

# Pulmoner Tromboemboli Yönetiminde Sorunlar ve Özel Durumlar

## Pulmonary Thromboembolism Management Issues and Special Conditions

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

### ÖZET

Aynı yaş grubundaki gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre venöz tromboemboli (VTE) gelişimi 4-5 kat daha fazladır. Gebelerde VTE şüphesi varlığında öncelikle bacak semptomları sorgulanmalıdır. Bacak semptomu olmayan ya da semptomu olup derin ven trombozu saptanmayan olgularda ilk istenecek tetkik akciğer grafisidir. D-dimer ölçümünün tanıdaki yeri tartışmalıdır. Tedavide heparin ile antikoagülasyon önerilmektedir. Doğumdan sonra ise antikoagülen tedavi Vitamin K antagonistleri (VKA) ile sürdürülebilmektedir. VKA emziren annelerde de verilebilir. Antikoagülen tedavi doğumdan sonra en az altı hafta devam etmek koşuluyla minimum 3 ay sürdürülmelidir. Malign hastalarda VTE riski, kanser olmayanlara göre 6 kat artmaktadır. Malign olgularda VTE, tanıdan sonraki ilk yılda yaşam süresinde 2-4 kat azalma ile ilişkilidir. Malign olgularda tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (VKA yerine), uzun dönemde DMAH kullanılmıyorsa VKA önerilmektedir. Günümüzde kanser hastalarında BT taramalarının tanı ve evrelemede yaygın kullanımı ile birlikte asemptomatik, insidental PTE tanısında artış görülmektedir. Kılavuzlarda, insidental PTE olgularında da semptomatik PTE olguları ile aynı tedavi yaklaşımları önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner tromboemboli, gebelik, kanser

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa  
e-posta: demirdogenezgi@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2015.036

**SUMMARY**

*Pregnant women are 4 to 5 times more likely to develop venous thromboembolism (VTE) than non-pregnant women of similar age. In suspected VTE in pregnancy firstly leg symptoms should be questioned. If leg symptoms are not existing or deep vein thrombosis is not apparent in venous compression ultrasonography the next diagnostic approach should be chest X-ray. D-dimer measurement in diagnosis is controversial. The treatment of PE in pregnancy is based on heparin anticoagulation. After delivery, heparin treatment may be replaced by anticoagulation with vitamin K antagonist (VKA). VKAs can be given to breast-feeding mothers. Anticoagulant treatment should be administered for at least 6 weeks after delivery and with a minimum overall treatment duration of 3 months. Patients with cancer have at least a six-fold increased risk of VTE compared with those without cancer, and the diagnosis of VTE in cancer patients is associated with a 2-4 fold decreased survival during the first year. In therapy low molecular weight heparin (DMAH) is recommended in place of VKA, in long term therapy if DMAH cannot be used VKA is recommended in recent guidelines. The widespread use of CT scanners has resulted in an increasing number of incidentally diagnosed, asymptomatic pulmonary thromboembolism (PTE) in cancer patients. The treatment strategies recommended for symptomatic PTE should be also considered for the patients with malignancy and incidental PTE.*

**Keywords:** Pulmonary thromboembolism, cancer, pregnancy

**Gebelik ve Pulmoner Tromboemboli (PTE)**

Pulmoner Tromboemboli, gelişmiş ülkelerde gebelikte ilişkili anne ölümlerine yol açan oldukça ciddi bir hastalıktır. Gebelikte PTE insidansı her 1000 doğum için 0.3-1 arasında değişmektedir. Yeni yayınlanmış bir metaanalizde gebelerde ve lohusalıkta venöz tromboemboli (VTE) insidansı %1.4, derin ven trombozu insidansı %1.1 ve pulmoner emboli insidansı %0.3 bulunmuştur<sup>(1)</sup>. Gebe kadınlarda aynı yaş grubunda gebe olmayan kadınlara göre VTE gelişme olasılığı 4-5 kez daha yüksektir<sup>(2)</sup>.

Özellikle sezaryan sonrası postpartum dönemde PTE riski artmaktadır. Gebelerde PTE klinik özellikleri değişiklik göstermez<sup>(3)</sup>. Gebelerde varolan PTE risk faktörleri; 35 yaş üstü olmak, obezite, geçirilmiş VTE, varikoz venler, kardiyak hastalık, hipertansiyon, yakın zamanda hastane yatışı olup gebelikte ilişkili risk faktörleri ise; multiparite, in-vitro fertilizasyon, pre-eklampsi, antenatal veya postnatal hemoraji, gestasyonel diyabet, hiperemesis olarak sıralanmaktadır<sup>(4)</sup>. Gebede PTE tanısının doğruluğu; doğum planları, gelecekteki kontrasepsiyon yöntemi ve sonraki gebeliklerdeki tromboprolaksi uygulamaları açısından önem arz etmektedir. İyonize radyasyonun fetus üzerindeki zararlı etkileri PTE tanısında ciddi endişelere yol açmıştır. Ancak günümüzde, PTE tanısı atlandığında oluşabilecek fetal ve maternal zararlı etkiler, özellikle PTE şüphesi yüksek olgularda bu endişeleri geçersiz kılmıştır.

