

Yoğun Bakımda Pulmoner Tromboemboli Tanı-Tedavi

Dr. Alper Yosunkaya

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Pulmoner tromboemboli (PTE) çoğunlukla bacaklardaki derin proksimal venlerden kaynaklanan venöz trombozun, akciğere gitmesiyle oluşur ve dispne, taşipne, plörotik ağrı, hipoksemi, hemoptizi ve bazen ölümü içeren sonuçlara neden olabilir. Kritik hastalığı bulunan hastaların venöz tromboemboli (VTE) riski yüksektir. Risk faktörleri; sepsis ve travma gibi ciddi hastalığa bağlı immobilite, santral venöz kateter gibi invaziv girişimler ve inflammatuar ve koagülasyon kaskadının aktivasyonunu içerir. Derin ven trombozu (DVT) ve PTE'nin kritik hastalığı bulunan hastalarda sıklıkla tanınması zordur ve bu nedenle de bu komplikasyonlar kritik hastalıkla ilgili morbidite ve mortaliteyi önemli oranda artırır. Kritik hastalığı bulunan hastalarda PTE'nin teşhisi uğraştırıcı olduğundan yoğun bakım hekimleri özellikle risk faktörleri ve uygun VTE profilaksi yöntem seçimi üzerine odaklanmalıdır. PTE hastanedeki önlenilebilir ölümlere neden olan en sık etken olarak tanımlanmaktadır. PTE'nin tedavisi; oksijen ve intravenöz sıvı uygulaması gibi genel destekleyici uygulamalarla birlikte trombolizis, antikoagülasyon ve pulmoner embolektomi gibi spesifik uygulamaları kapsar. Bu derleme kritik hastalığı bulunan hastalarda pulmoner tromboembolinin özellikle epidemiyolojik özelliklerini, risk faktörlerini, profilaksi ve teşhis yöntemlerini ve tedavisini irdelemektedir.

SUMMARY

Pulmonary thromboembolism (PTE) occurs when venous thrombosis, usually from the deep veins of the proximal in legs, travels to the lungs causing a potential spectrum of consequences, including dyspne, tachypne, pleuritic pain, hypoxemia, haemoptysis, and sometimes death. Critically ill patients have an increased risk of venous thromboembolism (VTE). The risk factors include immobility associated with serious illness such as sepsis and trauma, invasive procedures such as central venous line, and activation of the inflammatory and coagulation cascades. Deep vein thrombosis (DVT) and PTE are frequently unrecognized in critically ill patients and yet these complications contribute significantly to morbidity and mortality associated with critical illness. Because the

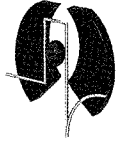
diagnosis of PTE is especially challenging in critically ill patients, the focus of intensivists should be on characterization of risk factors and the appropriate choice of VTE prophylaxis. PTE has been described as the most common preventable cause of hospital death. Treatment of PTE consists of general supportive measures, with oxygen and intravenous fluids, together with specific measures of thrombolysis, anticoagulation and pulmonary embolectomy. This article reviews particular aspects of the epidemiology, risk factors, prophylaxis, diagnosis, and treatment of pulmonary thromboembolism in critically ill patient.

GİRİŞ

Akut venöz tromboembolizm (VTE) hastanede tedavi gören hastaların prognozunu etkileyen, ciddi ve potansiyel olarak fatal seyredilebilen önemli bir sağlık sorunudur. Klinik olarak ise karşımıza derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboemboli (PTE) olarak çıkmaktadır. Akciğer parankimine kan sağlayan pulmoner arterin trombüs ile aniden tıkanması sonucunda ortaya çıkan klinik tabloya pulmoner tromboembolizm denir. Kritik hastalığı bulunan hastalarda DVT ve PTE çoğunlukla tanınmaz ve kritik hastalıkla birlikte morbidite ve mortalite üzerine önemli ölçüde etki eder (1). Yoğun bakım ünitesinde ölen hastalar üzerinde yapılan iki otopsi çalışmasında beklenilmedik PTE vakası sırasıyla 149 hastada 12 (%8) ve 222 hastada 6 (%3) olarak tespit edilmiştir (2,3). PTE, önlenilebilir hastane ölümlerinin en sık rastlanan nedenidir (4). Altı bölgesel travma merkezine kabul edilen 13.000 hasta arasında ölen hastaların %17'sinin yetersiz tromboprofilaksi kullanımına bağlı olarak önlenilebilir nedenle kaybedildiği bildirilmiştir (5).

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 2 milyon kişi trombotik bir olayla karşı karşıya gelmektedir (6). Bu 2 milyon kişinin yaklaşık 600.000'inde PTE geliştiği tahmin edilmektedir. PTE gelişen hastaların yaklaşık %10'u (60.000) ise ölmektedir. Yoğun bakımlarda gelişen PTE insidansı ve prevalansı hakkında ise elimizde yeterli veri mevcut değildir. Pulmoner embolinin %90'ından fazlası alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden



kaynaklanmaktadır. Bu nedenle pulmoner arterin tıkanması ayrı bir hastalık olmayıp çoğunlukla DVT' nin bir komplikasyonudur. Daha az oranda da olsa pelvik, üst ekstremité, boyun ve böbrek venlerinden köken almış PTE olgularına da rastlanmaktadır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda kabul esnasında ultrasonografik tarama ile yapılan incelemede proksimal DVT prevalansı %10 (7,8), ilk hafta içerisinde sistematik tarama ile DVT gelişme insidansı %9 ile %40 (9,10) arasında bulunmuştur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda cerrahi ve medikal yoğun bakım ünitelerinde venöz tromboemboli (VTE) profilaksisine bağlı olarak daha düşük yüzdeler bildirilmektedir (11).

Yoğun bakım ünitelerinde PTE probleminin gerçek sıklığı nedir sorusuna yanıt vermek oldukça güçtür. PTE'nin nadir olarak görüldüğü düşüncesi aslında hiçte şaşırtıcı değildir. Çünkü klinisyen ciddi hastalığı bulunan hastalarda sadece PTE'yi düşündüğü zaman teşhisi koyabilmektedir (12). Günümüzde 4 ve 16 dedektörlü komputere tomografiler (CT) PTE hakkındaki bildiğimiz şeyleri değiştirmektedir. 2004 yılında Schultz ve ark (13) tarafından Journal of Trauma'da oldukça düşündürücü bir makale yazıldı. Schultz ve arkadaşları şiddetli ve orta derecede travması bulunan hastaların %24'de asemptomatik PTE bildirdiler. Göğüs, pelvis ve dize kadar alt ekstremitelerin CT'sini çektikleri total 90 hastanın sadece bir tanesinde DVT bulabildiler. Bu da bizim derin venlerde önceden herhangi bir bulgu vermeksizin yerleşmiş olan pıhtıların akciğerlere emboli attıkları inancımıza tersdir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz tromboembolizm etiyolojisinde, 1869 yılında patolojinin babası olarak da anılan Rudolph Virchow'un tanımladığı teori halen geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre VTE oluşumunda 3 temel faktör mevcuttur. Bunlar;

- 1) Venöz staz
- 2) Damar duvarı hasarı
- 3) Hiperkoagülibilitedir.

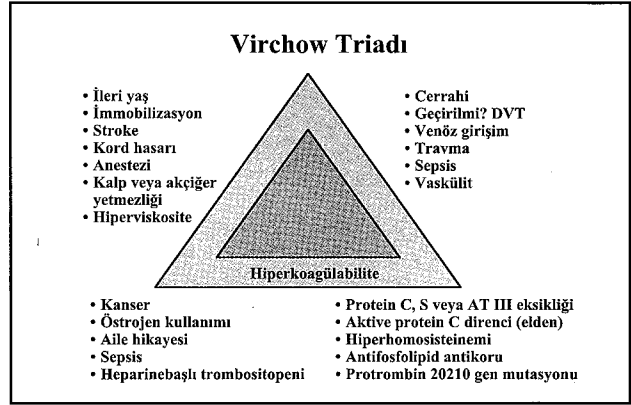
Venöz tromboembolizm multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalar eş zamanlı olarak çok sayıda risk faktörüne sahip olabilir (Şekil 1). Çok sayıda risk faktörüne sahip hastalarda ise VTE riski daha da artar. Yoğun bakıma alınan hastaların büyük bir çoğunluğu ise VTE için çoklu risk faktörüne sahiptir. Bu faktörlerden bir kısmı yoğun bakıma kabulden önce mevcutken bir kısmı da yoğun bakımda gelişmektedir. Ancak çok az sayıda çalışma bu kompleks popülasyon üzerinde risk faktörleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda risk faktörlerini belirlemek özellikle önemlidir (11). Çünkü;

- Risk faktörlerinin bilinmesi yoğun bakım uygulamaları esnasında VTE sorununa dikkati artırır ve uygun profilaksi yönteminin seçilmesine yardımcı olur.

- Hastaların yoğun bakıma kabulü esnasında ve yoğun bakımda ilave olan risk faktörleri belirlenirse VTE riskini azaltmak için bir takım önlemler alınabilir (ör. minimal sedasyon, kısa süreli santral venöz kanülasyon gibi).

Şekil 1. Hastanede tedavi gören hastaların çoğu VTE için çoklu risk faktörüne sahiptir.



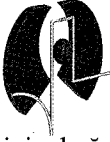
- Tromboembolik olaylarda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olabildiğinden, yüksek riskli hastalarda VTE semptomlarına özellikle dikkat edilmesi veya belli aralıklarla tarama testleri yapılması önemlidir.

Medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde venöz tromboembolik olaylar için risk faktörlerini incelerken; klinik risk faktörleri, konjenital hiperkoagülopati durumları ve edinsel koagülopati durumları olarak kategorize etmek daha uygun olacaktır.

a) Klinik risk faktörleri:

Klinik risk faktörleri değerlendirilirken hem hastanın yoğun bakıma alınmasına neden olan içinde bulunduğu klinik durum hem de hastaya spesifik özelliklerin değerlendirilmesi gerekir. Hastanın kliniğine spesifik risk faktörleri VTE için özellikle güçlü risk faktörleridir ve doğuştan veya edinsel prokoagülan faktörler ise riski daha da artırabilir. Majör travma geçiren hastalar genellikle genç olmasına rağmen VTE açısından yüksek riskli hastalardır. Tromboprofilaksi almayan 716 travma hastasında yapılan prospektif bir cohort çalışmasında venografi ile 201 hastada (%58) DVT teşhis edilmiştir (14). DVT'nin 1/3 ise proksimal DVT olup 3 hastada masif PTE'ye bağlı ölüm görülmüştür. Akut spinal kord hasarı bulunan hastalarda yapılan 4 randomize ve 6 cohort çalışmasında ise DVT oranı %39 ile %90 arasında tespit edilmiştir (11).

Yoğun bakım hastalarında gözleme dayalı çalışmalarda VTE için çok sayıda hastaya spesifik risk faktörleri tanımlanmıştır. Geçirilmiş VTE, ileri yaş, eşlik eden hastalık (ör. kanser), trombin oluşturan invaziv işlemler (ör. santral venöz kateterler) ve uygulanan tedaviler (ör. mekanik ventilasyon, paralitik ajanlar) VTE için riski artırırken tromboprofilaksi VTE için riski azaltmaktadır. Fakat yoğun bakım hastalarında bu risk faktörlerinin çoğu için kesin sonuç çıkarmak güçtür. Çünkü örnekleme hacmi yetersizdir (11). Multivaryant analizi yapmak için yeterince geniş çalışmalar bu konuda bize yardımcı olabilir (15-16). En az bir haftadan beri ventilasyon uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada santral venöz kateterizasyon tek başına DVT



için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş ve yerleştirildikten sonra geçen her gün başına 1.04'lük bir rölatif risk artışı bildirilmiştir (15). Son yıllarda DVT risk faktörlerini belirlemek için 261 medikal-cerrahi yoğun bakım hastasında yapılmış olan prospektif bir çalışmada, yoğun bakımda 4 bağımsız risk faktörü belirlenmiştir (16). Bunlar geçirilmiş VTE veya aile hikayesi, son dönem böbrek hastalığı, trombosit transfüzyonu ve vazopressör kullanımıdır.

Santral venöz katetere bağlı VTE yoğun bakımın önemli bir komplikasyonudur. Başlangıçta asemptomatik olup ilk takıldığı gün bile gelişebilir (17). Femoral kateterle risk daha yüksektir (18). VTE için risk; femoral ven kanülasyonundan sonra %9.6 - %48 (18-19), subklavian ven kanülasyonundan sonra %4 - %28 (20,21) ve internal juguler ven kanülasyonundan sonra ise %4 - %33 (22,23) olarak bildirilmektedir. Fakat bu kanülasyonlara bağlı gelişen trombotik olaylara sekonder PE komplikasyonunun sıklığı halen bilinmemektedir. Polivinil ve poliüretan katetere göre silikon veya silastik kateterlerin kullanımı, heparin kaplı kateterlerin tercih edilmesi, kanülasyon süresinin 6 günden kısa tutulması ve tromboproflaksi uygulanması VTE riskini azaltabilmektedir (18).

b) Kalıtsal hiperkoagülopati durumları:

Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı olarak gelişen aktive protein C direnci genel popülasyonda %5 sıklıkla görülen, VTE'e eğilimi en sık artıran herediter bozukluk iken protrombin 20210A mutasyonu, popülasyonda %2 sıklıkla ikinci sırada yer almaktadır (24). Antitrombin, protein C ve protein S gibi endojen antikoagülanların eksiklikleri ise daha az rastlanan konjenital hiperkoagülopati durumlarıdır. Farmakolojik tromboproflaksi yöntemleri, VTE riski üzerine bu biyokimyasal anormalliklerin etkisini oldukça azaltmasına rağmen bu anormallikler, özellikle yüksek oranda riske sahip klinik durumlarda VTE riskini önemli ölçüde artırmaktadırlar (11).

c) Edinsel hiperkoagülopati durumları:

Kritik hastalığı bulunan hastalarda tüketime bağlı olarak antitrombin, protein C ve protein S seviyelerinde sonradan kazanılan eksiklik sık olarak görülmektedir. Bu eksiklikler muhtemelen yoğun bakım süresi içinde hastada hem VTE hem de diğer komplikasyonlar açısından yüksek risk oluşturmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ

Pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu venöz tromboembolizmin kliniğe yansıyan iki alt grubudur. Bu nedenle PTE'yi bir hastalık olarak değil DVT 'nin bir komplikasyonu olarak kabul etmek daha doğrudur. Venöz trombüs en sık bacak ve pelvik venlerinden gelişir. Hastaların büyük bir kısmında Virchow triadının bir veya daha fazla komponenti mevcuttur. Aksiller ve subklavian ven trombüslerinden kaynaklanan emboliler sıklıkla santral ven

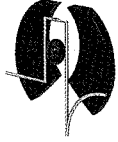
kateteri bulunan hastalarda gelişir. Dizin üstündeki derin proksimal venlerden kaynaklanan pulmoner emboliler trombüsün büyüklüğüne bağlı olarak, popliteal venin distalindeki venlerdeki trombüse göre klinik olarak daha belirgin ve daha fatal seyirlidir (25).

Venöz embolik olayın oluşturduğu patofizyolojik bozukluklar, temel olarak pulmoner arter yatağının toplam kesit alanında oluşan tıkanmanın oranına bağlıdır. Ayrıca PTE gelişen kimsede pulmoner ya da kardiyovasküler bir hastalık varsa ki yoğun bakımda tedavi gören hastalarda bu durum siktir, tıkanmanın oluşturduğu arter kesit alanı az da olsa patofizyolojik değişiklikler çok daha ciddi sonuçlar doğuracaktır (26).

Akut PTE, hem pulmoner hem de kardiyovasküler fonksiyonda bir takım değişikliklere neden olur. Eğer bölgesel pulmoner vasküler obstrüksiyon total ise bu durum alveoler ölü boşluk yaratacaktır. Total obstrüksiyon ile alveolar hipokapninin sonucu olarak obstrüksiyon alanının distalindeki akciğerde bronkokonstriksiyon da görülebilir (27). Bu durum muhtemelen hastalarda sık olarak rastlanmaz. Çünkü obstrüksiyon nadiren totaldir. Mekanizması halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte hiperventilasyon PTE'de hemen hemen her vakada görülmektedir. Önemli derecede hipoksemi de sık olarak görülür. Arterial hipoksemisinin en yaygın sebebi, sağ ventriküler ard yükteki akut bir artış ve kardiyak outputta bunu izleyen azalmanın sonucunda arteriyovenöz oksijen farkının artmasıdır (28). Miks venöz oksijen içeriğinin bu düşüşü normal venöz karışımın etkilerini daha da artırır. Böylece arteriyel PO₂ düşer. Hipoksemisinin bir diğer muhtemel mekanizması ise ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu veya intrapulmoner ya da intrakardiyak sağdan sola şanttır (29). Embolik oklüzyonla pulmoner arteriyel basınç yeterince artarsa hipoksik vazokonstriktif mekanizmaların üstesinden gelinebilir ve zayıf veya hiç ventile olmayan akciğer bölgelerinde perfüzyon görülebilir. Nadiren de embolik olaylar sağ atriyal basıncı yeterince artırırsa bir patent foramen ovale yoluyla sağdan sola intrakardiyak şantla sonuçlanabilir. Hipoksemi için son mekanizma ise pulmoner sülfaktant kaybıdır (30). Diğer sebeplerden farklı olarak sülfaktan kaybı hemen görülmez. Yaklaşık 24 saatlik total oklüzyona gereksinim vardır. Obstrükte olan alveolar zonlarda atelektazi ve ödem gelişir. Eğer parsiyel trombüs çözülmesi görülürse ve bu atelektazik bölgede reperfüzyon gelişirse hipoksemi oluşacaktır.

Pulmoner embolinin sık rastlanmayan bir komplikasyonu da pulmoner enfaktüstür. Akciğer parankimi pulmoner arterler, bronşiyal arterler ve hava yolları gibi üç potansiyel oksijen kaynağına sahip olduğu için enfaktüs sık olarak görülmez. Sol ventrikül yetmezliği bulunan hastalarda artmış pulmoner venöz basınç bronşiyal akımı azaltabilir ve enfaktüs gelişebilir. Bu nedenle daha önceden ciddi pulmoner ve kardiyak hastalığı bulunan hastalarda PTE'den sonra pulmoner enfaktüs gelişme sıklığı yaklaşık %20 dir (31).

