmak gibi sakıncaları vardır (21-23). Bu nedenle yöntem seçiminde hasta uyumu dikkate alınmalı, hastalar yeterince bilgilendirilmeli ve kullanım konusunda eğitilmelidirler.

Basınçlı Elastik Çoraplar

Basınçlı çorapların uygulanmasında izlenecek yol:

- Hastanın bacak boyu ölçülerek, bacak boyutuna uygun çorap seçilmeli,
- Baldıra 14-15 mmHg basınç uygulayan çoraplar tercih edilmeli,
- Hastalar tamamen mobilize oluncaya kadar çorapları gündüz ve gece sürekli takmalı,
- Elastik çoraplar temizlik ve cildin incelenmesi amacı ile, her gün çıkartılıp takılmalı. Topuk ve kemiklere gelen bölgeler özellikle incelenmeli. Cilt sorunu olanlarda bu kontrol daha sık yapılmalı.
- Uyum göstermeyen, rahatsızlık hissedilen, cilt renginde soluklaşma olan ve deride kabarcıklar olanlarda çorap uygulamasına son verilmeli.

Elastik çorapların bazı hastalarda kullanılmaları sakıncalıdır ve önerilmemektedir (24-26). Bunlar:

- Periferik arter hastalığı kuşkusu ya da tanısı olanlar,
- Periferik arter by-pass grefti olanlar,
- Periferik nöropatisi ya da diğer duysal bozukluğu olanlar,
- Çorapların lokal hasarı arttırabileceği dermatit, gangren hastaları ve cilt frajilitesi artmış olanlar,
- Kalp yetersizliği nedeniyle periferik ödemi olanlar,
- Doğru uygulamayı engelleyecek bacak deformitesi ya da anatomisi (anormal bacak boyutu) olanlar.

Bacaklarında venöz ülserler ya da yaralanmaları olanlarda da uygulanabilir; ancak çok dikkatli kullanılmaları gerekir.

Aralıklı Pnömatik Kompresyon Cihazı

Yatar ve oturur pozisyonda da uygulanabilir bir yöntemdir. Üretiminde kullanılan maddeye karşı bilinen alerjisi olanlarda, kullanılmamalıdır. Uygulama, gece ve gündüz olmak üzere mümkünse tam gün yapılmalıdır.

Farmakolojik Tromboprofilaksi

Cerrahi ve akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda en güçlü ve etkin TP stratejisi, antikoagülan ilaçların profilaksi dozları ile yapılan farmakolojik profilaksidir. Bu amaçla standart heparin (SH), DMAH, fondaparinux ve yeni oral antikoagülanlar kullanılabilir (Tablo 4) (12,27-29).

Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde indikasyonu olup henüz ülkemizde indikasyon alamamış bazı ilaçlar vardır. Ayrıca hem dünyada, hem de ülkemizde bu ilaçların cerrahi ve medikal hastalarda kullanım indikasyonları değişiktir. Bu nedenle farmakolojik TP konusu rehberde, *medikal* ve *cerrahi* hastalarda ayrı ayrı ele alınmıştır. Profilaksi dozunda dahi olsalar, antikoagülanların majör ya da minör

Tablo 3. Venöz tromboembolizm tromboprofilaksisinde izlenecek yol

- Kırk yaş üstü tüm cerrahi ya da medikal hastaları, tromboprofilaksi açısından değerlendir.
- Kanıtlanmış klinik VTE risklerinin varlığını araştır.
- Kanama riskini değerlendir.
- Kanama riski yok ve VTE riski orta-yüksekse farmakolojik tromboprofilaksi yap.
- Kanama riski var ve VTE riski orta-yüksekse mekanik tromboprofilaksi yap.
- Hastayı VTE, olası kanama riski ve tromboprofilaksi komplikasyonları konusunda bilgilendir.

Tablo 4. VTE'nin farmakolojik tromboprolaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

Antikoagülanlar	Medikal hastada	Non-ortopedik cerrahi hastasında	Ortopedik cerrahi hastasında (TKA, TDA)
Enoksaparin	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün cilt altı
Dalteparin	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı
Standart Heparin	5000 U • 2x1/gün, cilt altı • 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)	5000 U • 2x1/gün, cilt altı • 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)	5000 U • 2x1/gün, cilt altı • 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)
Varfarin	Kullanılmaz	Kullanılmaz	Tek başına kullanılmaz.
Fondaparinux	2,5 mg/gün, cilt altı* (*ülkemizde henüz ruhsatı yok)	Kullanılmaz	2,5 mg/gün, cilt altı
Rivaroksaban	Kullanılmaz (DMAH'lar kadar etkili fakat majör kanama yüksek)	Çalışması yok	10 mg/gün, oral
Dabigatran	Çalışması yok	Çalışması yok	110 mgx2, oral
Apiksaban	Kullanılmaz (DMAH'lar kadar etkili fakat majör kanama yüksek)	Çalışması yok	2.5 mgx2, oral

VTE: venöz tromboembolizm; TKA: Total kalça artroplastisi; TDA: Total diz artroplastisi

kanamaya neden olabilecekleri unutulmamalıdır. Bu nedenle tüm hastalar kanama riski açısından değerlendirildikten sonra (Tablo 2) farmakolojik TP kararı alınmalıdır (Tablo 2 ve 4). Tedavi öncesinde hastalar, VTE riskleri ve TP'nin olası istenmeyen sonuçları konusunda bilgilendirilmelidir.

