



TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

2021



TÜRK TORAKS DERNEĞİ
PULMONER TROMBOEMBOLİZM
TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

2021

ISBN: 978-625-409-811-6

Yayın Tarihi: Ocak 2021

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü Optimus Yayıncılık'tan ve yazarlarından yazılı izin almadan çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotoğrafik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Kaynak göstermek şartı ile kısa alıntılar yapılabilir.

OPTİMUS
YAYINCILIK

OPTİMUS YAYINCILIK

Buket Erarslan

Tel: (0542) 571 41 20

e-mail: buketerarslan@gmail.com

web: www.optimusyayincilik.com

EDİTÖRLER KURULU

Orhan Arseven (Başkan)

Züleyha Bingöl (Sekreter)

H. Gül Öngen, Oğuz Uzun, N. Gülfer Okumuş

YAZARLAR

Orhan Arseven

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Züleyha Bingöl

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Lütfi Çöplü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Serhat Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

İ. Kıvılcım Oğuzülgen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

N. Gülfer Okumuş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

H. Gül Öngen

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Eylem Sercan Özgür

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

Can Sevinç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Fusun Topçu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Elif Yılmazel Uçar

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Oğuz Uzun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Bedrettin Yıldızeli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

KISALTMALAR



AAOS: American Academy of Orthopaedic Surgeons

ACCP: American Collage of Chest Physicians

AKG: Arter kan gazları

aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantreleri

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

BNP: Beyin natriüretik peptid

BPA: Balon pulmoner anjiyoplasti

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

COVID-19: Koronavirüs ilişkili hastalık

CrCl: Kreatinin klirensi

CRP: C-reaktif protein

cTnT: Kardiyak troponin T

cTnI: Kardiyak troponin I

DALY: Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı
(Disability Adjusted Life Years)

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK: Doğrudan etkili oral antikoagülan

DVT: Derin ven trombozu

EANM: European Association of Nuclear Medicine

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKOS: Ekosonik endovasküler sistem

ERS: European Respiratory Society

ESC: European Society of Cardiology

FDA: Food and Drug Administration

FEIBA: Factor eight inhibitor bypassing activity

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

HİT: Heparine bağlı trombositopeni

hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin

ICOPER: International Cooperative PE Registry

INR: International normalized ratio
(uluslararası normalleştirilmiş oran)

ISTH: International Society Thrombosis and
Haemostasis

IU: International unit (uluslararası ünite)

IV: İntravenöz

KDU: Kompresyon Doppler ultrasonografisi

KİT: Kanser ilişkili tromboz

KKC: Kalça kırığı cerrahisi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KT: Kemoterapi

KTEH: Kronik tromboembolik hastalık

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner
hipertansiyon

KVA: K vitamini antagonisti

LDH: Laktat dehidrogenaz

MI: Miyokard infarktüsü

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

KISALTMALAR



NDS: Nabız dakika sayısı	SH: Standart heparin
NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid	SK: Streptokinaz
NYHA: New York Heart Association	SPECT/BT: Tek foton emisyonunda bilgisayarlı tomografi
PAB: Pulmoner arter basıncı	sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon	SSPTE: Subsegmenter pulmoner tromboembolizm
PAWP: Pulmoner arter kapiller kama basıncı	TA: Tansiyon arteriyel
PCC: Protein kompleks konsantrasi	TAPSE: Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsyonu
PEA: Pulmoner endarterektomi	TDP: Total diz protezi
PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç	TKP: Total kalça protezi
PERC: Pulmoner embolizm dışlama kriterleri	TOTBİD: Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği
PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi	TÖE: Transözofageal ekokardiyografi
PFO: Patent foramen ovale	TT: Trombin zamanı
PH: Pulmoner hipertansiyon	TTE: Transtorasik ekokardiyografi
PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis	UK: Ürokinaz
PTE: Pulmoner tromboembolizm	USG: Ultrasonografi
PTP: Primer tromboprofilaksi	VKİ: Vena kava inferiyor
PVD: Pulmoner vasküler direnç	V/P: Ventilasyon/perfüzyon
REITE: Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism	VTE: Venöz tromboembolizm
r-TPA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü	YBÜ: Yoğun bakım ünitesi
SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2	
SC: Subkutan	

İÇİNDEKİLER



Önsöz	AVII
Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	1
Fizyopatoloji	8
Tanı-Klinik Değerlendirme	13
Tanı-Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	18
Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	31
Riske Göre Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	37
Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi	50
Antikoagülan Tedavi	52
Reperfüzyon Tedavisi	62
Vena Kava İnferyor Filtreleri	69
Tedaviye Bağlı Komplikasyonların Yönetimi	72
Pulmoner Tromboembolizmde Kronik Tedavi ve Nüksün Önlenmesi	82
Özel Durumlarda Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavisi	88
Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	100
Akut Medikal Hastalarda Primer Tromboprolaksi	106
Cerrahi Hastalarda Primer Tromboprolaksi	117
COVID-19 ve Venöz Tromboembolizm	123

Venöz tromboembolizm semptomlu veya semptomsuz ama çoğunlukla birbirine eşlik eden iki hastalığı, pulmoner tromboembolizm (PTE) ve derin ven trombozunu tanımlayan ortak bir terimdir.

Pulmoner tromboembolizm, akut ölüme neden olan kardiyovasküler hastalıklar içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer alır⁽¹⁾. Bir diğer önemli komplikasyonu ise nökslerdir ki bunun sonucunda seyrek de olsa, kişinin yaşam kalitesini ileri derecede bozan, tedavisi güç bir hastalık olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ortaya çıkar. Böylesine önemli komplikasyonları olan bu hastalık aslında önlenabilir bir hastalık olmakla birlikte ülkemizde ve dünyada tromboprofilaksi ne yazık ki ihmal edilmektedir⁽²⁾. Klinik ve fizik muayene bulgularının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle başta pnömoni, miyokard infarktüsü olmak üzere birçok akciğer ve kalp hastalığı ile karıştırılır ve yanlış tanımlar alır. Tanının geç ve güç konulması komplikasyon oranlarını artırır. Tanı kuşkusunu ölçmeye, erken ve doğru tanı ve farklı klinik formlara uygun tedavi yaklaşımı için birçok puanlama modelleri ve algoritmalar oluşturulmuştur.

Bütün uzlaşi raporları ve kılavuzlar, bir hastalık hakkındaki en güncel ve güçlü kanıtları gözden geçirip değerlendirerek, ilgili hekimleri bilgilendirmek, tanı ve tedavisi konusunda doğru yönlendirmek amacı ile hazırlanır. Ancak, sorumlu hekim, kılavuzların önerilerini hastasına uygulamada ve özelleştirmede özgürdür.

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu, bu önemli hastalığın tanı, tedavi ve koruyucu önlemlerini ulusal boyutta iyileştirmek, standart bir yaklaşım oluşturarak, klinikler ve hekimler arası farklılıkları gidermek ve hastalığın mortalitesini, morbiditesini ve gereksiz sağlık harcamalarını azaltmak amacıyla, ilk uzlaşi raporunu 2009 yılında oluşturmuştur ve 2015 yılında güncellemiştir⁽³⁾. Bu arada uluslararası saygınlığı olan önemli derneklerden CHEST 2016 yılında, ERS/ESC ise 2019 yılında yaygın olarak kullanılan pulmoner emboli kılavuzlarını yayınlamışlardır^(4,5). Türk Toraks Derneği, bu önemli kılavuzların önerilerini, son beş yılda yayınlanmış önemli randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, ülkemiz verileri ve gerçekleri ile harmanlayarak yeni bir PTE uzlaşi raporu oluşturma kararı almış ve bu uzlaşi raporunun hazırlık düğmesine 2019 yılında basmıştır.

Editör, editörler kurulu ve yazarlar Türk Toraks Derneği tarafından belirlenmiştir. Yazarlar tarafından hazırlanan bölümler editörler kurulunu oluşturan Prof. Dr. Orhan Arseven, Prof. Dr. H. Gül Öngen, Prof. Dr. Oğuz Uzun, Prof. Dr. N. Gülfer Okumuş ve Doç. Dr. Züleyha Bingöl'den oluşan editör grubu tarafından incelenmiş ve ortak görüş doğrultusunda bazı değişiklikler yapılarak son şekli verilmiştir.

Bu raporun ülke genelinde kullanılmasının yaygınlaştırılması ile PTE tanı, tedavi ve profilaksisinin daha doğru yapılacağını, bu yolla ülkemizde hastalığın mortalite ve morbiditesinin azalacağını ve sağlık harcamalarında tasarruf sağlanacağını umuyor ve diliyoruz.

KAYNAKLAR

1. Office of the Surgeon General. The surgeon general's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism [Internet]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2008 [cited 2016 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>.
2. Ongen G, Yılmaz 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.
3. Arseven O, Sevinç C, Alataş F ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşi Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(Suppl 11):7-47.
4. Kearon C, Aki EA, Ornelas J, et al. Antitrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline. *CHEST* (2016). doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
5. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2019) 00, 1-61.doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Epidemioloji

Venöz tromboembolizm (VTE)'in yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır⁽¹⁻¹¹⁾. VTE, mükemmel sağlık beklentisine karşın sağlıkta oluşan açığı ölçmekte olan DALY (Disability Adjusted Life Years/Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı) kaybının en önemli nedenlerinden biridir⁽¹¹⁾. Ayaktan tedavi önerileri olmasına karşın halen VTE hastalarının büyük oranı en az altı gün yatarak tedavi edilmektedir⁽¹²⁾. Hastaların %27'sinin işe dönmesi bir yılı bulmaktadır⁽¹³⁾.

Venöz tromboembolizm çoğunlukla ileri yaş hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, ortalama yaş 50 ve üzerindedir. Farklı çalışmalarda farklı rakamlar olsa da olguların yarısı 65 yaş ve üstüdür; yaş arttıkça VTE riski de artmaktadır^(9,13-20). Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1.8-2.8 kat arasında arttırmaktadır⁽²¹⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, VTE insidansı ve görülme yaşı artarken mortalite azalmaktadır^(10,16,19,22-24).

Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özel risk faktörleri dışında, iki cinsiyet için VTE görülme oranı, nüks ve mortalite benzerdir^(10,12,13,20,25). VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında arttığı görülmektedir^(26,27).

Venöz tromboembolizmin mortalitesi yıllar içerisinde azalmıştır^(16,23,24). Ancak altta yatan hastalıklara ve pulmoner tromboembolizm (PTE)'in ağırlığına göre VTE değişen oranlarda ölümcül olabilir. Geniş bir kayıt çalışmasında; PTE'ye bağlı 30 günlük mortalite %1.8, yedi günlük mortalite ise %1.1 olarak bulunmuştur⁽²⁴⁾. Özellikle yeterli tedavi almayan olgularda risk yüksektir. Çeşitli nedenlerle hiç antikoagülan tedavi almayan VTE olgularında mortalite %53'e kadar çıkmaktadır. Tedavi başlanan ancak 90 günlük tedaviyi tamamlamayan olgularda ise mortalite %3.3'tür⁽²⁸⁾.

Hastalık ağırlığı da mortaliteyi etkilemektedir. Örneğin; düşük riskli PTE olgularında PTE'ye bağlı mortalite görülmezken, orta riskli olgularda tedaviye rağmen mortalite yedinci günde

%0.8, 30. günde ise %1.3 olmuştur^(29,30). Hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda PTE'ye bağlı ölüm oranları yedinci günde %6.5, 30. günde ise %2.8 olmuştur⁽¹⁴⁾. Mortalite başta kanser olmak üzere komorbiditeler ve yaşla da doğrudan ilişkilidir^(16,17,21,24).

Venöz tromboembolizm olgularında tedavi altında ve tedavi tamlandıktan sonra nüks görülebilir. Tedavi altında nüks oranları %0.6 ile %2.5 arasında değişmektedir^(20,29,31-35). Nüks oranları VTE gelişimi için altta yatan risk faktörü olup olmamasına göre değişmektedir. Özellikle VTE sonrası ilk iki yıl nüks riski en yüksektir. Sonrasında risk azalarak devam etmektedir^(31,36,37). Belirgin risk faktörü olmaksızın VTE gelişen tetiklenmemiş (altta bir neden saptanmamış) olgularda tedavi bittikten sonra nüks oranları takip süresine göre değişmekle beraber %7 ile %27 arasında değişmektedir^(11,17,21,31,32,36,38,39). VTE nüksü, mortalite riskini arttırmaktadır^(40,41).

Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1. Damar endotel hasarı, 2. Hiperkoagülabilité, 3. Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır⁽⁴²⁾. VTE, hastaya bağlı risk faktörleri ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişir.

Venöz tromboembolizme yatkınlığı arttıran birçok risk faktörü saptanmıştır. Çalışmalarda en sık bildirilen risk faktörleri; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilité, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır^(15,16,20,23,24,29,43,44).

Kanser histolojik tipine göre VTE oluşma riski değişmektedir. Farklı oranlar olmakla beraber VTE gelişimi için en riskli kanserler; akciğer, gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserleridir.

Tablo 1. VTE için risk faktörleri⁽⁶¹⁾**Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)**

Alt ekstremitede kırık
Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)
Kalça veya diz protezi
Majör travma
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü
Geçirilmiş VTE
Spinal kord hasarı

Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)

Artroskopik diz cerrahisi
Otoimmün hastalık
Kan transfüzyonu
Santral venöz kateter
İntravenöz kateterler
Kemoterapi
Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği
Eritropoez uyarıcı ajanlar
Hormon replasman tedavisi
İn vitro fertilizasyon
Oral kontraseptif tedavi
Postpartum tedavi
Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)
Paralitik inme
Süperfisyal ven trombozu
Trombofilili

Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat)

Üç günden fazla yatak istirahati
Diabetes mellitus
Arteriyel hipertansiyon
Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)
İleri yaş
Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
Obezite
Gebelik
Variköz venler
Venöz kateterler

VTE: Venöz tromboembolizm, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü.

Metastatik kanserlerde risk daha yüksektir. VTE, kanser olgularında mortaliteyi arttırmaktadır⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾.

Çalışmalarda saptanan diğer risk faktörleri ise; östrojen içeren gebelik önleyici ilaçlar veya hormon tedavileri, gebelik, lohusalık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklardır⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

İndeks VTE, altta yatan bir risk faktörü nedeniyle geliştirse "tetiklenmiş", belirgin bir risk faktörü olmaksızın geliştirse, "tetiklenmemiş" olarak sınıflandırılır. İndeks olayın tetiklenmiş veya tetiklenmemiş olması nüks riskinin ve tedavi süresinin de belirleyicisi olduğu için sınıflama yapmak önemlidir. Ancak risk faktörlerinin VTE'ye neden olma oranları farklıdır⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Örneğin; kanser gibi kalıcı risk faktörü olanlarda nüks riski daha yüksek bulunurken, cerrahi veya östrojen kullanımı gibi geçici risk faktörü olanlarda daha düşüktür^(17,31,35,37,59). Bu nedenle son yıllarda sadece tetiklenmiş veya tetiklenmemiş şeklinde sınıflamak yerine, VTE'ye neden olan risk faktörünün şiddetine göre sınıflanması önerilmektedir^(60,61) (Tablo 1).

Venöz tromboembolizme neden olan çevresel edinsel faktörler dışında kalıtsal riskler de vardır. Yapılan çalışmalarda seçilen popülasyonun özelliklerine göre trombofilili saptanma oranı %10-50 arasında değişmektedir. En sık saptananlar; faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır. Daha sonra protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri görülmektedir⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Trombofilili saptanan olguların genel özellikleri ilk VTE'yi genç yaşta (40-50 yaş arası) geçirmeleridir. Trombofilili saptanan erkeklerde daha çok tetiklenmemiş PTE gelişirken, kadınlarda östrojen içeren ilaç kullanımı en sık risk faktörüdür. Bunları, VTE öyküsü ve cerrahi gibi geçici risk faktörleri izler⁽⁶³⁻⁶⁶⁾. VTE gelişen trombofilili olgularının yakınları tarandığında, %60'ında trombofilili saptanmış ve bu kişilerin %11'inde VTE öyküsü olduğu görülmüştür. Akrabalar içinde de faktör V Leiden mutasyonu sık trombofilili nedeni olarak bulunmuştur.

Herediter trombofilili ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise 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 2). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Homosisteinemi ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ise sağlıklı toplumda da yüksek olmaları nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörleri olarak saptanmamıştır⁽⁶⁷⁻⁸⁵⁾.

Trombofilinin ağırlığı da VTE oluşma riskini etkilemektedir. Örneğin; tek heterozigot mutasyon hafif olarak değerlendirilirken,

Tablo 2. 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)	0-0.3	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 antikorları	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.

Tablo 3. Trombofili tanınması önerilen olgular

- 50 yaşından küçük belirgin bir risk faktörü olmaksızın VTE gelişenler
- Ailesinde VTE veya trombofili öyküsü bulunup, ilk kez VTE gelişenler
- Tekrarlayan VTE öyküsü olanlar
- Atipik yerlerde VTE gelişenler
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar
- Nedeni açıklanamayan çok sayıda düşük yapanlar
- Neonatal tromboz öyküsü olanlar
- Paradoksal embolinin (sağdan sola şant) neden olduğu arteriyel iskemisi olan genç hastalar

VTE: Venöz tromboembolizm.

homozigot mutasyonlar veya birden fazla heterozigot mutasyon ağır trombofili olarak kabul edilmektedir⁽⁶⁶⁾. Hangi VTE olgularında trombofili taraması yapılacağı halen tartışılmaktadır. Trombofili araştırması, test sonucu tedavi planını değiştirecekse yapılmalıdır. Ayrıca majör cerrahi, travma gibi majör geçici risk faktörü olan kişilerde test yapılması önerilmez. Bunun dışında yapılan çalışmalar ve diğer dernek rehberlerinin önerileri ile bazı genel öneriler oluşmuştur^(61,87-89) (Tablo 3). Trombofili saptanan olguların birinci derece akrabalarında rutin trombofili taraması önerilmez.

COVID-19 ve Venöz Tromboembolizm

Çin'de başlayan ve hızla dünyaya yayılan koronavirüs ilişkili hastalık (COVID-19) enfeksiyonu, şiddetli inflamasyon, hipoksi ve bunlara bağlı endotel hasarı ve koagülopati sonucunda tromboz riskini arttırmaktadır⁽⁹⁰⁾. Artmış tromboz riskinin rastlantısal olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle yoğun bakımda takip gerektiren COVID-19 olguları başka nedenlerle yoğun bakıma yatan olgularla karşılaştırıldığında, COVID-19 olgularında tromboz oluşma oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır^(91,92). VTE gelişen COVID-19 olgularında mortalite art-

maktadır⁽⁹³⁾. Otopsi çalışmaları da bunu doğrulamaktadır^(94,95). VTE görülme sıklığı yoğun bakım olgularında daha fazla olmak üzere, %20 ile %36 arasında değişmekte, kümülatif insidans ise %50'ye kadar çıkmaktadır^(91-93,96-100).

KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-69.
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. Pomero 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. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
9. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;145:27-33.
10. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *Int J Cardiol* 2019;277:229-34.
11. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-71.
12. Mastroiaco D, Dentali F, di Micco P, et al. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. *Eur Respir J* 2019;53:1801677.
13. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. Pulmonary embolism in Europe-Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thromb Res* 2018;170:181-91.
14. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2018;269:327-33.
15. Ageno W, Haas S, Weitz JI, et al. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019;119:319-27.
16. Ehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a National Danish Cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118:539-46.
17. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world-from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2018;82:1262-70.
18. Mok KH, Wong SW, Wong YM, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of South-East Asian patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2017;249:431-3.
19. Münster AM, Rasmussen TB, Falstie-Jensen AM, et al. A changing landscape: temporal trends in incidence and characteristics of patients hospitalized with venous thromboembolism 2006-2015. *Thromb Res* 2019;176:46-53.
20. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
21. Hwang HG, Choi WI, Lee B, Lee CW. Incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:341-7.
22. Özsu SS, Durmuş ZG, Coşkun MB, et al. Does the incidence and mortality of pulmonary thromboembolism change over the years? *Turk Thorac J* 2017;18:78-81.
23. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522-9.
24. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
25. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes of patients with venous thromboembolism-from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2019;83:1581-9.
26. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Lopez de Andres A, et al. Analysis of environmental risk factors for pulmonary embolism: a case-crossover study (2001-2013). *Eur J Intern Med* 2016;31:55-61.
27. Zhao H, Li Y, Wu M, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: an updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology* 2020;268355519897650.
28. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *Am Heart J* 2018;206:1-10.
29. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:509-18.

30. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
31. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* 2018;2:788-96.
32. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six months vs. extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
34. Mai V, Bertolotti L, Cucherat M, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: an updated network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0214134.
35. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:27-34.
36. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:i4363.
37. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; a cohort study. *J Thromb Haemost* 2019;17:1144-52.
38. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
39. Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM, et al. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). *PLoS Med* 2019;16:e1002883.
40. van der Wall SJ, van der Pol LM, Ende-Verhaar YM, et al. Fatal recurrent VTE after anticoagulant treatment for unprovoked VTE: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2018;27:180094.
41. Yamashita Y, Yoshikawa Y, Morimoto T, et al. The association of recurrence and bleeding events with mortality after venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. *Int J Cardiol* 2019;292:198-204.
42. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
43. Golemi I, Cote L, Iftikhar O, et al. Incidence of major adverse cardiovascular events among patients with provoked and unprovoked venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembolica Registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:353-9.
44. Lopez-Reyes R, Nauffal D, Ballester M, et al. Venous thromboembolism in patients immobilised at home. *Eur Respir J* 2015;45:1728-31.
45. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
46. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65.
47. Frere C, Bournet B, Gourgou S, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed pancreatic cancer and factors associated with outcomes. *Gastroenterology* 2020;158:1346-58.
48. Trugilho IA, Rennin MJP, Medeiros GC, et al. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer. *Thromb Res* 2020;185:49-54.
49. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al.; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131:24-30.
50. Mahe I, Chidiac J, Bertolotti L, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med* 2017;130:337-47.
51. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9-I16.
52. Ando K, Fujiya M, Nomura Y, et al. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicenter cohort study. *Digestion* 2019;100:229-37.
53. Lobo JL, Garcia-Fuertes JA, Trujillo-Santos J, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:526-30.
54. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:4-10.
55. Sada PR, Lopez-Nunez JJ, Samperiz A, et al. Venous thromboembolism in patients with Autoimmune disorders: findings from the RIETE Registry. *Angiology* 2020;71:131-8.
56. 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.
57. Agrawal V, Kim ESH. Risk of recurrent venous thromboembolism after an initial episode: risk stratification and implications for long-term treatment. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:24.
58. Arshad N, Bjori E, Hindberg K, et al. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort. *J Thromb Haemost* 2017;15:295-303.

59. van Es J, Cheung YW, van Es N, et al. Short-term prognosis of breakthrough venous thromboembolism in anticoagulated patients. *Thromb Res* 2020;187:125-30.
60. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480-3.
61. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
62. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med* 2016;21:506-14.
63. Monreal M, Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:285-94.
64. 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.
65. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1393-403.
66. Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Prevalence and outcomes of thrombophilia in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:75-85.
67. 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.
68. Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2000;41:436-40.
69. Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005;11:83-8.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998;58:249.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998;92:79-82.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006;57:193-6.
83. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevsehir, Turkey, May 24-26, 2001, pp106.
84. Ozbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64:291-2.
85. 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 Hemostasis* 2007;14:168-73.
86. Suchon P, Resseguier N, Ibrahim M, et al. Common risk factors add to inherited thrombophilia to predict venous thromboembolism risk in families. *TH Open* 2019;3:28-35.
87. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:154-64.
88. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158/chapter/Recommendations#thrombophilia-testing>
89. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49:618-29.

90. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum* 2020; in press.
91. Oissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Circulation* 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
92. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology* 2020;201561.
93. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
94. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-2003.
95. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Ann Intern Med* 2020;M20-2566.
96. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
97. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020;2001365.
98. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* 2020;201955.
99. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology* 2020;201544.
100. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14.

FİZYOPATOLOJİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir⁽¹⁾. Genellikle derin ven trombozu (DVT)'nin bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır ve proksimal DVT'si olan hastaların %50'den fazlasında tanı anında PTE mevcuttur⁽²⁻⁷⁾. PTE ve DVT'yi içeren venöz tromboembolizm (VTE)'in, yıllık insidansı dünyada 10 milyondan fazladır⁽⁸⁾.

Venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının, trombüs oluşumunda ve VTE patogenezinde önemli rolü vardır^(9,10).

Akciğerlere gelen trombüs genellikle çok sayıda olsa da olguların çoğunluğunda alt loblarda yerleşim gösterir⁽¹¹⁾. PTE'de trombüsün akciğerlere yerleşmesi ile bir dizi patofizyolojik olay tetiklenmektedir⁽¹²⁾. Tıkanan damar sayısı ve çapı, embolinin büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi, pulmoner arter dilatasyonuna bağlı refleks vazokonstriksiyon, inflamatuvar mediyatörler, trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B'ye bağlı ortaya çıkan vazokonstriksiyon, PTE'de patofizyolojik olayları ve klinik bulgularını etkilemektedir^(13,14).

Fizyopatolojik olaylar üç başlık altında değerlendirilebilir;

Gaz değişiminde bozulma: Akut PTE, kan dolaşımının yanında alveolo kapiller membrandan gaz alışverişini de etkilemektedir⁽¹⁾. PTE'de gaz alışverişinde bozulma, vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonuna bağlı ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında bozulma ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar (inflamasyona bağlı surfaktan disfonksiyonu ve atelektazi nedeniyle oluşan) nedeniyle meydana gelir. Her iki mekanizma da hipoksemiye neden olmaktadır⁽¹⁵⁾. İnflamasyonun solunum merkezini uyararak, hipokapni ve solunumsal alkalaza neden oldu-

ğu düşünülmektedir. Hasta şokta olmadığı sürece, hiperkapni ve asidoz, PTE'de beklenen bulgular değildir⁽¹²⁾.

Pulmoner tromboembolizmde görülen solunum yetersizliğine hemodinamik bozulmanın da katkısı vardır⁽¹⁶⁾. Pulmoner arter basıncının akut olarak yükselmesi, akut sağ kalp yetersizliğine, bu da kardiyak outputun düşmesine ve mikst venöz kanın desaturasyonuna yol açar.

Trombüslerin olduğu alanlarda kan akımının azalması ve kan volümünün trombüslerin olmadığı alanlara kaydırılarak, bu bölgelerde kan akımını artırması da V/P dengesizliğine yol açar ve hipoksemiye katkıda bulunur. Hastaların yaklaşık üçte birinde ekokardiyografide patent foramen ovale (PFO) aracılığı ile sağdan sola şant saptanabilir, sağ atriyum ve sol atriyum arasındaki ters basınç gradiyenti, şiddetli hipoksemi ve yanı sıra paradoksal emboli ve inme nedenidir⁽¹⁷⁾.

Kardiyovasküler değişiklikler: Pulmoner tromboembolizmde pulmoner vasküler direnç (PVD), vasküler yatağın trombüs ile mekanik olarak tıkanmasına ve pulmoner arteriyel sistemin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak artar. Tromboksan A2 ve serotonin gibi mediyatörlerin aracılığıyla indüklenen vazokonstriksiyonda katkıda bulunur⁽¹⁸⁾. Etkilenen akciğer alanlarında PVD'de artış ve arteriyel kompliyansa oransal bir azalma izlenir⁽¹⁹⁾. Pulmoner arter yatağının %30-50'sinden fazlasının tıkanmasında pulmoner arter basıncı (PAB) artar^(1,20). Ani olarak PAB > 40 mmHg'nin üstüne çıktığında ince duvarlı sağ ventrikül başlangıç adaptasyon mekanizmaları sınırlı kalır.

Pulmoner vasküler yatağın yaklaşık %75'i tıkanığında, sağ ventrikül pulmoner arter akımını korumak için 50 mmHg'yi aşan bir sistolik basınç oluşturmalıdır. PVD'deki ani artış sonucu sağ ventrikül dilatasyonu, Frank-Starling mekanizması aracılığıyla sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerini etkileyebilir. Sağ ventrikül basıncı ve volümündeki artış duvar geriliminde ve mi-

yozit gerilmesinde artışa neden olur. Sağ ventrikülün kasılma süresi uzarken nörohümorale aktivasyon inotropik ve kronotropik stimülasyona yol açar. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte, bu telafi edici mekanizmalar PAB'ı artırır, tıkalı pulmoner vasküler yatak içinden akışı iyileştirir ve böylece sistemik kan basıncını geçici olarak stabilize eder. Eğer yeterli basıncı oluşturamazsa sistemik hipotansiyon meydana gelir.

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda çok sayıda büyük trombüsler genellikle bu mekanizma ile sistemik hipotansiyona neden olur. Buna karşılık altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde, var olan vazokonstriktif yanıt ve/veya sağ ventrikülün artmış PVD ile mücadele edecek yeterli basıncı oluşturamaması sonucu daha küçük emboliler bile sistemik hipotansiyon nedeni olabilmektedir^(12,21).

Erken diyastolde sağ ventrikül kontraksiyon zamanının uzaması interventriküler septumun sol ventriküle doğru deviasyonuna yol açar⁽²²⁾. Sağ dal bloğunun oluşması ile ventriküllerin desenkronizasyonu artabilir. Sonuç olarak, sol ventrikül dolumu erken diyastolik dönemde engellenir ve bu durum kardiyak outputta azalma, sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir⁽²³⁾.

Pulmoner tromboembolizmde nörohümorale aktivasyonda artış, sağ ventrikül duvar geriliminin artması ve dolaşımsal şokun sonucudur. Akut PTE nedeniyle ölen hastaların 48 saat içinde yapılan otopsilerinde, sağ ventrikül duvarında yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Buna PTE'nin tetiklediği miyokardit sonucunda salgılanan yüksek düzeyde epinefrinin neden olduğu düşünülmektedir⁽²⁴⁾. PTE'den 24-48 saat sonra kimi olgularda görülen sekonder hemodinamik destabilizasyon, PTE'nin erken nüksüne alternatif olarak bu inflamatuvar yanıt ile açıklanabilir.

Son olarak, miyokard hasarı biyobelirteçlerinin dolaşımdaki artmış düzeyleri ile erken dönem olumsuz sonuçlar arasındaki ilişki, sağ ventrikül iskemisinin PTE'nin akut döneminde patofizyolojik öneme sahip olduğunu göstermektedir^(25,26). PTE'den sonra sağ ventrikül infarktüsü nadir olmakla birlikte, oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin kardiyomiyozitlere zarar vermesi ve kasılma kuvvetini daha da azaltması muhtemeldir. Sistemik hipotansiyon, bu süreçte kritik öneme sahiptir ve aşırı yüklenen sağ ventrikülden koroner sürücü basıncının bozulmasına yol açabilir. Akut basınç artışı nedeniyle meydana gelen sağ ventrikül yetmezliği ağır PTE'de primer ölüm nedeni olarak kabul edilir.

İnfarktüs: Akciğer dokusu pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile oksijenlenmektedir. Hastaların yaklaşık

%10'unda küçük trombüsler distal segment veya subsegmental damarlara oturduğunda pulmoner infarktüs oluşabilir⁽²⁷⁾. Sonuç olarak hemodinamiyi etkilemese bile küçük distal emboliler az miktarda plevral efüzyon, plörit ve hemoptizi ile sonuçlanabilen alveoler hemoraji alanlarına yol açabilir. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan kişiler hariç, infarktüsün gaz değişimi üzerine etkisi genellikle hafiftir⁽¹⁾. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda bronşiyal arter kan akımı ve ventilasyon etkilendiğinden, infarktüs oluşma riski artmaktadır ve bu hastaların yaklaşık %20-30'unda pulmoner infarktüs izlenmektedir⁽²⁸⁾.

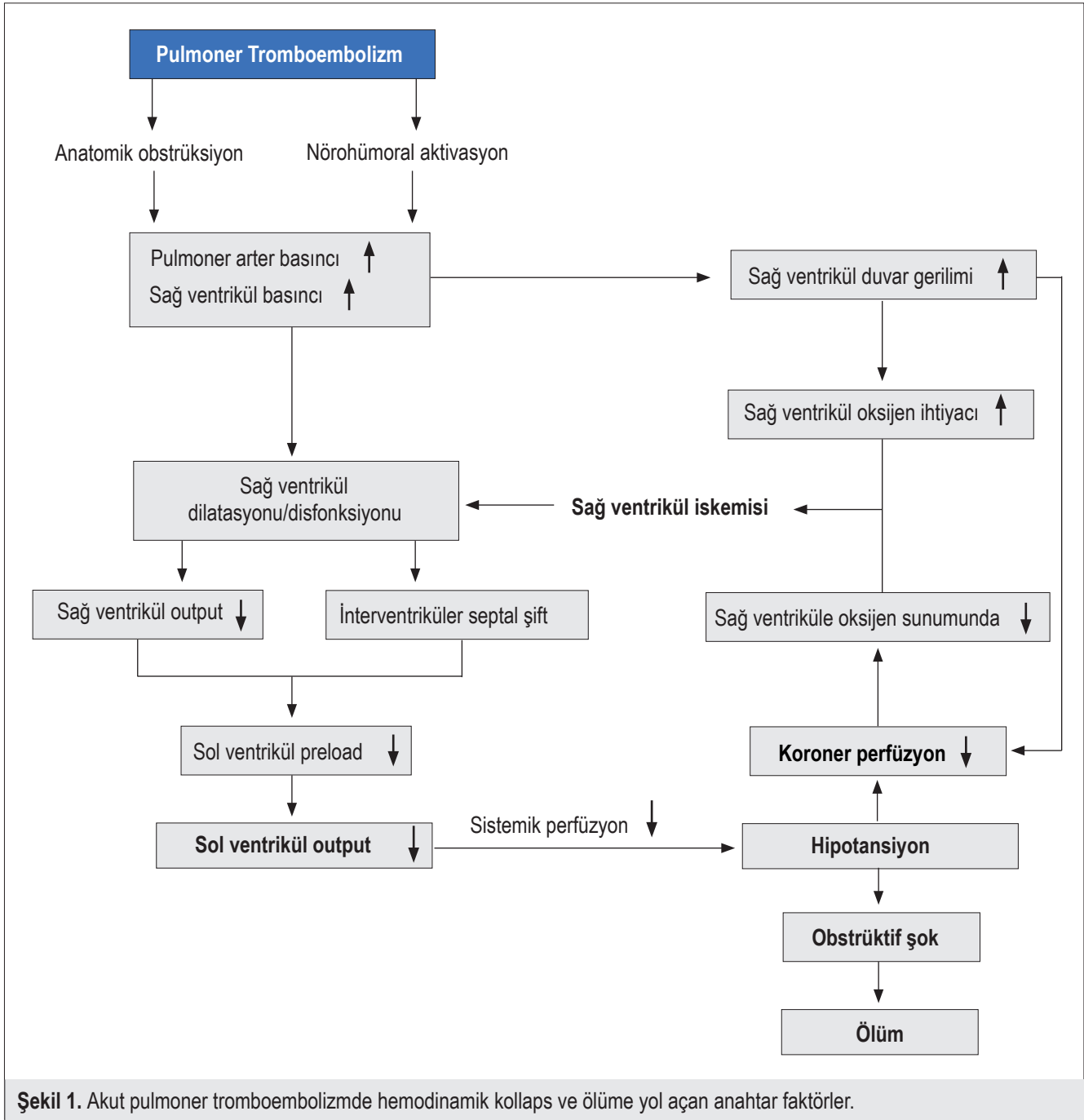
Akut PTE'de erken ölüm nedeni sağ ventrikül yetersizliğidir. Bu durum vasküler tıkanmaya bağlı olarak pulmoner kan basıncında ani artışın tetiklediği bir kısır döngü oluşur ve sistemik kardiyak outputta azalma, kan basıncında düşme, vital organ perfüzyonunda bozulma obstrüktif şok ve ölüm ile sonuçlanır⁽¹⁾. Akut PTE'nin sağ ventrikül ve dolaşım üzerine olumsuz etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir.

Yukarıda açıklanan patofizyolojik olaylar göz önüne alındığında, bozulmuş sağ ventrikül dolumundan ve/veya azalmış sağ ventrikül akım hızından kaynaklanan sistemik konjesyon ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut sağ ventrikül yetmezliği, akut PTE'de klinik şiddetin ve sonuçlarının kritik bir belirleyicisidir^(1,29). Buna göre, klinik semptomlar, belirgin sağ ventrikül yetmezliği ve hemodinamik instabilite, erken mortalite (hastane içi veya 30 günlük) riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli PTE'deki hemodinamik instabilite; kardiyak arrest, obstrüktif şok ve persistan hipotansiyon olarak üç klinik durum ile tanımlanmaktadır^(1,29-31) (Bkz. Bölüm Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi, Tablo 11, Sayfa 31).

Yüksek riskli PTE acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Hemodinamik bozukluğun olmaması, sağ ventrikül bozukluğu ya da PTE ile ilişkili ölüm riski olmadığı anlamını taşımaz. Bu riskleri dışlamak için daha ayrıntılı inceleme gereklidir.

Nontrombotik Pulmoner Embolizm

Adiposit, hematopoietik, amniyotik, trofoblastik ve tümör hücreleri gibi farklı hücreler nontrombotik embolizasyona neden olabilir. Bunlara ek olarak bakteri, fungus, parazit, yabancı cisim ve hava da pulmoner emboliye neden olabilmektedir. Semptomlar VTE'ye benzer; dispne, taşikardi, göğüs ağrısı, öksürük ve bazen de hemoptizi, siyanoz, senkop görülebilir. Küçük partiküller, görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyebilir. Bu olgular nadir oldukları için klinik kanıtlar küçük olgu serilerine dayanır ve sınırlı sayıdadır⁽³²⁾.



COVID-19 ve Pulmoner Tromboembolizm

Koronavirüs ilişkili hastalık (COVID-19), etkeni şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olan ve ağır akut solunum sendromuna neden olan viral bir hastalıktır. SARS-CoV-2, akciğer alveoler hücreleri, kardiyak miyositler, vasküler endotelyum ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye bağlanarak insan hücrelerine giren tek zincirli bir RNA koronavirüstür^(33,34).

COVID-19'da görülen hemostatik anormallikler arasında pulmoner mikrotrombüsler, intravasküler koagülopati, miyokard hasarı, kardiyak biyobelirteçlerinde ve D-dimer düzeylerinde artış, protrombin zamanında uzama ve trombositopeni bulunmaktadır. Bu parametrelerdeki artış; mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım ünitesi kabulü veya ölüm riski ile ilişkilidir^(33,35,36). Tang ve arkadaşları, 21 (%11.5)'i ölen 183 COVID-19 hastasını değerlendirmişler ve ölen hastalar ile hayatta kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreleri;

artmış D-dimer, fibrin yıkım ürünleri (sırasıyla yaklaşık 3.5 ve yaklaşık 1.9 kat artış) ve uzamış protrombin zamanı olarak saptanmıştır (%14, $p < 0.001$)⁽³⁷⁾. Genel olarak değerlendirildiğinde, bu hemostatik değişiklikler, nedeni belirsiz olmasına rağmen, trombotik olaylara predispozisyon yaratabilen bazı koagülopati formlarına işaret edebilir.

Bununla birlikte, bu hemostatik değişikliklerin SARS-CoV-2'nin spesifik bir etkisi olup olmadığı veya diğer viral hastalıklarda izlendiği gibi sitokin fırtınasının tetiklediği bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun sonucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir^(33,38,39). Henüz araştırılmamış bir diğer husus, COVID-19 enfeksiyonu ile görülen hemostatik değişikliklerin karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup olmadığıdır⁽⁴⁰⁾. Antifosfolipid antikor seviyeleri artmış olan tromboz gelişmiş COVID-19 olguları bildirilmekle beraber, antifosfolipid antikorların COVID-19 ile ilişkili trombozun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir⁽⁴¹⁾.

KAYNAKLAR

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1033-7.
- Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 1972;124:169-76.
- Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981;94:439-44.
- Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;331:1630-41.
- Langevelde KV, Sramek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica* 2013;98:309-15.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-71.
- Dickson BC. Venousthrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J* 2004;81:166-71.
- Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-90.
- Moser KM. Venous thromboembolism. *A Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
- Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Section Editor: Jess Mandel, Thistopic last updated: Jun 09, 2020. www.uptodate.com (accessed on Jun 21 2020).
- Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? *Neth J Med* 2001;58:241-7.
- Bobadilla RA, Garcia-Juarez JA, Hong E, et al. Serotonergic receptor involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. *Proc West Pharmacol Soc* 1991;34:439-42.
- Nakos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1504-10.
- Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365-76.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-51.
- Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23-33.
- Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:1731-7.
- McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-94.
- Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984;5:403.
- Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-7.
- Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473-8.
- Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94:450-6.
- 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.

26. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, 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.
27. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiopulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
28. Jandik J, Enderys J, Rehulova, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 1993;27:1076-80.
29. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-41.
30. Thiele H, Ohman EM, Desch S, et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-30.
31. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147-63.
32. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): supplementary data. *Eur Heart J* 2019;00:1-19.
33. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
34. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
35. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
36. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:876-8.
37. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7.
38. Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, et al. Zika and Chikungunya virus and risk for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1-5.
39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;28:1033-4.
40. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30.
41. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38(1-3).

TANI-KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik Kuşku

Pulmoner tromboembolizm (PTE)'de tanıya giden yol, öncelikli olarak hastalığın akla getirilmesi ve klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE'den kuşkulmalıdır. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE'den kuşkulılmadığı belirlenmiştir⁽¹⁾. Klinik tablo nonspesifiktir ve asemptomatik bir tablodan, ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. PTE semptomları komorbid olarak bulunan bir hastalığın semptomları ile de örtüşebilir. Ayrıca tanıya yol gösterici olan risk faktörleri de her zaman bulunmayabilir.

Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboembolizmin Klinik Bulgu ve Semptomları

a. Derin ven trombozu: Derin ven trombozu (DVT)'nin tipik semptomları; alt ekstremitelerde, özellikle de baldırda ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu semptomlar günler içinde yavaş yavaş artabilir ve bir evreden sonra aniden daha hızlı seyrederek bacakta şişme/çap artışı ve mavi-kırmızı veya siyanotik renk değişikliği gelişir. Bacakta şişme altta yatan birçok kronik hastalığa sekonder olarak da gelişebileceğinden, ödemin akut veya kronik olduğunu belirlemek tanıya ilk basamak olmalıdır. Bununla beraber, postoperatif DVT sıklıkla herhangi bir semptomla 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 tetiklenmiş olması, ayağın dorsifleksiyonu ile

baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homans 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 görülebilir. Bu klinik semptom ve bulgular DVT gelişen olguların yaklaşık %50'sinde saptanmaz. Yatan hastalarda bu oran %25'e kadar düşebilir⁽²⁾.

Derin ven trombozu ile gelen hastaların kabaca üçte birine, asemptomatik de olabilen PTE eşlik eder⁽³⁾. DVT saptanan PTE olgularında; DVT saptanmayan olgulara göre mortalite ve nüksün daha sık olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾.

b. Pulmoner tromboembolizm: Pulmoner tromboembolizm klinik tabloları; masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırılır. Masif PTE'de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Günümüzde hemodinamik instabilitenin; persistan hipotansiyon, obstrüktif şok ve kardiyak arrest olarak üç klinik formda tanımlanması önerilmiştir⁽⁵⁾ (Bkz. Bölüm Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi, Sayfa 31).

Submasif PTE'de, normal sistemik kan basıncına karşılık eko-kardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Nonmasif PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Pulmoner tromboembolizm olgularında dispne, göğüs ağrısı, takipne ve taşikardi gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının, yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir.

Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir. Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipne ile birlikte plöretik ağrı olguların yarısından fazlasında bulunur. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı bazen yavaş ve günler-haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi olguların %10'undan daha azında görülür.

Pulmoner tromboembolizm asemptomatik olabilir, atipik klinik tablolara yol açabilir veya haftalarca süregelen yavaş yavaş artan bir seyir görülebilir. Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/çok sayıda), lokalizasyonuna, infarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 4'te 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), DVT (%16.9-56.4)⁽⁶⁻¹⁵⁾. Bu değerlendirmede görüldüğü gibi klinik semptom spektrumu hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar göstermektedir.

Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusudur ve senkoplu olgularda hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül disfonksiyonu prevalansı yüksektir⁽¹⁶⁾. PTE olgularının %9-35'inde gelişebilmektedir. Senkop geçiren masif ve submasif PTE hastalarında; hastane mortalitesi daha yüksektir, emboli daha çok ana dallardadır⁽¹⁷⁾. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, senkop ile başvuran hastalarda, alternatif açıklaması olduğunda bile, akut PTE'nin sık rastlanan bir neden olduğu (%17) saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha sıktır. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir⁽¹⁹⁾. Yaşlı olguları içeren bir çalışmada; yaşlıların göğüs ağrısı gibi klasik semptomlardan çok, sıklıkla senkopla geldikleri saptanmıştır (senkop %33, göğüs ağrısı %7)⁽²⁰⁾. Venöz tromboembolizm (VTE) insidansı ilerleyen yaşla beraber katlanarak artmakta, dolayısıyla atipik klinik tabloların tanımlanmasının önemi de artmaktadır. PTE'li kadın ve erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kadınlarda senkop benzeri semptomlarla atipik tabloların, daha sık olduğu görülmüştür⁽²¹⁾. Kanser hastalarında asemptomatik PTE oranı yüksek bulunmuştur ve genellikle evreleme/tedaviye cevabı değerlendirmek amacıyla çekilen kontrastlı bilgisayarlı tomografilerde rastlantısal olarak PTE tanısı konur⁽²²⁾.

Tablo 4. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular⁽²³⁾

Semptomlar	Klinik Bulgular
<p>Sık görülenler (> %50)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispne • Ani başlayan dispne • Plöretik göğüs ağrısı <p>Daha az sıklıkla görülenler (%16-49)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öksürük • Baş dönmesi/presenkop • Senkop • Bacakta şişme, ağrı <p>Nadir görülenler (< %15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yavaş başlangıçlı dispne • Ortopne • Hemoptizi • Anjina benzeri göğüs ağrısı • Palpitasyon • Wheezing • Çarpıntı 	<ul style="list-style-type: none"> • Takipne (> 20/dakika) • Taşikardi (> 100/dakika) • Anksiyete • Ateş • Bacakta şişme/hassasiyet • Göğüs duvarında hassasiyet • Sibilan ronküsler • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S₃)

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlayan dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır.

Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır, dispne periferik embolilere kıyasla daha ağırdır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanmış olduğunda, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Santral PTE'de, göğüs ağrısı tipik anjina karakterinde olabilir, muhtemelen sağ ventrikül iskemisini yansıtır ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonu ile ayırıcı tanıya gitmek gerekir. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır. Pulmoner ikinci ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

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 olabilir. Dispne santral embolilere kıyasla daha hafiftir ve geçici olabilir. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Periferik tıkanmalarda infarktüs oluşma olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner

hastalığa ait damar problemleri infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Göğüs duvarında hassasiyet, PTE'de pulmoner infarkta bağlı olarak gelişebilir, oksijen ihtiyacının artışı buna eşlik ettiğinde PTE akla gelmelidir⁽²⁴⁾.

Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak "düşük, orta ve yüksek olasılıklı" olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar⁽²⁵⁾.

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, valide edilmiş klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 5, 6)⁽²⁶⁻²⁹⁾. Her iki skorlama, klinik pratik kullanımda uyumu arttırmak için basitleştirilmiş ve eksternal validasyonları yapılmıştır⁽³⁰⁻³³⁾. Basitleştirilmiş formların birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır^(34,35). Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak üç grupta sınıflandırılırlar. Her iki skorlamanın ve basitleştirilmiş formlarının "PTE olası" ve "PTE olası değil" olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. PTE kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük/orta klinik olası-

Tablo 5. Wells ve basitleştirilmiş Wells pulmoner tromboembolizm klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
	<p>Wells</p> <p>< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık</p> <p>2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık</p> <p>> 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık</p> <hr/> <p>≤ 4 puan: PTE olası değil</p> <p>> 4 puan: PTE olası</p>	<p>Basitleştirilmiş Wells</p> <p>0-1 puan: PTE olası değil</p> <p>≥ 2 puan: PTE olası</p>

Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: > 95/dakika	5	2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1
	Modifiye Geneva	Basitleştirilmiş Geneva
	0-3 puan: Düşük olasılık	0-1: Düşük olasılık
	4-10 puan: Orta olasılık	2-4: Orta olasılık
	≥ 11 puan: Yüksek olasılık	≥ 5: Yüksek olasılık
	0-5 puan: PTE olası değil	0-2: PTE olası değil
	> 6 puan: PTE olası	≥ 3: PTE olası

lık saptanıp PTE dışlanarak tedavi verilmediğinde üç ay içinde VTE insidansı %0.14 bulunmuştur⁽³⁶⁾.

Acil polikliniğe PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü dört 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⁽¹⁷⁾. İki basamaklı sınıflama kullanıldığında ise, kesinleşen PTE olgularının oranları; PTE olası grubunda %30, PTE olası değil grubunda %12'dir⁽²⁹⁾. Her iki skorlama yönteminin prospektif karşılaştırmasında, benzer tanılabilir performans gösterdikleri saptanmıştır⁽³²⁾.

Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer noninvaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir.

Geneva skorlaması prospektif olarak sadece ayaktan gelen hastalarda valide edilmiştir ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir^(28,29). 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⁽³⁷⁻³⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
2. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012;25:243-51.
3. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost* 2012;10:564-71.
4. 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.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.
6. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tuberk Toraks* 2009;57:466-82.

7. Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N ve ark. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. *Akciğer Arşivi* 2001;2:79-84.
8. Bartu S, Karabıykoğlu 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.
9. Tatar D, Kıraklı ÖZ, Özacar R, Halilçolar H. Pulmoner tromboembolili olgularımızın özellikleri. *Akciğer Arşivi* 2001;3:113-8.
10. Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner tromboemboli: başvuru kliniği ve radyografik özelliklerinin karşılaştırılması. *Akciğer Arşivi* 2006;7:6-10.
11. Hacıevliyagil SŞ, Mutlu LC, Kızgın Ö ve ark. Altmış üç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004;15:15-21.
12. Ögüş C, Özdemir T, Kodak A ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesindeki pulmoner emboli olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:107-18.
13. Gökırmak M, Ural GM, Acıcan T ve ark. Pulmoner embolili 66 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks* 1997;45:254-61.
14. Dursun AB, Güven SF, Saka D ve ark. Klinik pratikte pulmoner tromboemboliye yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2001;49:464-70.
15. Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırk dokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:113-8.
16. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186-95.
17. 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.
18. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al.; PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524-31.
19. 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.
20. Tisserand G, Gil H, Meaux-Ruault N, et al. Clinical features of pulmonary embolism in elderly: a comparative study of 64 patients. *Rev Med Interne* 2014;35:353-6.
21. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One* 2017;12:e0187648.
22. Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian Journal of Cancer* 2012;49:119-24.
23. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Research* 2020;44:1-10.
24. Le Gal G, Testuz A, Righini M, et al. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;330:452-3.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
30. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-6.
31. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA, et al.; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229-34.
32. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al.; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-18.
33. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101:197-200.
34. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;163:701-11.
35. Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015;351:h4438.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

TANI-LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İlk Değerlendirmede Kullanılan Testler

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısında en önemli adım; hastalıktan kuşulanmaktır. Risk faktörlerinin sorgulanması/saptanması ve alternatif tanıların dışlanması gereklidir. PTE'ye özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı tanıyı zorlaştırmaktadır. Tanı algoritmalarında yer alan testlerin bazıları hastalığı ortaya koymak için kullanılırken, bazıları da olası diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazları (AKG) tanısaldır, ancak klinik değerlendirmeye ve diğer nedenlerin dışlanmasına katkı sağlar.

Akciğer Grafisi

Pulmoner tromboembolizmde akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, ancak bulgular PTE'ye özgü değildir⁽¹⁻⁴⁾. Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. PTE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 7'de görülmektedir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz.

Tablo 7. Pulmoner tromboembolizimli hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

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

Arter Kan Gazları

Akut PTE'li hastalarda arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık gözlenir^(1,5). Ancak solunumsal alkalozun, akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda da oluşacağı unutulmamalıdır. Hastaların %10-25'inde AKG normal olabilir⁽¹⁾. PaO₂ normal olan hastalarda alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmış olabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür⁽⁶⁾.

Elektrokardiyografi (EKG)

Pulmoner tromboembolizm olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 8'de yer almaktadır⁽⁷⁾. En sık bulgular (%70); taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir^(1,8). Bu bulgular PTE için özgü değildir. EKG daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların

Tablo 8. Pulmoner tromboembolizimli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

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

tanınmasında önem taşır⁽⁶⁾. Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Hafif olgularda tek anormallik, hastaların %40'ında bulunan sinüs taşikardisi olabilir. Submasif ve masif PTE olgularında akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine ilişkin EKG bulgularına sık rastlanır. Sağ ventrikül yüklenme göstergesi olan EKG değişiklikleri (V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, V1'de QR paterni, S₁Q₃T₃ paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğu) genellikle ağır PTE olgularında bulunur. Atriyal aritmiler, bradikardi (< 50 atım/dakika) veya taşikardi (> 100 atım/dakika), yeni gelişen sağ dal bloğu, inferiyorda Q dalgası (II, III ve aVF'de), S₁Q₃T₃ paterni, anteriyorda ST segment değişikliği ve T dalga negatifliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur⁽⁹⁾.

D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür⁽¹⁰⁾. Akut trombozda, D-dimer seviyesi yükselir. Ancak D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür^(11,12). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, gebelik vb. durumlarda da düzeyi yükselir⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Kullanılan D-dimer analizinin tanısal performansının bilinmesi önemlidir.

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin 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. Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (\geq %95)⁽¹⁷⁾.

Yüksek D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü düşük (%40-60) olduğundan D-dimer'in yüksek değerlerde bulunması her zaman PTE tanısını doğrulamaz. Bu nedenle tanısal algoritma kullanılmadan gereksiz radyolojik inceleme yapılmamalıdır. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksek olup; özellikle ayakta başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, normal D-dimer seviyesi akut PTE veya derin ven trombozu (DVT)'nu > %95 duyarlılık ile dışlar^(11,12,17-21). Eşik değeri 500 µg/L'dir.

Acil serviste, negatif bir ELISA D-dimer, klinik olasılıkla birlikte kullanıldığında PTE şüpheli hastaların > %30'u ek test yapılmadan dışlanabilir^(22,23). Klinik olasılığı düşük veya orta olan

hastalarda, üç aylık tromboemboli riski < %1 bulunmuştur⁽²¹⁾. Bu nedenle düşük veya orta klinik olasılığı olan poliklinik veya acil hastalarında, gereksiz görüntüleme ve ışını azaltmak için, hassas bir analiz yöntemi kullanılarak D-dimer bakılması önerilir⁽²⁾. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz. Masif PTE'de D-dimer tanı amacıyla kullanılmaz.

Yaşa göre uyarlanmış eşik D-dimer değeri: Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. D-dimer'in özgüllüğü genç (< 50 yaş) hastalarda %49-67 iken, yaşlı (\geq 80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer^(24,25). Çok uluslu bir prospektif çalışmada yaşa uyarlanmış D-dimer eşik değeri (standart 500 mg/L yerine, > 50 yaş hastalarda her yaş için 10 mg/L) ile yanlış negatif bulgular olmaksızın PTE'nin dışlanabileceği hasta oranı %6.4'ten %30'a kadar arttırılmıştır⁽²⁶⁾. Yaşa uyarlanmış eşik değeri kullanımı özellikle yaşlılarda D-dimer testinin performansını arttırabilir⁽²⁶⁻³¹⁾. Bu nedenle > 50 yaş için "yaş x 10" formülü kullanılarak, yaşa uyarlanmış eşik değerinin kullanılması önerilir⁽²⁾.

Klinik olasılığa uyarlanmış D-dimer eşik değeri: D-dimer testinin klinik skorlama yöntemleriyle birleştirilerek kullanımı önerilmektedir⁽³²⁻³⁸⁾. YEARS klinik karar algoritmasına göre; Wells kriterlerinden seçilmiş üç tanesinden (DVT bulgularının varlığı, hemoptizi veya PTE en olası tanı) herhangi biri yokken D-dimer < 1000 ng/mL ise ya da bu üç Wells kriterlerinden en az bir tanesi varken D-dimer < 500 ng/mL ise PTE ek test yapılmasına gerek olmadan dışlanabilmektedir⁽³²⁾. YEARS algoritması kullanılarak %48 olguda bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi kullanılmadan PTE dışlanabilmiştir. Bu oran Wells kriterleri ve sabit D-dimer eşik değeri (500 ng/mL) kullanıldığında %34'tür⁽³⁵⁾. YEARS algoritması kullanılarak PTE dışlanmış olgularda üç ayda semptomatik PTE gelişimi %0.61 bulunmuştur⁽³²⁾. YEARS klinik skorlamasına yaşa uyarlanmış D-dimer değerinin eklenmesinin ek katkısı gösterilememiştir⁽³⁶⁾. Bu algoritmanın pratikte kullanımı için henüz yeterli veri yoktur.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda tedavi kararı için, D-dimer testi istenmeden doğrudan çok detektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve akciğer sintigrafisi kullanılmalıdır. Günümüzde çok detektörlü spiral BTPA'nın kullanımı sintigrafinin önüne geçmiş durumdadır. BTPA ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BTPA'nın daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır^(39,40). Kontrastlı BTPA'nın sintigrafiye göre önemli bir avantajı, pulmoner arter dallarındaki trombuslar subsegmenter düzeye kadar görüntü-

lenirken, mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir^(41,42).

PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında BTPA'nın (çoğunlukla dört detektörlü) PTE tanısındaki duyarlılığı %83 (yüksek klinik olasılıkta %90), özgüllüğü %96 bulunmuştur⁽⁴²⁾. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BTPA'nın subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar^(41,43,44). Çok detektörlü spiral BTPA ile yapılan 2020 hastayı içeren bir meta-analizde trombüs saptanmayan hastalarda üç ay sonunda venöz tromboembolizm (VTE) sıklığı %1.2, fatal PTE sıklığı ise %0.6 olarak bulunmuştur⁽⁴⁴⁾.

Düşük veya orta klinik olasılıklı PTE olgularında BTPA'nın negatif olması PTE'yi dışlamak için yeterlidir. Bu hastalarda BTPA'nın negatif prediktif değeri yüksektir; sırasıyla %96 ve %89⁽⁴²⁾. Bu durumda ileri test yapılması önerilmez⁽²⁾. Ancak yüksek klinik olasılık varlığında BTPA'nın negatif prediktif değeri %60'tır⁽⁴²⁾. Klinik olasılık arttıkça BTPA'nın pozitif prediktif değeri de artar⁽⁴²⁾. Yüksek klinik olasılığı olan olgularda BTPA negatif ise, PTE ek testler ile (akciğer sintigrafisi, alt ekstremite Doppler incelemesi, gerekirse pulmoner anjiyografi) araştırılmalıdır⁽²⁾.

Toraks BTPA çekiminde ortalama 10 mSv radyasyona maruz kalınmaktadır. Bu nedenle < 30 yaş kadınlarda ve gebelerde

tekrarlayan çekimlerden kaçınılmalıdır. Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olan böbrek yetmezliği olan hastalarda BTPA tercih edilmemelidir. Kreatinin klirensi < 50 mL/dakika olan hastalarda BTPA çekilmeden önce ve işlemten sonra altı saat boyunca serum fizyolojik ile hidrasyon yapılması kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltmaktadır⁽⁴⁵⁾.

Akut PTE şüpheli olgularda önceden var olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) da gözden kaçırılmamalıdır. BTPA'daki bazı bulgular önceden var olan KTEPH'yi akla getirmelidir⁽²⁾ (Tablo 9).

Akciğer Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan akciğer sintigrafisi, özellikle çok detektörlü BTPA sonrası daha az kullanılmaya başlanmıştır. Akut PTE'de perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) beklenir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise, daha fazla test yapılmadan PTE tanısının dışlanması önerilir⁽²⁾. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir⁽⁴⁶⁾. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda perfüzyon taramaları, xenon-133 gazı, krypton-81 gazı, teknesyum-99m etiketli aero-

Tablo 9. Toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografide kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon bulguları

Doğrudan vasküler bulgular

- Duvara ekzantrik yapışmış kalsifiye olabilen dolum defektleri (akut pulmoner tromboembolizmde lümen içinde şişkin, merkezi dolum defektleri beklenir)
- Ani konikleşme ve kesilme
- Tam oklüzyon ve kese defektleri
- İntimal düzensizlik
- Doğrusal intraluminal dolum kusurları (intravasküler ağlar ve bantlar)
- Stenoz ve post-stenotik dilatasyon
- Vasküler kıvrımlanma

Dolaylı vasküler işaretler

- Belirgin sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atriyum dilatasyonu
- Perikardiyal efüzyon
- Pulmoner arterin dilatasyonu (erkeklerde > 29 mm, kadınlarda > 27 mm) ve/veya pulmoner arterin kalsifikasyonu
- Sistemik kollateral arter oluşması (postobstrüktif pulmoner damarlara doğru bronşiyal arteriyel kollateraller)

Parankimal değişiklikler

- Perfüzyonda bölgesel varyasyon ile sonuçlanan akciğer parankiminde mozaik attenüasyon

sollerin veya teknesyum-99m işaretli mikropartiküllerin kullanıldığı ventilasyon çalışmasıyla kombine edilebilir. Ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır. Ancak, bazı olgularda göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomlar nedeniyle ventilasyon yapılması mümkün olmamaktadır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. PISA-PED kriterleri perfüzyon sintigrafisini PA grafi ile birlikte kullanarak, PTE tanısının kolaylaştırılması veya dışlanması yüksek doğrulukta sonuçlar sağlamış ve tanısal olmayan (nondiagnostik) sonuçları azaltmıştır⁽⁴⁷⁾.

Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisinin değerlendirme sonuçları, PIOPED çalışmasında belirlenen kriterler yıllar içinde güncellenerek daha anlaşılır hale getirilmiştir^(46,48-51). Modifiye PIOPED II kriterlerinde V/P sintigrafisi için sonuçlar; normal, çok düşük olasılık, yüksek olasılık ve tanısal olmayan olarak sınıflandırılmaktayken sadece perfüzyon sintigrafisi için sonuçlar; normal (PTE yok), yüksek olasılıklı (PTE için tanısal) ve tanısal olmayan şeklinde yorumlanmaktadır^(49,51). Prospektif araştırmalarda, modifiye PIOPED II kriterlerinin orijinal PIOPED kriterlerine göre daha az tanısal olmayan sonuçlar sağladığı gösterilmiştir^(49,51). Daha güncel olan ve günümüzde kullanılan Avrupa Nükleer Tıp Rehberinin (2019) kriterleri de V/P sintigrafisi sonuçlarını; PTE var, PTE yok ve PTE için tanısal olmayan değerlendirme olarak sınıflandırmaktadır⁽⁵⁰⁾. "The European Association of Nuclear Medicine (EANM)" rehberinin önerdiği kriterler Tablo 10'da verilmiştir⁽⁵⁰⁾.

Günümüzde, BTPA'nın bulunmadığı yerlerde, klinik olasılığın yüksek ancak BTPA'nın tanısal olmadığı durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda

alternatif tanı yöntemi olarak V/P sintigrafisi kullanılabilir^(43,52). BT'ye kıyasla meme dokuya daha düşük radyasyon maruziyeti olan (> 50 mGy'ye karşın 0.28-0.9 mGy) bir tetkik olması nedeniyle özellikle düşük klinik olasılıklı ayakta genç-kadın hastalarda normal bir göğüs röntgeni varlığında ve gebelerde tercih edilir^(52,53).

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi klinik skorlama ile birlikte değerlendirilmelidir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda klinik olasılık düşük veya orta olasılıklı ise perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE'yi %95-98 dışlar^(46,54). Normal sintigrafi bulguları saptanan hastalarda PTE riski < %1 bulunmuştur. Ancak PTE şüpheli hastaların sadece %25'inde sintigrafi normal bulunmaktadır⁽⁵⁵⁾. Yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastalara antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile PTE saptanmıştır⁽⁴⁶⁾. Ancak yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir^(46,49,56).

Pulmoner tromboembolizm sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir. Tanısal olmayan V/P sintigrafisi PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. Tanısal olmayan raporlu hastalarda, diğer tanı yöntemlerine (Doppler ultrasonografi, BTPA gibi) başvurulmalıdır⁽⁵⁷⁾.

Tablo 10. "The European Association of Nuclear Medicine (EANM)" rehberi 2019

Pulmoner tromboembolizm var

- Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)

Pulmoner tromboembolizm yok

- Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni
- Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri
- Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk

Pulmoner tromboembolizm için tanısal olmayan

- Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikleri

V/P: Ventilasyon/perfüzyon.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin PTE'yi dışlamak için duyarlılığı çok düşük ve BTPA'ya kıyasla daha az güvenlidir⁽⁴⁹⁾. Planar V/P yöntemiyle elde edilen iki boyutlu görüntüler ile akciğerin anatomik yapısını tam olarak ortaya koymak, özellikle üst üste gelen yapıları ayırmak zordur. Yüksek oranda (%50) tanısal olmayan sonuç vermesi kullanımını sınırlar. Planar V/P sintigrafinin tanısal olmayan görüntüleme oranları tek foton emisyonunda bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleme yöntemi ile %0-5'e düşürülmüştür⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. SPECT yönteminde cihaz hastanın etrafında 360° dönerek görüntüler elde edilir ve V/P sintigrafisinden farklı olarak planar düzlem yerine üç boyutlu görüntü sağlar^(61,62). PTE tanısı için duyarlılığı %80-100, özgüllüğü %64-100 bulunmuştur⁽⁶²⁾. Ancak bu yöntemin geçerliliği henüz ortaya konulamamıştır. En uygun kullanım şekli (perfüzyon SPECT, V/P SPECT, perfüzyon SPECT ile gelişmiş BT veya V/P SPECT ile gelişmiş BT) ve tanı algoritmalarındaki yeri net değildir⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Klinik olarak yüksek riskli PTE hastalarında yapılan incelemede, SPECT/BT'nin yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu (duyarlılık %91, özgüllük %94) gösterilmiştir⁽⁶²⁾. Mazurek ve arkadaşlarının çalışmasında; V/P SPECT'ye düşük doz BT taramasının eklenmesi ile yalancı pozitif sonuçlarda %50 oranında bir azalma sağlanmıştır⁽⁶⁵⁾. Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada, BTPA ve planar V/P sintigrafisi ile kesin tanı konulamayan şüpheli PTE hastalarında, perfüzyon SPECT/BT ile tanısal doğrulukta önemli iyileşmeler elde edilmiştir⁽⁶⁶⁾. SPECT/BT'nin duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %99.4 bulunmuş ve tanı konulamayan hasta oranı sadece %4.2 olarak gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾. V/P SPECT'nin yaklaşık 2.5 mSv olan radyasyon dozuna, düşük doz BT taraması ile yaklaşık 1 mSv daha doz eklenir. SPECT için tanı ölçütleri çeşitlidir; çoğu çalışma PTE'yi bir veya iki subsegmentte perfüzyon defekti varlığı olarak tanımlamıştır ancak bu kriterler klinik pratikte nadiren kullanılır^(50,63,67).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm olduğu kanıtlanmış olguların %70'inde DVT saptanmıştır⁽⁶⁸⁾. Olguların çoğunda PTE, alt ekstremitedeki DVT'den kaynaklanır. Nadiren de üst ekstremitede DVT görülür (çoğunlukla venöz kateterizasyonun ardından). DVT tanısı için kontrast venografi altın standart testtir. Ancak komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle günümüzde, yerini büyük ölçüde alt ekstremitte kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) almıştır.

Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda DVT'lerin %60'ının proksimalde, %20'sinin ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır⁽⁴¹⁾. KDU proksi-

mal semptomatik DVT teşhisi için > %90 duyarlılığa ve yaklaşık %95 özgüllüğe sahiptir⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. PTE olgularının %30-50'sinde KDU ile DVT gösterilmiştir⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. KDU'da DVT için doğrulanmış tek tanısal kriter, pıhtı varlığını gösteren venin yetersiz kompresyonudur⁽⁷²⁾. Akış ölçümleri güvenilir değildir. KDU'da pozitif proksimal DVT varlığı PTE için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Güncel bir meta-analize göre KDU'nun PTE için tanısal özgüllüğü (%96) yüksek ancak duyarlılığı (%41) düşüktür⁽⁷³⁾.

Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında KDU ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. KDU tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri KDU ile izlem (7 ve 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden KDU'nun en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır⁽⁷⁴⁾. Distal ve proksimal derin venlerinin kombine değerlendirildiği komplet KDU yöntemi ile başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri KDU gereksinimi azaltılabilir⁽⁷⁵⁾.

Kompresyon Doppler ultrasonografi özellikle BTPA kontrendikasyonu olan olgularda ve gebelerde tanı stratejisinde yararlı bir tanı yöntemidir. PTE kuşkulu hastada alt ekstremitte KDU pozitif bulunursa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek duyulmadan antikoagülan tedavi başlanabilir⁽⁶⁹⁻⁷³⁾. Rezidüel trombüslerin nüks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde KDU ile rezidüel trombüslerin araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

Alt ekstremitte venöz KDU incelemesinin normal bulunması, DVT'yi dışlatmaz. Acil servise hemodinamik bozukluk ve PTE şüphesi ile başvuran hastalarda kardiyak ultrason ile venöz KDU kombinasyonu, özgüllüğü artırabilir. Tersine, bir çalışmada; ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri olmayan ve KDU normal bulunan hastalarda yüksek (%96) negatif prediktif değerle PTE dışlanmıştır⁽⁷⁶⁾.

Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. PTE'den kuşku edildiğinde, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşılamadığı durumlarda DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Son yıllarda spiral BTPA sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. BT venografi ile iliak ven ve vena kava inferiyor da görüntülenebilmektedir ancak gonadların aldığı doz, tek başına BTPA'da alınan dozun iki katıdır. PLOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BTPA'nın PTE tanısı için

duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir. İşlemin negatif prediktif değeri %95'ten %97'ye yükselmektedir. Bu yöntemin tanıya katkısı sınırlıdır, ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olur. Bu nedenle yarar-zarar oranı göz önüne alınmalıdır^(71,77,78).

Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilerek pulmoner arterler içindeki trombüsü doğrudan görüntüleyebilir. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır. MRA ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da düşük duyarlılık, yüksek oranda net olmayan görüntüler ve pek çok merkezde ulaşamıyor olması gibi nedenlerle henüz klinik pratikte kullanımı için uygun görülmemektedir^(2,79,80). PIOPED III çalışmasında MRA'nın %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır⁽⁸⁰⁾. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BTPA'dan daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür⁽⁸¹⁾. Mevcut verilerle PTE'yi dışlamak için MRA tavsiye edilmez⁽²⁾. Bu teknik, renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda BTPA'ya alternatif olarak kullanılabilir^(2,82). Diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena kava inferiyordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeniyle gebelerde kullanılabilir. Negatif MRA ile birlikte negatif KDU varlığında klinik olarak anlamlı PTE'nin güvenle dışlanabileceğini göstermek üzere dizayn edilmiş çok merkezli bir çalışma yürümektedir (NCT no: 02059551).

Ekokardiyografi

Akut PTE'de oluşabilen, sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile tespit edilebilir. Sağ ventrikülün kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, sağ ventrikül boyutu veya fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle PTE tanısında ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen %40-50 negatif prediktif değeri nedeniyle, negatif bir sonuç PTE'yi dışlayamaz^(56,83). Öte yandan, sağ ventrikül aşırı yük veya fonksiyon bozukluğu belirtileri akut PTE yokluğunda da bulunabilir ve eşlik eden kardiyak veya solunum yolu hastalığına bağlı olabilir⁽⁸⁴⁾. PTE olan hastalarda sağ ventrikül dilatasyonu > %25 olguda saptanır⁽⁸⁵⁾. PTE için yüksek pozitif prediktif değerlere ulaşmak amacıyla daha spesifik ekokardiyografik bulgular tanımlanmıştır. Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının (sağ ventrikül çıkış

yolunda ölçülür) < 60 ms olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının < 60 mmHg olmasının kombinasyonu ("60/60" belirtisi) veya sağ ventrikül serbest duvar kontraktilesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti) PTE ile uyumlu bulgular olarak değerlendirilmektedir⁽⁸⁶⁾. Ancak, bu bulgular PTE hastalarının sadece %12-20'sinde mevcuttur⁽⁸⁵⁾. PTE hastalarının %10'unda rastlantısal olarak ekokardiyografide anlamlı sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya kalp kapak hastalığı bulguları saptanabilir⁽⁸⁵⁾. Triküspit halkasal düzlem sistolik ekürsasyonu (TAPSE) azalması PTE hastalarında bulunabilir^(87,88).

Ekokardiyografinin, hemodinamik olarak stabil PTE şüpheli hastalarda rutin yapılması zorunlu değildir, ancak akut dispnenin ayırıcı tanısında yararlı olabilir⁽⁵⁶⁾. TTE masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır⁽⁸⁹⁾. 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, PFO varlığı PTE'li hastaların ekokardiyografisinde gözlenebilecek değişikliklerdir⁽⁹⁰⁾. Bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir^(91,92). Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur⁽⁹⁰⁾.

Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif emboliden kuşku edilen ancak BTPA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Yatak başında yapılacak ekokardiyografide, sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması veya PTE için daha spesifik olan bulgular varlığında (60/60 belirtisi, McConnell işareti, sağ kalpte trombüs), bu tabloya neden olabilecek diğer durumların dışlanması acil reperfüzyon tedavi kararı için faydalı olacaktır^(93,94). Ekokardiyografi yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır. Hastaların eski ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırma yapılması gereksiz incelemeleri engelleyebilir. Bu olgularda, alt ekstremitte venöz KDU ile TTE'nin birlikte kullanımı özgüllüğü artırabilir. Ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğu belirtileri bulunmazken, venöz KDU normal ise hemodinamik bozukluk olarak PTE pratikte yüksek oranda dışlanır (%96).

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hasta-

lardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir⁽⁹⁵⁾. Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir^(2,96).

Seçilmemiş PTE olgularının < %4'ünde TTE veya transözofageal ekokardiyografi (TÖE) veya BTPA ile mobil sağ kalp trombüsü tespit edilmiştir^(94,97). Yoğun bakım ünitelerindeki PTE hastalarında prevalans %18'e varabilir^(98,99). TÖE, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları TTE'ye göre çok daha iyi gösterir^(91,92).

Akut PTE şüphesi olan bazı hastalarda ekokardiyografide sağ ventrikül duvar kalınlığı veya triküspit yetmezliğinin jet akım hızının > 3.8 m/s veya bir triküspit kapak tepe sistolik gradyanı > 60 mmHg olduğu durumlarda, kronik tromboembolik (veya diğer) pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanıya dahil edilmelidir⁽¹⁰⁰⁾.

Pulmoner Anjiyografi

Geçmiş yıllarda konvansiyonel pulmoner anjiyografi akut PTE teşhisi için "altın standart" kabul edilirdi. Daha az invaziv olan BTPA'nın da benzer tanısal doğruluğu mevcuttur⁽¹⁰¹⁾. Bu nedenle günümüzde pulmoner anjiyografi nadir kullanılmaktadır. Pulmoner anjiyografide prosedüre bağlı %0.5 mortalite, %1 ölümcül olmayan majör komplikasyon ve %5 minör komplikasyon bildirilmiştir⁽¹⁰²⁾. Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riski yüksektir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvaziv tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olmayabilir⁽⁹⁵⁾. Dijital subtraksiyon anjiyografi sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile periferik subsegmental seviyelerdeki 1-2 mm kadar küçük trombüsler görülebilir. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir ancak bu işlem pahalıdır, önemli kişisel değerlendirme farklılıkları vardır ve deneyim gerektirir.

Dual Enerjili Bilgisayarlı Tomografi

Dual enerjili BT, BTPA görüntülemesi için gereken iyotlu kontrast miktarını azaltarak ve akciğer perfüzyonu için bir iyot haritası görüntüleyerek PTE'ye duyarlılığı artırabilir⁽¹⁰³⁾. Dual enerjili BT ile hem pulmoner arteriyel dolum defektleri saptanır hem de PTE'nin risk sınıflandırmasında yararlı olabilecek akciğer perfüzyonunun gerçek durumunu inceleme fırsatı sunar⁽¹⁰⁴⁾. Bu konuda henüz büyük kohort çalışmalar yayınlanmamıştır ve bu teknik henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Umut verici bir gelişme olarak, yüksek riskli PTE hastalarının hızlı teşhisi ve triyajı için radyolojik görüntülemelere dayanan yapay zeka (AI) teknolojisi ile zamana duyarlı bir tanı yöntemi oluşturmak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır⁽¹⁰⁵⁾.

Multiorgan Ultrasonografi

Prospektif bir çalışmada, multiorgan ultrasonografinin (kalp, akciğer ve alt ekstremiteler ultrasonografisi) PTE şüpheli (Wells skoru > 4) hastalarda tanı için duyarlılığının %90, özgüllüğünün %86 olduğu saptanmıştır⁽¹⁰⁶⁾. Nadir olgu raporlarında, endobronşiyal ultrasonografi ile santral pulmoner arterlerdeki trombüsün gösterilebildiği raporlanmıştır⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

Klinikte Faydalı Olabilecek Kan Testleri

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir. Miyokardiyal hasarı gösteren biyobelirteçler; kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler; beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) özellikle masif ve submasif PTE olgularında tanı ve tedavi kararlarında kullanılır.

Kardiyak troponinler: Kardiyak troponin T ve cTnI kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. cTnT ve cTnI, masif ve submasif PTE olgularında akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard nekrozu sonucu artar. Masif PTE'ye bağlı akut sağ ventrikül 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⁽¹¹⁰⁾. Akut PTE'li hastaların %30-60'ında artmış cTnT veya cTnI konsantrasyonları vardır⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾. Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. Artmış troponin konsantrasyonları hem seçili olmayan PTE olgularında hem de hemodinamik olarak stabil PTE olgularında erken mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir^(110,112). Çok merkezli prospektif bir çalışmada normotansif PTE hastalarında, troponin I < 14 pg/mL ise hastane içi olumsuz sonuçlar için negatif prediktif değeri %98 bulunmuştur⁽¹¹⁴⁾. Troponin T'nin yaşa uyarlanmış eşik değerlerinin kullanımı da (< 75 yaş için ≥ 14 pg/mL ve ≥ 75 yaş için ≥ 45 pg/mL) negatif prediktif değerini arttırmaktadır⁽¹¹³⁾.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP): Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein miyokardiyal hasarın erken ve hassas bir belirteçidir. Hem seçilmemiş akut PTE olguları için hem de normotansif PTE olguları için prognostik bilgi sağlar^(115,116). Bir meta-analizde H-FABP'nin ≥ 6 ng/mL olmasının PTE'de olumsuz kısa dönem sonuçlarla ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁷⁾.

Natriüretik peptidler: Beyin natriüretik peptid ve NT-proBNP, yüksek ventrikül dolma basıncı varlığında ve miyokardiyal iskemide ventrikül kaslarındaki hücrelerden salınır. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. PTE tanısı için sınırlı katkısı olan BNP yüksekliğinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^(118,120,121). Natriüretik peptidlerin plazma seviyeleri akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik bozulmanın şiddetini yansıtır⁽¹²²⁾. Bir meta-analizde; seçilmemiş akut PTE'li 1132 hastanın %51'inde başvuruda yüksek BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları olduğu ve bu hastalarda %10 erken ölüm riski ve %23 olumsuz klinik sonuç riski bulunduğu gösterilmiştir⁽¹²³⁾.

Kardiyak troponinlere benzer şekilde, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olgularının nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Ancak bu belirteçlerin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır. Yüksek BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları normotansif PTE olgularında erken mortaliteyi öngörmeye düşük özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir^(124,125). Düşük seviyelerdeki BNP veya NT-proBNP, yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer ile olumsuz erken klinik sonuçları tahmin etmektedir⁽¹²⁶⁾. Çok merkezli bir çalışmada, evde tedaviye uygun hastaları belirlemek için NT-proBNP < 500 pg/mL eşik değerinin kullanılması önerilmiştir⁽¹²⁷⁾. Bununla birlikte, erken olumsuz sonuçları önlemek açısından prognostik özgüllüğü arttırmak için daha yüksek (≥ 600 pg/mL) eşik değerlerin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir⁽¹²⁸⁾.

Diğer biyobelirteçler: Laktat, doku oksijen kaynağı ve ihtiyacı arasındaki dengesizliği gösteren bir biyobelirteçtir ve hemodinamik bozulma olan şiddetli PTE'de artması beklenir. Laktatın yüksek arteriyel plazma seviyeleri (≥ 2 mmol/L) seçilmemiş PTE olgularında ve başlangıçta normotansif olan PTE olgularında PTE ile ilişkili komplikasyonları tahmin etmekte faydalı bulunmuştur⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾.

Yüksek serum kreatinin seviyeleri ve azalmış (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon oranı akut PTE'de 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir⁽¹³²⁾. Yüksek nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve sistatin C her ikisi de akut böbrek hasarını gösteren prognostik belirteçlerdir⁽¹³³⁾. Akut PTE'li 18.166 hastayı içeren bir meta-analizde, hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngördüğü ortaya konulmuştur⁽¹³⁴⁾.

Vazopressin endojen stres, hipotansiyon ve düşük kardiyak output varlığında salınır. Vazopressinin vekil belirteci olan kopeptin akut PTE'li hastaların risk sınıflandırması için yararlı bulunmuştur^(135,136). Tek bir merkezde 268 normotansif PTE hastasını araştıran derivasyon çalışmasında, kopeptin seviyeleri ≥ 24 pmol/L ise olumsuz sonuç ortaya çıkma riski 5.4 kat artmış bulunmuştur⁽¹³⁷⁾. Bu sonuçlar, 843 normotansif PTE hastasının dahil edildiği üç Avrupa kohortunda prospektif olarak doğrulanmıştır⁽¹³⁸⁾.

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. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
3. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33.
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. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
6. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-8.
7. 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.

8. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New electrocardiographic changes in patients diagnosed with pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2017;52:280.
9. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22:1127.
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. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-18.
14. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715-9.
15. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of non-invasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365-70.
16. Chablotz 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.
17. 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.
18. 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.
19. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Chem* 2003;49:1846-53.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Woller SC, Stevens SM, Adams DM, et al. Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted D-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism. *Chest* 2014;146:1444.
29. Sharp AL, Vinson DR, Alamshaw F, et al. An age-adjusted D-dimer threshold for emergency department patients with suspected pulmonary embolism: accuracy and clinical implications. *Ann Emerg Med* 2016;67:249.
30. Fuchs E, Asakly S, Karban A, Tzoran I. Age-adjusted cut-off D-dimer level to rule out acute pulmonary embolism: a validation cohort study. *Am J Med* 2016;129:872.
31. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost* 2018;16:866.
32. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
33. 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.
34. van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells rule and D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:253.
35. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125.
36. van der Pol LM, van der Hulle T, Cheung YW, et al. No added value of the age-adjusted D-dimer cut-off to the YEARS algorithm in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:2317.

37. Kabrhel C, Van Hylckama Vlieg A, Muzikanski A, et al. Multi-center evaluation of the YEARS criteria in emergency department patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2018;25:987.
38. de Wit K, Parpia S, Schulman S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism using D-dimer thresholds selected according to clinical pre-test probability. *J Thromb Haemost. ISTH Melbourne, Australia.* 2019.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
43. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, et al. Over diagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:271.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism (PI-SA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
48. Waxman AD, Bajc M, Brown M, et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017;58:13-5.
49. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008;246:941-6.
50. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2429-51.
51. Parker JA, Coleman RE, Grady E, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol* 2012;40:57-65.
52. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:505-21.
53. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy vs. 256 slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med* 2014;55:1273-80.
54. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism an update. *JACC* 2016;67:976-90.
55. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ* 2013;346:f757.
56. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259.
57. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era? *Ann Nucl Med* 2018;32:709-14.
58. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50:1987-92.
59. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45:1501-8.
60. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002;23:1107-13.
61. Kumar N, Xie K, Mar W, et al. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:303-11.
62. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, et al. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42:1257-61.
63. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, et al. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:381-7.
64. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6:215-22.
65. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, et al. The utility of hybrid SPECT/CT lung perfusion scintigraphy in pulmonary embolism diagnosis. *Respiration* 2015;90:393-401.

66. Palmowski K, Oltmanns U, Kreuter M, et al. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. *Respiration* 2014;88:291-7.
67. Le Roux PY, Robin P, Delluc A, et al. V/Q SPECT interpretation for pulmonary embolism diagnosis: which criteria to use? *J Nucl Med* 2013;54:1077-81.
68. 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.
69. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243.
70. 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.
71. 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.
72. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963-6.
73. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, et al. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1765-72.
74. 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.
75. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22.
76. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, et al. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018;13:567-74.
77. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, et al. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001;16:297-9.
78. 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.
79. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10:743-50.
80. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPEdIII). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
81. Zhou M, Hu Y, Long X, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1623.
82. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999;210:353-9.
83. 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.
84. Bova C, Greco F, Misuraca G, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21:180-3.
85. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907-13.
86. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-11.
87. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553-60.
88. Lobo JL, Holley A, Tapson V, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1020-7.
89. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014;63:16-24.
90. 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.
91. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16:534-48.
92. 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.
93. Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic echocardiography for diagnosing pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:714.
94. 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.

95. 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.
96. Barrios D, Morillo R, Lobo JL, et al. Assessment of right ventricular function in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2017;185:123-9.
97. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost* 2014;111:53-7.
98. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433-5.
99. Charif F, Mansour M, Hamdan R, et al. Free-floating right heart thrombus with acute massive pulmonary embolism: a case report and review of the literature. *J Cardiovasc Echogr* 2018;28:146-9.
100. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598-605.
101. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000;217:447-55.
102. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
103. Pontana F, Faivre JB, Remy-Jardin M, et al. Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol* 2008;15:1494.
104. Elster AD. Introduction to dual-energy computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:823.
105. Weikert TJ, Winkel DJ, Bremerich J, et al. AI-powered detection of pulmonary embolism on CT pulmonary angiograms: a validation study of the diagnostic performance of prototype algorithms. *ECR Online* 2019.
106. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2014;145:950.
107. Aumiller J, Herth FJ, Krasnik M, Eberhardt R. Endobronchial ultrasound for detecting central pulmonary emboli: a pilot study. *Respiration* 2009;77:298.
108. Segraves JM, Daniels CE. Pulmonary embolus diagnosed by endobronchial ultrasound. *Respir Med Case Rep* 2015;16:104.
109. Şentürk A, Argüder E, Babaoğlu E, et al. Diagnostic imaging of pulmonary embolism using endobronchial ultrasound. *Arch Bronconeumol* 2013;49:268.
110. 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.
111. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44:327-34.
112. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
113. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, et al. Age-adjusted high sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015;45:1323-31.
114. 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.
115. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160:294-300.
116. 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.
117. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. *J Crit Care* 2015;30:1151.e1-7.
118. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
119. 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.
120. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-91.
121. Cavallazi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008;34:2147-56.
122. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol* 2018;265:223-8.
123. 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.
124. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-4.

125. Jimenez D, Kopecna D, Tapson V, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:718-26.
126. 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:R103.
127. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-41.
128. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43:1669-77.
129. Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013;61:330-8.
130. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015;70:333-8.
131. Vanni S, Nazerian P, Bova C, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017;12:657-65.
132. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D, et al. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:140-8.
133. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012;98:1221-8.
134. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;227:251-6.
135. Vuilleumier N, Simona A, Mean M, et al. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One* 2016;11:e0155973.
136. Wyzgal A, Koc M, Pacho S, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563-8.
137. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J* 2015;46:1701-10.
138. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J* 2018;51:1702037.

TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Akut pulmoner tromboembolizm (PTE), asemptomatik olgulardan hemodinamik instabilite nedeniyle saatler içerisinde hayatını kaybeden olgulara kadar değişen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Bu klinik farklılıklar nedeniyle tedavi yaklaşımları değişkenlik gösterir. Akut PTE olgularında tedavi yaklaşımının doğru şekilde yapılabilmesi için, “**risk değerlendirme**” en önemli basamağı oluşturmaktadır. Burada tanımlanan “risk” akut PTE ile ilişkili mortalite riskidir.

Risk değerlendirmesinin başlangıç aşamasını ise erken mortalite riskine neden olan “hemodinamik instabilite”nin klinik değerlendirme aşaması oluştur^(1,2) (Tablo 11).

Günümüzde anatomik olarak masif PTE tanımı aslında klinik masif PTE tanımı ile eş anlamlı değildir. Mortaliteyi belirleyen ana faktör ise akut PTE'nin klinik olarak masif olması halidir. Bu nedenle hastalar tanı ve tedavi yaklaşımlarından önce hemodinamik instabilite yönünden değerlendirilmelidirler. Tedavi yaklaşımları bu noktada ikiye ayrılmalıdır. Hemodinamik stabilitesi olan hastalarda ise tedavi öncesi risk değerlendirilmesinin yapılması prognozu belirleyen ana basamaktır.

Akut PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (non-masif) olarak ayırt edilmesi, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/reperfüzyon) ve doğrudan prognozu belirler^(1,2).

Yüksek Riskli Hastalar

Masif PTE'ye 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 oluşturur^(3,4). Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'tir⁽⁵⁻⁷⁾. Bu nedenle, bu hastalara acil tanı konularak, öncelikle farmakolojik (veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel) reperfüzyon tedavisi uygulanması gerekir (Bkz. Bölüm Reperfüzyon Tedavisi, Sayfa 62).

Stabil Olgularda Prognostik Faktörler

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE'de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Emboli öncesi hastanın hemodinamik

Tablo 11. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı

Kardiyak arrest	Obstrüktif şok	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	<ul style="list-style-type: none">- Sistolik kan basıncı < 90 mmHgveya- Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını \geq 90 mmHg'da tutabilmek için vazopressör gereksinimive birlikte- Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri/anüri, artmış serum laktat düzeyi) varlığı	<ul style="list-style-type: none">- Sistolik kan basıncı < 90 mmHgveya- Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş <p>(15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)</p>

rezervi ve ek hastalıkların varlığı da erken prognozu etkiler. Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PTE olgularında en sık kullanılan prognostik faktörler Tablo 12'de görülmektedir.

Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir⁽⁶⁾. Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli (nonmasif PTE'li) hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, başlangıçtan itibaren antikoagulan ilaçlarla evde de tedavi edilebilirler. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır⁽⁶⁾.

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır⁽⁹⁻¹¹⁾. Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olur. Bunlardan en günceli olan pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)'dir (Tablo 13). PESI skorlamasında Sınıf I ve II, düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek grubu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahiptir⁽¹²⁻¹⁴⁾. PESI 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) 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 \geq 1 bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 13). sPESI Avrupa Kardioloji Derneğinin (European Society of Cardiology; ESC) prognostik skorlamasıyla karşılaştırıldığında 30 günlük mortaliteyi belirlemede benzer etkinlik göstermiştir^(17,18).

Orta Riskli Hastalar

Akut PTE'li normotansif hastaların %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır^(8,19-22). Submasif veya orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, artan 30 günlük mortalite ve PTE nüksü ile ilişkilidir⁽²²⁻²⁴⁾. Akut PTE tanılı 1001 hastanın takip edildiği bir çalışmada; 407 submasif PTE olgusunda erken hastane mortalitesi %8.1 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾.

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 ekokardiyografi (TTE), 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 oranının artışı gibi parametreler kullanılmaktadır^(1,2,24). Akut PTE olgularında TTE'de sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir doğru ilişkilidir^(19,24-27).

Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'de diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının \geq 0.9-1 bulunması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkilidir⁽²⁸⁻³¹⁾. Retrospektif analizlerde bilgisayarlı tomografi (BT)'deki sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir^(32,33).

Tablo 12. Stabil pulmoner tromboembolizm 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
- H-FABP

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, BT: Bilgisayarlı tomografi, BNP ve Pro-BNP: Beyin natriüretik peptidler, DVT: Derin ven trombozu, cTnI: Kardiyak troponin I, cTnT: Kardiyak troponinT, hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin, H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein.

Tablo 13. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)

Değişken	Skor		
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI	
Yaş > 80 yıl	Yaş/yıl	1	
Erkek cinsiyet	+10		
Kanser varlığı	+30	1	
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*	
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10		
Kalp hızı \geq 110/dakika	+20	1	
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1	
Solunum hızı \geq 30/dakika	+20		
Vücut ısısı < 36°C	+20		
Mental durum değişikliği	+60		
SpO ₂ < %90	+20	1	
* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)			
	PESI		sPESI
	Düşük risk Sınıf I: \leq 65 Sınıf II: 66-85	Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	Düşük risk: 0 Yüksek risk: \geq 1

Kardiyak biyobelirteçler: 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, nöro-hormonal aktivasyonunu yüksek duyarlılıklı indikatörlerdir⁽⁴⁷⁻⁵²⁾. BNP ve Pro-BNP, akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir⁽⁵³⁾. Diğer yandan bu testlerin akut PTE'de düşük düzeylerde bulunması, erken kötü prognoz için yüksek negatif prediktif değere sahip bulunmuştur^(47,54-56).

Kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek bulunması miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli bir belirteçtir⁽⁵⁷⁾. Ancak henüz rutin kullanımı yoktur.

Kombine değerlendirme: Normotansif PTE olgularında; klinik skorlamada yüksek risk saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı veya kardiyak belirteçlerin pozitifliğinin 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⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. 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 olduğu gösterilmiştir^(2,35,39,41,43,44,61-63).

Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Tablo 14'te hastane yatışı ve ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır. Daha sonraki bölümlerde anlatılacak olan "riske göre ayarlanmış tedavi stratejileri ve algoritmalar" bu sınıflamaya göre önerilmiştir. Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hasta-

Tablo 14. Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama

30 Günlük Mortalite Riski		Risk Belirteçleri			
		Hemodinamik instabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri/ komorbidite: PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek		+	(+)	+	(+)
Orta	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Biri (+) veya ikisi de (-)	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı

PTE: Pulmoner tromboembolizm, PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi.

lar 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 I-II veya sPESI = 0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir.

Orta riskli (submasif) 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 yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir⁽⁶⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC): pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
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 under used. *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 throm-

boembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolicavenosa (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. Bertolotti 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, open label, 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. Özsü 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. *Thromb Res* 2014;133(6):1006-10.
19. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular after load 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 AW, 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 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.
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. Ghuyssen 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, vanStrijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow up 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, Gomez 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, Kiyan 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 to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol* 2008;124:351-7.
42. Alonso Martinez JL, Annicchero Sanchez FJ, Urbieto 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. Jaff MR, McMurry 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.
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 haemodynamically 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:R103.
55. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multi-center prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-8.
56. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166-72.
57. 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.
58. 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.
59. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, 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.
60. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thrombo Embolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978-84.
61. 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.
62. 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.
63. Özsü S, Özlü T. Pulmoner embolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun prognostik rolü. *Tüberk Toraks* 2012; 60:86-91.
64. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.

RİSKE GÖRE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

TANI YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm (PTE), yüksek mortalite ve morbiditeye sahip, tedavi edilmediğinde kolay nüks edebilen ve anti-koagülan tedavi ile ciddi kanama riski taşıyan bir hastalıktır. Bu nedenle PTE tanısının en kısa sürede doğrulanması ya da dışlanması gerekir. Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Pulmoner anjiyografi gibi altın standart görüntülemeye ulaşmak hem zordur hem de bu incelemenin maliyet, değerlendirme, mortalite ve morbidite sorunları vardır.

Göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmaları ile acil servislere başvuran hastaların büyük bir bölümünde PTE mevcut değildir. Günümüzde hastalık ile ilgili farkındalığın giderek artması, başta bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) olmak üzere noninvaziv görüntüleme yöntemlerine kolay ulaşılabilmesi, özellikle ayakta başvuran hastalarda bu yöntemlerin aşırı kullanımına neden olmaktadır. Sonuçta, güncel klinik çalışmalarda PTE insidanslarında eski dönemlere göre ciddi azalmalar gözlenmektedir⁽¹⁾.

Bu nedenle, düşük toplumsal insidansa sahip bu hastalığın tanı aşamasında dışlanması için stratejiler öncelikli hale gelmiştir. Bu stratejiler; tanı maliyetini azaltma, radyasyondan kaçınma yanında kanama riski yüksek antikoagülanların erken dönemde gereksiz kullanımını da önlemektedir.

Klinik Olasılık Değerlendirmesi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile başvuran hastada; semptomların, klinik bulguların ve predispozan faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle yapılan klinik olasılık tahminleri ile daha doğru prevalans değerlerine ulaşılabilir. Bu amaçla günümüzde klinik değerleri kanıtlanan ve en sık kullanılan klinik olasılık tahmin kriterleri Wells ve modifiye Geneva kriterleridir⁽²⁻⁵⁾ (Bkz. Bölüm Tanı-Klinik Değerlendirme, Sayfa 13). Klinik olası-

lık tahminlerinin basitleştirilmiş formlarının da güvenilirlikleri klinik çalışmalarla doğrulanmıştır^(6,7).

Bu değerlendirmeler sonucunda; düşük klinik olasılıklı hastaların yaklaşık %10'unda, orta klinik olasılıklı hastaların %30'unda ve yüksek klinik olasılıklı hastaların yaklaşık %65'inde PTE tanısı doğrulanmaktadır⁽⁸⁾. İki kademeli tahmin değerlendirmesinde ise hastalık prevalansı; "PTE olası değil" için %12, "PTE olası" için %30 civarında saptanmaktadır⁽⁸⁾.

Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri (PERC)

Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastalarda yüksek maliyetli ve bazen komplikasyonlara yol açabilen gereksiz tanı testlerini azaltmak için PERC [yaş < 50 yıl; nabız 100 atım/dakika; SaO₂ > %94; tek taraflı bacakta çap farkı yok; hemoptizi yok; son dört haftada travma veya ameliyat yok; venöz tromboembolizm (VTE) geçmişi yok; hormon kullanımı yok] geliştirilmiştir⁽⁹⁾. Prospektif validasyon ve randomize eşdeğerlik çalışmalarının sonuçlarına göre; düşük klinik olasılığı olan ve PERC kuralının tüm kriterlerini karşılayan hastalarda, D-dimer testi ve görüntüleme kullanılmadan PTE'nin %97 duyarlılıkla güvenli bir şekilde dışlanabildiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. PERC kuralı ile ileri inceleme gerekmeden %24 olgu PTE açısından dışlanmış ve bu olguların %1.3'ünde PTE bulunmuştur⁽⁹⁾. Ancak, bu çalışmalarda düşük klinik olasılığın subjektif bir değerlendirme olması ve PTE'nin genel prevalansının düşük bulunması nedeniyle, sonuçların genelleştirilemeyeceği vurgusu yapılmıştır^(9,11).

Tanı Stratejileri

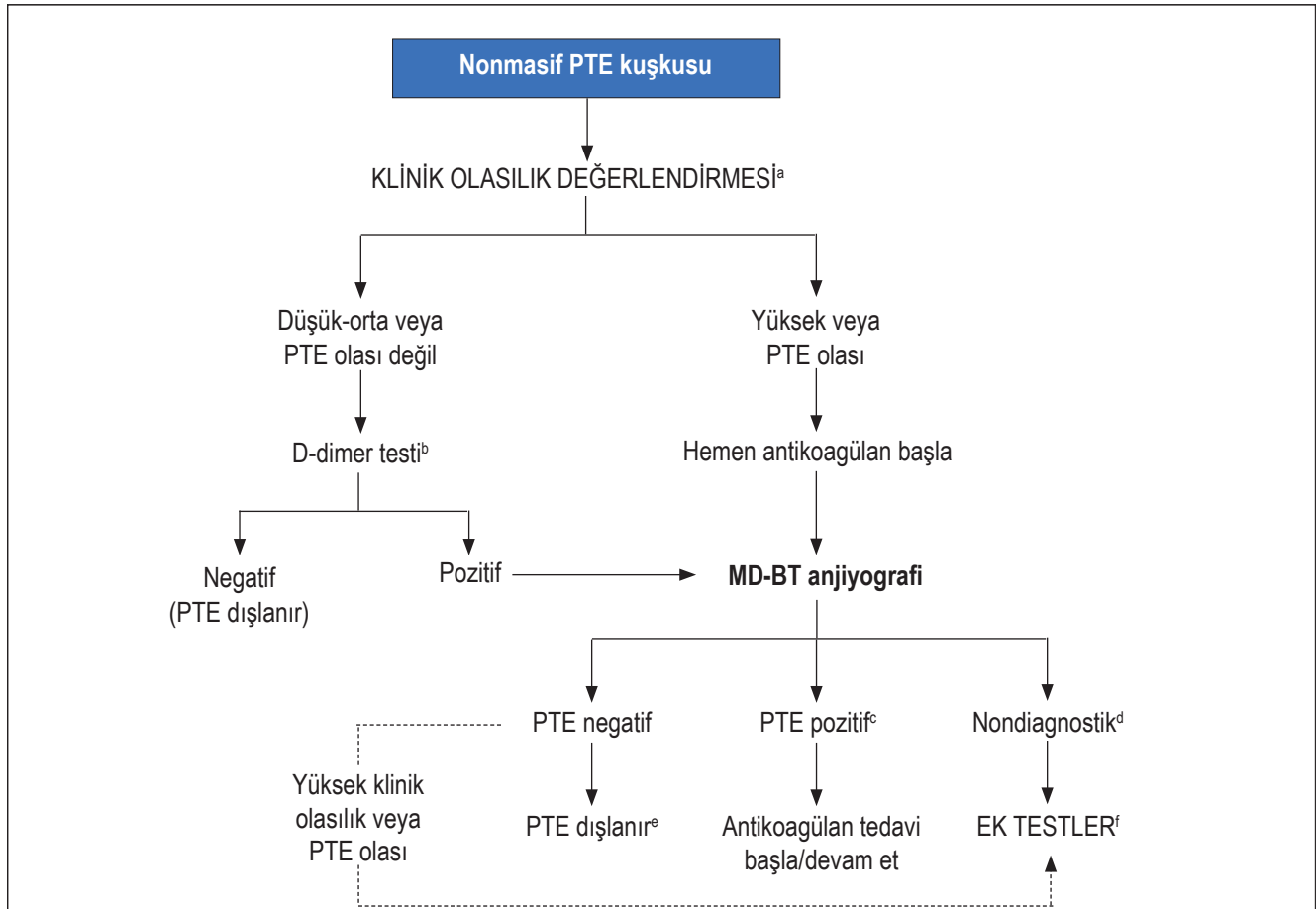
Halen acil servislere, yatan hastalarda ve birinci basamak uygulamalarda; klinik olasılık tahmini, D-dimer, multidetektörlü BTPA, ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) gibi yöntemlerin

değişik kombinasyonlarını barındıran noninvaziv tanı stratejileri kullanılmaktadır⁽¹²⁻¹⁹⁾. Bunların seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır.

Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastalarda kanıta dayalı bu stratejiler olmaksızın hastalığın dışlanması ve antikoagülan tedavinin kesilmesi, ilk üç ay içinde yüksek nükse ve ani kardiyak ölümlere neden olmaktadır⁽²⁰⁾.

Hemodinamisi Stabil PTE Kuşkulu Hastalar

İlk aşama: Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VI-DAS) ve turbidimetrik (örn. tinaquant) testleri ile D-dimer'in negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda, VTE prevalansı oldukça düşüktür^(12,21-25). Bu strateji ile (Şekil 2,3) PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır⁽¹⁸⁾. PTE tanısı bu şekilde dışlanan tedavi başlanmadan izlenen hastalarda, üç aylık tromboemboli riski %1'in altında bulunmuştur^(26,27). Yüksek



^a Klinik olasılık değerlendirilmesi için üç seviyeli şema (düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir.

^b Yüksek duyarlılıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya "PTE olası değil" ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.

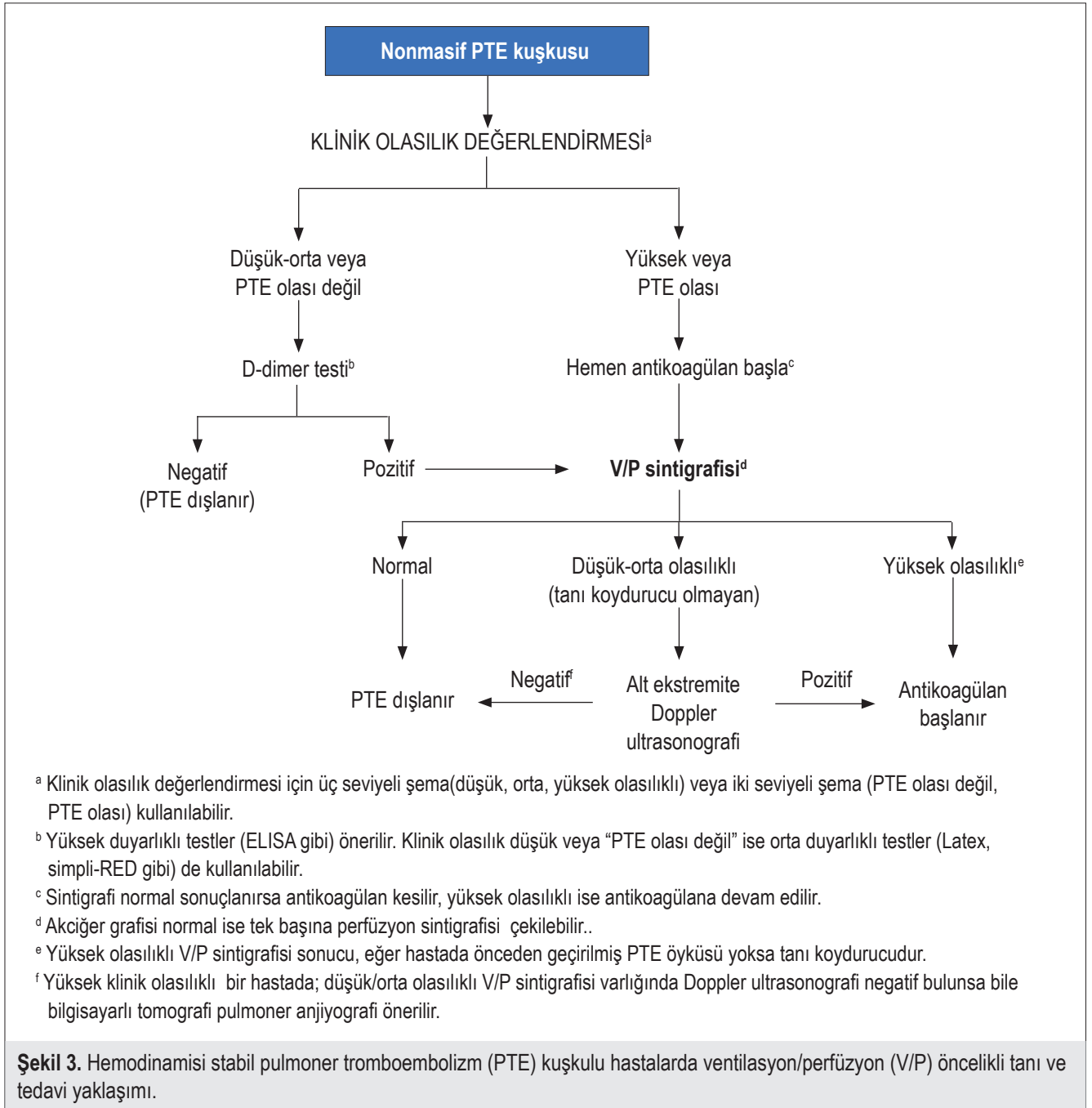
^c Multidetektör (MD)-BT anjiyografide segmenter veya daha proksimal düzeyde PTE saptanması.

^d Teknik açıdan yetersizlik ya da radyoloğun kararsız kalması.

^e Klinik olasılık yüksek veya PTE olası bulunduğu başlanmış olan antikoagülan tedaviyi kesme kararı için ek testlere başvurulabilir (Öneri, bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle tartışmalıdır).

^f V/P sintigrafisi, alt ekstremitte KDU, seri Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi.

Şekil 2. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı.



duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir^(13,15).

Bu dışlama stratejisinin özellikle genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalarda güvenilirliği yüksektir. Son yıllarda cerrahi geçiren hastalar hariç; yaşlılarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya kalp yetersizliği ve malignitesi bulunan PTE kuşkulu hastalarda da güvenli olarak kullanılmaktadır^(28,29).

İkinci aşama: D-dimer pozitifliğinde veya klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak değerlendirildiği hastalarda D-dimer testi istenmeden doğrudan BTPA çekilmesi önerilir. Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) bulunduğu PTE kuşkulu hastalarda kanama yönünden yüksek riskli bir durum yoksa, tanı dışlanana kadar antikoagülan tedaviye başlanması önerilmektedir⁽¹⁸⁾. Tomografik incelemede tanı için pıhtının en az segmenter ve daha proksimal pulmoner arter dallarında gösterilmesi gerekir. Çok detektörlü bilgisayarlı

tomografi (BT) negatifliği ile PTE tanısının dışlandığı iki önemli çalışmada; tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1.1 ve %1.3 bulunmuştur⁽²⁶⁾. Nondiagnostik (radyoloğun kararsız kaldığı) BTPA sonucu alındığında ek görüntüleme (V/P sintigrafi, alt ekstremitte KDU, seri Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi gibi) yapılabilir (Şekil 2).

Yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda, BTPA ile yanlış negatif sonuçlar da bildirilmiştir⁽²²⁾. Ancak bu az sayıdaki olguda takipte üç aylık tromboembolik risk çok düşük bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Bu nedenle BTPA negatif bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda, ek görüntüleme önerisi hala tartışmalıdır.

- Kontrastlı BTPA'ya kontrendikasyon varlığında ve özellikle genç kadınlarda radyasyon yüküne bağlı ömür boyu artan meme kanseri riski nedeniyle, görüntüleme BTPA yerine olanak varsa akciğer V/P sintigrafisi kullanılabilir⁽³⁰⁾. Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur.
- Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda BTPA yerine V/P sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir⁽³¹⁾ (Şekil 3). Normal olarak raporlanan sintigrafi ile PTE'nin dışlandığı çalışmalarda hastalarda üç aylık VTE riski %1'in altında bulunmuştur⁽³²⁻³⁹⁾. Buna karşılık PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafinin normal sonuçlandığı bilinmelidir⁽¹⁵⁾.
- Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile normal ve yüksek olasılıklı olarak raporlanan hastaların dışındaki nondiagnostik (düşük ve orta olasılıklı) rapor oranı yaklaşık %30-50 civarındadır^(15,40-42). Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiagnostik sintigrafi oranı daha da yükselmektedir⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.
- Sintigrafi sonuçları nondiagnostik bulunan düşük klinik olasılıklı (veya PTE olası değil) olgularda, PTE prevalansı da düşük olarak bildirilmektedir⁽⁴⁷⁾. Bu hastalarda alt ekstremitte KDU incelemesi de negatif bulunduğunda hastalık güvenle dışlanabilir.
- Son yıllarda PTE tanısında; planar sintigrafi yerine, tek foton emisyonunda bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya SPECT/BT görüntüleme teknikleri ile yapılan birçok retrospektif çalışmada nondiagnostik tanı oranları %0-5 gibi düşük değerlerde bildirilmektedir⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Ancak bu konuda geniş olgu sayıları içeren prospektif validasyon çalışmalarına gereksinim vardır.
- Yüksek olasılıklı sintigrafi ve düşük klinik olasılık birlikteliğinde BTPA başta olmak üzere ek görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilir (Şekil 3).

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

Hemodinamisi Bozulmuş PTE Kuşkulu Hastalar

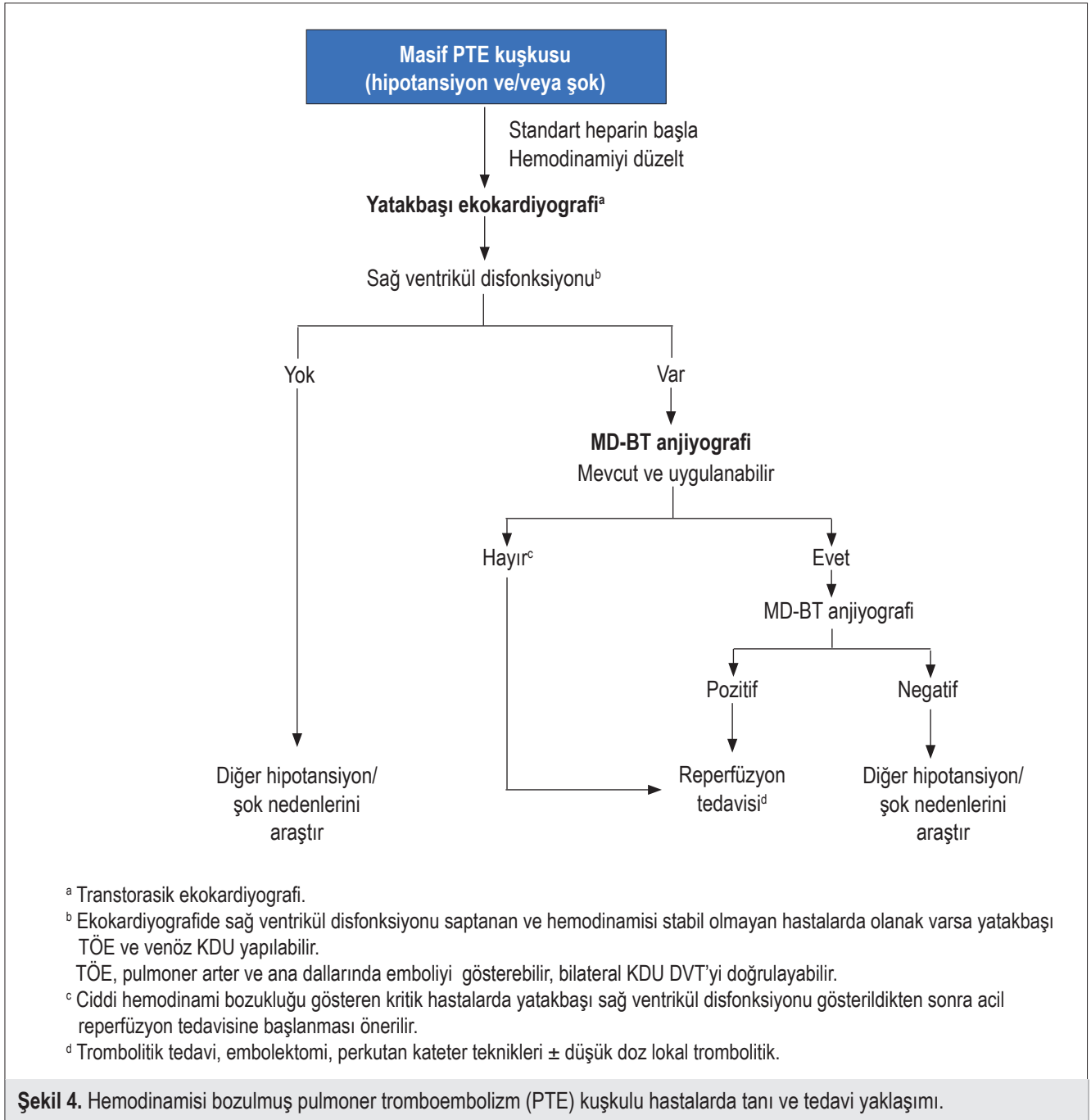
Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda; hem acil reperfüzyon tedavi kararı (sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması) hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvuler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında transtorasik ekokardiyografi (TTE) inceleme yapılması önerilir (Şekil 4). Ciddi hemodinamik dekompanseasyon varlığında en ideali, transözofageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmasıdır. Bu inceleme, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsleri TTE'den daha iyi görüntüler ve başka bir incelemeye gerek kalmadan acil reperfüzyon tedavi kararı verilmesine olanak sağlar⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. TÖE, hipoksemik hastalarda dikkatli yapılmalıdır.

Transtorasik ekokardiyografi sonrası sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, yatak başında alt ekstremitte KDU uygulanması ile pozitif sonuç alınması da akciğer görüntülemesi olmadan trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar.

Destek tedavisi ile hemodinamisi stabil hale gelen hastalara hızla BTPA çekilmelidir. Anstabil dönemde akut koroner arter hastalığından kuşkulularak kateter laboratuvarına gönderilen ve bu hastalığı dışlanan hastalara, bu sırada pulmoner anjiyografi uygulanabilir. Bu inceleme, özellikle peruktan kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi seçeneği için çok yararlı olur.

Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk bir saat içinde ortaya çıkmaktadır⁽⁴⁶⁾. Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif PTE'den kuşkulanan durumlarda, kanama riski yüksek değilse derhal anfraksiyone heparin ile antikoagülan tedaviye başlanması önerilir.

Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemi, elektrokardiyografi (EKG)'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S₁Q₃T₃ veya psödo infarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmanter tutulum ya da BTPA'da bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen, beyin natriüretik peptid (BNP), pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan hastalar, submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara TTE yapılmalıdır⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.



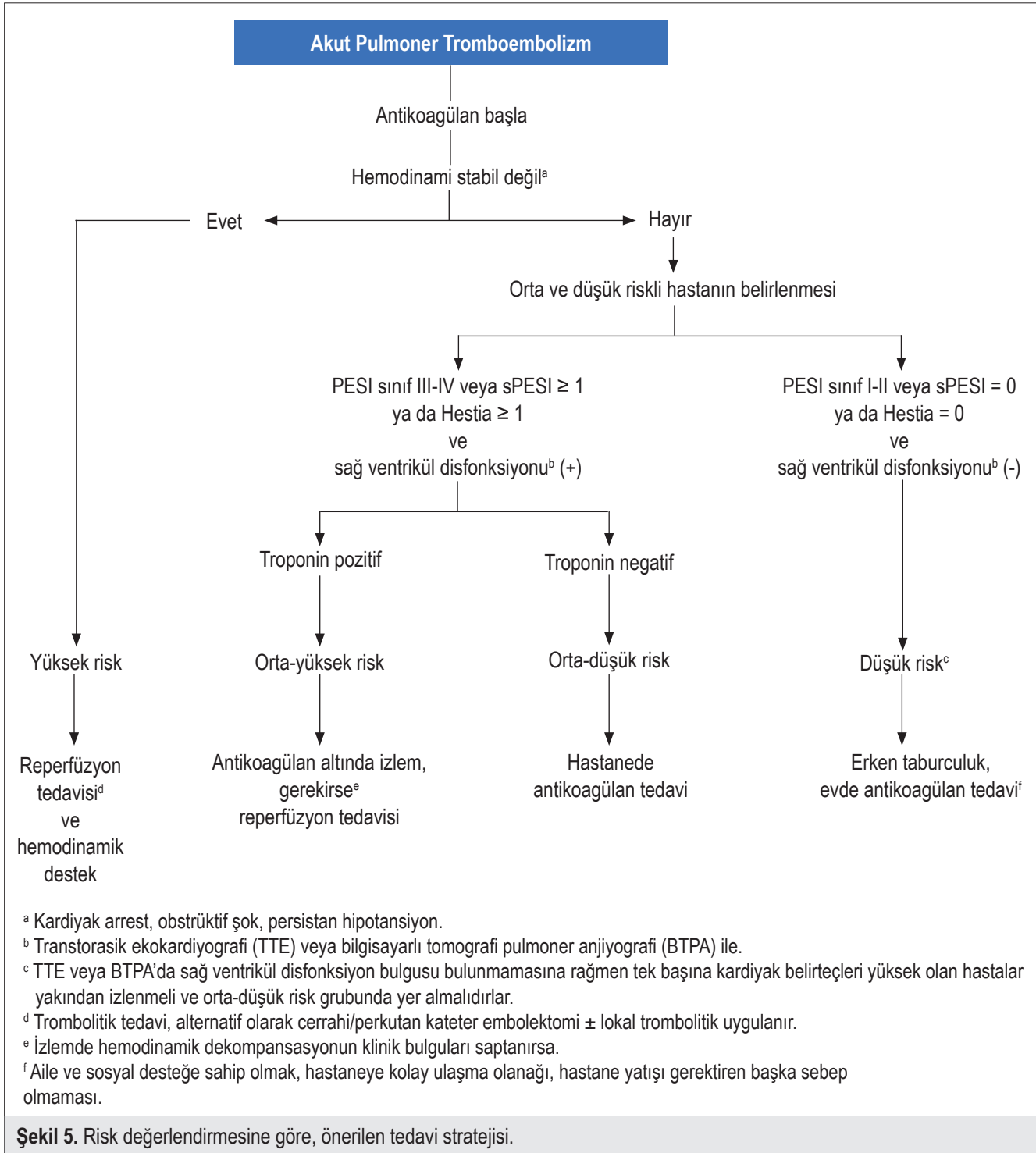
TEDAVİ YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusu yüksek ve orta klinik olasılıklı olup, kanama riski düşük olan hastalara test sonuçlarını beklerken antikoagülan tedavi başlanmalıdır⁽¹⁸⁾. Masif PTE kuşkusunda antikoagülan olarak anfraksiyone heparin seçilmelidir⁽⁵⁸⁾.

Pulmoner tromboembolizm tanısı konulan hastanın erken (ilk 30 gün) mortalite ve komplike seyir açısından yüksek, orta veya düşük riskli olarak ayırt edilmesi, tedavi seçeneklerini be-

lirler^(59,60). Riske göre önerilen tedavi stratejisi, Şekil 5'te görülmektedir.

Tanı kesinleştiğinde, önceden düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) başlanan hastalarda, bu tedavi en az beş gün sürdürülmelidir. Tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg verilmesi "international normalized ratio (INR)" değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane



yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olan ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir⁽⁵⁸⁾. Ardışık olarak iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir (Bkz. Bölüm Antikoagülan Tedavi, Sayfa 52).

Orta ve düşük riskli hastalarda tedaviye doğrudan etkili oral antikoagülan (DOAK)'lar ile başlanabilir⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Başlangıç tedavisi, rivaroksaban için üç hafta, apiksaban için yedi gündür. Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilir. İdame tedavisinde

varfarin yerine oral direkt trombin inhibitörü (dabigatran) veya direkt faktör Xa inhibitörü (edoksaban) da kullanılabilir.

Beş günlük DMAH ve takiben oral K vitamini antagonisti uygulaması ile yedi günlük apiksaban veya üç haftalık rivaroksaban başlangıç tedavisi ve takiben aynı ilaçların idame tedavilerinin karşılaştırıldığı Faz III klinik çalışmalarda, DOAK'lar ile yapılan tedavilerin en az heparin/oral K vitamini antagonisti tedavisi kadar etkin, majör kanama yönünden ise daha güvenli olduğu bildirilmiştir^(64,65).

Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varsa, vena kava inferiora filtre takılması önerilir^(66,67).

Yüksek Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Masif PTE) Acil Tedavi⁽¹⁸⁾

- Elektrokardiyografi ile akut koroner sendrom dışlanır, sağ ventrikül yüklenme bulguları araştırılır.
- Kardiyak arrest, obstrüktif şok veya persistan hipotansiyon nedeniyle hemodinamisi bozulmuş, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan yüksek riskli PTE kuşkulu hastaya SH (80 IU/kg intravenöz) ile birlikte destek tedavisi (oksijen, 200-500 mL intravenöz laktatlı ringer veya serum fizyolojik, inotropik ve/veya vazopressör ajanlar, gerekirse entübasyon/mekanik ventilasyon) başlanır (Şekil 6).
- Destek tedavisine rağmen hemodinami stabil hale gelmezse veya planlanan trombolitik tedaviye kontrendikasyon var ise ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi, Sayfa 50).
- Hemodinamisi stabil hale gelmeye başladığında, çekilecek BTPA ile PTE kanıtlanan hastaya, önceden ECMO başlanmamışsa veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon yoksa primer reperfüzyon tedavisi (trombolitik tedavi) uygulanmalıdır.
- ECMO başlanan veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon saptanan hastalara alternatif reperfüzyon tedavileri (cerrahi veya kateter embolektomi) önerilir.
- Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyonu takiben, hastanın kliniğine göre belirlenen bir süre sonra SH'den DOAK'lara geçiş yapılabilir.

Orta Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Submasif PTE) Tedavi

Hemodinamisi stabil PTE olgularında risk değerlendirmesinde; PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ya da Hestia dışlama kriterle-

ri ≥ 1 bulunan (Bkz. Bölüm Erken Taburculuk ve Evde Tedavi, Sayfa 43) ve ekokardiyografi/BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli hastalar kardiyak enzimlere (troponin) bakılır. Troponinin pozitif veya negatif bulunmasına göre orta-yüksek ve orta-düşük riskli olarak belirlenen hastalarda tedavi stratejisi farklıdır.

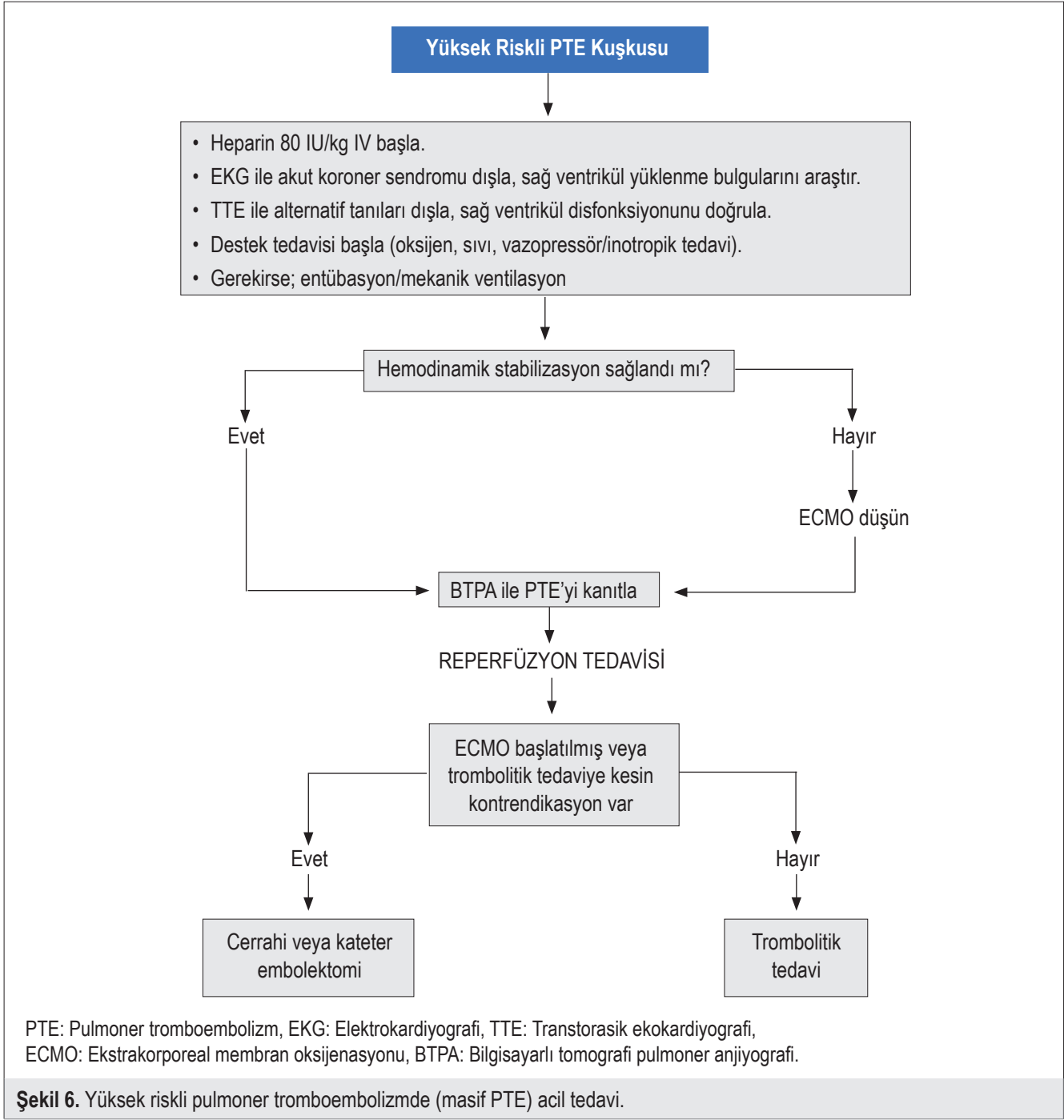
- Orta riskli (submasif PTE) hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan orta-düşük riskli hastalarda parenteral veya oral antikoagülan tedavi yeterlidir (Bkz. Bölüm Antikoagülan Tedavi, Sayfa 52).
- Buna karşılık, orta-yüksek riskli hastaların bir bölümünde ilk birkaç saat veya gün içinde hemodinamik dekompanseasyon ve kollaps gelişebilir⁽⁶⁸⁾. Bu nedenle orta-yüksek risk grubundaki hastalar antikoagülan tedavi altında yakından takip edilir. Böyle bir durum geliştiğinde, kanama riski yüksek değilse kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilir⁽⁶⁸⁾. Yaşlı ve kanama riski yüksek olan hastalarda alternatif olarak perkütan kateter veya cerrahi embolektomi uygulanabilir^(18,68,69).

Prospektif, randomize, çok merkezli PEITHO çalışmasında; standart doz trombolitik uygulanan grupta, yalnızca heparin uygulanan gruba göre majör ve serebral kanama riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁸⁾. Bu çalışmada yaşı 75'in üzerindeki hastalarda bu risk daha da yüksek bulunmuştur. Bu nedenle orta-yüksek riskli hastalara rutin trombolitik tedavi uygulanması önerilmez.

Düşük Riskli Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi (Erken Taburculuk ve Evde Tedavi)

Son 10 yıl içinde; DMAH'ların yaygın kullanımı, kılavuzlarda derin ven trombozu (DVT)'nun ayaktan tedavisi önerileri ve özellikle DOAK'ların başlangıç ve uzun süreli kullanımlarının sağladığı avantajlar nedeniyle, nonmasif düşük riskli PTE hastalarında erken taburculuk ve evde tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Randomize çalışmalar, prospektif kohort tedavi çalışmaları ve meta-analizlerde, evde (ayaktan) tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, komplikasyon riski düşük nonmasif PTE hastalarda tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığı bildirilmiştir^(18,62,70-75). Bu çalışmalarda; klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) veya basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI) skorları düşük olan, gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların %13-51'i erken taburculuk ve ayaktan tedavi için uygun durumda bulunmuştur^(70,73,76,77).



Güncel PTE kılavuzlarındaki değerlendirmelerde; pulmoner emboli şiddet indeksine (PESI, sPESI) ek olarak Hestia dışlama kriterlerinin kullanımı, sağ ventrikül disfonksiyonunun ekokardiyografi veya BTPA ile dışlanması ve kardiyak biyobelirteçlerin (troponin veya NT-proBNP) negatifliği gibi kriterlerin kombinasyonu ile etkin ve güvenli tedavi için uygun hasta tanımları yapılmaktadır^(18,70,78-81).

Erken taburculuk ve evde tedavi için mutlak kriterler;

1. Erken (30 günlük) PTE ilişkili mortalite ve ciddi komplikasyon (majör kanama/serebral kanama) riskinin düşük bulunması,
2. Hastaneye yatmayı gerektirecek ciddi komorbidite veya ağırlaştırıcı durum bulunmaması,
3. Hastanın tedaviye uyumlu olması, yeterli düzeyde aile ve sosyal desteğe sahip olması, hastaneye kolay ulaşılabilirliğinden sorunun yaşanmaması olarak özetlenebilir.

Hestia dışlama kriterlerinden bir veya daha fazlasının varlığı tedavinin hastanede yapılmasını gerektirmektedir (Tablo 15). Hestia kriterleri ile 24 saat içinde taburcu edilerek ayaktan tedavi uygulanan 297 hastalık tek kollu tedavi çalışmasında erken mortalite saptanmazken, üç aylık nüks VTE %2 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁸⁾. Hestia kriterlerinin eksternal validasyonu için yapılan retrospektif (n= 577) diğer bir çalışmada, ayaktan tedavi edilen 149 (%25.8) hastada erken mortalite saptanmamıştır⁽⁸²⁾. Diğer bir prospektif çalışmada Hestia dışlama kriterlerine NT-proBNP testinin negatifliğinin (< 500 ng/mL) eklenmesi, 30 günlük mortalite, kanama ile ilişkili mortalite ve hastaneye erken geri dönüş gibi faktörler açısından tek başına Hestia kriterleri ile dışlanan hastalara göre bir fark yaratmamıştır⁽⁷⁹⁾.

Pulmoner tromboembolizm şiddeti ve komorbiditelerin varlığı ile ilgili olarak 30 günlük tüm nedenlerden mortalite ile ilişkili olan PESI ve sPESI kriterlerine göre düşük riskli hastalar, erken taburculuk ve ayaktan tedavi için de değerlendirilirler. PESI kriterleri, Hestia kriterlerine göre daha standardize fakat mortaliteyi kolaylaştıran faktörler açısından daha düşük kapsamlıdır. sPESI kriterlerinin ise, tüm kanserli hastaları düşük risk grubundan doğrudan dışlayabildiğine dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi, Sayfa 31). Ayaktan ve yatarak tedavinin prospektif olarak karşılaştırıldığı (n= 344) açık uçlu, randomize, eşdeğerlik çalışmasında; PESI = I ve II saptanarak ayaktan tedavi yapılan 171 olguda üç aylık nüks ve mortalite %0.6 ve majör kanama %1.8 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾.

Sonuç olarak, Hestia kriterleri ve aslında 30 günlük erken mortalite ile ilişkili olarak en sık valide edilen PESI ve sPESI kriterleri, erken taburculuk ve evde tedavi için de kullanılmaktadır.

Tablo 15. Hestia dışlama kriterleri

- Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg, NDS > 100/dakika)
- Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
- Aktif kanama veya yüksek kanama riski
- 24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO₂ > %90 için)
- Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması
- Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat)
- Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı
- Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika
- Ciddi karaciğer yetersizliği
- Gebelik
- HİT öyküsü

HİT: Heparine bağlı trombositopeni, NDS: Dakika nabız sayısı, TA: Tansiyon arteriyel.

Ancak PESI ve sPESI kriterlerinin tek başına kullanılması yerine, Hestia kriterleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir^(18,81).

Düşük riskli PTE hastalarında yapılan 22 kohort çalışmaya ilişkin bir meta-analiz ve sistematik derlemede (n= 3295); Hestia, PESI veya sPESI kriterlerine BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu varlığı ve kardiyak biyobelirteç testlerinin eklenmesi ile yapılan kombine değerlendirilmenin, prognostik duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir⁽⁸¹⁾.

Rastlantısal PTE ve İzole Subsegmenter PTE'de Tedavi

Subsegmenter pulmoner tromboembolizm (SSPTE), pulmoner arter dallarının dördüncü dallanma ve daha periferini etkiler. SSPTE; semptomatik veya asemptomatiktir (rastlantısal). Subsegmenter PTE, izole olabileceği gibi, multipl tutulum da gösterebilir. DVT ile birlikte veya tek başına bulunabilir. Rastlantısal PTE, genellikle başta kanser tanısı ve evrelemesi olmak üzere travma veya postoperatif BTPA kontrolleri sırasında saptanır⁽⁸³⁾. PTE kuşkulu hastalarda BTPA'da %1-5 oranında izole subsegmenter PTE saptanmaktadır⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾. PTE kuşkusu olmadan malignite tanısı amacıyla çekilen toraks BTPA'da rastlantısal olarak %1-5 oranında asemptomatik PTE saptanmaktadır^(84,88-92). Çok detektörlü BT, tek detektörlü BT ile kıyaslandığında subsegmenter PTE tanısı için oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir. Bir çalışmada; saptanan SSPTE tek detektörlü BT ile %4.7 iken, 64-detektörlü BT ile %15.0 bulunmuştur⁽⁸⁷⁾.

Santral PTE'de başlıca semptom dispne iken, SSPTE'de plevral göğüs ağrısı ön plandadır⁽⁹³⁾. Emboli yükünün azlığı nedeniyle daha az hipoksemi, daha düşük D-dimer ve NT-proBNP, troponin düzeyleri ve daha az sıklıkta DVT birlikteliği saptanır⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Klinik olasılık değerlendirmesinin (örn. Wells) duyarlılığı da daha düşüktür^(96,97).

Günümüzde, semptomatik izole SSPTE olgularında antikoagülan tedavi kullanımı tartışmalıdır. Buna karşılık asemptomatik/rastlantısal hastaların bile çoğuna antikoagülan tedavi uygulanmakta ve bu nedenle gereksiz kanama komplikasyonu riski ile karşılaşılmaktadır⁽⁹⁶⁾. SSPTE'de antikoagülan tedavi ile kanama riski %8.1 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁸⁾.

2016 yılında yapılan bir Cochrane analizinde; izole veya rastlantısal SSPTE olgularında, antikoagülan tedavinin etkinliği için yeterli randomize/kontrollü çalışmanın bulunmadığı bildirilmiştir. "American College of Chest Physicians (ACCP)" 2016 rehberinde, DVT'nin eşlik etmediği izole SSPTE'de antikoagülan tedavi önerilmemiştir⁽⁹⁹⁾. Bir meta-analizde (n= 589) antikoagülan uygulanan SSPTE olgularında mortalite oranı %2.1 bulunurken, tedavi edilmeyenlerde %3 olarak saptanmıştır⁽⁹⁸⁾. Aynı

meta-analizde nüks oranları tedavi uygulananlarda %5.3, tedavi verilmeyenlerde %3.9 bulunmuştur. Sonuç olarak SSSPE olgularında antikoagülan tedavinin majör kanama riskine karşılık, üç aylık nüks veya mortalite yönünden yarar sağladığını gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.

Malignitelerde semptomatik ve rastlantısal PTE karşılaştırıldığında nüks, mortalite ve komplikasyon yönünden fark bulunmamıştır⁽¹⁰⁰⁾. ACCP rehberi asemptomatik/rastlantısal PTE'nin semptomatik PTE gibi tedavi edilmesini önermektedir⁽¹⁰¹⁾.

Semptomatik PTE kuşkulu hastalarda izole subsegmenter PTE saptandığında, tüm bacak veya seri alt ekstremitte KDU incelemesi negatif ise tedavi başlanmaması kararı ağırlık kazanmaktadır. Bu hastalarda kanama riski dikkatle değerlendirilmelidir. Kanser, DVT varlığı veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek riskli durumlarda izole subsegmenter PTE'nin genellikle semptomatik ve nonsubsegmenter PTE gibi tedavi edilmesi önerilmektedir⁽¹⁰²⁾.

KAYNAKLAR

- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:1251-61.
- Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.
- Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013;62:117-24.
- 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.
- Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-6.
- Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101:197-200.
- Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-18.
- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
- Freund Y, Cachanado M, Aubry A, et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:559-66.
- Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism-revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013;30:701-6.
- Penaloza A, Soulie C, Moumneh T, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): A multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4:615-21.
- 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.
- 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.
- Kline JA, Webb WB, Jones AE, et al. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.
- Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.
- Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-64.
- DiNisio 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.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.

23. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simples core. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
24. 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.
25. 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.
26. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162:1631-5.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. C 324
31. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Van Beek EJ, Kuyler PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108:170-3.
37. van Beek EJ, Kuijjer PM, Büller HR, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:2593-8.
38. de 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.
39. 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.
40. 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.
41. Investigators P. 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.
42. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512-6.
43. 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.
44. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1452-7.
45. 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.
46. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
47. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259.
48. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264:379-87.
49. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50:1987-92.
50. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45:1501-8.
51. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002;23:1107-13.