Pulmoner emboliden sonra görülen kardiyak ve hemodinamik etkiler 3 faktörle ilişkilidir. Bunlar pulmoner



vasküler yatağının toplam kesit sıthındaki azalmanın derecesi, kardiyopulmoner sistemin olay öncesindeki durumu ve hem hipoksik hem de nörohumeral sebepli vazokonstriksiyonun fizyolojik etkileridir (27). Emboli ile pulmoner vasküler yatağın obstrüksiyonu sağ ventrikül üzerindeki yükü akut olarak artırır. Öncesinde kardiyopulmoner bozukluk bulunmayan hastalarda pulmoner vasküler yatağın %20'den daha az kısmının obstrüksiyonu kompensatuvar mekanizmalarla minimal hemodinamik değişikliklere neden olur. Normal veya normale yakın pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençle sonuçlanan pulmoner damarlarda genişleme görülür ve kardiyak output, kalp hızında ve sağ ventriküler atım volümünde artış ile idame ettirilir. Pulmoner vasküler obstrüksiyonun derecesi %30 - 40 olduğunda ise pulmoner arter basıncında ciddi, sağ atriyal basınçta hafif artış görülür. Frank-Starling mekanizması sağ ventriküler atım işini ve kardiyak outputu idame ettirir. Pulmoner arter obstrüksiyonunun derecesi %50-60'ı geçerse kompensatuvar mekanizmalar aşılır, kardiyak output düşmeye başlar ve sağ atriyal basınç dramatik olarak artar. Yukardaki oranların üzerindeki akut olarak gelişen obstrüksiyonlarda sağ kalp genişler, sağ ventriküler duvar tansiyonu artar, sağ ventriküler iskemi gelişebilir, kardiyak output düşer ve sistemik hipotansiyon gelişir (32).

Önceden kardiyopulmoner rahatsızlığı bulunan hastalarda akut PTE'ye hemodinamik yanıt önemli ölçüde farklı olabilir (33). Pulmoner vasküler obstrüksiyonun derecesi ve pulmoner arter basıncının seviyesi arasında belirli bir ilişki bulunan önceden kardiyopulmoner rahatsızlığı bulunmayan hastalardan farklı olarak kardiyopulmoner rahatsızlığı bulunan hastalarda pulmoner vasküler obstrüksiyonun büyüklüğü ile orantısız olarak pulmoner hipertansiyon derecesi gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak pulmoner arter yatağın toplam kesit alanındaki rölatif küçük bir azalma, şiddetli pulmoner hipertansiyon geliştirebilir.

TANI

Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi PTE'de de hayat kurtarıcıdır. Pulmoner emboli tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Akut PTE'de klinisyenin şüphesi tanıya varmada en temel noktadır. Fakat yoğun bakım hastalarında pulmoner emboli için şüpheye bağlı inceleme yapma oranı birkaç faktöre bağlı olarak daha seyrek olur. İlk olarak, yoğun bakım hastaları genellikle PTE'nin semptom ve belirtilerinin görülmesini maskeleyen alta yatan sistemik bir hastalığa sahiptir. İkinci olarak, günümüzde genel yoğun tedavisinin bir parçası olarak artık kabul edilen VTE profilaksisi sebebiyle hastaların tam olarak korunduğu inancı klinisyenlerde yaygınlaşmaktadır. Üçüncü olarak ise böbrek yetersizliği, mekanik ventilasyon ve hemodinamik bozukluk gibi rölatif kontrendikasyonlar sebebiyle PTE için ayırıcı testleri yapmak daha güçtür (18).

Klinik Özellikler:

PTE'si bulunan hastaların bir kısmı asemptomatik iken bir diğer kısmında kardiyovasküler kollaps ve ani ölüm görülebilmektedir. Yani klinik tablo olgudan olguya farklılık göstermektedir. Pulmoner embolide görülen başlıca semptomlar dispne, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi, öksürük, çarpıntı; başlıca bulgular ise taşikardi, takipne, ateş, hipotansiyon, siyanoz, boyunda venöz distansiyon, bacaklarda tek taraflı şişlik, ral ve ronküstür. Bu semptom ve bulgular yoğun bakım hastalarında sık olarak rastlanmaktadır ve PTE için nonspesifiktir (34).

Arter Kan Gazları:

Pulmoner tromboemboli ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu ve hiperventilasyonla karakterize olduğundan hipoksemi, respiratuvar alkaloz, ve alveolo-arteriyel O₂ gradientinde artma beklenen bulgulardır. Fakat normal değerler teşhisi ekarte ettirmez sadece ihtimali düşürür. Yani arteriyel kan gazı analizi bulguları PTE için spesifik değil ve yeterince de sensitif değildir (18).

Elektrokardiyografi (EKG):

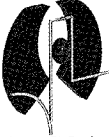
ST segment anormallikleri, T dalga değişiklikleri ve sol veya sağ aks deviasyonu içeren elektrokardiyografik anormallikler akut PTE'li hastaların büyük çoğunluğunda mevcuttur. Masif veya submasif PE'si bulunan hastaların sadece üçte birinde S1-Q3-T3 paterni, sağ dal bloğu, P pulmonare dalgası veya sağ aks deviasyonu gibi akut kor pulmonare bulguları görülmektedir. Ancak bu bulguların hepsi nonspesifik bulgulardır. Bu yüzden şüpheli akut PTE'de EKG'nin faydası, daha çok PE'nin teşhis veya ekarte edilmesinden ziyade akut miyokard enfaktüsü veya perikardit gibi alternatif teşhisleri koyabilme veya dışlayabilme kabiliyetinden kaynaklanır (35).

Göğüs Radyografisi:

Akut PTE'si bulunan hastalarda göğüs radyografisinde genellikle anormallikler bulunur. Fakat bu anormalliklerin nerdeyse hemen hepsi nonspesifiktir. Sık rastlanan bulgular plevral efüzyon, atelektazi, pulmoner infiltratlar ve tek taraflı olarak diyafragmada hafif elevasyondur. Hampton hörgücü (tepesi hilusa tabanı plevraya bakan dansite artışı), Westermark belirtisi (embolinin proksimalinde dilate pulmoner damarlar, distalinde ise oligeminin olması) gibi pulmoner enfaktüsün klasik bulguları teşhisi doğrular fakat sık olarak görülmez. Normal bir göğüs grafisi ile birlikte dispne ve hipoksisi olan, anatomik kardiyak şanti ve bronkospazmı bulunmayan hastalarda PTE düşünülmesi gerekir.

End-tidal CO₂ :

Pulmoner damarların %25'den fazlasının etkilendiği emboli durumlarında ölü boşlukta artma ve end-tidal CO₂ 'de



(ETCO₂) azalma görüldüğü bilinmektedir (18). Johanning ve arkadaşları kritik hastalığı bulunan hastalarda PTE'yi ekarte edebilmek için ölü boşluktaki değişiklikleri ve negatif D-dimer testinin değerini değerlendirdikleri bir çalışmada; PTE'li hastalarda ölü boşlukta istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve PTE'si mevcut olmayan hastalarda ise anlamlı bir azalma tespit ettiler (36). Bir çalışmada devamlı ETCO₂ monitorizasyonu masif PTE'si bulunan, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda trombolitik tedavi esnasında kardiyak index ve ortalama pulmoner arter basıncındaki trendleri monitorize etmekte kullanılmıştır (37). Bu küçük çalışmada ETCO₂ 'in ani olarak düştüğü iki hastada tekrarlayan emboli tespit edilmiştir. Bununla birlikte PTE için spesifitesini azaltan, PaCO₂ ile ETCO₂ arasındaki farkı değiştirebilen KOAH veya diğer birkaç kardiyopulmoner bozukluğu bulunan hastalarda ETCO₂'in mutlak değeri ile arasında büyük oranda örtüşme yoktur. Yine yüksek solunum hızlarında anatomik ölü boşluktan örnekleme artmasına bağlı olarak ETCO₂ düşük tespit edilebilir. CO₂ üretimindeki değişikliklerde ekspire edilen CO₂ karışımını değiştirebilir. Üstüne üstlük PTE'li hastaların üçte birinde ölü boşluk ölçümü normaldir. Bu nedenlerle şüpheli PTE'li hastalarda bir teşhis aracı olarak PaCO₂ ve ETCO₂ arasındaki farkın ölçümü ve ETCO₂'in faydası sınırlı kalmaktadır (18).

D-dimer testi:

Akut PTE'de plazminin fibrin pıhtılarını eritmesi nedeniyle endojen fibrinolizis meydana gelir ve hastaların nerdeyse tümünde D-dimer düzeyi yüksek olarak tespit edilir. Normal D-dimer düzeyi klinik olasılık ne olursa olsun çok yüksek negatif prediktif özelliğe sahiptir. Günümüzde D-dimer ölçümü için mevcut olan analiz yöntemleri; lateks aglutinasyon, immünoaksasyon teknikleri ve ELİSA'dır. D-dimer seviyesinin ölçümü için ELİSA altın standarttır. Bununla birlikte hemen hemen bütün D-dimer analiz yöntemleri değişken negatif prediktif değere ve spesifite eksikliğine sahiptir. Çünkü bu analiz yöntemleri kanser, miyokard enfektüsü, konjestif kalp yetmezliği, cerrahi ve enfeksiyon hastalıkları gibi yoğun bakım hastalarında sık olarak rastlanan yandaş hastalıklardan etkilenmektedir (18). Bir çalışmada PTE şüphesi olan 1109 hastada, D-dimer düzeyi normal olarak bulunan 547 hastanın sadece 2'sinde PTE gelişmiştir ve negatif prediktif değer %99.6 olarak hesaplanmıştır (38). Kantitatif hızlı bir D-dimer testinin güvenilirliği embolinin lokalizasyonuna da bağlıdır (39). Sensitivite büyük bir emboli için %93 iken daha küçük subsegmental embolide %50 dir.

