



Venöz Tromboembolizm

Altay ŞAHİN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Venöz tromboembolizm (VTE), venlerde gelişen trombüsler ve bunlardan kopan parçaların pulmoner arter dallarında tıkanıklıklara yol açmasıyla seyreden bir durumdur. Pulmoner tromboemboli (PTE) büyük oranda bacaklarda gelişen derin ven trombozları (DVT) sonucunda oluşur. Tanısında yaşanan güçlükler nedeniyle epidemiyolojik veriler de sınırlıdır. Tanısında pulmoner anjiyografi altın standart kabul edilmekle birlikte uygulamadaki güçlükler nedeniyle helikal bilgisayarlı tomografi pratikte anjiyografinin yerini alacak gibi görünmektedir. Ancak en önemlisi tansal yöntemleri klinik olasılıklarla birleştirerek

karara varmaktır. Tedavide en çok tercih edilen anti-koagülan tedavidir.

Venous Thromboembolism

Key Words: Pulmonary thromboembolism, Deep venous thrombosis, Ventilation-perfusion scintigraphy, Helical thorax computerised tomography, Pulmonary angiography, Thrombolytic therapy, Heparin

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, Derin ven trombozu, Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, Helikal bilgisayarlı toraks tomografisi, Pulmoner anjiyografi, Trombolitik tedavi, Heparin.

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

PTE çabuk veya ani gelişen ölüm nedenleri arasındadır. Çoğu kez başka hastalıklarla bir-

likte ve ölüme katkı sağlayan veya nedeni olan PTE'lere otopsi serilerinde sık rastlanmaktadır. Klinik tablo ve laboratuvar yöntemlerinde bazı sorunlar nedeniyle hastalığın tanısında zorluklar bulunmaktadır. Buna iyi örnek PTE ön tanısıyla kaybedilen hastaların otopsilerinde farklı nedenler saptanabilmesidir^[1-3]. Hastalığın sadece doğal seyri değil, tedavisi de ciddi mortalite ve morbiditelere neden olabilmektedir. İnsidans ve prevalansı, net olarak bilinme-

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Altay ŞAHİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 18.07.2001

Makalenin Kabul Tarihi: 20.08.2001

mesine rağmen sık rastlanan bir tablodur. Özellikle bacaklarda olmak üzere immobilizasyon-venöz staz, hiperkoagülopati yaratan nedenler, damar duvarında hasarlar ile yaşlı popülasyon gibi PTE'ye risk yaratan faktörler günümüzde artmaktadır. Hemen bütün klinik dalları ilgilendiren bir hastalıktır.

PTE'nin tanı zorlukları yanında, tedavinin geç dönem mortaliteye etkisinin dışında, morbidite ve yaşam kalitesine etkisi konusu hala yeterince dokümanite edilememiştir. Doğumsal risk faktörlerinin önemi yeterince bilinmediği gibi kimlerde araştırılması gerektiği konusunda yeterli veri yoktur. Kimlere ne sürelerde profilaksi uygulanması gerektiği konusunda belirsizlikler vardır.

PTE'de varolan bu olumsuzluklar ve belirsizliklere karşın elimizde tanı, tedavi ve profilaksi konusunda yeterli sayılabilecek bilgiler bulunmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Klinik olarak sessiz VTE'nin hangi oranda tanınabildiği belirsizdir^[4,5]. Klinik olarak belirtir ve bulgu verenlerin bir kısmına tanı konulamamaktadır^[6]. Bu zorluklara ek olarak, epidemiyolojik çalışmalarda yüksek olasılıklı tanı yöntemlerini kullanmak zordur. VTE daha çok ileri yaş hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda bu yaşlarda oldukça sık görülen hastalıklar arasındadır. 342.000 kişilik bir popülasyonda yapılan çalışmada, VTE insidansı 1.83/1000'dir (%95 CI 1.69-1.98). DVT ve PTE insidansları 1.24/1000/yıl (1.69-1.98), 0.60/1000/yıldır (0.52-0.69). İleri yaşla insidans artmaktadır^[7].

Medikal kayıtlardan 25 yılı kapsayan bir çalışmada, VTE insidansı 117/100.000, DVT 48/100.000, PTE 69/100.000, erkeklerde kadınlara göre 130'a 110/100.000'dir^[8].

Postmortem otopside, erkek/kadın olarak, ölümlerinden önce düşünülenlerin 9/5, düşünülmeyenlerin 13/17, total 44 (%3.4)'ünde VTE tanısı konulabilmiştir^[9-11]. Daha çok kardiyolojiye bağlı 16 Fransız hastanesinde 1992-1994 yılları arasında ortalama yaşları 63 ± 21 olan 547 hastada, 446 DVT, 387 PTE saptanmıştır^[12].

Bir başka çalışmada, hastanede yatan hastalarda prevalans %1.0, otopside %14.6, ölümü etkileyen veya ölüm sebebi olarak ise genelde %0.2'dir^[13].

Genel bir hastanede 175.730 hastada insidans 400 (%0.23) bulunmuştur^[14].

"Michigan Medical Center"da 1955-1979 yılları arasında total insidans pediatrik popülasyonda %3.7 olarak saptanmıştır^[15].

Devam eden risk faktörlerinin katkısıyla da VTE en çok 6-12 ay içinde %10-13 dolaylarında rekürrens yapmaktadır. 10.198 hastanın 404'ünde tekrarlamıştır^[10].

RİSK FAKTÖRLERİ

VTE gelişmesi için Virchow tarafından ileri sürülen;

1. Hiperkoagülabilité,
2. Venöz staz,

3. Vasküler hasar, günümüzde geçerliliğini korumaktadır. Önemli olan bunların nedenlerini ve risk faktörlerini saptayarak VTE'nin tanısını kolaylaştırmaktır. Risk faktörleri Virchow'un 3 triadı için geçerli olabilir. Hiperkoagülabilité daha çok bir laboratuvar tanısıdır. Venöz staz yaratarak risk oluşturan nedenler, laboratuvar yöntemleri kullanmadan klinik olarak saptanabilir. VTE'nin çok büyük oranda bacak proksimal derin venlerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu durumda bacak venlerinde staz yaratan, akımı yavaşlatabilecek nedenlerin tamamı DVT için risktir. VTE risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

Bu risk faktörleri VTE tanısı düşünülen hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır^[16,17]. Obesite ve sürekli oturularak bacakları hareket ettirmeden yapılan işler, uzamış seyahat, kısa hastalıklar, minör cerrahi ve zedelenme gibi minör nedenlerin tromboz riskini 3 kat arttırdığı saptanıyorsa Tablo 1'deki risk faktörlerinin önemi daha iyi anlaşılabilir^[18,19].