MEDİKAL HASTALARDA TROMBOPROFLAKSİ

Akut Medikal Hastalarda VTE Riskinin Belirlenmesi

Venöz tromboembolik olayların %50-70'inin medikal hastalarda meydana geldiği bilinmektedir (30,31). Hastanede yatan ve TP yapılmayan medikal hastaların yaklaşık %10- 40'ında yatmakta oldukları süre içinde DVT oluşmaktadır (1). Otopsi çalışmaları, PTE sonucu oluşan hastane ölümlerinin %70-80'inin, hiçbir cerrahi girişimle ilişkili olmayıp, medikal bir hastalık nedeni ile olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda TP'nin etkisini araştıran önemli randomize kontrollü çalışmaların iki meta-analizi, farmakolojik TP'nin fatal ve nonfatal PTE ve DVT oluşma riskini, kanamayı arttırmadan azalttığını göstermiştir.

Akut bir medikal hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda VTE riski çok heterojendir ve belirlenmesi cerrahi hastalara kıyasla daha güçtür. İleri yaş, uzamış hareketsizlik, kanser, çok sayıda travmanın varlığı, VTE öyküsü, kronik kalp yetersizliği en önemli klinik risk faktörleridir (32). Yatan medikal hastalara uygulanmak üzere çeşitli risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir. Ancak bu modellerin çoğu sadece yüksek riskli hastaları belirlemeye yöneliktir ve hiçbiri, prospektif olarak valide edilmemiştir. Bu uzlaşi raporunda Padua risk değerlendirme modeli benimsenmiştir (33). Bu model, 1180 yatan hastada yapılmış prospektif

Tablo 5. Hastanede yatmakta olan medikal hastalardaki venöz tromboembolizm risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Padua Risk Değerlendirmesi)

Riskler	Puan
Aktif kanser ^a	3
VTE öyküsü (yüzeysel ven trombozu hariç)	3
İmmobilizasyon ^b	3
Bilinen trombofilik hastalık ^c	3
Yeni (1 ay içinde) travma ve/veya operasyon	2
İleri yaş (>70)	1
Kalp ve/veya solunum yetersizliği	1
Akut miyokard infarktüsü/iskemik inme	1
Akut infeksiyon ve/veya romatizmal hastalık	1
Obezite (vücut kitle indeksi >30 kg/m ²)	1
Hormon replasman tedavisi	1

^a Lokal ya da uzak metastazi olan ve/veya son 6 ay içinde kemo/radyoterapi görmekte olan hasta.
^b En az 3 gün süre ile tüm ihtiyaçlarını yatakta giderecek, ya da gidereceği tahmin edilen hasta.
^c Antitrombin, protein C ya da S eksikliği, faktör V Leiden, G20210A protrombin mutasyonu, antifosfolipid sendromu.

Düşük VTE riski: Risk puanı <4, Yüksek VTE riski: Risk puanı ≥ 4

gözlemsel bir çalışmanın sonucunda elde edilmiş olup, medikal hastaları düşük ya da yüksek riskli olarak değerlendirme olanak tanır (Tablo 5) (33).

Bu modelde hastalar toplam 11 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam puanı dördün altında (<4) olanlar *düşük*, dört ve üzerinde (≥4) puan alanlar *yüksek* riskli kabul edilirler.

Tablo 6. Ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında VTE riskinin belirlenmesi

Hasta özellikleri	Parametreler	Puan
Kanser in yeri	• Çok yüksek risk: Mide, pankreas, primer beyin	2
	• Yüksek risk: Akciğer, lenfoma, mesane, jinekolojik, testis, böbrek	1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı	≥350,000	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı	>11,000/mm ³	1
Hemoglobin ya da eritropoez stimulan ilaç kullanılması	<10 g/dL	1
Vücut kitle indeksi	35 kg/m ²	1
Toplam puan	Risk düzeyi	Semptomatik VTE riski (%)
0	Düşük	0,3-0,8
1-2	Orta	1,8-2,0
≥3	Yüksek	6,7-7,1

VTE: Venöz tromboembolizm

Yüksek riskli bulunan hastalarda TP uygulanmalıdır. Padua çalışmasında düşük riskli buldukları için TP yapılmayan 711 hastanın sadece 2'sinde VTE oluşmuştur. Bu iki VTE (%1,04) olgusu da risk puanı 3 olan 192 hasta içindedir. Bu nedenle Padua risk puanı 3 olan hastalar orta riskli kabul edilerek, TP kararının hastanın hekimine bırakılması önerilmektedir (34).

Kanserde Tromboprofilaksi

Kanser hastalarında VTE riski 4-7 kez fazladır. Tüm kanser hastalarının yaklaşık %5-20'sinde VTE gelişir (35,36). VTE olgularının %15-20'sinde de kanser öyküsü vardır (37,38). Padua risk skorlamasında da kanser, en yüksek puan alan klinik risk faktörlerindedir. Kanser hastalarında VTE riskini artıran hastalığa ve hastaya ait risk faktörleri belirlenmiştir. Erken evre kanser hastası ayaktan adjuvan kemoterapi (KT) almakta olduğu sürede, VTE riski yaklaşık %3-5 iken, ileri evre ve metastatik kanser hastasında %30 düzeyindedir (39). Talidomid, lenolidomid gibi anti-anjiyogenetik ilaçların yüksek doz steroidler ve KT ile birlikte kullanılması riski artırmaktadır (40). Tablo 6'da ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında VTE riskinin değerlendirilmesi görülmektedir (41).