Beş yıllık sürede gebe ya da postpartum dönemde PTE şüphesiyle referans edilen 125 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada modifiye Wells skoru <6 (düşük risk) olan olguların hiçbirinde bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile PTE saptanmadığı görülmüştür. Negatif prediktif değeri (NPD)

%100 olan risk skorlamasının pozitif prediktif değeri (PPD) ise %36 bulunmuştur<sup>(5)</sup>. Ayrıca D Dimer, göğüs röntgenogramı, arter kan gazı (AKG) değerleri ve elektrokardiyografi (EKG) bulgularının PTE tanısında modifiye Wells skoruna göre daha az efektif olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, modifiye Wells skorumun BTPA öncesinde PTE tanısının dışlanması için güvenli olabileceği belirtilmiştir.

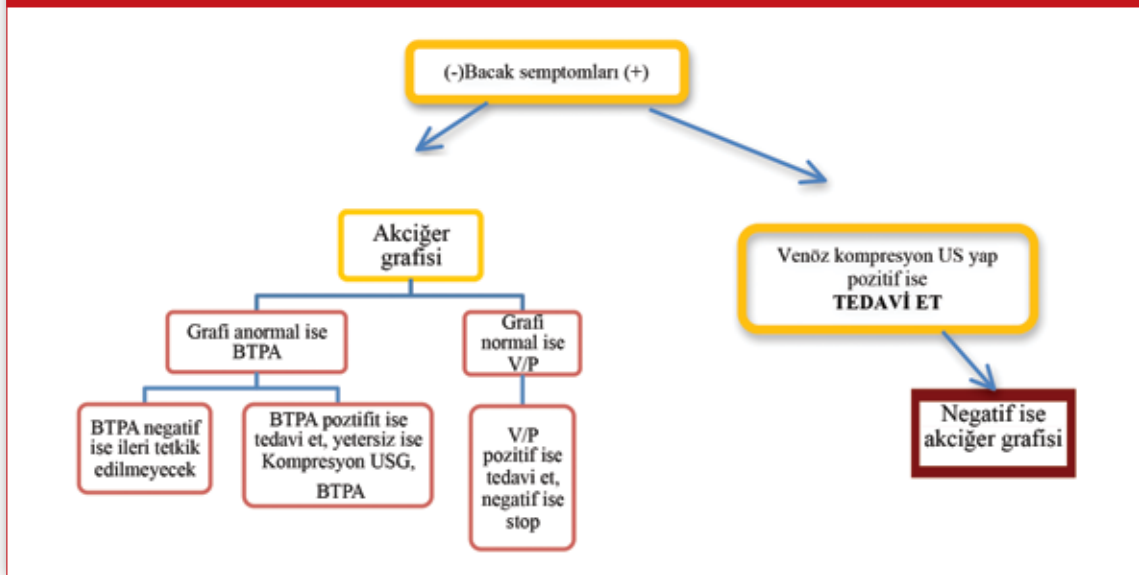
Tanıda, D-dimer ölçümünün yararları tartışmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin (ESC) 2014 yılında yayınlanmış olan akut PTE'de tanı ve tedavi yönetimi kılavuzunda; normal D-dimer düzeylerinin diğer hastalarda olduğu gibi gebelerde de tanının dışlanmasında aynı değere sahip olduğu belirtilmiştir<sup>(6)</sup>. Ancak gebelik boyunca da D-dimer fizyolojik olarak artacağından normal değerler daha az görülmektedir. D-dimer yüksek saptandığında tanı için ileri tetkikler planlanır. ESC kılavuzunun önerisinin aksine Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Toraks Radyoloji Derneği'nin 2011'de yayınladığı gebelikte pulmoner emboli şüphesinin değerlendirildiği rehberde ise D-dimer düzeylerinin PTE tanısını dışlamak için kullanılmaya (düşük kanıt düzeyi ile) belirtilmiştir<sup>(7)</sup>. Yapılan bir çalışmada gebelerde D-dimer (immunosubdimetrik yöntem ile) için duyarlılık %73, özgüllük %15 bulunmuştur<sup>(8)</sup>. Retrospektif, 37 vakalık bu çalışmada D-dimerin gebelerde PTE'i dışlamak için yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Gebelikte PTE şüphesi varlığında tanı algoritmasına göre Şekil 1'de özetlenmiştir<sup>(7)</sup>. Bu algoritmaya göre, Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) sintigrafisi nondiagnostik kalan olgularda BTPA önerilmektedir.

