

Akut pulmoner emboli

Acute pulmonary embolism

Kaan Okyay, Mustafa Cemri, Atiye Çengel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

Pulmoner emboli (PE) sık görülen bir kardiyopulmoner hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı %0.1' in üzerindedir ve tanıyı takiben ilk 3 aydaki mortalite oranı % 15' e varmaktadır (1). Her yaş grubunda erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır ve mortalite oranları erkek cinsiyette, yaşlılarda ve zencilerde daha yüksek saptanmıştır (2,3).

Pulmoner emboli mortalite ve morbiditesi yıllar içinde özellikle tanı, tanıdan sonraki risk değerlendirilmesi ve tedavi konusundaki gelişmeler ve uzun dönem antikoagülasyon sayesinde azalmıştır.

Venöz Tromboembolizm

Klinik olarak ortaya çıkan PE' lerin % 90' ının alt ekstremite-lerin proksimal derin venlerinden kaynaklandığı bilinmektedir fakat derin ven trombuslarının 2/3' ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır. Derin ven trombozu seyrinde pulmoner sintigrafi yapılan bir çalışmada hastaların % 40' ında klinik olarak sessiz seyreden PE bulunmuştur (4). Ayrıca akut PE seyrinde ultrasonografik olarak derin venlerde trombus olguların çoğunda gösterilememektedir.

Venöz tromboemboliye neden olabilecek risk faktörlerini kalıtsal (antitrombin eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, faktör XII eksikliği, protrombin 20210A mutasyonu, faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi, antikardiyolipin antikoları) ve edinsel (ileri yaş, immobilizasyon, obezite, travma, kalça kırıkları, cerrahi işlemler, sigara ve doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik ve postpartum dönem, malignite, kalp yetersizliği ve hiperviskozite sendromları) olarak iki ana başlıkta incelemek mümkündür (5). Erken yaşta oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboembolilerde, embolinin ataklar halinde seyrettiği durumlarda, alışlagelen bölgelerin dışında tromboz gelişenlerde, ailesinde erken yaşta tromboemboli öyküsü olanlarda, neonatal tromboz durumunda ve warfarin'e bağlı deri nekrozu gelişen hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

Akut PE'de tartışmalar her ne kadar edinsel ve kalıtsal hiperkoagülopati üzerine yoğunlaşmışsa da, atherosklerotik hastalıklar ile spontan venöz tromboz arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (6).

Akut Pulmoner Embolide Hemodinami ve Gaz Değişimi

Pulmoner embolide hemodinamik cevap embolinin büyüklüğüne, alta yatan kardiyopulmoner hastalığın varlığı ve ciddiyetine ve nörohumoral etkilere bağlıdır. Hemodinamik olarak dekompanzasyon sadece kan akımının fiziksel olarak tıkanmasına bağlı değildir, humoral faktörlerin salınımı da etkilidir (trombositlerden serotonin, plasmadan trombin ve dokulardan histamin salınımı gibi).

Akut PE' de pulmoner vasküler yatağın azalması, nörohumoral etkilerle oluşan bronkokonstriksiyon hipoksiye neden olur ve pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Bunun sonucunda pulmoner arter basıncı artar, sağ ventrikül ard yükünün artması sağ ventrikül dilatasyonu, hipokinezi ve triküspit kapağın annuler dilatasyonu sonucu triküspit yetmezliği ile sonuçlanır. Bu patolojik süreç zamanla gerilediğinden masif emboli olgularında bile ilk 12 ile 48 saat içinde normal sistemik basınç gözlenebilir ve hemodinamik kararlılığın sürdüğü izlenimi doğabilir fakat masif embolilerde genelde aniden gelişen, vazopressör ajanlara dirençli sistemik arteriyel hipotansiyon ve kardiyak arrest görülür (7). Tanıda aritmi, hipovolemi ve sepsis gibi nedenler dışlandığında 90 mmHg' nin altında seyreden kan basıncında masif emboli düşünülmelidir. Masif embolinin aksine, alta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan submasif embolili hastalarda kalp debisinde beklenmedik artış olabilir. Hipoksi sempatik tonusu arttırarak sistemik vazokonstriksiyona neden olur, venöz dönüşün ve atım volümünün artışı ve taşikardinin de varlığı ile kardiyak debi artar (8). Alta yatan kardiyovasküler hastalık durumunda küçük bir emboli bile hastanın kliniğini aniden bozarken sağlıklı bireylerde pulmoner arterlerin esnek yapısı nedeniyle pulmoner vasküler alanın %50' den fazlasının tıkanması klinik açıdan ciddi pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açar, küçük bir alanda oluşan PE' nin hemodinamik ve klinik belirtileri ise genelde saptanamaz. Pulmoner infarktüs ise PE' li olguların ancak %10' unda görülür, bunun nedeni bronşiyal kanlanma ve hava yolları ile oksijenizasyonun sürmesidir.