Cerrahi ya da medikal onkolojik tedavi amacı ile hastanede yatmakta olan veya ayaktan tedavi gören yüksek riskli hastalarda, kanama riski ve böbrek fonksiyonları da dikkate alınarak, SH ya da DMAH ile TP yapılmalıdır. İleri böbrek yetersizliği olanlarda, SH tercih edilir (42-50). Kanser hastalarının TP'sinde YOAK'ların etki ve güvenliği açısından yeterli kanıt yoktur.

Hastanede Yatmakta Olan Medikal Hastalarda Tromboprofilaksi

Farmakolojik Tromboprofilaksi

Akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan yüksek riskli hastalarda, yattıkları süre boyunca TP amacı ile ülkemizde profilaktik dozlarda kullanılması önerilen ilaçlar, DMAH ve SH'dir. Bu ilaçların dozları ve kullanım yöntemleri Tablo 4 ve 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Medikal VTE profilaksisi için ülkemizde onayı olan ilaçlar ve dozları

İlaçlar	Doz
Standart heparin (SH)	5000 IU 2-3* doz/gün, cilt altı
	*Riskli yüksek hastalarda UFH 5000 IU günde üç kez
Enoksaparine	40 mg/gün, cilt altı
Dalteparin	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı

VTE: Venöz tromboembolizm

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Hastanede yatan medikal hastaların TP'sinde Enoksaparin 40 mg/g, s.c. ve Dalteparin 5000 IU/gün s.c. dozunun sırasıyla MEDENOX ve PREVENT çalışmaları ile, Nadroparin'in 3400 IU/gün s.c. dozunun ise, Fraisse'nin çalışması ile etkili ve güvenli oldukları kanıtlanmıştır (12,27,51). Bu ilaçların profilaksi dozları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Standart Heparin

Medikal hastalarda VTE TP'sinde, SH'in etkili ve güvenli ilaç olduğunu, DMAH ve plasebo ile kıyaslayarak kanıtlayan çalışmalar ve metaanalizler vardır. Bu çalışmalarda SH'in, DMAH'lar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (52-55). Profilaksi amacı ile SH, 5000 IU s.c. olmak üzere 8 saat ara ile 3 kez ya da 12 saat ara ile 2 kez uygulanır. İki farklı doz uygulamasını kıyaslayan 36 çalışmanın metaanalizi günde 3 dozun, 2 doz uygulamaya kıyasla daha etkin olduğunu, fakat daha çok majör kanamaya yol açtığını göstermiştir (56,57).

Fondaparinuks (2,5 mg/g cilt altı): ARTEMIS çalışması ile medikal hastalarda etkinliği kanıtlandıktan sonra Avrupa – Amerika kaynaklı rehberlerde önerilen bir ilaçtır (52). Ancak ülkemizde medikal hasta TP'si için ruhsatı henüz yoktur.

Varfarin ya da aspirin medikal profilaksi için önerilmektedir.

Yeni oral antikoagülanlar:Yeni oral antikoagülanlardan (YOAK) sadece rivaroksaban ve apiksabanın medikal hastalarda birincil korumada etkinlik ve güvenlik çalışmaları vardır (58,59). Dabigatranın bu grup hastada birincil koruma amacı ile yapılmış hiçbir çalışması yoktur.

Çok merkezli, çift kör, randomize MAGELLAN çalışması, Rivaroksaban'ın günlük 10 mg dozunun standart süre (10±4 gün) ve uzun süre (35±4 gün) kullanılmasının koruyucu etkisini ve güvenilirliğini enoksaparinin standart (10±4 gün, 40 mg/gün) uygulanması ile kıyaslayarak araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda, rivaroksabanın standart sürede, enoksaparin kadar etkili, uzatılmış sürede ise, enoksaparin den daha etkili olduğu, fakat her iki sürede de kanama riskini artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle medikal hastaların TP'sinde rivaroksaban kullanılmamalıdır (58).

Apiksabanla yukarıdakine benzer protokolle yapılan bir tek çalışma vardır. Bu çalışmada apiksabanın enoksaparinle eş değerde etkili olduğu gösterilmiş olmasına karşın, kanama yan etkisi daha fazla bulunmuş olduğundan, medikal hastaların birincil TP'si için kullanılması önerilmektedir (59,60).