52. 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.
53. 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.
54. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute corpulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429-33.
55. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in nonmassive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121:617-24.
56. Grifoni S, Olivotto 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.
57. 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.
58. 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):7-47.
59. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
60. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
61. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
62. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
63. 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.
64. Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One* 2011;6:e26861.
65. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an up date. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976-90.
66. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior vena cava filters why, who, and for how long? *Clin Chest Med* 2018;39:645-50.
67. Moriarty JM, Steinberger JD. Inferior vena cava filters: when to place and when to remove. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:84-93.
68. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
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.
70. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Out patient versus in patient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;377:41-8.
71. Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial out patient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
72. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Out patient versus in patient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44.
73. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40:742-9.
74. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:1-5.
75. Roy PM, Moumneh T, Penalzoza A, Sanchez O. Out patient management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;155:92-100.
76. 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.
77. Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Out patient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.
78. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Hestia Study Investigators. Out patient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-7.
79. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, et al. Vesta Study Investigators. Efficacy and safety of out patient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:998-1006.
80. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902-10.
81. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial out patient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax* 2018;73(Suppl2):ii1-ii29.
82. Weeda ER, Kohn CG, Peacock WF, et al. External validation of the Hestia criteria for identifying acute pulmonary embolism

- patients at low risk of early mortality. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:769-74.
83. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;49:1700275.
 84. 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.
 85. 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.
 86. Le Gal G, Righini M, Parent F, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:724-31.
 87. 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.
 88. van Es N, Bleker SM, DiNisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2):172-8.
 89. Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, et al. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* 1998;208:209-15.
 90. 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.
 91. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, et al. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010;125:306-9.
 92. 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.
 93. Cha SI, Shin KM, Lee JW, et al. Clinical characteristics of patients with peripheral pulmonary embolism. *Respiration* 2010;80:500-8.
 94. Alonso Martinez JL, Annicchero Sanchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, et al. Central versus peripheral pulmonary embolism: analysis of the impact on the physiological parameters and long-term survival. *N Am J Med Sci* 2016;8:134-42.
 95. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, et al. ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.
 96. den Exter PL, van Es J, Klok FA, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013;122:1144-9.
 97. Singer AJ, Zheng H, Francis S, et al. D-dimer levels in VTE patients with distal and proximal clots. *Am J Emerg Med* 2019;37:33-7.
 98. Bariteau A, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Systematic review and meta-analysis of outcomes of patients with subsegmental pulmonary embolism with and without anticoagulation treatment. *Acad Emerg Med* 2018;25:828-35.
 99. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
 100. 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.
 101. 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.
 102. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69:174-80.

HEMODİNAMİK VE SOLUNUMSAL DESTEK TEDAVİSİ

Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon

Hipoksemi, ağır pulmoner tromboembolizm (PTE) hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu oluşan, önemli bir komplikasyondur. Bu hastalarda nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen desteği gereklidir. Oksijen tedavisi hipoksemi nedeniyle artan pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül iskemisinin daha da kötüleşmesini önler. Tedavi saturasyon \geq %90 olacak şekilde uygulanmalıdır⁽¹⁾.

Klasik oksijen desteğine yanıt vermeyen ağır hipoksemi veya solunum yetmezliği; PTE'ye ek olarak patent foramen ovale veya atriyal septal defekt nedeniyle gelişen sağdan-sola şant sonucu görülebilir. Bu durumlarda daha ileri oksijen destek tedavileri, yüksek akımlı oksijen tedavisi (örn. yüksek akımlı nazal kanül ile) ve mekanik ventilasyon (noninvaziv veya invaziv) düşünülmelidir.

Mekanik ventilasyon pozitif intratorasik basıncı artırarak venöz dönüşün azalmasına, dolayısıyla da kardiyak outputun daha da kötüleşmesine yol açabilir. Bu nedenle ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) dikkatli uygulanmalıdır. Uygun olan hastalarda öncelikle yüksek akımlı nazal oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon tercih edilmelidir^(2,3). Mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olduğu olgularda, inspiryum sonu plato basıncını < 30 cmH₂O olacak şekilde düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır⁽³⁾. Ayrıca sağ ventrikül yetmezliği gelişen hastalarda entübasyon ve anestezi indüksiyonu süresince hipotansiyon oluşma riski veya hipotansiyon siktir. Bu uygulamalarda bu risk dikkate alınmalıdır.

Akut Sağ Kalp Yetmezliği Tedavisi

Yüksek riskli PTE'li hastalarda düşük kardiyak output ile sonuçlanan akut sağ kalp yetmezliği mortalitenin sebebidir. Bu hastalarda sıvı tedavisi, hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde verilmelidir. Önyükün yetersiz olduğu durumlarda

sıvı tedavisi faydalı olabilir, ancak fazla sıvı tedavisi zaten hasarlanmış olan sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da bozabilir. Sağ ventrikül diyastol sonu volümünün artması sağ ventrikül iskemisine, interventriküler şiftin daha da artmasına neden olarak, sol ventrikülün outputunun azalmasına sebep olabilir. Bu nedenle başlangıç sıvı tedavisi santral venöz basıncın düşük olduğu ($< 12-15$ cmH₂O) durumlarda ≤ 500 mL olacak şekilde 15-30 dakika boyunca verilmelidir. Daha sonraki sıvı desteği hemodinamik ve ekokardiyografik değerlendirmeye göre yapılmalıdır. Santral venöz basıncın normal veya yüksek olduğu hastalarda sıvı yüklenilmesinden kaçınılmalı, vazopressör ve inotrop ajanlar tercih edilmelidir.

Vazopressör kullanımı farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavileriyle birlikte veya bu tedaviler için beklerken sıklıkla gereklidir. Norepinefrin (noradrenalin), 0.2-1.0 μ g/kg/dakika dozunda kan basıncını desteklemek için ilk tercih olarak kullanılmaktadır⁽⁴⁾. Bunun sebebi pulmoner vasküler dirençte bir değişikliğe yol açmadan, koroner perfüzyon ve ventrikül sistolik etkileşimde düzelmeye meydana getirerek, sistemik hemodinamiği iyileştirebilmesidir. Ancak aşırı vazokonstriksiyonun doku perfüzyonunu olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Ağır ventrikül disfonksiyonu olan PTE'li hastalarda dobutamin (2-20 mg/kg/dakika), milrinon gibi pozitif inotropik ajanlar kardiyak indeksi arttırmak için kullanılabilir⁽⁵⁾. Ancak bu ilaçlar sistemik vazodilatör olduklarından hipotansiyona yol açabilirler. Bu nedenle, noradrenalin gibi bir vazopressörle birlikte kullanılmalıdır. Dobutamin, aritmiyi tetikleyebilir veya mevcut aritmiyi arttırabilir. Yeterli perfüzyon basıncını sağlamak için yüksek dozlarda noradrenalin gereken durumlarda ise vazopressin ikinci basamak bir vazopressör olarak düşünülmelidir.

Pulmoner tromboembolizmlı hastalarda pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler direnci düşürmek için levosimendan, inhale prostasiklin, inhale nitrik oksit ve sildenafil infüzyonunun

kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bunlar içinde küçük klinik çalışmalarda inhale nitrik oksitin, pulmoner arter basıncını düşürüp, kardiyak indeksi arttırarak hemodinamiği düzelttiği gösterilmiştir⁽⁶⁾. Ancak bu ajanların hiçbiri pulmoner arteriyel sisteme spesifik olmadıkları için, sistemik hipoperfüzyona ve hipotansiyonun daha da kötüleşmesine sebep olabilirler. Trombolitik tedavi veya kateter/cerrahi embolektomi uygulanmasında gecikme olan ya da bu uygulamalara kontrendikasyonu bulunan hastalarda, vazopressörlere refrakter hipotansiyon ve şok tablosu devam ediyorsa, vazodilatör tedaviler denenebilir.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon Desteği

Yüksek riskli embolilerde sirkülatuar kollaps veya kardiyak arrest durumlarında veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yardımcı olabilir. ECMO mekanik ventilasyon desteğinin bir alternatif formudur. Beş-on günden uzun kullanımı, kanama ve infeksiyon başta olmak üzere komplikasyon riskini belirgin arttırdığından, uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır. Tedaviye yanıtız ciddi şok veya kardiyopulmoner arrest gelişen PTE'li hastalarda, kateter veya cerrahi embolektomiye hazırlık/zaman kazanma aşamasında düşünülmalıdır⁽⁴⁾.

Kardiyak Arrestte İleri Yaşam Desteği

Akut PTE kardiyak arrest nedenlerinden biridir. Kardiyak arrest gelişen PTE'li hastalarda trombolitik tedavi düşünülmalıdır⁽⁷⁾. Trombolitik ilaç uygulanırken de kardiyopulmoner resüsitasyona en az 60-90 dakika devam edilmelidir⁽³⁾.

KAYNAKLAR

1. Tapson VF, Weinberg AS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism>, 2020.
2. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230-2.
3. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;1-61.
4. Banerjee TP, Mora JC. The management of pulmonary embolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.12.008>.
5. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise view of diagnosis and management. *Intern Med J* 2019;49:15-27.
6. Chodakowski JD, Courtney DM. Pulmonary embolism critical care update: prognosis, treatment, and research gaps. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:540-6.
7. Yilmazel Ucar E. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. *Eurasian J Med* 2019;51:185-90.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; standart (anfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir.

Pulmoner tromboembolizm (PTE)'de antikoagülan tedavinin erken başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltırken, diğer yandan hastayı kanama riskine sokabilir.

Hızlı antikoagülasyon intravenöz SH veya subkutan DMAH veya subkutan fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ajanlarla sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir⁽¹⁻⁴⁾. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır. Bu sürece sekonder profilaksi denir. Günümüzde rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran gibi DOAK'lar da kullanıma girmektedir (Bkz. Bölüm Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar, Sayfa 56).

Standart Heparin

Standart heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombine bağlanarak gösterir. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, antitrombin aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin antitrombin aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-antitrombin 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 aktiveleştirerek kemik kaybını artırır⁽⁵⁾. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile üç saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yük-

me dozu verildikten sonra sürekli intravenöz 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 emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile intravenöz infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Sürekli intravenöz infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir⁽⁶⁾ (Tablo 16). Toplam günlük doz 35000 uluslararası ünite (IU)'yi aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Günlük heparin dozu bu 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 nüks riski 15 katına kadar artabilir⁽⁸⁾. İdame aPTZ değeri, kontrol değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır. Varfarin tedavisi genellikle heparin tedavisi ile eş zamanlı başladığından, birlikte kullanımda varfarin etkisi ile aPTZ'de beklenenden daha fazla uzama görülebileceği unutulmamalıdır (INR'de her 1 artış, aPTZ'yi yaklaşık 16 saniye uzatır).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTZ değeri ölçülür. aPTZ istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere

Tablo 16. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması⁽⁶⁾

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.

geçilir. Aksi takdirde aPTZ uygun düzeye gelinceye kadar "altı saatte bir" bakılmaya devam edilir.

Subkutan SH uygulamasında monitörizasyona gerek yoktur. Bu uygulamada subkutan 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa subkutan 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. Standart heparin uygulaması sırasında yapılması gereken işlemler Tablo 17'de verilmiştir⁽⁹⁾.

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır⁽¹⁰⁾. aPTZ'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği,

karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidogrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak olarak kontrendikedir (Tablo 18).

Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4: PF4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Böylece hem tedavi sırasında etkin dozda farklılıklara hem de tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HİT) oluşmasına yol açabilir. Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asempto-

Tablo 17. Standart heparin ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

Endikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	<ul style="list-style-type: none"> Bazal aPTZ, INR (veya protrombin zamanı) ve hemogram alınır. Heparin için kontrendikasyon 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 (Bkz. Tablo 16). Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar günaşırı 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.

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International normalized ratio, SH: Standart heparin.

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

Tablo 18. Heparin tedavisi kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> Heparin sodyuma aşırı duyarlılık Ağır trombositopeni Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama İntrakraniyal kanama kuşkusu 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorajik diyatez Malign hipertansiyon Peptik ülser Göz cerrahisi Epidural anestezi Beyin cerrahisi

matik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni oluşabilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1-5'inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni oluşabilir ve bu durum "heparine bağlı immün trombositopeni" olarak bilinir (Bkz. Bölüm Tedaviye Bağlı Komplikasyonların Yönetimi, Sayfa 72). Heparin gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süre heparin kullanımı osteoporozu neden olabilir.

Heparin direnci: Venöz tromboembolizm (VTE) 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 kuşkusu olan hastalarda heparin dozunun aPTZ değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa konsantrasyonu 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'lar tercih edilebilir⁽¹¹⁾.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

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

Standart heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'ların 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'lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur. PF4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda SH'ye göre osteoporoz riski daha düşüktür⁽¹²⁾.

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'ların en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir^(13,14). DMAH'lar subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanır. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan DMAH'lar ve tedavi dozları Tablo 19'da verilmiştir.

- Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda) SH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitörize 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 dört saatte zirve yapar. Bu nedenle kullanımdan sonraki dördüncü saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır. Hedef anti-Xa aktivite düzeyleri Tablo 19'da görülmektedir.

Tablo 19. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa (U/mL)
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)	0.6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)	1.05 (tek doz uygulama)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat	0.6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0.85
Bemiparin Na	115 IU/kg/24 saat	0.54-2.03

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

Standart heparin ile DMAH'lar arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur^(15,16). Majör kanama ve nöks açısından DMAH'ların daha avantajlı olduğu yakın zamanda yapılan bir meta-analizde bildirilmiştir⁽⁹⁾. Ancak "American Collage of Chest Physicians (ACCP)"ın uzlaşma raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir. Sonuç olarak son yayınlanan rehberler de dahil olmak üzere akut PTE tedavisinde DMAH'ların SH'ye tercih edilebileceği bildirilmektedir^(2,17-20). DMAH'lar gebelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir.

Fondaparinuks

Pentasakkarit (fondaparinuks), aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuks hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur^(21,22). PF4 ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeniye neden olmaz. Bu nedenle HIT'de antikoagulan olarak heparin yerine kullanılabilir. Kanama riski DMAH'lardan daha fazladır ve antidotu yoktur.

Ancak ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. HIT'de yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir. Ayaktan hastalarda yalnızca Sağlık Bakanlığına endikasyon dışı başvuru ile geri ödemesi bulunmaktadır.

Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası olan hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg'ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün'dür. Tıpkı diğer parenteral antikoagulanlar gibi fondaparinuks tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir^(21,22).

K Vitamini Antagonistleri

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

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 iki gün 10 mg verilmesi INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir^(19,20). Antikoagulan tedaviye tek başına, doğrudan KVA'lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA'ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagulan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Varfarin etkisinin ortaya çıkması için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilite önlenemeyecektir. Yarılanma ömürleri yaklaşık yedi saat gibi az olan doğal antikoagulanların 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 ulaştığında; 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 olduğunda, 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 ve teratojenik etkiye sahip oldukları için özellikle ilk trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmaları mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçer fakat bebekte kanama riski oluşturmaz. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

Varfarin kullanan hastalarda özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve bazı antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır. Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir^(19,20) (Tablo 20).

Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunur (Tablo 21, 22). Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

Tablo 20. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ajanlar⁽²²⁾

Antibiyotikler

Sefaleksim
Sefradin
Sefalosporinler
Metronidazol
Kotrimoksazol
Levofloksasin
Norfloksasin
Amoksisilin
Amoksisilin/klavulanik asit
Doksisiklin
Flukonazol

Antiplalet ajanlar

Aspirin
Klopidogrel
Aspirin + Klopidogrel

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

COX-2 selektif NSAİİ

Antidepresan ajanlar

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)

Tramadol

Varfarin Direnci

Varfarin dozunun günde 15 mg'ın üzerine çıkarılmasına rağmen, bir haftada (toplam 75 mg'ın üzerinde) INR istenilen etkin düzeye ulaşmamış ise varfarin direnci söz konusudur. Bu durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) polimorfizmlerine bakılması gerekir. Tedavide yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/hafta), takip edilemeyecekse DMAH veya DOAK'larla devam edilmesi uygun olacaktır^(25,26). Varfarin yetersizliği ise, INR'nin etkin düzeyde olmasına karşın trombüs oluşumunun engellenemediği, nükslerin devam ettiği durumu tanımlar.

Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar

Standart heparin ve DMAH'lar, faktör Xa ve trombin 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 HİT komplikasyonu gelişebilir. DOAK'lerden rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler⁽²⁷⁾.

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⁽²⁸⁻³²⁾. Dabigatran ve varfarinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda, dabigatranın uzatılmış tedavide varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir⁽³³⁾.

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar; oral kullanılmaları, hızlı etki göstermeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ayrıca yüksek kanama riski olmayan, tedavi takibi açısından uyumlu olan düşük riskli PTE veya izole DVT'si olan olgularda hastaneye yatmadan ayakta tedavi için kullanılabilirler. Diğer yandan bu ilaçların antidotlarının henüz rutin kullanıma geçmemiş olması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması; dozlara sıkı uyum gerekmesi, ciddi karaciğer ve renal yetersizlik gibi özel durumlarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları en önemli dezavantajlarıdır^(34,35).

Tablo 21. Varfarin ile etkileşen ilaçlar⁽²⁴⁾

ETKİNLİĞİ ARTTIRANLAR	ETKİNLİĞİ AZALTANLAR
Antibiyotikler Makrolidler, penisilin G, sefalosporinler, kloramfenikol, florokinolonlar	Alkol
Antidepresanlar Fluoksetin, sertralin	Tüberküloz ilaçları Rifampin
Antifungaller Kapesitabin, flukonazol, itrakonazol, mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	Antifungaller Griseofulvin
Antikonvülzanlar Fenitoin, valproat	Antikonvülzanlar Karbamazepin
H₂-reseptör antagonistleri Simetidin, ranitidin	Antipsikotikler Haloperidol
Hipolipidemikler Klofibrat, simvastatin	Hipolipidemikler Atorvastatin, pravastatin
İmmünsüpresifler Anabolik steroidler	İmmünsüpresifler Azatiopürin
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar Asetaminofen, aminosalisilik asit, aspirin, diklofenak, piroksikam	Antitiroid ilaçlar Metimazol, propiltiourasil
Proton pompa inhibitörleri Lansoprazol, omeprazol	Barbitüratlar Fenobarbital, sekobarbital
Vitaminler E vitamini	Vitaminler C vitamini (yüksek doz), K vitamini

Tablo 22. Koagülasyonu etkileyen bitkiler⁽²⁴⁾

Grup	Örnekler
Kumarin içeren bitkiler	Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, at kestanesi, bohça otu, çarkıfelek çiçeği, çemen, dağ kestanesi, frenk inciri, ısırgan otu, kaşık otu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melek otu, melil ot, parmak otu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabani turp, yabani havuç, yabani kıvırcık salatası, yonca, zargan
Antikoagulan özelliği olan bitkiler	Deniz yosunu, kara silcan
Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayak otu, demir hindi, fil kulağı, gilobru girmisek, ginseng, koyun gözü, kaşık otu, keklük üzümü, meyan kökü, sarımsak, su yoncası, sinameki, karayılan kökü ekstresi, su rezenesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı
Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, ginseng
Koagulan özelliklere sahip olan bitkiler	Civan perçemi, kaşık otu, ökse otu

Tablo 23. Doğrudan etkili oral antikoagülanların özellikleri

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılanma ömrü, saat	5-13	8-15	9-11	12-14
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok

IV: İntravenöz, VTE: Venöz tromboembolizm.

Gebelerde ve masif emboli olgularında, yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. DOAK'lar, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (Tablo 23, 24).

Rivaroksaban

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

Rivaroksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nöks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot andeksanet alfa onay almasına rağmen henüz rutin kullanıma geçmemiştir. Gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır^(28,29,36-38). Ancak aktif kanserli hastaların dahil edildiği dalteparin ile rivaroksabanın karşılaştırıldığı SELECT-D çalışmasında nöksün daha az, kanamanın ise dalteparin ile benzer olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal ve ürogenital kanserler dışında kullanılabilirliği gösterilmiş ve rehberlere girmiştir^(19,20,39).

Ketokonazol, ritonavir, klaritromisin, flukonazol ve eritromisin gibi ilaçlar rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sistemi ve P-glikoproteini inhibe eder. Birlikte kullanıldıkların-

da rivaroksabanın kan düzeyini yükselttiklerinden kanama riski artar. Diğer yandan rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital rivaroksabanın etkisini azaltır.

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 güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur.

Uzun süreli tedavide varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur⁽³³⁾.

Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2 x 150 mg/gün olarak endikasyon almıştır. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2 x 110 mg/gün önerilmektedir. Rifampisin, fenitoin ve karbamazepin etkinliğini azaltırken, etkinliğini arttıran sistemik ketokonazol, siklosporin ve itrakonazol ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Etkisini tam olarak nötralize edecek spesifik antidot olan idarucizumab sade-

Tablo 24. Doğrudan etkili oral antikoagulanların kullanıma özellikleri

Özellikler	Öneriler
Yaşlı (≥ 75 yaş)	DOAK tercih edilir (VTE nüksü ve kanama riski az)
Genç (< 18 yaş)	Kiloya göre doz ayarlama veya konvansiyonel tedavi
Kilo 50-130 kg < 50 veya > 120 kg	DOAK tercih edilir (kanama riski az) Kiloya göre doz ayarlama veya konvansiyonel tedavi
Kaşeksi	Faktör Xa inhibitörleri tercih edilir (kanama riski az) Apiksaban ve rivaroksaban standart doz Edoksaban doz azalt Yılda 3-4 kez kreatinin klirensi kontrolü
Kronik karaciğer hastalığı	Konvansiyonel tedavi, KVA ve azaltılmış doz DMAH DOAK orta derece karaciğer hastalığında dikkatle kullanılabilir
Gastrointestinal hastalık Emilim bozukluğu Peptik ülser, gastrit, duodenit	KVA veya parenteral tedavi tercih edilir Bazı durumlarda DOAK dikkatle kullanılabilir Apiksaban tercih edilir
Trombofili FVL mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, heterozigot protein C, S eksikliği Antifosfolipid sendromu, antitrombin eksikliği	DOAK veya konvansiyonel tedavi düşünülebilir Konvansiyonel tedavi
Kanser hastaları Antineoplastik tedavi alan aktif kanser veyayeni tanı (3-6 ay)	DMAH ve DOAK (GİS kanserleri hariç) önerilir
DMAH için uygun olmayan aktif kanser veya kanser öyküsü	DOAK veya konvansiyonel parenteral ajan ve KVA
Çocuklar	Önerilmez
Gebelik	DOAK kontrendike
Emzirme	DOAK kontrendike
Son dönem böbrek yetmezliği	DOAK kontrendike

VTE: Venöz tromboembolizm, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, DOAK: Doğrudan etkili oral antikoagulan, FVL: Faktör V Leiden; GİS: Gastrointestinal sistem, KVA: K vitamini antagonisti.

ce bazı acil birimlerde bulunmakta olup ilaca rutin ulaşım henüz sağlanmamıştır. Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda kullanımı önerilmez. Dabigatran kullanan hastalarda KVA'ya geçiş zamanı kreatinin klirensine göre şu şekilde ayarlanmalıdır; kreatinin klirensi ≥ 50 mL/dakika ise, dabigatran eteksilatın kesilme-

sinden üç gün önce; kreatinin klirensi ≥ 30-< 50 mL/dakika ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden iki gün önce KVA başlanır.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda dabigatrana geçişlerde INR değeri önemlidir. KVA kesilir. INR değeri 2'nin altında ise

dabigatran başlanabilir. DMAH 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 yedi gün 2 x 10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2 x 5 mg/gün olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanama yaptığı bildirilmiştir^(30,31). Geniş çaplı bir retrospektif çalışma sonuçlarına göre; VTE tedavisinde apiksaban kullanıldığında tekrarlayan VTE ve majör kanama rivaroksabana kıyasla daha az görülmüştür⁽⁴⁰⁾. Güncel bir makalede kanser ilişkili VTE tedavisinde apiksabanın, dalteparin ile benzer etkinlikte olduğu ve majör kanama riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir⁽⁴¹⁾.

Apiksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nöks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot andeksanet alfa onay almasına rağmen henüz rutin kullanıma geçmemiştir. Gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır^(30,31,36-38).

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda apiksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2.5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 2 x 5 mg apiksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra apiksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, apiksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında apiksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra apiksaban başlanabilirken; apiksaban kullanan olgularda ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir.

Edoksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksaban varfarin kadar etkin bulunmuştur. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir⁽³²⁾. Yani edoksabanın akut PTE tedavisinde yeri yoktur. Akut PTE'de önce 5-7 günlük parenteral tedaviyi takiben günlük tek doz edoksaban ile devam edilebilir.

Edoksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nöks açısından enoksaparin ile benzer özellikler

taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Gebelikte ve HIT'de kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır^(32,36-38). Ancak aktif kanserli hastaların dahil edildiği dalteparin ile edoksabanın karşılaştırıldığı "Hokusai-VTE Cancer" çalışmasında dalteparin ile benzer etkili olduğu bildirilmiştir. Gastrointestinal ve ürogenital kanserler dışında kullanılabilenliği gösterilmiş ve rehberlere girmiştir^(19,20,42).

KAYNAKLAR

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:163-696.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians-Evidence based clinical practice guidelines (8th ed). 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 meta-analysis 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. 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, Gingsberg 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. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
20. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.
21. 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.
22. Morris TA. New synthetic anti-thrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
23. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. Kayaalp SO (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 2000:584-617.
24. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of warfarin. 2007;1:115-7.
25. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009;76:724-30.
26. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.
27. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:431-40.
28. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
29. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
30. 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.
31. 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.
32. Hokusai-VTE investigators; Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
34. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
35. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: controversies in outpatient management of acute pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2017;52:668-79.
36. Rojas-Hernandez CM, Garcia DA. The novel oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:117-26.
37. 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.
38. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
39. Young AM, Marshall A, Thirlwall J. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
40. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol* 2019;6:20-8.
41. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
42. Raskob Ge, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer associated acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.

REPERFÜZYON TEDAVİSİ

Akut pulmoner tromboembolizm (PTE) yüksek mortalite ve morbiditeye sahip hayatı tehdit edici boyutlara varabilen bir hastalıktır. Özellikle masif, yüksek mortalite riski olan olgularda reperfüzyon tedavisi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Sistemik trombolitik tedavi reperfüzyon amaçlı tedavilerin en sık kullanılanıdır. Son yıllarda perkütan kateter ile girişimsel tedaviler giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Her ikisinin kullanılmadığı veya kullanılıp etkili olmadığı olgularda ise tek seçenek cerrahi embolektomidir.

Sistemik Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboembolizm olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelmeye sağlar⁽¹⁾. Bu düzelmeye semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saatte verildiğinde çok daha belirgindir, ancak 14 gün içinde verildiğinde de faydalı olduğu gösterilmiştir⁽²⁻⁵⁾. Yüksek mortalite riski olan hastalarda trombolitik tedavi ile klinik düzelmeye ve transtoraks ekokardiyografi (TTE) ile 36 saat sonra gösterilen sağ ventrikül düzelmeye trombolitik verilen hastaların %98'inde gösterilmiştir^(5,6).

Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelenek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve mortalite üzerine etkileri tartışmalıdır⁽⁷⁻¹²⁾. Kardiyojenik şoktaki yüksek riskli PTE'li hastalarda trombolitik tedavinin kullanıldığı çalışmaları derleyen bir meta-analizde, mortalite ve PTE nüksünün belirgin azaldığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde ciddi kanama oranı %9.9, intrakraniyal kanama oranı ise %1.7 bulunmuştur^(5,13). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir, bu nedenle gerçek endikasyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Endikasyonlar: Trombolitik tedavi için ana endikasyon; 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 yani yüksek riskli PTE'dir⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Geçmiş yıllarda hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş orta riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri saptandığında, sağ ventrikül disfonksiyonu, troponin yüksekliği, sağ ventriküle serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilmiştir^(10,11,14). Ancak PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışması sonrası bu konuda değişiklikler olmuştur⁽¹⁸⁾. Bu çalışmada kardiyak troponin testi pozitif, sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan 1006 orta riskli (submasif) PTE olgusunda trombolitik ve antikoagülan tedavi alan hastalar randomize edilerek tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada, trombolitik tedavinin hemodinamik dekompanseasyon veya kollaps riskini engellediği ancak ciddi ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanamalara neden olduğu gösterilmiştir. Yine de 30 günlük mortalitede %50-60 azalmaya neden olurken uzun dönem takipte (iki yıl) mortaliteye etkisi olmadığı gibi, rezidüel dispne ve sağ ventrikül disfonksiyonunda değişikliğe de neden olmadığı gösterilmiştir^(18,19).

Bu sonuçlardan sonra günümüzde orta riskli hastalarda trombolitik tedaviye; sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve kardiyak troponin değerleri artmış orta-yüksek risk grubunda, antikoagülan tedavi altındaki takipte hemodinamik bozukluk gelişmesi halinde başlanması önerilmektedir⁽⁵⁾.

Trombolitik ilaçlar: Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür. 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. rt-PA'nın, infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır⁽²⁰⁾. Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme, kardiyak indekste %15 artma sağlar^(14,21-23).

İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından birinci nesil trombolitik ilaçlar (streptokinaz, ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark bulunmamıştır⁽²⁴⁾. İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasına karşılık, kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Bu nedenle günümüzde rt-PA tercih edilmektedir.

Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz ve desmoteplaz PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır⁽²⁶⁻³⁰⁾. Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir⁽¹⁸⁾. Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur.

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz ve ürokinaz kullanılacaksa, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur. Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 25'te gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Önceden heparin başlanan ve trombolitik tedavi sırasında heparine ara verilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlanıp, aPTZ kontrolü yapıldıktan sonra tekrar heparin başlanmalıdır (daha önceden heparin başlanmamış olan hastalarda bu kontrole gerek yoktur). aPTZ normalin üst sınırının iki katından az ise (< 80 sn); yükleme dozu yapılmaksızın SH, 18 IU/kg/saat dozunda tekrar başlanır. Eğer aPTZ değeri halen 80 sn'nin üzerinde ise, aPTZ ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve 80 sn'nin 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 başlanmalıdır.

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⁽⁶⁾.

Kontrendikasyonlar: Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 26'da verilmiştir. Trombolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi gözönüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontrendikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE'de göreceli duruma gelebilir.

Kanama: Trombolitik tedavi, kanama riskini artırır ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Çeşitli çalışmalardan

Tablo 25. Masif pulmoner tromboembolizmde trombolitik tedavi^a

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

rt-PA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü.

^a Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilir.

^b Streptokinaz için hızlandırılmış rejim: 1.5 milyon IU/2 saat

^c Ürokinaz için hızlandırılmış rejim: 3 milyon IU/2 saat

^d rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/2 saatlik infüzyon olarak uygulamaktadır. Kardiyak arrest durumunda hızlandırılmış rejim uygulaması endikasyon dışı uygulanabilmektedir (0.6 mg/kg-15 dakikada maksimum 50 mg).

^e 65 kg'ın altındaki hastalarda 2 saatlik toplam doz: 1.5 mg/kg olarak hesaplanır.

Tablo 26. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları^(5,25,31)

Mutlak	Göreceli
<ul style="list-style-type: none"> • Aktif kanama varlığı • Kanama diyatezi • Aktif intrakraniyal kanama varlığı/kuşukusu • 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 • Baskı uygulanamayacak girişim yerleri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • Enfektif endokardit, diyabetik retinopati • Aktif peptik ülser • Geçirilmiş iç kanama • Oral antikoagülan tedavi

bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır⁽⁴⁾. ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında majör kanama komplikasyonu %21.7, seçilmiş hasta gruplarında intrakraniyal veya fatal hemoraji %1.8-3'tür^(4,14,32).

Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, PTE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşulanılıyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Menstrüasyon, trombolitik tedavi için bir kontrendikasyon 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 invaziv tanısal işlemlerden kaçınılmalıdır.

Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa, buraya elle baskı uygulanması 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⁽¹²⁾.

Azaltılmış doz rt-PA uygulaması: Özellikle 75 yaşın üzerinde kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle ileri yaşlarda trombolitik tedavi düşünülen, kanama riski yüksek hasta grubunda, gebelerde veya trombolitik tedavi endikasyonu olup rölatif kontrendikasyonu olan hastalarda azaltılmış doz/yarı doz trombolitik kullanımı gündeme gelmektedir.

Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0.6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standart doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü beş çalışmayı inceleyen bir meta-analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standart doz uygulananlara göre daha az olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir⁽³³⁾. Masif ve submasif 117 hastanın dahil edildiği, 83'üne tam doz, 34'üne yarı doz trombolitik tedavinin verildiği başka bir çalışmada etkinlik ve yan etki oranları her iki tedavi grubunda da benzer bulunmuştur⁽³⁴⁾.

Ancak her ne kadar yarı doz trombolitik uygulaması tam doz kadar etkin ve daha güvenli görünse de henüz rehberlerde önerilecek derecede kanıtı sahip olmadığı düşünülmektedir^(5,35).

Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif (yüksek riskli) veya hemodinamisi bozulma eğilimine giren orta-yüksek riskli PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim

mevcutsa, perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi denenebilir.

Mekanik reperfüzyon, femoral yolla girilerek pulmoner artere bir kateter konması tekniğine dayanır. Farklı tip kateterlerle pulmoner arterdeki trombüse mekanik fragmantasyon ve trombüs aspirasyonu yapılır. Genellikle farmakomekanik tedavi beraber uygulanır yani eş zamanlı kateterden doğrudan trombüsün olduğu yere düşük doz trombolitik ilaçlar da verilmektedir. Perkütan kateterlerle yapılan girişimler beraberinde trombolizis de yapılanlar veya sadece mekanik yöntemler olarak iki grupta incelenebilir. Her iki yöntem için de farklı kateterler geliştirilmiştir⁽⁵⁾.

Kateterle birlikte trombolizisin yapıldığı teknikler arasında; kateterle yönetilen trombolizis, ultrason destekli kateterle yönetilen trombolizis (EKOS = ekosonik endovasküler sistem), kateterle yönetilen trombolizise eşlik eden reolitik trombektomi ve kombine teknikler sayılabilir⁽⁵⁾. Bu yöntemleri birbiriyle karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Bir çalışmada 101 olguda ultrason destekli yöntem ile sadece farmakomekanik fragmantasyonun başarısının sağ ventrikül parametrelerindeki düzelme açısından benzer olduğu gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Kateterle uygulanan düşük doz (0.5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonunun 24-48 saat içinde düzeldiği gösterilmiştir^(29,37).

Trombolizis olmaksızın sadece kateterle yönetilen teknikler ise, aspirasyon trombektomi, mekanik trombektomi, reolitik trombektomi, trombüs fragmantasyonu ve kombine tekniklerdir^(5,38-43). Perkütan girişimler deneyimli kişilerce yapılmalıdır. Pulmoner hemoraji, pulmoner arter perforasyonu ve hemoraji, pulmoner arter diseksiyonu, perikard tamponadı, sağ ventrikül yetersizliğinde artma, aritmi, hemoliz, kontrast madde ile ilişkili böbrek yetmezliği, kateter giriş yerinde kanama, hipotansiyon ve ölüm gibi majör komplikasyonları vardır ve %2 civarında görülür^(44,45). Bu nedenle girişimsel işlemler, hemodinamik düzelme sağlanır sağlanmaz, radyolojik düzelme beklenmeden, sonlandırılmalıdır.

Perkütan kateterle girişimsel tedavilerin sonuçlarına ait veriler, olgu serilerinden ve kayıt çalışmalarından elde edilmiştir^(46,47). Randomize kontrollü çalışma sayısı azdır ve çalışmalarda daha çok orta riskli hastalarda kateter yardımcı tedavilerle standart heparin karşılaştırılmıştır. Tüm çalışmalarda kateter yöntemleriyle sağ ventrikül yüklenmesine ait bulguların hızlı düzeldiği ve kanama riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Çalışmaların çoğu orta riskli hastalarda yapılmıştır, olgu sayıları azdır ve sistemik trombolitik tedavi ile karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışma sonuçları yoktur^(5,36,42,48,49). Bu nedenle rutin olarak rehberlerce önerilmemektedir⁽¹⁷⁾.

Cerrahi Embolektomi

Masif (yüksek riskli) hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan olgularda kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılmıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse, bu olgulara perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi endikasyonu vardır^(4,25,50).

Bu endikasyonlar dışında, sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir^(4,51,52). 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, 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 membran oksijenasyonu tekniklerinin uygulanması, hemodinami ve oksijenasyonu düzelterek hayat kurtarıcı olmaktadır^(53,54).

Cerrahi embolektomi için ameliyathaneye alınan hastaya transözofageal ekokardiyografi uygulanması, cerrahi endikasyon için gereklidir. Ameliyat, anesteziyi takiben mediyan sternotomi, çıkan aorta ve sağ atriyumun 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^(53,55-57). Cerrahi embolektomi yapılan 214 hastanın veri tabanı incelendiğinde hastane mortalite hızı %12 bulunmuştur ve preoperatif dönemde kardiyak arrest gelişen ve resüsitasyon uygulanan hastalarda bu oranın %32'ye çıktığı görülmüştür⁽⁵⁸⁾. Preoperatif trombolitik tedavi uygulanması kanama riskini arttırmaktadır⁽⁵⁹⁾. 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 da prognoz kötü ve mortalite yüksektir.

Bazı klinik koşullarda pulmoner embolektomi mutlak olarak kontrendikedir. Bunlar; kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan akut embolik atak, sağ kalp yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar ve aktif bir kanama odağı varlığıdır^(60,61).

KAYNAKLAR

1. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.
2. 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.
3. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-8.
4. 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.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
6. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
7. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96:251-7.
8. A National Cooperative Study. The urokinase pulmonary embolism trial. *Circulation* 1973;47(2 Suppl):1-108.
9. Stein PD. Pulmonary embolism. Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. 2nd ed. Blackwell Publishing, 2007:425-36.
10. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401.
11. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577.
13. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-14.
14. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:454-545.
15. 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.
16. 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.
17. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
18. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
19. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536-44.
20. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al.; 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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(2 Suppl):419-94.
26. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101:557-62.
27. Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660-7.

28. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004437.
29. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al.; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6.
30. 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.
31. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;359:2804-13.
32. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
33. 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.
34. Ucar EY, Araz O, Kerget B, et al. Comparison of long-term outcomes of 50 and 100 mg rt-PA in the management of acute pulmonary thromboembolism. *Clin Respir J* 2017:1-7.
35. Tapson VF, Friedman O. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: who and how. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20:162-74.
36. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest* 2015;148:667-73.
37. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;35:758-64.
38. 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.
39. Greenfield L, Proctor M, Williams D, Wakefield T. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450-8.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124:2139-44.
46. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, et al. Catheter directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:821-9.
47. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, et al. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:179-89.
48. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1382-92.
49. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1401-10.
50. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1087-95.
51. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137:164-70.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1498-502.
59. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416-9.
60. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007;99:421-3.
61. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* 2011;41:1-6.

VENA KAVA İNFERİYOR FİLTRELERİ

Vena kava inferiyor (VKİ) filtreleri derin venlerde oluşan pıhtıların akciğer dolaşımına ulaşmasını, dolayısıyla pulmoner tromboembolizm (PTE) oluşmasını önleyen aygıtlardır. Filtreler venöz tromboembolizm (VTE)'in önlenmesinde ya da tedavisinde rutin bir yöntem değildir. Bu aygıtlar PTE oluşmasını %50 azaltırken, filtre ile ilişkili yeni derin ven trombozu (DVT) olasılığını %70 arttırabilmektedir ve PTE mortalitesi üzerine etkisi gösterilememiştir⁽¹⁻⁴⁾. Hastaların sekiz yıl izlendiği "PREPIC" çalışmasında; filtrelerin DVT'li olgularda erken ve geç dönemde DVT'yi arttırdığı, toplam VTE sıklığını değiştirmede, posttrombotik sendrom oluşmasını etkilemediği bildirilmiştir⁽⁵⁾. PREPIC II çalışması stabil PTE ve DVT'si olan hastalarda yapılan ilk ve tek randomize kontrollü çalışmadır⁽⁶⁾. Bu çalışmada, PTE nüksü, PTE nedenli ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm üzerine VKİ filtrelerinin ve tek başına antikoagülan tedavinin etkileri birbiriyle kıyaslanmıştır. Üçüncü ve altıncı ay sonuçlarda iki grup arasında hiçbir fark bulunmamıştır.

Çok yeni bir meta-analiz, stabil PTE hastaları içinde antikoagülan tedavi ile birlikte takılan VKİ filtrelerinin, bir grup hastada, hastane içi tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltabildiği gösterilmiştir. Bunlar embolektomi yapılmış olan olgular, tedaviye rağmen ilk olaydan sonraki üç ay içinde nüks eden olgular, 60 yaş üstünde solid tümörü olup hastanede yatan hastalar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle yatan 50 yaş üstü hastalar ve ileri yaşlı (> 80 yaş) olgulardır⁽⁷⁾. Bu stratejinin erken dönem PTE mortalitesini azaltması nedeniyle mutlak endikasyon konulduğunda filtre en kısa sürede takılmalıdır.

Vena Kava İnferyor Filtre Çeşitleri

Filtrelerin farklı amaçlara yönelik, farklı tasarlanmış çeşitleri vardır. Kalıcı, çıkartılabilir ve geçici olmak üzere başlıca üç çeşittir. Kalıcı filtreler çıkartılmamak üzere tasarlanmış filtrelerdir. Çıkartılabilir filtreler, opsiyonel ya da değiştirilebilir olarak da bilinir.

Bu filtreler birkaç hafta, birkaç ay hatta gerekli görülürse kalıcı filtreler gibi daha uzun süreler de kullanılabilir. Bir de geçici filtreler vardır ki bunlar çok kısa süre kullanımlar için uygundur. Bunların ucunda, venöz sisteme giriş yerinden, yerleştirildikleri yere kadar uzanan bir kordon ya da kateter vardır. İşlevi sonlanınca santral venöz kateter gibi çıkartılırlar^(8,9). Örneğin, akut kanaması olup travma, aktif kanama gibi geçici bir riski olan hastalara, antikoagülan tedavi verilemediği sürece takılır^(8,10). VKİ filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Günümüzde perkütan yerleştirilen değiştirilebilir filtreler daha çok tercih edilmektedir⁽¹⁰⁾. Ancak tipler arasında hangisinin daha etkili olduğu konusunda karşılaştırılabilir bir çalışma yoktur⁽⁸⁾.

Vena Kava İnferyor Filtrelerinin Endikasyonları

Vena kava inferiyor filtreleri için mutlak endikasyon varsa, erken dönem PTE mortalitesini azaltabilmek için en kısa sürede takılmaları gerekir. VKİ filtrelerinin tedavi amaçlı mutlak endikasyonları şunlardır^(8,11-15):

- Akut proksimal alt ekstremitte DVT veya akut PTE olup, antikoagülan tedaviye geçici ya da kalıcı kontrendikasyonu olanlar (aktif kontrol edilemeyen kanama, yeni intrakraniyal kanama, yeni solid organ travması, aktif gastrointestinal, pelvik veya retroperitoneal kanama, antikoagülan tedavi sırasında oluşan kanama komplikasyonu, kanama riski yüksek diğer ek hastalıklar)⁽⁹⁾.
- Etkili antikoagülan tedavi altında erken VTE nüksü (< 3 ay) olması.

Primer profilaksi amaçlı filtre takılması tartışmalı bir konudur. Yeterli kanıt olmadığı için büyük genel, pelvis ve batin cerrahisinde ve travma hastalarında, VTE'nin primer profilaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin ya da standart heparin tercih edilmelidir. VKİ filtreleri önerilmemektedir^(4,9,16-18).

Uzun bacak kemiklerinde ya da pelviste çok sayıda kırıkları olan ve kanama riski yüksek ağır travmalı hastalarda, ilaçla veya mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi yapılamayacaksa, geçici VKİ filtreleri düşünülebilir⁽¹²⁾.

Bazı organ kanserlerinde VTE olma ve tekrarlama riski yüksektir. Filtrelerin kanser hastalarında kullanılması konusu tartışmalıdır⁽¹⁹⁾. Bu hastaların ömürlerinin kısa olması nedeniyle filtrelerin uzun dönem sonuçları hakkında yeterli kanıt yoktur⁽¹¹⁾. Aktif kanama veya kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda anti-koagülan tedavi verilemediğinde, antikoagülasyon riski ortadan kalkıncaya kadar, VKİ filtreleri takılabilir. Birlikte kullanılmaları konusunda bir kanıt yoktur⁽¹¹⁾.

Gebelerde genel endikasyonlar geçerlidir ancak gebelerde deneyim azdır⁽²⁰⁾.

Vena Kava İnferiyör Filtre Komplikasyonları

Ölümlü sonuçlanan komplikasyonu ender olmakla birlikte VKİ filtrelerinin çok sayıda önemli komplikasyonu vardır ve sık görülür. Uzun dönemde komplikasyonlar daha da artar. Bu yüzden giderek daha az tercih edilmektedir⁽⁶⁾.

Filtrenin kırılması, yer değiştirmesi (filtrenin embolizasyonu), filtre perforasyonu (vena kava duvarına saplanması), filtre içi trombozlar ve filtre aksının eğrilmesi, VKİ filtrelerinin önemli sorunlar yaratan komplikasyonlarıdır.

Kırılma, filtrenin ya da bacaklarının ayrılması sonucunda filtre bütünlüğünün kaybolması olarak tanımlanır. En sık görülen komplikasyondur. Yeni nesil filtrelerde daha sık olur⁽²¹⁻²⁵⁾. Bu komplikasyon aynı zamanda filtrenin yer değiştirmesine ve kırılan parçacıkların embolisine neden olur. Kırılan parçacıkların %71'i kalbe gider ve ciddi semptomlara yol açar, hatta ölüm nedeni olabilir⁽²⁵⁾.

Filtrenin tümüyle yer değiştirmesi takıldığı yerden, baş veya ayak yönüne doğru en az 2 cm yer değiştirmesi olarak tanımlanır⁽²⁶⁾. Nedeni, çoğunlukla vena kavanın 28 mm'den geniş olmasıdır. Vena kavanın genişlemesi en çok, akut masif embolilerde ya da kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda pulmoner arter basıncının yükselmesi nedeniyle olur. Ayrıca filtrelerin kırılması da yer değiştirmeye neden olur. Filtrenin bütün olarak yerinden çıkarak ve başka yere gitmesi enderdir ancak kalbe kadar ulaşan olgu bildirimleri vardır⁽²⁷⁾.