Akut PE oksijen ve karbondioksitin akciğerlere etkin şekilde transferini bozar. Bunun tek nedeni akciğer vaskülaritesinin azalması değildir. Bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması, pulmoner arteriyo-venöz şantların gelişmesi ve patent foramen ovale gibi kalp-akciğer içindeki şantlar pulmoner basıncı

azalrsa da hipoksiyi artırır (7). Azalmış arteryel PO₂ (hipoksemi) ve artmış alveolar-arteryel oksijen basınç farkı, PE' de en temel değişikliklerdir. Her ne kadar artmış ölü boşluk solunumu CO₂'nin eliminasyonunu azalrsa da medulladaki kemoreseptörler PCO₂'deki artışları algılayarak dakikadaki ventilasyon sayısını arttırlar ve PCO₂ normal sıklıkla da düşük seyeder.

Akut Pulmoner Embolide Klinik Değerlendirme

Akut PE' de klinisyenin şüphesi tanıya varmada en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi pulmoner embolide de hayat kurtarıcıdır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konduğunda mortalite % 10' un altına düşmektedir (9).

Pulmoner embolide görülen başlıca semptomlar; nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi, öksürük, çarpıntı, başlıca bulgular ise taşikardi, takipne, siyanoz, boyunda venöz distansiyon, bacaklarda unilateral şişlik, ral ve ronküstür.

Altta yatan başka bir kardiyopulmoner problemi olmayan hastalarda nefes darlığı, takipne veya göğüs ağrısının varlığı akla PE olasılığını getirir de, bu semptomların görüldüğü hastaların yaklaşık yarısında, yapılan tetkiklerle akut PE dışlanmıştır (10).

Pulmoner emboli tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür.

Akut Pulmoner Embolide Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Venöz Tromboz Tanısı

Derin ven trombozunun tanısında kullanılan testler B-mode ve renkli Doppler ultrasonografi, impedans pletismografisi, venografi, radyoaktif fibrinojen testi ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Bu testlerin içinde akut PE tanısında gerek maliyeti gerekse ulaşılabilirliği ve özellikle proksimal trombüslerdeki başarı oranı nedeniyle venöz ultrasonografi sıklıkla kullanılmaktadır.

Pulmoner Emboli Tanısı

Akciğer grafisi

Lineer atelektaziler, plevral effüzyon, hemidiyafragmanın elevasyonu, Hampton hörgücü (pulmoner infarktüsü gösterir), Westmark bulgusu(masif emboliyi gösterir), Fleischner işareti(ana pulmoner arterin genişlemesi) PE' de görülebilen akciğer grafisi bulgularıdır. Bu bulguların hiçbiri PE için özgün değildir. PIOPED çalışmasına göre akciğer grafisi anjiyografik olarak kanıtlanmış PE olgularının % 12'sinde normal bulunmaktadır (11).

Akciğer sintigrafisi

Günümüzde akciğer sintigrafisi, sintigrafi yorumlarının tartışılması, tomografinin daha kolay uygulanabilirliği ve ek bilgiler vermesi nedeniyle giderek daha az uygulanır hale gelmiştir. Buna rağmen kontrast ajana karşı aşırı duyarlılık, renal fonksiyon bozukluğu, gebelik, akciğer sintigrafisi ile daha önceden PE tanısı almış olan hastalarda önceliğini korumaktadır(9).