Tromboprofilaksi Süresi

Yatmakta olan medikal hastalarda standart TP süresi 5-10 gündür. Fakat bazı medikal hastalarda klinik risk faktör-

lerinin, hasta taburcu olduktan sonra da devam ettiği unutulmamalıdır. Hastane dışında oldukları süreçte VTE tanısı alan olguların %36,8'inin son 3 ay içinde, bunların da 2/3'ünün ise son bir ay içinde, akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatış öyküsü vardır (61). Bu nedenle TP standart süresinin uzatılması amacıyla yapılan EXCLAIM çalışmasında, enoksaparin 38±5 gün uygulanmış, etkisi ve güvenilirliği standart süre ile kıyaslanmıştır (14). Uzun süreli TP'nin VTE riskini belirgin ölçüde azalttığı, ancak majör kanama riskini artırdığı saptanmıştır. Kar-zarar analizi kadınlarda, 75 yaş üzerindeki lerde ve evre 1 immobilitesi olanlarda daha olumludur (62). İskemik inmeli hastalarda uzun süreli yatağa bağımlılık önemli bir VTE riskidir. Otopsi çalışmaları bu hastalarda VTE riskinin inmeden sonraki 2-4. haftalardan sonra, daha da arttığını göstermektedir (63,64). Enoksaparinle yapılmış uzun süreli TP, bu hastalarda VTE riskini önemli ölçüde azaltırken, majör kanamayı artırır (65). Bu durum dikkate alınarak, VTE riskinin taburcu olduktan sonra da devam edeceği öngörülen hastalarda, toplam VTE ve kanama riski tartılıp, yarar-zarar analizi yapılarak, uzun süreli TP kararı verilmelidir. Yarar-zarar analizi kadın, yaşlı ve hareketsiz hastalarda olumludur (66).

Mekanik Tromboprofilaksi

Farmakolojik TP'nin uygun olmadığı, böbrek yetersizliği olan veya ek hastalıkların eşlik ettiği hastalarda ya da

Tablo 8. Cerrahi hastalarda kullanılan Caprini risk değerlendirme modeli

1 Puan	2 Puan	3 Puan	5 Puan
<ul style="list-style-type: none"> Yaş 41-60 Küçük cerrahi VKİ>25 kg/m² Bacak şişmesi Variköz venler Gebelik/lohusalık Nedeni bilinmeyen ya da tekrarlayan düşük öyküsü Oral kontraseptif ya da hormon kullanımı Sepsis (<1 ay) Önemli akciğer hastalığı (pnömoni dahil) (<1 ay) Anormal solunum testi Akut miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetersizliği (<1 ay) İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü Yatağa bağımlı medikal hasta 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş 61-74 Artroskopik cerrahi Büyük açık cerrahi Laparoskopik cerrahi (>45 dakika) Kanser Yatağa bağımlılık (>72 saat) Alçı nedeniyle immobilizasyon Santral venöz katater 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ≥75 VTE öyküsü VTE aile öyküsü Faktör V Leiden Protrombin 20210A Lupus antikoagülanları Antikardiyolipin antikorları Yüksek Homosistein Heparine bağlı trombositopeni Diğer trombofililer 	<ul style="list-style-type: none"> İnme (>1 ay) Elektif artroskopi Kalça, pelvis ya da bacak kırığı Akut spinal kord yaralanması (<1 ay)

- Çok düşük risk (0-1 puan): Erken mobilizasyon, yeterli hidrasyon
- Düşük risk (2 puan): Mekanik tromboprofilaksi stratejisi
- Orta risk (3-4 puan): Kanama riski varsa mekanik TP, yoksa düşük doz SH (2 x 1), ya da DMAH
- Yüksek Risk (>5 puan): Kanama riski yoksa farmakolojik TP* + mekanik TP); Kanama riski varsa, mekanik TP, risk geçince farmakolojik TP'yi ekle

*Düşük doz SH (3 x 1) ya da DMAH

VKİ: Vücut kitle indeksi

aktif kanama ve kanama riskini yükselten diğer klinik durumlarda (Tablo 2), tek başına mekanik TP yapılmalıdır. Ancak risk geçince farmakolojik TP'ye geçilmelidir. Ayrıca VTE riski çok yüksek hastalarda koruyucu tedavi etkisini artırmak amacı ile farmakolojik TP ile birlikte mekanik TP de uygulanabilir. Uygulamanın ayrıntıları mekanik TP stratejileri başlığı altında anlatılmıştır.

Hastane Dışı Medikal Hastalarda Tromboprofilaksi

Taburcu edilen birçok medikal hastada VTE riski evde de devam etmektedir ve bunların 1/3'ünde taburculuktan sonraki 3 ay içinde VTE oluşmaktadır (*Bakınız: Tromboprofilaksi süresi*) (60). VTE öyküsü, aktif kanser, gebelik (>3 ay), östrojen kullanımı, obezite (BMI >30 kg/m²), hareket kısıtlılığı, trombofili ve ileri yaşlılık, devam eden hormon tedavisi, önemli ve uzun süreli VTE risk faktörleridir. Bu riskleri olan kişilere uzun yolculuklar sırasında koridorda oturmaları, sık sık hareket etmeleri, bol sıvı tüketmeleri ve diz altı basınçlı (15-30 mmHg) çorap giymeleri önerilir. Antikoagülan ya da aspirin kullanmaları önerilmez.

Bilinen trombofilisi olup, daha önce hiç VTE yaşamış olan hareketli hastalarda rutin profilaksi gerekmez. Geçirilmiş VTE öyküsü olup heterozigot trombofilisi olanlarda yolculuk, immobilizasyon gibi VTE riskinin arttığı durumlarda TP yapılmalıdır. VTE öyküsü olmayan heterozigot trombofilisi olanlarda da uzun yolculukta TP yapılmalıdır. Çift heterozigot (Faktör V Leiden+protrombin 20210 mutasyonu) taşıyıcılığı olanlarda tıpkı homozigot trombofilisi varmış gibi davranılmalıdır (67).