Filtrenin uzantılarının vena kava duvarına ve çevre dokulara penetre olması perforasyon olarak bilinen bir diğer önemli komplikasyondur^(28,29). Filtre kanca ve parçacıkları vena kava duvarına kısmen penetre olarak adventisyada gömülü kalma-

lıdır. Bu noktadan ileriye geçmesi perforasyon kabul edilir. Bu durum filtrenin kancasının ya da parçacıklarının vena kava duvarını 3 mm'den fazla geçmesi olarak tanımlanır. Bir kısım hastada asemptomatik olması nedeniyle sanıldığından daha sıktır. Daha çok bacaklarının uçlarında kancaları olmayacak şekilde tasarlanan filtrelerde oluşan bir komplikasyondur. Perforasyon, semptomlu sekonder pankreatit, semptomlu duodenum perforasyonu, aortada psödoanevrizma, üretrada hasarlanma, retroperitoneal hematoma ve kronik ağrıya neden olabilir⁽²⁶⁾. Perforasyon kadınlarda erkeklere kıyasla ve malignite öyküsü olanlarda olmayanlara kıyasla daha fazladır⁽³⁰⁾.

Filtre içi trombüsler, filtrenin yer değiştirmesinden daha ender bir komplikasyondur. Filtrenin büyük trombüsler ile dolması veya filtre içinde oluşan tekrarlayan trombüsler vena kavanın daralmasına ya da tamamen tıkanmasına neden olabilir⁽²⁸⁾. Beraberinde antikoagülan ilaç verilebilen hastalarda filtre içi trombüs ve VTE'nin nüks olasılığı azalır^(31,32). Bu komplikasyon kalıcı filtrelerde, çıkartılabilir olanlara kıyasla daha az görülmektedir⁽³³⁾. Ancak bu bilgi klinisyenleri kalıcı filtreleri tercih etmeye değil, çıkartılabilir filtrelerin yeni bir çeşidi olan, geçici filtrelere yönlendirmiştir⁽²⁴⁾.

Filtrenin eğrilmesi, filtre aksı ile vena kava duvarı arasındaki açının > 15 derece olmasıdır. Bu durum hem filtrenin PTE koruyuculuğunu azaltır hem de çıkartılabilmesini zorlaştırır^(26,34). Bu komplikasyon, filtre sağ juguler venden takıldığında, sağ veya sol femoral ven girişlerine kıyasla daha az görülmektedir⁽³⁵⁾.

Dört yıllık izlemde VKİ filtrelerinin uzun dönem komplikasyonlarını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, filtre kırıklarının %14, perforasyonun ise çıkartılabilir filtrelerde %70, kalıcı filtrelerde %15 oranında olduğu saptanmıştır⁽³⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev* 2013;27:225-41.
2. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000;95:3669-77.
3. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992;152:1985-94.
4. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-97.
5. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:187-8.

6. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al.; PREPIC II Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs. anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-35.
7. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Usefulness of inferior vena cava filters in stable patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2019;123:1874-7.
8. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior vena cava filters why, who, and for how long? *Clin Chest Med* 2018;39:645-50.
9. Moriarty JM, Steinberger JD. Inferior vena cava filters: when to place and when to remove. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:84-93.
10. Tapson VF, Hazelton JP, Myers J, et al. Evaluation of a device combining an inferior vena cava filter and a central venous catheter for preventing pulmonary embolism among critically ill trauma patients. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1248-54.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.
12. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1499-506.
13. 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.
14. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. doi: 10.5694/mja2.50004. Published online 11/02/2019.
15. Sobieszczyk P. Factors to consider regarding the need for inferior vena cava filters. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60:622-8.
16. Kidane B, Madani AM, Vogt K, et al. The use of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review. *Injury* 2012;43:542-7.
17. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, et al.; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:768-76.
18. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019;3:3898-944.
19. Imberti D, Mastroiaco D. Inferior vena cava filters: use or a buse? *Intern Emerg Med* 2017. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1782-x>
20. Comments on the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism. SEC Working Group for the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism, Expert Reviewers for the 2019 ESC on acute pulmonary embolism, SEC Guidelines Committee. *Rev Esp Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.12.022>
21. Shaikh SS, Kamath SD, Debashis G, Lewandowski RJ. Safety and outcomes of permanent and retrievable inferior vena cava filters in the oncology population. *Int J Vasc Med* 2020;2020:6582742.
22. Food and Drug Administration. Inferior vena cava (IVC) filters: risk of adverse events with long term use. Available at: <https://way-back.archive.it.org/7993/20161022180008/>
23. Andreoli JM, Lewandowski RJ, Vogelzang RL, et al. Comparison of complication rates associated with permanent and retrievable inferior vena cava filters: a review of the MAUDE database. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1181-5.
24. Vijay K, Hughes JA, Burdette AS, et al. Fractured bard recovery, G2, and G2 express inferior vena cava filters: incidence, clinical consequences, and outcomes of removal at tempts. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:188-94.
25. Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med* 2010;170:1827-31.
26. Ayad MT, Gillespie DL. Long-term complications of inferior vena cava filters. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:139-44.
27. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, et al. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1522-30.
28. Jia Z, Wu A, Tam M, et al. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015;132:944-52.
29. Bos A, Van Ha T, vanBeek D, et al. Strut penetration: local complications, breakthrough pulmonary embolism, and retrieval failure in patients with celect vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:101-6.
30. McLoney ED, Krishnasamy VP, Castle JC, et al. Complications of celect, guntherulip, and greenfield inferior vena cava filters on CT follow-up: a single-institution experience. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1723-9.
31. Ray CE, Prochazka A. The need for anticoagulation following inferior vena cava filter placement: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:316-24.
32. Hajduk B, Tomkowski WZ, Malek G, et al. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study. *Chest* 2010;137:877-82.
33. Grewal S, Chamarthy MR, Kalva SP. Complications of inferior vena cava filters. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:632.
34. Rogers FB, Strindberg G, Shackford SR, et al. Five-year follow-up of prophylactic vena cava filters in high-risk trauma patients. *Arch Surg* 1998;133:406-11.
35. Semaan D, Raythatha M, Burgin A, Harb A. Inferior vena cava filter tiltandits future clinical implications: a community based practices experience. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(Suppl):166.
36. Wang SL, Siddiqui A, Rosenthal E. Long-term complications of inferior vena cava filters. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:33-41.

TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Heparine Bağlı Kanama

Kanama riski tüm antikoagülan ajanlarda olduğu gibi heparin tedavisinde de artar. Heparine bağlı kanama riski, özellikle yaş, komorbidite ve altta yatan hastalık gibi hastaya bağlı özelliklere, heparin dozuna, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve beraberinde alınan antitrombotik (antitrombosit ajanlar gibi) ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar yahut heparinin ardından verilen fibrinolitik ajanlara bağlı olarak artabilmektedir⁽¹⁾. Ayrıca yakın zamanda majör kanama, cerrahi ya da travma öyküsü olanlar, peptik ülser, bilinmeyen malignite, karaciğer hastalıkları, hemostatik bozukluklar, anemi ve özellikle 75 yaş üzeri heparin alanlar kanama açısından risk altındaki hastalardır^(2,3).

Heparin alan bir hastada kanama yönetimi, kanamanın yeri, şiddeti, tromboembolik risk ve aPTZ'ye ya da anti-faktör Xa aktivitesine bağlı bireysel değerlendirilerek ele alınmalıdır. Örneğin, terapötik aPTZ aralığındaki yüksek tromboembolik risk taşıyan hastada hafif cilt kanamasında heparine devam edilirken, periorperatif heparin köprüleme tedavisi altında intraserebral kanama olan hastada acil olarak heparin kesilerek antidotu ile müdahale edilmelidir⁽¹⁾.

Heparinin antidotu balık sperminden türetilmiş bir protein yapıda olan protamin sülfattır⁽⁴⁾. Protamin sülfat, standart heparin (SH)'in tamamını, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'in ise %30-70'ini nötralize eder. 1 mg protamin sülfat yaklaşık 100 IU SH'yi nötralize eder. Bu nedenle, örneğin; intravenöz bolus olarak 5000 IU heparin almış olan bir hastaya, 50 mg protamin sülfat verilmelidir. SH'nin 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 iki saatte alınan heparinin nötralize edilebilmesi için yaklaşık 25 mg protamin sülfat gereklidir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekil-

de ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz enjeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (> 1 saat) şeklinde verilir. Gerekirse infüzyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Subkutan yolla verilen SH'nin nötralizasyonu için protamin infüzyonu, daha uzun sürede yapılmalıdır. Protaminin etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre SH ve DMAH'ların etki sürelerinden daha kısa olduğu için ikinci bir uygulama gerekebilir. aPTZ'ye bakılarak, protamin sülfatın antikoagülan etkiyi nötralize edip etmediği kontrol edildikten sonra, ikinci bir uygulama yapılabilir⁽⁴⁾. Son bir saatte verilen her 100 IU SH için gereken protamin sülfat dozu aşağıda gösterilmiştir. Ülkemizde 5000 IU/5 mL'lik protamin HCl formu bulunmaktadır ve 1000 IU'si 10 mg protamin HCl içermektedir.

Heparin kesildikten sonraki;

- 30 dakika içinde verilecekse; protamin sülfat 1.0-1.5 mg,
- 30-60 dakika içinde verilecekse; protamin sülfat 0.5-0.75 mg,
- 60-120 dakika içinde verilecekse; protamin sülfat 0.25-0.375 mg uygulanır^(4,5).

Düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı gelişen kanamalarda, protamin sülfatın DMAH'ların anti-faktör Xa aktivitesini tamamen nötralize etmediği unutulmamalıdır. DMAH'ların dozu eğer son sekiz saat içerisinde verilmişse 100 anti-faktör Xa'ya karşılık 1 mg protamin (maksimum 50 mg) verilerek nötralize edilir (1 mg enoksaparin 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⁽⁴⁾.

Protamin sülfatın en sık görülen yan etkileri kardiyovasküler kolapsa bağlı hipotansiyon ve bradikardidir. Bu nedenle yavaş uygulanmalıdır. Protamin içeren insülin kullanan diyabetik hastalar ve daha önce protamin kullanım öyküsü olan hastalarda potansiyel bir anafilaksi riski söz konusudur⁽⁴⁾. Protamin allerjisi olan

hastalarda heparin antagonisti olarak toluidin mavisi (5 mg/kg, intravenöz yavaş olarak veya 0.2-0.3 g oral) ve heksadimetrim bromür (heparinin miligramı kadar ve 1 mg/mL olacak şekilde 15 dakikada verilir) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir⁽⁶⁾. Protamin sülfata karşı potansiyel anafilaksi riski taşıyan hastalar bu tür ajanlara kolay erişilebilir bir ortamda yakından izlenmelidir.

Heparin İlişkili Trombositopeni (HİT)

Heparin alan hastaların %0.1-5'inde gelişebilen endojen PF4'e karşı otoantikör (IgG) aracılığıyla immün trombositopeni ortaya çıkması beraberinde artmış arteriyel ve venöz tromboz riskine yol açan nadir ancak potansiyel ölümcül bir komplikasyondur^(7,8).

Yüzde 20 gibi bir ölüm oranına sahipken tanıyı yakalama ve erken müdahale ile bu oran %2'nin altına düşmektedir⁽¹⁾. Herhangi bir heparin tedavisi ile ortaya çıkabileceği gibi SH kullanımında daha sık görülmektedir. Yaşlı hastalar ve kadınlarda oluşma riski daha yüksek olmakla birlikte cerrahi hastalarda (özellikle ortopedi cerrahisi) dahili hastalara göre daha sık görülmektedir⁽⁹⁾. Olguların üçte birinde, mevcut venöz tromboembolizm (VTE) ilerlemekte veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşmaktadır. Bu tromboembolik komplikasyonlar derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboembolizm (PTE), miyokard infarktüsü, inme ve ekstremitte nekrozuna neden olan periferik arteriyel trombüslerdir. Trombotik komplikasyonlara bağlı gelişen mortalite %5-10 olarak bildirilmiştir^(7,10).

Trombositopeni ne kadar derin ise prognoz o kadar kötüdür^(11,12). Trombüs oluşmadan sadece trombosit düşüklüğü ile seyreden tablo ise "izole HİT" olarak adlandırılır⁽⁸⁾. HİT'in 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 bazal değerinin %50'den daha fazla düşüşü veya trombosit sayısının 100.000/mm³'ün altına düşüşü ile HİT'den şüphelenilmelidir. HİT nadiren heparin tedavisinin kesilmesinden ikinci hafta sonrasında da oluşabilir, buna geç başlangıçlı HİT denilmektedir⁽⁸⁾. HİT'den şüphelenilen hastada, tanı için öncelikle klinik skorlama modelleri kullanılabilir. En sık kullanılan skorlama modeli 4T skorudur⁽¹³⁾ (Tablo 27). Bu skorlama modelinin negatif prediktif değerleri yüksektir (düşük klinik olasılıkta HİT olasılığı %0-3'tür), ancak pozitif prediktif değerleri düşüktür^(7,8,10).

Kesin tanı için PF4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Testin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Dolayısıyla negatif test HİT'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^(8,10).

Heparin İlişkili Trombositopenide Tedavi

Tanıda ELISA testlerinin kullanılmaya başlaması ve PF4/heparin antikörlerindeki yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle, günümüzde klinik pratikte, HİT'in aşırı tanısı sorunu mevcuttur. Diğer bir yandan potansiyel hayatı tehdit eden tromboz riskini azaltmak için tanısal testlerin sonuçlanmasını beklemeden klinik güçlü olasılıklı HİT hastalarında tedavi geciktirilmemelidir. İlk yaklaşım iki ana hedefe yönelik olmalıdır. Bunlardan birincisi trombosit aktivasyonunu hızlıca durdurma. Bunun için yapılacak ilk adım ise heparini kesmek ve heparin maruziyetinin ortadan kalkmasıyla trombosit aktivasyonunun durmasını sağlamaktır. İkincisi ise tromboz riski başlangıç seviyesine dönene kadar terapötik dozda heparin olmayan bir antikoagülan ajan ile antikoagülasyonun sağlanmasıdır⁽¹⁾.

Öncelikle klinik olasılık skorlamalarının kullanılması, buna göre sonrasında laboratuvar incelemelerinin istenmesi önerilir⁽¹⁴⁾. 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 heparin içermeyen alternatif antikoagülanla tedaviye devam edilmelidir⁽¹⁴⁾.

Varfarin; protein C ve protein S'de azalma ve bu antikoagülan proteinlerin hızlı tükenmesiyle hastalarda nekroz dahil gangrene kadar gidebilen tromboz riskini artırır. Bu nedenle HİT olgularında varfarin tek başına kullanılmamalıdır. DMAH'lar ise SH ile çapraz reaksiyona girebildiklerinden kullanılmaları önerilmez⁽¹⁵⁾. Varfarin altında HİT gelişen olgularda varfarin kesilmeli (ilk prokoagülan etkisini azaltmak için) ve K vitamini uygulanarak alternatif nonheparin antikoagülan başlanmalıdır. Trombosit sayıları normale döndükten sonra varfarine geçilebilir. Ciddi trombositopeni varlığında, sadece kanama varsa veya yüksek kanama riskli girişimsel bir işlem yapılacaksa trombosit infüzyonu verilmelidir⁽⁸⁾.

Alternatif antikoagülanlar direkt trombin inhibitörleri olan argatroban ve lepirudin, nonheparin düşük molekül ağırlıklı sülfatlı glikozaminoglikan olan danaparoid ve sentetik sülfatlı pentasakkarid olan fondaparinuxtur. Kullanılabilecek bu alternatif nonheparin antikoagülan ilaç grubuna doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK)'da sonradan dahil edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu ilaçlar içinde sadece argatroban tamamen hepatik yolla elimine edil-

Tablo 27. Heparine bağlı trombositopeni olasılığının değerlendirilmesi için 4T skoru

	Puan		
	2	1	0
Trombositopeni	<ul style="list-style-type: none"> Trombosit sayısındaki düşme > %50 ve trombosit sayısı $\geq 20 \times 10^9/L$ (son 3 günde cerrahi geçirmemiş olmalı) 	<ul style="list-style-type: none"> Trombosit sayısındaki düşme > %50 ama son 3 günde cerrahi varlığı ya da Trombosit sayısındaki düşme > %30-50 ve trombosit sayısı $\geq 10-19 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Trombosit sayısındaki düşme < %30 Trombosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$
Trombosit sayısında azalmanın zamanı	<ul style="list-style-type: none"> 5-10. günler arasında belirgin azalma Son 30 günde heparin almış olanlarda ilk günden trombosit sayısında azalma 	<ul style="list-style-type: none"> 5-10 günler arasında net olmayan azalma (eksik veri nedeniyle) ancak şu an değer düşüğe İlk günden düşme başladıysa (son 31-100 günde heparin almış olanlarda) > 10 günden sonra trombosit sayısında azalma 	<ul style="list-style-type: none"> Trombosit sayısında 4 günden önce düşme (son 100 gün içinde önceden heparin almamış hastada)
Tromboz varlığı veya diğer komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> Doğrulanmış yeni trombozlar Enjeksiyon yerinde cilt nekrozu IV SH bolus uygulamasından sonra akut sistemik anafilaktik reaksiyon 	<ul style="list-style-type: none"> Progresif veya rekürren tromboz Enjeksiyon yerinde nonnekrotizan (eritematöz) cilt lezyonları Kanıtlanmamış şüpheli yeni tromboz 	<ul style="list-style-type: none"> 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			
IV: İntravenöz, SH: Standart heparin.			

diği için böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilmektedir. Bu ilaçların klinik pratikte kullanımına ait doz ve öneriler Tablo 28'de verilmiştir^(8,10,14).

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

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

K Vitamini Antagonistine Bağlı Kanama

K vitamini antagonisti (KVA) yani varfarin ile tedavi edilen hastalarda majör kanama riski başlıca antikoagülasyon derecesi, hasta özellikleri ve eşlik eden komorbiditeler ile ilişkilidir⁽¹⁷⁾.

Varfarin kullananlarda INR düzeyinin 4.5'i geçmesiyle kanama riskinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Özellikle 65 yaş üstü, inme veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi komorbiditelerin eşlik ettiği ve antitrombosit tedavi uygulananlarda (aspirin, klopidogrel vb.) kanama riski yüksektir⁽¹⁹⁾. Terapötik INR düzeylerinde dahi 70 yaş üzerinde kanama riskinde artış söz konusu olabilir⁽²⁰⁾. Varfarinin etkisi, genetik faktörler, diyet ve ilaç etkileşimi ile kanama yönünden bireyden bireye farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin ele alınmasıyla bu hastalarda kanama riski önemli ölçüde azaltılabilir.

Tablo 28. Heparin ilişkili trombositopenide alternatif heparin olmayan antikoagülan seçimi

	Argatroban	Lepirudin	Danaparoid	Fondaparinux	Apiksaban	Dabigatran	Edoksaban	Rivaroksaban
Atılım yolu	Karaciğer-safra	Böbrek	Böbrek	Böbrek	Böbrek, karaciğer	Böbrek	Böbrek, karaciğer	Böbrek, karaciğer
Yarı ömür	40-50 dakika	2-3 saat	24 saat	17-20 saat	12 saat	12-17 saat	10-14 saat	5-9 saat
Bolus	-	-	< 60 kg: 1500 U 60-74 kg: 2250 U 75-90 kg: 3000 U > 90 kg: 3750 U	-	-	-	-	-
Başlangıç dozu	IV infüzyon 2.0 µg/kg/dk	15-30 mg 2 x 1 SC, sabit doz	IV infüzyon ilk 4 saat 400 U/saat, sonraki 4 saat 300 U/saat, sonra 150-200 U/saat	SC < 50 kg: 5 mg/gün 50-100 kg: 7.5 mg/gün > 100 kg: 10 mg/gün	2 x 10 mg/ gün (7 gün) Sonraki doz 2 x 5 mg/gün	2 x 150 mg/gün > 80 yaş: 2 x 110 mg/gün	1 x 60 mg/gün < 60 kg ise: 1 x 30 mg/gün	İlk üç hafta 2 x 15 mg/gün Sonrasında 1 x 20 mg/gün
Böbrek yetmezliği	Doz ayarına gerek yok	Veri yok	Veri yok	CrCl 30-50 mL/dk: dikkatle kullanılmalı CrCl < 30 mL/dk: kontrendike	CrCl < 15 mL/dk: kontrendike	CrCl < 30 mL/dk: kontrendike	CrCl < 30 mL/dk: kontrendike CrCl 30-50 mL/dk: yarı doz	CrCl < 15 mL/dk: kontrendike CrCl 15-50 mL/dk
Karaciğer yetmezliği	0.5-1.2 µg/kg/dk	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok	Tercih etmek uygun değil	Tercih etmek uygun değil	Tercih etmek uygun değil	Tercih etmek uygun değil
Takip	İnfüzyonun 2. saatinde aPTZ bakılır.	Gerek yok	55-90 kg dışındaki olgularda ve böbrek yetmezliğinde anti-Xa aktivite bakılmalıdır.	Böbrek yetmezliğinde anti-Xa aktivite bakılmalıdır.	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok
Doz ayarlama	Hedef aPTZ'ye ulaşmak için doz 0.25-0.5 mg/kg/saat artırılıp, azaltılabilir. Her doz değişiminden 2-4 saat sonra aPTZ kontrol edilmelidir.	-	Anti-Xa aktivitesi 0.5-0.8 U/mL olacak şekilde ayarlanmalıdır.	-	-	-	-	-
Maksimum doz	10 µg/kg/dk	60 mg	-	10 mg/gün	20 mg/gün	300 mg/gün	60 mg/gün	30 mg/gün

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CrCl: Kreatinin klirensi, IV: İntravenöz, SC: Subkutan.

K vitamini antagonisti kullanan olgularda; INR değerinin yakın takibi önemlidir. Hasta yönetimi INR düzeyleri ile birlikte kanama varlığı ya da ciddi kanama olup olmamasına göre yaklaşımlarla ele alınmalıdır. INR terapötik düzeyin üzerinde ise ve hastada kanama yoksa INR değerlerine göre yaklaşımlar; KVA'da doz atlanması, sonrasında dozun tekrar ayarlanması ve K vitamini verilmesidir. K vitamini INR'nin normale dönmesini hızlandırmaktadır⁽³⁾. Yüksek doz K vitamini verilmesi en az bir hafta süre ile varfarin direncine neden olabilir. Bu nedenle yüksek doz K vitamini sonrası, varfarinin devamının gerektiği durumlarda, K vitamininin etkisi geri dönene kadar, SH veya DMAH verilmelidir. Herhangi bir INR değerinde olan ancak hayatı tehdit edici ciddi kanamalarda ise belirli yaklaşımlarla acil olarak müdahale edilmelidir. Hayatı tehdit edici ciddi kanamalarda uygulanacak yaklaşımlar ise KVA'nın kesilmesi, K vitamini, protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve gereğinde taze donmuş plazma, trombosit, eritrosit süspansiyonu gibi kan transfüzyonlarını içermektedir. Acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda INR düzeylerini istenen seviyelere çekmek için PCC ve K vitamini uygulanması önerilir. Yirmi dört saat bekleyebilecek cerrahi işlemler öncesinde ise KVA kesilerek K vitamini uygulaması INR'yi düşürebilmek için yeterli görülmektedir. İşlem öncesinde yapılacak cerrahi ile oluşacak kanama riski ve olası tromboembolik komplikasyonların riski iyi değerlendirilerek müdahale kararı verilmelidir. KVA alan olgularda minimal kanama riski taşıyan elektif cerrahilerde işleme göre (diş çekimi, cilt biyopsisi vb.) antikoagülan kesilmesine gerek kalmayabilir. Ancak diğer tüm elektif cerrahi prosedürlerinde yüksek trombotik risk taşıyan hastalara heparin ile köprüleme yapılarak perioperatif anti-koagülan yönetimi yapılması gerekir⁽²¹⁾.

Varfarine bağlı terapötik düzeyin üzerinde INR veya kanama durumunda önerilen yaklaşımlar Tablo 29'da verilmiştir^(5,18,22,23).

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. Genellikle ilacın yüksek bir başlangıç doz yüklemesine bağlı geliştiği bilinmektedir. Venöz gangren, nekrotizan fasiyit ve diğer cilt nekrozu ile seyreden durumlar ile ayırt edilmesi zordur⁽²⁴⁾. Cilt altı yağ dokusundaki venül ve kapillerlerindeki yaygın tromboz veya ekstremitte venöz dönüşünde masif tıkanma sonucunda oluşur. Patogenezi tam anlaşılammakla birlikte protein C eksikliği, protein S eksikliği ve daha nadiren antitrombin III eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu genetik bozukluğu olmayan kişilerde de görülebilir^(22,25).

Ömür boyu antikoagülan tedavi endikasyonu olan olgularda varfarine bağlı cilt nekrozunun tedavisi zordur. Her ne kadar bu olgularda varfarinin kontrendike 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. 2 mg) tedavisine başlanabilir. Varfarin dozu 1-2 haftada bir yavaş yavaş yükseltilebilir 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-ğına ilişkin olgu sunumları mevcuttur⁽²⁵⁾. Günümüzde, varfarine bağlı cilt nekrozu gelişen olgularda tedavi için DOAK'ların kullanılabilceğini bildiren olgu serileri giderek artmaktadır⁽²⁶⁻²⁹⁾. Zamanla çoğu cilt nekrozu iyileşse de en iyi tıbbi tedaviye rağmen olguların bir kısmı sonunda cerrahi işlem, debridman ve hatta amputasyona kadar gidebilmektedir^(24,25).

Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanama

Doğrudan etkili oral antikoagülan ilaçlar; non-K vitamini oral antikoagülan ilaçlar olarak da tanımlanabilir. Bu ilaçlar koagülasyon kaskadında spesifik bir enzimi inhibe eden ve oral olarak kullanılan ilaçlardır. Bunlardan; dabigatran, oral direkt trombin inhibitörüdür. Rivoraksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksaban ise direkt faktör Xa inhibitörleridir⁽³⁰⁾.

Doğrudan etkili oral antikoagülan alan hastalarda ilaca bağlı kanama riski 75 yaş üzerinde, çok sayıda ek ilaç kullananlarda, beraberinde antitrombotik ilaç alanlarda, altta yatan böbrek veya hematolojik hastalığı olanlarda artmaktadır. DOAK kullananlarda majör kanama sıklığının %2.1-3.6 olduğu bildirilmiştir⁽³¹⁾.

DOAK'a bağlı kanamaların takibinde yapılabilecek koagülasyon testleri:

- Protrombin zamanı/international normalized ratio (PZ/INR),
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve
- Dabigatran alan hastalarda "trombin pıhtılaşma zamanı (thrombin clotting time; TT)"dır.

DOAK kullanan hastalarda daha spesifik testler ise;

- Anti-faktör Xa heparin düzeyi,
- Kantitatif faktör Xa inhibitör düzeyi ve
- Tromboelastografidir.

Tablo 29. K vitamini antagonisti kullananlarda yüksek INR düzeyi ve/veya kanama komplikasyonunda tedavi yaklaşımı

INR < 4.5 ciddi kanama yok	<ul style="list-style-type: none"> Varfarin dozu azaltılır veya atlanır, INR daha sık kontrol edilir, INR terapötik aralığa geldiğinde, öncekinden daha düşük varfarin dozuyla devam edilir, terapötik aralığın çok az üstünde ise doz azaltımı gerekmez.
INR 4.5-10 ciddi kanama yok	<ul style="list-style-type: none"> INR terapötik aralığa dönene kadar varfarine ara verilir, INR her gün kontrol edilir, terapötik aralığa ulaşıncaya kadar dozu dikkatle ayarlanır. Eğer daha hızlı düzelmeye isteniyorsa ya da kanama riski yüksek hastalarda vitamin K seçeneği sunulmaktadır. Ancak rutinde K vitamini kullanımına dair öneri yoktur.
INR > 10 ciddi kanama yok	<ul style="list-style-type: none"> INR terapötik aralığa dönene kadar varfarine ara verilir, kanama riskine bağlı 2.5-5 mg oral K vitamini verilebilir. INR aralıkları izlenmeli ve gerektiğinde K vitamini tekrarlanmalıdır. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda varfarine devam edilir. Kanıtlanmış faydası olmadığı için PCC ve taze donmuş plazma önerilmez.
Herhangi bir INR düzeyinde ciddi kanama var	<ul style="list-style-type: none"> Varfarin kesilir, intravenöz infüzyonla 10 mg K vitamini uygulanır. Takipte INR yüksekliğinde 12 saat aralıkla K vitamini tekrarlanabilir. INR > 2 ciddi kanamada 4 faktör PCC kilo ve INR'ye göre doz ayarlaması ile uygulanabilir (INR > 6 için 50 U/kg). Otuz dakika sonra periyodik olarak INR takibi ve halen hayatı tehdit edici kanama varlığında ikinci doz düşünülebilir. Diğer ajanlar; traneksamik asit veya epsilon-aminokaproik asit oral/mukozal kanamalarda kullanılabilir. Transfüzyon; trombosit süspansiyonu, hedef > 50.000/mL olacak şekilde eritrosit süspansiyonu; devam eden ve hızlı kan kaybında Taze donmuş plazma; şiddetli devam eden kanamada PCC yoksa ya da hastaya masif transfüzyon yapılıyorsa verilir.
Acil cerrahi	<ul style="list-style-type: none"> INR hızlı düşürmek için K vitamini ve/veya 4 faktör PCC 24 saat bekleyebilen cerrahi için ise K vitamini yeterlidir.
Elektif cerrahi	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahiden 4-5 gün önce varfarine ara verilir. Uygulanacak cerrahiye göre uygun INR düzeyi elde edilir. Perioperatif süreçte heparin ile devam edilir (kanama riskine göre değerlendirilerek cerrahi işlemde heparine devam edip edilmeyeceği karar verilmelidir). Postoperatif hemostaz sağlandıysa 24 saatte tekrar antikoagulan tedaviye geçilir.

INR: International normalized ratio, PCC: Protein kompleks konsantresi.

Bu testlerin kanama takibinde yararlı olduğu söylenemez⁽³²⁻³⁴⁾.

DOAK kullanan hastalarda majör kanama olduğu zaman öncelikle kanamaya yönelik destekleyici tedavilerin başlanması gerekir. Bunlara rağmen kanama kontrol edilemezse veya hayatı tehdit eden bir durum varsa aşağıdaki önlemlerin alınması gerekir:

1. Spesifik antidot verilmesi,
2. Protrombin kompleks konsantrelerinin kullanılması,
3. Antifibrinolitik ajanlar,
4. Desmopressin,

5. İlacın dolaşımından veya gastrointestinal sistemden uzaklaştırılması^(31,32,35-37).

Dabigatrana bağlı kanama: Dabigatrana bağlı hayatı tehdit eden bir kanama olduğunda dabigatran antidotu olan idarucizumab kullanılabilir. İdarucizumab dabigatrana karşı geliştirilmiş hümanize bir antikordur. Ampulleri 2.5 g etken madde ihtiva eder. İki ampul peşpeşe intravenöz infüzyon olarak ya da 2 ampul bolus şeklinde enjekte edilebilir⁽³²⁾.

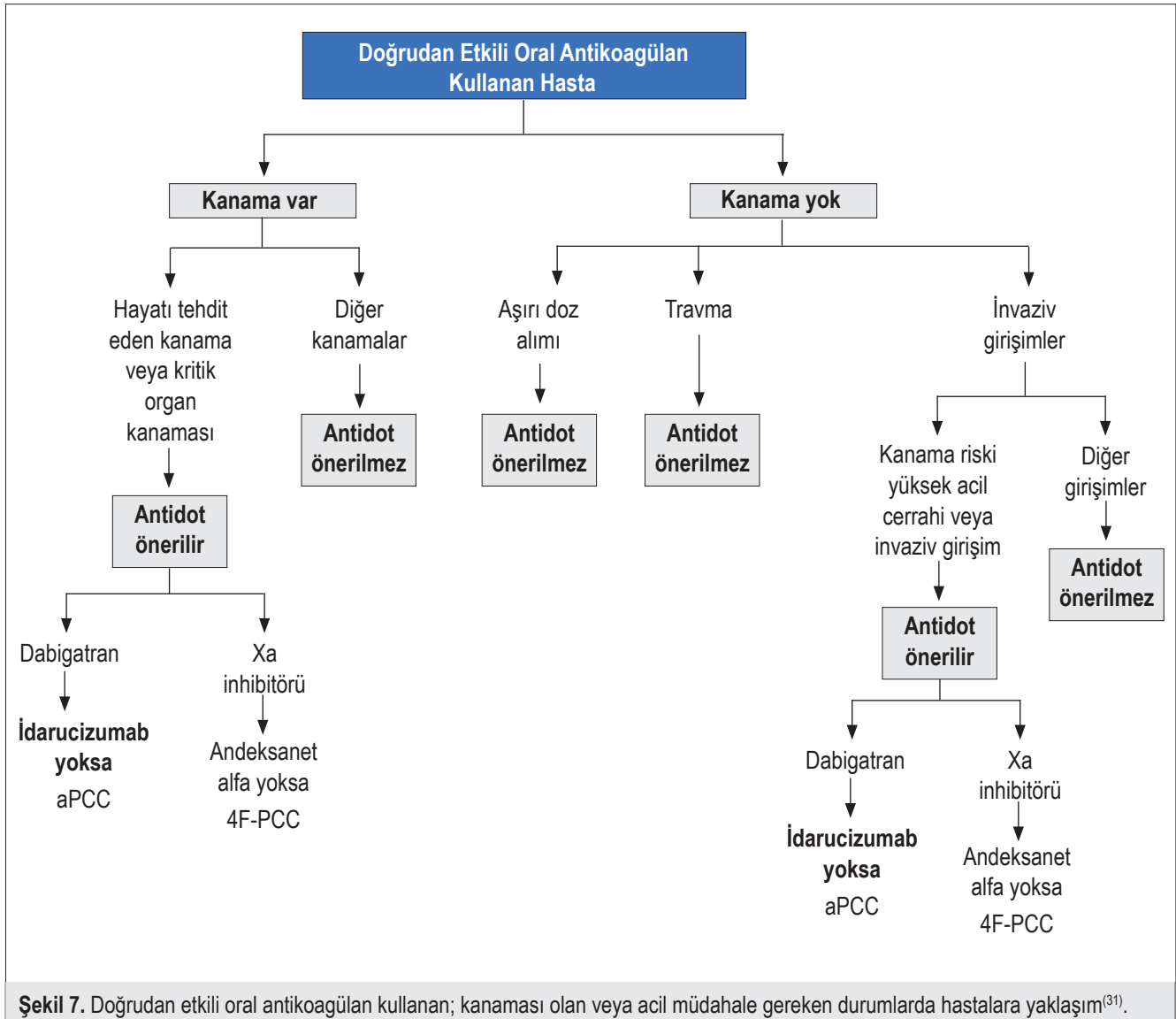
İdarucizumab bulunmadığı durumlarda aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) kullanılabilir. Bu amaçla "factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA)" 50-80 U/kg dozunda veya

fiks doz şeklinde kullanılır. FEIBA yerine 4-faktör veya 3-faktör PCC'de kullanılabilir. PCC 3-faktör kullanıldığı takdirde faktör VII ihtiva eden taze donmuş plazma tedaviye ilave edilmelidir. PCC 4-faktör ve 3-faktör dozu 25-50 U/kg'dır. aPCC veya PCC kullanıldığı zaman trombotik risk olabileceği hiçbir zaman unutulmamalıdır⁽³⁸⁻⁴³⁾.

Hayatı tehdit eden kanamalarda antifibrinolitik ajanlar da yararlı olabilir. Bu amaçla traneksamik asit ve/veya epsilon-aminokaproik asit kullanılabilir⁽⁴⁴⁾. Traneksamik asidin normal dozu 8-12 saatte bir 1-1.5 g'dır. Majör kanamalarda daha yüksek doz kullanılabilir. Bu amaçla 10-20 mg/kg intravenöz bolus enjeksiyonu takiben her 6-8 saate 10 mg/kg infüzyon şekline idame tedavisi verilebilir⁽⁴⁴⁾. Epsilon-aminokaproik asit dozu altı saatte bir 2 g intravenöz uygulama şeklindedir. Bazı acil

durumlarda her saat başı 1 g intravenöz olarak da verilebilir. Oral doz ise 3-4 saate bir 3 g şeklindedir⁽⁴⁴⁾. Kanama ile birlikte trombosit fonksiyon bozukluğu da varsa (üremi veya birlikte antitrombosit ilaç kullanımı gibi) desmopressin yararlı olabilir. Normal doz 0.3 µg/kg'dır. Subkutan ve intravenöz yoldan verilebilir. İntravenöz yoldan kullanılması durumunda 50 mL serum fizyolojik ile birlikte 15-30 dakika içinde verilmelidir. İki dozdan fazla verilirse taşiflaksi gelişebilir. Ayrıca hiponatremiye yol açabilir⁽⁴⁵⁾.

Dabigatrana bağlı majör kanamalarda hemodiyaliz ilacın uzaklaştırılmasında etkilidir⁽³²⁾. Ayrıca "oral activated charcoal" gastrointestinal sistemden dabigatranın emilmesini engellemek için verilebilir. Bunun etkili olabilmesi için ilacın son iki saatte alınmasının bilinmesi gerekir⁽³²⁾.



Faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanama: Apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban için antidot olarak andeksanet alfa verilebilir. Andeksanet alfa rekombinant olarak üretilmiş faktör Xa'dır. Zincirleme koagülasyon reaksiyonlarının bozulmasına neden olur⁽³²⁾. İki şekilde kullanılabilir:

Düşük dozda, bolus olarak 400 mg (30 mg/dakika'dan gidecek şekilde) verilir daha sonra 480 mg 4 mg/dakika'dan gidecek şekilde 120 dakika yavaş infüzyon yapılır^(32,46,47).

Yüksek dozda; bolus olarak 800 mg 30 mg/dakika'dan gidecek şekilde verilir. Bunu takiben 960 mg 8 mg/dakika'dan gidecek şekilde 120 dakika yavaş infüzyon olarak verilmelidir^(32,46,47). Düşük doz, 10 mg'dan daha düşük doz alan rivaroksaban ve 5 mg'dan daha düşük doz alan apiksaban kullanan hastalara verilir^(32,46,47). Yüksek doz ise 10 mg'dan daha yüksek doz alan rivaroksaban ve 5 mg'dan daha yüksek alan apiksaban kullanan hastalara verilir^(32,46,47).

Hayati tehdit eden majör kanaması olan hastalarda "4 faktör PCC" de kullanılabilir. Fiks doz olarak "4 faktör PCC" 2000 ünite olarak verilebilir veya 25-50 U/kg olarak da kullanılabilir⁽³⁸⁻⁴³⁾. "4 faktör PCC" bulunamaz ise "3 faktör PCC" yararlı olabilir. "3 faktör PCC" kullanılacak ise yeterli faktör VII verebilmek için taze donmuş plazma ürünleri de tedaviye ilave edilmelidir⁽³⁸⁻⁴³⁾. Oral andeksanet ve PCC verilmesi tromboz olasılığını çok arttırdığı için birlikte verilmesi önerilmez⁽³²⁾.

Faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamalarda antifibrinolitik ajanlar ve oral aktif charcoal da kullanılabilir⁽³²⁾. Faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamalarda ilacın dolaşımdan uzaklaştırılmasında hemodiyaliz etkili değildir⁽³²⁾.

Doğrudan etkili oral antikoagülan kullanan hastalarda acil bir cerrahi gerekirse antidot veya aPCC/PCC verilmesi gerekebilir. Müdahale acil değilse ilaçların yarı ömrü kısa olduğu için böbrekler veya karaciğerden doğal eliminasyonu beklenebilir⁽³²⁾. DOAK kullanan hastalarda kanama veya cerrahi durumlarda yaklaşım Şekil 7'de özet olarak sunulmuştur⁽³¹⁾.

Minör kanamalar (burun kanaması, yavaş gastrointestinal kanamalar vb.) lokalize tedbirler ile kontrol edilebilir. Bu durumda antikoagülan ilacın devam edip etmemesi hastanın durumuna göre değişebilir. Genellikle bir süre kesilmesi önerilmektedir. Minör kanaması olan hastalara antifibrinolitik ilaçlar da gerektiğinde verilebilir⁽³²⁾.

Geliştirme aşamasında olan "ciraparantag" suda eriyen sentetik katyonik bir moleküldür. SH, DMAH, fondaparinux ve direkt oral faktör Xa ve direkt trombin inhibitörlerine bağlanıp onların

yapısını bozarak antikoagülan etkilerini antagonize ettiği saptanmıştır. Faz II ve faz III çalışmaları devam etmektedir. Umud vadeden bir ilaçtır⁽⁴⁸⁾.

KAYNAKLAR

- Hull RD, Garcia DA, Burnett AE. Heparin and LMW heparin: dosing and adverse effects. In: Up To Date [online], Leung LLK (ed). Available at: https://www.uptodate.com/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects?search=heparin%20associated%20bleeding&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed June 28, 2020.
- Juergens CP, Semsarian C, Keech AC, et al. Hemorrhagic complications of intravenous heparin use. Am J Cardiol 1997;80:150-4.
- Campbell NR, Hull RD, Brant R, et al. Aging and heparin-related bleeding. Arch Intern Med 1996;156:857-60.
- 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):24-43.
- The Handbook of Critical Care Drug Therapy. Susla GM (ed). 2000:358-9.
- Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. Kayaalp SO (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 2000:584-617.
- 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.
- 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):495-530.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Genderim balance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2006;108:2937.
- Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2013;368:737-44.
- Ahmet I, Majdet A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia. Diagnosis and management update. Postgrad Med 2007;83:575-82.
- Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. Historical perspective. Blood 2008;112:2607-16.
- 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.
- Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:541-63.

15. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-28.
16. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360.
17. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513.
18. 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):152-84.
19. Hull RD, Garcia DA. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. In: *Up To Date* [online], Leung LLK (ed). Available at: https://www.uptodate.com/contents/management-of-warfarin-associated-bleeding-or-supratherapeutic-inr?search=warfarin%20induced%20bleeding&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed June 28, 2020.
20. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, et al. International normalized ratio increase before warfarin-associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med* 2004;164:2176.
21. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):326-50.
22. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983;49:251.
23. Burbury KL, Milner A, Snooks B, et al. Short-term warfarin reversal for elective surgery using low-dose intravenous vitamin K: safe, reliable and convenient. *Br J Haematol* 2011;154:626-34.
24. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, et al. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;87:266-72.
25. 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):44-88.
26. Bakoyiannis C, Karaolanis G, Patelis N, et al. Dabigatran in the treatment of warfarin-induced skin necrosis: a new hope. *Case Rep Dermatol Med* 2016;2016:3121469. doi: 10.1155/2016/3121469.
27. Vu TT, Gooderham M. Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. *J Cutan Med Surg* 2017;21:540-50.
28. Menon N, Sarode R, Zia A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis. *Blood Adv* 2018;2:142-5.
29. Kamada M, Kenzaka T. Successful treatment of warfarin-induced skin necrosis using oral rivaroxaban: a case report. *World J Clin Cases* 2019;7:4285-91.
30. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:69.
31. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol* 2019;94:697-709.
32. Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. In: *Up To Date* [online], Post TW (ed). Up To Date, Waltham, MA, 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants>. Accessed June 28, 2020.
33. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Chest* 2017;151:127.
34. Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:835.
35. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014;123:1152.
36. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042.
37. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87(Suppl 1):141.
38. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131:82.
39. Majeed A, Agren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban-orapixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706.
40. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, cross over study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573.
41. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94.
42. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014;111:189.
43. Piran S, Khatib R, Schulman S, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:158.

44. Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;179:81.
45. Christos S, Naples R. Anticoagulation reversal and treatment strategies in major bleeding. Update 2016. *West J Emerg Med* 2016;17:264-70.
46. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131.
47. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326.
48. Arellano-Rodrigo E. Anticoagulant-reversing agents in the pipeline: focus on ciraparantag. *Drugs Fut* 2019;44:779.

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KRONİK TEDAVİ VE NÜKSÜN ÖNLENMESİ

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. PTE tedavisi; başlangıç tedavisi (0-7 gün), uzun-sürelili tedavi/idame tedavisi (5-7. günden üç aya kadar) ve uzatılmış tedavi (üç aydan sonra süresiz) olarak üç bölüme ayrılabilir. Başlangıç tedavisi genellikle parenteral uygulanırken, uzun süreli ve uzatılmış tedavide K vitamini antagonist (KVA) ve doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK) kullanılır.

Nonmasif PTE olgularında antikoagülan tedavinin başlangıç döneminde, ülkemizde DOAK'ların rivaroksaban, üç hafta süre ile tedavi dozunda, parenteral tedaviye alternatif olarak kullanılabilir⁽¹⁾.

Uzun süreli tedavi sürecinde bugüne kadar kullandığımız varfarine alternatif olarak, günümüzde yeni oral antikoagülanlar (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban) da kullanılabilirliğine ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur⁽²⁻⁵⁾. Uzun süreli ve uzatılmış tedavi süresinin kararı verilirken, nüks olasılığı ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Oral antikoagülanlar tedavi sırasında nüks riskini önlemede oldukça etkili iken, tedavi sonlandıktan sonra bu riski bertaraf etmezler^(6,7).

Bu yüzden antikoagülan tedaviye, nüks riskinin, kanama riskine göre belirgin olarak üstün olduğu sürece devam edilmelidir.

Nüks Riski

Pulmoner tromboembolizmin nüks (tekrarlama) riski, akut olaydan sonraki ilk haftalarda en yüksek düzeyde olup, aylarca yüksek seyredebilir. Bu risk; akut olayın etkili tedavisine, uzun süreli tedavinin minimum süresine ve yeni bir venöz tromboembolizm (VTE) için hastanın kalıcı bir risk faktörü taşıyıp taşıyamamasına

bağlı olarak değişir. Tedavi sonlandıktan sonra rekürren PTE oluşma riski indeks PTE olayının özelliğine bağlıdır.

Venöz tromboembolizm tanısı anında cerrahi, travma, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi geçici veya reversibl risk faktörlerine bağlı olarak geliştiğinde tetiklenmiş, bu faktörler olmadığına ise tetiklenmemiş veya idiyopatik olarak tanımlanmasına karşın, bu grup hastalar 2019 yılında yayınlanan "European Respiratory Society/ European Society of Cardiology (ERS/ESC)" rehberinde bu terimlerin yerine "tespit edilebilir bir risk faktörü olmaksızın gelişen VTE" olarak tanımlanmıştır⁽⁸⁾.