Hiperkoagülabilité yaratan kalıtsal nedenlerden; protein C, protein S, antitrombin III eksiklikleri ilk bulunanlardır. Bunların VTE'li-lerdeki görülme oranı toplam %5-15 dolaylıdır^[20]. Homosistin, metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Genetik olarak, sistationin β-sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliklerinde, kronik renal yetmezlik, hipotiroidizm, malign hastalıklar ve özellikle folat, vitamin B12, B6 yetmezliğinde hiperhomosistinemi görülür. Bu durum arteriyel ve venöz tromboz riskini yükseltir. VTE'de riskin yaklaşık 2.5 kat arttığı belirtilmektedir^[21,22].

Tablo 1. VTE için risk faktörleri.

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cerrahi girişimler Özellikle kalça ve diz protezi, Uygulanan anestezi süresi ile risk paraleldir (≥ 1 saat) • İmmobilizasyon nedenleri Yatağa bağımlılık yaratan hastalıklar (örneğin; miyokard infarktüsü gibi) Hareketleri engelleyen hastalıklar (örneğin; paraplejiler, inmeler gibi) • Kardiyorespiratuar hastalıklar (venöz staz ve yatağa bağımlılık) • Kırıklar, yanıklar • Yoğun bakımda yatma | <ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş (≥ 50, hatta ≥ 60) • Çeşitli nedenlerle 3 gün ve daha uzun yatakta kalma, sabit ve oturarak çalışma, 6 saati geçen seyahatler • İlerlemiş kanserler ve kemoterapi • Gebelik, postpartum periyod • Obezite, minör cerrahi, travmalar |
|---|---|

Diğer ve önemli kalıtsal bozukluklar gen nükleotid 20210'da guanin yerine adenin (G20210A) geçmesiyle protrombin nokta mutasyonu ve Faktör V geni nükleotid 1691'de guaninin yerine adenin geçerek, FV protein residue 506'da arginin, glutaminle (Arg506Gln) yer değiştirdiği için gelişen aktive protein C (APC) rezistansıdır. Buna bulunduğu şehrin ismi anılarak Factor V Leiden'de denilmektedir. Toplam APC rezistansının %95'ini oluşturmaktadır. Heterozigot veya homozigot olarak değişen oranlarda ama en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Sağlıklı insanların yaklaşık %5'inde, VTE'lilerin yaklaşık %20'sinde pozitifdir. Nükleotid 20210'da guanin yerine adenin geçerek (G20210A) heterozigot veya homozigot protrombin nokta mutasyonuna neden olur. İkinci sıklıkta rastlanan bu kalıtsal trombofili nedeni, sağlıklı insanlarda yaklaşık %3, VTE'lilerde yaklaşık %7 dolaylarındadır. VTE'lilerde sebebi net olarak anlaşılmamış olup Factor VIII seviyeleri yüksek bulunmaktadır^[23-27]. Beklenen ve/veya beklenmeyen alanlarda arteriyel ve venöz trombozlar, düşük ve ölü doğumlar, trombositopeni ve kanamalarla ortaya çıkabilen, fosfolipidlere daha doğrusu fosfolipidlerin bağlandığı proteinlere karşı gelişen antikorların neden olduğu klinik tablolara, antifosfolipid sendromu (APS) denilmektedir.

Antifosfolipid antikorlar sistemik lupusta olduğu gibi altta bulunan bir hastalıkla veya primer olarak bulunabilir. Koagülasyon testlerini bozduklarından bu testlerle (lupus antikoagülan) veya immünolojik olarak uygulanan

testlerle (antikardiyolipin antikorlar gibi) saptanabilirler. Trombozluarda görülme oranlarının fazla olduğu belirtilmesine karşın gerçek oran konusu net olarak belli değildir^[28-30].

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

KLİNİK TABLO

VTE klinik tablosu tanıya ulaşmada spesifik değildir. DVT'lerin yarısı hatta daha fazlası sessizdir, bunlarda fizik bulgu yoktur. Küçük damarlarda yerleşen PTE'ler plöretik göğüs ağrısı dışında belirti ve fizik bulgu vermezler. Sessiz veya çok hafif klinik tablo ile seyreden VTE'ler bu nedenle tanınmazlar. Klinik belirti ve bulgular kardiyorespiratuar hastalıklarla benzerlik gösterir. Altta kardiyorespiratuar hastalığı olanlarda klinik tablo ile VTE kararı daha da zorlaşır^[11,31-33]. Tablo 2'de VTE'nin belirtileri, Tablo 3'te bulguları görülmektedir.

Belirtiler ve bulgular VTE'nin doğal seyri nedeniyle akut olarak gelişir. Bu durum tekrarlayan kronik VTE için de geçerlidir. Göğüs ağrısı masif PTE dışında genellikle plöretik karakterdedir. Masif PTE'de tablo genellikle ağır seyreder. Hastada nefes darlığı, nonplöretik göğüs ağrısı, takipne, taşikardi, siyanöz, hipotansiyon bulunur. Bu tablo miyokard infarktüsü, disekan aort anevrizmasından ayrılmalıdır. Bu

Tablo 2. VTE belirtileri.

| PTE | DVT |
|-----------------|---|
| Nefes darlığı | Bacak derin venleri trasesinde hassasiyet ve/veya ağrı |
| Göğüs ağrısı | Semptomatik bacakta şişlik (gode bırakabilir) |
| Öksürük | Kollateral süperfisyel venlerde variköz olmayan genişleme |
| Hemoptizi | |
| Sıkıntı hissi | |
| Çarpıntı | |
| Hışırtılı soluk | |
| Terleme | |
| Siyanoz | |
| Senkop | |

Tablo 3. VTE bulguları.

| PTE | DVT |
|------------------------------|---|
| Takipne ≥ 20 /dakika | Semptomatik bacakta diğer bacağa nazaran şişlik |
| Taşikardi ≥ 100 /dakika | Semptomatik bacakta hassasiyet |
| Ateş | |
| Lokalize fizik bulgular | |
| Raller | |
| Plevral frotman | |

ayrım laboratuvar testleri ile kolaylıkla yapılabilir. PTE'nin en sık rastlanan belirtileri plöretik karakterde göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile istirahatatta takipnedir. Bunların bulunmadığı durumlarda, ayırıcı tanıda kullanılan laboratuvar testleri de normale PTE olasılığı zayıftır. Bu belirtiler başka bir hastalıkla açıklanamıyorsa PTE olasılığı yüksektir, hemoptizinin de eklenmesi olasılığı daha da yükseltir^[34].