Göğüs Tomografisi

Göğüs tomografisi günümüzde tanıda en önemli yöntem haline gelmiştir (12). Diğer görüntüleme yöntemleri gibi (sintigrafi, anjiyografi) sadece vasküler değerlendirme yapmaması, parankim değişikliklerinin de saptanabilmesi ve 'şüpheli' veya 'belirsiz' gibi şaşırtıcı olabilecek yorumlarda bulunmaması ve ulaşılabilirliği en önemli avantajlarıdır. Aynı seansta pelvik damarların

görüntülenebilmesine, ekokardiyografi gibi ventrikül boşluklarının değerlendirilmesine olanak tanınması da tomografiyi üstün kılmaktadır. 1. jenerasyon tomografi cihazları ile 5 mm'lik rezolüsyon sağlanabilmekte ve PE vakalarının üçte biri özellikle de subsegmental emboliler atlanabilmektedir. 3. jenerasyon çok açılı görüntü sağlayan cihazlarla ise 1 mm rezolüsyon sağlanabilmekte, böylece submasif emboliler daha iyi tanınmakta (Şekil 1), tetkik süresi de belirgin oranda kısalmaktadır (13).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans teknolojisindeki yenilikler sonucu geliştirilen yeni sekanslar ve kontrast madde kullanımı ile santral, lobar ve segmental arterler yeterli kalitede değerlendirilebilmektedir. Ek olarak sağ ve sol ventrikülün yapısal ve fonksiyonel değerlendirmesinde faydalıdır. Ancak diğer tetkikler gibi subsegmental düzeydeki embolileri değerlendirmede etkinliği sınırlıdır. Bu alanda yeni kontrast maddelerin geliştirilmesi daha etkin değerlendirme yapılmasına imkan sağlayacaktır (14).

Pulmoner Anjiyografi

Halen altın standart olma özelliğini korumasına rağmen, diğer görüntüleme tetkiklerindeki sürekli gelişmeler pulmoner anjiyografiyi oldukça seyrek yapılır hale getirmiştir. Günümüzde subsegmental düzeydeki embolinin sorun yaratabileceği sınırlı kardiyopulmoner rezervi olan olgularda ve spiral tomografinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır.

Elektrokardiyografi

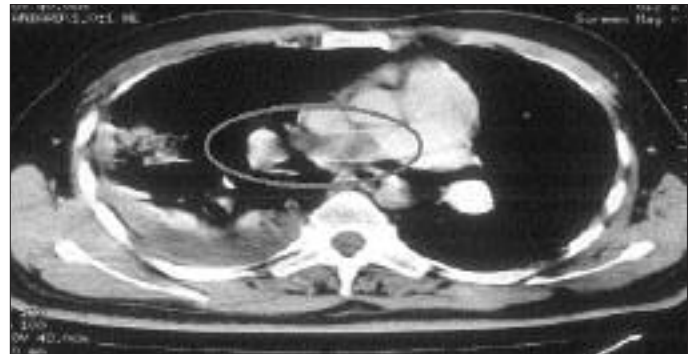
Pulmoner emboli seyrinde görülen sinüs taşikardisi, T dalga değişiklikleri, ST segment anormallikleri, sağ ve daha az oranda sol aks sapması, sağ dal bloğu ve masif embolilerde gözlenebilen S1Q3T3 paterni non-spesifik EKG bulgularıdır (15) ve tanıdan ziyade ayırıcı tanıda daha faydalıdır.

Anteriyör derivasyonlarda, subepikardiyal iskemi ile uyumlu olacak şekilde T dalga inversiyonu masif PE'nin en sık görülen bulgularından biri olarak belirtilmiş ve etkin tedavi ile bu değişikliklerin düzelebileceği gösterilmiştir(16). V1 derivasyonunda QR paterni ise sağ ventrikül disfonksiyonunun önemli bir göstergesi olarak, kötü prognoz lehine bulunmuştur (17).

