

PULMONER TROMBOEMBOLİZM

Ferah ECE

SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Pulmoner tromboembolizm (PTE); pulmoner arter ve/ veya dallarının trombüs ile tıkanmasıdır. Trombüs genellikle sistemik venlerde oluşur ve ilk oluştuğu yerden koparak venöz dolaşım yoluyla pulmoner vasküler yatağın bir bölümüne embolize olur. Venöz tromboembolizm (VTE); venöz sistemde oluşan tüm tromboembolileri kapsayan bir hastalıktır. VTE' nin alt grupları olan derin ventrombozu (DVT) ve PTE; etyolojileri ve tedavileri hemen hemen aynı olan tromboembolik hastalıklardır.

PTE insidensi; ileri yaşlarda, erkeklerde ve postoperatif 30 günlük dönemde daha yüksektir. Otopsi çalışmaları; PTE insidensinin %8-52 arasında değiştiğini, %2-14 olguda ölüm nedeni olduğunu, bu olguların ancak %16-38'inde ölüm öncesi PTE saptanabildiğini ve özellikle kardiyopulmoner hastalığı olan yaşlı hastalarda ölüm öncesi PTE tanısının güç olduğunu göstermektedir⁽¹⁾. Olgular klinik duruma göre gruplara ayrıldığında PTE' nin; primer veya idiyopatik (%40), cerrahi veya travma (%43), kalp hastalığı (%12), neoplastik hastalık (%4) ve sistemik hastalık (%1) zemininde oluştuğu görülmektedir. Primer veya idiyopatik PTE olan olguların bir kısmında sonradan klinik belirti veren kanser (%9.1) saptanmıştır⁽²⁾.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

PTE'lerin yaklaşık %95'i alt ekstremitte proksimal DVT ile birlikte gelişmekte ve DVT nin komplikasyonu olarak değerlendirilmektedir. Kadınlarda özellikle doğum ve cerrahi girişim sonrası, erkeklerde özellikle periprostatik kaynaklı pelvis venlerinden ve inferior vena cava'dan gelen trombüsler PTE ye yol açabilmektedir. Olguların %5 kadarında üst ekstremitte, boyun venleri ve superior vena cava, az bir kısmında da sağ kalp boşluklarında ve pulmoner arterlerdeki primer trombüsler (daha çok üst akciğer alanlarında PTE) kaynak oluşturmaktadır. Venöz tromboemboli patogenezinde hiperkoagülabilitate neden olan risk faktörleri; herediter

(primer) ve endotel hasarı ile stazın ön planda olduğu (sekonder risk) faktörler şeklinde iki yönlü olarak ele alınmaktadır. Bu risk faktörlerini Virchow tarafından 19. yüzyılda tanımlanmıştır.

Venöz staz; tromboz oluşumuna yardımcı, provokan bir faktördür. Yaşlılık, yatağa bağımlı olma, konjestif kalp yetmezliği, uzun süre aynı pozisyonda oturmaya gerektiren seyahat, derin venlerde valvuler abnormaliteler ve varisler, kırıklar, hemipleji veya 30 dakikadan fazla genel anestezi gerektiren cerrahi nedeni ile uzun süre hareketsiz kalma, hamilelik, postpartum dönem gibi staz nedenleri yanında kan akımında turbülansa yol açan intravasküler kateterler (Pacing, Swan-Ganz vb) trombüs oluşumuna yol açarlar. Baldır ven valv ceplerinde fibrin trombosit ve eritrosit agregatları ile başlayan trombüs uyluk venlerine doğru uzanır. Myokard infarktüslerinin %35'inde ve inmelerin %65'inde DVT saptanmıştır. **Endotelial hasar;** diz, kalça, pelvis kırığı ve operasyonlarında olduğu gibi travma ve staz sonucu serbest kalan kompleman fragmanları ve kallikrein venöz endotel hasarına yol açar. Vasküler permeabilite artması sonucu plazma proteinleri alttaki kollagen dokuya sızarak faktör 12'yi aktive eder, plazmin oluşumu ve fibrinolitik cevabı uyararak trombüs oluşumunu başlatırlar. Bakteriyel endokardit, vaskülitler ve tromboflebitde trombüs oluşumuna yol açar.

Hiperkoagülabilitate; yaygın endotel hasarına yol açabilen sistemik lupus eritematosus ve benzer tablolarda lupus antikoagülanları, endotel prostosiklin sentezi inhibisyonu, plazminojen aktivatörü ve tromboliz potansiyelinin inhibisyonu, trombosit agregasyonunu artırarak trombüs oluşumuna yol açarlar. Homosistinüri, neoplazmlar (özellikle akciğer ve gastro intestinal kanserler düşük dereceli dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) yaparak) ve östrojen içeren oral kontraseptifler trombüs oluşumuna zemin hazırlarlar. Staz, hiperviskozite sendromları (polisitemi vb), ailevi antitrombin III, protein C, protein S, trombin ve faktör Xa inaktivatörü olan 2 globulin, fibrinojen,

plazminojen eksiklikleri veya plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) fazlalığı trombus oluşmasını hızlandırır. PTE ve/veya DVT olan olguların sadece %10 unda koagülasyonu inhibe eden proteinlerin eksikliği gösterilmiştir. Fibrinolitik sistemin primer anormalliği ise çok daha nadirdir. Tüm çalışmalarda PTE geçiren hastaların % 80-90'ında bir veya birkaç predispozan risk faktörü bulunmuştur^(3,5). Tablo I' de primer veya sekonder olsun, pratikte en sık raslanan major risk faktörleri görülmektedir.

Tablo I: Venöz tromboemboliye neden olan major risk faktörleri

Cerrahi	<ul style="list-style-type: none"> * Major abdominal / pelvik cerrahi * Diz / kalça cerrahisi * Postoperatif yoğun bakım
Obstetrik	<ul style="list-style-type: none"> * Gebelik / postpartum * Oral kontrastif kullanımı
Kardiyopulmoner hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> * Akut miyokard infarktüsü * Konjestif kalp yetmezliği * Yatağa bağımlılığı arttıran diğer kronik durumlar
Alt ekstremitte problemleri	<ul style="list-style-type: none"> * Fraktür * Variköz venler * İnme / spinal kord hasarı
Malign hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> * Abdominal / pelvik * İlerlemiş / metastatik * Kemoterapi
Diğerleri	<ul style="list-style-type: none"> * Yaş > 40 / ileri yaş * Önceden geçirilmiş DVT / PTE * İmmobilité * Multipl travma * Östrojen tedavisi * Trombotik hematolojik hastalıklar (Protein C,S, AntitrombinIII, plazminojen eksikliği, Faktör V gen mutasyonu, Aktive protein C rezistansı)

Derin ven trombozunun yerleşim yeri pulmoner emboli insidansı ile yakından ilişkilidir. Proksimal yerleşimli trombuslar (popliteal ya da daha proksimal venler) daha yüksek ve daha ciddi PE insidansı taşırlar. Proksimal DVT 'si belgelenmiş hastaların yaklaşık % 50'sinde pulmoner emboli saptanmaktadır. Bu nedenle proksimal DVT saptandığında erken uygulanan tedavi ve sekonder

proflaksi hem PTE ve ölümcül PTE insidansını belirgin olarak azaltır, hem de DVT 'nun tekrarlamasını önler. Proksimal venlere ilerlemedikçe baldır venlerinde gelişen trombuslar düşük oranda PTE nedeni olurlar. Bu olguların % 20-30'unda baldırda DVT gelişimini izleyen 1-2 hafta içinde trombus, proksimale ilerleme göstererek yaygın derin ven trombozu oluşturur. Trombuslarda ilk birkaç gün emboli riski yüksektir. Trombus birkaç gün içerisinde fibrinolizis ile tama yakın iyileşir ve arta kalan trombus organize olur, üzeri endotelle kaplanarak fibrotik bir bölge bırakır. DVT saptanan olgularda antikoagulan tedaviden bir yıl sonra noninvazif incelemeler %95 olguda normal bulunur.