Proksimal derin ven trombozu (DVT) saptandığında antikoagulan tedavi endike olduğundan alt ekstremitte kompresyon ultrasonografi (US) önerilmektedir.

**Tablo 1. Pulmoner emboli tanısına yönelik işlemlerde alınan radyasyon dozları.**

Test	Fetusün aldığı tahmini radyasyon dozu (mSv)	Annenin aldığı tahmini radyasyon dozu (mSv)
Akciğer filmi	<0.01	0.01
Tc-99m ile işaretli albümin ile perfüzyon sintigrafisi		
Düşük doz: 40MBq	0.11-0.20	0.28-0.50
Yüksek doz: 200MBq	0.20-0.60	1.20
Ventilasyon sintigrafisi	0.10-0.30	<0.01
BT anjiyografi	0.24-0.66	10-70

6 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

**Şekil 1. Gebelikte PTE şüphesi varlığında tanı algoritması(7). BTPA: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi**

Böylece gereksiz toraks görüntüleme de engellenmiş olur. Gestasyonun 20.haftasından sonra uterusun vena kava basısına bağlı oluşan venöz dönüşteki değişiklikler sebebiyle alt ekstremitte kompresyon US'u yorumlamak güçtür<sup>(9)</sup>.

Kompresyon US negative saptanırsa ileri tetkik edilmelidir. Diğer taraftan 2011 ATS rehberinde ise bacak semptomu olmayan ya da bacak semptomu olup alt ekstremitte kompresyon US'de DVT saptanmayan olgularda gebe olgularda ilk tetkik olarak akciğer grafisi önerilmektedir (Şekil 1). Farklı tanı testleri sırasında fetus tarafından absorbe edilen radyasyon miktarı Tablo 1'de gösterilmiştir<sup>(6,10)</sup>. Güvenlik açısından, fetal radyasyon dozunun <5 rad (<50 mGy, <50 mSv) olması önerilir<sup>(11)</sup>. Bu değerler altında fetus için potansiyel radyasyon etkisi saptanmamıştır.

Cahill ve arkadaşları<sup>(12)</sup>, PTE şüphesi olan 304 gebe ve postpartum kadında yapılan değerlendirmede göğüs

röntgenogramı normal olan olgularda BTPA'nın non-diagnostik kalma oranının, V/P sintigrafisine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Memeye verilen yüksek radyasyon sebebiyle akciğer sintigrafisi BT'e göre daha çok tercih edilebilir. Ayrıca BT çekimi ile hastanın tüm hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riskinde küçük fakat anlamlı bir artış gözlenmiştir<sup>(13)</sup>. Göğüs röntgenogramı normal olguda akciğer ventilasyon sintigrafisi gereksizdir. Normal perfüzyon sintigrafisi ile BT, gebelikte PTE tanısını dışlamak için eşit derecede güvenlidir. Yüzyirmi gebe, PTE şüphesi olan kadının değerlendirildiği araştırmada<sup>(14)</sup>, 113 V/P sintigrafisi incelendiğinde 83'ü normal, 28'i nondiagnostik ve 2'si yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmiştir. V/P sintigrafisi normal olan 80 ve nondiagnostik olan 24 olguya anti-koagülan verilmemiş ve takip eden aylarda hiçbirinde tromboembolik olay gelişmemiştir. Canlı doğumların yaklaşık %90'ında da konjenital ve gelişim anomali-

si saptanmamıştır. Bu araştırmada PTE şüphesi olan gebe kadınlarda yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu oldukça az bulunmuştur. V/P sintigrafisinin gebede PTE tanısını dışladığı ve pediatrik risklerin az olduğu belirtirse de ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Konvansiyonel pulmoner anjiyografi ise fetus için yüksek radyasyon riski (2.2-3.7 mSv) taşıdığından gebelik boyunca kaçınılması önerilmektedir<sup>(6)</sup>.