Ekokardiyografi

Kolay uygulanabilirliği, sağ ventrikül fonksiyonlarının tayininde genelde başarılı olması, PE risk değerlendirmesinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde fayda sağlaması bakımından önemli bir tetkiktir.

Akut PE seyrinde normotansif hastaların yaklaşık 1/3'ünde sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edilmiştir. Submasif PE olarak değerlendirilen bu grupta % 10 oranda PE ile ilişkili şok tablosu, %5 mortalite görülmektedir. Ekokardiyografide sağ ventrikül fonksiyonları normal saptanan submasif PE olgularının kısa dö-



Şekil 1. Sağ ana pulmoner arter lümenini oblitere eden trombus görünümü, spiral bilgisayar tomografi

nem prognozları benign seyretmiştir(18). Bu nedenle ekokardiyografi özellikle normotansif hastalardaki risk değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar.

Ekokardiyografide apikal 4 boşluk görüntüde, sağ ventrikül end-diyastolik volümü / sol ventrikül end-diyastolik volümü 0.6'nın üzerinde ise sağ ventrikül disfonksiyonu ve dolayısıyla kötü prognoz lehinedir(19).

Akut PE'de görülebilen temel ekokardiyografi bulguları; sağ ventrikülde dilatasyon ve hipokinezi, anormal interventriküler septum hareketi, triküspit yetmezliği ve nadir de olsa trombusun direkt görüntülenmesidir(20). Pulmoner emboli tanısında, ekokardiyografinin duyarlılığı %29-%52 özgüllüğü ise % 87-% 96 arasında bulunmuştur (21).

Plasma D – Dimer Düzeyi

Akut PE'de plazmin'in fibrin pıhtılarını eritmesi nedeniyle endojen fibrinolizis meydana gelir ve hastaların neredeyse tümünde D-Dimer düzeyi yüksek tespit edilir.

Normal D-Dimer düzeyi klinik olasılık ne olursa olsun çok yüksek negatif prediktif özelliğe sahiptir. Bir çalışmada, PE şüphesi olan 1109 hastada D-Dimer düzeyi normal bulunan 547 hastanın sadece 2' sinde PE gelişmiştir ve negatif prediktif değer %99.6 olarak hesaplanmıştır (22). Tanısal algoritmin içine D-Dimer testinin dahil edilmesi, göğüs tomografisi istemi sıklığını azaltarak maliyeti azaltabilir, fakat özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda tanısal değer azaldığı da unutulmamalıdır.

Kardiyak Enzimler

Akut PE' de sağ ventrikül duvar stresindeki artış sağ koroner arterde kompresyona neden olarak subendokardiyal iskemiye ve sağ ventrikülün mikroinfarktüsüne yol açar, bunun sonucunda da kardiyak troponinlerde artış görülür. Sağ ventrikülün yüklenmesine ikincil olarak da pro-B tip ve B-tip natriüretik peptidlerde (BNP) yükselme olur.

Kardiyak troponinler miyokardiyal hücre hasarının ve mikroskobik nekrozun en duyarlı ve özgün belirteçleridir. Akut PE tanısı alan ve normotansif seyreden hastalardaki Troponin T (TnT) yüksekliği hastane içi mortalite ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(23). Benzer şekilde PE seyredeni kardiyak Troponin I (TnI) yüksekliği sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyojenik şok gelişimi bakımından risk faktörü olarak belirtilmiştir(24).

Pulmoner emboli hastalarında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı yokluğunda bile troponin düzeylerinde artış görülebileceği unutulmamalıdır(25). Pulmoner embolide troponin düzeylerinde yükselme akut koroner sendroma kıyasla genelde daha düşük düzeylerde gerçekleşir ve troponinler plazmada daha kısa süreyle saptanır (26).

Kardiyak troponinler gibi plazma BNP ve NT-pro BNP düzeyleri de akut PE zemininde gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunun belirteçleridir (27). Natriüretik peptidler PE dışında pulmoner hipertansiyona neden olan diğer durumlarda ve kronik akciğer hastalıklarında da yükselir (28). İlginç olarak serum ürik asit düzeyi de PE ciddiyeti ile ilişkili bulunmuş, ürik asit düzeyinin pulmoner arter basıncında yükselme ile doğru, kardiyak debi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (29).