KLİNİK

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne (masif/ submasif), sayısına (tek /multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına (gecikme), ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyo-pulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyo-pulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık raslanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük, distal pulmoner arter sisteminde lokalize olduğunu gösterir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden major bir PTE lehine bulgulardır. Tablo II'de pulmoner emboli olgularında raslanan semptom ve fizik bulgular görülmektedir.

PTE'nin klinik tablosu; embolinin şiddeti sayısı, lokalizasyonu, hastanın yaşı ve kardiopulmoner hastalığı olup olmamasına göre değişiklikler gösterir. Dispne, göğüs ağrısı, taşipne ve taşikardi gibi klasik semptom ve bulgular nonspesifiktir.

Masif PTE

Dolaşım bozukluğuna yol açacak kadar büyük bir embolusun santral pulmoner artere yerleşerek pulmoner arter sisteminin en az % 50 sinin tıkanıdığı emboli grubudur⁽⁸⁾. Pıhtı büyük çoğunlukla iki taraflıdır. Senkop, ciddi dispne, akut kor pulmonale, kardiyojenik şok, yaygın intravasküler koagülasyon ve paradoksal arteriyel emboli tabloları ile karşılaşılabılır. Hasta hipotansiftir ve vital organlara perfüzyon azalmıştır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne ve taşikardi saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

Tablo II: Pulmoner emboli olgularında semptom ve fizik muayene bulguları

Semptomlar		Fizik bulgular	
Dispne	Palpitasyon	Takipne (> 20/dakika)	Wheezing
Senkop	Wheezing	İnspiryum sonu raller	Plevral frotman
Plöretik ağrı	Angina benzeri ağrı	Taşikardi(>100/dakika)	3. kalp sesi
Hemoptizi	Korku,endişe	4.kalp sesi	Siyanoz
Öksürük	Terleme	P2 sesinde şiddetlenme	Hipotansiyon,şok
		Ateş , konfüzyon	Taşiaritmi
		Paradoksal arteriyel emboli bulguları(Ör:inme)	

Pulmoner infarktüs

Akut başlangıçlı plevral ağrı (omuza ve karına yayılabilir) ve hemitoraksın solunuma katılımının azalması, nefes darlığı, plevral frotman, plevral effüzyon veya hemoptizi ile kendisini gösterir.

İnfarktüssüz PTE

Sebebi açıklanamayan ve tekrarlayan dispne atakları, nadiren paradoksal emboli (sistemik), anksiyete, substernal baskı hissi, taşipne, taşikardi, plöretik ağrı, embolizm bölgesinde raller, wheeze, solunum sesleri azalması saptanabilir. Akciğer grafisi; çoğunlukla normaldir. Hemidiyafragma elevasyonu, plate atelektazi alanları,akciğer tabanlarında diafragmaya paralel çizgisel opasiteler (Fleischner çizgileri) ve avaskülarite alanları (Westermark işareti), küçük plevral effüzyon bulgularını içerebilir.

Multipl PTE

Venöz tromboz epizotları, tekrarlayan mikro PTE'ler ile progressif PHT, kor pulmonale kliniği ve primer pulmoner mikroembolik hastalık (pulmoner vasküler endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğuna bağlı; pulmoner arterioller ve muskuler arterlerde yaygın trombotik oklüzyon); primer PHT'a benzer progressif dispne, kor pulmonale tablosu, prekordial ağrı epizotları görülür.

Rezölüsyona uğramayan PTE

Pulmoner arter ağacında organize olarak kalıcı obstrüksiyon oluşturur. P2 sertleşmesi, hipoksemi, PHT, kor pulmonale radyolojik bulguları, genişlemiş santral pulmoner arterler vd. saptanır. Trombo-endarterektomi ile tedavi edilir.

Klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submassiv embolizmde kesinlikle yetersiz kalmakta, tek başına klinik yaklaşım pulmoner emboli

tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Tüm bu olumsuzluklara rağmen yine de klinik olasılık “ düşük,orta ve yüksek “ olarak tanımlanarak, pulmoner embolizm tanısı için ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi (V/Q) ve derin ven trombozu başta olmak üzere diğer laboratuvar incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Tablo III).

Tablo III: Pulmoner embolizmde klinik olasılıkların belirlenmesi

YÜKSEK KLİNİK OLASILIK
• Bir veya daha fazla majör risk faktörünün bulunduğu, masif veya submasif embolizm bulguları
ORTA KLİNİK OLASILIK
• Risk faktörleri olmaksızın masif veya submasif embolizm bulguları
• Majör risk faktörleri varlığında atipik embolizm bulguları *
DÜŞÜK KLİNİK OLASILIK
• Majör risk faktörleri olmaksızın atipik pulmoner embolizm bulguları
* Atipik embolizm bulguları :
Ateş, konfüzyon
Wheezing
İnatçı sol ventrikül yetersizliği
Kardiyak taşiaritmi, progresif sağ ventrikül yetersizliği
Subakut nefes darlığı

TANI

Derin Ven Trombozu Tanısı

Pulmoner emboli gelişen hastaların % 50'sinden fazlasında DVT semptomları, dolayısıyla emboli kaynağı klinik olarak saptanamamaktadır⁽¹¹⁾. İlgili alanda ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik ve gastroknemius kasına ağrı veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler DVT gelişen olguların % 50'sinden azında bulunurlar. Aynı zamanda bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olup, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçleri sonunda da görülebilirler.

DVT kuşku edilen hastanın rutin fizik muayenesi, bacağın dikkatli bir inspeksiyonu, bacak çevresinin ölçülmesi ve diz fleksiyon durumundayken ayak bileğinin ani ve kuvvetli dorsifleksiyonunun baldırda ya da popliteal bölgede ağrıya yol açması olarak tanımlanan Homan's belirtisinin aranması şeklinde yapılır. Diğer semptom ve belirtilerin varlığı gözlenir. Diğer birçok tekniğin varlığına rağmen, DVT incelemesinde günümüzde pratik olarak en sık kullanılan yöntem, venöz ultrasonografidir. Pulmoner emboli şüpheli hastalarda derin ven trombozu incelemeleri, özellikle V/Q sintigrafisi düşük-orta olasılıklı sonuçlandığında veya bu olasılığın yüksek olduğu altta yatan kronik kardiyopulmoner hastalıkların varlığında emboli şüphesi var ise mutlaka yapılmalıdır. Gelişmiş ultrason teknikleri (kompresyon ultrasonografisi, renkli doppler ultrasonografi gibi) özellikle semptomatik olan proksimal DVT olgularında yüksek duyarlılık (%91) ve özgüllüğe (%99) sahiptir⁽¹²⁾. Asemptomatik yüksek riskli hastalarda venöz ultrasonografinin duyarlılığı belirgin şekilde (%35-40) azalır⁽¹³⁾. İzole baldır ven trombozlarında ise duyarlılığı % 30-40 arasındadır⁽¹²⁾. Baldır trombozu şüphesi bulunan semptomatik hastalarda seri ultrasonografik incelemeler yapılmalıdır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi, ultrasonografik incelemenin negatif sonuç verdiği pelvik, iliak, kaval ve baldır trombozlarının tanısında son yıllarda başarı ile kullanılan bir yöntemdir⁽¹⁴⁾.