Gebelerde PTE tedavisinde heparin ile antikoagülasyon önerilmektedir<sup>(6, 15)</sup>. Çünkü plasentaya geçmez ve anne sütünde saptanan miktarlar önemli düzeylerde bulunmamıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) gebelikte güvenle kullanılabilir. Kiloya göre doz ayarlaması yapılmakla birlikte rutin olarak anti-faktör 10a düzeyi ölçümü önerilmez. Ancak obez, renal yetmezliği olan kadınlarda anti-faktör 10a düzeyi izlemi gereklidir. Unfraksiyone heparin de gebelerde kullanılabilir ancak aPTT takibi gerekmektedir. American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 kılavuzunda gebelerde VTE tedavisinde unfraksiyone heparin yerine DMAH tedavisi önerilmiştir. Ancak oral direkt trombin inhibitörleri (örneğin dabigatran) ve anti-faktör 10a inhibitörleri (rivaroxaban, apixaban gibi) kullanımından kaçınılmalıdır. Yeni oral antikoagülanların gebelikte kullanımı kontrendikedir. Fondaparinux gebelerde kullanımı, yeterli veri olmadığından, önerilmeyen ajanlardandır. Ancak heparin ile ciddi alerjik reaksiyon olan gebelerde (heparin ile indüklenen trombositopenik tromboz dahil olmak üzere) ve danaparoid alınmadığı durumlarda fondaparinux ve parenteral direkt trombin inhibitörlerinin kullanılabilmesi belirtilmiştir<sup>(15)</sup>. Vitamin K antagonistleri (VKA) ise plasentaya geçer ve ilk trimesterde kullanımı ile embriyopatiye neden olduğu bilinmektedir. Üçüncü trimesterde kullanımı ile de fetal ve neonatal hemoraji, yanı sıra plasenta dekolmanına neden olabilmektedir. Warfarinin gebelik boyunca kullanımı santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilendirilmiştir. PTE yönetimi, doğum sürecinde ayrı bir dikkat gerektirmektedir. Doğumdan en az 12 saat önce DMAH kesilmeden epidural analjezi yapılamaz. Tedaviye, epidural kateter çekildikten 12-24 saat sonra devam edilebilir. Doğumdan sonra ise antikoagülan tedavi VKA ile sürdürülebilmektedir ve emziren annelerde de verilebilir. Antikoagülan tedavi doğumdan sonra en az altı hafta devam etmek koşuluyla minimum 3 ay sürdürülmelidir<sup>(6, 15)</sup>. Postpartum PTE insidansı yüksek olduğundan gebelikte ilişkili VTE profilaksisine özellikle postpartum dönemde olan ve risk faktörleri taşıyan (sezaryan, geçirilmiş VTE veya asemptomatik trombofili) kadınlar da dahil edilmelidir. Peripartum gebelikte ilişkili PTE olgularının 8 yıllık periyotta retrospektif incelendiği araştırmada toplam 57.092 doğumda 13 olgunun gebelikte ilişkili PTE tanısı aldığı (10'u erken postpartum dönemde yani doğumdan sonraki 48 saatte) ve tüm vakalarda PTE'nin sezaryen sonrası postpartum dönemde ge-

liştiği saptanmıştır<sup>(16)</sup>. Sekiz hastada cerrahi öyküsü, 3'ünde çoklu gebelik ve 3 olguda da erken doğum olduğu bulunmuştur. Hiçbir hastada geçirilmiş VTE öyküsü saptanmamıştır. Bu araştırmada gebelikte ilişkili PTE insidansı diğer araştırmalara göre oldukça düşük (%0.023) bulunmuştur. Maternal mortalite ise oldukça yüksektir (%7.7). Tedavileri incelendiğinde ise 10 olgunun sadece anitkoagülan ile iyileştiği, 2'sine cerrahi trombektomi uygulandığı ve 1 hastanın ise kaybedildiği görülmüştür.

Gebelikte masif pulmoner embolide kar-zarar hesabı yapıldığında trombolitik tedavinin gerekliliğinin ön planda olduğu düşünülmektedir. Ancak kanama riski yüksek olgularda uygulanabilirliğine göre cerrahi ya da mekanik yöntemler tercih edilmelidir<sup>(17)</sup>. Leonhardt ve arkadaşları<sup>(28)</sup> (7'sine PTE tanısı ile diğer olgulara ise inme, kardiyak prostetik kapak trombusu, DVT ve miyokardiyal enfarktüs tanısı ile) gebede trombolitik uygulamalarını incelediklerinde plasentaya geçmediğinden hastalara rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) verilmiş ve komplikasyonların gebe olmayanlar ile benzer olduğunu saptamışlardır<sup>(18)</sup>. Sadece iki fetal ölümün trombolizis ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiş olup doğan bebeklerin hiçbirinde kalıcı defisit saptanmamıştır. Submasif PTE gebe olguda trombolitik uygulaması (Alteplase 10 mg yükleme dozu ve 2 saatte 40 mg) vaka sunumu olarak bildirilmiştir<sup>(19)</sup>.