D-dimer testi için "cut off" değerinin seçimi analiz metoduna ve çalışılan hasta popülasyonuna bağlıdır. Ayaktan tedavi gören hastalarda 500 µg/L'nin altındaki plazma D-dimer konsantrasyonu şüpheli vakaların %29'da PTE'nin ekarte edilmesine imkan tanır. Böyle hastalarda antikoagülan uygulanmaması takip esnasında %1'lik bir konservatif VTE riskine neden olur. Hastanede tedavi gören hastalarda özellikle yoğun bakım hastalarında negatif D-dimer

seviyesine bağlı olarak şüpheli VTE için antikoagülasyonun uygulanmamasının emniyetli bir yol olup olmadığı henüz bilinmemektedir (18). Ancak özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda D-dimerin tanısal değerini azaldığı unutulmamalıdır. VTE'nin teşhis ve takibi için D-dimer seviyesinin faydası hakkında daha somut tavsiyeler halen mevcut değildir. Yoğun bakım pratiğinde VTE'nin teşhisi için D-dimer testinin yararını değerlendiren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Ekokardiyografi:

Kolay uygulanabilirliği, sağ ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesinde genelde başarılı olması, PTE risk değerlendirmesinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde fayda sağlaması bakımından önemlidir. Akut PTE'de görülebilen temel ekokardiyografi bulguları; sağ ventrikülden dilatasyon ve hipokinezi, anormal interventriküler septum hareketi, triküspit yetmezliği ve nadir de olsa trombüsün direkt görüntülenmesidir. Pulmoner emboli tanısında ekokardiyografinin duyarlılığı %29-52, özgüllüğü ise %87-96 arasında bulunmuştur (40).

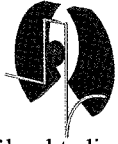
DVT'ye Yönelik Tanı Yöntemleri:

Pulmoner tromboembolizmin %90'ı derin bacak venlerinden kaynaklanan trombüslere bağlı olduğundan DVT'nin çeşitli yöntemlerle saptanması PTE tanısında önemlidir. Tanıda en güvenilir yöntem venografidir (18). Uygulaması zor ve olguların %10-20'sinde değerlendirme hataları yapılmasına karşın venografi ve yanı sıra renkli dopler ultrasonografik inceleme derin bacak ve pelvis venelerindeki trombüsü saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyoizotop maddelerle işaretlenmiş fibrinojen testleri ve impedans pletismografisinin bazı kısıtlayıcı tarafları olup belli merkezlerde yapılabilmektedir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin nondiagnostik kaldığı özellikle orta olasılıklı olgularda DVT'nin görüntülenmesi ile PTE varlığı doğrulanabilir.

Laboratuvar Testleri:

Troponin ve natriüretik peptid, akut pulmoner embolisi bulunan hastaların takibinde potansiyel olarak faydalıdır. Fakat bu ölçümlerin hastaların mortalitesi üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yoktur.

Kardiyak troponinler kalp kasına spesifik ve kardiyak myosit hasarı için yüksek oranda duyarlıdır. Akut PTE tanısı alan ve normotansif seyreden hastalardaki troponin T yüksekliği hastane içi mortalite ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (41). Yine benzer şekilde PTE seyrinde kardiyak troponin I yüksekliği sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyojenik şok gelişimi bakımından risk faktörü olarak belirtilmiştir (42). Fakat PTE'de kardiyak troponinlerin seviyelerindeki yükselme akut koroner sendromuna göre daha düşük bir seyir izler ve plazmada çok daha kısa süre yüksek kalır.



B-tip natriüretik peptit (BNP) yüksek ventriküler dolu basıncına yanıt olarak kardiyak ventriküler hücrelerden ve koroner arterlerden salgılanır. BNP ve Pro-B tip NP artmış kardiyak duvar stresi ve miyokardiyal hipoksinin göstergeleridir. Kardiyak troponinler gibi BNP ve Pro-B tip NP, akut PTE zemininde gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunda düzeyleri yükselir. Kalp yetmezliğinin teşhisinde kullanılan BNP'nin alışıla gelmiş "cutoff" değeri 90 pg/mL iken pulmoner emboli ile komlike olan kritik hastalığı bulunan hastalarda BNP'nin prediktif değeri <50 pg/mL olarak tespit edilmiştir (43).

Ventilasyon (V)/Perfüzyon (Q) Sintigrafisi:

V/Q sintigrafisinde genellikle perfüzyon için Tc-99m ile işaretli makroagregat abümin, ventilasyon için ise xenon-133 kullanılır. Non-invaziv bir yöntem olup PTE için yaklaşık %96'lık bir duyarlılığa sahiptir. Gama kamera ile 6 standart planar pozda değerlendirilen akciğerlerde, kapiller blokaj mekanizması ile lokalize olan perfüzyon ajanlarına ait nonperfüze alanlarda ventilasyonun korunduğu akciğer segmentlerini belirlemek, V/Q sintigrafisini yorumlamada esastır. Son yıllarda planar çalışmanın yanısıra tomografik (SPECT) görüntüleme de yapılarak incelenmesi güçlük yaratan her iki akciğerin alt lobları da değerlendirilmektedir. Bu görüntüleme ile subsegmenter lezyonların tespiti de daha güvenle yapılmaktadır.

Perfüzyon normal ise pratik anlamda PTE yoktur. Perfüzyonda anormallik varken bu bölgede ventilasyon normal ise (V/Q uyumsuzluğu) PTE olasılığı yüksektir. Perfüzyon ve ventilasyon aynı bölgede anormal ise (V/Q uyumu) PTE olasılığı düşüktür. V/Q uyumsuzluğu olan bölgede akciğer grafisi normal ise PTE olasılığı yüksektir. Fakat bununla birlikte hastaların çok küçük bir kısmında tanısal V/Q sintigrafisi elde edilir. Tanısal olmayan V/Q sintigrafisine sahip hastaların %33'ünde anjiyografik olarak ispatlanmış PTE tespit edilmiştir (44). Yandaş hastalık olarak sıklıkla V/Q defekti oluşturma bilen farklı akciğer hastalıkları bulunan yoğun bakım hastalarında V/Q sintigrafisinin önemli sınırlamaları vardır. PİOPED, çok merkezli ve geniş kapsamlı bir çalışma olup, altın standart olarak pulmoner anjiyografinin (PA) kabul edildiği akut PTE için V/Q sintigrafisinin tanısal etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır (44). PİOPED çalışmasından elde edilen veriler, önceden kardiopulmoner hastalığa sahip hastaların %43'de ve KOAH gibi daha kompleks altta yatan hastalığı bulunan hastaların %60'da orta derecede olasılığa sahip sintigrafiler görüldüğünü göstermiştir. Pozitif bir perfüzyon scan'ı %95'lik bir pozitif prediktif değere sahipken negatif bir scan %81'lik bir prediktif değere sahiptir (18).

Spiral Bilgisayarlı Tomografi:

Son 10 yılda akut PTE'nin teşhisi için spiral CT anjiyografinin kullanımı oldukça fazla dikkat çekmiştir. Spiral CT şüpheli pulmoner emboli ve ortak akciğer hastalıklı hastalar için

başlangıç testi olarak özellikle cazip gibi görülmektedir. Çünkü bu hastaların yaklaşık %50 sinde perfüzyon sintigrafisi tanısal değildir. Spiral CT'nin diğer bir avantajı potansiyel olarak benzer semptomlara neden olabilen diğer hastalıklar için toraksı değerlendirebilme kabiliyetinde olmasıdır (18). On beş çalışmalık bir meta-analizde, spiral CT'nin duyarlılığının %53 ile %100 ve özgüllüğünün %81 ile %100 arasında olduğu rapor edilmiştir (45). Ancak yüksek kaliteli çalışmalardan yoğun bakım hastaları ve mekanik ventilasyondaki hastalar çıkarılmıştır. Yoğun bakım hastalarında yapılan birkaç çalışmadan biri olan Velmahos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spiral CT ve pulmoner anjiyografi kullanarak belirgin pulmoner parankimal hastalığı bulunan 22 kritik hastalıklı hasta incelenmiş ve anjiyografi ile karşılaştırıldığında santral PTE için %60, bütün PTE için %45 duyarlılık tespit edilmiştir. (46). Çalışmalar arasındaki duyarlılıktaki bu geniş sapma muhtemelen yorumlayanlara, hastanenin deneyimine, teknik faktörlere ve çalışılan popülasyona bağlıdır. Günümüzde elde edilen literatür verileri; spiral CT'nin subsegmental pıhtıların belirlenmesinde tarama testi olarak kullanılmasına müsaade edilecek kadar duyarlı olmadığını ortaya koymaktadır.

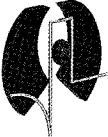
Pulmoner emboli değerlendirilirken alt ekstremitelerdeki derin ven sistemlerinin görüntülenmesi de sıklıkla arzu edilmektedir. Spiral CT venografi minimal ek çalışma zamanı ve radyasyonla herhangi bir ilave kontrast madde gerektirmeden DVT için pelvis ve daha üst kısımların değerlendirmesine de imkan tanır. Bir çalışmada spiral CT venografi femoro-popliteal DVT için ultrasonografi kadar efektif ve %100 duyarlılık ve özgüllükte olduğu rapor edilmiştir (47).