Altta birlikte bulunan kardiyorespiratuar hastalıklar klinik tablonun tanı olasılığını düşürürler. Bu hastalıklarda benzer klinik tablo vardır. Ama yine de eklenen VTE, belirtilerde akut gelişen bir artışa neden olur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)H'nın akut gelişen diğer nedenlere bağlı alevlenmeleri tabloyu karıştırabilir. Ancak, bacaklarda tek taraflı DVT ile uyumlu belirti ve bulgular, klinik tablonun ani olarak ağırlaşması ve immobilizasyon gibi risk faktörlerinin varlığı VTE olasılığını artırır. Fizik bulgular DVT ve masif PTE'de tanıya daha çok yardımcıdır.

VTE TANISI ve AYIRICI TANI İÇİN KULLANILAN TESTLER

Sık kullanılan, hemoglobin, hematokrit, platelet, beyaz küre, periferik yayma gibi kan tetkikleri; elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, arter kan gazları gibi laboratuvar yöntemleri daha çok ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. EKG anormallikleri siktir, ancak nonspesifiktir. Kalp hastalıkları ile PTE'nin neden olduğu kardiyak anormallikleri gösteren bir testtir. PTE sağ kalpte zorlanma yaratabilecek boyutta olduğu zaman buna ait anormallikler, aks değişikliği, taşikardi, aritmiler saptanabilir. Arter kan gazlarında pulmoner vasküler yataktaki kesintiyle orantılı sağdan-sola şantın neden olduğu hipoksemi, alveoler-arteryel pO₂ gradientinde artış, alveoler hiperventilasyona bağlı hipokapni gözlenebilir. Her iki testin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Akciğer grafisinde genellikle normal ve/veya nonspesifik anormallikler vardır. Sık bulunabilen anormallikler diyafragmada yükselme, li-

neer atelektaziler, az miktarda plevral efüzyon, fokal infiltrasyondur. Tepesi hilusa bakan, üçgen şeklindeki opasite, pulmoner arterlerde kesinti, hipovasküler alan nadir olup kontrol akciğer grafisi olmadan saptanabilmesi güçtür.

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) İzotop Sintigrafisi

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

Pulmoner Anjiyografi

PTE tanısında altın standart olarak tanımlanan pulmoner anjiyografi son yıllarda yerini, daha az invaziv, uygulanabilme olasılığı çok daha yüksek ve kolay olan helikal bilgisayarlı tomografiye terk etmektedir. Birçok merkezde yapılma olasılığı yoktur veya düşüktür. Subsegmental pulmoner arter dallarındaki trombüsleri yorumlamak zordur. "Digital subtraction angiography (DSA)"nin konvansiyonel metoda göre kolay ve noninvaziv olduğu düşünülebilir, ancak periferden verilen kontrast maddenin segmental ve subsegmental pulmoner arter dallarını çok iyi görüntüleyemediği ve yorumlamada güçlük yarattığı ileri sürülmekte-

dir^[39,40]. Bu eksiklerine karşın pulmoner kontrast anjiyografi, hala altın standart tanı aracı olarak kabul görmektedir.

Helikal Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (HBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

HBT, hızlı, kolay ulaşılabilir, noninvaziv bir yöntemdir. Teknolojik gelişmelerle paralel olarak HBT, yeni protokollerle VTE ve PTE tanısında aynı anda kullanılmaya başlanmıştır. Multidedektörlü BT'lerin kullanıma girmesiyle subsegmental pulmoner damarlara kadar trombüslerin daha kaliteli ve doğru yorumlanabilecek görüntüleri elde edilebilecek gibi görünmektedir. Bu şekilde pulmoner anjiyografinin gerçek bir alternatifi haline gelebilir. HBT'nin temel sorunu subsegmental embolileri değerlendirmidir. Subsegmental emboliler dışındaki durumlarda, V/Q sintigrafileri ile karşılaştırılabilir sensitivite ve spesifiteye sahiptir^[41-47]. HBT ile toraksın tamamı ince kesitlerle tarandığında, PTE için olduğu kadar özellikle anormal akciğer grafisi bulunanlarda olmak üzere, diğer hastalıkların ayırıcı tanısına da yardımcı olur.

MRI yavaş ve pahalı olması, günümüzde kullanılan cihazlarla yapılan uygulamalarda HBT'ye üstün olmaması ile tercih edilen bir yöntem değildir. Teknolojik gelişmelerle sorunları giderildiğinde HBT'ye tercih edilebilecek konuma geçebilir.

Ekokardiyografi

Özellikle masif emboliye bağlı senkop geçiren hipotansif hastalarda yatak başında uygulanabilecek bir yöntemdir. Transtorasik ve transözefageal olarak uygulanabilir. Transözefageal yöntem daima tercih edilmelidir. Vena kava inferiorun kollapsibilitesi, ana pulmoner arterle, sağ ventrikül içindeki trombüsler, ventrikül diskinezileri, aort anevrizması ve diseksiyonu gibi anormallikler transözefageal ekokardiyografi ile daha iyi gösterilebilir. Hemodinamik bozukluk yaratan PTE tanısına olduğu kadar, ayırıcı tanıda yer alan kardiyak hastalıkların tanısına da yardımcıdır. Kullanımının artması ile sağ kalp boşluklarında yerleşen trombüslerin sıklığı ve bunlara tedavi yaklaşımı yönünden faydalı bilgiler elde edilebilecektir^[48-50]. Hatta kan basıncı normal olanlarda bile erken ve 6 hafta gibi geç dönemde tekrar-

lanan ekokardiyografinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonu saptayabildiği, böylece prognoz ve profilaksi açısından değerli olduğu ileri sürülmektedir^[51,52].

DVT Tanısı

Bacak derin venlerinde gelişen trombüslerin yaklaşık yarıya yakın kısmında PTE gelişmektedir. Baldır venlerinde gelişen trombüslerin proksimal tarafa ilerleme olasılığı ve/veya PTE riski konusundaki bilgiler net değildir. Gerek baldır gerekse proksimal derin venlerde gelişen trombüsleri saptamak için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar, kullanımı günümüzde azalan "Impedance Plethysmography (IPG)" ile I125 fibrinojenle bacak sintigrafisi Doppler veya renkli Doppler, kontrast venografi, "Compression Ultrasound (CUS)", HBT ve MRI'dır. İzotopla bacak sintigrafisi ve kontrast venografi çeşitli nedenlerle tercih edilmemektedir. HBT ile DVT görüntülemesi, PTE için yapılan uygulama protokolüne yeni dahil olmuştur. MRI, VTE tanısında sık kullanılan bir yöntem değildir. Uygulaması kolay ve yaygın kullanılan yöntem "duplex real time CUS"dur. Doppler veya renkli Doppler'in buna üstünlüğü yoktur^[53]. "Duplex real time CUS" sensitivitesi yaklaşık %50-60 dolaylarındadır^[54,55].