Kanser hastaları yattıkları sürede olduğu kadar, taburcu olduktan sonra da VTE riski taşırlar (68,69). Geçmişte ait VTE öyküsü olan, hormon, anjiyogenez inhibitörü, talidomid ve lenolidomid tedavisi süren ve yatağa bağımlılık gibi ek riskleri olup, kanama riski de düşük olan solid tümör hastalarında, DMAH, ya da düşük doz SH ile TP hastane dışında da önerilir. Profilaksi, kanser tedavi edilinceye kadar sürdürülmelidir. Fakat taburcu olmuş yatağa bağımlı olmayan ve ek VTE riski taşımayan kanser hastalarında, santral venöz kateter takılmış dahi olsa, herhangi bir medikal ya da farmakolojik TP gerekmez.

CERRAHİ HASTALARDA TROMBOPROFİLAKSİ

Cerrahi hastalarda VTE, öteden beri bilinen, önlenilebilir ve önemli bir ölüm nedenidir. Ameliyat olan hastaların karşı karşıya kaldıkları VTE riskleri, medikal hastalara kıyasla daha iyi tanımlanmıştır. Buna rağmen hem ülkemizde, hem de dünyada, tıpkı medikal hastalarda olduğu gibi, cerrahi hastalarda da TP ihmal edilmektedir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada, genel cerrahi hastalarının %62-65'inde VTE riskinin yüksek bulunmasına karşın, hastaların sadece %39-66'ına optimal TP uygulanmıştır (5,9).

Cerrahi Hastalarda VTE ve Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Cerrahinin türü, süresi, cerrahi bölgesi, hastanın post-op immobilizasyon süresi ve hastadaki ek klinik risklerin varlığına göre, VTE risk boyutu değişir. Bu faktörleri değerlendirerek risk tahmini yapmayı kolaylaştıran çeşitli

puanlama modelleri vardır. En sık ve yaygın olarak kullanılan, uygulaması kolay ve validasyonu yapılmış olan, "Caprini Risk Değerlendirme" modelidir (Tablo 8). Bu risk değerlendirme modelinde hastalar, VTE riski açısından, aldıkları puana göre, *çok düşük* (0-1 puan), *düşük* (2 puan), *orta* (3-4 puan), ya da *yüksek* (>5 puan) riskli olarak sınıflandırılırlar (70-73). Orta ve yüksek riskli olarak belirlenen hastalarda farmakolojik TP, düşük riskli hastalarda mekanik TP öncelikle düşünülmelidir. Çok yüksek risklilerde iki tedavi stratejisi birlikte de uygulanabilir. Farmakolojik TP kararı hastanın kanama riski açısından değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kesinleştirilmelidir (Tablo 2, 3 ve 9). Tüm risk gruplarında hastaların erken ayağa kaldırılması ve yeterli hidrasyonun sağlanması temel ilkedir. Çok düşük VTE riski taşıyan hastalarda tek başına erken mobilizasyon ve hidrasyon yeterlidir. Antikoagülanların kontraindikasyonu olduğu ya da kanama riski yüksek hastalarda, tromboprofilaksiye mekanik yöntemlerle başlanmalı, kanama riski geçince antikoagülan ilaçlarla devam edilmelidir.

Cerrahi hastalarda farmakolojik TP yaklaşımında, ortopedik cerrahi hastaları ile ortopedik cerrahi dışı girişimler arasında ufak farklar olması nedeniyle, rehberde "Non-ortopedik Cerrahi" ve "Ortopedik Cerrahi Hastalarında" TP ayrı başlıklar altında ele alınacaktır.

Non-Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi

"Non- ortopedik cerrahi", ortopedik cerrahi dışında kalan ve VTE riski yüksek olan genel cerrahi, abdominal, jinekolojik, toraks, ürogenital, travma ve kanser cerrahisini kapsayan ortak tanımdır.

Farmakolojik Tromboprofilaksi

Farmakolojik TP kararı, hastanın ve cerrahi işlemin taşıdığı VTE riski ve kanama riski birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Tablo 2 ve 9). Caprini risk değerlendirmesine göre VTE riskinin boyutunun dağılımı cerrahi hastalarda şöyledir: Çok düşük risk <%0,5, düşük risk %1,5, orta risk %3 ve yüksek risk ise %6 sıklıkta görülür. Her bir gruptaki olgular için farklı TP stratejileri uygulanmalıdır:

- **Çok düşük riskli hasta:** Erken mobilizasyon, hidrasyon yeterlidir. Mekanik ya da farmakolojik TP gerekmez.
- **Düşük riskli hasta:** Mekanik TP yöntemleri, intermitan pnömatik kompresyon (İPK) öncelikle tercih edilmelidir.
- **Orta riskli hasta:** TP yöntemini belirlemeden önce kanama riski de değerlendirilmelidir.
 - o Kanama riski yüksekse: Mekanik TP yöntemleri öncelikle tercih edilmeli. Kanama riski geçince farmakolojik TP yapılmalıdır.
 - o Kanama riski düşükse: DMAH ya da düşük doz SH ile farmakolojik TP yapılmalı (Tablo 5) veya mekanik TP yöntemler (basınçlı varis çorapları, İPK) de seçilebilir.
- **Yüksek riskli hasta:** Öncelikli tercih farmakolojik TP'dir. Fakat yöntemini belirlemeden önce kanama riski de değerlendirilmeli ve:

Tablo 9. Cerrahi hastalarda kanamayı arttıracak genel risk faktörleri

- Büyük kanama öyküsü
- Ağır böbrek yetersizliği (kreatinin >2 mg/dL)
- Eş zamanlı antitrombosit ilaç kullanımı
- Cerrahiyle ilişkili riskler:
 - o Geçirilmiş ameliyatlarda zor kontrol edilmiş kanama öyküsü
 - o Ameliyat sırasında oluşan zor kontrol edilen kanama
 - o Cerrahi diseksiyon boyutunun büyük olması
 - o Revizyon cerrahisi

- o Kanama riski yüksekse: Mekanik TP yöntemleri öncelikle tercih edilmeli. Kanama riski geçinde farmakolojik TP yapılmalı.
- o Kanama riski düşükse: DMAH ya da düşük doz SH ile farmakolojik TP yapılmalı. Mekanik TP yöntemleri de eklenebilir.
- o Batın ve pelvis kanseri cerrahisi yapılan hastalarda TP süresinin 4 haftaya uzatılması önerilir.

Non-ortopedik cerrahi hastalarında farmakolojik TP düşük doz SH veya DMAH'larla yapılır. Her iki ilaç da cerrahi TP'de eşit etkili ve güvenli olup, VTE riskini %68-76 oranında azaltmaktadır (74). İlaçların dozları Tablo 4 ve 6'da gösterilmiştir. Serum kreatinin 2 mg/dL üzerinde olan, böbrek yetersizliği olgularında kanama komplikasyon riski yüksek olduğundan, DMAH dozu yarı yarıya azaltılarak verilmelidir ya da mekanik yöntemler tercih edilmelidir.

Fondaparinux ya da yeni oral antikoagulanlar (dabigatran, rivaroksaban) ve vena kava inferior filtreleri, non- ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde önerilmektedir (70).

Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi

Ortopedik cerrahi hastaları, yapılacak olan ameliyatın çeşidi ve varsa, hastaya ait ek klinik VTE risk faktörlerinin (yaş, obezite, VTE öyküsü...gibi) toplam tehdidi altındadırlar. Majör ortopedik ameliyatlara kabul edilen, total kalça protezi (TKP), total diz protezi (TDP) ve kalça kırığı cerrahisi(KKC); VTE riski yüksek girişimlerdir. Bu ameliyatlarda sırasında TP yapılmazsa, ameliyattan sonraki 7-14 gün içinde DVT ve PTE görülme sıklığı sırasıyla %40-60 ve %0,9-28'a ulaşır. Ortopedik hastalarda rutin TP uygulamasıyla ameliyat sonrası 3 ay içinde semptomatik VTE oranı %1.3-10'a kadar düşebilmektedir (75).

Ülkemizde yapılan ORTEP çalışmasında majör ortopedik cerrahi yapılan olguların %91,1'ine DMAH ve %8,9'una fondaparinux ile farmakolojik TP yapılmıştır. Hastaların %75,4'ine mekanik TP eklenmiştir. Çalışma sonunda klinik bulgu veren DVT oranı %0,9, PTE oranı ise %0,4 olarak saptanmış, hastaların %0,9'unda majör, %4,5'inde minör kanama görülmüştür (76).

Ortopedik hastalarda da, tıpkı diğer non-ortopedik cerrahi ve medikal hastalarda olduğu gibi TP stratejisi karardan önce kanama riski de değerlendirilmelidir. Ortopedik

hastalara özgü valide edilmiş kanama risk değerlendirme modeli yoktur. Genel olarak kabul görmüş kanama risk faktörleri kullanılır (Tablo 2 ve 8).

Farmakolojik Tromboprofilaksi

Minör ortopedik girişim olan tanısız diz artroskopisinde hastada ek VTE riski yoksa, erken ayağa kaldırma dışında bir TP'ye gerek yoktur. Ek VTE riski varsa ya da işlem komplike olmuşsa DMAH'lar ile TP yapılmalıdır.

Majör ortopedik cerrahi (TKP, TDP) hastalarında olası VTE'yi önlemek amacı ile düşük doz SH, DMAH, fondaparinux, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban ve K vitamini antagonisti (KVA) kullanılabilir (Tablo 4) (77-79).