Spiral CT, PTE'nin tanısal değerlendirilmesinin bir parçası olarak düşünülebilir. Fakat yoğun bakım hasta popülasyonunda VTE'nin tanısı için spiral CT'nin faydası açığa kavuşmamıştır. Spiral CT muhtemelen şüpheli PTE için tek başına kullanılmaması gerekir. Fakat prelinik değerlendirme, spiral CT venografi ve ekstremit ultrasonografisi gibi stratejilerle kombine edilerek pulmoner anjiyografi yerine kullanılabilir (18).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):

Manyetik rezonans görüntülemedeki son yıllardaki ilerlemeler bize her iki akciğerlerin, eş zamanlı olarak bilateral alt ekstremitelerin ve mükemmel derecede çözünürlükle inferior vena cava ve pelvik venlerin değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. MR akut ve kronik DVT'nin doğru olarak ayırt edilmesinde ve venografinin non invaziv alternatif olarak akut DVT'nin tespitinde duyarlı gibi görünmektedir (48).

Böbrek yetersizliği ve kontrast maddeye alerjisi bulunan hastalarda Gadolinium kontrast maddesi kullanılarak pulmoner MR anjiyografisi yapılabilmektedir. Pulmoner tromboembolide MR'ın duyarlılığı pıhtının yerleşimi ve büyüklüğüne göre değişir. Segmental ve daha büyük



yerleşimli pıhtıların saptanmasında daha değerlidir. Yoğun bakım hastaları için MR'ın dezavantajları; MR kontrendikasyonları, özellikle mekanik ventilatörle radyolojik ünite transfer ve subsegmental emboli için duyarlılığın iyi olmamasıdır (18).

Pulmoner Anjiyografi:

Günümüzde pulmoner anjiyografi solunum yetmezlikli hastalarda PTE'yi dışlayan veya doğrulayan en güvenilir yöntemdir. Fakat riski olmayan bir yöntem değildir. Solunum yetmezliği (%0.4), böbrek yetmezliği (%0.3) ve transfüzyon gerektiren kanama (%0.2) pulmoner anjiyografiye bağlı ciddi komplikasyonlardır (49). Kontrast madde alerjisi olanda, ciddi pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ve akut miyokard enfaktüsü geçirenlerde yapılmamalıdır.

Tanı koydurucu en önemli bulgusu çapı 3 mm'den büyük damarlarda lümen içi dolma defekti veya damar görüntüsünün ani kesilmesidir. Bölgesel oligemi ve dolma gecikmesi PTE'nin indirekt belirtileri olarak kabul edilmektedir. Pulmoner anjiyografideki normal bulgular PTE tanısını kesinlikle dışlar.

Yeni tanısal noninvaziv tekniklerin gelişmesinden beri pulmoner anjiyografi daha az sıklıkla kullanılmaktadır ve günümüzde genellikle tanısal olmayan V/Q sintigrafisi veya teknik olarak yetersiz spiral CT ve yüksek klinik şüpheli PTE'li hastalarda kullanılmaktadır.

Tanısal Algoritmalar:

Şüpheli VTE'li yoğun bakım hastalarını değerlendirirken ideal olarak güvenilir klinik değerlendirme yöntemlerinin ve non-invaziv görüntüleme tekniklerinin birleştirilmesi önerilmektedir. Fakat maalesef yoğun bakım ünitelerinde şimdiye kadar geçerliliği olan tanımlanmış bir klinik model yoktur. Bununla birlikte tanısal rehber oluşturmak ve terapötik kararlar için oluşturulan tanısal algoritmalarda mevcut bulgu ve semptomlar ile PTE risk faktörlerini temel alan bir preklitik olasılığı birleştirmek mantıklı gibi görünmektedir. Şekil 2 ve 3'de sırasıyla hemodinamik olarak stabil olan ve olmayan kritik hastalığı bulunan hastalarda şüpheli PTE için tanısal algoritmalar önerilmektedir (18).

Yoğun Bakımda VTE'nin Önlenmesi:

Yoğun bakım ünitelerinde özellikle VTE'nin önlenmesine yönelik yapılmış sadece 2 randomize çalışma vardır (50,51). Bu çalışmalarda hem düşük doz heparin (LDUH, 5000 Ü 2x1/gün) hem de düşük moleküler ağırlıklı heparinin (nadroparin 3800 veya 5700 IU/ gün) YBÜ hastalarında asemptomatik DVT'nin azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım hasta grubunun büyük bir kısmını oluşturan genel cerrahi, travma, beyin cerrahi ve medikal hastalar gibi daha izole diğer hasta popülasyonlarında tromboproflaksinin etkileri konusunda elimizde oldukça

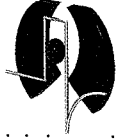
fazla veri mevcuttur. MEDENOX çalışması; medikal hastalarda plasebo ile enoxaparinin iki farklı dozunu (20 mg ve 40 mg günde bir) karşılaştırmıştır (52). 40 mg'lık enoxaparin DVT için %63'lük bir rölatif risk azalması ile daha efektif bulunmuştur. Bu çalışmada akut kalp yetmezliği ve mekanik ventilasyon gerektirmeyen solunum yetmezliği gibi YBÜ ile ilgili 2 hastalık alt grubunda 40 mg enoxaparinin etkisine baktığımızda plaseboya göre akut kalp yetmezliğinde %72, akut solunum yetmezliğinde %75'lik bir rölatif risk azalması tespit edilmiştir. Çoğu YBÜ'de tedavi gören 344 majör travmalı hastada yapılan çift kör randomize çalışmada standart heparin (UFH, 5.000 Ü 2x1 i.v. /gün) ile enoxaparin (30mg 2x1 s.c /gün) karşılaştırılmıştır (53). LDUH ile karşılaştırıldığında LMWH ile DVT'de %30'luk ve proksimal DVT'de ise %58'lik daha iyi risk azalması rapor edilmiştir.

Elastik çoraplar, aralıklı pnömatik kompresyon ve ayak pompaları gibi mekanik yöntemlerin hepsi venöz stazı azaltmaya yöneliktir. Pnömatik kompresyon cihazları veya antiembolik çorapların medikal ve cerrahi YBÜ hastalarında etkilerini inceleyen randomize bir çalışma yoktur. Bununla birlikte pnömatik kompresyon cihazları bazı spesifik YBÜ'si hastalarında test edilmiştir. Çift kör olmayan 422 kişilik bir travma hastasında yapılan çalışmada LMWH ile karşılaştırıldığında pnömatik kompresyon cihazlarıyla daha yüksek DVT oranlarının görüldüğü bildirilmiştir (54). 2551 kardiyak cerrahi hastasında yapılan çift kör olmayan randomize çalışmada ise; UFH ile birlikte pnömatik kompresyon uygulamasının tek başına UFH uygulamasına göre daha iyi olduğu ve UFH ile birlikte pnömatik kompresyon uygulaması ile anlamlı olarak daha düşük PTE geliştiği rapor edilmiştir (55). Antiembolik çoraplardan YBÜ hastalarında yeterli verimi almamızı sınırlayan bir takım faktörler de vardır. Bunlar hastada zaman zaman gelişen ödemler, pozisyonel değişikliğe bağlı çorabın tam oturmaması, çabuk kirlenmesi, çorabın elastikiyetini çabuk yitirmesi gibi.

Aspirin ve diğer trombosit inhibitörleri arteriyel kardiyovasküler korumada önemli bir rol oynamalarına rağmen yoğun bakım hastalarında VTE'nin önlenmesi için yetersizdir. Bu nedenle VTE riskini sahip herhangi bir hasta grubunda tromboproflaksi için tek başına aspirin kullanılması önerilmemektedir (56).

Öneriler:

Bütün yoğun bakım hastalarının tromboemboli açısından risk altında olduğu ve çoğunda proflaksi kullanılması gerektiği bilinmelidir. Tromboproflaksiye başlama zamanı ve seçilecek yöntem için her bir hastanın tromboz ve kanama riski göz önüne alınarak bireysel olarak karar verilmelidir. Genellikle literatürde mekanik proflaksiye göre üstün olduğu gösterilen LDUH veya LMWH tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte yüksek kanama riskine sahip yoğun bakım hastalarında kanama riski azalınca kadar ya tek başına kademeli antiembolik kompresyon çorapları veya pnömatik kompresyon aletiyle birlikte antiembolik çoraplar kullanılmalıdır (Tablo 1).



PTE, pulmoner tromboemboli; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; spiral CT, spiral bilgisayarlı tomografi; V/Q scan, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi; DUS, doppler ultrasonografi; SVK, santral venöz kateterizasyon.

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda VTE profilaksi önerileri (56).

Kanama riski	Tromboz riski*	Profilaksi önerileri
Düşük	Orta	LDUH (heparin, 5000 Ü s.c. günde iki kere) veya LMWH
Düşük	Yüksek	LMWH (4.000-6000 AXa U gün)
Yüksek	Orta	GCS veya IPC_ kanama riski azaldığı zaman LDUH
Yüksek	Yüksek	GCS ve/veya IPC _ kanama riski azaldığı zaman LMWH

* Yüksek riskli hastalar; majör travma veya spinal kord hasarı, majör diz veya kalça cerrahisi veya majör kanser cerrahisi geçiren hastalardır. AXa ; anti-faktör Xa unit, GCS; kademeli kompresyon çorabı, IPC; aralıklı pnömatik kompresyon cihazı, LDUH; düşük doz standart heparin, LMWH; düşük moleküler ağırlıklı heparin

Bir çok invaziv prosedür ve cerrahi işlem için profilaksinin kesilmesine gerek yoktur. Yoğun bakım hastalarında asemptomatik DVT için rutin olarak tarama testlerinin yapılması da maliyet-etkin değildir. Bununla birlikte yoğun bakıma gelmeden önce veya yoğun bakımda iken yeterli profilaksi alamayan seçilmiş çok yüksek riskli hastalarda tek bir proksimal venöz ultrason muayenesi hastaların terapötik (US pozitif) veya profilaktik (US negatif) antikoagülasyon gereksinimini belirleyecektir. Yoğun bakımdan taburcu olan hastaların transfer önerilerinde mutlaka tromboprofilaksi tavsiyelerine de yer verilmelidir. Her YBÜ tromboprofilaksi için yazılı politikalar oluşturmalı ve yeni verilere görede bu politikalarını güncellemelidir (56).