DVT tanısında altın standart inceleme, asandan kontrast venografidir. Yöntemin pahalı ve invazif bir işlem oluşu, her an ulaşılabilmesi, kullanılan kontrast maddelere karşı allerjik reaksiyonlar oluşabilmesi veya flebit gelişmesi, tecrübeli yorumlayıcılara ihtiyaç duyulması ve özellikle damarda tam tıkanmaya neden olan masif trombuslarda tanı hatalarına neden olması

sonucu, günümüzde ancak yüksek DVT şüphesine karşılık ultrasonografi ile negatif sonuç alınan hastalarda kullanılmaktadır.

Kan incelemeleri

Sedimentasyon, lökosit, laktik dehidrogenaz, SGOT, SGPT ölçümleri tanı için spesifik sonuçlar vermez. Serumda fibrin yıkım ürünleri (D-dimer) konsantrasyonu, özellikle ELİSA yöntemi ile ölçüldüğünde, duyarlılığı yüksek, fakat spesifik olmayan bir testtir. Negatif sonuç, venöz tromboembolizmi % 95'lere ulaşan oranlarda ekarte edebilmektedir⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Latex D-Dimer testi ise daha çok taramalar için kullanılmalı ve yüksek bulunması halinde pulmoner emboliyi ekarte etmek için D-Dimer ELİSA testi uygulanmalıdır. Bu test cerrahi, travma, renal patoloji, Sistemik Lupus Eritematozus gibi bir çok durumda pozitif bulunabildiğinden, venöz tromboemboli için tanı koydurucu olamaz.

Elektrokardiyografi

Pulmoner embolizmde en sık raslanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. Sağ ventrikül yüklenme bulguları ile birlikte S1Q3T3 paterni masif emboliler dışında sık görülmez. Atrial aritmiler sıkça görülürler. EKG bulguları, pulmoner embolizm tanısı için nonspesifik bulgular ve esas olarak akut myokard infarktüsü ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlıdır

Arter kan gazları

Pulmoner embolizm olgularında düşük PaO₂ ve normal veya düşük PaCO₂ değerleri saptanır. Hastaların % 10-25'inde arter kan gazları normal bulunmaktadır⁽¹⁷⁾. Arter kan gazlarında benzer değişikliği yapan birçok akciğer patolojisi de göz önüne alındığında, bu ölçümlerin hastalığın kesin tanısında veya ekarte edilmesinde yararı olmadığı ortadadır. Ancak başka bulguların varlığında, tanıyı destekleyici olarak kullanılırlar. Buna rağmen nedeni açıklanamayan hipoksemi ve normo/hipokapni saptandığında pulmoner emboli yönünden daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Arter kan gazlarından ayrıca pulmoner embolinin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılır.

Akciğer grafisi

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

pnömoni, akciğer malignitelerinde, plöritis ve konjestif kalp yetersizliğinde de görülebilir. Bu nedenle akciğer grafisi bulguları nonspesifiktir.

Radyolojik bulgular embolik sahanın genişliğine, altta kronik kardiyo-pulmoner hastalık bulunup bulunmadığına ve infarktüs gelişip gelişmemesine bağlı olarak değişir. İnfarktüse bağlı keskin sınırlı ve tabanını plevraya dayamış opasite görülme sıklığı azdır. Büyük embolilerde ilgili alandaki hipoperfüzyona bağlı olarak grafide vaskülarite azalması ve buna bağlı hipenlensensi (daha siyah akciğer) gözlenebilir. Santral pulmoner arterlerin masif tıkanmalarında aynı tarafta hiperlensensi ile birlikte etkilenmeyen karşı taraf pulmoner arterlerinde genişleme, sağ ventrikül ve atriumda genişleme görülebilir. Bazen etkilenen taraftaki pulmoner arter, pıhtının sınırına uygun olarak aniden düzgün bir hat ile kesintiye uğrar. Pulmoner emboli olgularının yaklaşık % 40'ında akciğer grafisi normaldir. Akut hipoksemi ile karşımıza gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğunda, ilk olarak pulmoner emboli olasılığı düşünülmelidir.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/Q) bazı yetersizliklerine rağmen, PTE tanısı için kullanılan ana incelemedir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat spesifik olmayan bir testtir. Amfizem, bronşektazi, akciğer absesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri, sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin spesifitesini artırır⁽⁶⁾. Ventilasyon sintigrafisinin çekilemediği durumlarda ancak: perfüzyon sintigrafisinde multipl segmenter perfüzyon defektlerinin bulunması ya da perfüzyon sintigrafisinin normal (veya normale yakın) bulunması durumlarında tek başına perfüzyon sintigrafisi ile karar verilebilir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise (sintigrafide perfüzyon defekti yok ise), bu sonuç tek başına %95-98'e varan oranlarda pulmoner emboli olasılığını ekarte eder. Ventilasyon sintigrafisi olanağının bulunmadığı durumlarda perfüzyon sintigrafisi yapılarak, yeni çekilmiş bir akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilmesi daha yararlı olur. Ama akciğer grafisinin hiç bir zaman ventilasyon sintigrafisinin yerini tutamayacağı unutulmamalıdır. Pulmoner emboli düşünülen hastada noninvazif bir test olan V/Q sintigrafisi mutlaka ilk 24

saat içinde istenmelidir. Gecikme durumunda V/Q sintigrafisi bazı hastalarda çok kısa süre içinde, hastaların yarısına yakın bölümünde de bir hafta içinde normale dönüşebilir ve pulmoner embolinin varlığına rağmen yanlış negatif sonuç alınabilir⁽¹⁸⁾. V/Q sintigrafileri; defektlerin büyüklüğü, sayısı, ventilasyon (veya akciğer grafisi) ve perfüzyon sintigrafileri arasındaki ilişki gibi kriterler göz önüne alınarak: düşük, orta, yüksek olasılıklı ve normal olarak rapor edilirler⁽¹⁹⁾. Örneğin, iki ya da daha fazla segmenter perfüzyon defekti olması ve bu defektlerin bulunduğu alanların, ventilasyon sintigrafisinde veya akciğer grafisinde normal bulunması; ya da ventilasyon sintigrafisinde saptanan defekt alanlarından (PA grafideki opasiteden) büyük olması durumunda yüksek olasılıktan söz edilir. Birbiriyle uyumlu segmenter ventilasyon ve perfüzyon defektlerinin bulunması ya da defektlerin subsegmenter düzeyde olması düşük olasılıklı sintigrafi sonucuna örnek oluşturur. Yüksek ve orta olasılıklı gruba konulamayan kriterleri taşıyan hastalar sintigrafik olarak orta olasılıklı olarak değerlendirilirler. V/Q sintigrafileri günümüzde radyoizotop laboratuvarlarınınca yukarıda verilen örneklerle göre çok daha duyarlı hale getirilmiş kriterlere göre değerlendirilmektedirler.

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi pulmoner emboli tanısı için ne kadar yardımcı olur? Bu soruya en doğru cevabı PIOPED çalışması vermiştir⁽¹⁹⁾. PIOPED, anjiyografi ile pulmoner embolisi kanıtlanmış 251 hastada V/Q sintigrafisi ve klinik skorlama ile hangi oranlarda doğru tanı konulabildiği konusunda yapılmış önemli bir prospektif çalışmadır.