Pulmoner Embolide Tedavi

- 1) Medikal tedavi
 - Antikoagülan tedavi
 - Fibrinolitik tedavi
- 2) Cerrahi tedavi (embolektomi)

Antikoagülan Tedavi

Standart Heparin

Akut PE düşünülen hastaya tanısal yaklaşımlara başlamadan mutlaka antikoagülasyon uygulanmalıdır. Kısa etki süresine sahip ve intravenöz yoldan uygulanan unfraksiyone heparin (UFH), 80 U/kg bolusu takiben 18U/kg /saat dozunda infüzyon şeklinde verilir. Hedef aPTT zamanı 60-80 sn arasındadır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH) antikoagülan etkisini, faktör Xa inhibisyonu üzerinden gerçekleştirir, unfraksiyone heparini bağlayan proteinlere daha az bağlanır, endotele bağlanmaz, renal yolla atılır, plasentayı geçmez, protaminle nötralizasyonu tam değildir, yatış süresini kısaltır, monitörizasyonu gereksizdir, kanama riski daha azdır, uzun süreli kullanımda osteoporoz riski UFH' ye göre çok daha azdır ve heparin aracılı trombositopeniye daha az yol açar .

Derin ven trombozu (DVT) tedavisi ile ilgili bir meta analizde, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin UFH' ye göre, kanama riskini arttırmadan mortaliteyi daha fazla azalttığı gösterilmiştir (30). Kontrast venografi kullanılarak yapılan bir DVT çalışmasında ise Reviparin trombusun büyüklüğünü azaltmada, UFH ' den daha etkili bulunmuştur (31). Akut PE tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin UFH kadar güvenli ve etkili olduğu, yakın zamanda yapılan bir meta-analizle tekrarlanmıştır (32).

Trombolitik Tedavi

Masif PE, vazopressör ajanların kullanımını gerektirecek düzeyde sistemik hipotansiyon, şok, dispne, takipne, taşikardi, mental durumda değişme, oligüri gibi bulgularla kendini belli eder ve acil serviste masif emboli tanısı konan hastaya önce O₂ desteği, vazoaktif tedavi ve gerekli durumda entübasyon-mekanik ventilasyon desteği sağlanmalı ve vakit kaybetmeden trombolitik başlanmalıdır, çünkü hayat kurtarıcıdır. Hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği masif PE trombolitik tedavi için en net endikasyondur (33).

Trombolitik ilaçlardan ürokinaz; insan embriyosu, idrar veya böbrek hücre kültüründen elde edilir ve 4.400 IU 10 dakikada yükleme sonrası 4.400 IU/kg/saat dozunda 12-24 saatlik infüzyon yapılır. Streptokinaz C grubu β-hemolitik streptokoklardan elde edilir ve 250.000 IU 30 dakikada yükleme sonrası 100.000 IU 24 saatlik infüzyon şeklinde verilir. Rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen rt-PA yükleme gerektirmez toplam 100 mg, 2 saatlik infüzyon yeterlidir (34). Trombolitik ilaçlar tanıdan sonraki 14 gün içinde verilebilir fakat zaman geçtikçe etkinliğinde azalma meydana gelir. Trombolitik infüzyonu esnasında, reoklüzyon klinik bir problem olarak ortaya çıkmadığından heparin kesilmektedir. Günümüzde, yeni kuşak fibrinolitiklerin içinde FDA tarafından kabul gören tek ajan rt-PA'dır (35).