VTE TANISINDA YENİ TESTLER

D-Dimer

Koagülasyon sonu fibrin yıkım ürünlerinden D-dimerin kandaki seviyesinin VTE tanısındaki değerini araştıran birçok yayın bulunmaktadır^[56-58]. Bu test, tanıyı desteklemekten çok klinik olasılık düşük ve risk faktörü bulunmayanlarda ekarte etme yönünden daha değerli gibi görünmektedir. Klinik olarak orta ve düşük olasılık grubuna giren hastalarda 0.5 µg altındaki değerler pratik olarak VTE tanısını ekarte ettirmektedir^[59].

Kardiyak Troponin

Troponin I ve troponin T kalp kasının kontraksiyonunda fonksiyon görürler. Miyokard hasarında kana geçerler. Troponinin kardiyak spesifik izoformlarının küçük miyokard hasarında sensitif bir biyokimyasal belirleyici olduğu bilinmektedir. PTE'ye bağlı sağ ventrikül disfonksiyonunda hatta prognozun belirlenmesinde troponin seviyelerinin kanda yükselmesinin anlamlı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^[60,61].

VTE TANISI

Tanı için laboratuvar testlerinde önce, koagülopatiler dışında kalan, risk faktörlerinin varlığı, klinik belirti ve bulgular ile tanı olasılığı değerlendirilmelidir. Çalışmalarda değişik klinik olasılıklar kullanılmıştır. Risk faktörü veya faktörleri, öykü, fizik inceleme, akciğer grafisi, EKG, IPG bulgularına göre yüksek olasılık > %85, orta olasılık %10-85, düşük olasılık < %10'dur^[62]. PIOPED çalışmasında, pulmoner anjiyografi sonuçlarına göre PTE tanısı alanlarda öykü, fizik inceleme, EKG, akciğer grafisi, arter kan gazlarına göre yüksek olasılık ≥ %80, orta olasılık %20-80, düşük olasılık < %20 olarak görülmüştür. VTE risk faktörleri, belirti ve bulgular alternatif tanı olasılığı, arter kan gazları, akciğer grafisi bulguları dikkate alınarak yüksek olasılık %80-100, orta olasılık %21-79, düşük olasılık %0-20 bulunmuştur. Sonuçta düşük olasılıklarda %3.4, orta olasılıklarda %20.4, yüksek olasılıklarda %65 PTE tanısı doğrulanmaktadır^[35,63].

Acil serviste yapılan bir çalışmada, VTE düşünülen bir hastada odds oranı yükseklik sırasına göre;

- Seksen yaş üstünde olma,
- Önceki VTE (PTE ve/veya DVT) öyküsü,
- Altmış-yetmişdokuz yaş arasında bulunma,
- Bir aydan kısa süreli cerrahi girişim,
- Hemoptizi,
- Nefes darlığı,
- Kronik venöz yetmezlik,
- Kalp hızının 100/dakikadan fazla olması,
- İmmobilizasyon, 48 saatten fazla yatak istirahatı veya 6 saatten fazla yolculuk,
- Kanser varlığı,
- İnme varlığı,
- Yakın tarihte travma geçirilmesi,
- Kronik kalp hastalığı,
- KOAH,
- Altmış yaş altında bulunma, östrojen tedavisi,
- Gebelik veya postpartum periyod,
- Göğüs ağrısı, riski arttıran faktörler olarak saptanmıştır^[64]. Bunlara akciğer grafisinde plevral efüzyon, "platelike" atelektazi, diyaf-

ragmada yükselme, kan gazlarında alveolerarteryel oksijen farkı eklenerek, en yüksek 4 üzerinden VTE'yi destekleyebileceklere yüksek olmak üzere puan verilmiştir. Bindoksan hastada 4 puan eşik değer olarak saptandığında, buna eşit ve altında puan alan düşük olasılıklılarda %10.3, 5-8 puan alan orta olasılıklılarda %38, 9 ve yukarı puan alanlarda yüksek olasılıklılarda %81 oranında PTE saptanmıştır.

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

Bütün bu çalışmalardan şu sonuçlar çıkartılabilir. Risk faktörleri özellikle önceki VTE öyküsü, immobilizasyon yaratan nedenler, cerrahi girişimler, 60 ve üzeri yaş, 48 saatten fazla yatakta kalma, 6 saat ve daha fazla sabit oturma, bacak venlerinde stazın birinin veya fazlasının bulunması, klinik tabloda ani gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan nefes darlığı, takipne, taşikardi, göğüs ağrısı bacaklardaki DVT belirti ve bulgularının varlığı, tanı olasılığını arttırmada çok önemlidir. Ayırıcı tanı için de kullanılan testlerden akciğer grafisinde volüm kaybı (diyafragma yüksekliği ve/veya mediastinal şift), diyafragma üzerinde lineer-plateliğe atelektaziler, EKG'de sağ ventrikül zorlanması, açıklayabilecek bir tablo olmadan oksijen satürasyonu (SaO₂)'nun %90'nın altına düşmesi veya arter kan gazlarında alveolerarteryel oksijen farkında önemli artma, tanı olasılığını daha da yükseltir. Başka bir tanı olasılığı ile önceki VTE öyküsü daha çok dikkate alınarak VTE'nin olasılığı düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırılabilir. Altta kardiyorespiratuar hastalığı olanlarda durum biraz karışık görülebilir. Ama bu hastalarda da aynı olasılık akışını kullanmak yararlıdır.

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

DVT için kullanılacak örnek algoritmalar şu şekilde özetlenebilir: CUS pozitif hastalara tedavi başlanmalıdır. Klinik olasılık yüksek,

CUS negatif, D-dimer pozitifliğini başka açıklayacak bir neden yoksa, tedavi verilmeli, eğer D-dimer negatifse CUS tekrarlanmalı, gerekiyorsa duruma göre kontrast venografi yapılmalıdır. Olasılık düşük, CUS negatifse başka araştırma gerekmez. Orta olasılıkta, negatif CUS ve negatif D-dimer durumunda tedavi gerekmez, D-dimer pozitifse CUS tekrarlanmalıdır.