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 (örn. östrojen tedavisi, gebelik, ayak yaralanması, sekiz saat üzerinde uçak seyahati) sahip hastalara göre daha düşüktür^(9,10). VTE'yi hazırlayan neden ne kadar küçük bir faktörse, tedavi kesildikten sonra nüks etme şansı tam tersi olarak daha yüksektir.

Cerrahi risk sonucu oluşan PTE'de tedavi sonrası kümülatif nüks riski ilk yılda %1 iken, beş yılda %3; cerrahi dışı geçici risk faktörlerinin PTE'ye yol açtığı hastalarda ilk yılda %5 iken, beş yılda %15; idiyopatik VTE'de ise ilk yılda %10 iken, beş yılda %30 civarındadır⁽¹¹⁻¹³⁾.

Kanser hastalarının tedavi kesildikten sonraki nüksü açısından veriler yeterli değildir, çünkü bu grup hastalar nüks riski yüksek kabul edildiğinden tedavileri nadiren kesilir. Kanser hastalarının yıllık nüks riski %15 kabul edilir⁽¹⁴⁾. Metastatik kanser, kemoterapi süren ilerleyici, aktif kanser hastalarında nüks riski artar^(11,13). Tablo 30'da geçici/reversibl ve persistan risk faktörlerine göre uzun süreli PTE tekrarlama oranları gösterilmiştir.

Tablo 30. Venöz tromboembolizm için risk faktörlerine göre uzun dönem nüks riski

Uzun dönem nüks etme riski (3 aylık tedavi sonlandıktan sonra)	İndeks PTE olayına göre risk faktörü kategorisi	Örnek durumlar
Düşük risk (yıllık < %3)	İlk (indeks) VTE olayı için risk faktörleri olmayanlara göre > 10 kat risk taşıyan majör geçici veya reversibl risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> > 30 dakika genel anestezili cerrahi Akut hastalık veya kronik hastalığın akut ekzaserbasyonu nedeniyle hastanede yatağa bağımlı kalmak (sadece tuvalet izni) Kırıklı travma
Orta (yıllık %3-%8)	İlk (indeks) VTE olayı için ≤ 10 kat risk taşıyan geçici veya reversibl risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> Minör cerrahi (genel anestezi < 30 dakika) Akut hastalık nedeniyle < 3 gün hastanede kalmak Östrojen tedavisi/kontrasepsiyon Gebelik veya lohusalık Akut hastalık nedeniyle hastane dışında ≥ 3 gün yatağa bağımlı kalmak ≥ 3 gün kırık olmayan bacak travması nedeniyle azalmış mobilite Uzun mesafe uçuşu
	Nonmalign persistan risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> İnflamatuvar bağırsak hastalığı Akut otoimmün hastalık
	Tespit edilebilir risk faktörü yok	
Yüksek (yıllık > %8)		<ul style="list-style-type: none"> Aktif kanser Majör geçici veya reversibl risk faktörlerinin olmadığı bir ya da daha fazla PTE olayı Antifosfolipid antikor sendromu

PTE: Pulmoner tromboembolizm, VTE: Venöz tromboembolizm.

Kanser ile ilişkili olmayan ilk VTE atağı sonrası takip edilen 2925 hastanın dahil edildiği, yedi randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde; üç aydan daha kısa süreli tedavilerin nüks riskini arttırdığı, üç aylık tedavi ile altı ay veya daha uzun süreli tedavi alanlar arasında nüks açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir^(15,16). Bu çalışma tüm emboli hastalarında tedavinin en az üç ay olması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca "American College of Chest Physicians (ACCP)"ın 2012 yılında yayınladığı kılavuzda üç aylık tedavi ile altı 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 arttırdığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Pulmoner tromboembolizm geçiren hastaların tedavileri kesildikten sonra nüks oranlarını etkileyecek, dolayısıyla tedavi süresine karar vermede yardımcı olabilecek ikincil faktörler de

bulunmaktadır. Örneğin; ikinci ya da daha fazla VTE atağı olan hastalarda, ilk VTE atağını geçiren hastalara göre %50 daha fazla nüks olasılığı mevcuttur⁽¹⁶⁾. 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 trombofilik varlığında nüks olasılığı artar⁽¹⁷⁾. Posttrombotik sendrom varlığı ya da proksimal venlerde rezidüel trombüs varlığı da tedavi sonrası nüks riskini artırır.

Bir ya da daha fazla PTE öyküsü olanlar, antifosfolipid antikor sendromlu hastalar ve herediter trombofilik durumu olan hastaların nüks etme şansı daha fazladır⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Tekrarlayan idiyopatik VTE hastalarında gizli kanser ya da kanser oluşma riski normal popülasyona göre yüksektir. Bu nedenle, bu gruptaki hastaların henüz tespit edilmemiş kanser açısından incelenmesi uygun olacaktır.

Venöz tromboembolizm tanılı 2554 hastanın beş yıl süreyle izlendiği bir meta-analizde; başlangıç trombotik olayı PTE olanlarda nüks olasılığı derin ven trombozu (DVT) olgularına göre üç kat yüksek bulunmuştur⁽²¹⁾. PTE 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⁾. PTE'ye DVT'nin de eşlik ettiği hastalarda, derin venlerdeki trombozun tam olarak düzelmediği ve kalan rezidüel DVT'nin nüks açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁽²³⁾. Ayrıca; ileri yaş, erkek cinsiyet, posttrombotik sendrom, obezite, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı antipsikotik ilaçlar antikoagülan ilaçların kesilmesi sonrası nüks riskinde artışa neden olur.

İlk ya da ikinci VTE atağı: İkinci bir VTE atağı geçirenlerin ilk atak geçirenlere göre 1.5 kat daha fazla nüks riski olduğu belirlenmiştir. İkinci atak antikoagülan tedavi kesildikten kısa bir süre sonra gelişirse, nüks riski özellikle yüksektir⁽²⁴⁾.

Hereditör ve kazanılmış trombofilisi: Majör geçici veya reversibl risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda PTE geliştiğinde nüksün değerlendirilmesi oldukça karmaşık bir konudur. Antitrombin, protein C ve protein S eksikliği kanıtlanmış hastalar ve homozigot faktör V Leiden ve homozigot protrombin G20210A mutasyonu gibi kalıtsal trombofilisi olan hastalarda majör reversibl risk faktörlerinin olmadığı durumda gelişen ilk PTE atağından sonra uzatılmış antikoagülan tedavi adayı olabilirler. Güncel rehberlerde bu durum hala tartışmalıdır⁽⁸⁾. Olası sonuçlarını göz önüne alarak antifosfolipid antikoları ve lupus antikoagülanını da kapsayacak şekilde trombofilisi testlerinin yapılması özellikle belirlenebilir bir neden olmadığı ve güçlü VTE aile öyküsü olan genç yaşta (< 50 yaş) emboli gelişenlerde düşünülebilir.

Kanama Riski

Venöz tromboembolizmde tedavi sürelerinin belirlenmesinde dikkat edilecek diğer önemli konu, hastaların antikoagülan tedavi sırasında kanama açısından taşıdıkları risklerdir. KVA kullanan hastalarda yıllık majör kanama riski %3 iken, KVA ile karşılaştırıldığında DOAK'ların majör kanama riskinin %40 daha az olduğu gösterilmiştir^(25,26).

Kanama riskinin antikoagülasyonun ilk ayında daha fazla olduğu bilinmektedir. Bugünkü verilere göre kanama için daha fazla risk taşıyan durumlar şu şekilde sıralanabilir: ileri yaş (> 75 yaş), kanama öyküsü veya anemi, aktif kanser, hemorajik veya

Tablo 31. Antikoagülan tedavinin ilk üç ayında VTE hastalarında kanama riski için REITE skoru

	Skor
Yeni majör kanama (1 ay)	2.0
Kreatinin > 1.2 mg/dL	1.5
Anemi	1
Kanser	1
Klinik bulgu veren PTE	1
Yaş > 75 yıl	1
Düşük risk: 0 puan	
Orta risk: 1-4 puan	
Yüksek risk: > 4 puan	
VTE: Venöz tromboembolizm, PTE: Pulmoner tromboembolizm, REITE: Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism.	

iskemik inme öyküsü, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, birlikte antiplatelet veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, diğer ciddi akut veya kronik hastalık, kötü antikoagülasyon kontrolü.

Bu riski belirlemede valide edilmiş yeterli bir puanlama modeli yoktur. Bu konudaki risk analizini yapmak için en önemli veri 19.274 VTE hastasının dahil edildiği RIETE (Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism) kayıt çalışmasından elde edilmiştir⁽²⁷⁾.

Skaladaki her değişkenin ağırlığına göre hastalar düşük, orta ve yüksek kanama riski grubuna ayrılmışlardır (Tablo 31). Bu gruplarda sırasıyla majör kanama riski %0.1, %2.8 ve %6.2 olarak belirlenmiştir. Ancak üç aylık tedavi sonrası için veriler daha sınırlıdır.

ACCP'nin dokuzuncu kılavuzunda literatürdeki kanama olaylarına göre bir kanama risk modeli önerilmiştir⁽¹⁴⁾. Bu modele 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), iki ya da daha fazla risk faktörü olduğunda yüksek (%12.8) olarak belirlenmiştir (Tablo 32).

Uzatılmış Antikoagülan Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Venöz tromboembolizm olayının ilk üç aylık tedavi dönemi sonlandıktan sonra devam edilen ve ne zaman sonlandırılacağı kesin olarak belli olmayan uzatılmış antikoagülan tedavi altın-

Tablo 32. Venöz tromboembolizm nedeniyle üç aydan daha uzun süreli antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama risk değerlendirilmesi (ACCP skoru*)

Değişkenler
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş > 65 yıl • Kanama hikayesi • Kanser • Metastatik kanser • Böbrek yetmezliği • Karaciğer yetmezliği • Trombositopeni • İnme hikayesi • Diyabet • Anemi • Antiplatelet tedavisi • İyi kontrol altında olmayan antikoagülasyon • Komorbidite ve azalmış fiziksel aktivite • Yeni geçirilmiş cerrahi • Sık düşmeler • Alkol alışkanlığı
Düşük risk: 0 risk faktörü
Orta risk: 1 risk faktörü
Yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü
ACCP: American College of Chest Physicians. * Kaynak 14'ten uyarlanmıştır.

daki hastaların belli aralıklarla kanama ve nüks riski açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. 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 üç aylık tedavi sonrasında tedavi süresinin kestirilemediği anlamını taşır. Bu hasta grubunda belli aralıklarla kanama riski ve nüks etme riski arasındaki denge kontrol edilerek antikoagülan tedavinin kesilmesi ya da devam etmesi yeniden değerlendirilmelidir.

Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavide Kullanılan Antikoagülan İlaçlar

K vitamini antagonistleri: K vitamini antagonistleri, K vitamini bağılı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezle-

rini inhibe ederek etki gösterir. Varfarin, KVA olarak ülkemizde bulunan tek ilaçtır.

İlacın etkinliği ve güvenliği bakımından en ideal INR aralığı 2-3 arası olup, nüks riskini %80 oranında azaltır. INR aralığının 1.5-1.9 aralığında tutulması, 2-3 aralığı ile karşılaştırıldığında; majör kanama riski değişmezken, nüks oranlarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg verilmesi INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir⁽²⁹⁾.

Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunur. Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

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⁽³⁰⁾. 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 heparinler: Düşük molekül ağırlıklı heparinler, varfarin düzeyini etkileyecek ilaç kullanımı veya diyet faktörleri nedeniyle INR ayarlanmasının problemlendiği hastalarda ya da yakın zamanda cerrahi bir işlem planlanan hastalarda uzun süre kullanılabilir. Uzun süreli tedavide DMAH alan hastalar, ilaca bağılı osteoporoz ve HİT riski taşır.

Aktif kanser hastalarında DMAH'ların, kanama ve nüks riski açısından KVA'lardan daha etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle kanser ve VTE birlikteliğinde, özellikle ilk üç ayda DMAH'ların tercih edilmesi önerilmektedir^(14,27). Uzun süreli tedavide DMAH'lar dozları tam olarak belirlenmediğinden, parenteral kullanımları ve maliyetlerinin de daha yüksek olması nedeniyle kanser dışındaki durumlarda birinci tercih olarak önerilmez.

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar: Doğrudan etkili oral antikoagülanlar olarak adlandırılan bu gruptaki ilaçlar arasında direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve ayrıca direkt trombin inhibitörü olan dabigatran bulunmaktadır.

Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanın 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⁽¹⁻⁵⁾. Randomize bir çalışmada 1197 hastanın uzun süreli tedavileri (6-12 aylık) 20 mg/gün rivaroksaban veya varfarin ile tamamlanarak, 20 mg/gün rivaroksaban/plasebo kontrollü uzatılmış antikoagülan tedavi uygulandığında; rivaroksaban nüks riskini belirgin olarak azaltırken, majör kanama insidansında fark saptanmamıştır⁽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 daha etkili bulunmuştur⁽⁵⁾. Aynı çalışmalarda varfarin ile kıyaslandığında, dabigatran ile majör kanama/klinik nonmajör 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⁾. PTE tedavi sonrası uzatılmış (6-12 aylık) tedavide 20 veya 10 mg'lık rivaroksabanın aspirin (100 mg/gün) ile karşılaştırıldığı çalışmada da her iki dozun da aspirine göre kanama riskini arttırmaksızın VTE riskini %70 azalttığı gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Sonuç olarak mevcut çalışmaların sonuçlarına göre, DOAK'lar uzun süreli ve uzatılmış antikoagülan tedavide en az varfarin kadar etkili ve kanama açısından daha güvenlidir. INR'nin ayarlanmasında ve takibinde sorun yaşayan ve hemodinamik olarak stabil olan hastalarda tercih edilebilir.

Aspirin

Başlangıç antikoagülan tedavisini tamamladıktan sonra iki yıl boyunca uygulanan düşük doz aspirinin VTE nüksünü önlemede etkisini belirlemek amacıyla yapılan iki çalışmada, aspirin alan hastalarda plaseboya göre nüks %30-35 oranında daha az görülmüştür^(32,33). Bununla birlikte daha yeni bir çalışmada rivaroksabanın sekonder profilaksiste aspirine göre üstünlüğü gösterilmiştir⁽³¹⁾.

İdiyopatik PTE olgularında en az üç ay süre ile antikoagülan tedavi kullanıldıktan sonra, süre uzatılmak istenmesine karşılık yan etkiler nedeniyle herhangi bir antikoagülan ilaç kullanılmıyorsa, günde 100 mg 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, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin 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, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
6. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
7. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *ERJ* 2019;54:1901647.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Prandoni P, Barbar S, Milan M, 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.
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;87(Suppl 1):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. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patient taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
26. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice-efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:565-75.
27. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez 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.
28. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
29. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism: a randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:714-9.
30. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of warfarin. 2007;1:115-7.
31. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
32. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
33. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.

ÖZEL DURUMLARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİSİ

GEBELİK

Gebelikte Venöz Tromboembolizm 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 sık gelişir. Buna karşılık protein S düzeyleri azalırken trombolitik aktivite de azalır. Büyüyen uterusun venlere basısı da venöz staz ile tromboemboli riskinin yükselmesine neden olur. Yaşın 35'in üzerinde olması, in vitro fertilizasyon yapılmış olması, gebelik öncesi geçirilmiş VTE öyküsü, obezite (vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m²), kalp hastalığı, orak hücreli anemi, sistemik lupus eritematozus, multipar gebelik ve sezaryenle doğum gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdir⁽⁵⁻⁹⁾ (Tablo 33). Gebelik öncesinde genetik veya edinsel trombofilisi ve VTE öyküsü olan kadınlar özellikle yüksek risk altında olup, bu olgular primer profilaksi açısından değerlendirilmelidir⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Tablo 33. Gebelikte venöz tromboembolizm riskini arttıran faktörler

- > 35 yaş
- Gebelik öncesi venöz tromboembolizm öyküsü
- Obezite (vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m²)
- Genetik ve edinsel trombofilisi
- Çoklu gebelik
- İn vitro fertilizasyon yapılmış olması
- Sezaryenle doğum
- Ek hastalıklar
 - Kalp hastalığı
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Orak hücreli anemi

Gebelerde Venöz Tromboembolizm Kliniği ve Tanısı

Pulmoner tromboembolizm (PTE)'in klinik bulguları gebelerde farklıdır. Gebelikteki normal fizyolojik değişikliklerin, PTE ve derin ven trombozu (DVT)'ndeki semptom ve bulguları taklit etmesi nedeniyle, klinik bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bacakta şişme, taşipne, taşikardi, ağrı, dispne gibi bulgu ve yakınmalar gebelikteki normal fizyolojik değişiklikler sonucu gözlenebilir. 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, kan gazı örneği dik pozisyonda alınmalıdır⁽¹⁴⁾. Gebe olmayan PTE'den kuşkulanan kadınların %25'inde PTE varlığı kanıtlanırken, PTE kuşku gebe kadınlarda bu oran %2-7'dir⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Bununla birlikte, PTE kuşkusunun yüksek olması durumunda, tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için objektif tanısal testler yapılmalı ve kesin bir kontrendikasyon yoksa planlanan testlerin sonuçları beklenirken bir yandan da tedavi başlanmalıdır^(20,21).

Gebe bir kadında VTE'den kuşkulandığında ilk basamak tanısal test, alt ekstremitte venöz kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) olmalıdır⁽²²⁾.

Plazma D-dimer düzeyi gebelik boyunca fizyolojik olarak ve sürekli artmakta olup, üçüncü trimesterdeki gebe kadınların neredeyse dördte birinde sınır değerini üzerindedir^(23,24). Özellikle postpartum dönemde yüksek bulunur. Ancak 20 haftalık gebelerin yaklaşık %50'sinde D-dimer düzeyleri normal bulunmuştur⁽²⁵⁾. PTE kuşkusunu olanlarda bu testin birinci ve ikinci trimesterde normal düzeylerde olması ile alt ekstremitte KDU'da normal ise VTE tanısı dışlanır. Bu dışlama yöntemi yüksek negatif prediktif değere sahiptir⁽²⁶⁾.

Pulmoner tromboembolizm kuşkusunu ile acil servise başvuran 441 gebe kadında yapılan çalışmada; klinik olasılık, D-dimer

ölçümü, alt ekstremitte venöz KDU ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'nin PTE'yi güvenli bir şekilde dışlanabildiği gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Bu çalışmada, görüntüleme yapılmaksızın, negatif D-dimer test sonucundan yararlanarak, Geneva klinik olasılık testinde yüksek olasılık olmayan 392 gebenin %11.7'sinde ileri tetkik yapılmaksızın pulmoner emboli tanısı dışlanabilmiştir; üçüncü trimesterdeki gebelerde bu oran %4.2 olarak gerçekleşmiştir⁽²⁷⁾.

Prospektif bir çalışmada, PTE'den şüphelenilen 498 gebede, gebeliğe adapte edilmiş YEARS algoritmasının D-dimer seviyeleri ile bir kombinasyonu değerlendirilmiştir. Algoritma ve D-dimer sonuçlarının kombinasyonu ile düşük PTE riski olanlarda BT anjiyografiye gerek kalmadan PTE dışlanmıştır. Üçüncü ayda, algoritmaya dayanarak PTE dışlanan olgulardan sadece birinde popliteal DVT oluşurken hiçbir gebede PTE oluşmadığı bildirilmiştir⁽²⁸⁾.

Alt ekstremitte venöz KDU ile DVT'nin varlığının gösterilmesi dolaylı olarak PTE tanısının doğrulanması ve tedavi başlanmasına neden olarak hem anne hem de fetüsün daha fazla radyasyon almasını engelleyebilir. Eğer alt ekstremitte venöz KDU sonucu negatif ya da nondiagnostik sonuçlarırsa, ikinci basamak test olarak akciğer grafisi seçilmelidir. Akciğer grafisi ile fetüsün alacağı radyasyon, gebeliğin bütün evreleri için oldukça önemsizdir⁽²⁹⁾.

Akciğer grafisi ile PTE ayırıcı tanısında önemli olan, pnömoni ve pnömotoraks gibi diğer olası hastalıkların varlığı da araştırılmış olur. Objektif olarak PTE varlığı kanıtlanan gebe kadınların %50'sinde akciğer grafisi normal olarak bulunabilse de grafide ateletaksi, plevral sıvı, fokal opasite ve pulmoner ödem gibi PTE tanısını destekleyebilecek nonspesifik bulgular gözle-

nebilir⁽³⁰⁾. Başlangıçta akciğer grafisinin çekilmesi, daha sonra hangi görüntüleme yönteminin seçileceğini de belirler.

Akciğer grafisi normal bulunan, PTE kuşkulu olgularda, yarı doz radyoaktif madde kullanılarak yapılacak "perfüzyon sintigrafisi" PTE tanısı için uygun ve oldukça güvenli bir testtir^(31,32). Akciğer grafisinde sintigrafik sonucu etkileyebilecek (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem vb.) patolojileri olan olgularda ise öncelikle spiral BTPA çekilmesi uygundur. Bu iki tetkik arasında pozitif, negatif ve nondiagnostik sonuçlar açısından fark bulunmamıştır^(16,33).

Spiral BTPA'nın sintigrafiye göre avantajı, her üç trimesterde de fetüsün daha az radyasyona maruz kalmasıdır⁽³⁴⁻³⁶⁾. Dezavantajları ise; fetüsün iyodlu kontrast maddeye, anne meme dokusunun daha 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 pratik bir eşik değer olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir^(35,36). Modern tanısal tetkikler ile maternal ve fetal radyasyon maruziyeti oldukça düşüktür. Değişik tanısal işlemler sırasında gebe ve fetüsün maruz kaldığı radyasyon dozları Tablo 34'te görülmektedir⁽³⁷⁻⁴⁶⁾.

Manyetik rezonans görüntüleme, radyasyona neden olmaz ve fetüs için zararlı değildir. Bu yöntemin DVT için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına karşılık, PIOPED III çalışmasında PTE tanısı için kullanıldığında olguların %25'inde görüntüle-

Tablo 34. Değişik tanısal işlemler sırasında fetüsün aldığı radyasyon dozu⁽³⁷⁻⁴⁶⁾

İnceleme	Fetüsün karşılaştığı tahmini radyasyon dozu (mGy)	Gebenin meme dokusunun karşılaştığı tahmini radyasyon dozu (mGy)
Akciğer grafisi	< 0.01	< 0.1
Ventilasyon sintigrafisi	0.10-0.30	< 0.01
Perfüzyon sintigrafisi (Tec 99m işaretli albumin)		
Düşük doz - 40 MBq	0.02-0.20	0.16-0.50
Yüksek doz - 200 MBq	0.20-0.60	1.20
Toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografi	0.05-0.50	3-10
Kullanılan ajanlar, görüntüleme protokolü, tarayıcı tipi, gestasyonel yaş ve radyasyon maruziyetini tahmin etme yöntemine göre dozlar değişebilir ya da artabilir.		

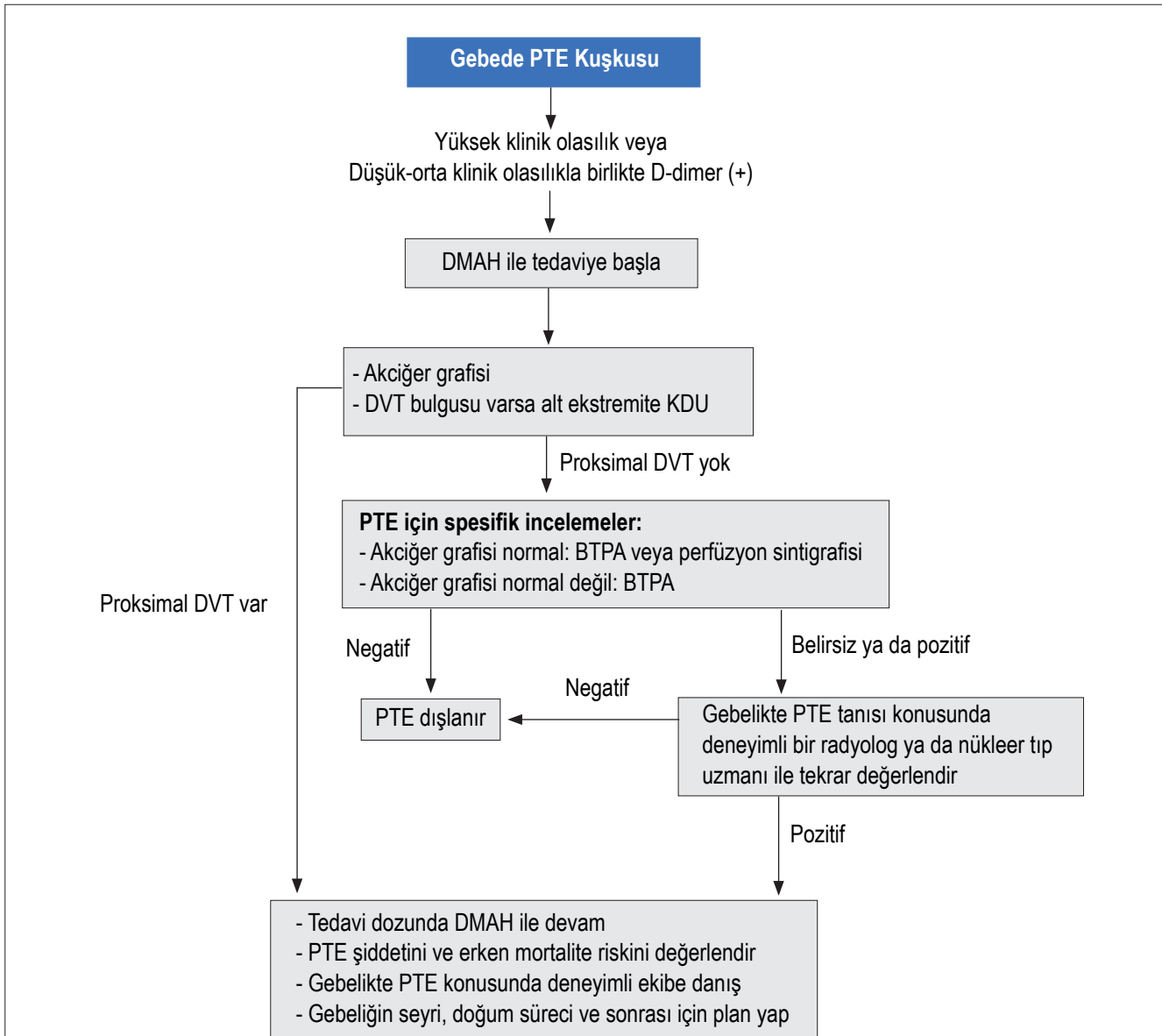
mede ciddi teknik sorunlar yaşandığı gösterilmiştir^(47,48). Ayrıca kontrast madde olarak kullanılan gadolinyum ile ilişkili olarak, ileride ne gibi sorunlar çıkacağı da belirsizdir⁽⁴⁹⁾.

Gebelerde ekokardiyografi de masif ve submasif PTE varlığını değerlendirme ve tedavi planının belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Gebelerde ve altı haftaya kadar olan postpartum dönem için önerilen tanısal yaklaşım Şekil 8'de gösterilmiştir⁽³⁸⁾.

Gebelerde Venöz Tromboembolizm Tedavisi

Gebelerde yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkusunda, antikoagulan 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 nonmasif PTE tedavisinde, plasentayı geçmeyen "heparin ve türevleri" kullanılır. Heparin anne sütünde de önemli düzeylere ulaşmaz. Varfarin, plasentadan geçtiği ve gebeliğin ilk trimesterinde embriyopati yaptığı,



PTE: Pulmoner tromboembolizm, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, DVT: Derin ven trombozu, KDU: Kompresyon Doppler ultrasonografi, BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi.

Şekil 8. Gebelerde ve altı haftaya kadar olan postpartum dönem için önerilen tanısal yaklaşım⁽³⁸⁾.

spontan düşüklere yol açtığı ve fetal intrakraniyal kanamalara neden olduğu için gebelerde kullanılması mutlak kontrendikedir⁽⁴⁾. Benzer şekilde yeni oral antikoagülan ilaçların da plasentayı geçmeleri ve gebelikte güvenlikleri konusunda kesin bilgiler olmadığı için gebelikte kullanılmaları uygun değildir⁽⁵⁰⁾.

Düşük molekül ağırlıklı heparin veya SH kullanımının allerji gibi nedenlerle kontrendike olduğu durumlarda, plasentayı minimal geçtiği gösterildiği için alternatif olarak fondaparinux kullanımı düşünülebilir⁽⁵¹⁾.

Antikoagülan olarak standart dozlarda DMAH veya SH kullanılabilir. DMAH'lar, bilinen avantajları nedeniyle öncelikle önerilir⁽⁵²⁾. Gebelikte DMAH yarı ömrü fizyolojik olaylar nedeniyle azaldığından, tek doz yerine günde iki dozda kullanılması önerilir^(53,54). Düşük ve yüksek tartılı gebelerde, nüks PTE gibi yüksek riskli durumlarda veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda, serum anti-Xa düzeyi kontrol edilmelidir⁽⁵⁵⁾. Oral faktör Xa ve trombin inhibitörleri, gebelerde kullanılmaları ile ilgili yeterli ve güvenilir kanıtlar olmadığından önerilmez.

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'lar epidural analjeziden 24 saat önce kesilmelidir. Yüksek riskli durumlarda ise doğumdan en az 36 saat önce DMAH kesilip intravenöz infüzyon ile verilecek SH'ye geçilmeli, doğumdan 4-6 saat önce SH kesilip, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) kontrolü normal değerlerde ise epidural kateter takılmalıdır. Tedaviye epidural kateterin çıkarılmasından 12-24 saat sonra devam edilebilir⁽⁵⁶⁾.

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⁽⁵⁷⁾. Kanama riski yüksek hastalarda veya masif PTE kuşkusunda da SH tercih edilmelidir. Terapötik dozda subkutan SH almakta iken ve aPTZ değeri uzamış gebelerde spontan doğum eylemi başlayacak olursa, olası artmış kanama riski nedeniyle protamin sülfat ile antikoagülan etkinin antagonize edilmesi gereklidir.

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

önerilir. Doğum sonrası antikoagülan tedavide yeni oral antikoagülanların kullanılması önerilmez⁽⁵⁸⁾.

Gebelikte "masif PTE" tedavisi özen gerektiren sıkıntılı bir süreçtir. Gebenin yaşamının ciddi tehdit altında olduğu bir durumda uygulanacak trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. Streptokinaz gebelerde en sık kullanılan ajandır. Streptokinaz ve diğer trombolitik ajanlar plasentaya geçmez. Genital kanama %8 civarındadır⁽⁶²⁾. Sezaryen sonrası 10 saat içinde trombolitik kullanımı kontrendike olmasına karşılık, vajinal doğumdan sonra bir saat içinde, sezaryen sonrası 12 saat içinde başarılı trombolitik kullanımları bildirilmiştir⁽⁶³⁾. Hipotansiyon oluşturan olgular, sol lateral dekübit pozisyona getirilerek vena kava inferiyor (VKİ)'a baskının azaltılması sağlanır. Bu pozisyon venöz dönüşü artırır, hipotansiyonun düzelmesine katkı sağlar. Maternal perfüzyonun artırılması için vazopressör ajanlar kullanılabilir. Dopamin gebelerde kullanılacak vazopressör 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 ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yararlı olabilir⁽⁶⁴⁾. Son zamanlarda yapılan bir sistematik derlemede, trombolitik tedavi, trombektomi veya ECMO ile tedavi edilen 127 şiddetli gebe (veya postpartum altı haftaya kadar) PTE olgularının sonuçları değerlendirilmiştir⁽⁶⁵⁾. Yüksek ve orta riskli PTE olgularının alındığı araştırmada olguların %23'ünde kardiyak arrest geliştiği saptanmıştır. Trombolitik tedavi ile %94, cerrahi trombektomi ile ise %86 sağkalım oranı gösterilmiştir. Trombolitik tedavi sonrası majör kanama oranları; gebelik süresince %18 iken, postpartum dönemde %20 olarak bulunmuştur. Fetal ölüm oranları ise; trombolitik tedavi alanlarda %12 iken, trombektomi yapılanlarda %20'dir. Peripartum dönemde gerçekten yaşamı tehdit eden durumlar dışında trombolitik tedaviden mümkün olduğunca kaçınılmalı, bunun yerine SH tedavisi tercih edilmelidir⁽⁶⁵⁾.

Gebelerde saptanan PTE'de de gerektiğinde, daha önce belirtilmiş olan endikasyonlarda VKİ filtresi takılmalıdır⁽⁶⁰⁾. Geç gebelik döneminde görülen ciddi embolilerde geçici filtre takılması, doğum sırasında heparini kesilen hastalarda antikoagülan tekrar başlanana kadar nüksü engelleyebilir⁽⁶⁶⁾.

Gebelikte ilişkili VTE olgularının %20-50'sinde kalıtsal trombofilinin varlığı gösterilmiştir^(67,68). Daha önce VTE öyküsü olup, olası predispozan etiyolojiler açısından tam bir araştırma yapılmamış olgularda, kalıtsal trombofililer ve antifosfolipid antikor varlığı araştırılmalıdır⁽⁵⁷⁾.

KANSER**Kanser ve Venöz Tromboembolizm 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 adeziv etkileşimler tromboz sürecinde önemli rol oynamaktadır⁽⁶⁹⁾.

Kanser cerrahisi, immobilizasyon, tümörün direkt vasküler invazyonu, tümör kitlesi ya da lenfadenopatilerin vasküler yapı-lara dıştan basısı tromboz oluşumuna katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ (Tablo 35).

Kanserli hastalarda tromboz riski genel popülasyona göre dört kat, kemoterapi uygulananlarda yaklaşık yedi kat yüksek bildirilmiştir^(73,74). Kanserli olguların %4-15'inde VTE oluşmaktadır⁽⁷⁵⁾. İleri evre kanserlerde VTE gelişimi daha sıktır⁽⁷⁶⁾. Aynı zamanda tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının %20'ye yakın bir kısmına daha sonraki dönemlerde kanser tanısının konulduğu gösterilmiştir⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾. Ancak bu hastalarda rutin kanser tarama testlerinin yapılması tartışmalıdır^(82,83). Bu testlerin dikkatli öykü ve fizik muayene sonucu ciddi kanser kuşkusu bulunan VTE'li hastalarda yapılması önerilmektedir^(84,85).

Kanserli Hastada Venöz Tromboembolizm Tedavisi

Kanserle ilişkili VTE'nin ya da kanserli olgularda görülen VTE'nin prognozu kötü ve nüks riski de yüksektir. Aynı zamanda bu hastalarda kanama riski hem hastalıklarının hem de kullanılan ilaçların etkisiyle oldukça yüksektir. Genel VTE popülasyonu ile karşılaştırıldığında, kanserli VTE olgularında tedavi daha komplikedir. Bu nedenle antikoagülan tedavi dikkatle ve yakın takip altında yapılmalıdır^(86,87).

Yapılan araştırmalarda kanser ile ilişkili VTE'de yıllık nüks riski %15 olarak bildirilmektedir^(88,89).

Aktif kanser ile ilişkili VTE olgularında yüksek nüks riski nedeniyle antikoagülan tedavinin uzun süreli olarak uygulanması önerilmektedir^(90,91).

Kansere ikincil DVT ya da PTE görülen olgular ilk 3-6 ay, öncelikle kiloya göre ayarlanmış dozda DMAH ile tedavi edilmeli, kanama riski düşük ya da orta düzeyde olanlarda kanser aktif olduğu sürece tedavi sürdürülmelidir^(71,92,93). Kanser hastalarında herhangi bir DMAH'ın diğerine üstünlüğü yoktur⁽⁹³⁾.

Kanserle ilişkili VTE tedavisinde, DMAH ile konvansiyonel tedavi (heparin ve ardından KVA) önemli kontrollü randomize çalışmalarda karşılaştırılmıştır⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾. Bu çalışmalardan ilkinde

Tablo 35. Kanserde venöz tromboembolizm riskini arttıran faktörler

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Hasta ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> > 75 yaş Obezite Venöz tromboembolizm öyküsü Ek hastalıklar (enfeksiyon, trombofili, böbrek ve akciğer hastalığı) Performansı düşük olanlar (yatağa bağımlılık, dehidratasyon)
Kanser ile 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: İleri evre kanser Taniya kadar geçen süre (risk ilk 3-6 ay içinde en fazla)
Tedavi ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahi girişim (\geq 60 dakika'dan uzun süren operasyon, santral venöz kateter uygulaması) Kemoterapi, antianjiyogenez ilaçlar, hormon tedavisi, eritropoezi uyaran ilaçlar Radyoterapi tedavisi
Kan değerleri ile ilişkili riskler (kemoterapi öncesi değerler)	<ul style="list-style-type: none"> Lökosit sayısı $> 11 \times 10^9/L$ Hemoglobin $< 100 \text{ g/L}$ Trombosit sayısı $> 350 \times 10^9/L$

geleneksel (KVA) tedaviye kıyasla DMAH ile, kanama komplikasyonunda bir artış olmadan VTE nükslerinde önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁶⁾. Güncel bir çalışmada ise, tinzaparin ile uzun süreli tedavide, geleneksel tedaviye göre genel VTE nüksünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlanamadığı bildirilmektedir⁽⁹⁴⁾. Genel olarak DMAH'lar, majör kanama sıklığı benzer olmakla beraber, VTE nüks riskini varfarine göre %40 azaltmaktadır⁽⁹⁹⁾. Bu sonuçlar ışığında, kanserli olgularda oluşan VTE tedavisinde DMAH'lar önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bununla birlikte, DMAH'lar hastalar için belli bir maliyet ve zahmeti de beraberinde getirmektedir. Ancak yine de DMAH'lar ile kanserli VTE olgularındaki VTE nüks oranlarının (%7-9), klasik tedavi ile kanser dışı hastalarda saptanan nüks oranlarına (%1.5-3) göre daha yüksek olduğu görülmektedir⁽⁹⁹⁾.

CLOT çalışmasında DMAH ile yapılan antikoagülan tedavide, varfarin kullananlara göre kesin nüks riski azalmasının %8, rölatif risk azalmasının ise %52 olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁰⁾. Ayrıca KVA'nın ilaç ve besinlerle etkileşimi, damar yolu sorunları, olası invaziv girişimler sırasında antikoagülan tedaviye ara verme problemleri, bulantı ve kusma, malnütrisyon ve hepatik fonksiyon bozukluğu gibi nedenler, kanserli hastalarda INR takibini ve ayarlanmasını güçleştirmektedir⁽¹⁰¹⁾. Bu nedenlerden dolayı, kanserli olgularda gelişen akut semptomatik VTE'nin uzun süreli tedavisinde DMAH monoterapisi önerilmektedir⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾.

Direkt oral antikoagülanların kanserli olguların VTE tedavisinde etkili olduklarına ilişkin çalışma sonuçları artmaktadır. Bazılarında olumlu sonuçlar alınmış olan bu çalışmaların sonuçları ışığında kullanılmalarını önermeye yönelik kanıtlar mevcuttur. DOAK'lar, DMAH ile karşılaştırıldığında oral uygulama olanağı ve daha düşük maliyetleri nedeniyle kanser hastalarında VTE tedavisini daha kolay ve uygun hale getirebilir. Bu konuda daha geniş olgu gruplarına ait verilere ihtiyaç vardır.

Venöz tromboembolizmin sekonder profilaksisinde edoksaban ile DMAH (dalteparin) karşılaştırılmıştır⁽¹⁰⁵⁾. Beş günlük DMAH tedavisi sonrasında edoksaban tedavisi başlanıp, altı ay ve daha uzun süre ile devam edilmiştir. Edoksabanın, 12 ay ve daha uzun süreli izlemde, VTE nüksü veya majör kanama açısından dalteparin ile benzer etkili olduğu saptanmıştır⁽¹⁰⁵⁾.

Rivaroksaban ile dalteparini karşılaştırılan randomize, açık etiketli bir pilot çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽¹⁰⁶⁾. Rivaroksaban ile VTE nükslerinde anlamlı bir azalma saptandığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁶⁾. Güncel bir makalede kanser ilişkili VTE tedavisinde apiksabanın, dalteparin ile benzer etkinlikte olduğu ve majör kanama riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁷⁾.

Tablo 36'da kanserli VTE olgularında 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi görülmektedir⁽¹⁰⁸⁾.

Aktif kanser varlığı ile ilişkili akut VTE olgularında, 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⁽¹⁰⁹⁾.

Ayaktan izlenen kanser olgularında birçok kılavuzda rutin tromboz profilaksisi önerilmemekle beraber, yapılan son bir meta-analizde özellikle ayaktan kemoterapi uygulanan olgulara tromboprofilaksi uygulamasının VTE riskini azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁹⁾. Miyeloma nedeniyle yoğun kemoterapi almakta olan 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 medikal tromboz profilaksisi uygulanması önerilir⁽¹¹⁰⁾. Kanser nedeniyle kemoterapi uygulanacak olgularda Tablo 37'de verilen risk skorlaması uygulanarak tromboz açısından riskli olguları önceden belirlemek olasıdır⁽¹¹¹⁾.

Özellikle gastrointestinal kanserli akut VTE olgularının en az 3-6 ay boyunca DMAH tedavisini kullanmaları uygun olacaktır. Bu, oral alım veya emilim sorunları nedeniyle oral tedavi mümkün olmayan ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için de

Tablo 36. Kanserli venöz tromboembolizm 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 yaş	2.06 (1.38-3.08)	1
Kalp hızı ≥ 110/dakika	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 37. 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
KT öncesi trombosit sayısı $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
KT öncesi hemoglobin düzeyi $< 10 \text{ g/dL}$	1
KT öncesi lökosit $> 11000/\text{mm}^3$	1
Vücut kitle indeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Yüksek risk: ≥ 2	
Orta risk: 1-2	
Düşük risk: 0	
KT: Kemoterapi.	

geçerlidir. Diğer tüm durumlarda, özellikle düşük kanama riski olup, gastrointestinal tümörü olmayan hastalarda, DMAH'lar ile edoksaban veya rivaroksaban arasındaki seçim doktorun ve hastanın tercihine bırakılabilir.

Yüksek nüks riski nedeniyle, kanserli hastalar ilk VTE atağından sonra uzun süre antikoagülan tedavi almalıdır. Kanıtlar sınırlı olsa da kanser tedavi edildikten ya da kür sağlandıktan sonra nüks riski azalmakta olup, antikoagülan tedavi sonlandırılabilir. İlk 3-6 aylık uzatılmış antikoagülan tedavi sonrasında, DMAH ile devam edilebilir ya da oral antikoagülan tedaviye geçilebilir. İki kohort çalışmasında, kanserle ilişkili trombozda DMAH ile yapılan uzatılmış tedavinin güvenliği değerlendirilmiştir^(112,113). Her iki çalışmada da kanama komplikasyonu sıklığı ilk aylarda daha yüksek olup altıncı aydan sonra stabil seyreden bir plato ya ulaşmıştır. DMAH ile devam etme veya KVA veya DOAK'a değiştirme kararı, kanser tedavisinin başarısı, VTE'nin tahmini nüks riski, kanama riski ve hastanın tercihi dikkate alınarak yapılmalıdır. Uzatılmış antikoagülan tedaviye devam etme açısından risk/yarar oranının belli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Aktif kanaması olan veya aşırı kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi kullanılmayan olgularda VKİ filtresi düşünülmelidir. Yüksek VTE nüks riski nedeniyle filtre takılsa bile, kanama riski azalıp daha güvenli bir döneme girildiğinde antikoagülan tedaviye hemen tekrar başlanmalıdır. Antikoagülan tedavinin

kullanılabildiği kanserli hastalarda, ek olarak venöz filtrelerin kullanımına gerek yoktur. Yapılan çalışmalarda gösterilebilir bir risk faktörü olmaksızın, idiyopatik PTE ile başvuran olguların bir kısmında, izlemde ilk bir yıl içinde kanser saptandığı bildirilmiştir⁽¹¹⁴⁾.

İki büyük randomize çalışmada, tetiklenmemiş PTE'li olgularda olası gizli malignitelerin saptanmasına yönelik BT veya pozitron emisyon tomografi-BT ile yapılacak detaylı taramaların, rutin taramalara ek bir katkısının olmadığı gösterilmiştir^(115,116). Mevcut kanıtlar ışığında, bir VTE atağından sonra gizli kanser araştırması, dikkatli bir tıbbi öykü, sistemik fizik muayene, temel laboratuvar testleri ve PTE tanısı için BTPA yapılmadı ise çekilecek akciğer grafisi ile sınırlı olabilir^(115,117,118).

Kanserli bir hastada tesadüfen VTE saptanması durumunda, lokalizasyon ve yaygınlığı ne olursa olsun semptomatik PTE ile aynı şekilde yönetilmeli ve aynı tedavi yaklaşımı yapılmalıdır^(119,120).

SAĞ ATRİYUMDA TROMBÜS

Akut PTE olgularının %4-18'inde BTPA veya ekokardiyografi sırasında sağ atriyal trombüs saptanmaktadır⁽¹²¹⁻¹²⁸⁾. Bu hastalara uygulanacak uygun tedavi konusu henüz netleşmemiştir. Bir çalışmada heparin, trombolitik tedavi veya cerrahi embolektomi ile tedavi edilmiş 42 hastada 15 günlük mortalite her bir grup için yaklaşık olarak eşit oranlarda (%20-25) bulunmuştur⁽¹²²⁾.

Atriyal trombüslerin tiplendirilmesi, tedavi seçimi için kolaylık sağlamaktadır⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾. Üç tip sağ atriyal trombüs tanımlanmıştır⁽¹³²⁾.

A tipi atriyal trombüs, solucan benzeri ince, uzun ve mobil olup, genellikle yüksek riskli PTE olgularına eşlik eder ve yüksek mortalite riski taşır. BTPA ile %100'e yakın tanı konulur. Ancak dilate olmamış sağ ventrikül varlığında inkomplet kontrast doluşu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar alınabilir⁽¹²⁴⁾.

B tipi atriyal trombüs, immobil ve düşük mortalite riski taşır. Olguların %60'ında beraberinde PTE bulunmaz.

C tipi atriyal trombüs en küçük grubu oluşturur, kısmen mobil olup, A ve B tipleri arasında özelliklere sahiptir. Sağ atriyal ve ventriküler akımı tıkama potansiyeli vardır.

Sistemik bir derlemede (177 hasta) mortalite oranları; trombolitik tedavi kullanılan grupta %11, tek başına antikoagülan kullananlarda %29, cerrahi embolektomi olgularında %24 saptanmıştır⁽¹³⁰⁾.