- *DMAH*: Ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde DMAH'ların etkili ve güvenli ilaçlar olduklarını gösteren çok sayıda ve güçlü kanıtlar içeren çalışmalar vardır. Bu nedenle *DMAH*'lar tercihte öncelik kazanmıştır. Ülkemizde enoksaparin, dalteparin, nadroparin, parnaparin ve tinzeperin indikasyonları olan DMAH'lardır. DMAH'ların son dozu , ameliyattan 12 saat öncesinde yapılır ve ameliyattan 12 saat sonra tekrar başlanır. Bu süreler 4 saatten daha az olursa per-op ve post-op kanama riski artar. Kalça kırığı cerrahisinde DMAH'lar tercih edilmelidir. Düşük doz SH majör ortopedik cerrahi hastalarında tek başına önerilmemektedir (80).
- TP indikasyonu olan diğer bir ilaç, faktör X'yi inhibe eden sentetik bir pentasakkarid olan fondaparinuxtur. TKP hastalarında koruyucu etkisi kanıtlanmıştır. Ancak yarılanma ömrünün uzun (18 saat) olması nedeniyle, özellikle böbrek yetersizliği olan yaşlı hastalarda kanamaya neden olabilir. DMAH'lara kıyasla daha az çalışılmıştır ve kanıt düzeyi daha düşüktür.
- Majör ortopedik cerrahi TP'sinde, aspirin, dekstran ve mekanik TP tek başlarına önerilmemektedir (80).
- Kanama riski yüksek majör ortopedik cerrahi hastasında mekanik TP ile başlanıp, risk azalınca farmakolojik TP eklenmelidir (*Bakınız: non-ortopedik hastalarda mekanik TP*).
- K vitamini antagonistleri, fondaparinux, aspirin ve YOAK'ların kanama riski daha yüksektir (80).
- Enjeksiyon olmak istemeyen hastalarda dozu ayarlanmış KVA (INR: 2-3) , rivaroksaban ya da dabigatran kullanılabilir.
- Hastaların erken ayağa kaldırılması ve yeterli hidrasyonlarının sağlanması gibi temel profilaksi ilkeleri ihmal edilmemelidir.
- Yeni oral antikoagulanlar (YOAK'lar): Ülkemizde yeni oral antikoagulanların sadece majör ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde indikasyonları vardır. Günümüzde, üç yeni oral antikoagulan ilaç bulunmaktadır: Direkt trombin inhibitörü olan Dabigatran, ve faktör Xa inhibitörü olan Rivaroksaban ile Apiksaban. Herhangi bir izlem gerektirmeyen bu ilaçlar, değişik ülkelerde farklı indikasyonlarda ruhsatlandırılmışlardır. Ülkemizde

Dabigatran ve Rivaroksaban majör ortopedik cerrahi (kalça ve diz protezi) sonrası DVT profilaksisinde ruhsatı ve geri ödemesi olan YOAK'lardır.

- Dabigatran (110 mg tb), kalça ve diz replasman cerrahisinden sonraki 1-4 saat içinde başlanır (81-86). Günde 2 kez alınmak üzere, günlük toplam dozu 220 mg'dır. Hasta yaşlı (>75 yaş), böbrek fonksiyonu bozuksa (kreatin klirensi 30-50 mL/dk) ve aynı zamanda amiyadon, verapamil ve kinidin gibi ilaçlar kullanmaktaysa doz azaltılmalıdır. Bu durumda günlük toplam doz 150 mg'a (2x75mg) düşürülmelidir. Diz replasmanından sonra 10 gün, kalça replasmanından sonra 28-35 gün profilaksi sürdürülmelidir (87,88). Kreatin klirensi <30 mL/dk olanlarda dabigatran kontraindikedir.
- Rivaroksabanın, kalça ve diz replasman cerrahisi için venöz tromboembolik olayların önlenmesinde önerilen günlük oral dozu 10 mg'dır (89-95). İlaç yemekle birlikte ve tek doz alınmalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi <15 mL/dk) ve sistemik antimikotik ve HIV proteaz inhibitörü kullanmakta olanlarda kontraindikedir. Kreatinin klirensi 15-29 mL/dk olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. 18 yaş altı çocuklarda, hamile ve emziren kadınlarda kanıt olmadığından kullanılmamalıdır.
- Apiksaban ile TP, cerrahi girişimden 12-24 saat sonra başlamalı, 2,5 mg'lık tabletlerle günde iki kez alınmalıdır (96-98). Ağır böbrek yetersizliği olanlarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve ketakonazol, itrakanazol veya ritonavir gibi apiksabanın antikoagülan etkisini artıran ilaç kullananlarda kontraindikedir. Apiksaban ülkemizde majör ortopedik cerrahi hastalarının DVT profilaksisinde ruhsat almış olup geri ödemesi henüz yoktur.
- Vena kava inferior filtreleri, majör ortopedik cerrahi TP'sinde önerilmemektedir.

Tromboprofilaksi Süresi

Çalışmalar, VTE'nin TDP takıldıktan sonraki 7. günden, TKP takıldıktan sonraki 17. günden sonra görüldüğünü ortaya koymuştur (99). Rutin TP süresi 10-14 gün olmakla birlikte TKP, TDP ve pelvis kırığı gibi majör ortopedik cerrahi hastalarında süre 35 gün olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
2. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1023-8.
3. Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PTE in surgical department: analysis if PTERiod from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-52.
4. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute PTE among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
5. Deger C, Ozdemir O, Bozkurt K, et al. The cost-of-disease of deep venous thrombosis and its short- and long-term clinical consequences in turkey: An exPTEr panel approach for estimation of costs. *Value in Health* 2013;16:282.
6. Geerts WH, Heit JA, Claget GP, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2001;119:1325-1755.
7. Anderson FA. Worcester Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
8. NICE clinical guideline 92: Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. 2010 (publications@nice.org.uk).
9. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J, for the ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94.
10. Ongen G, Yilmaz A, Cirak AK, et al. Venous Thromboembolism Risk and Thromboprophylaxis Among Hospitalized Patients: Data From the Turkish Arm of the ENDORSE Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:539.
11. Stashenko GJ, Tapson VF. Nat Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Rev Cardiol* 2009;6:356-63.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparine with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:739-800.
13. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011 Jan;139(1):69-79.
14. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-94S.
16. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e195S-226S.
18. Best AJ, Williams S, Crozier A, et al. Graded compression stockings in elective orthopaedic surgery. An assessment of the in vivo PTErformance of commercially available stockings in patients having hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:116-8.
19. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001217.
20. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007;5:1854-61.
21. Benkö T, Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop Relat Res* 2001;383:197-203.
22. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American