Genel olarak, PTE olasılığına bakmazsınız pozitif CUS, pozitif HBT ve yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi varlığında tedavi verilmelidir. PTE olasılık durumlarına göre aşağıdaki pratik algoritmalar uygulanabilir:

1. PTE olasılığı düşükse,

a. D-dimer testi yapılmalı ve negatifse başka test istenilmemelidir.

b. D-dimer pozitifse;

Normal EKG ve normal akciğer grafisi bulunuyorsa,

- Perfüzyon sintigrafisi yapılmalı, PTE tanısını destekliyorsa tedavi başlanmalıdır. Tanıyı desteklemiyorsa hastanın durumuna göre ayırıcı tanı için başka testler gerekebilir.

Acığer grafisinde anormallik var ve PTE'yi destekliyorsa,

- V/Q sintigrafisi yaptırılmalıdır. Orta olasılık durumunda CUS pozitifse tedavi, negatifse HBT veya pulmoner anjiyografi bulgularına göre karar vermelidir. Yüksek olasılıkta tedavi uygulanmalıdır.

Acığer grafisindeki anormallik PTE ile uyumlu değilse,

- Doğrudan yeni protokolle HBT istenilmeli, tanıyı destekliyorsa tedavi verilmelidir. Desteklemiyorsa ayırıcı tanı için gereken başka testlere başvurulmalıdır.

PTE orta olasılıklıysa,

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

b. D-dimer pozitif olanlarda normal akciğer grafisi, normal EKG ve normal SaO₂ durumunda, V/Q sintigrafisine göre karar verilir.

- Düşük olasılıkta ayırıcı tanılara yönelik testler yapılmalıdır.

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

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

a. Altta kardiyorespiratuar hastalık ve/veya anormal akciğer grafisi bulunanlarda olanak varsa,

- HBT.

b. Diğer durumda V/Q sintigrafisi tercih edilmelidir.

• V/Q sintigrafisinin orta ve düşük olasılıklı olması durumunda, DVT için testler ve/veya HBT, gerekiyorsa pulmoner anjiyo yaptırılmadır.

• Altta kardiyorespiratuar hastalığı bulunanlarda klinik olasılık skorlaması aynı şekilde yapılmalıdır.

TEDAVİ

VTE tedavisinde amaçlar, mortalite ve morbiditeyi, rekürrensi, vasküler tıkanıklıkları (bacak venlerindeki postflebitik sendrom ve kalıcı pulmoner hipertansiyon) azaltma, yaşam kalitesini yükseltmedir. Hastalığa bağlı bu komplikasyonlar erken ve geç dönemde gelişebilmektedir. Tedavi erken ve geç dönemdeki komplikasyonları kapsamalıdır. Günümüzde gelişen laboratuvar tanı yöntemlerinde eksikler bulunmaktadır. Hastalığın gelişmesine katkı sağlayan risk faktörlerinin tamamı ve etkileri yeterli ölçüde bilinmemektedir. Birçok hastaya tanı konulamamaktadır. Bu nedenlerle hastalığın doğal seyrine ait bilgilerimiz tam değildir. Bu durum tedavi ile yukarıdaki amaçlara hangi ölçüde ulaşılabilirdiği konusundaki çalışmaları zorlaştırmaktadır. Uygulanacak tedavide, maliyet, kullanılan yöntemle bağlı kanama ve diğer komplikasyonlar önemlidir. VTE tedavisi, antikoagülan ajanlarla, trombolitik ajanlarla ve diğer yöntemlerle yapılabilir.

Antikoagülan Tedavi

En yaygın kullanılan ve kullanılmakta olan ilaç fraksiyone olmayan heparin (UFH)'dir. Ortalama 15.000 (4000-30.000) molekül ağırlığında D-glikozamin ve üronikasitin yaptıkları glikozaminoglikan zincirinden oluşmaktadır. Antikoagülan etkinin çoğu antitrombin III (ATIII)'e yüksek afinite gösteren pentasakkarid'lerden kaynaklanır. Molekülde bulunan pentasakkarid sayısı ile ATIII üzerindeki antikoagülan etki arasında paralellik bulunmaktadır. Daha zayıf olan diğer etki mekaniz-

ması Factor Xa (FXa)'nın koagülan etkisinin inhibisyonudur. UFH "Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)" üzerinden FVIIa ve FXa'nın koagülan etkilerini inhibe ederek etkili olabilir^[69].

UFH-ATIII kompleksi fibrine bağlanmış trombin ve fosfolipid yüzeye bağlanmış FXa'yı bloke edemez. Ancak plazma proteinlerine, "Platelet Factor 4 (PF4)" ve von Willebrand faktörüne bağlandığı oranda etkisini kaybeder. UFH sadece parenteral yoldan kullanılabilir. Formülüne gastrointestinal yoldan absorpsiyonunu sağlayacak N-8-2-hidroksibenzoil) amino kaprilat (SNAC) eklenmesinin enteral yoldan kullanılabilmesi yönünde başarılı olduğu rapor edilmiştir^[70].

UFH'ye bağlı bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Heparin rezistansı "Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)"ın artmaması, 24 saatte 35.000 U'dan fazla UFH gereksinimiyle anlaşılabilir. ATIII yetmezliği, UFH bağlayan proteinler, FVIII, fibrinojen ve PF4'te artma bunda sorumlu olabilir^[71,72].

Kanama komplikasyonu, majör %0-7, fatal %0-2 dolaylarındadır^[73,74]. Trombositopeni için kriterler bazal platelet sayısının yarıdan aşağı veya 20.000 mm³ ve daha aşağı değerlere düşmesidir. İmmün heparine bağlı trombositopeni (HIT)'de, heparin ve IgG antikor kompleksi, plateletler FcIIa reseptörleri ve PF4'le interaksiyona girerek, prokoagülanlar ve endotelden doku faktörünün açığa çıkmasına neden olurlar. Tabloda trombositopeni ile trombozların gelişimi birlikte görülebilir. Görülme sıklığı %1'den azdır^[75-78].

HIT geliştiği zaman alternatif kullanılacak ajanlar; danaparoid sodyum ve sülükten el-

Tablo 4. UFH komplikasyonları.

| |
|--|
| Heparin rezistansı |
| Heparin'e bağlı trombositopeni |
| Deri döküntüleri |
| Osteoporoz |
| Kanamalar |
| Hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, rinit, bronş astması, anjiyonötik ödem, ateş, titreme, fenalık hissi, taşikardi, takipne, siyanöz ve şok) |

de edilen hirudinin rekombinant formu lepirudindir. Warfarin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) kullanılmamalıdır. Günümüzde UFH ile 5 günlük tedavinin, 10 günlük kadar etkin olduğu kanıtlanmıştır^[75,76,79]. Kısa süreli yeni kullanım şemasından dolayı UFH'ye bağlı komplikasyonlarda azalma olması beklenir. Aktif kanamalarda, yakın zamanda kanamaya bağlı inmelerde kesin, gastrointestinal, solunum ve genitoüriner sistemlerden masif kanama öyküsü olanlarda, UFH kullanımına göreceli kontrendikasyon vardır. UFH'nin neden olduğu masif kanamalarda, protamin sülfat kullanılabilir. Kanama oranı risk durumuna göre %1-10 arasında değişmektedir^[80].

Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (LMWH): UFH'den kimyasal veya enzimatik depolarizasyonla elde edilmektedirler. Plazma proteinlerine, makrofaj ve endotel hücrelerine, plateletlere, osteoblastlara bağlanmaları UFH'den daha azdır. Renal yoldan atılırlar. Bu nedenlerle doz-yanıt ilişkisi ve etki süreleri daha doğru tahmin edilebilir. UFH gibi doz monitörizasyonu yoktur. Anti-Xa/anti-IIa oranı UFH'de yaklaşık 1, LMWH'de 2-4 arasındadır. LMWH'lerin, nadroparin kalsiyum (86 anti-Xa IU/kg/12 saat veya 171 anti-Xa IU/kg/24 saat), enoksaparin sodyum (1 mg/kg/12 saat ve 1.5 mg/kg/24 saat), dalteparin sodyum (200 anti-Xa IU/kg/24 saat), tinzaparin sodyum (175 anti-Xa IU/kg/24 saat), reviparin, ardeparin gibi çeşitli formları ülkemiz ve dünyanın çeşitli bölgelerinde subkütan uygulama için ruhsat almış bulunmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda LMWH'nin en az UFH kadar etkili olduğu, komplikasyonlarının göreceli olarak daha düşük bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenlerle intravenöz UFH yerine cilt altı yolu ile güvenli bir şekilde kullanılabilirler^[75,81-85].

UFH'nin öncelikle tercih edilmesi gerektiğini ileri süren görüşler de vardır^[86].

Oral antikoagülanlar: Oral antikoagülanlardan yaygın kullanılan kumarin türevleridir. En yaygın kullanılanı ve bilineni warfarindir. Vitamin K antagonistidir. Vitamin K bağımlı koagülasyon faktörleri II, VII, IX, X ile protein C ve protein S sentezini inhibe eder. Warfarinin antikoagülan etkisi doza bağımlı olarak 2-7 gün içinde görülür. Yaygın olarak günlük 5 mg'lık dozla, DVT'de beklenen antikoagülan etki için

"International Normalized Ratio (INR)"nun 2'nin üzerine (beklenen yeterli INR değeri 2-3 arasında olmalıdır) en az 2 gün süreyle çıkması 4-5 günü almaktadır. INR değeri bazı hastalarda değişkenlik gösterebilir. Nedenleri, test yetersizliği, diyetle vitamin K miktarı, vitamin K ve warfarinin absorpsiyonunda değişiklik ile warfarinin karaciğer hastalıkları ve birlikte kullanılan ilaçlardan metabolizmasının çok kolay etkilenebilmesidir. En önemli yan etki kanamalardır. Önceden kanama öyküsü olanlarda, hipertansiyonlularda, ileri yaşlarda, renal yetmezliği bulunanlarda ve kanamaya risk oluşturabilecek hastalıklarda dikkatli olunmalıdır. Etkili antikoagülan etkiyi gösteren INR değerinin yüksekliği ve kullanım süresi ile kanamalar paraleldir. Kanama oranı yaklaşık ortalama %3 dolaylarındadır. Şart olmamakla, protein C ve S eksikliğinde de deri nekrozları görülebilir^[87,88].

Geliştirilen yeni antikoagülanlar: Koagülasyonun başlangıç dönemine etkili olabilecek TFPI, "Nematode Anticoagulant Protein (NAPc2)", "Tissue Factor Inhibitors", trombinin oluşma dönemine etkili olan pentasakkarid, doğrudan trombini inaktive eden hirudo medicinalis'ten elde edilen hirudin ve rekombinan formu lepirudin ile oral yoldan etkili melagatran ve onun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olan biyotransformasyonla melagatran dönen formu, H-376/95 ximelagatran yeni antikoagülanlardan bazılarıdır^[89,90]. Bunlara yenileri eklenecektir^[91].

Yeni antikoagülanların etkinlikleri, güvenilirlikleri, antidotları ve farmakoekonomileri için randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Trombolitik Tedavi

Antikoagülan tedavi trombozun gelişmesini engellerken, trombolitik tedavi trombozun erimesine yöneliktir. Gelişen pıhtının eritilmesiyle teorik olarak, emboli riski ortadan kalkacak, hemodinamik bozukluk düzelecektir. Hipotetik olarak, "gelişen trombozlar trombolitik ajanlarla tedavi edilmelidir" kararı, doğru yaklaşım olabilir. Ancak çeşitli nedenler ile gelişen küçük embolilerde uzun dönem takipleri ile her 2 tedavi arasında anlamlı fark bulunmadığı ileri sürülmüştür^[92,93].

Net bir sınır olmamakla beraber, klinik olarak genel durumu VTE nedeniyle bozulmuş, hi-

potansif, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyonu-sağ ventrikül disfonksiyonu, EKG'de sağ ventrikül zorlanması, koroner arter hastalığı olmadan kardiyak troponin seviyesi yüksekliği bulunanlarda trombolitik tedavi tercih edilmelidir. Transözefageal ekokardiyografi yapmadan sağ ventrikül fonksiyonları için sağlıklı bilgi elde etmek zordur. Trombolitik tedavi, özellikle akut dönemde ve 1 haftaya kadar etkili olabilmekle beraber, 14 güne kadar kullanılabilir^[94]. Trombozun yaşı arttıkça organize olacağı, litik tedaviye dirençli hale geleceği unutulmamalıdır. Trombolitik tedavi için kontrendikasyonlar; aktif kanama varlığı, beyin kanaması öyküsü, son 1 hafta içinde geçirilen cerrahi girişim, son en az 3 hafta veya 1 ay içinde geçirilen beyin ve göz ameliyatları, minimumu 120 mmHg, maksimumu 180 mmHg'nın üzerinde hipertansiyon, önceden kanama öyküsü ile kanamaya risk oluşturan hastalıklar ve/veya nedenlerin bulunmasıdır. Bunların bir kısmı görecelidir. Kanama riski yaklaşık %14 dolaylarındadır^[95,96]. Kullanılan trombolitik ajanlardan streptokinaz için allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Bu amaçla streptokinaz tedavisi kortikosteroidlerle birlikte yapılabilir. Ajanların direkt olarak trombozun üzerine verilmesiyle periferik venlerden uygulanması arasında fark yoktur. Trombolitik tedavilerde standart doz ve süreler için randomize kontrollü klinik çalışmaların yeterli olduğu söylenemez.