Sistemik arteryel basıncın korunduğu orta ve ağır derecede sağ ventrikül disfonksiyonunun eşlik ettiği submasif PE olgularında, trombolitik tedavi yönünde masif PE' de olduğu kadar fikir birlikteliği yoktur. Çok merkezli bir çalışmada, hemodinamik yönden stabil 101 hasta rt-PA ardından heparin ve yalnız heparin alanlar şeklinde randomize edildikten sonra takip eden 14 gün içinde rt-PA alan hastaların hiçbirinde rekürren emboli görülmemiş, sağ ventrikül duvar hareketlerinde düzelme olan ve sağ ventrikül end-diyastolik alanında azalma olan hastaların sayısı rt-PA alanlarda almayanlara göre daha fazla bulunmuştur (36). Başka bir çalışmada sağ ventrikül disfonksiyonu olan fakat hipotansiyon ve şok görülmeyen 256 PE hastası çift kör şeklinde rt-PA ve heparin veya

yalnız heparin almışlardır. Primer sonlanım noktaları ölüm, tedaviye rağmen kötüleşme nedeniyle katekolamin infüzyonu, açık uçlu trombolizis, endotrakeal entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon ve acil embolektomi yapılması olarak belirlenmiştir. Trombolitik tedavi grubunda sonlanım noktaları % 10 sadece heparin alan grupta ise %25 olarak bulunmuştur(p=0.006). İntrakraniyal kanama hiçbir hastada görülmemiştir (37).

Masif PE nedeniyle trombolitik verilen hastaların takibinde, eskiden tromboemboli varlığı, 6 aydan daha az antikoagülasyon süresi, inferiyor vena kava filtresi yerleştirilmesi trombolitik tedavi sonrasında ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu belirtilerinin devam etmesi, tromboliz sonrası PAB >50 mmHg olması ve %30' un üzerinde pulmoner vasküler rezidüel darlığın olması ve ileri yaş uzun dönemli prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir(38).

Pulmoner embolinin olmadığı derin ven trombozu olan hastalarda trombolitik tedavi verilmesi konusunda ise henüz yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır.

Inferiyor Vena Kava Filtresi

Inferiyor vena kava filtresi PE gelişimini önlemek için perkütan yoldan uygulanabilir fakat altta yatan trombotik süreci durdurmaz, hatta rekürren venöz tromboemboli için 'nidus' oluşturabilir. Antikoagülasyona mutlak kontraendikasyon olması ve tedavi edici düzeyde antikoagülasyona rağmen rekürren PE olması temel endikasyonlarıdır (39).

Cerrahi Embolektomi

Birçok merkezde halen trombolitik tedavinin kesin kontraendike olduğu veya başarısız kaldığı ve hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği masif PE' li hastalarda uygulanmakla beraber, son dönemlerde tecrübeli merkezlerde düşük mortalite oranları ile embolektomi yapılabilmektedir. Masif PE tablosu ile değerlendirilen hastada fibrinolitik tedavi ve embolektomiyi bire bir karşılaştıran randomize bir çalışma olmadığından hangi tedavinin tercih edileceği merkezin ve operatörün deneyimine bağlıdır. Trombolitik tedavi başta intrakraniyal kanama olmak üzere majör kanamalara yol açmakla beraber, embolektomi de kendi içinde operatif riske sahiptir. Bu konuda Aklog ve ark. (40) kardiyojenik şok tablosundaki 29 hastaya embolektomi yapmışlar ve %89 sağ kalım oranı bildirmişlerdir. Bu yüksek oran hızlı tanı, uygun tedavi ve cerrahların deneyimine bağlanmıştır (bu seri aort klemp işlemi ve kardiyopleji yapılmadan çalışan kalpte yapılmıştır). Cerrahi embolektominin aynı zamanda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona gidişi de azalttığı belirtilmektedir (41).

Masif PE tablosundaki, uzamış kardiyopulmoner canlandırma altındaki hastalarda kullanılan ve vücut dışı yaşam desteği olarak tercüme edilebilecek olan 'extracorporeal life support' (ECLS) kalp-akciğer makinesi görevi görerek ağır fakat potansiyel olarak geri dönüşümlü solunum-kalp yetersizliğinde gaz değişimini sağlar, doku oksijenizasyonunu idame ettirir. Perkütan yolla veno-venöz veya veno-arteryel bağlantı sağlanarak çalışan bu sistem, yıllardır özellikle yeni doğan ve pediatrik dönemdeki solunum yetmezliklerinde başarıyla kullanılmıştır. Vücut dışı yaşam desteği masif PE'de medikal tedavi altındaki hastalara maksimum düzeyde destek sağlamak için kullanılabileceği gibi, cerrahiye verilecek hastalarda 'köprü' görevini de üstlenebilir.