TEDAVİ

PTE'de tedavi iki ana başlık altında incelenebilir.

I- Medikal Tedavi

II-Cerrahi Tedavi

I- Medikal Tedavi

A- Antikoagülan tedavi

B- Fibrinolitik tedavi

A-Antikoagülan Tedavi:

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarına göre PTE'den, özellikle de orta ya da yüksek olasılıklı PTE'den kuşkulaniyorsa, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. İnceleme sonunda PTE tanısından uzaklaşırsa bu tedavi sonlandırılabilir.

Standart (Unfractioned-UFH) Heparin:

Heparin ve deriveleri trombüsün direkt olarak çözülmesine neden olmaz. Fakat endojen fibrinolitik sistemin trombüsün çözülmesine imkan tanırken daha fazla pıhtı formasyonunun oluşmasına engel olur. Yoğun bakım hastalarında akut VTE'nin tedavisi için kullanılan UFH, aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) kontrol değerine göre 1.5-2.5 kat artıracak şekilde intravenöz olarak uygulanır.

UFH'nin kısa yarılanma ömrü ve kolayca etkisinin geri çevrilebilmesi sıklıkla invaziv girişim gereksinimi olan hastalarda tedavi için ideal bir özelliktir. Elli yılı aşkın bir süredir kullanımda olan UFH, antitrombin III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder. UFH 'nin başlangıç dozunun ayarlanmasında ağırlık temelli normogramların kullanılması önerilmektedir. Çünkü trombotik olayın ilk 24 saatinde full antikoagülasyon başarılabilir ise tekrarlama riski artmaktadır (18). American College of Chest Physicians (ACCP) akut venöz embolik hastalığın tedavisi için 80 U/kg'lık bir yükleme dozundan sonra saatte 18 U/kg devamlı infüzyonla aPTT normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde doz ayarlanırken her doz değişiminden 6-10 saat sonra aPTT kontrolü yapılmasını önermektedir (Tablo 2) (57,58). Aktüel vücut ağırlığı bu doz ayarlamasında kullanılmalıdır. Obez hastalarda ise ayarlanmış vücut ağırlığı kullanılması daha mantıklı olacaktır. Uygun aPTT düzeyi için günlük UFH dozu 35.000 U'i aşacak olursa bu durumda heparin direncinden söz edilir. Bu durumda VTE'li hastaların %25'de görülebilmektedir. Bu hastalarda anti-Xa düzeyi ile UFH dozunun ayarlanması önerilmektedir.

Tablo 2. UFH için aPTT ve ağırlık bazlı doz ayarlaması^a (58).

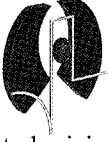
aPTT(sn)	İnfüzyon değişikliği (U/kg/h)	Sonraki işlem	aPTT ölçüm tekrarı
<35 (normalin <1.2 kat)	+ 4	80 U/kg bolus tekrarı	6 saat
35-45 (normalin 1.2-1.5 katı)	+ 2	40 U/kg bolus tekrarı	6 saat
46-70 (normalin 1.5-2.3 katı)	0	0	6 saat ^b
71-90 (normalin 2.3-3 katı)	- 2	0	6 saat
>90 (normalin >3 kat)	- 3	1 saat infüzyonu durdur	6 saat

* Yüksek riskli hastalar; majör travma veya spinal kord hasarı, majör diz veya kalça cerrahisi veya majör kanser cerrahisi geçiren hastalardır. AXa ; anti-faktör Xa unit, GCS; kademeli kompresyon çorabı, IPC; aralıklı pnömatik kompresyon cihazı, LDUH; düşük doz standart heparin, LMWH; düşük moleküler ağırlıklı heparin

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH):

Molekül ağırlıkları 1000 ile 10000 dalton arasında değişen ortalama ise 4000-6500 olan, günümüzde çok sayıda preparasyonları (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Tinzaparin, Ardeparin) kullanımda olan LMWH'lerin UFH'e göre yarı ömürleri daha uzundur. Antikoagülan etkilerini antitrombin III'e bağlanarak ve faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler. LMWH'ler UFH'ni bağlayan proteine daha az bağlanırlar, endotele bağlanmazlar, renal yolla atılırlar, plesentayı geçmezler ve protaminle nötralizasyonları tam değildir. Monitörizasyonu gereksizdir, kanama riski daha azdır, uzun süreli kullanımda osteoporoz riski UFH'e göre çok daha azdır ve heparin aracılı trombositopeniye (HIT) daha az yol açar. Son yıllarda LMWH'in, VTE profilaksisi ve tedavisinde UFH'ne göre kullanımı giderek artmaktadır (18).

Vücut ağırlığına göre ayarlanan subkutan LMWH'nin hemodinamik olarak stabil non-masif PTE'li hastaların



tedavisinde UFH kadar efektif ve emniyetli olduğu gösterilmiştir (59). Non-masif semptomatik veya asemptomatik PTE'nin tedavisinde UFH ile sabit dozda subkutan LMWH'ni karşılaştıran 12 randomize çalışmanın meta-analizinde; tedavinin sonunda ve bundan 3 ay sonra her iki antikoagülanın benzer semptomatik VTE oranına neden olduğu rapor edilmiştir (60). Ancak LMWH ile majör kanama daha az iken UFH ile istatistiksel açıdan fark tespit edilememiştir. Trombosit sayısının UFH ile tedavide her gün LMWH ile iki, üç günde bir monitorizasyonu önerilmektedir.

Oral Antikoagülanlar:

Oral yolla alınan ve barsaktan iyi emilerek karaciğerde metabolize olan warfarin ve türevleri, karaciğerde K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini inhibe ederek ve protein C ve S gibi antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu sınırlayarak etki gösterirler. Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin inaktive olabilmesi için zamana gereksinim olduğundan warfarin akut olarak etki göstermez. Bu nedenle heparin tedavisinin 1. ya da 2. günü warfarinde (5 mg/gün) verilmeye başlanır. En az 5-7 gün birlikte uygulanır. Bilindiği gibi K vitamini antagonistleri ile protein C ve S, K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinden daha hızlı olarak azalmakta ve dolayısıyla geçici bir hiperkoagülabiliteye neden olmaktadır. Bu nedenle warfarinin verilmeye başlandığı ilk günlerde diğer antikoagülanlarla birlikte uygulanması oldukça mantıklıdır. Warfarinde doz ayarlaması protrombin zamanına (PT) ve INR'ye (International normalized ratio) göre yapılır. Bu oranın 2.0-3.0 düzeyinde tutulması gerekir. Ard arda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek warfarinle tedaviye devam edilir. Bazı hastalarda warfarine bağlı aşırı duyarlılık söz konusu olabilmektedir. Warfarin tedavisinin kesilmesinden sonra rekürrens önemli bir klinik problem olduğundan nedeni bilinmeyen venöz tromboembolilerde 6 aydan az olmamak kaydıyla antikoagülasyon yapılması gereklidir (61).

B-Fibrinolitik Tedavi:

Masif PTE'nin tedavisinin başlangıcında kan basıncının stabilizasyonu, koroner kan akımının artırılması ve sağ ventriküler iskeminin minimale indirilmesi üzerine odaklanılmalıdır. İlave oksijen uygulanmalı eğer gerekiyorsa hasta gecikmeden entübe edilerek mekanik ventilasyona bağlanmalıdır. İntravenöz sıvılar dikkatli olarak uygulanmalıdır. Eğer 500-1000 mL izotonik salin uygulanmasından sonra hala dirençli hipotansiyon mevcutsa vazoaaktif ilaçlar uygulanmalıdır. Kardiyak output'ta belirgin bir düşüş varsa norepinefrin tercih edilmelidir. Sağ ventrikül ard yükte artışla birlikte olan kardiyak outputtaki hafif derecede azalmada akımı artırmak için dobutamin kullanılabilir (62). Masif PTE'de terapötik yaklaşım direk olarak fibrinolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve

intrapulmoner arteriyel kateter teknikleri ile embolik yükün azaltılmasını amaçlamalıdır. Fibrinolitik tedavi şiddetli yaşamı tehdit eden akut PE için saklanmalıdır. Hemodinamik instabilitenin (hipotansiyon) eşlik ettiği masif PTE fibrinolitik tedavi için en net endikasyondur. Fibrinolitik tedavi aynı zamanda oksijenasyonun ileri derecede bozulduğu durumlarda da düşünülmesi gerekir.

Fibrinolitik (trombolitik) ajanlar plazma protein plazminojenini direkt ya da indirekt yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisini sağlar. Bu ajanlar akut PTE'de dramatik olarak pıhtının erimesini hızlandırır. Varolan pıhtının bu tedavi ile hızla erimesi sonucu erken dönemde pulmoner kan akımındaki tıkanma hızla ortadan kalkar, akciğer kanlanması yeniden sağlanır, pulmoner arter basıncı düşer ve kardiyojenik şok önlenmiş olur (63). Geç dönemde ise kronik pulmoner hipertansiyonun önü alındığı için yaşam kalitesi yükselir. Trombolitik tedavi aynı zamanda pelvis ve derin bacak venalarındaki trombüsü de erittiğinden PTE nüksü de engellenir.