Embolektomi: Embolektomi için, trombozu bulunduğu yerde direkt olarak göstermek gerekir. Hasta hipotansif hatta şokta olmalıdır. Trombolitik tedaviye ciddi kontrendikasyon bulunmalıdır. İşlem trombüsün, kateterle doğrudan veya cerrahi olarak damarın açılıp çıkartılması, kateter ucundan yüksek hızda serum fizyolojik püskürtülüp parçalanması şek-

linde yapılabilir. Uygulamalar kontrollü çalışmalara dayanmamaktadır^[97].

Tekrarlayan ve antikoagülan tedaviye yanıt vermeyen veya antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu DVT'lilerin vena kava inferiorlarına filtre takılabileceği söylenmektedir. Burada temel amaç fatal PTE'leri önlemektir. Akut dönemde mortaliteye etkisini bu yöntemle gösterebilecek randomize kontrollü klinik çalışma yapılması zordur. Geç dönemde filtrenin kendisi sürekli venöz staz yaratacaktır. Kontrollü bir çalışmada ilk gelişen VTE sonrası erken ve geç yaşam süresine bir katkısının bulunmadığı gösterilmiştir^[98].

Antikoagülan Tedavi

VTE düşünülen bir hastada öncelikle APTT, protrombin zamanı (PTZ) ve kan sayımına bakıldıktan sonra, 5000 IU IV UFH bolus şeklinde verilmelidir. Sonra yukarıdaki şemalara göre tanı için gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Antikoagülan tedavi olarak Raschke ve arkadaşlarının ileri sürdükleri Tablo 5'te belirlenen şema ile UFH tedavisi tanısı kesinleşenlere uygulanmalıdır^[99].

APTT başlangıçtan ve doz değişikliklerinden 6 saat sonra, aksi takdirde hergün bakılmalıdır. Antikoagülasyon sırasında APTT seviyesi ile tedavinin etkinliği ve kanama komplikasyonu arasında anlamlı paralellik bulunmaktadır^[100-102]. Kanama riski APTT 75 saniyeyi geçince artar. Tedavi süresince hergün trombosit sayısına bakılmalıdır. Tablo 5'te belirtilen şekilde 4-5 gün verilen UFH daha uzun sürede verilenler kadar etkilidir. Tedavinin başlangıcında 5 mg/gün şeklinde oral warfarin başlanır. INR değeri son 2 gün, 2'nin üzerinde oluncaya kadar UFH devam edilmelidir. Aynıısı LMWH'ler için geçerlidir.

Tablo 5. Kiloya dayalı heparin doz şeması.

| APTT | Normale göre | Doz değişikliği |
|-------|------------------|---|
| | Başlarken | 80 IU/kg bolus ve 18 IU/kg/saat infüzyon |
| < 35 | < 1.2 X normal | 80 IU/kg bolus ve 4 IU/kg/saat eklenir |
| 35-45 | 1.2-1.5 X normal | 40 IU/kg bolus ve 2 IU/kg/saat eklenir |
| 46-70 | 1.5-2.3 X normal | Doz değişikliğine gerek yoktur |
| 71-90 | 2.3-3.0 X normal | İnfüzyon 2 IU/kg/saat azaltılır |
| > 90 | > 3.0 X normal | İnfüzyon 1 saat durdurulur. 3 IU/saat azaltılır |

Tablo 6. Trombolitik tedavi.

| Verilecek ilaç | Başlangıç dozu | İdame dozu |
|--|-------------------------|--------------------------------|
| Rekombinan doku plazminojen aktivatörü | 100 mg/2 saatte | |
| Streptokinaz | 250.000 U/20 dakikada | 100.000 U/saat 24 saat süreyle |
| Ürokinaz | 4.400 IU/kg/10 dakikada | 4.400 IU/saat 12 saat |

Hastalar stabil, vital bulguları normal, kanama riskleri düşük, altta tedaviyi etkileyebilecek başka bir hastalıkları yoksa, tedaviye uyum sağlayabileceklerse ve komplikasyon durumunda gerekli imkanlara sahiplerse, hastaneye yatmadan LMWH ve warfarinle evlerinde tedavi edilebilirler.

Trombolitik Tedavi

Tablo 6'da trombolitik tedavide kullanılacak ajanların isim ve dozları görülmektedir.

Profilaksi

Antikoagülan ajanlar, UFH, LMWH ve warfarin profilaksi amacıyla kullanılabilir. Tercih edilen warfarin veya LMWH'dir. Kısa süreli örneğin cerrahi girişimlerde, yoğun bakımlarda, hastanede yatan hastalarda LMWH, aylar hatta hayat boyu profilaksi gereken hastalarda warfarin tercih edilebilir. DVT ve PTE gelişmesini önlemek amacıyla verilen profilaktik tedavi, risk ortadan kalktıktan sonra kesilmelidir. VTE geçirenlerde neden olan geçici risk faktörü düzeldikten sonra 6 haftalık profilaksi yeterlidir^[103]. Proksimal DVT varlığında profilaksi 3 ay olmalıdır^[104]. İdiyopatik VTE'de profilaktik tedavi süresi yaklaşık 6 ay dolaylarındadır^[105]. Tekrarlayan VTE'lerde hayat boyu oral antikoagülan tedavinin rekürrensi anlamlı ölçüde azalttığı buna karşın kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir^[106]. Homozigot faktör V Leiden genotipinde, ATIII, protein C ve S eksikliğinde, antifosfolipid sendromunda, aktif kanser varlığında, tekrarlayan VTE'lerde, mutlak hayat boyu antikoagüle edilmelidir^[103].

Gebelerde warfarin kullanılmamalıdır. Kısa süreli kullanımlarda alternatif olarak heparin, aksi takdirde LMWH'ler tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1991;151:933-8.

- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978-81.
- Modan B, Sharon E, Jelin N. Factors contributing to the incorrect diagnosis of pulmonary embolic disease. Chest 1972;62:388-93.
- Huisman MV, Buller HR, Te Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Chest 1989;95:498-502.
- Moser KM, Fedullo PF, Little John JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. JAMA 1994;271:223-5.
- Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982;73:822-6.
- Oger E, EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western France. Thromb Haemost 2000;83:657-60.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
- Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. Arch Intern Med 1988;148:1425-6.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 2000;160:761-8.
- Bell WR, Simon TL, de Mets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. Am J Med 1977;62:355-60.
- Ferrari E, Baudony M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Eur Heart J 1997;18:685-91.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patient in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978-81.
- Stein PD, Huang H, Afzal A, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. Chest 1999;116:909-13.
- Evans DA, Wilmott RW. Pulmonary embolism in children. Pediatr Clin North Am 1994;41:569-84.
- Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic test. Semin Thromb Haemost 2000; 26:643-56.