Gebelerde PTE'nin önlenmesi ve tedavide DMAH önerilmektedir. Sezaryan planlanan ve PTE için çoklu risk faktörleri olan olgularda DMAH ile tek başına profilaksi yerine DMAH'e ek olarak elastik çorap ve/veya intermitant pnömotik kompresyon (İPK) kombinasyonu önerilmektedir. Bir major veya en az iki minor risk faktörü mevcutsa farmakolojik tromboflaksi (profilaktik DMAH) veya mekanik profilaksi (elastik çorap veya İPK) önerilmiştir ve VTE riski %3'den fazla artmaktadır.

Major risk faktörleri;

- İmmobilite,
- Cerrahiye rağmen postpartum hemoraji (>1 L),
- Fetuste büyüme geriliği ile birlikte preeklampsi,
- Trombofili (antitrombin eksikliği, homozigot veya heterozigot faktör V leiden ve protrombin 20210A mutasyonu)
- Kan transfüzyonu,
- Postpartum enfeksiyon,
- Medikal hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi, kalp hastalığı gibi).

Minör risk faktörleri;

- Beden kitle indeksi (BKİ) > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Multipl gebelik

**Tablo 2. Malignite ilişkili trombozda risk faktörleri ve biyobelirteçler.**

Malignite	Tedavi	Hasta	Biyobelirteçler
Primer tutulum	Kemoterapi	İleri yaş	Trombosit (>350000/ $\mu$ L)
Evre	Antianjiyogenik	İrk (Afrika Amerikalı)	Lökosit (>11000/ $\mu$ L)
Histoloji (adenokanserde yassı epitel hücreli kansere göre risk daha fazladır)	Hormonal tedavi	Medikal komorbiditeler (Obezite, renal hastalık, infeksiyon)	Hgb (<10g/dL)
Tanıdan sonraki süre (ilk 3-6 ay riskin en yüksek olduğu dönemdir)	Eritropoezi stimüle eden ajanlar Transfüzyonlar Kalcı venöz girişim Radyasyon tedavisi >60 dk cerrahi	Obezite VTE öyküsü Düşük performans Kalıtsal ya da kazanılmış trombofili	P-selektin Doku faktör C-reaktif protein D-dimer

20 ve 24 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

- Postpartum hemoraji
- Sigara içimi (>10 adet/gün)
- Fetuste büyüme geriliği
- Trombofili (Protein C ve S eksikliği)
- Preeklampsi olarak sıralanmıştır.

Daha önce geçirilmiş PTE varlığında postpartum 6 hafta profilaksi, PTE öyküsü olmasa da bilinen homozigot faktör V leiden ve protrombin 20210A mutasyonu varlığında ise antepartum dönemde ve postpartum 6 hafta olacak şekilde profilaksi (DMAH veya INR 2-3 aralığında olacak şekilde VKA) uygulanmalıdır<sup>(15)</sup>.

### Kanser ve Pulmoner Tromboemboli

Kanser hastalarında VTE en sık ikinci doğrudan ölüm nedenidir. Bu popülasyonda kanser olmayan olgularla karşılaştırıldığında 4-8 kat artmış tromboz riski mevcuttur. Malign olgularda ilk yılda konan VTE tanısı ile yaşam süresinde 2-4 kat azalma olduğu bildirilmiştir<sup>(20, 21)</sup>.

En sık VTE; akciğer, kolon ve prostat kanserinde görülmekle birlikte VTE için rölatif riskin en fazla arttığı kanserler multipl myelom, beyin ve pankreas kanseridir (sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sırasıyla 46-20-16 kat artış)<sup>(22)</sup>. Metastatik hastalarda mide, mesane, uterus, renal, ve akciğer kanseri, yüksek VTE insidansı ile ilişkilidir. Zhang ve arkadaşları<sup>(23)</sup>, 673 yeni tanı almış akciğer kanser tanılı olguda 89 venöz tromboembolik olay kaydetmişlerdir. Saptanan tromboembolik olayların 42'si alt ekstremitede DVT, 3'ü PTE, 14'ü ise PTE ve DVT birlikteliği olarak saptanmıştır. Uzak metastaz ve lökositöz DVT ile, adenokarsinom ve anemi ise PTE ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Artmış karsinoembriyjenik antijen

(CEA) düzeyleri ile PTE arasında doğrusal ilişki mevcuttur. Artış CEA düzeyleri, akciğer kanserli olgularda PTE gelişimi açısından yüksek riskli olguların tanımlanmasına kolaylık sağlamaktadır.