Pulmoner Embolide Oral Antikoagülasyon ve Profilaktik tedavi

Uygun dozda ve etkin düzeyde antikoagülasyon sağlayacak şekilde UFH veya DMAH başlandıktan hemen sonra warfarin tedavisi eklenmeli ve stabil warfarin dozuna ulaşana kadar 5-7

gün boyunca tedavi bir arada yürütülmelidir. Pulmoner embolide tedavisinde INR 2-3 arasında tutulacak şekilde hasta antikoagüle edilmelidir.

Bazı hastalarda warfarinin küçük dozlarına bile aşırı duyarlılık söz konusudur. Bu hastalarda warfarinin S-enantiyomerinin metabolizmasını yavaşlatan genetik mutasyonlar suçlanmaktadır (42). INR takibi her zaman optimal antikoagülasyonu monitörize edemeyebilir, çünkü benzer INR düzeyine sahip hastaların doku faktörü koagülasyon zamanının farklı olabildiği gösterilmiştir (43).

Warfarin tedavisinin kesilmesinden sonra rekürrens önemli bir klinik problem olduğundan nedeni bilinmeyen venöz tromboembolilerde 6 aydan az olmamak kaydıyla antikoagülasyon yapılması gereklidir.

PREVENT çalışmasında nedeni bilinmeyen PE veya DVT tanısı alan ve 6 ay standart antikoagülasyon yapılan hastalardan hedef INR 1.5 ile 2 arasında olacak şekilde uzun dönem antikoagüle edilenlerde, ortalama 2.1 yıllık takip sonunda rekürren PE, plaseboya göre 2/3 oranında azalmıştır (44). Bu çalışmayı takiben yayınlanan başka bir çalışmada ise, standart antikoagülasyon süresini takiben hastalar INR düzeyi 2 - 3 arasında olacak şekilde ve 1.5 - 1.9 arasında olacak şekilde randomize edilmişler ve ortalama 2.4 yıllık takip sonunda INR düzeyinin 2-3 arasında tutulduğu hastalarda PE rekürrensi daha az görülmüş ve bu arada kanama komplikasyonunda artma gözlenmemiştir (45).

THRIVE-3 çalışmasında nedeni bilinmeyen venöz tromboemboli tanısı alan ve 6 ay standart antikoagülasyon verilen hastalar plasebo ve yeni kuşak oral direkt trombin inhibitörü Ximelagatran (günde 2 kere 24 mg) gruplarına randomize edilerek 18 ay takip edilmişler ve Ximelagatran grubunda rekürren PE %84 oranında azalmıştır(46). Ximelagatran' ın, günde 2 kere sabit doz verildiğinde venöz tromboembolinin tedavisinde warfarine alternatif oluşturabildiği(47) ve total diz protezi yapılacak hastalarda profilaksi sağlayabildiği gösterilmiştir(48). Yeni kuşak DMAH olan Fondaparinox ortopedik cerrahiye verilecek hastalarda günde tek doz ile profilaksi için onay almıştır(49). Fondaparinox aynı zamanda günde tek doz 7.5 mg sc verildiğinde akut PE tedavisinde UFH kadar etkili bulunmuştur(50).