- College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e601-36.
23. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):53S-70S.
 24. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65.
 25. Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000;93:359-64.
 26. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:553-62.
 27. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
 28. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime study Group. *Haemostasis* 1996;26(Suppl 2):49-56.
 29. Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-21.
 30. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-55.
 31. King C, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a meta-analysis. *Chest* 2007;131:507-16.
 32. Moores LK, Collen JF, Woods KM, Shorr AF. Practical utility of clinical prediction rules for suspected acute pulmonary embolism in a large academic institution. *Thromb Res* 2004;113:1-6.
 33. Wein L, Wein S, Haas SJ, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86.
 34. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a meta-analysis. *Chest* 2007;131,507-16.
 35. Brose KM, Lee AYY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol* 2008;15(Suppl 1):58-67.
 36. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):316-24.
 37. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
 38. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:247-58.
 39. Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4885-8.
 40. Tagalakis V, Wharin C, Kahn S, et al. Comprehensive Update on the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:127-40.
 41. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
 42. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e227-e277.
 43. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
 44. Petersen LJ. Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: a review of current guidelines. *Cancer Treat Rev* 2009;35:754-64.
 45. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-8.
 46. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009;27:4919-26.
 47. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85-vi92.
 48. Streiff MB. An Overview of the NCCN and ASCO Guidelines on Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Cancer Invest* 2009;27:41-52.
 49. Streiff MB; National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):128-33.
 50. Cohen AT, Gurwith M, Dobromirski M. Thromboprophylaxis in non-surgical cancer patients. *Thromb Res* 2012;129(Suppl 1):137-45.
 51. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care sPTEcialist Physicians of France. *Am J Respir Crit. Care Med* 2000;161:1109-14.
 52. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9.
 53. Baqlin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997;50:609-10.
 54. Cohen A, Edmondson RA, Phillips MJ, et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996;26:65-71.
 55. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19-26.

56. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
57. Maynard G, Jenkins IH, Merli GJ. Venous thromboembolism prevention Guidelines for medical inpatients: Mind the (implementation) gap. *Journal of Hospital Medicine* 2013. (www.journalofhospitalmedicine.com)
58. Cohen AT, Spiro AT, Buller HR, et al. Extended duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
59. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.
60. Albersen IE, Larsen TB, Rasmussen LH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism with New Oral Anticoagulants versus Standard Pharmacological treatment in Acute Medically Ill Patients A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2012;72:1755-64.
61. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167:147-5.
62. Yusen RD, Hull RD, Schellong SM, et al. Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial. *Thromb Haemost* 2013;110:1152-63.
63. Viitanen M, Winblad B, Asplund K. Autopsy-verified causes of death after stroke. *Acta Med Scand* 1987;222:401-8.
64. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-7.
65. Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, et al. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke* 2013;44:249-51.
66. Hull RD. Relevance of immobility and importance of risk assessment management for medically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:268-76.
67. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
68. MacLellan DG, Richardson A, Stoodley MA. Venous thromboembolism and cancer. *ANZ J Surg* 2012;82:294-8.
69. Tagalakis V, Wharin C, Kahn SR. Comprehensive Update on the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:127-40.
70. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-e277S.
71. Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(Suppl 3):304-12.
72. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2003;290:773-80.
73. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:569-76.
74. Ismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
75. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
76. Altıntaş F, Gürbüz H, Erdemli B, ve ark. Majör ortoPTedik cerrahilerde venöz tromboemboli profilaksisi: Çok merkezli, prospektif, gözlem çalışması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:322-7.
77. Bauer KA, Eriksson BI, Lasseti MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. Steering Committee of the PTEntasaccharide in Major Knee Surgery Study. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
78. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. EuroPTean PTEntasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1715-20.
79. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1721-6.
80. Yngve FY, Charles WF, Norman A, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Clinical Practice Guidelines College of Chest Physician. *Chest* 2012;141:e278-e325.
81. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. sc enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
82. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
83. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty (RE-NOVATE II) a randomized double blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-9.
84. Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
85. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
86. Frieman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010;126:175-82.
87. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of oral direct thrombin inhibitor, dabigatran in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99.
88. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: Evidence from major clinical trials. *Semin Hematol* 2014;51:121-30.

89. Bayer SheringPHARMA. Xarelto. Summary of product characteristics. www.xarelto.com/html/downloads, May 2009.
90. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: Evidence from major clinical trials. *Semin Hematol* 2014;51:121-30.
91. Eriksson BI, Borris LC, Freidman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
92. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
93. Turpie AGG, Lassen MR, Davitson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4). *Lancet* 2009;373:1673-80.
94. Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011;105:444-53.
95. Kakar AK; Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivoraxban versus short-term enoxaparine for prevention of venous thromboembolism after hip arthroplasty. *Lancet* 2008;372:31-9.
96. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparine for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
97. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
98. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
99. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:1525-31.