Bir başka çalışmada, 343 PTE olgusundan oluşan bir seride, olguların 18 (%5.2)'inde sağ atriyal trombüsün eşlik ettiği saptanmış olup, bunların tümüne trombolitik tedavi uygulanmıştır. Trombolitik tedavi uygulanan sağ atriyal trombüs olgularında, tümünde trombüs 24 saat içinde lizis ile kaybolmuş, 30 günlük sağkalım %100 olarak bildirilmiştir⁽¹²⁵⁾.

Sağ kalpte trombüs ile seyreden 207 olguluk bir seride; olguların %85'ine PTE eşlik ettiği, %21.2 olguda sadece antikoagülan tedavi, %43 olguda cerrahi embolektomi, %31.8 olguda trombolitik tedavi, %1.93 perkütan trombektomi ve %1.45 olguda da in situ fibrinolitik tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Tüm olgular içinde mortalite %21.3'tür. Mortalite oranları; sadece antikoagülan tedavi verilenlerde %36.4, cerrahi embolektomi yapılanlarda %18.0 ve trombolitik tedavi uygulananlarda ise %18.2 olarak bulunmuştur⁽¹³³⁾.

Randomize olmayan bir başka çalışmada; birlikte sağ kalpte trombüs ve PTE olan 325 olguda antikoagülan tedavi ile trombolitik tedavi verilen olgular karşılaştırılmıştır. Mortalite oranı, antikoagülan tedavi alanlarda %7.8 iken trombolitik tedavi uygulananlarda %4.7 olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu olgularda antikoagülan tedavi ile trombolitik tedavi arasında mortalite açısından fark olmaması nedeniyle öncelikli tercihin antikoagülan tedavi olması gerektiği belirtilmiştir⁽¹³⁴⁾.

Foramen ovale açıklığının eşlik ettiği sağ atriyal trombüslü 88 hastada benzer mortalite oranlarına (%14) karşılık, antikoagülanla tedavi edilen hastalarda cerrahi embolektomiye göre çok daha yüksek oranda serebral inme bildirilmiştir⁽¹³¹⁾. Bu çalışmada trombolitik kullanımında %36'ya ulaşan yüksek mortalite nedeniyle, cerrahi embolektomi önerilmektedir⁽¹³¹⁾.

İnferiyör vena kava veya sağ atriyumda yer alan riskli trombüs olgularında AngioVac aspirasyon sistemi ile başarılı perkütan trombektomi olgu sonuçları da bildirilmektedir^(135,136).

Sonuç olarak,

- A tipi atriyal trombüs varsa trombolitik tedavi, buna karşılık;
- B tipi atriyal trombüs varsa tek başına antikoagülan tedavi, foramen ovale açıklığının eşlik ettiği olgularda ise öncelikli cerrahi embolektomi uygun tedavilerdir⁽⁸⁷⁾.
- C tipi atriyal trombüsler eğer aşırı derecede büyükse ve sağ atriyal veya ventriküler akımı engelliyorsa, yine cerrahi embolektomi önerilebilir⁽⁸⁷⁾.

KAYNAKLAR

1. Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:839-59.
2. Browse NL, Thomas ML. Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974;1:258-9.
3. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thrombembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:203-12.
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:627-44.
5. Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008; 115:453-61.
6. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:240-5.
7. Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard L, et al. PLoS One. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. 2014;9(5):e96495. doi: 10.1371/journal.pone.0096495. eCollection 2014.
8. 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.
9. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
10. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
11. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* 2014;28:123-33.
12. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract* 2014;27:243-52.
13. 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;pii:S0049-3848(14)00414-9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.037.
14. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969;4:2013.
15. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
16. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, et al. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest* 2018;153:152-60.
17. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, et al. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011053.

18. Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med* 2016;15:58-62.
19. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802
20. 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.
21. Bates SM, Greerl A, 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):691-736.
22. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153:698-708.
23. Ercan S, Ozkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:983-7.
24. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, et al. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015;122:395-400.
25. 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.
26. 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.
27. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-73.
28. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-49.
29. Damilakis J, Perisinakis K, Prassopoulos P, et al. Conceptus radiation dose and risk from chest screen-film radiography. *Eur Radiol* 2003;13:406-12.
30. Fidler JL, Patz EF Jr, Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:937-42.
31. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17:2554-60.
32. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
33. 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.
34. Sun S, Diaconescu M, Zhe T, et al. Outcomes of multidetector computed tomography pulmonary angiography in pregnant and postpartum women with suspected pulmonary embolism [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Can Assoc Radiol J* 2020;846537119899552. doi: 10.1177/0846537119899552
35. Brent RL, Gorson RO. Radiation exposure in pregnancy. In: Moseley RD et al. (eds). *Current Problems in Radiology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1972:1-48.
36. International Commission on Radiation Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000;3:41.
37. Bourjeily G, Paidas N, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
38. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2019;40:3453-5.
39. Werth S, Beyer-Westendorf J. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism in challenging populations. *Hamostaseologie* 2018;38:87-97.
40. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E, et al. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol* 2017;86:184-9.
41. Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy-validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol* 2015;22:651-6.
42. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med* 2014;55:1273-80.
43. Astani SA, Davis LC, Harkness BA, et al. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2014;35:704-11.
44. Chunalil SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:428-38.
45. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, et al.; EANM Committee. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356-70.
46. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost* 2004;2:1857-8.
47. 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.

48. 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.
49. Osteresch R, Fach A, Hambrecht R, Wienbergen H. ESC-Leitlinien 2019 zu Diagnostik und Management der akuten Lungenembolie [ESC guidelines 2019 on diagnostics and management of acute pulmonary embolism]. *Herz* 2019;44:696-700.
50. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1673-6.
51. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914-5.
52. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
53. 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.
54. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no. 37. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
55. 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.
56. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126:928-44.
57. ACOG. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin, 2011.
58. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev* 2019;33:82-97.
59. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401-28.
60. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
61. Gregory S, Ahearn GS, Hadjiliadis D, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy. Successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002;162:1221-7.
62. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-41.
63. 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.
64. 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.
65. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, et al. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017;15:1942-50.
66. Baglin TP, Brush J, Streff BM. Guidelines on the use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134:590-5.
67. 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.
68. 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.
69. Sood SL. Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2009;16:378-85.
70. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:504-14.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:670-96.
76. Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(Suppl 1):37-9.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Jung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *N Z Med J* 2002;115:257-60.
87. Liew NC, Alemany GV, Angchaisuksiri P, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 2017;36:1-20.
88. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
89. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000;84:805-10.
90. 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(2 Suppl):419-94.
91. 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.
92. Goldhaber ZS, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379: 1835-46.
93. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Reviews* 2014;28:1-8.
94. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs. warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86.
95. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-96.
96. 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.
97. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
98. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.
99. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-9.
100. Woodruff S, Lee AYY, Carrier M, et al. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:495-504.
101. 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.
102. 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 ed). *Chest* 2008;133:454-545.
103. 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.
104. Moik F, Ay C. How I manage cancer-associated thrombosis. *Management der krebs-assoziierten thrombose. Hamostaseologie* 2020;40:38-46.
105. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
106. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.

107. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
108. 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.
109. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Systematic Review*, 2, CD008500, 2012.
110. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012;626-30.
111. Khorana AA, Kudere NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
112. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-6.
113. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028-35.
114. van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;167:410-7.
115. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.
116. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. NVTEP study group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:193-9.
117. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:452-66.
118. Mandala M, Falanga A, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:85-92.
119. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. 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.
120. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125:518-22.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. European Working Group on Echocardiography. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989;10:1046-59.
127. Finlayson GN. Right heart thrombi: consider the cause. *Can J Cardiol* 2008;24:888.
128. Nkoke C, Faucher O, Camus L, Flork L. Free floating right heart thrombus associated with acute pulmonary embolism: an unsettled therapeutic difficulty. *Case Rep Cardiol* 2015. doi: 10.1155/2015/364780.
129. 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.
130. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121:806-14.
131. 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.
132. Charif F, Mansour MJ, Hamdan R, et al. Free-floating right heart thrombus with acute massive pulmonary embolism: a case report and review of the literature. *J Cardiovasc Echogr* 2018;28:146-9.
133. Burgos LM, Costabel JP, Galizia Brito V, et al. Floating right heart thrombi: a pooled analysis of cases reported over the past 10 years. *Am J Emerg Med* 2018;36:911-5.
134. Barrios D, Chavant J, Jimenez D, et al. Treatment of right heart thrombi associated with acute pulmonary embolism. *Am J Med* 2017;130:588-95.
135. Patnaik S, Rammohan HS, Shah M, et al. Percutaneous embolectomy of serpentine thrombus from the right atrium in a 51-year-old man. *Tex Heart Inst J* 2016;43:524-7.
136. Moriarty JM, Al-Hakim R, Bansal A, Park JK. Removal of caval and right atrial thrombi and masses using the angiovac device: initial operative experience. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1584-91.

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner arterlerin organize olmuş trombüslerle kalıcı olarak tıkanması, buna bağlı olarak kan akımının dağılımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden yapılanma sonucunda oluşan pulmoner hipertansiyon (PH)'dur. Normalde pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında akut ataktan sonraki ilk birkaç ay içerisinde rekanalizasyon sağlanır⁽¹⁻³⁾. 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^(8,9). Semptomatik PTE atağından sonraki ilk iki yılda KTEPH kümülatif insidansı %0.1-9.1 olarak bildirilmiştir^(6,10-13).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgü muayene bulgusu ya da semptom olmadığı için tanı konması gecikebilir. 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 (yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı, nadiren hemoptizi ve senkop) ile başvurabilir. Hastalık ilerledikçe hipoksemi, alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artar. Spirometrik inceleme genellikle normaldir. Difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) hafif-orta düzeyde düşük olabilir^(2,14,15). Klinik bulgularla KTEPH kuşku edilen her hastadan akciğer grafisi, ekokardiyografi ve ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi istenmelidir⁽¹⁶⁾.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi için en sık saptanan risk faktörleri Tablo 38'de özetlenmiştir⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Tanısal İncelemeler

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun erken tanısı bir sorun olmaya devam etmektedir. Semptomun başlangıcı ile uzman merkezlerde tanı arasında 14 ay süre mevcuttur. Bazı olgularda hastalığın semptom ve bulguları ve perfüzyon defektleri devam etse de hemodinamik bulgular (oPAB) normal olabilir. Buna kronik tromboembolik hastalık (KTEH) denir.

Tablo 38. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri

PTE tanı zamanı	PTE sonrası takipte
<ul style="list-style-type: none">Masif veya tekrarlayan PTEİdiyopatik PTEHipotiroidizmSemptomların PTE tanısından iki hafta önce başlamasıDiabetes mellitus tanısı olmamasıBT veya TTE'de sağ ventrikül disfonksiyonuTrombolitik ve/veya embolektomi uygulanmamış olmasıSağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 (BTPA)PABs < 60 mmHg (TTE)	<ul style="list-style-type: none">Yeni veya kötüleşen dispneSplenektomiHidrosetaliye bağlı VA şant açılmasıKronik inflamatuvar hastalıklar0 dışı kan gruplarıSağ ventrikül hipertrofisi (EKG) ve pro-BNP artışı

BT: Bilgisayarlı tomografi, BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, EKG: Elektrokardiyografi, PAB: Pulmoner arter basıncı, PTE: Pulmoner tromboembolizm, TTE: Transtoraks ekokardiyografi, VA: Venö-arteriyel.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon olgularında akciğer grafisi normal olabileceği gibi, hiler dolgunluk veya oligemi gibi patolojik bulgular da tespit edilebilir^(4,15). Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme ve disfonksiyonu ile birlikte sistolik pulmoner arter basıncı (PAB)'nda artış saptanır^(4,5,15).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı için öncelikli yapılması gereken tetkik V/P akciğer sintigrafisidir. Sintigrafide ventilasyon defekti gözlenmeyip, en az bir veya daha fazla segmental ya da daha geniş perfüzyon defektinin saptanması tanıyı destekler. KTEPH için %96-97 duyarlılığa ve %90-95 özgüllüğe sahip bir tanı yöntemidir^(14-16,21,22).

Bilgisayarlı tomografide KTEPH'ye ait bulgular; mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme ile beraber segmental dalların boyutunda varyasyonlar, arteriyel lümen çapında azalma, sistemik arteriyel dolaşımdan çıkan mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması, halka tarzında stenozlar, ağsı yapılar, total tıkanıklık ve kontrast verilmesi ile özellikle büyük damarlarda konsantrik veya eksantrik yerleşimli organize trombüs görünümüdür⁽²³⁾. Tomografide detektör sayısı arttıkça duyarlılık belirgin olarak artar.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanısında pulmoner arterit, pulmoner anjiyosarkom, tümör embolisi, parazitler (kist hidatik), yabancı cisim embolisi, konjenital veya edinilmiş pulmoner arter stenozları akla gelmelidir⁽²³⁾.

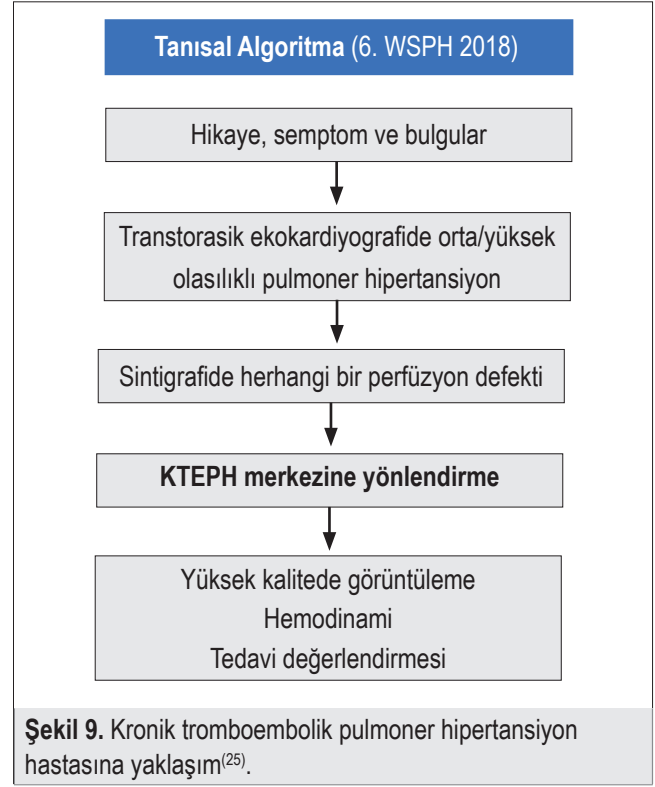
Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyo olanağının olmadığı durumda alternatif olarak kullanılabilir⁽¹⁶⁾.

Pulmoner arter basıncında artış saptanan (transtorasik ekokardiyografi ile) ve kronik tromboembolik durumun söz konusu olduğu hastalarda, sağ kalp kateterizasyonu yapılarak, PH tanısı doğrulanmalı, hemodinamik veriler [PAB, pulmoner vasküler direnç (PVD), kardiyak indeks] değerlendirilmelidir.

Pulmoner anjiyografi KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun olguların seçiminde sağ kalp kateterizasyonu ile beraber "altın standart" olarak kabul edilmektedir^(24,25) (Şekil 9).

En az üç aylık etkin antikoagülasyona rağmen aşağıdaki kriterlerin varlığında tanı kesinleşir^(26,27):

1. Pulmoner hipertansiyon semptomlarının bulunması,
2. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB \geq 25 mmHg, pulmoner arter kapiller kama basıncı (PAWP) \leq 15 mmHg veya ölçülemeyen PAWP olması,
3. Pulmoner arterler (ana, lobar, segmenter veya subsegmenter) kronik/organize trombüs/embolinin görüntülenmesi.



TEDAVİ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kuşkusu olan her hasta, tanının kesinleştirilmesi ve tedavi modalitesinin belirlenmesi için, hızla deneyimli bir PH merkezine yönlendirilmelidir (Şekil 10). Klinisyen, cerrah, girişimsel işlemci ve radyoloğun bulunduğu yılda 50'den fazla pulmoner endarterektomi (PEA) ve yılda 100 balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) seansının yapıldığı merkezler deneyimli merkez olarak kabul edilmektedir⁽²⁵⁾.

Cerrahi Tedavi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tek küratif tedavi, uygun olgularda PEA ameliyatıdır. KTEPH'den şüphelenildiğinde veya tanı konduktan sonra tüm hastalar operasyon için deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir⁽²⁸⁾. Cerrahi mortalite merkezlerin deneyimine göre %2.2-11.4 arasında değişmektedir⁽²⁹⁻³¹⁾. Cerrahiye aday hastalarda cerrahi ile ulaşılabilen kronik trombüs ve/veya hastalık olması gerekir. Genel bir objektivite sağlamak amacıyla PEA için 6. Dünya PH sempozyumunda yeni kriterler belirlenmiştir⁽²⁸⁾ (Tablo 39). Bu kriterlere göre olgular operasyon açısından değerlendirilir.

Son PH sempozyumunda PEA'dan çıkarılan materyaller üzerinde yeni bir sınıflama tanımlanmıştır⁽²⁸⁾. Trombüsün anatomik yerine göre yapılan bu sınıflama aynı zamanda "in-operabl olgu"

Kalıcı PH ve reperfüzyon akciğer hasarı, PEA'nın önemli iki komplikasyonudur. PEA sonrası hastaların %5-33'ünde persistan-kalıcı PH devam edebilir⁽³³⁾. Erken postoperatif dönemde bu iki komplikasyon mortalitenin en önemli nedenidir. Hemodinami ve oksijenasyonu ileri derecede bozuk, komplike hastalarda ECMO desteği mortaliteyi azaltır. Venö-arteriyel ECMO, hemodinamik destek ihtiyacı olan hastalarda, venö-venöz ECMO ise sadece hipoksinin olduğu durumlarda kullanılır⁽²⁵⁾. Ameliyat kararı verirken, hastanın uygunluğu ile birlikte cerrahi ekibin tecrübesi ve hastanenin kaynaklarının da (ECMO desteği ve akciğer nakil programının olması) göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer bir hasta grubu da KTEH'dir. Bu olgularda PEA endikasyonu net değildir.

Balon Pulmoner Anjiyoplasti

Son on yılda, BPA teknik olarak operabl olmayan KTEPH için etkili bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır. Ameliyatla erişilmez olan subsegment distalindeki tıkalı damarların açılmasını sağlar. BPA genellikle 4-10 seans gerektiren aşamalı bir işlemdir. BPA prosedürlerinin çoğu teknik olarak opere edilemeyen KTEPH olgularında yapılırken PEA'dan sonra devam eden PH tedavisi için de uygulanabilir. Bugüne kadar en büyük kayıtları içeren çalışma, yedi Japon merkezinde 2004 ve 2013 yılları arasında BPA ile tedavi edilen ve ortalama yaşı 61.5 olan 249 olguya aittir⁽³⁴⁾. BPA ile ortalama PAB 43'ten 24 mmHg'ya düşürülmüş ve 196 hastada sağ kalp kateterizasyonu ile yapılan takipte bu azalmanın devam ettiği gözlenmiştir. Hastaların %36'sında komplikasyon meydana gelmiştir. Bunlar; pulmoner yaralanma (%18), hemoptizi (%14) ve pulmoner arter perforasyonu (%2.9) olarak bildirilmiştir. BPA'dan sonra 30 günlük mortalite %2.6 ve bir yıllık sağkalım %97 bulunmuştur⁽³⁴⁾. PEA sonrası ECMO'da kalan unstabil hastalarda çok az sayıda "kurtarma" BPA müdahalesi gerçekleştirilmiş ancak etkisiz bulunmuştur⁽³⁵⁾.

Balon pulmoner anjiyoplasti işlemi, özel uzmanlık gerektirir. Komplikasyonlar intrapulmoner kanamaya neden olabilecek tel ve balon kaynaklı yaralanma, hemoptizi ve reperfüzyon akciğer hasarıdır. Genellikle kanama kendiliğinden düzeler, ancak bazen perforasyon bölgesinin proksimalinde balon şişirme ve embolizasyon gerektirir. Hafif hipoksemi siktir ve kontrol edilebilir. Mekanik ventilasyon veya ECMO nadiren gerekir.

Farmakolojik Tedavi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun optimal medikal tedavisi; antikoagulanlar, kalp yetmezliği durumunda diüretikler veya hipoksemi durumunda oksijen desteğinden oluşur.

KVA'larla ömür boyu oral antikoagülasyon yapılması önerilir. Başarılı PEA veya BPA'dan sonra da ömür boyu KVA ile antikoagülasyon yapılması önerilir. DOAK'lar için etkinlik ve güvenlik hakkında yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle KTEPH'de DOAK'lar önerilmez.

Günümüzde opere edilemeyen veya PEA sonrası persiste eden/tekrarlayan PH'si olan KTEPH hastaları için Avrupa, Amerika ve ülkemizde onaylanan tek ilaç riociguatır⁽³⁶⁾. Riociguat çözünebilir guanilatsiklazın oral stimülatörüdür. Oral bir ilaç olan riociguat günde üç kez kullanılır. Başlangıç dozu 0.5 mg, günde üç kezdir. Yan etkiler kontrol edilerek titre edilip doz artırılarak, optimum doz olan günde üç kez 2.5 mg'a ulaşılmalıdır.

Teknik olarak opere edilebilir ancak engelleyici komorbiditeleri olan veya ameliyatı reddeden hastalara medikal tedavilerin kullanımını ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Posttrombotik tıkanıklıkları olan ve dinlenme konumunda semptomları olup sağ kalp kateterizasyonu sonucunda PH saptanmayan KTEH olgularında da onaylı ilaç bulunmamaktadır.

Medikal tedavi aşağıda tanımlanan olgularda yapılmalıdır⁽³⁷⁾:

- 1. Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüsleri olduğu için PEA kontrendike olan olgular (periferik hastalık):** Küçük damarlardaki yeniden biçimlenme (vasküler remodeling) trombüs ile tıkalı olmayan damarlarda dahi görülebilir ve patolojik özellikler açısından PAH ile 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/min-1/m² ve/veya PVD > 1200 dyn/s/cm-5 olan hastalardır. Bu hastalara medikal tedavi başlanır (köprü tedavisi) ve kısa bir süre sonra PEA için yeniden değerlendirilir. Medikal tedavi ile hemodinamik bulgularda düzelme 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 PH görülür^(14,15,38,39).
- 4. Postoperatif mortalite riskini arttıracak önemli ek hastalıkları olanlar.**
- 5. Pulmoner endarterektomiye kabul etmeyen hastalar.**

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. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:1275-88.
3. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980-3.
4. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:255-69.
5. 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.
6. Klok F, vanKralingen KW, vanDijk APJ, et al. Prospective cardio-pulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
7. 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.
8. Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:258-64.
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
10. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522.
11. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
12. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1702505.
13. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018;107:548-53.
14. Auger WR, Kerr KM, Kim NHS, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:453-66.
15. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
16. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:577-83.
17. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153-8.
18. Natali D, Jais X, Abraham M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated within dwelling Port-A-Cath1 central venous access systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A2409
19. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical condition sincreasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93:512-6.
20. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
21. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:273-85.
22. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.
23. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): End orsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
24. Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:519-29.
25. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):92-9.
26. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735-43.
27. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current under standing. *Eur Respir J* 2013;41:462-8.
28. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915 [https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018].
29. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34:779-97.
30. Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:219-27.
31. Oh SJ, Bok JS, Hwang HY, et al. Clinical out-comes of thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hyper-

- tension: 12-year experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:41-8.
32. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10.
 33. 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.
 34. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004029.
 35. Collaud S, Brenot P, Mercier O, Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol* 2016;222:39-40.
 36. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
 37. 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.
 38. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985-90.
 39. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.

AKUT MEDİKAL HASTALARDA PRİMER TROMBOPROFİLAKSİ

Venöz tromboembolizm (VTE) hastanede yatmakta olan hastalarda sık görülen, ölüm nedeni olabilen, önemli ve önlenebilir bir komplikasyondur. Kardiyovasküler hastalıklar içinde akut koroner sendrom ve inmeden sonra en sık görülen ölüm nedeni⁽¹⁾. Cerrahi girişim dışı nedenlerle hastanede yatmakta olan hastalar “medikal hastalar” olarak tanımlanır. Cerrahi ve travma hastalarında asemptomatik derin ven trombozu (DVT) insidansı %15-80, medikal hastalarda %10-40’tır⁽²⁾. Hastalığın kendisi kadar, DVT’nin komplikasyonu olan posttrombotik sendrom, kronik venöz yetersizlik ya da pulmoner tromboembolizm (PTE)’in geç komplikasyonu olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi hastalıkların da tanı ve tedavisi güç ve maliyetleri yüksektir⁽³⁻⁵⁾ (Bkz. Bölüm Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon, Sayfa 100).

Ortopedik cerrahi, genel cerrahi ve iç hastalıkları kliniklerinde yatmakta olan hastalar VTE riski açısından hemen hemen eşitler (sırasıyla %24 ve %22)⁽⁶⁾. Alt ekstremitte paralizisi ya da üç günden daha uzun süre yatağa bağımlılık, ağır travma, omurilik yaralanmaları, konjestif kalp yetersizliği ve solunum yetersizliğinde tromboz riski on kat fazladır ve yatış süresi uzadıkça risk kümülatif olarak artar^(7,8).

Hastanede, cerrahi ve iç hastalıkları kliniklerinde yatmakta olan hastaların tama yakınında en az bir, yaklaşık %40’ında üç ya da daha fazla VTE klinik risk faktörü birlikte bulunur⁽⁹⁻¹²⁾.

Bu riskleri taşıyan hastalarda, VTE henüz oluşmadan, mekanik ya da farmakolojik yöntemlerle yapılan koruyucu tedaviye primer tromboprolaksi (PTP) denir. Koruyucu etkisi kanıtlanmış olmasına karşın, dünyada ve ülkemizde PTP çoğunlukla ihmal edilmektedir. Günümüzde, VTE için orta-ağır düzeyde risk taşıyan hastaların dünya genelinde %50’si, Türkiye’de ise %61’i optimal PTP’den yoksun bırakılmaktadır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Hastanede yatan ve özellikle 40 yaş üstündeki tüm hastalar, PTP açısından gözden geçirilmelidir. Ancak, ister iç hastalıkları

ister cerrahi kliniklerinde yatıyor olsun, bazı hastaların aynı zamanda kanama riski de taşıyabilecekleri, tüm antikoagülan ilaçların önerilen düşük profilaksi dozlarında bile kanamaya neden olabilecekleri unutulmamalıdır. Bu nedenle PTP kararı her hasta için, VTE ve kanama riskleri ayrı ayrı değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

Venöz tromboembolik olayların %50-70’i medikal hastalarda meydana gelir^(16,17). Medikal hastaların yaklaşık %50’si VTE riski taşımaktadır ve bunların %25’inde taburculuk sonrasında da risk devam eder^(18,19). Saptanan VTE olgularının dörtte birinden fazlasında dahili bir hastalık nedeniyle son 90 gün içinde hastanede yatış öyküsü vardır⁽²⁰⁾.

Hastanede yatan ve PTP yapılmayan medikal hastaların yaklaşık %10-40’ında yatmakta oldukları süre içinde DVT oluşmaktadır⁽⁹⁾. Otopsi çalışmaları, PTE sonucu oluşan hastane ölümlerinin %70-80’inin hiçbir cerrahi girişimle ilişkili olmayıp, medikal bir hastalık nedeniyle olduğunu göstermiştir.

Medikal hastalar, cerrahi hastalara göre daha yaşlıdır ve çoğununda kardiyopulmoner bir hastalık vardır, bunun dışında da birçok ek hastalığı olabilen oldukça heterojen bir gruptur. Bu nedenle bu grupta VTE klinik olarak daha ağır seyreder ve çoğunlukla da ölümlü sonuçlanır^(21,22).

Akut Medikal Hastalarda Venöz Tromboembolizm Riskleri

Medikal hastalarda VTE risklerini iki dönemde değerlendirmek gerekir^(23,24):

1. Akut dönem (yaklaşık 14 güne kadar): Bu dönemde VTE riskini, medikal hastalığın ağırlığı, hastaya özgü riskler ve immobilizasyon belirler. DVT insidansı bu süreçte %10-26 arasındadır^(25,26). Otopsi çalışmalarının yetersizliği ve hastalığın çoğunlukla asemptomatik olması nedeniyle gerçek DVT insidansı bilinmese de konjestif kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer

hastalığı (KOA) veya yakın geçmişinde inme öyküsü olan medikal hastalarda DVT riskinin yaklaşık %55 olduğu öngörülmektedir. Bunların büyük bölümü de hastayı PTE ve fatal PTE riskine sokmaktadır^(27,28).

2. Taburculuk sonrası erken dönem (yaklaşık 30-45 güne kadar): Venöz tromboembolizmlerin yaklaşık %80'i hastaneden taburcu olduktan sonra görülmektedir. Bu süreç 60-90 güne kadar uzayabilir. Bu dönemde hastaya özgü riskler ve altta yatan hastalığın alevlenmeleri VTE riskinin devamlılığını sağlar. IMPROVE kayıt çalışmasında 15.156 hasta incelenmiş ve VTE'nin ortaya çıkması için gereken medyan sürenin 17 gün (6-43 gün), taburculuk sonrası VTE olaylarının ortaya çıkması için gereken medyan sürenin 44 gün (25-68 gün) olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Taburculuk sonrası 21. günden itibaren semptomatik VTE oranı iki kattan fazla, 45 gün içinde oluşan fatal PTE oranı ise beş kat daha artar^(23,30). Bir başka çalışmada 20.994 hasta izlenmiş ve VTE olaylarının %85'i taburculuk sonrası oluşmuştur⁽³¹⁾. Oysa bu dönemde PTP yapılan hasta sayısı %4'ün altındadır⁽³²⁾. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada, 60 gün sonrasında semptomlu VTE insidansının medikal hastalarda %1.4-2.8 olduğu saptan-

mıştır^(33,34). Medikal hastaların %25 ile %40'ında taburculuk sonrasında VTE riski yüksektir^(19,35). Kronik hastalığı olan ve özellikle yatağa bağımlı yaşlı hastalarda VTE riskinin devam ettiği bilinmekle birlikte, bu grupta kanama riskinin de yüksek olması ve de kanıtların yetersizliği, bu süreçte tromboprofilaksinin gerçek yaşamda suboptimal düzeyde kalmasına neden olmaktadır⁽²³⁾.

Medikal hastalarda 6-14 gün süre ile yapılan PTP'nin VTE riskini %50-60 oranında azalttığı MEDNOX ve PREVENT çalışmaları ile gösterildiğinden beri tüm ulusal kılavuzlar endikasyonu olan hastalarda 6-14 gün PTP önermişlerdir^(36,37). Fakat hastane yatış süreleri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ve Avrupa'da giderek kısalmaktadır. ABD'de ortalama hastane yatış süresi 4.5 gün^(31,32), ülkemizde ise 3.93 gündür (tıpsal tedavi görenlerde 4.2 gün, cerrahi tedavi görenlerde 3.69 gün)⁽³⁸⁾. Bu yüzden artık VTE'lerin en az %60'ı taburcu olduktan sonra, %80'i taburcu olduktan sonraki ilk altı haftada oluşmaktadır^(32,33). Medikal hastalar immobilizasyona ek olarak hem hastalıklarına özgü hem de hastaya özgü birçok VTE riskini taşımaktadırlar. Bu riskler Tablo 40'ta gösterilmiştir. Çoğu hastada birden fazla risk faktörü birarada bulunabilir. Ancak tüm riskler aynı ağırlıkta

Tablo 40. Hastanede yatmakta olan medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk faktörleri^(24, 39-43)

Hastalığa özgü	Hastaya özgü
<ul style="list-style-type: none"> • Heparin ilişkili trombositopeni • Nefrotik sendrom • Paraproteinemi • Behçet hastalığı • Akut infeksiyon/sepsis • Kanserler • Polisitemi • Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri • Miyeloproliferatif hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • İnme • Miyokard infarktüsü • Uzamış hareketsizlik • Gebelik/doğum sonrası • Akut/kronik kalp hastalığı • Akut inflamatuvar hastalık • İnflamatuvar bağırsak hastalığı • Şok • Yoğun bakımda yatmak 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek doz oral östrojen kullanmak • Obezite (vücut kitle indeksi > 35 kg/m²) • DVT ya da PTE öyküsü • Birinci derece yakınında tromboz öyküsü • Orak hücreli anemi • Yaş > 75 yaş • Variköz ven ya da venöz yetersizlik • Konjenital ya da kazanılmış trombofili ya da hiperkoagülabilité durumu (antitrombin, protein C veya S eksikliği, antifosfolipid antikoru, faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu) • Son 5 yıl içinde kanser öyküsü
<p>Biyo belirteç: D-dimer yükselmesi (> 2 x Normalin üst sınırı). DVT: Derin ven trombozu, PTE: Pulmoner tromboembolizm.</p>	

değildir. İskemik inme, konjestif kalp yetersizliği, KOAH, kanserler, akut enfeksiyonlar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı VTE riski açısından önemli hastalıklardır⁽⁵⁾.

Hastaya özgü risklerin de hepsi aynı ağırlıkta değildir. İleri yaşta olmak, VTE ve kanser öyküsü, trombofili varlığı ve alt ekstremitelerde felçleri, kalıcı ve önemli risklerdir^(24,44). Bu riskler "APEX kriterleri" olarak da adlandırılmaktadır (Age 75 years, Past history of cancer/VTE, EXtra risk factors)⁽⁴⁵⁾. Kronik venöz yetersizlik, obezite, variköz venler ve östrojen veya eritropoetin içeren ilaçlar daha düşük ağırlıkta VTE riskleridir. D-dimer'in normalin üst sınırının iki katı ve daha fazla artması da medikal hastalarda VTE risk faktörü olarak kabul edilmelidir⁽⁴⁷⁾.

Akut Medikal Hastalarda Venöz Tromboembolizm Riski Değerlendirme Modelleri

Hastanede yatmakta olan medikal hastalarda VTE riskinin çok olması, cerrahi hastalara kıyasla risk değerlendirmesini güçleştirir. Bu popülasyon için birçok ulusal ve kurumsal risk değerlendirme modelleri oluşturulmuştur. Bu uzlaşı raporumuzda, uluslararası düzeyde en sık kullanılan ve dış validasyonları yapılmış olmaları nedeniyle, Padua ve IMPROVE VTE risk değerlendirme modelleri önerilmiştir^(29,35,47-49).

Padua modeli, 1180 yatan hastada yapılmış, prospektif gözlemsel bir çalışmanın sonucunda elde edilmiş olup, medikal hastaları düşük ya da yüksek riskli olarak değerlendirmeye olanak tanıyan bir modeldir (Tablo 41). Bu modelde 11 risk faktörü kullanılmıştır. Puanı 4 ve üzerinde olan medikal hastalarda VTE riskinin yüksek olduğunu gösterir, dolayısıyla yüksek riskli hastaları belirler⁽⁴⁷⁾. IMPROVE modeli ise yedi risk faktöründen oluşur, 2-3 puan alanlarda VTE riskinin orta düzeyde olduğunu, ≥ 4 puan alanlarda riskin yüksek olduğunu ifade eder (Tablo 42). Riski öngörmeye Padua orta düzeyde, IMPROVE ise orta-iyi düzeyde sonuç veren modellerdir. IMPROVE modeline, son olarak D-dimer artışı ($> 2 \times$ normalin üst sınırı) da eklenerek IMPROVEDD modeli oluşturulmuş ve riskli hastanın ayırıcı tanısındaki gücü %6 oranında arttırılmıştır^(30,50-52).

Padua modelinde hastalar toplam 11 risk faktörü üzerinden değerlendirilir. Toplam puanı < 4 olanlar **düşük**, ≥ 4 puan alanlar **yüksek** riskli kabul edilirler. Yüksek riskli bulunan hastalarda PTP uygulanmalıdır. Padua çalışmasında düşük riskli bulunan (< 4 puan) oldukları için PTP yapılmayan 711 hastanın sadece ikisinde VTE oluşmuştur. Bu 2 (%1.04) VTE olgusu da risk puanı 3 olan 192 hasta içindedir. Padua risk puanı 3 olan hastalar **orta** riskli kabul edilerek, PTP kararının hastanın hekimine bırakılması önerilmektedir. Padua puanı 2'nin altında olanlarda risk düşüktür ve PTP gerekli değildir⁽³³⁾.

Tablo 41. Hastanede yatmakta olan medikal hastalardaki VTE risk faktörleri: Padua-VTE risk değerlendirme modeli⁽⁴⁷⁾

VTE risk faktörü	Risk puanı
• Aktif kanser ^a	3
• Venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü (yüzeysel ven trombozu hariç)	3
• İmmobilizasyon ^b	3
• Bilinen trombofilik hastalık ^c	3
• Yeni (son 1 ay içinde) travma ve/veya operasyon	2
• İleri yaş (> 70 yaş)	1
• Kalp ve/veya solunum yetersizliği	1
• Akut miyokard infarktüsü/iskemik inme	1
• Akut enfeksiyon ve/veya romatizmal hastalık	1
• Obezite (vücut kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$)	1
• Hormon replasman tedavisi	1

^a Lokal ya da uzak metastazı 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 send-romu.

Düşük VTE riski: Risk puanı < 4

Yüksek VTE riski: Risk puanı ≥ 4

Tablo 42. Hastanede yatmakta olan medikal hastalardaki VTE risk faktörleri: IMPROVE-VTE risk değerlendirme modeli^{a(51)}

VTE risk faktörü	Risk puanı
• VTE öyküsü	3
• Trombofili ^b	2
• Kanser ^c	2
• Alt ekstremite paralizisi veya parestezisi ^d	2
• İmmobilizasyon ^e	1
• YBÜ/Koroner YBÜ'de yatış	1
• Yaş \geq 60 yaş	1

^a 0-1 puan VTE riski düşük; 2-3 VTE riski orta; \geq 4 puan VTE riski yüksek.
^b Konjenital veya edinsel trombofili.
^c Son 5 yıl içinde geçirilmiş remisyonda kanser (melanoma dışı cilt kanserleri hariç).
^d Yerçekimine kısmen direnebilen ama 5 saniye içinde yatağa düşen bacak.
^e Tam tanımı, yatak ya da sandalyede \geq 7 gün tam hareketsizlik; modifiye tanımı ise yatak ya da sandalyede \geq 1 gün tam hareketsizlik.
VTE: Venöz tromboembolizm, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Risk değerlendirme modelleri ile medikal hastaların sadece %35-50'sine ilaçla PTP yapıldığı görülmüştür. Bunların %10-25'i yüksek riskli hastalardır, ancak bunların %25'ine özellikle taburculuk sonrasında, PTP yapılmadığı belirlenmiştir^(23,52).

Yüksek riskli olduğu halde PTP yapılmaması kadar, düşük riskli olduğu halde PTP yapılması da sakıncalıdır. Gereksiz PTP hastada kanamaya neden olabilir. Bu nedenle VTE riskinin belirlenmesinin hemen ardından her hastanın olası kanama riski de değerlendirilmelidir. Hastanede yatmakta olan medikal hastalarda klinik olarak önemli kanamaya neden olabilecek risk faktörleri Tablo 43'te

gösterilmiştir. Bunun için 12.000 hastada dış validasyonu yapılmış IMPROVE Kanama Risk Değerlendirme Modeli kullanılmaktadır (Tablo 44)^(53,54). Kanama riski, klinik ve laboratuvar olmak üzere 13 risk faktörü kullanılarak belirlenmiştir. Hastanın aldığı puan 7 ve üzerinde ise kanama riskinin yüksek olduğu anlamına gelir.

Her medikal hastada kullanılmasını önerdiğimiz Padua ve IMPROVE VTE risk değerlendirme modelleri ile IMPROVE kanama risk değerlendirme hesaplayıcısı (IMPROVE Risk Calculator <http://www.outcomes.org/improve>) veya Apple App Store'dan ücretsiz olarak indirilebilmektedir.

Tablo 43. Hastanede yatmakta olan medikal hastalardaki klinik olarak önemli kanamaya neden olan kanama risk faktörleri

Hastalığa özgü	Hastaya özgü
<ul style="list-style-type: none"> • Akciğerde kaviteli hastalık/bronşektazi^a • Yeni geçirilmiş kanama (3 ay içinde)^a • Karaciğer yetersizliği • Romatizmal hastalık • Aktif gastrointestinal ülser^a • Geçirilmiş inme • Kanser^a • YBÜ/Koroner YBÜ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ağır böbrek yetersizliği (CrCl < 30 mL)^a • Ağır trombositopeni (< 50 x10⁹ hücre/L)^a • İleri yaş (> 85 yaş) • İkili antitrombosit ilaç kullanmak • Erkek cinsiyet

^a En önemli kanama riskleri.
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CrCl: Kreatinin klirensi.

Tablo 44. IMPROVE kanama riskini değerlendirme modeli^{a(24,53)}

Kanama risk faktörü	Puan
• Böbrek yetersizliği (GFR 30-59 mL/dakika/m ²)	1
• Erkek cinsiyet	1
• Yaş 40-84 yaş	1.5
• Aktif kanser	2
• Romatizmal hastalık	2
• Santral venöz kateter	2
• YBÜ/Koroner YBÜ	2.5
• Böbrek yetersizliği (GFR < 30 mL/dakika/m ²)	2.5
• Karaciğer yetersizliği (INR > 1.5)	2.5
• Yaş ≥ 85 yaş	3.5
• Trombosit sayısı < 50 x10 ⁹	4
• Yatıştan önceki 3 ay içinde kanama	4
• Aktif gastrointestinal ülser	4.5

^a Puanı ≥ 7 olanlarda kanama riski yüksek.
GFR: Glomerül filtrasyon hızı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, INR: International normalized ratio.

Tromboprofilaksi

Profilaksi yönteminin seçiminde hastaya özel değerlendirme yapılmalı, VTE risk düzeyi, hastanın klinik koşulları, kanama risk düzeyi, seçilecek yöntemin komplikasyonları, hastanın tercihi ve hastanın yönetime uyumu dikkate alınarak bir strateji belirlenmelidir. Yatmakta olan medikal hastalarda ilk seçenek yöntem, ilaçla (farmakolojik) profilaksi olmalıdır. Kanama risk skoru yüksek hastalarda mekanik profilaksi yöntemlerinden biri tercih edilmelidir.

İlaçla (farmakolojik) tromboprofilaksi: Medikal hastalarda ilaçla profilaksinin tüm nedenlere bağlı ölümleri ve PTE'ye ilişkin ölüm riskini %30 azalttığını birçok çalışma göstermiştir (MEDENOX, PREVENT). Hastaneden yatış süresince (6-14 gün) verilen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (enoksaparin 40 mg/gün), standart heparin (SH) (dalteparin 5000 U/gün) veya fondaparinux (2.5 mg/gün) kanamada sayısal bir artışa neden olmakla birlikte, VTE riskini %50-60 azalttığı kanıtlanmış ilaçlardır. Bu çalışmaların meta-analizleri, farmakolojik PTP'nin PTE'yi (RR 0.43, %95 CI, 0.26-0.71) ve ölümlerle sonuçlanan PTE (RR 0.38, %95 CI, 0.21-0.69) riskini yaklaşık olarak %60 azalttığını

kanıtlamıştır⁽⁵⁵⁾. DVT ve heparine bağlı trombositopeni (HİT)'de anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir azalma da kaydedilmiştir. Bu kanıtlar doğrultusunda, o yıllardan bugüne, tüm kılavuzlar DMAH, SH ve fondaparinuxun hastanede yatış süresince (6-14 gün) kullanılmalarını önermektedir. Ülkemizde fondaparinuxun bu endikasyonda kullanım onayı halen olmadığından kullanılmamaktadır. Ülkemizde kanama riski düşük hastalarda kullanılması önerilen ilaçlar DMAH'lar ve SH'dir. Bu ilaçların isimleri, kullanım şekil ve dozları Tablo 45'te gösterilmiştir. Aktif kanaması olan veya kanama risk skoru yüksek olan hastalarda mekanik profilaksi yöntemlerinden biri tercih edilmelidir. "Food and Drug Administration (FDA)" 2019 yılında, hastanede yatan medikal hastalarda yatış sürecinde ve taburculuk sonrasında DMAH ve SH'nin yanı sıra DOAK'lardan betriksaban (80 mg/gün) ve rivaroksaban (10 mg/gün) için onay vermiştir⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Amerikan Hematoloji Derneğinin 2018 yılında yayınladığı kılavuzda da, majör kanama oranlarının daha yüksek olması nedeniyle medikal hastalarda PTP için DOAK'lardan daha çok DMAH'ların kullanılması önerilmektedir⁽⁵⁹⁾. Ülkemizde hiçbir DOAK'ın medikal hasta tromboprofilaksisinde henüz ruhsatı ve geri ödemesi yoktur ve bu nedenle kullanılmamalıdır.

Yukarıda sözü edildiği gibi hem ülkemizde hem de dünyada, birçok nedenden ötürü, hastanede yatış süreleri geçmişe kıyasla kısalmıştır⁽³⁸⁾. Bu nedenle PTP süresi, hastanede yatış süresi ile sınırlandırılmamalı, hasta özelinde VTE ve kanama riskleri değerlendirilerek, süre bireyselleştirilmelidir. Uzun süreli PTP'lerin kanama riskini artırabileceği dikkate alınarak, riskin devam ettiği hastalarda mekanik yöntemler tercih edilmelidir.

Mekanik primer tromboprofilaksi: Mekanik yöntemler; farmakolojik PTP'nin kontrendike olduğu veya aktif kanaması olan ya da kanama riski yüksek hastalarda tercih edilmelidir. Koruyucu

Tablo 45. Ülkemizde hastanede yatmakta olan medikal hastalarda primer profilakside kullanılabilecek onaylı ilaçlar ve dozları

Antikoagülanlar	Doz ve uygulama biçimi
Enoksaparin	40 mg/gün, cilt altı
Dalteparin	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı
Standart heparin	5000 U • 2 x 1 /gün, cilt altı • 3 x 1*/gün, cilt altı

* Venöz tromboembolizm riski yüksek olgularda.

cu etkiyi arttırmak amacıyla VTE riski çok yüksek hastalarda farmakolojik profilaksi ile birlikte de uygulanabilir⁽⁶⁰⁻⁶³⁾. Çok yeni bir meta-analiz farmakolojik PTP ile birlikte mekanik yöntemlerin, sadece ilaçla yapılan PTP'ye kıyasla, DVT riskini %43 (RR 0.57, %95 CI 0.35-0.93) oranında azalttığını göstermiştir. Farmakolojik PTP'nin geçici bir nedenle yapılamadığı durumlarda da mekanik PTP ile başlanır, ilaçla PTP'yi engelleyen risk ortadan kalkınca farmakolojik PTP'ye geçilmelidir.