- Bu çalışmada V/Q sintigrafisi yüksek olasılıklı sonuçlanan hastaların %87'sinin, orta olasılıklı sonuçlanan hastaların % 32'sinin, düşük olasılıklı sonuçlanan hastaların % 16'sının ve sintigrafi sonucu normale yakın bulunanların % 6'sının pulmoner emboli olduğu anjiyografi ile kanıtlanmıştır.
- Bu hastalardan ancak % 41 'inde yüksek olasılıklı V/Q sintigrafi sonucu elde edilmiştir. Dolayısıyla hastaların % 51 'i orta-düşük olasılıklı grupta olup sadece sintigrafik değerlendirme ile önemli tanı problemi yaşanmaktadır.
- V/Q skorlamasının yanısıra klinik skorlama da eklendiğinde doğru tanı ve uygun tedavi şansı daha da artmaktadır. Tablo IV 'de görüldüğü gibi yüksek sintigrafik ve klinik olasılık bulunan hastalarda pulmoner anjiyografi ile % 96 oranında PTE saptanmıştır. Buna karşılık düşük sintigrafik ve klinik olasılık

bulunan hastalarda ise bu oran % 4 bulunmuştur. Yüksek klinik şüpheye rağmen düşük sintigrafik olasılık saptanan hastalarda PE oranı ancak % 40 tır. Dolayısıyla PIOPED çalışmasının sonuçları, klinik ve sintigrafik yaklaşım ile doğru karar verilmesi bakımından çok yararlı olmuştur.

Tablo IV: Sintigrafik ve klinik olasılıklar birlikte gözönüne alındığında pulmoner embolizm olasılığı (anjiyografi ile kanıtlanmış olgularda, PIOPED* Çalışması)

Sintigrafik olasılık	Klinik olasılık		
	Yüksek	Orta	Düşük
Yüksek	96	88	56
Orta	66	28	16
Düşük	40	16	4

* PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis.

Diğer görüntüleme yöntemleri

Spiral bilgisayarlı tomografi

Spiral BT, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntem ile ancak santral pulmoner (2-4. dallanmalar) damarlar sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır⁽²⁰⁾. Spiral BT ile aynı zamanda pulmoner emboliye ait parenkimal konsolidasyonları daha belirgin olarak saptama ve diğer parenkimal patolojileri ekarte etme olanağı da vardır.

Magnetik rezonans görüntüleme

Bu yöntem özellikle iyodlu kontrast madde enjekte edilmeden, pulmoner kateter anjiyografisine benzer şekilde görüntü sağlar. Spiral BT 'de olduğu gibi segmenter arterlerin periferindeki tıkanmalarda duyarlılığı giderek azalır. Özellikle inferior vena kava ve iliak venlerin trombozlarının tanısında ultrasonografiden üstündür⁽²¹⁾.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, pulmoner emboliyi takip eden dönemde gelişen sağ ventrikül yüklenmesini hızlı, pratik ve yüksek duyarlılıkta saptayan bir yöntemdir. Masif ve masif yakın emboli kliniği bulunan olgularda ekokardiyografi ile sağ ventriküler dilatasyon ve hipokinezi, pulmoner arter genişlemesi, triküspit regürjitasyonu (pulmoner arter basıncının ölçülmesini sağlar), anormal septal hareket ve inspirasyonda inferior vena kava kollaps yokluğu gibi bulgular saptanabilir. Aynı zamanda aort diseksiyonu, myokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi masif emboliyi taklid

edebilecek olan patolojilerin ayırıcı tanısında da büyük yarar sağlar⁽²²⁾. Pulmoner emboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gelişen olguların % 90 'ından fazlasında sağ ventriküler dilatasyon ve % 81 oranında sağ ventrikül duvarında asinerji saptanmıştır⁽²³⁾. Kronik olarak pulmoner hipertansiyona neden olan durumlarda ve ekokardiyografide sağ ventriküler hipokinezi ya da dilatasyona neden olabilen sağ ventriküler infarktüs, kardiyomyopati ve sağ ventriküler displazi durumlarında triküspit yetersizliğinin velositesi akut pulmoner embolidekinden daha düşük olmaktadır. Ekokardiyografi bu durumlarda bile güvenilirliğini korumaktadır⁽²²⁾. Sağ ventrikül fonksiyonu bozuk bulunan pulmoner embolili hastalar, normal bulunan hastalarla karşılaştırıldığında prognoz daha kötü, ölüm oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle son yıllarda PTE olgularında ekokardiyografik inceleme risk ve prognoz belirlemede çok yararlı bir yöntem haline gelmiştir.

Transözofageal ekokardiyografi sağ kalb ve ana pulmoner arterlerdeki büyük pıhtıları ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografiye göre çok daha iyi şekilde gösterebilmektedir. Bu nedenle acil servisler ve yoğun bakım ünitelerinde masif ve masife yakın pulmoner emboli kliniği bulunan hastaların santral embolilerinin saptanmasında, özellikle trombolitik tedaviye karar verilmesinde ve hipotansif tablolara neden olabilen diğer patolojilerin ayırıcı tanısında son yıllardaki kullanımı giderek artmaktadır^(22,24).

Pulmoner anjiyografi

Pulmoner embolizm tanısı için en spesifik inceleme yöntemi, selektif pulmoner anjiyografidir. Anjiyografiye başvurmadan önce klinik olarak PTE 'den şüphelenilen hasta, klinik değerlendirme ve noninvazif tanı yöntemleri ile değerlendirilmiş olmalıdır. Klinik şüphenin hala devam etmesine karşılık, noninvazif testlerin tedaviye başlama karar verilmesinde yeterli olmadığı olgularda kullanılmalıdır. Başlıca indikasyonu: V/Q sintigrafisinin orta veya düşük olasılıklı sonuçlandığı, DVT için yapılan ultrasonografinin negatif olduğu, buna karşılık orta veya yüksek klinik olasılığın bulunduğu hasta grubudur.

Anjiyografiden ayrıca masif emboli olgularında embolektomi veya kateter ile pıhtı parçalanması ve trombolizis gibi primer tedavilere karar verilmesinde yararlanılır. Özellikle periferik embolilerde yanlış negatif tanı şansı vardır. Akciğer kanseri, kardiyak aritmi ve bronşektazi varlığında yanlış pozitif sonuçlar alınabilir.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda konvansiyonel kontrast maddeler yerine düşük osmolariteli

kontrastların kullanılması, toksik etkiyi azaltmakta ve hasta konforunu arttırmaktadır. Standart kontrast anjiyografiler ile 1-2mm çapındaki emboliler saptanabilmektedir. Pulmoner emboli tanısı birden fazla projeksiyonda intraluminal dolma defektinin görülmesi ile konulur. Kronik pulmoner emboliler, takayasu arteriti, anjiosarkom ve sarkoidoz durumlarında da pulmoner arterlerde dolma defekti veya ani kesilmeler görülebilir⁽⁶⁾. Pulmoner anjiyografi %0.5-1.3 mortalite ve % 2 civarında major komplikasyon riskine sahiptir^(25,26).

TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI

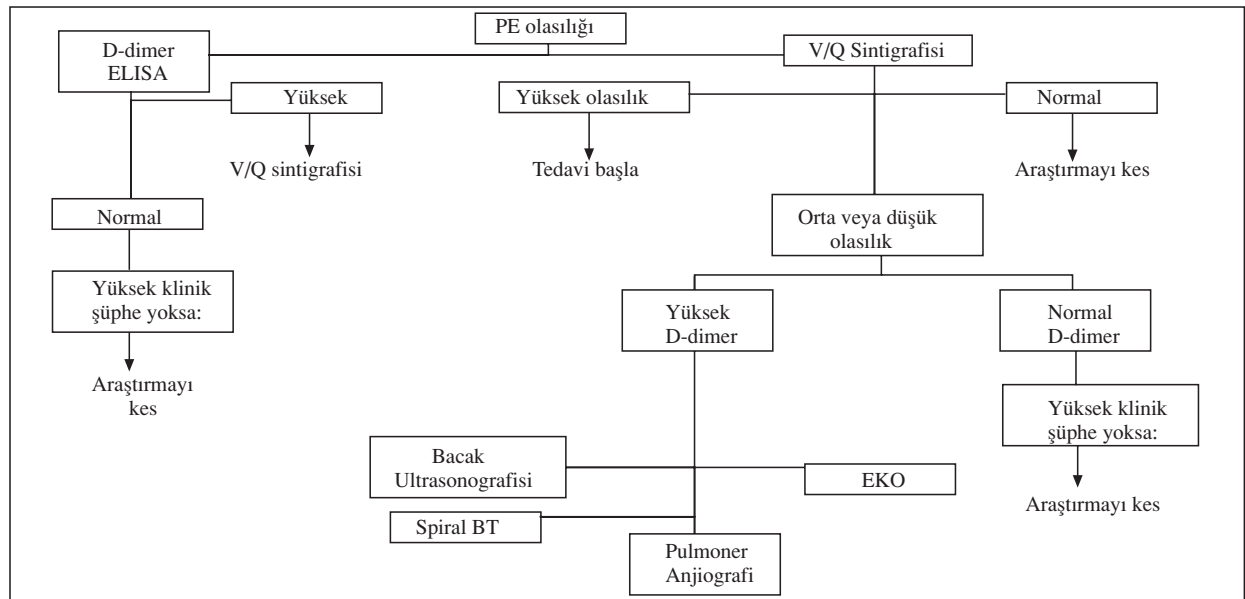
Pulmoner embolizm tanısı klinisyen ile birlikte radyoloji, nükleer tıp ve kardiyoloji gibi birden fazla disipline ait hekimlerin ortak çalışmasını gerektirir. Son yıllarda kullanımları giderek artan V/Q sintigrafisi, plazma D-Dimer ELİSA tayini, bacak ultrasonografisi ve ekokardiyografi gibi noninvaziv tanı yöntemlerinin sağladıkları yararlar rağmen, PTE tanısı koymak her zaman kolay değildir. Klinik, sintigrafik ve DVT değerlendirmesi sonucunda pulmoner anjiyografiye olan ihtiyaç eskisine göre % 50 azalmıştır. Düşük ve orta olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu alınan PTE şüpheli hastalarda klinik olasılık, plazma D-Dimer ELİSA ve bacak ultrasonografisi ve gereken olgularda pulmoner anjiyografi yapılması şeklinde uygulanan entegre algoritmalar sonucunda pulmoner emboli tanısı ekarte edilen hastalarda daha sonra DVT veya PE gelişme oranları % 1' i geçmemektedir .

Sonuç olarak

PE şüpheli hastalar başlangıçta hikaye, fizik muayene, EKG ve akciğer grafisi ile değerlendirilmeli. Daha sonraki aşamada (ilk 24 saatte) V/Q sintigrafisi çekilir. Klinik şüphe düşük ise plazma D-Dimer ELISA değerine bakılmalı, eğer negatif bulunursa PE tanısı için diğer tetkiklerin yapılmasına gerek kalmamaktadır. Bu hastalarda V/Q sintigrafisi bile istenmeyebilir. V/Q sintigrafisi yüksek olasılıklı sonucu vermiş ise, diğer incelemelere devam edilmeden tedaviye başlanmalıdır. Sintigrafisi sonucu " normal " olarak alındığında PE olasılığı ekarte edilerek incelemeler durdurulur. Sintigrafisi düşük ve orta olasılıklı sonuçlanan hastalarda D-Dimer ELİSA testi normal ise, diğer incelemelere gerek yoktur. Şayet D-Dimer ELİSA yüksek ise incelemelere bacak ultrasonografisi, ekokardiyografi, spiral BT ve bunların negatifliğinde pulmoner anjiyografi ile devam edilebilir. Bunlardan biri pozitif sonuçlandığında tedavi başlanmalıdır. Tablo V' da plazma D-Dimer ELİSA, V/Q sintigrafisi incelemeleri ve klinik şüpheye göre geliştirilmiş tanı ve tedavi algoritması görülmektedir.

- Klinik olarak pulmoner emboliden şüphelenilen ve DVT risk faktörleri taşıyan bir hastanın bacağına lokal ağrı, hassasiyet,şişme saptanmış ise, V/Q sintigrafisi çekilerek tedavi başlanmalıdır.
- V/Q sintigrafisi sonucu düşük-orta olasılıklı bulunan kronik kardiyopulmoner hastalıklı kişilerde non-invazif DVT incelemeleri negatif sonuçlandığında, belirli aralıklarla seri olarak tekrarlanmalıdır. Şüpheli durumlarda kontrast venografi yapılabilir.

Tablo V: Pulmoner emboli için tanı ve tedavi algoritması⁽²²⁾



AYIRICI TANI

Pulmoner embolizm ile ayırıcı tanıya girmesi gereken durumlar Tablo VI'de belirtilmiştir. Ayırıcı tanıya giren problemler myokard infarktüsünden anksiyeteye kadar çok geniş bir spektrumu içerir. Hipotansiyon tablosu ile gelen massiv emboli olguları en sık myokard infarktüsü, perikard tamponadı ve dissekan aort anevrizması ile karışabilir.

Tablo VI: Pulmoner embolizmde ayırıcı tanı

Myokard infarktüsü	Bronş astımı
Pnömoni	Kot fraktürü
Konjestif kalb yetersizliği	Kostakondrit
Kardiyomyopati	Pnömotoraks
Primer pulmoner hipertansiyon	Anksiyete
Perikardit	Kas-kemik ağrısı
Toraks içi malignite	

PULMONER EMBOLİZM TEDAVİSİ

Tedavi hedefleri

1. Yeni pıhtı oluşumunu, genişlemesini veya fatal pulmoner emboli rekürrensini önlemek:
Antikoagülan tedavi.
2. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda major tromboembolizmin direkt tedavisi :
Trombolizis veya embolektomi.

Prognoz ve tedavi şeklinin belirlenmesi

Pulmoner embolizimli hastanın prognozunun belirlenmesinde, sintigrafide perfüze olmayan alanın genişliği ve ekokardiyografide sağ ventriküler hipokinezinin varlığı araştırılır.

A- Masif olmayan pulmoner embolizmde tedavi

Sağ ventriküler fonksiyonları normal bulunan küçük ve orta boyuttaki bir emboli hastasında sadece antikoagülan tedavi yeterlidir. Bu tedavi ile tekrarlayıcı fatal emboli insidensinin azaltılması amaçlanır. Bu arada vücudun doğal fibrinolitik sistemi aktive olarak pıhtılarda erime ve pulmoner arterlerde rekanalizasyonlar başlar.

B- Masif ve masife yakın pulmoner embolizmde tedavi

Masif emboli olgularında veya hipotansiyon olmasa bile ekokardiyografik incelemede sağ ventriküler hipokinezi oluşturan pulmoner emboli olgularında **trombolitik tedavi** veya **embolektomi** ile birlikte antikoagülan tedavi uygulanmalıdır.

Genel destekleyici tedavi

- Ciddi plevra tipi yan ağrısı varlığında analjezi uygulanmalıdır. Ağrı için nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar narkotiklerden daha etkili olduğu bilinmektedir.
- Hipoksemi durumunda, özellikle PaO₂<60mmHg ise mutlaka yüksek konsantrasyonda oksijen verilmelidir. Ciddi solunum yetersizliğinde geçici mekanik ventilasyon uygulanabilir.
- Hipotansif hastalarda santral venöz basınç kontrolü altında kolloidler verilir. Sağ atrial basıncın yüksek (15-20 mmHg) tutulması, sağ kalp dolumunun maksimum olmasını sağlar.
- Pulmoner embolizmde diüretik ve vazodilatör tedavi indikasyonu yoktur.
- Sağ kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok varlığında ilk basamak olarak pozitif inotropik etki ve pulmoner vasodilatasyon sağlamak için dobutamin (beta-adrenerjik agonist) kullanılmalıdır. Bu hastalarda, sol ventriküler output'u azaltacağından dolayı volüm yüklenmesinden kaçınılmalıdır.
- Kardiyovasküler kollaps durumlarında opium türevlerinden ve vazodilatör ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- Pulmoner hipertansiyonlu ve foramen ovalesi bulunan hastalarda inhale nitrik oksid kullanımı sağdan sola şanti geri çevirerek, oksijenasyonu iyileştirebilir.