Günümüzde PTE'de fibrinolitik (trombolitik) ajan olarak streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) kullanılmaktadır. Spesifik FDA onaylı uygulama rejimleri tablo 3 de gösterilmiştir. Fibrinolitik ilaçlar tanıdan sonraki 14 gün içerisinde verilebilir, fakat zaman geçtikçe etkinliğinde azalma meydana gelmektedir. Trombolitik infüzyonu esnasında reoklüzyon klinik bir problem olarak ortaya çıkmadığından heparin kesilmelidir.

Tablo 3. Akut PTE için fibrinolitik tedavi.

Streptokinaz	: 250.000 U intravenöz olarak 30 dakikalık yükleme dozundan sonra 24 saat, 100.000 U/saat infüzyon
Ürokinaz	: 4400 U intravenöz olarak 10 dakika yükleme sonrası 12-24 saat 4400 U/kg/saat infüzyon
Doku-tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA)	: 2 saatlik sürede 100 mg intravenöz infüzyon

Fibrinolitik ajanların uygulama yolu ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Standart veya düşük doz intrapulmoner arteriyel fibrinolitik infüzyonu, pıhtının proksimaline en yakın yerde yüksek ilaç konsantrasyonunu elde etmek için kullanılmasına rağmen çoğu vakada intravenöz tedavinin yeterli olduğu görülmektedir (64). Direkt kateterle intraembolik fibrinolitik tedavi gibi teknikler küçük klinik çalışmalarda kullanılmış fakat elde edilen veriler her hangi bir tavsiye için henüz yeterli değildir (65).

Fibrinolitik tedaviyle ilgili en önemli komplikasyon hemorajidir. Pulmoner anjiyografi ve arteriyel line takma esnasında kanamalar görülebilir. İnvaziv girişimler bu tedavi esnasında mümkün olduğunca azaltılmalıdır. İntrakraniyal kanama en ciddi kanama komplikasyonudur. İnkişal ligamentin üst kısmından igne ile venöz girişim hayatı tehdit eden retroperitoneal kanamaya neden olabilir. Fibrinolitik tedavinin önemli kontrendikasyonları;

- İki ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay, intraspinal veya intrakraniyal kanama veya cerrahi



- Aktif intrakraniyal hastalık (anevrizma, vasküler malformasyon, malignite)
- Altı ay içinde geçirilmiş majör kanama
- Kontrol altına alınmamış hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diastolik >110 mmHg)
- Kanama diyatezi (kronik renal veya hepatik hastalık)
- On gün içinde majör cerrahi, organ biyopsisi, cerrahi doğum
- Yakında geçirilmiş majör veya minör travma (kardiyopulmoner resüsitasyon dahil)
- İnfektif endokardit
- Gebelik
- Hemorajik retinopati
- Perikardit
- Anevrizma

II- Cerrahi Tedavi (Embolektomi):

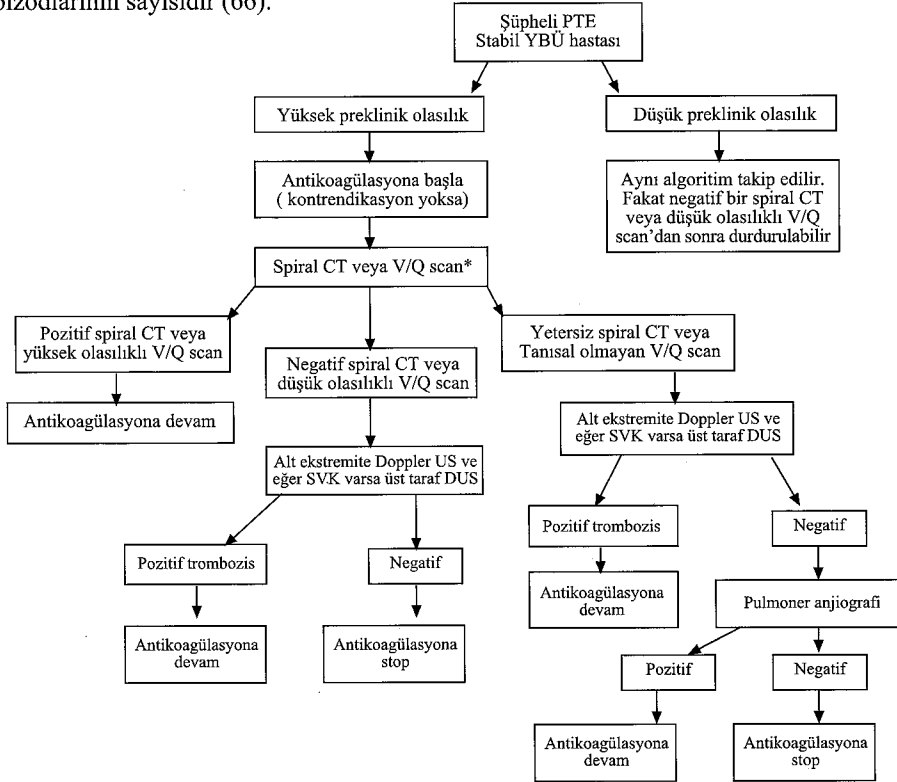
Akut masif PTE'li olgularda trombolitik tedavi kontrendike ise, yoğun medikal tedaviye ve trombolitik tedaviye yanıt vermiyorsa, hasta prognoz açısından yüksek risk grubundaysa kateterle veya cerrahi olarak embolektomi düşünülmelidir.

Amaç; oluşmuş pulmoner emboliyi çıkarmak ve daha sonra vena kava inferiorunda oluşabilecek trombüslerin pulmoner embolizasyon oluşturmamasını önlemektir. Embolektomi işlemi çoğu kez ağır klinik tablosu olan hastalara uygulandığından sonuçlar iyi değildir. Operatif mortalite %20-50 arasında değişmektedir. Mortaliteyi arttıran faktörler; operasyon öncesi resüsitasyon yapılmış olması, ileri yaş, semptomların süresi, PTE epizodlarının sayısıdır (66).

Vena Kava Filtreleri:

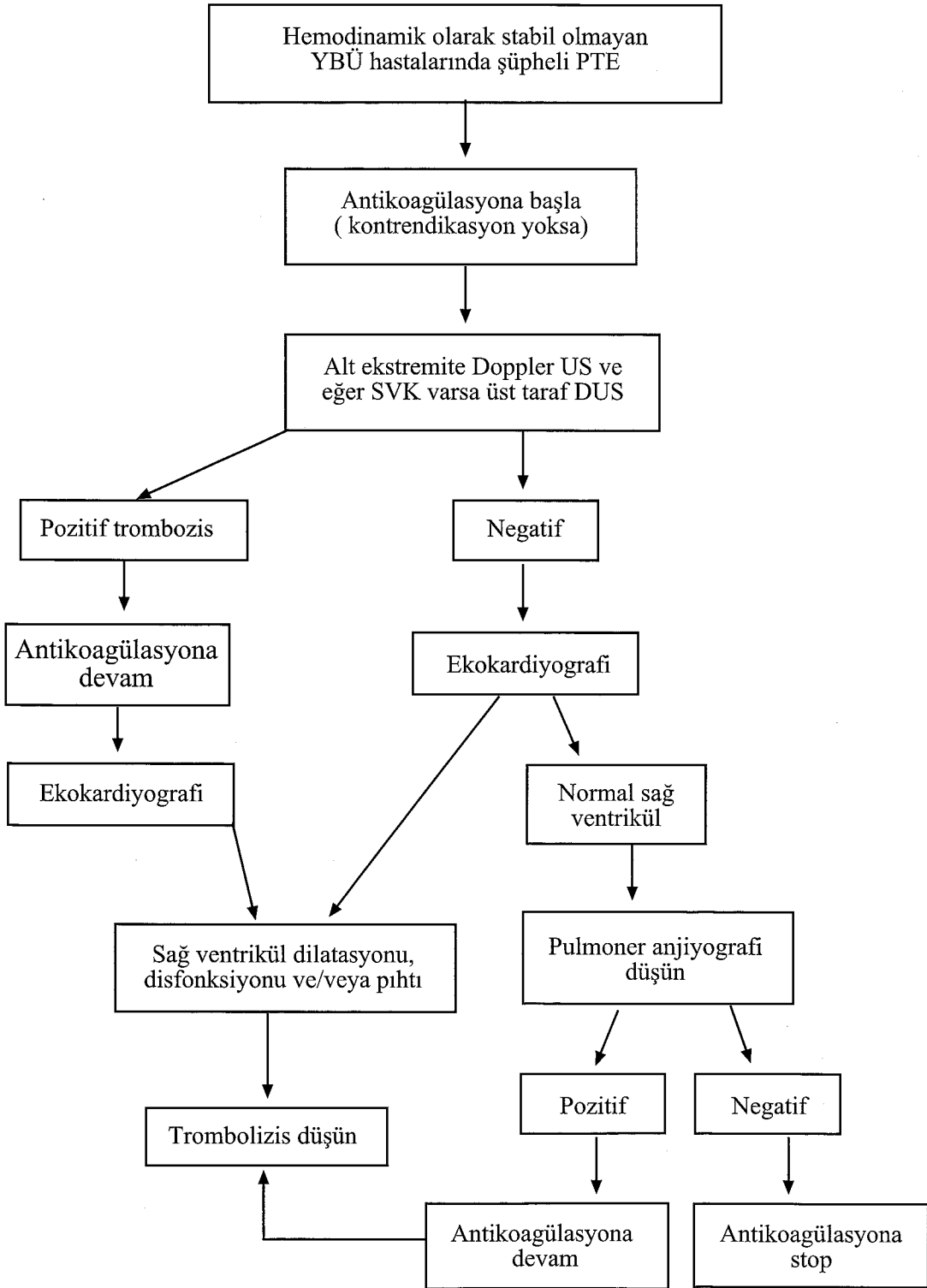
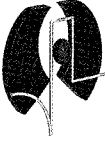
Filtre yerleştirmek için 4 mutlak endikasyon mevcuttur: 1) pulmoner tromboembolisi bulunan ve antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu hastalar; 2) yeterince antikoagülan tedavi almasına rağmen tekrarlayıcı PTE geçiren hastalar; 3) antikoagülan tedavi esnasında majör kanama komplikasyonu geçiren hastalar; 4) derin ven trombozlu sağdan sola kardiyak şanti bulunan hastalar (66). Cerrahi olarak pulmoner embolektomi yapılan hastalar, kardiyak rezervi çok sınırlı DVT'li hastalar, spinal ya da kafa travmalı hastalar ise rölatif endikasyon taşımaktadırlar.