Pulmoner emboliyi önlemenin en etkin yolu DVT'yi önlemek olduğundan risk gruplarının doğru belirlenmesi ve uygun tedavinin başlanması hastalığın hem morbidite ve mortalitesini hem de maliyetini azaltır. Cerrahi operasyon planlanan hastalarda kalça kırığı operasyonları yüksek riskliken, elektif genel cerrahi işlemleri düşük risklidir. Benzer şekilde, daha önceden PE veya DVT öyküsü, malignite veya alt ekstremitte paralizisi olan hastalar yüksek risk altındadır. Post-operatif PE operasyondan genelde birkaç hafta sonra geliştiğinden yüksek risk taşıyan hastalarda taburculuk sonrası 3-4 hafta süreyle profilaksi verilmesi uygun bir yaklaşımdır. Özellikle yaşlı ve hareket kısıtlılığı olan ve DVT yönünden riskli görülen hastaların uzun süren yolculuklar(özellikle uçak yolculukları) öncesinde ve izleyen birkaç günde profilaksiye alınması gereklidir. Farmakolojik profilaksi düşük doz veya ayarlanmış doz UFH, DMAH, Fondaparinox veya oral antikoagülanlar ile, mekanik profilaksi ise kademeli basınçlı çoraplar ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları ile yapılmaktadır.

Sonuç

Akut pulmoner emboli tanısında hızlı tarama ve dışlama kriterlerinin belirlenmesi, hastalığın tanısı konduktan sonra optimal risk değerlendirmesinin yapılması ve tedavi konusunda önemli

ilerlemeler sağlanmıştır. Moleküler genetik konusunda ilerlemeler özellikle venöz trombofiliye neden olabilecek mutasyonların tanısı ve tedavisini kolaylaştıracaktır. Nedeni bilinmeyen venöz tromboemboli tanısı alan hastalarda antikoagülasyon ömür boyu verilmediği takdirde rekürren tromboz riskinin her zaman bulunduğu gerçeği unutulmamalıdır. Bu konuda kanama riskini arttırmayan ve monitörizasyon gerektirmeden etkin antikoagülasyon sağlayacak ajanların geliştirilmesi önemli bir aşamadır. PE hızı, morbiditesi ve tedavi maliyetini azaltmada ise en önemli adım pulmoner emboliden korunma olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353: 1386-9
2. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Malillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995;107 (1Suppl.): 3S- 9S.
3. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Ann Intern Med* 2003; 20: 21-4.
4. Moser KM, Fedullo PF, Litzell JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 223-5.
5. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Task force report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21: 1301-36.
6. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435-41.
7. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
8. Timuralp B. Venöz trombüs ve pulmoner tromboembolizm etyopatogenezi-kardiyovasküler sistemde patofizyolojik değişiklikler. *Ana Kardiyol Derg* 2001; 1: 48-52.
9. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
10. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107 (1 Suppl): 21S-24S.
11. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993; 189: 133-6.
12. van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, et al. For the Advances in New Technologies Evaluating the Localisation of Pulmonary Embolism Study Group. Single detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 307-14.
13. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004; 230: 329-37.
14. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.
15. Chan TC, Vilke GM, Pollack M, Brady WJ. Electrocardiographic manifestations: pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001; 21: 263-70.
16. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads - 80 case reports. *Chest* 1997; 113: 537-43.
17. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1- an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1113-9.
18. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
19. Mansencal N, Joseph T, Vieillard-Baron A, et al. Comparison of different echocardiographic indexes secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2003; 92: 116-9.
20. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136: 691-700.
21. Bova C, Greco F, Misuraca G, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 180-3.
22. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475-8.
23. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
24. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-5.
25. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
26. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002; 48: 673-5.
27. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1193-6.
28. Tulevski II, Groenink M, van der Wall EE, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86: 27-30.
29. Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, et al. Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. *Circ J* 2002; 66: 571-81.
30. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. 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.
31. Breddin HK, Hack-Wunderle V, Nako R, et al. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626-31.
32. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 175-83.
33. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
34. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107 (1 Suppl): S45-S51.
35. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834-8.
36. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
37. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.

38. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 503-9.
39. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
40. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416-9.
41. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 819-23.
42. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287:1690-8.
43. Brummel KE, Paradis SG, Branda RF, Mann KG. Oral anticoagulation thresholds. *Circulation* 2001; 104: 2311-7.
44. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
45. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
46. Schulman S, Waehlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H; THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl Med*. 2003; 349 :1713-21.
47. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, et al. THRIVE Investigators. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 41-7.
48. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648-55.
49. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet* 2002; 359; 1710-1.
50. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. ; MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702.