Antikoagülan tedavi

Heparin tedavisi

Antikoagülan tedavi olarak 5000-10000 U (veya 80 Ü/kg) anfraksiyone heparin bolusunu takiben 1000-1250 Ü / saat (veya 18 Ü/kg/saat) olacak şekilde sürekli heparin perfüzyonu başlanır. Tedavi öncesi (kontrol) ve bolustan 4-6 saat sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) bakılır. aPTT kontrol değerinin (normalin üst değeri) 1.5-2.5 katı arasında sürdürülecek şekilde heparin perfüzyon dozu ayarlanır. Doz ayarlaması yapıyor ise, ideali her doz değişiminden 6-10 saat sonra aPTT kontrolü yapılmasıdır. Heparin infüzyonu sırasında günde en az bir kez aPTT bakılmalıdır. Tablo VII'de uygun heparin dozunun ayarlanması ile ilgili izlenmesi erken yol görülmektedir. İlk heparin bolusundan 4-6 saat sonra bakılan APTT düzeyi yetersiz ise bolus tekrarlanmalıdır. Daha sonra tekrarlanan APTT düzeylerine göre infüzyon dozu azaltılır veya artırılarak uygun infüzyon dozu belirlenir⁽²⁷⁾.

Heparin tedavisine 5-7 gün devam edilmesi yeterlidir. 5 Günü aşan heparin kullanımlarında trombozis ile birlikte heparine bağlı trombositopeni komplikasyonu gelişebileceğinden, düzenli trombosit kontrolleri yapılmalıdır.

Tablo VII: Heparin dozunun ayarlanması

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

s= Saniye

Oral warfarin ile sekonder profilaksi

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

Protrombin zamanı kontrol değerinin 1.5-2.5 katına veya INR (International Normalized Ratio) =2.0 - 3.0 değerine ulaştığında heparin tedavisi kesilir. INR değerine daha erken ulaşılsa bile, heparin tedavisine toplam olarak en az 5 gün devam edilmelidir. Oral warfarin ile sekonder profilaksi ortalama 3 ay sürdürülür. Risk faktörlerinin devam ettiği durumlarda sekonder profilaksi aylarca veya trombofilik olaylarda olduğu gibi ömür boyu sürdürülebilir. Gebelerde warfarin mutlak kontraindikedir.

Tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı

Düşük molekül ağırlıklı heparinler; anfraksiyone heparine göre daha uzun yarı ömürlü, daha az major kanama komplikasyonuna neden olan, immun trombositopeni komplikasyonu nisbeten daha az, subkutan uygulanan ve kanama yönünden rutin laboratuvarı izlemi gerektirmeyen heparinlerdir. Günümüzde daha çok DVT ve PTE profilaksisi için kullanılmaktadırlar. Son yıllarda anfraksiyone heparinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin venöz tromboembolizm tedavisinde en az standart heparin kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır^(28,29). Bu nedenle masif olmayan DVT ve emboli olgularında tedavi dozlarında kullanılmaya başlanmıştır. Masif olgularda henüz tavsiye edilmemektedir. Standart heparin yerine rutin olarak kullanılabilmeleri için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanamaya komplikasyonu

Heparinin en önemli komplikasyonu kanamadır. Major kanamalar genellikle daha önceden gizli kalmış kolon veya mesane gibi organların maligniteleri nedeniyle oluşur. Tedavi öncesi 7 gün içinde cerrahi, doğum ve invazif vasküler incelemeler yapılan hastalar ile peptik ülser, gastrointestinal ve ürogenital kanama hikayesi, kanamaya eğilimli hematolojik bozukluğu bulunan veya trombosit sayısı < 150.000/mm³ olan hastalarda heparin ile kanama riski % 10 iken, bu özellikleri taşımayan düşük riskli hasta grubunda % 1 dir.

- Heparin ile genellikle orta düzeyde bir kanama gelişir. Bu durumda heparin tedavisi kesilir. Heparinin yarı ömrü 60-90 dakika olduğundan aPTT'nin genellikle en geç 6 saat içinde normal düzeye iner. Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi verilir.
- Hayatı tehdit eden veya intrakraniyal bir kanama halinde kriyopresipitat veya taze dondurulmuş plazma (genellikle 2 ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4- 6 saatte kullanılan heparinin her 100 ünitesi için 1 mg) 10-30 dakikada yavaşça İV verilir. Protamin sülfat allerjik reaksiyon yapabilir.
- Heparine bağlı trombositopeni (< 100.000/mm³) ve kanama durumunda heparin kesilir, alternatif tedavi verilir.
- Warfarine bağlı kanamada ilaç kesilir. Kanama düşük düzeyde ise INR kontrolleri yapılarak beklenir. INR terapötik düzeye indiğinde daha düşük warfarin dozu verilerek hasta yakından izlenir. Ciddi kanamalarda Kriyopresipitat veya taze dondurulmuş plazma verilir. Orta düzeyli kanamalarda 10 mg K vitamini subkutan veya intramüsküler uygulandığında warfarinin etkisini 6-12 saat içinde kaldırır. Fakat bu işlem 2 hafta boyunca yeniden warfarin kullanımını engeller.

Trombolitik tedavi

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

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

Trombolitik tedavi ile klasik antikoagülan tedavinin sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda 1990 yılına kadar mortalite ve hatta rekürrens yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır^(30,31). 1993 ve 94 yıllarında Almanya'da 205 merkez ve 1001 hastada ekokardi-yografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile sağ ventrikül disfonksiyon ve /veya pulmoner hipertansiyonun izlendiği, şok tablosu içindeki hastaların alınmadığı randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmada, mortalite ve rekürren emboli insidansının trombolitik tedavi uygulanan hastalarda tek başına heparin uygulanan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu (mortalite için: %4.7 ve %11.1, rekürrens için: % 7.7 ve % 18.7) gösterilmiştir⁽³²⁾. 1995 yılında masif emboli nedeniyle şok tablosu içinde bulunan 8 hastada yapılan küçük bir randomize çalışmada ise muhtemelen kan akımının ve sağ ventrikül fonksiyonlarının hızla düzelmesine bağlı olarak trombolitik tedavi ile mortalitenin daha az olduğu bildirilmiştir⁽³³⁾.

Sharma ve arkadaşları⁽³⁴⁾, sağ kalp kateterizasyonu yaptıkları 23 hastalık randomize karşılaştırmalı heparin/trombolitik tedavi çalışmasında 7 yıl sonra tekrarlanan kateterizasyon sonucu istirahatteki pulmoner arter basıncı ve rezistansının trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, yalnızca heparin uygulanan hastalara göre çok daha düşük bulmuştur.