Onkoloji hastalarında VTE riski, primer tümörün yerine, evresine, tanı sonrasındaki başlangıç periyoduna ve komorbiditelere bağlıdır. Kemoterapi, anti-anjiyogenik tedavi, cerrahi, santral venöz kateterler ve hastaneye yatış da bu hastalarda tromboz için diğer predispozan faktörlerdir. Malignite ilişkili trombozda risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tanıda, kanserli olgularda negatif D-dimer düzeyleri kanser olmayanlardaki kadar değerlidir. Yaş ile düzeltilmiş D-dimer cut-off düzeylerinin (yaşx10 $\mu$ g/L) yüksek klinik olasılığı olmayan yaşlı hastalarda (özellikle 80 yaş üstü) VTE tanısında D-dimer duyarlılığını arttırdığı bildirilmektedir<sup>(25)</sup>. Malign olgularda da bu yaklaşım ile ve cut-off değer >700  $\mu$ g/L alındığında D-dimer duyarlılığı artmaktadır<sup>(6)</sup>. Ancak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Prospektif olarak DVT şüphesi olan 2263 hastanın 22 ay takip edildiği araştırmada, D-dimer >8000 ng FEU/mL ve >60 yaş sağkalım için kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir<sup>(26)</sup>. Ayrıca 8000 ng FEU/mL'nin üzerindeki D-dimer düzeyleri artmış malignite insidansı ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir. Yüksek D-dimer seviyeleri meme, prostat ve bağırsak kanserlerinde gözlenmiştir. VTE tanılı malign hastalarda artmış D-dimer düzeyleri sadece trombüse bağlı olmayıp altta yatan tümör biyolojisini de yansıtmaktadır. PTE tanılı 570 hastanın incelendiği prospektif kohort olan PREP çalışmasında yatak başı pratik 30 günlük advers olay prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir<sup>(27)</sup>. Bu sistemde yer alan parametreler ise kardiyojenik şok, mental durumda değişiklik (dezoryantasyon, stupor veya koma), kanser varlığı,

**Tablo 3. VTE tanısı olan kanser olgularında profilaksi/tedavi şeması.**

Farmakolojik (antikoagülan) profilaksi:
Yatan hastalarda; UFH: 8 saat arayla 5000 U (12 saat arayla 5000 U uygulandığında daha az efektif olduğu gözlenmiş.) Deltaparin: 5000 IU/gün Enoxaparin: 40 mg/gün Fondaparinux: 2.5 mg/gün (Bu endikasyon ile FDA tarafından onaylı değildir.)
Cerrahi hastalarında; UFH: Preoperatif 2-4. saatlerde 5000 U, sonrasında 8 saat ara ile 5000 U Ya da Preoperatif 10-12. saatlerde 5000 U, sonrasında 5000 U/gün Deltaparin: Preoperatif 2-4. saatlerde 2500 U, sonrasında 5000 U/gün Ya da Preoperatif 10-12. saatlerde 5000 U, sonrasında 5000 U/gün Enoxaparin: Preoperatif 2-4. saatlerde 20 mg, sonrasında 40 mg/gün ya da Preoperatif 10-12. saatlerde 40 mg, sonrasında 40 mg/gün Fondaparinux: Başlangıç günde bir kez 2.5 mg, postoperatif 6-8 saat ara ile
VTE tedavisi: Başlangıç: UFH: 80 U/kg iv bolus, sonrasında saatte 18 U/kg; aPTT ye göre doz ayarı Deltaparin: 100 U/kg 12 saat arayla; günde bir kez 200 U/kg Enoksaparin: 1 mg/kg 12 saat arayla; günde bir kez 1,5 mg/kg Tinzaparin: günde bir kez 175 U/kg Fondaparinux: <50 kg günde bir kez 5 mg; 50-100 kg günde bir kez 7,5 mg; >100 kg günde bir kez 10 mg
Uzun süreli tedavi: Deltaparin: 1 ay süre ile günde bir kez 200 U/kg; sonrasında günde bir kez 150 U/kg Enoksaparin: Günde bir kez 1,5 mg/kg; 12 saat ara ile 1 mg/kg Tinzaparin: Günde bir kez 175 U/kg Warfarin: INR: 2-3 arasında olacak şekilde doz ayarlanır
<i>24 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.</i>