17. Michiels JJ, Freyburger G, Vander Graaf F, et al. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-Dimer testing, and compression ultrasonography. *Semin Thromb Haemost* 2000;26:657-67.
18. Paganin F, Laurent Y, Gauzere BA, et al. Pulmonary embolism on nonstop flights between France and Reunion Island. *Lancet* 1996;347:1195-6.
19. Eekhoff EMN, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:408-11.
20. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in out patients with deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
21. D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. *Thromb Haemost* 2000;83:563-70.
22. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:554-8.
23. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.
24. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
25. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.
26. Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med* 2001;161:1051-6.
27. Simioni P, Sanson B, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.
28. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
29. Rance A, Emmerich J, Fiessinger J. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;77:221-2.
30. Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, et al. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant patients with the antiphospholipid syndrome. *Brit J Haematol* 1997;98:887-92.
31. Stein PD, Terrin ML, Hayes CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
32. Lesser BA, Leeper KV, Stein PA, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22.
33. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Crit Care Med* 1999;159:864-71.
34. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism a practical approach. *Thorax* 1997;52(Suppl):1-26.
35. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
36. Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, et al. Long-term follow-up of patients with suspected embolism and a normal lung scan. *Chest* 1982;82:411-5.
37. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:819-28.
38. The PISA-PED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective study of acute pulmonary embolism diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
39. Pond GD, Ovitt TW, Capp MP. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology* 1983;147:345-50.
40. Musset D, Rosso J, Petipretz P, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnostic value of digital subtraction angiography. *Radiology* 1986;166:455-9.
41. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: Helical CT vs angiography. *Am J Roentgenol* 1995;164:1369-74.
42. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: Comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
43. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, et al. Spiral CT of pulmonary embolism: Diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications. *Eur Radiol* 1999;8:1376-90.
44. Kuzo RS, Goodman LR. CT evaluation of pulmonary embolism: Technique and interpretation. *Am J Roentgenol* 1997;169:959-65.
45. Woodart PK. CT scan negative for pulmonary embolism: Where do we go from here? *Radiology* 2000;215:325-6.
46. Goodman LR. CT diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Radio Graphics* 2000;20:1201-5.
47. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: Risk after a negative helical CT pulmonary angiogram-prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-42.
48. Mc Connell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469-73.
49. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: Transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.

50. Krivec B, Voga G, Zuran I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: Approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310-6.
51. 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.
52. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: One-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
53. Lensing AW, Doris CI, Mc Grath FP, et al. A comparison of compression ultrasound with color-doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;127:439-45.
54. Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:47-53.
55. Hull RD, Raskop GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154:289-97.
56. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819-22.
57. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, et al. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996;156:939-46.
58. Oger E, Lebroyer C, Bressollette L, et al. Evaluation of a new, rapid and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
59. Bates SM, Grand'Maison A, Johnston M, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001;161:447-53.
60. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.
61. Giannitis 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.
62. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and vevography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
63. Bates SM, Ginsberg JS. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000;83:182-4.
64. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
65. Celi A, Palla A, Petruzzelli S, et al. Prospektif study of a standardized questionnaire to improve clinical estimate of pulmonary embolism. *Chest* 1989;95:332-7.
66. Hull RD, Feldstein W, Stein PD, et al. Cost-effectiveness of pulmonary embolism diagnosis. *Arch Intern Med* 1996;156:68-72.
67. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996;109:233-7.
68. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
69. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemost* 1999;25(Suppl):5-16.
70. Baughman RA, Kapoor SC, Agarwal RK, et al. Oral delivery of anticoagulant doses of heparin; a randomized, double-blind, controlled study in humans. *Circulation* 1998;98:1610-5.
71. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.
72. Levine SP, Sorenson RR, Harris MA. The effect of platelet factor 4 on assays of plasma heparin. *Br J Haematol* 1984;57:585-96.
73. Gould MK, Dembitzer A, Doyle R, et al. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
74. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;60:181-8.
75. Levine M, Jent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
76. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low molecular weight with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
77. Greinacher A, Potzsch B, Amiral J, et al. Heparin associated thrombocytopenia: Isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 1994;71:247-51.
78. Harenberg J, Huhle G, Wang L, et al. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy* 1999;54:473-77.

79. Hull RD, Raskop GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
80. Stein PD, Hull RD. Relative risks of anticoagulation treatment of acute pulmonary embolism based on an angiographic diagnosis versus a ventilation/perfusion scan diagnosis. *Chest* 1994;106:727-30.
81. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin administered in the treatment of acute nonmassive pulmonary embolism: An open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-5.
82. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparins: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-7.
83. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
84. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100:269-77.
85. Mismetti P, Laporta-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
86. Harenberg J, Schmidt JA, Kopenhagen K, et al. Fixed dose body weight independent subcutaneous low molecular weight heparin versus adjusted dose unfractionated intravenous heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:652-6.
87. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2000;119(Suppl):22-38.
88. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119(Suppl):108-21.
89. Brze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74:90-3.
90. Cappello M, Vlasuk GP, Bergum PW, et al. Ancylostoma caninum anticoagulant peptide: A hookworm-derived inhibitor of human coagulation factor Xa. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:6152-6.
91. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119(Suppl):95-107.
92. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997;96:882-8.
93. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein MD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
94. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: A randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24-30.
95. Stein PD, Hull RD, Raskop G. Risk for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994;121:313-7.
96. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;134:69-72.
97. Ullmann M, Hemmer W, Hannekum A. The urgent pulmonary embolectomy: Mechanical resuscitation in the operating theatre determines the outcome. *Thrac Cardiovasc Surg* 1999;47:5-8.
98. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
99. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
100. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.
101. Anand S, Ginsberg JS, Kearon C, et al. The relation between the activated partial thromboplastin time response and recurrence in patients with venous thrombosis treated with continuous intravenous heparin. *Arch Intern Med* 1996;156:1677-81.
102. Anand SS, Bates S, Ginsberg JS, et al. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy; an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch Intern Med* 1999;159:2029-32.
103. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1710-1.
104. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94.
105. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
106. Schulman S, Granovist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.