Tüm bu çalışmaların sonucu olarak, yalnızca heparin

tedavisi ile trombolitik tedavi ve takiben heparin uygulaması karşılaştırıldığında⁽³⁵⁾:

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

Endikasyonlar

Trombolitik tedavinin başlıca indikasyonu pulmoner damar yatağının % 50 'sinden fazlasının tıkanıp ve hipotansiyonun bulunduğu masif pulmoner embolizmdir. Yapılan çalışmalar, sistemik hipotansiyonun bulunmadığı, fakat ekokardi-yografik incelemede sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif emboli olgularında da trombolitik tedavinin heparin tedavisine göre mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir^(30,32,36). Hemodinamik stabilitenin olmadığı veya ciddi solunum yetersizliği içinde bulunan hastalarda da (önceden kardiyopulmoner hastalık varlığı) embolinin büyüklüğüne bakılmaksızın trombolitik tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir. Ekokardi-yografi ile sağ kalp fonksiyonları normal bulunan orta büyüklükteki pulmoner emboli olgularında aynı zamanda masif derin ven trombozu saptandığında trombolitik tedavi indikasyonu vardır.

Uygulama

Streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinant doku plasminojen aktivatörü (rTPA) trombolitik tedavi için kullanılan üç ana ajandır. Her üç ajan da direkt veya indirekt yolla plasminojeni plasmine çevirirler. Plasmin hızla fibrini yıkarak pıhtının erimesini sağlar. Streptokinaz C grubu-hemolitik streptokok proteinlerinden, ürokinaz insan idrarı veya embriyonik renal hücre kültüründen rekombinant DNA teknonolijisi ile, rTPA ise çeşitli hücre serilerinden rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilirler. SK antijenik özellikte olup, oluşan sirkülant antikorların hem ilacı inaktive

etmesi hem de ciddi allerjik reaksiyon oluşturabilmesi nedeniyle 6 ay içinde yeniden kullanılamaz. UK ve rTPA antijenik değildirler. UK ve rTPA plasminojeni direkt olarak plasmine çevirerek hızlı etki gösterirler. rTPA, diğerlerine göre daha fibrin spesifiktir ve uygulamadan sonra sistemik fibrinolitik etki sağlar. Trombolitik ajanların uygulama şekilleri ve dozları Tablo VIII'de görülmektedir. Son yıllarda özellikle ürokinaz'ın daha yüksek dozda (3.000.000 Ü / 2saat) infüzyon uygulamalarının 12-24 saatlik uygulamalarına eşit etki gösterdiği bildirilmiştir⁽³⁷⁾.

SK, UK ve rTPA ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonunda rTPA'nın ilk 2 saat sonunda diğerlerine göre pulmoner arter basıncı ve vasküler direncini çok daha hızlı bir şekilde düşürmesine karşılık 24 saat sonundaki hemodinamik parametrelerin, 24-48 saat sonra anjiyografi ve 10 gün sonra perfüzyon sintigrafisi ile saptanan pıhtı rezolüsyon düzeyinin 12-24 saatlik SK ve UK uygulamalarından farklı olmadığını göstermiştir^(37,38). Bu çalışmalarda kanama ve mortalite yönünden de üç ilaç için anlamlı bir fark bulunmamıştır. SK ve rTPA'nın iki saatlik perfüzyonlarının uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, 2 saat sonunda pulmoner vasküler direncin rTPA ile daha çabuk düşmesine karşılık her iki grup arasında hemodinamik bir fark bulunmamıştır⁽³⁹⁾. Buna rağmen trombolitik ajan seçiminin, maliyet ve hangi hızda pıhtı eritme ihtiyacı bulunduğuna göre yapılmasını tavsiye edenler de bulunmaktadır. Hipotansiyonun bulunduğu masif emboli indikasyonu dışındaki indikasyon durumlarında daha ucuz olan ve 24 saatlik periyod içinde verildiğinde diğer ajanlarla eşit düzeyde etki sağlayan streptokinazın uygulanması daha doğru olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğun bulunduğu masif emboli olgularında ise olanak varsa 2 saatlik rTPA perfüzyonu tercih edilmelidir.

Trombolitik ajanlar venöz yolla sistemik olarak

uygulanmaktadır. İlacın direkt olarak kateter yardımı ile pulmoner artere verildiği lokal uygulamaların pıhtının daha fazla oranda erimesini ve düşük doz uygulandığı için daha az kanama riski taşıyacağı konusunu araştıran çalışma sayısı yeterli düzeyde değildir. Fakat eldeki veriler lokal uygulamanın sistemik uygulamaya göre belirgin bir avantaj sağlamadığı yönündedir⁽³⁵⁾. rTPA'nın 2 saatlik perfüzyon yerine bolus olarak verildiğinde daha fazla etki ve daha az yan etki sağlamadığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Trombolitik tedaviye pulmoner emboliden sonra ne kadar erken başlanırsa, alınan cevap o kadar fazla olmaktadır. Buna karşılık semptomların başlangıcından itibaren 14 güne kadar olan uygulamaların hala etkin olduğu saptanmıştır⁽⁴¹⁾.

Komplikasyonlar

Trombolitik tedavide kanama riski, tek başına antikoagülan tedaviye göre belirgin olarak yüksektir. En sık korkulan komplikasyon, intrakraniyal kanamadır. Arteriyel veya venöz ponksiyon sahaları da yüksek kanama riski taşıdığından, trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda bu invazif işlemlerden kaçınılmalıdır. Bu nedenle trombolitik tedavi kullanılması olası hastalarda özellikle tanı için pulmoner anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi tercih edilmelidir. Kanamanın lokal kompresyonla kontrolü mümkün olmaz. Ciddi kanama oluştuğunda trombolitik ajan infüzyonu kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olmaktadır. Masif ve sürekli kanamalarda fibrinogen ve faktör VIII içeren kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. 10 ünitelik başlangıç dozundan sonra fibrinogen düzeyine bakılır. Bu düzey < 1.0 gr / L ise, 10 ünite daha kriyopresipitat uygulanır. Bu tedavi yetersiz kalırsa taze dondurulmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süpsansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar gerekebilir⁽⁸⁾.

Tablo VIII: Venöz tromboembolizmde trombolitik tedavi

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

* Tüm ajanlar periferik intravenöz yolla verilirler.

- Trombolitik tedavi yüksek major kanama riski taşıdığından, uygulama öncesi pulmoner emboli tanısının kanıtlanması gereklidir. Tanı için, sırasıyla yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi, spiral bilgisayarlı tomografi, transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi gibi noninvazif incelemelerin öncelikli olarak yapılması gerekir. Bu incelemeler ile tanı kanıtlanmadığında veya ekarte edilemediğinde pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Hipotansif olgularda ekokardiyografi veya sağ kalp kateterizasyonu, şokun diğer nedenleri olan sol ventrikül yetmezliği, perikard tamponadı ve aorta diseksiyonu gibi nedenlerin ayırıcı tanısını sağlarlar.
- Trombolitik tedaviye başlamadan önce kanama diyatezi yönünden iyi bir öykü alınmalı, gastrointestinal ve intrakraniyal anormallikler gözden geçirilmelidir. Başlıca relatif kontraindikasyonlar Tablo IX 'da gösterilmiştir. Başlangıç testleri olarak; hemogloblin, hematokrit, trombosit düzeyi ve kan grubu tayini yapılmalıdır.
- Trombolitik ajan infüzyonu sırasında asla heparin kullanılmamalıdır. Trombolitik tedaviyi takiben hasta standart bir şekilde heparinize edilir. Heparinasyon öncesi aPTT değeri, kontrol değerinin 2.5 katının altında ise heparin başlanmalıdır. Bu değer üzerinde ise 2-4 saatte bir aPTT kontrolü yapılarak beklenir.