brain natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, sağ ventrikül/sol ventrikül oranı olarak belirlenmiştir. Skorlamada puanlama sonucunda  $\leq 6$  düşük risk, 7-17 orta risk,  $\geq 18$  yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. RIE-TE araştırmasına göre kanser, PTE'de tüm nedenlere bağlı mortalite ve PTE ilişkili mortalite için en güçlü bağımsız risk faktörüdür<sup>(28)</sup>. Louzada ve arkadaşları<sup>(29)</sup> tarafından kanser ilişkili trombozda rekürren VTE riskini belirleyen dört bağımsız belirleyici saptanmıştır. Ottawa olarak adlandırılan bu skorlamada yer alan belirleyiciler; cinsiyet (kadın), primer

tümör bölgesi (meme kanseri ve akciğer kanseri için), tümör evresi (tümör nod metastaz evre I-II), ve geçirilmiş VTE olarak sıralanmıştır. Rekürrens için yüksek risk skoru  $\geq 1$ , düşük risk skoru  $\leq 0$  olarak değerlendirilmektedir.

Günümüzde kanser hastalarında BT taramalarının tanı ve evrelemede yaygın kullanımı ile birlikte asemptomatik, insidental PTE tanısında artış görülmektedir. Oniki çalışma ve 10 binden fazla hastanın incelendiği metaanalizde, insidental PTE prevalansı %2,6 bulunmuştur<sup>(30)</sup>. BT tarama zamanında hastaneye yatış ve

**Tablo 4. VTE tanısı olan kanser olgularında antikoagulan tedavinin kontrendikasyonları.**

<p>Kesin Kontrendikasyonlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktif, majör, ciddi ya da potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, tıbbi veya cerrahi müdahale ile geri dönüşümü olmayan; kritik alanlarda sınırlı olmamak kaydı ile aktif kanama (intrakranial, perikardiyal, retroperitoneal, intraokuler, intraspinal)</li> <li>• Ciddi, kontrolsüz malign hipertansiyon</li> <li>• Ciddi dekompanse koagulapati (örn. Karaciğer yetmezliği)</li> <li>• Devamlı, ciddi trombositopeni (&lt;20000/<math>\mu</math>L)</li> <li>• Cerrahi ya da invazif prosedür (lumbal ponksiyon, spinal anestezi, epidural katater uygulama)</li> </ul>
<p>Rölatif Kontrendikasyonlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek kanama riski olan intrakranial ya da spinal lezyon varlığı</li> <li>• Kanama riski oluşturan aktif peptik ya da diğer GİS ülserasyonu</li> <li>• Aktif fakat hayatı tehdit oluşturmeyen kanama (örn. hematüri)</li> <li>• 4 hafta önce geçirilmiş intrakranial kanama</li> <li>• 2 hafta önce geçirilmiş majör cerrahi girişim ya da ciddi kanama</li> <li>• Devamlı trombositopeni (&lt;50000/<math>\mu</math>L)</li> </ul>
<p>Antikoagulan tedavinin yararı belirsiz olan hasta grubu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terminal dönem/ evde bakım hastaları</li> <li>• Palyasyon ya da semptomları iyileştirmek için yaşam beklentisi olmayan hastalar</li> <li>• Ciddi kanama riski teşkil eden asemptomatik tromboz varlığı</li> </ul>
<p>Hasta özellikleri ve değerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tercih ya da tedavi reddi</li> <li>• Takip, izlem ya da doz şemasına uyumsuzluk</li> </ul>
<p>24 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.</p>

kanser varlığı, insidental PTE riskinde artış ile ilişkili saptanmıştır. Kılavuzlarda, bu umulmadık PTE olgularında da semptomatik PTE olguları ile aynı tedavi yaklaşımları önerilmektedir<sup>(6, 15, 24)</sup>. Araştırmalar VTE rekürrensi, kanama ve mortalite açısından asemptomatik ve semptomatik PTE olguları arasında fark olmadığını göstermektedir<sup>(31-34)</sup>. Ancak Font ve arkadaşları<sup>(35)</sup>, 340 kanserli VTE hastasının 113'ünde insidental VTE saptadıkları araştırmalarında insidental PTE hastalarında rekürrens oranlarının semptomatik olgulara göre daha düşük olduğunu kanama ve mortalite açısından ise fark olmadığını saptamışlardır. İnsidental PTE saptanan ve PTE tanısı olmayan kanser olgularının karşılaştırıldığı araştırmada insidental PTE olgularının daha yaşlı olduğu, yeni kemoterapi aldığı, daha çok adeno kanser olduğu, düşük performansı olan, geçirilmiş VTE öyküsü ve uzun dönem santral venöz kateteri olan olgular olduğu saptanmıştır<sup>(36)</sup>.