Mekanik PTP, basınçlı elastik çoraplar (diz ve uyluk boyu) veya aralıklı pnömatik kompresyonun aygıtları kullanılarak yapılır. Bu aygıtlar kanı, yüzeysel venlerden derin venlere yönlendirerek, derin venlerdeki kan hacmini ve akım hızını arttırmak yoluyla venöz stazı azaltır⁽⁶⁴⁾. 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⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. 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 seçilmelidir.
- Baldıra 14-15 mmHg basınç uygulayan çoraplar tercih edilmelidir.
- Hastalar tamamen mobilize oluncaya kadar çorapları gündüz ve gece sürekli takmalıdır.
- Elastik çoraplar temizlik ve cildin incelenmesi amacıyla, her gün çıkartılıp takılmalıdır. Topuk ve kemiklere gelen bölgeler özellikle incelenmelidir. Cilt sorunu olanlarda bu kontrol daha sık yapılmalıdır.
- Uyum göstermeyen, rahatsızlık hisseden, cilt renginde soluklaşma olan ve deride kabarcıklar olanlarda çorap uygulamasına son verilmelidir.

Elastik çorapların bazı hastalarda kullanılmaları sakıncalıdır ve önerilmemektedir⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

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 aygıtı: Yatar ve oturur pozisyonda da uygulanabilir bir yöntemdir. Üretiminde kullanılan maddeye karşı bilinen allerjisi olanlarda kullanılmamalıdır. Uygulama, gece ve gündüz olmak üzere mümkünse tam gün yapılmalıdır. Beş randomize kontrollü çalışmanın kapsadığı 3133 hastanın sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde aralıklı pnömatik kompresyon aygıtı, PTP'siz grupla kıyaslanmış ve DVT ve PTE insidansını azalttığı gösterilmiştir (OR= 0.45, %95 CI 0.21-0.9)⁽⁷⁰⁾.

Kanserde primer tromboprofilaksi: Venöz ve arteriyel tromboza eğilim kanser hastalarında birçok nedene bağlı olarak artar. VTE kanserin doğal seyrini bozan önemli bir komplikasyon ve ölüm nedenidir. VTE olaylarının yaklaşık olarak %20-30'u malign tümörü olan hastalarda görülmektedir. Kanser hastalarında VTE riski 4-7 kez daha fazladır^(71,72). Tüm kanser olgularının yaklaşık %5-20'sine süreç içinde VTE eşlik eder^(73,74). Bir kohort çalışmaya göre aktif kanser hastalarında VTE insidansı her 100 hasta-yılda 5.8 olarak belirlenmiştir⁽⁷⁵⁾. Öte yandan VTE, kanser hastasının sağlık harcamalarına önemli bir maddi yük de ekler⁽⁷⁶⁾.

Kanser hastasında VTE riskinin değerlendirilmesi: Kanser hastalarında tromboz oluşmasını kolaylaştıran, kanserin türü, evresi, tedavi biçimi, kullanılan kemoterapi ilaçları ve hastaya özel çok sayıda risk faktörleri vardır. Erken evre kanser hastası için ayaktan adjuvan kemoterapi almakta olduğu süreçte, VTE riski yaklaşık %3-5 iken, ileri evre ve metastatik kanser hastasında %30 düzeyindedir⁽³¹⁾. Talidomid, lenolidomid gibi anti-tijyogenetik ilaçların yüksek doz steroidlerin kemoterapi ile birlikte kullanılması riski arttırmaktadır⁽³²⁾. Kanser hastalarında VTE riskini belirlemek ve PTP kararı vermek oldukça güçtür. Çünkü bunlar VTE riski kadar, kanama riski de taşıyan bir hasta grubudur. VTE riskini öngörmek amacıyla, Khorona, Vienna ve PROTECHT skorlama modelleri olmak üzere üç önemli risk değerlendirme modeli geliştirilmiştir⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾ (Tablo 46). Bunlardan, 3000 hastanın kohortuna dayanılarak geliştirilen Khorona modelinin çok sayıda validasyonu yapılmıştır ve yaygın kullanılır⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Buna karşın bu modelin tüm tümör tiplerinde kestirim gücü tartışmalıdır. Örneğin, akciğer kanseri kohortuna uyarlandığında Khorona skoruna göre orta ya da yüksek risk gruplarında VTE oranları arasında fark olmadığı görülmüştür⁽⁸⁴⁾. Pankreas kanserinde de modeller yeterli olamamıştır. Bu yüzden bazı de-

Tablo 46. Kanser hastasında venöz tromboembolizm riskini öngörmeye yarayan skorlama modelleri

Özellikler	Khorona skoru	Vienna skoru	PROTECHT skoru
Kanserin yeri:			
Çok yüksek risk (batın, pankreas)	2	2	2
Yüksek risk (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	1	1	1
Laboratuvar:			
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350000/\text{mm}^3$	1	1	1
Hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$ ya da eritropoezi uyaran ilaç gereği	1	1	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı $\geq 11000/\text{mm}^3$	1	1	1
Vücut kitle indeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1	1	1
Vienna skoru için ek bulgular			
D-dimer $> 1.44 \mu\text{g/mL}$		1	
Soluble P-selektin $> 53.1 \text{ mg/mL}$		1	
PROTECHT skoru için ek bulgular			
Platinyumlu kemoterapi			1
Gemsitabinli kemoterapi			1

ğişikliklerle kestirim gücü artırılmaya çalışılmıştır. Vienna grubu D-dimeri, PROTECHT modeli bazı kemoterapötikleri eklemiştir. Her üç modelin VTE riskini öngörü gücü Tablo 47’de gösterilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi Khorona risk skoru üç aşamalı (düşük: 0-1, orta: 1-2 ve yüksek: ≥ 3) olmak üzere kullanıldığı gibi son yıllarda birçok klinik çalışma iki aşamalı (düşük risk: < 2 ve yüksek risk: ≥ 2) değerlendirmeyi tercih etmektedir⁽⁸⁰⁾. Tüm iyileştirmelere karşın kanser hastalarında tüm risk değerlendirme modellerinin pozitif kestirim gücü zayıftır.

Ayaktan kemoterapi gören kanser hastasında primer tromboprofilaksi: Ayaktan kemoterapi görmekte olan tüm kanser hastalarında PTP’nin rutin olarak yapılması uygun değildir⁽⁸⁵⁾. Ancak VTE riski yüksek olan, yani Khorona risk değerlendirmesinde 2 ve üzerinde puan alan ve kanama riski düşük olan hastalara ayaktan kemoterapi yapıldığı süre içinde ilaçla tromboprofilaksi yapılabilir (Tablo 44). Etkili ve güvenli bir yöntemdir⁽⁸⁶⁾.

Tablo 47. Khorona, Vienna ve PROTECHT skorlamalarına göre VTE görülme oranları

Khorona skoru			Vienna skoru		PROTECHT skoru	
Toplam skor	VTE riski	Semptumlu VTE oranı	Toplam skor	Semptumlu VTE oranı	Toplam skor	Semptumlu VTE oranı
0	Düşük	%0.3-0.8	0	%1.0	0-2	%2.0-4.7
1-2	Orta	%1.8-2.0	1	%4.4	≥ 3	%9.6-11.1
≥ 3	Yüksek	%6.7-7.1	2	%3.5		
			3	%10.3		
			4	%20.3		
			≥ 5	%35		

VTE: Venöz tromboembolizm.

Bu yıl yayınlanan, 30 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, ayaktan kemoterapi alan kanser hastalarında DMAH, SH, fondaparinux, DOAK'lar, varfarin veya aralıklı pnömatik kompresyon ile yapılan PTP'nin, VTE insidansını (RR 0.54, %95 CI 0.40-0.73), PTE insidansını (RR 0.51, %95 CI 0.32-0.81) ve DVT insidansını (RR 0.47, %95 CI 0.31-0.73) anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Bu meta-analize göre PTP kanama riskini anlamlı olarak arttırmamıştır ve tüm nedenlere bağlı ölümler üzerine etkisi yoktur⁽⁸⁷⁾. Bir Cochrane analizine göre DMAH'lar VTE riskini hemen hemen yarı yarıya (RR 0.54, %95 CI 0.38-0.75) azaltır⁽⁸⁸⁾. DMAH'ların bir yıllık mortalite (RR 0.93; %95 CI 0.80-1.09) ya da majör kanamalar (RR 1.44; %95 CI 0.98-2.11) üzerine etkisi yoktur, fakat klinik olarak önemi olan kanamaları artırır (RR 3.40; %95 CI 1.20-9.63)⁽⁸⁹⁾.

Akciğer kanseri olgularında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir^(90,91). İleri evre pankreas kanserinde de DMAH'ların VTE riskini majör bir kanamaya neden olmaksızın anlamlı (RR 0.18; %95 CI 0.08-0.39) düzeyde azalttığı gösterilmiştir⁽⁹²⁾.

Üç randomize kontrollü çalışmadaki, 1465 hastanın verilerini değerlendiren yeni bir meta-analizde DOAK'ların (apiksaban ve rivaroksaban) da hem kanser tedavi sürecinde (RR 0.23, CI 0.11-0.47, $p < 0.0001$, $I^2 = \%9$) hem de izlem sürecinde (RR 0.53, CI 0.36-0.78, $p = 0.001$, $I^2 = \%30$) VTE insidansını anlamlı düzeyde azalttığı, klinik olarak önemli ya da majör kanamalarda anlamlı bir artış gözlenmediği ve tüm nedenlere bağlı ölümler üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

Ancak ülkemizde yatan ya da ayaktan tedavi gören hastalarda DOAK'ların ruhsat ve geri ödemesi henüz yoktur. Ülkemizde kanser hastalarında PTP'de kullanılabilecek ilaçlar ve dozları Tablo 45'te gösterilmiştir. İleri böbrek yetersizliği olanlarda SH tercih edilir.

Hastanede yatmakta olan aktif kanser hastasında primer tromboprolaksi: Aktif kanseri olup hastanede herhangi bir nedenle yatmakta olan, immobil ve ek VTE riskleri taşıyan bir hastada PTP, kanama riski yok ya da düşükse uygulanmalıdır⁽⁸⁵⁾.

Hastanede yatan ve ek VTE riskleri olmayan kanser olgularında PTP etkililiği konusunda yeterli kanıt yoktur ve önerilmemektedir^(85,96).

KAYNAKLAR

1. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med* 2010;38(Suppl 4):495-501.
2. Geerts W, Brown P, Diamantouros A, et al. Venous thromboembolism prevention getting started kit. Safer Healthcare Now! Accessed on June 9, 2016 at : <http://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/VTE-Getting-StartedComponents/Documents/>
3. Değer 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 expert panel approach for estimation of costs. *Value in Health* 2013;16:A282.
4. Geerts WH, Heit JA, Claget GP, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2001;119:132-75.
5. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
6. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb* 2006;21:23-9.
7. 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.
8. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(Suppl 1):I9-16.
9. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
10. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1923-8.
11. Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PTE in surgical department: analysis of period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-52.
12. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute PTE among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
13. 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.
14. Ongen G, Yılmaz 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.
15. Stashenko GJ, Tapson V. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Rev Cardiol* 2009;6:356-63.
16. Sherman DG, Albers WG, Bladin C, et al. for the PrevAIL investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolism in medical patients. *Chest* 2000;117:1000-1007.

- tionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PrevAIL study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-55.
17. 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.
 18. Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, et al. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82:777-82.
 19. Miao B, Chalupadi B, Clark B, et al. Proportion of US hospitalized medically ill patients who may qualify for extended thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619850897
 20. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2.
 21. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest* 2007;132:554-61.
 22. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al.; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004;2:1892-8.
 23. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost* 2017;117:1662-70.
 24. Spyropoulos AC, Ageno W, Cohen AT, et al. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients: A U.S. Perspective. *Thromb Haemost* 2020;120:924-36.
 25. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-50.
 26. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26:115-7.
 27. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20:1-37.
 28. Enders JM, Burke JM, Dobesh PP. Prevention of venous thromboembolism in acute medical illness. *Pharmacotherapy* 2002;22:1564-78.
 29. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al.; IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalised medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132:936-45.
 30. Spyropoulos AC, Anderson FA, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalised medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-14.
 31. Flanders SA, Greene MT, Grant P, et al. Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism: a cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1577-84.
 32. Mahan CE, Fisher MD, Mills RM, et al. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thromb Res* 2013;132:520-6.
 33. Amin AN, Varker H, Prinic N, et al. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med* 2012;7:231-8.
 34. Hull RD. Relevance of immobility and importance of risk assessment management for medically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:268-76.
 35. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152.
 36. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
 37. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
 38. Numanoglu Tekin R, Yilmaz F, İler HK, Malhan S. Determination of factors affecting length of stay with multinomial logistic regression in Turkey. *Sosyal Güvence Dergisi* 2016;5:74-94.
 39. 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):195S-226S.
 40. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
 41. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
 42. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114(Suppl 5):531-60.
 43. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002;325:887-90.
 44. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005;128:958-69.
 45. Martin AC, Huang W, Goldhaber SZ, et al. Estimation of acutely ill medical patients at venous thromboembolism risk eligible for

- extended thromboprophylaxis using APEX criteria in US hospitals. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:107.
46. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, et al; MAGELLAN Study Group D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, 2019 hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:479-87.
 47. 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.
 48. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med* 2016;129:1001.e9–1001.e18.
 49. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost* 2014;112:692-9.
 50. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open* 2017;1:56-65.
 51. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zrubek J, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. Design, rationale, and clinical implications. *Thromb Haemost* 2016;115:1240-8.
 52. Amin A, Spyropoulos AC, Dobesh P, et al. Are hospitals delivering appropriate VTE prevention? The venous thromboembolism study to assess the rate of thromboprophylaxis (VTE start). *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:326-39.
 53. 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;139:69-79.
 54. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost* 2016;116:530-6.
 55. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
 56. Administration USFD. Lovenox (enoxaparin) Information. 2015
 57. Johnson JPCoJ. U.S. FDA Approves XARELTO® (rivaroxaban) to Help Prevent Blood Clots in Acutely Ill Medical Patients. 2019.
 58. Administration USFD. FDA approved betrixaban (BEVYXXA, Portola) for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in adult patients. 2019.
 59. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198-225.
 60. Fan C, Jia L, Fang F, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression in hospitalized patients receiving pharmacologic prophylaxis for venous thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Nurs Scholarsh* 2020;52:397-405.
 61. 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.
 62. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001217.
 63. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al.; Apollo Investigators. 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.
 64. Benkö T, Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop Relat Res* 2001;383:197-203.
 65. 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):601-36.
 66. 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):53-70.
 67. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al.; CLOTS Trials Collaboration. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Haykal T, Zayed Y, Dhillon H, et al. Intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in critically ill patients. *Int J Low Extrem Wounds* 2020. Doi: 011771/01534734620925391.
 71. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712-23.

72. Grandoni F, Alberio L. Direct oral anticoagulant drugs: on the treatment of cancer-related venous thromboembolism and their potential anti-neoplastic effect. *Cancers (Basel)* 2019;11:46.
73. Brose KMJ, Lee AYY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol* 2008;15(Suppl 1):S58-S67.
74. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):316-24.
75. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65.
76. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, et al. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:101-8.
77. Dallos MC, Eisenberger AB, Bates SE. Prevention of venous thromboembolism in pancreatic cancer: breaking down a complex clinical dilemma. *Oncologist* 2020;25:132-9.
78. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
79. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.
80. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7:291-2.
81. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
82. Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. Hypercoagulability, venous thromboembolism, and death in patients with cancer. A multi-state model. *Thromb Haemost* 2016;115:817-26.
83. Lustig DB, Rodriguez R, Wells PS. Implementation and validation of a risk stratification method at The Ottawa Hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res* 2015;136:1099-102.
84. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: Validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14:1773-8.
85. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019;38:496-520.
86. Bao Y, Gao B, Yan P, et al. The effectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02336-4>
87. Liu M, Wang G, Li Y, et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1-16.
88. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub4.
89. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies - systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014;53:1230-7.
90. Thein KZ, Yeung SJ, Oo TH. Primary thromboprophylaxis (PTP) in ambulatory patients with lung cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:210-6.
91. Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, et al. Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer. *Thromb Res* 2017;154:28-34.
92. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:270-4.
93. Wang Y, Wang M, Ni Y, Liang Z. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *Hematology* 2020;25:63-70.
94. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al.; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9.
95. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.
96. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127:82-6.

CERRAHİ HASTALARDA PRİMER TROMBOPROFİLAKSİ

Bir cerrahi girişim sonrasında görülen ölümlerin birinci ve en önemli nedeni venöz tromboembolizm (VTE)'dir⁽¹⁾. Bu öteden beri bilinen, öngörülebilir ve önlenilebilir bir komplikasyondur. Cerrahi işlem yapılan hastada VTE riskleri, medikal hastalara kıyasla daha iyi tanımlanmıştır. Buna karşın ülkemizde ve de dünyada, tıpkı medikal hastalarda olduğu gibi, cerrahi hastalarda da primer tromboprofilaksi (PTP) ihmal edilmektedir. Çok merkezli uluslararası bir çalışmada, cerrahi hastaların ancak %58.5'ine uygun PTP yapıldığı saptanmıştır⁽²⁾.

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada, genel cerrahi hastalarının %62-65'inde VTE riskinin yüksek bulunmasına karşın, hastaların sadece %39-66'sına optimal PTP uygulandığı görülmüştür⁽²⁾.

Cerrahi Hastalarda Venöz Tromboembolizm Riskinin Değerlendirilmesi

Cerrahinin türü, süresi, cerrahi yapılan bölge, hastanın postoperatif immobilizasyon süresi ve hastadaki ek klinik VTE risklerinin varlığına göre, VTE riskinin ağırlığı değişir. Bu faktörleri değerlendirerek riski öngörmeyi kolaylaştıran çeşitli puanlama modelleri vardır. En sık ve yaygın olarak kullanılan, uygulaması kolay ve validasyonu yapılmış olan, Caprini risk değerlendirme modelidir⁽³⁾. İlk kez 1991 yılında oluşturulan, 2005 ve 2013 yıllarında güncellenen bu risk değerlendirme modelinde, VTE riskleri ağırlıklarına göre dört grupta kategorize edilmiştir⁽³⁻⁵⁾ (Tablo 48).

Caprini modeli günümüze kadar yüzden fazla araştırmada, operasyon sonrası 30 gün içindeki gerçek yaşam VTE verileri ile kıyaslanarak valide edilmiştir. Bu değerlendirme yönteminin en önemli başarısı düşük riskli olan hastaları gereksiz PTP'den korumasıdır⁽⁶⁾. Çünkü Caprini risk puanı < 4 olan hastalarda VTE olasılığı < %1'dir⁽⁷⁾.

Her hasta, VTE risklerinin yanı sıra kanama riskleri açısından da değerlendirildikten sonra uygun olan PTP yöntemine karar verilmelidir (Tablo 49). Hastanın aldığı toplam puana göre üç risk grubu belirlenmiştir. Toplam puanı < 5 olanlar **düşük** riskli hastalardır. Bu kategorideki hastalarda VTE riski, oldukça düşük olup hemen hemen kanama riskine eşittir. Bu nedenle farmakolojik PTP yapılmamalı, gerekli görüldüğünde mekanik yöntemler tercih edilmelidir. VTE risk puanı 5-8 olan grup, **standart** riskli hastadır. Bunlarda, kanama risk puanı, VTE risk puanını aşmıyorsa, öncelikle farmakolojik profilaksi düşünülmeli ve profilaksi süresi postoperatif en az 7-10 gün süre olmalıdır⁽⁸⁾. Hastanın kanama riski VTE risk puanını aşmıyorsa, kanama riski ortadan kalkıncaya kadar mekanik yöntemler tercih edilmelidir. Caprini VTE risk puanı, abdominoplasti ve liposakşın hastaları için > 7 puan⁽⁹⁾, genel cerrahi hastaları için > 8 puan, toraks cerrahisi hastaları için > 9 puan⁽¹⁰⁾, total eklem protez operasyonları için > 10 puan⁽¹¹⁾ ve kalça kırığı için > 12 puan⁽¹²⁾ ise, bunlar **yüksek** riskli hastalardır. Bu grupta en az 30 gün süre ile PTP gereklidir⁽⁸⁾.

Önemli bir çalışmada; 3334 hastada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile yapılan PTP'nin, Caprini skoru 8'in üzerinde olanlarda riski rölatif olarak %50, mutlak olarak %4.5 azalttığı gösterilmiştir. Caprini skoru 7-8 olanlarda ise mutlak risk azalması %1.4 olarak bulunmuştur^(13,14).

Caprini risk modelinin, hastaların kendi kendilerine doldurabilecekleri elektronik ya da basılı formları da vardır⁽⁵⁾. Hastaların kendi değerlendirmeleri ile elde edilen sonuçların da güvenilir ve hekimin değerlendirmesi ile korele olduğu valide edilmiştir^(15,16).

Hasta taburcu olurken veya yatış süresinde ve sonrasında enfeksiyon, immobilité gibi riskler eklenmişse VTE risk değerlendirmesi tekrarlanmalı ve başlangıçtaki puanı değişmişse, yeni duruma göre strateji belirlenmelidir.

Tablo 48. Cerrahi hastalar için orijinal Caprini VTE risk değerlendirme modeli⁽⁶⁾

1 Puan	2 Puan	3 Puan	5 Puan
<ul style="list-style-type: none"> Yaş 41-60 yıl Küçük cerrahi Majör cerrahi öyküsü (< 1 ay) İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü Obezite (vücut kitle indeksi > 25 kg/m²) Bacak şişmesi Akut miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetersizliği (< 1 ay) Variköz venler Sepsis (< 1 ay) Pnömoni dahil önemli bir akciğer hastalığı (< 1 ay) Anormal solunum testi (KOAİ) Yatağa bağımlı medikal hasta <p>SADECE KADINLAR İÇİN</p> <ul style="list-style-type: none"> Gebelik/doğum sonrası (< 1 ay) Oral kontraseptif/hormon replasmanı Tekrarlayan spontan düşük (≤ 3 ay) ya da beklenmeyen ölü doğum, toksemi nedenli erken doğum ya da büyüme geriliği olan bebek doğum öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş 61-74 yıl Artroskopik cerrahi Büyük açık cerrahi Laparoskopik cerrahi (> 45 dakika) Kanser Yatağa bağımlılık (> 72 saat) Alçı nedeniyle immobilizasyon Santral venöz kateter 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ≥ 75 yıl VTE öyküsü VTE aile öyküsü Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin 20210A mutasyonu Lupus antikoagülanları Antikardiyolipin antikolları Yüksek homosistein Heparine bağlı trombositopeni Diğer trombofililer 	<ul style="list-style-type: none"> İnme (> 1 ay) Elektif majör alt ekstremitte artroplastisi Kalça, pelvis ya da bacak kırığı Akut spinal kord yaralanması (< 1 ay) Multipl travma (< 1 ay)
Düşük risk: Puan < 5	Standart risk: Puan 5-8	Yüksek risk: Puan > 8	
VTE: Venöz tromboembolizm, KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.			

Cerrahi Hastalarda Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Cerrahların en büyük ve anlaşılabilir endişelerinden biri operasyon sonrası kanamadır. Profilaktik olarak yapılacak olan antikoagülasyon bu endişeyi daha da artırır. Ancak unutulmamalıdır ki postoperatif dönemde kanama, cerrahların karşısına, enfeksiyonlar, reoperasyonlar gibi başka nedenlerle de çıkabilmektedir ve başa çıkmaya alışık oldukları bir komplikasyondur. Bir hafta-on gün süre ile yapılan PTP'nin onbinlerce cerrahi hasta grubunda etkisini ve güvenliğini araştıran önemli çalışmalar, PTP'nin VTE riskini anlamlı ve önemli ölçüde azalttığını ve kanamayı arttırmadığını kanıtlamıştır⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Buna rağmen her hastada PTP kararından önce, hastaya özel olası kanama risk faktörleri de mutlaka sorgulanmalıdır (Tablo 49).

Tablo 49. Cerrahi hastalarda kanamayı arttıracak genel risk faktörleri

Büyük kanama öyküsü
Ağır trombositopeni (< 50 x10 ⁹ hücre/L)
Ağır böbrek yetersizliği (kreatinin > 2 mg/dL)
Eş zamanlı antitrombosit ilaç kullanımı
Cerrahiye ilişkili riskler: <ul style="list-style-type: none"> Geçirilmiş ameliyatlarda zor kontrol edilmiş kanama öyküsü Ameliyat sırasında oluşan zor kontrol edilen kanama Cerrahi diseksiyon boyutunun büyük olması Düzeltilme cerrahisi

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 kontrendike olduğu ya da kanama riski yüksek hastalarda mekanik PTP ile başlanmalı, kanama riski geçince ilaçla PTP'ye geçilmelidir.

Cerrahi Hastalarında Primer Tromboprofilaksi Stratejileri

Primer tromboprofilaksi yaklaşımında, ortopedik hastalarda ve ortopedi dışı diğer cerrahi hastalarda bazı ufak farklar olması nedeniyle ayrı başlıklar halinde ele alınmıştır.

Ortopedi dışı cerrahi girişimlerde primer tromboprofilaksi:

“Ortopedi dışı cerrahi”, ortopedik cerrahi dışında kalan ve VTE riski yüksek olan genel majör cerrahi, abdominal, jinekolojik, ürogenital, travma ve kanser cerrahisini kapsayan ortak tanımdır. Hastanın taşıdığı önemli riskler (VTE öyküsü, kanser cerrahisi, kişisel ve ailesel trombofilik öyküsü) varsa hangi organ cerrahisi olduğuna bakılmaksızın mutlaka PTP yapılmalıdır. Ayrıca ileri yaş (≥ 60 yıl), anestezi süresi (≥ 120 dakika), vücut kitle indeksi (≥ 30 kg/m², kadınlarda ≥ 25 kg/m²) ve postoperatif yatış süresi (≥ 4 gün) de özellikle genel cerrahi, ürolojik cerrahi ve jinekolojik cerrahi başta olmak üzere bu grupta VTE riskini arttırmaktadır^(8,20).

Hastanın kanama riskini de değerlendirerek, öncelikle ilaçlı PTP olmak üzere uygun PTP stratejisi belirlenmelidir. İlaçla PTP için genellikle DMAH ya da standart heparin (SH) tercih edilmelidir. Aspirin ya da antitrombosit ilaçlar bu grup için uygun PTP stratejisi değildir⁽²¹⁾.

Elektif cerrahi girişimlerde ilaçla yapılan PTP'ye kompresyon çorapların eklenmesinin ek bir yarar sağladığı gösterilmemiştir⁽²²⁾. PTP operasyondan 12-24 saat önce başlanmalıdır ve en az 7-14 gün devam etmelidir⁽²³⁻²⁶⁾.

Majör abdominal ve pelvik kanser cerrahileri sonrasında profilaksi süresi bir aya kadar uzatılabilir. Bu VTE riskini %60 azaltır⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Majör batın ve pelvis cerrahi operasyonlarda hastanın VTE ve kanama riskinin ağırlığına göre tedavi seçimi yapılmalıdır. VTE riski çok yüksek ve kanama riski düşükse, ilaç ve mekanik yöntemler birlikte kullanılmalıdır. Sadece bir yöntem kullanılabilecekse öncelik farmakolojik PTP'de olmalıdır. İlaçlı PTP kanama riski nedeniyle hasta için uygun değilse, mutlaka mekanik yöntemle yapılmalıdır. Mekanik yöntemlerden intermitten kompresyon aleti, çoraplara tercih edilmelidir. VTE riski çok düşük olan ve kanama riski yüksek hastalarda erken mobilizasyon ve mekanik yöntemler yeterlidir⁽²⁸⁾. Majör cerrahi sonrası riski devam eden hastalarda PTP, üç haftadan uzun olmalıdır (19-42 gün). Genel cerrahi, batın

ve pelvis cerrahisinde ve majör travma hastalarında vena kava inferiyor (VKİ) filtreleri önerilmemektedir⁽²⁸⁻³¹⁾.

Beyin cerrahisi sonrası VTE önemli ve yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Kraniyotomi yapılan hastalarda, DVT ve PTE insidansının sırasıyla %31 ve %5 olduğu bildirilmektedir^(32,33). Bu hasta grubunda da VTE riski kadar kanama riski de çok önemlidir. Bu nedenle öncelikli PTP stratejisi mekanik yöntemler olmalı, antikoagülan ilaçlardan olanaklı ise kaçınılmalıdır. İntermitten pnömatik kompresyon aygıtları ile heparinlerin (DMAH ve SH) koruyucu etki ve güvenliğini karşılaştıran güncel bir meta-analiz aralıklı pnömatik kompresyonun heparin kadar etkili olduğunu göstermiştir⁽³⁴⁾.

Venöz tromboembolizm riskinin çok yüksek, kanama riskinin düşük olduğu öngörülen hastalarda ilaçlı PTP yapılabilir, bu durumda DMAH'lar tercih edilmelidir⁽²⁹⁾.

Ürolojik cerrahide VTE riski %0.57 olup diğer cerrahi girişimlere kıyasla daha düşüktür⁽²⁰⁾.

TUR-P, laparoskopik radikal prostatektomide ilaçla PTP önerilmemektedir. Risk yüksekse mekanik yöntemler tercih edilmelidir. Radikal prostatektomi ve lenf bezi diseksiyonu, sistektomi, radikal nefrektomi gibi girişimlerde ilaçlı (tercihen DMAH) PTP gereklidir⁽³⁵⁾. Kanser nedeniyle yapılan ürolojik cerrahide PTP mutlak gereklidir ve DMAH'lar tercih edilmelidir^(20,24). SH'de kullanılabilir.

Abdominoplasti ve liposakşın günümüzde en sık yapılan plastik cerrahi operasyonlarıdır. Sadece cerrahi girişim değil hastaların obez olmaları da VTE riskini artırır. Plastik cerrahi operasyonları sonrasında görülen VTE'lerin %58'i abdominoplasti girişimi sonrasında oluşmaktadır⁽³⁶⁾. Abdominoplasti sonrası VTE insidansı %0.1-%1 arasındadır^(37,38). Caprini skoru > 7 ise ve yaş (> 40 yıl), obezite (vücut kitle indeksi > 25 kg/m²), oral kontraseptif ya da hormon kullanımı gibi bağımsız risk faktörleri varsa PTP (ilaçla ve/veya mekanik olarak) yapılmalıdır⁽⁹⁾. Bütün hastalara mekanik yöntemlerden aralıklı pnömatik kompresyon kullanılmalıdır^(39,40).

Majör vasküler ve kalp cerrahisi operasyonlarında, majör jinekolojik cerrahide ilaçlı PTP tercih edilmelidir. DMAH ya da SH verilebilir.

Majör travma hastalarında kanama riski çok yüksek değilse, ilaçlı (DMAH/SH) PTP yapılmalıdır. Alt ekstremitte travması varsa mekanik yöntemler uygun olmayabilir. Bu durumda kanama riski geçinceye kadar VKİ filtreleri kullanılabilir.

Jinekolojik onkoloji cerrahisinde mekanik ve ilaçlı PTP birlikte yapılması VTE riskini azaltır⁽⁴¹⁾.

Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi Stratejileri

Ortopedik hastalar, yapılacak olan ameliyatın çeşidi, süresi yanı sıra hastaya ait yaş, obezite, VTE öyküsü gibi ek klinik VTE risk faktörlerinin tehdidi altındadırlar. Majör ortopedik ameliyatlara kabul edilen, total kalça protezi, total diz protezi ve kalça kırığı cerrahisi; VTE riski yüksek girişimlerdir. Bu ameliyatlarda sırasında PTP yapılmazsa, ameliyattan sonraki 7-14 gün içinde DVT ve PTE görülme sıklığı sırasıyla %40-60 ve %0.9-28'e ulaşır. Ortopedik hastalarda rutin PTP uygulamasıyla ameliyat sonrası üç ay içinde semptomatik VTE oranı %1.3-10'a kadar düşebilmektedir⁽⁴²⁾.

Ülkemizde yapılan ORTEP çalışmasında majör ortopedik cerrahi yapılan olguların %91.1'ine DMAH ve %8.9'una fondaparinux ile farmakolojik PTP yapılmıştır. Hastaların %75.4'üne mekanik PTP 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⁽⁴³⁾.

Minör ortopedik girişim olan tanısal diz artroskopisinde hastada ek VTE riski yoksa, erken mobilizasyon dışında birşey gerek yoktur. Ek VTE riski varsa ya da işlem komplike olmuşsa DMAH'lar ile PTP yapılmalıdır.

Ortopedik hastalarda da tıpkı diğer cerrahi ve medikal hastalarda olduğu gibi PTP stratejisi kararından önce kanama riski de değerlendirilmelidir. Ortopedik hastalara özgü valide edilmiş kanama risk değerlendirme modeli yoktur. Genel olarak kabul görmüş kanama risk faktörleri kullanılır (Tablo 49).

Total kalça ve diz protez operasyonlarında mutlaka farmakolojik profilaksi yapılmalıdır. Bu amaçla düşük doz SH, DMAH, fondaparinux, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban ve varfarin kullanılabilir⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

Heparin kullanılması gerektiğinde DMAH'lar öncelikli olarak tercih edilmelidir. DMAH'ların etkili ve güvenli ilaçlar olduklarını gösteren çok sayıda ve güçlü kanıtlar sunan çalışmalar vardır. DMAH'lar en son ameliyattan 12 saat öncesinde yapılır ve ameliyattan 12 saat sonra tekrar başlanır. DOAK'ların DMAH'lara tercih edilmesini öneren çalışmalar ve kılavuzlar vardır⁽²⁹⁾. Ülkemizde rivaroksaban, apiksaban ve dabigatranın bu endikasyonda ruhsat ve geri ödemesi bulunmaktadır. Varfarin tek başına kullanıldığında INR 2.0-3.0 aralığında tutulmalıdır. Aspirin kullanımı ise tartışmalıdır. ACCP 2012 kılavuzunda, önceki kılavuzundan farklı olarak aspirin önerilmiştir, ancak bu kılavuz doz hakkında bilgi içermemektedir⁽⁴⁷⁾.

Tablo 50. Cerrahi hastalarda tromboprofilaksi ilaçları: İsimleri, dozları ve uygulama biçimleri

Antikoagülanlar	Ortopedi dışı diğer cerrahi girişimler	Ortopedik cerrahi girişimleri (TKP, TDP)
Enoksaparin	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün, cilt altı
Deltaparin	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı
Standart heparin	5000 U • 2 x 1/gün, cilt altı • 3 x 1/gün, cilt altı ^a	5000 U • 2 x 1/gün, cilt altı • 3 x 1/gün, cilt altı ^a
Varfarin	Kullanılmaz	Tek başına kullanılmaz
Fondaparinux	Kullanılmaz	2.5 mg/gün, cilt altı
Rivaroksaban ^b	Çalışma yok	10 mg/gün, oral
Dabigatran ^b	Çalışma yok	110 mg x 2, oral
Apiksaban ^b	Çalışma yok	2.5 mg x 2, oral
Aspirin	-	Düşük doz: 81 mg/gün x 2, oral Yüksek doz: 325 mg/gün x 2, oral

TDP: Total diz protezi, TKP: Total kalça protezi.

^a Yüksek riskli olgularda.

^b Ülkemizde de bu endikasyonda ruhsat ve geri ödemeleri vardır.

Amerikan Ortopedik Cerrahi Derneğinin (AAOS) 2008 kılavuzu ise, 325 mg aspirinin günde iki kez olmak üzere mekanik yöntemlerle veya varfarinle birlikte kullanılmasını, ancak bu durumda INR değerinin < 2 olmasını önermektedir⁽⁴⁸⁾. Bu kılavuz 2011 yılında yeniden güncellendiğinde, hiçbir ilacı öne çıkartmak ya da karşısında olmak için yeterli verinin olmadığına işaret edilmiştir⁽⁴⁹⁾.

Ülkemizde aspirinin kullanımı konusunda; Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği (TOTBİD) her iki dozda da kullanılabileceğini ancak düşük (2 x 81 mg/gün) ve yüksek dozlar (2 x 325 mg/gün) arasında etki farkı olmadığı için düşük doz önerildiğini belirtmektedir⁽⁴⁹⁾.

Majör ortopedik cerrahi PTP'sinde, aspirin, dekstran ve mekanik yöntemler tek başlarına kullanılmamalıdır⁽⁴⁷⁾.

Kalça ve diz protezi takılacak 80 yaş üstü hastalarda da heparinlerin, DOAK'ların, varfarinin ve aspirinin etkili ve güvenli olduğu büyük bir meta-analizde gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾.

Kalça kırığı onarım operasyonunda da mutlaka farmakolojik PTP yapılmalıdır. Bu hastalarda DMAH'lar tercih edilir. VTE riski çok yüksekse, uygun hastalarda mekanik yöntemler de eklenebilir.

Vena kava inferiyör filtreleri majör ortopedik cerrahi PTP'sinde önerilmemektedir⁽²⁹⁾.

Cerrahi hastaların tromboprofilaksisinde kullanılan ilaçların isimleri, dozları ve uygulama biçimleri Tablo 50'de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- O'Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Can J Surg* 2003;46:129-35.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J, et al. 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.
- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-8.
- Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(Suppl 3):304-12.
- Cronin MA, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemostas* 2013;25:1-10.
- Pannucci CJ, Swistun L, MacDonald JK, et al. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: a meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:1094-103.
- Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010;251:344-50.
- Golemi I, Adum JPS, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score *Dis Mon* 2019;65:249-98.
- Mittal P, Heuff T, Richter DF, Wiedner M. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis after abdominoplasty and liposuction: a review of the literature. *Aesth Plast Surg* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01576-2>
- Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:37-44.
- Kraus ES, Segal A, Cronin MA, et al. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619838066.
- Luksameearunothai K, Sangasoongsong P, Kulachote N, et al. Usefulness of clinical predictors for preoperative screening of deep vein thrombosis in hip fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:208.
- Pannucci CJ, Dreszer G, Wachtman CF, et al. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high-risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1093-103.
- Pannucci CJ, Wachtman CF, Dreszer G, et al. The effect of postoperative enoxaparin on risk for reoperative hematoma. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:160-8.
- Paz Rios LH, Fuentes HE, Oramas DM, et al. Validation of a patient-completed Caprini risk assessment tool for Spanish, Arabic, and Polish Speakers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:502-12.
- Pannucci CJ, Fleming KI. Comparison of face-to-face interaction and the electronic medical record for venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:304-11.
- Kakkar VV. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975;2:45-51.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
- Haas S, Wolf H, Kakkar AK, et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2005;94:814-9.
- Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS study. *Eur Urol* 2007;51:130-6.
- Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. AUA best practice statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol* 2009;181:1170-7.
- Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective

- surgical patients. (GAPS Study). GAPS trial investigators. *BMJ* 2020;369:m1309. doi: 10.1136/bmj.m1309.
23. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400.
 24. Farge D, Debordeau 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.
 25. Frere C, Farge D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemost* 2016;116:618-25.
 26. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):85-92.
 27. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80.
 28. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in non-orthopedic 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):227-77.
 29. BMJ Best practice. Pulmonary embolism. BMJ Publishing Group Ltd 2020. bestpractice.bmj.com
 30. Kidane B, Madani AM, Vogt K, et al. The use of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review. *Injury* 2012;43:542-7.
 31. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-97.
 32. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1978;49:378-81.
 33. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest* 2008;134:237-49.
 34. Wang X, Zhang Y, Fang F, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological prophylaxis and intermittent pneumatic compression for prevention of venous thromboembolism in adult undergoing neurosurgery: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2020. doi: 10.1007/s10143-020-01297-0.
 35. Erbin A, Kadioğlu A Öztürk M (eds). Türk Üroloji Derneği Kılavuzu: Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi. 2019. www.uroturk.org.tr.
 36. Keyes GR, Singer R, Iverson RE, Nahai F. Incidence and predictors of venous thromboembolism in abdominoplasty. *Aesthet Surg J* 2017;1-12.
 37. Alderman AK, Collins ED, Streu R, et al. Benchmarking outcomes in plastic surgery: national complication rates for abdominoplasty and breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:2127-33.
 38. Winocour J, Gupta V, Kaoutzanis C, et al. Venous thromboembolism in the cosmetic patient: analysis of 129,007 patients. *Aesthet Surg J* 2017;37:337-49.
 39. Pannucci CJ, MacDonald JK, Ariyan S, et al. Benefits and risks of prophylaxis for deep venous thrombosis and pulmonary embolus in plastic surgery: a systematic review and meta-analysis of Controlled Trials and Consensus Conference. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:709-30.
 40. Shestak KC, Rios L, Pollock TA, Aly A. Evidenced-based approach to abdominoplasty update. *Aesthet Surg J* 2018;39:628-42.
 41. Nguyen JMV, Gien LT, Covens A, et al. Dual mechanical and pharmacological thromboprophylaxis decreases risk of pulmonary embolus after laparotomy for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020. doi: 10.1136/ijgc-2020-001205.
 42. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed) Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
 43. Altıntaş F, Gürbüz H, Erdemli B ve ark. Majör ortopedik cerrahilerde venöz tromboemboli profilaksisi: Çok merkezli, prospektif, gözlem çalışması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:322-7.
 44. 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 pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
 45. 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. European pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1715-20.
 46. 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.
 47. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):278-325.
 48. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:183-96.
 49. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:746-7.
 50. Ko D, Kapoor A, Rose A J, et al. Temporal trends in pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism after hip and knee replacement in older adults. *Vasc Med* 2020. DOI: 10.1177/1358863X20927096

COVID-19 VE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve hızla dünyaya yayılan koronavirüs ilişkili hastalık (COVID-19) enfeksiyonu seyrinde çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir. Tromboemboli gelişimindeki olası üç etki mekanizması: 1. Virüsün anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'ye bağlanmasıyla ve/veya doğrudan endotel hasarı, 2. Sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı, inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu), 3. Hareketsizlik/hastanede yatış ile ilişkili hastalarda gelişen staz olarak sıralanabilir⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda artmış tromboz riskinin rastlantısal olmadığı ve özellikle yoğun bakımda takip gerektiren COVID-19 olguları başka nedenlerle yoğun bakıma yatan diğer olgularla karşılaştırıldığında; COVID-19 olgularında tromboz oluşma oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır^(2,3). Ayrıca venöz tromboembolizm (VTE) gelişen COVID-19 olgularında mortalitenin de arttığı görülmektedir; otopsi çalışmaları da bunu doğrulamaktadır⁽⁴⁻⁶⁾. VTE görülme sıklığı yoğun bakım olgularında daha fazla olmak üzere, %20 ile %36 arasında değişmekte, kümülatif insidans ise %50'ye kadar çıkmaktadır^(2-4,7-11).

COVID-19 olup VTE geçiren olgularda standart heparin veya kiloya uygun dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılması önerilmektedir⁽¹²⁾. Masif pulmoner tromboembolizmde herhangi bir kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi uygulanabilir. Nonmasif olgularda antiviral etkileşimi yoksa doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK) da kullanılabilir. Tedavi süresi en az üç ay olmalıdır⁽¹²⁾.

T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun yayınladığı rehber göre⁽¹³⁾:

1. COVID-19 tanısı konulan hastalarda koagülopati kriterleri 2 gün ara izlenmelidir. Trombosit < 100.000/ μ L, protrombin zamanında 3 saniye uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında 5 saniye uzama, fibrinojen < 200 mg/dL, D-dimer'in 2-3 kat artışı anlamlı kabul edilmelidir. COVID-19'lu hastalarda D-dimer yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
2. Tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni (< 25-30.000/ μ L) olmadığı sürece DMAH ile tromboz profilaksisi uygulanmalıdır (Tablo 51). D-dimer değeri nor-

Tablo 51. COVID-19'da tromboz profilaksi

	Vücut kitle indeksi < 40 kg/m ²	Vücut kitle indeksi \geq 40 kg/m ²
Ağır dereceli olmayan COVID-19 CrCl \geq 30 mL/dakika CrCl < 30 mL/dakika	Enoksaparin 40 mg/gün SC SH 5000 U SC 2 x 1 veya 3 x 1	Enoksaparin 40 mg 2 x 1 SC
Ağır dereceli COVID-19 CrCl \geq 30 mL/dakika	Enoksaparin 40 mg/kg 2 x 1 SC veya SH 7500 U 3 x 1 SC	
SH kullanan hastalarda aPTZ değil anti-Xa ile izlem yapılması önerilir.		
COVID-19: Koronavirüs ilişkili hastalık, CrCl: Kreatinin klirensi, SC: Subkutan, SH: Standart heparin, aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.		

malin > 2 katı yüksek ise > 45 gün antikoagülan profilaksi önerilmiştir.

3. Son üç aydan önce VTE geçiren olgularda profilaksi dozunda DMAH verilirken, VTE geçirme süresi üç ayın altında ise heparin tedavi dozuna geçilir.
4. Daha önceden atriyal fibrilasyon veya başka nedenlerle DOAK ya da varfarin alan olgularda (kullanılan antiviral ajanlarla etkileşime girmeleri nedeniyle) DMAH'a geçilir.
5. Aktif kanama veya ciddi trombositopenisi olan olgularda mekanik tromboprolaksi önerilir.
6. Alt ekstremitte venöz kompresyon Doppler ultrasonografisi ile doğrulanmasa bile derin ven trombozu açısından klinik şüphe yüksekse tedavi dozunda DMAH'a geçilmesi, yine PTE açısından yüksek klinik şüphe varlığında bilgisayarlı tomografi ile doğrulanmasa bile yine tedavi dozunda DMAH'a geçilir.
7. Taburculuk döneminde:
 - a. İnflamasyon belirtileri normale dönmüş, tromboz açısından ek risk taşımayan olgularda profilaksi kesilebilir.
 - b. İnflamasyon belirtileri normale dönmüş, ancak tromboz açısından ek risk taşıyan olgularda profilaksi bir aya uzatılabilir.
 - c. D-dimer ve inflamasyon belirtileri normale dönmüş ve yatışı sırasında hayatı tehdit eden tromboz geçirmeyen olgularda tedavi bir aya uzatılır.
 - d. D-dimer hala yüksek, inflamasyon belirtileri normale dönmemiş ve yatışı sırasında hayatı tehdit eden tromboz şüphesi olan olgularda tedavi üç aya uzatılır. Üç ay sonra tekrar değerlendirilir.

KAYNAKLAR

1. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum* 2020; In press.
2. Oissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Circulation* 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
3. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology* 2020;201561.
4. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* (published online ahead of print, 2020 May 5). <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-2003.
6. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Ann Intern Med* 2020;M20-2566.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
8. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020;2001365.
9. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* 2020;201955.
10. Grillet F, Behr J, Calame P, et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology* 2020;201544.
11. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14.
12. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019, CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2020;158:1143-63.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS_CoV-2 enfeksiyonu) antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması Ankara 2 Kasım 2020:11-17.