Tablo IX: Trombolitik tedavi için relatif kontraindikasyonlar⁽³⁵⁾

- 2 ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay, intraspinal veya intrakraniyal kanama/cerrahi
- Aktif intrakraniyal hastalık (anevrizma, vasküler malformasyon,malignite)
- 6 ay içinde geçirilmiş major kanama
- Kontrol altına alınamamış hipertansiyon (sistolik > 200 mmHg, diyastolik > 110 mmHg)
- Kanama diyatezi (kronik renal veya hepatik hastalık)
- 10 gün içinde major cerrahi, komprese edilemeyen organların ponsiyonu, organ biyopsisi, cerrahi doğum
- Yakında geçirilmiş major veya minor travma (kardiyopulmoner resusitasyon dahil)
- İnfektif endokardit
- Gebelik
- Hemorajik retinopati
- Perikardit
- Anevrizma

Cerrahi tedavi

Pulmoner embolektomi

Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon veya sağ kalp yetersizliğine yol açan ağır ciddi pulmoner emboli olgularında, ilk bir saat içerisinde trombolitik tedaviye yanıt alınmadığında veya trombolitik tedavi kontraindikasyonu bulunan durumlarda uygulanabilir. Pulmoner embolektomi kateter teknikleri cerrahi yöntemle uygulanmaktadır. Günümüzde kateter teknikleri, cerrahi embolektomiden önce denenmektedir. Örneğin Greenfield embolektomi kateteri, sağ internal juguler venotomi yolu ile sevk edilen, elle kontrollu ve ucundan aspirasyon olanağı sağlayan bir pulmoner arter kateteridir⁽⁴²⁾. Ucunda dakikada 100.000 devir yaparak pıhtı içinde ilerleyip onu mikroskobik parçalara ayırıp, aspirasyonunu sağlayan sistemlerin bulunduğu alternatif kateterizasyon metodları da geliştirilmiştir⁽⁴³⁾. Bu mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik tedavi de kombine olarak uygulanabilmektedir. Son yıllarda balon anjioplasti yöntemleri de kullanıma girmiş bulunmaktadır. Kateter teknikleri ile başarı sağlanamadığı durumlarda kardiyopulmoner bypass altında cerrahi embolektomi uygulanmalıdır. Cerrahi mortalite % 30-60 arasındadır⁽⁴⁴⁾. Embolektomi öncesi kardiyak arrest geçiren masif emboli olgularında mortalite % 70-80'e yükselir. Resusitasyon sırasında santral damarlardaki büyük pıhtıların parçalanıp, periferik pulmoner arter dallarına itilmesi sonucunda embolektomi ile bu pıhtıların tamamen çıkarılma şansı azalır. Bu olgularda trombolitik tedavi daha öncelikli olarak denenmelidir.

Vena kava inferior filtresi

Masif emboli olgularında ilave venöz pıhtıların embolizasyonu hastanın kaybedilmesine neden olabilmektedir. Bu hastalarda trombolitik veya antikoagülan tedavi uygulanırken oluşabilecek bu komplikasyon, acilen filtre takılması ile mümkün olduğu kadar önlenmiş olur. Bu nedenle:

- Yeni embolilerin tekrarlama olasılığı yüksek bir hastada, antikoagülan tedavinin kontraindike olduğu veya ciddi komplikasyona neden olduğu durumlarda,
- Yeterli antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan emboli ataklarının varlığında vena kava inferior filtresi uygulanması düşünülmelidir.

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

düzelere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Yeni geliştirilen filtreler çok iyi tolere edilmektedirler. Perkütan yerleştirmelerden sonra filtrenin uygun pozisyon almaması, hematoma, hava embolisi ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar %5'in altındadır. Retroperitoneal hemoraji nadiren gelişebilir. Takılan filtrelerin zamanla yer değiştirme sıklığı % 50'ye kadar ulaşabilir⁽⁴⁵⁾. Trombolitik tedaviden başka kanama riski taşıyan hastalara vena kava inferior filtresi takılmaz.

KAYNAKLAR

- Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-249.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, ve ark. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-1245.
- Legere BM, Dweik RA, Arroliga AC. Venous thromboembolism in the intensive unit. *Clin Chest Med* 1999;20:367-384.
- Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1996;335:1816-1828.
- Anderson FA, Wheeler HB. Risk factors and prophylaxis. In: Tapon VF, Fulkerson WJ, Saltzman HA, eds. *Venous thromboembolism*. *Clin Chest Med* 1995;16:235-251.
- Goldhaber SZ, Skibo L. Diagnosis of acute pulmonary embolism. In: Braunwald E, Goldhaber SZ, ve ark, eds. *Atlas of heart diseases*. Vol III, Cardiopulmonary diseases and cardiac tumors. Philadelphia, Current Medicine, 1995:2.1.
- Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, 2nd. McGraw-Hill, New York 1998:1297-1329.
- Kelley MA, Abbuhl S. Massive pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994;15:547-560.
- Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(Suppl):21-24.
- Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, ve ark. Factors associated with an antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;73:822-826.
- Davitson BL, Elliot CG, Lensing AWA. Low accuracy of color doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:735-738.
- Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, ve ark. Detection of deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342.
- Wells PS, Lensing AWA, Davidson BL, ve ark. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery: A meta analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:47.
- Brown H, Hiett A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:87.
- Bounameaux H, Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism. An overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1.
- Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, ve ark. Quantitative plasma D-Dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819.
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, ve ark. Clinical, laboratory, reontgenographic and electrocardiographic findings in patient with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598.
- Fredin H, Arborelius M. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism after total hip replacement, using a dry 99mTc-microaerosol for regional ventilation. *Eur J Nucl Med* 1982;7: 494-499.
- The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753.
- Blum AG, Delfau F, Grignon B, ve ark. Spiral-computed tomography versus pulmonary angiography in the diagnosis of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;74:96.
- Spritzer CE, Norconk JJ, Sostman HD, Coleman RE. Detection of deep venous thrombosis by magnetic resonance imaging. *Chest* 1993;104:54.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, ed. *Heart Diseases*. 5th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1997: 1582-1603.
- Kasper W, Geibel A, Tiede N. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993;70:352.
- Krivec B, Voga, Zuran I, ve ark. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism. Approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310-1316.
- Gottschalk A, Stein PD, Henry JW, Relyea B. Can pulmonary angiography be limited to the most suspicious side if the contralateral side appears normal on the ventilation/perfusion lung scan? *Chest* 1996;110:392-394.
- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, ve ark. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-468.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, ve ark. The weight based heparin dosing nomogram compared with a "standart care" nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874.
- Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta analysis. *Br Med J* 1994;309:299-304.
- Siragusa S, Cosmi B, Piuovella F, ve ark. 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;100:269-277.
30. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein MD, ve ark. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-511.
 31. PIOPED investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPED investigators. *Chest* 1990;97:528-533.
 32. Constantinides S, Geibel A, Olschewski M, ve ark. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882-888.
 33. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de L, ve ark. Streptokinase and heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomised controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2: 227-229.
 34. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, ve ark. Long-term hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1990;15:65A.
 35. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-1707.
 36. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, ve ark. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994;127:1371-1375.
 37. 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 randomised controlled multi-center trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24-30.
 38. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, ve ark. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism: a randomized trial assessing right heart hemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-1148.
 39. Meneveau N, Schiele F, Metz D, ve ark. 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;31:1057-1063.
 40. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: an international multicenter randomised trial. *Chest* 1994;106:718-724.
 41. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, ve ark. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
 42. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, Wakefield TW. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450.
 43. Dievart F, Fourrier JL, Lefebvre JM, ve ark. Treatment of severe pulmonary embolism by means of a high speed rotational catheter. First experience of mechanical thrombolysis in human beings. *J Am Coll Cardiol* 1994;4744:474 a.
 44. Jakop H, Vahl C, Lange R, ve ark. Modified surgical concept for fulminant pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:557-560.
 45. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992;152: 1985-1994.