Geçmişte ve günümüzde kullanılan vena kava inferior filtreleri (VCI) üç grupta toplanır: Kalıcı, istenildiğinde çıkarılabilen kalıcı ve geçici filtrelerdir. Bugün için en çok kullanılanları; titanium Greenfield, LGM/Venotech, Simon Nitinol ve Bird's nest filtreleridir. Filtre yerleştirilmesini takiben gelişen PTE insidansı %2-3 arasında rapor edilmektedir (66). Bununla birlikte 400 hastada PTE'nin önlenmesi için tek başına antikoagülan uygulaması ile vena kava filtresi ile birlikte antikoagülan uygulamasını karşılaştıran randomize çalışmada; ilk 12 gün içerisinde PTE insidansı filtre grubunda anlamlı olarak daha düşük (%1.1 e karşı %4.8) bulunmuştur (67). Fakat 2 yıllık takip esnasında bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. Bu nedenle bazı klinisyenler tarafından çıkarılabilir filtrelerin kullanımı önerilmektedir. Halen bir filtrenin diğerine üstünlüğü gösterilebilmiş değildir. Filtre seçimi operatörün tecrübesine ve tercihinine, kullanılacak ekipmanın elde edilebilirliğine bağlı olmaktadır.



Şekil 2. Hemodinamik olarak stabil yoğun bakım hastalarında şüpheli PTE için tanısal algoritma.

PTE, pulmoner tromboemboli; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; spiral CT, spiral bilgisayarlı tomografi; V/Q scan, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi; DUS, doppler ultrasonografi; SVK, santral venöz kateterizasyon; *, spiral CT'ye karşı V/Q scan kararı cihazın mevcudiyetine, yorumlayıcıların tecrübesine ve intravenöz kontrast için kontrendikasyonun bulunup bulunmamasına göre değişir.

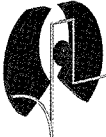


Şekil 3. Hemodinamik olarak stabil olmayan yoğun bakım hastalarında şüpheli PTE için tanısal algoritma. PTE, pulmoner tromboemboli; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; spiral CT, spiral bilgisayarlı tomografi; V/Q scan, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi; DUS, doppler ultrasonografi; SVK, santral venöz kateterizasyon.



KAYNAKLAR

1. Davidson BL (2000) Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in acutely and/or critically ill patients. *Haemostasis* 30:77-81.
2. Mort TC, Yeston NS (1999) The relationship of premortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 27:299-303.
3. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Bere J, et al (2000) Post-mortem examination rate in the ICU: Is it still useful? *Crit Care Med* 28:A78.
4. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 151:933-938.
5. Davis JW, Hoyt DB, McArdle MS, et al (1991) The significance of critical care errors in causing preventable death in trauma patients in a trauma system. *J Trauma* 31:813-819.
6. Hirsh J, Hoak J (1996) Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 93:2212-2245.
7. Schonhofer B, Kohler D (1998) Prevalence of deep-venous thrombosis of the leg in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 65:173-177.
8. Kollef MH, Zahid M, Eisenberg PR (2000) Predictive value of a rapid, semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolic disease. *Crit Care Med* 28:414-420.
9. Marik PE, Andrews L, Maini B (1997) The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 111:661-664.
10. Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ, et al (1981) Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA* 246:1422-1424.
11. Cook DJ, Crowther MA, Meade MO, et al (2005) Prevalence incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 20:309-313.
12. Yang JC (2005) Prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in critically ill patients. *Crit Care Nurs Q* 28:72-79.
13. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, et al (2004) Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma* 56:727-733.
14. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al (1994) A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 331:1601-1606.
15. Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, et al (2002) Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 30:771-774.
16. Cook DJ, Crowther MA, Meade MO, et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical ICU patients: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care Med* 33:1565-1571.
17. Joynt GM, Kew J, Gomersall CD, et al (2000) Deep venous thrombosis caused by femoral venous catheters in critically ill adult patients. *Chest* 117:178-183.
18. Rocha AT, Tapson VF (2003) Venous thromboembolism in intensive care patients. *Clin Chest Med* 24:103-122.
19. Trotter SJ, Veremakis C, O'Brien J, et al (1995) Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 23:52-59.
20. Bozzetti F, Scarpa D, Terno G, et al (1983) Subclavian venous thrombosis due to indwelling catheters: a prospective study on 52 patients. *JPEN* 7:560-562.
21. Becker DM, Philbrick JT, Walker FB (1991) Axillary and subclavian venous thrombosis: prognosis and treatment. *Arch Intern Med* 151:1934-1943.
22. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al (1998) Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 114:207-213.
23. Gemma M, Beretta L, De Vitis A, et al (1998) Complications of internal jugular vein retrograde catheterization. *Acta Neurochir Suppl* 71:320-323.
24. de Moerloose P, Reber G, Perrier A, et al (2000) Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 110:125-129.
25. Kearon C (2003) Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107:122-130.
26. Smulders YM (2000) Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 48:23-33.
27. Wood KE (2002) Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121:877-905.
28. Huet Y, Lemaire F, Burn-Buisson C, et al (1985) Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 88:829-836.
29. D'Alonzo GE, Bower JS, Dehart P, et al (1983) The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 128:170-172.
30. Chermiak V, Hodson WA, Greenfield LJ (1996) Effect of chronic pulmonary artery ligation on pulmonary mechanics and surfactant. *J Appl Physiol* 21:1315-1319.
31. Jandik J, Endrys J, Rehulova E, et al (1993) Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: Angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 27:1076-1083.
32. Azarian R, Wartski M, Colligon M-A, et al (1997) Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 38:980-983.
33. McIntyre KM, Sasahara AA (1974) The hemodynamic and ventricular response to pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17:175-190.
34. Ramzi DW and Leeper KV (2004) DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *American Family Physician* 69:2829-2836.
35. Rodger M, Macropoulos D, Turek M, et al (2000) Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 86:807-809.
36. Johanning JM, Veverka TJ, Bays RA, et al (1999) Evaluation of suspected pulmonary embolism utilizing end-tidal CO₂ and D-dimer. *Am J Surg* 178:98-102.
37. Wiegand UK, Kurowski V, Giannitsis E, et al (2000) Effectiveness of end-tidal carbon dioxide tension for monitoring thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Crit Care Med* 28:3588-3592.
38. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al (2002) Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 40:1475-1478.
39. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, et al (2002) Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 165:345-348.
40. Bova C, Greco F, Misuraca G, et al (2003) Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 21:180-183.
41. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al (2003) Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 123:1947-1952.
42. Mehta NJ, Jani K, Khan IA, et al (2003) Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 145:821-825.



- 43.Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ (2003) Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 107:2545-2547.
- 44.The PIOPED Investigators (1990) Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism:results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263:2753-2759.
- 45.Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL (2000) Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 132:227-232.
- 46.Velmahos GC, Vassiliu P, Wilcox A, et al (2001) Spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in critically ill surgical patients: a comparison with pulmonary angiography. *Arch Surg* 136:505-511.
- 47.Loud PA, Katz DS, Klippenstein DL, et al (2000) Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 174:61-65.
- 48.Evans AJ, Sostman HD, Witty LA, et al (1996) Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging and sonography. *J Magn Reson Imaging* 6:44-51.
- 49.Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al (1992) Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 85:462-468.
- 50.Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al (2000) Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am Rev Respir Crit Care Med* 161:1109-1114.
- 51.Cade JF (1982) High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10:448-450.
- 52.Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al (1999) A comparison of enoxaparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Group. *N Engl J Med* 341:793-800.
- 53.Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al (1996) A comparison of low-dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 335:701-707.
- 54.Ginzburg E, Chon SM, Lopez J, et al (2003) Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 90:1338-1344.
- 55.Ramos R, Salem PK, Pawlikowski MP, et al (1996) The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 109:82-85.
- 56.Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al (2004) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 126: 338-400.
- 57.Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:401-428.
- 58.Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al (1993) The weight-based heparin nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119:874-881.
- 59.Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al (2001) Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 134:191-202.
- 60.Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW (2004) Low molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 140: 175-183.
- 61.Brummel KE, Paradis SG, Branda RF, et al (2001) Oral anticoagulation thresholds. *Circulation* 104, 2311-2317.
- 62.Prewitt RM (1990) Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 18:61-69.
- 63.Goldhaber SZ (1995) Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 16(2):307-320.
- 64.Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H, et al (1988) Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 77:353-360.
- 65.Tapson VF, Witty LA (1996) Massive pulmonary embolism: diagnostic and therapeutic strategies. *Clin Chest Med* 16:329.
- 66.Garcia D, Ageno W, Libby E (2005) Update on the diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Haematol* 131:301-312.
- 67.Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al (1998) A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 338:409-415.