Malign olgularda tedavide DMAH (VKA yerine), uzun dönemde DMAH kullanılmıyorsa VKA (rivaroxaban, dabigatran yerine) önerilmektedir<sup>(6, 15)</sup>. Erken dönemde kumadin ile köprüleme tedavisi ile karşılaştırıldığında DMAH tedavisinde VTE rekürrensini %50 daha az olduğu ve kanama riskinde artış olmadığı gösterilmiştir<sup>(37)</sup>. Aktif kanser varlığında PTE olgularında,

düşük-orta ve yüksek kanama riski varlığında farklı öneri düzeylerinde olmakla birlikte hepsinde 3 aydan fazla genişletilmiş antikoagulan tedavi uygulanmalıdır. Bu tedavi süresince de hastaların periyodik olarak (örneğin yıllık) tekrar değerlendirilmeleri gerekmektedir<sup>(38)</sup>. İlk 6 aydan sonraki optimal tedavi erken dönem kadar net değildir. Hastalık aktif ise DMAH veya VKA ile tedavi önerilmektedir. Kronik tedavide coumadine geçiş, DMAH ile devam etmek veya tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Karar hasta basında verilmeli ve malignitenin kontrolü, kanama riski, VTE rekürrens riski göz önüne alınmalıdır. VTE tanısı olan kanser olgularında profilaksi ve tedavi önerileri Tablo 3'de, antikoagulan tedavinin kontrendikasyonları ise Tablo 4'de özetlenmiştir.

İdiyopatik VTE olgularının %10'u gelecek 5-10 yılda (özellikle tanıdan sonraki ilk 1-2 yılda) kanser tanısı almaktadır<sup>(39)</sup>. DI Nisio ve arkadaşları<sup>(40)</sup>, çalışmanın kısıtlılıklarına rağmen kanser taraması için hastalardan abdominoplevik BT ve/veya mamografi ve/veya balgam sitoloji gönderilmesinin potansiyel yararları olabileceğini bildirmişlerdir.

Venöz tromboemboli hastalarında, VKA veya DMAH ile tedavide rekürrens varlığında daha yüksek dozlar-

da DMAH veya venakava inferior (VKİ) filtresi yerleştirilmesi bir seçenek olabilir. VKİ filtresi primer endikasyonu hemoraji nedeniyle antikoagülasyon tedavinin uygulanmadığı durumlardır. Ancak özellikle malign hastalarda filtreye bağlı tromboz riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 245-53.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697-706.
- Arseven O. Pulmoner Tromboembolizm. In: Özlü T, Mehtinç M, Karadağ M, Kaya A (eds). *Solumun Sistemi ve Hastalıkları I*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010: 1185-218.
- Goodacre S, Nelson-Piercy C, Hunt B, Chan WS. When should we use diagnostic imaging to investigate for pulmonary embolism in pregnant and postpartum women? *Emerg Med J* 2015; 32: 78-82.
- O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1461-4.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k.
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al; ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1200-8.
- Damadaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: is it of any use? *J Obstet Gynaecol* 2009; 29: 101-3.
- Mallick S, Petkova D. Investigating suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Respir Med* 2006; 100: 1682-7.
- Tremblay E, Thérasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012; 32: 897-911.
- Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 124-9.
- Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298: 317-23.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170-5.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl 2): e691S-736S.
- Lee MY, Kim MY, Han JY, Park JB, Lee KS, Ryu HM. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57: 260-5.
- Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, Maclean RM, Sabroe I, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014; 69: 174-80.
- Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleusner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 271-6.
- Dhutia H, Sprigings D, Shukla A, Lloyd S. Successful low-dose thrombolysis of submassive pulmonary embolus in a pregnant patient. *JRSM Open* 2014; 5: 2054270414527932.
- Pangilinan JM. Venous thromboembolism in patients with cancer: an overview for pharmacists using a case-based approach. *J Pharm Pract* 2010; 23: 294-302.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
- Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947-53.
- Zhang Y, Yang Y, Chen W, Guo L, Liang L, Zhai Z, et al; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest* 2014; 146: 650-8.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-204.
- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492.



26. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol* 2010; 63: 818-22.
27. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 168-73.
28. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24-30.
29. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448-54.
30. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518-22.
31. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012; 30: 131-4.
32. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, Krajewski KM, Andriole K, Van den Abbeele AD, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011; 117: 3860-6.
33. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011; 106: 371-8.
34. Trujillo-Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol* 2013; 6: 83-8.
35. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 2101-6.
36. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2032-8.
37. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD006650.
38. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): e419S-94S.
39. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 251-5.
40. DI Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2391-6.